

Naučno-istraživački rad

## HEMORADIOTERAPIJA TUMORA GLAVE I VRATA

*Nermina Kantardžić, Velda Smailbegović, Selma Sokolović*

Klinika za onkologiju Univerzitetskog kliničkog centra Sarajevo

Autor za korespondenciju:  
Nermina Kantardžić  
UKC – Klinika za onkologiju  
Bolnička 25, Sarajevo 71000  
Bosna i Hercegovina  
*n.kantardzic04@fulbrightmail.org*

Lektor za B/H/S: Nudžejma Softić i Zdenka Pejić  
Prevodilac za engleski jezik: Dino Kantardžić

### Sažetak

*Cilj:* I stražiti hemo i radioterapiju i nove terapije sa pametnim lijekovima u tretmanu tumora glave i vrata. Pokazat ćemo i rezultate liječenja pacijenata tretiranih na Klinici za onkologiju u Sarajevu od 2010. do 2014. sa aspekta učestalosti i načina tretmana. *Metode i materijal:* Istražili smo materijale na internetu u vezi sa tretmanima sa hemo i radioterapijom i terapije sa pametnim lijekovima za tumore glave i vrata. U obzir su uzete studije faze II i III istraživanja, kao i preporuke NCI-ja i EORT-a u vezi sa novim standardima tretmana tumora glave i vrata. Na Klinici za onkologiju u Sarajevu tretirano je 480 pacijenata sa tumorima glave i vrata. Većina tretmana je bila radioterapija standardne frakcionacije 2Gy/dan do ukupno 65 do 70Gy. Neki pacijenti primali su i hemoterapiju. *Rezultati:* Cisplatin je najčešće istraživani citostatik tumora glave i vrata. Upotrijebljen istovremeno sa radioterapijom daje bolje rezultate i u lokalnoj kontroli bolesti i ukupnom preživljavanju. Tretman sa tzv. pametnim lijekovima pokazuje slične rezultate u lokalnoj kontroli i preživljenju, ali manje toksiciteta gradus 3/4. Retrospektivna analiza podataka istraživanja na Klinici za onkologiju u Sarajevu pokazuje uvođenje hemo i radioterapija kao novog standarda u liječenju uznapredovalog tumora glave i vrata. *Zaključak:* Preporučujemo istovremenu hemo i radioterapiju za uznapredovali tumor glave i vrata, bilo kao adjuvantnu nakon hirurģije ili kao samostalan tretman. Target-terapija (pametni lijekovi) je dobra opcija za starije pacijente.

**Ključne riječi:** tumor, hemoterapija, radioterapija.

## UVOD

Tumori glave i vrata globalno zauzimaju 6. mjesto po učestalosti u odnosu na sve druge tumore (1). Prema podacima Registra za rak FBiH za 2009. godinu karcinom laringsa je bio na 8. mjestu po učestalosti, a na 10. mjestu po smrtnosti u muškoj populaciji, a ako ubrojimo i ostale tumore ove regije incidenca na našim prostorima pomjera se na 6. mjesto po učestalosti, što odgovara onoj u ostatku svijeta (2). Javlja se 2 puta češće u muškoj populaciji i obično su u vezi sa starijom životnom dobi. Ipak Registar za rak FBiH u 2009. godini karcinom laringsa u muškoj populaciji stavlja ovaj tumor kao 3. najčešći za dobnu skupinu od 45 do 54 godine, a trend pomjeranja prema mlađoj dobi primijećen je i globalno. U preko 90% slučajeva radi se o planocellularnom karcinomu (1-3).

Tumori glave i vrata čine skupinu neoplazmi koji nastaju na različitim tkivima u topografski gledano relativno malom prostoru. Generalno ih dijelimo na:

**Usna šupljina:** uključuje usne, prednje 2/3 jezika, desni, sluznicu obraza i usana, bazu usta i tvrdo nepce.

**Farinks:** uključuje nazofarinks, orofarinks (koji čine meko nepce, korijen jezika, krajnike i zadnji zid usta) te hipofarinks.

**Larinks** – najčešći tumor glave i vrata u muškoj populaciji

### **Paranasalne šupljine i nosne hodnike**

#### **Pljuvačne žlijezde (4)**

Kada govorimo o terapiji tumora glave i vrata do 20. vijeka jedina terapijska opcija bila je hirurgija, iako su rezultati liječenja bili vrlo slabi i vezani sa velikim brojem komplikacija u to vrijeme. Međutim u narednih 100 godina dolazi do revolucije u tretmanu tumora i to ne samo tumora glave i vrata nego i ostalih regija. Snažan i brz razvoj tehnologije dovodi do unapređenja radioterapije koja postaje najčešći oblik liječenja ovih neoplazmi. Uvođenje novih tehnika radioterapije, konformalna radioterapija, Intensity modulated i Image guided radioterapija, krajem 20 vijeka, kao i primjena hemoterapije kao nove terapijske opcije, koja se obično kombinira sa radioterapijom (5-7).

Danas na početku 21. vijeka imamo i nove opcije za liječenje tumore glave i vrata, koja se zove targeted therapy. Ovi lijekovi su razvijeni prije svega zahvaljujući novim saznanjima molekularnih mehanizama i osnovnih puteva patogeneze planocellularnog karcinoma glave i vrata. Otkriveni su načini djelovanja na nivou ćelije, bilo inhibicijom rasta tumorske ćelije i metastaza ili dejstvom na tumorsku mikrosredinu, prije svega vaskularne elemente tumora ili specifične proteine koji regulišu patološke signalne puteve (8, 9).

I pored značajnih unapređenja terapije za tumore glave i vrata ukupno petogodišnje preživljenje za uznapredovalu bolest kreće se između 30 i 40%. Uzrok neuspjeha terapije u preko 90% slučajeva u vezi je sa pojavom lokalnog recidiva. Dakle uspjeh svake terapije može se mjeriti prije svega njenim uspjehom postizanja lokalne kontrole.

Nove terapijske opcije, prije svega konkomitantna polihemoterapija sa radioterapijom i target-terapija u kombinaciji sa hemo i radioterapijom pokazuju obećavajuće rezultate u lokalnoj kontroli bolesti i produženju preživljenja pacijenata sa tumorima glave i vrata.

Cilj ovog rada je istražiti primjenu hemoradioterapije tumora glave i vrata. Takođe u radu će biti prikazane i mogućnosti liječenja novim substancama (pametnim lijekovima) i prikazane završene i studije u toku kojih istražuju primjenu ovih lijekova.

Prikazat ćemo i rezultate retrospektivne analize pacijenata liječenih na klinici za onkologiju oboljelih od tumora glave i vrata, u periodu 2010./2014. sa aspekta učestalosti i vrsta liječenja.

## METODE

Istraživanje primjene hemo i radioterapije, te novih bioloških lijekova, za tumore glave i vrata izvršeno je pretragom interneta. U obzir su uzete randomizirane studije Faze II i III, kao i preporuke NCI-ja i EORT-a nastale na osnovu novih saznanja.

Najčešće i najviše istraživana je monohemoterapija sa cisplatinom u kombinaciji sa radioterapijom u odnosu na samu radioterapiju. Radioterapija ja primjenjivana u standardnom frakcioniranju od 1,8 do 2 Gy dnevno do ukupne doze od 70 Gy kao sama ili uz cisplatin u dozi od 100 mg/m<sup>2</sup> na svake 3 nedjelje. Postoje i istraživanja sa nedjeljnom primjenom cisplatina uz standardnu radioterapiju u dozama od 30 ili 40 mg/m<sup>2</sup> i dnevnim dozama cisplatina od 6 mg/m<sup>2</sup> uz hiperfrakcioniranu radioterapiju do ukupne doze od 77 Gy.

Istraživanja sa drugim citostaticima kao monohemoterapijom uz radioterapiju su rađena sa 5FU, taxanima, carboplatinom, mitomycin C i metotreksatom. Kombinacija cisplatina i 5FU, cisplatina i taxana, cisplatina i tirapazamina, carboplatin i taxani, carboplatin i 5FU su istraživanja koja su komparirala polihemoterapiju u kombinaciji sa radioterapijom u odnosu na monohemoterapiju sa cisplatinom i radioterapijom.

Veliki broj bolesnika sa uznapredovalim tumorima glave i vrata su starije životne dobi i lošeg opšteg stanja pa su kombinirana liječenja na bazi hemo i radioterapije nemoguća u ovoj grupi. Zbog toga je razvoj novih lijekova koji djeluju na

nivou mikrosredine tumora ili na ćelijskom nivou, sa značajno manje nusfekata, otvorio mogućnosti za liječenje ove grupe oboljelih. Kombinacija Cetuximaba i radioterapije u odnosu na samu radioterapiju, kao i gefitinib i bevacizumaba su u toku.

Na klinici za onkologiju u periodu od 2010. do 2014. liječeno je 480 bolesnika sa tumorima glave i vrata. Najčešći oblik liječenja je bila radioterapija u standardnoj frakcionaciji od 2Gy dnevno do ukupne doze od 65 – 70Gy. Kod jednog broja bolesnika primjenjivana je kombinovana hemo i radio-terapija. Hemoterapija je davana kao indukciona polihemoterapija sa cisplatin 100 mg i 5FU 1000mg/iv. na 3 nedjelje sa 2-4 ciklusa, nakon čega je provođena standardna radioterapija i po tom dodatna hemoterapija do ukupno 6 ciklusa. Kod uznapredovale neresektibilne bolesti hemoterapija je davana konkomitantno sa standardnom radioterapijom nedjeljno cisplatin sa dozom od 40mg/m<sup>2</sup>/iv.

## REZULTATI

Radioterapija u liječenju tumora glave i vrata je najčešći oblik terapije. U obzir dolazi u svim stadijima bolesti, može se primijeniti kao samostalna i kurativna gdje npr. za karcinome laringsa stadija I i II ima iste rezultate izlječenja kao i hirurgija. Međutim, najveći značaj ima u liječenju uznapredovalih stadija bolesti gdje se primjenjuje kao jedini oblik terapije ili kao adjuvantno liječenje nakon hirurgije.

Moderna onkologija tumora glave i vrata pored lokalne kontrole bolesti i izlječenja sve više pažnje posvećuje i kvaliteti života oboljelih u smislu očuvanja organa i njihove funkcije.

Opsežni operativni zahvati koji značajno ili potpuno ugrožavaju funkciju organa sve više se napuštaju u korist selektivnih operacija kombiniranih sa radioterapijom da bi se postigao cilj očuvanja organa i njegove funkcije i poboljšao kvalitet preostalog života pacijenta uz dobre rezultate lokalne kontrole i preživljenja.

Eksternalna radioterapija je tehnika koja tretira oboljeli organ i regije limfne drenaže i često je jedini oblik liječenja za uznapredovalu bolest. Nove tehnike radioterapije nastale razvojem tehnologije daju sve bolje rezultate. Prije svega 3D konformalna radioterapija, IMRT i IGRT povećavaju preciznost omogućujući bolju zaštitu zdravih struktura, često podižući ukupni dozu zračenja i na taj način bolju lokalnu kontrolu i ukupno preživljenje (10-12).

Brahiterapija, oblik radioterapije koji tretira lokalni mali i dobro ograničeni tumor daje odlične rezultate liječenja uz očuvanje funkcije. Posebno je značajna u regiji gdje bi hirurgija takvih neoplazmi dovela do značajne mutilacije, kao što je prednje 2/3 jezika, a u kombinaciji sa eksternalnom radioterapijom ima svoje mjesto i u liječenju nazofarinksa i metastatskog procesa na vratu (13, 14).

I pored ovih unapređenja u radioterapiji rezultati ukupnog izlječenja su bili relativno loši, sa oko 60 do 70% lokalnih recidiva i neuspjeha.

Zbog toga se istražuju nove kombinacije liječenja koje uvode hemoterapiju u kombinaciji sa radioterapijom u liječenju ovih bolesnika. U posljednoj deceniji ova kombinirana terapija pokazuje značajno poboljšanje ukupnog preživljenja za oboljele od tumora glave i vrata. Trenutno tri modaliteta liječenja se najčešće koriste.

Prvi pristup je hirurgija praćena adjuvantnom konkomitantnom hemo i radioterapijom, što omogućuje precizan patološki stejdning i identifikaciju visoko rizičnih faktora, te utiče na adekvatan izbor adjuvantne terapije. Ovaj pristup ima i svoja ograničenja, prije svega u očuvanju organa i njegove funkcije (larings karcinoma), te u činjenici da samo ograničeni broj bolesnika sa uznapredovalom bolešću može biti podvrgnut adekvatnom hirurškom zahvatu.

Drugi pristup je konkomitantna hemoradioterapija kao primarni tretman uz hirurgiju kao mogućnost dodatnog liječenja ako je to potrebno. Prednost ovog pristupa je visoki procent očuvanja oboljelog organa i njegove funkcije uz dobre rezultate izlječenja.

Treći pristup podrazumijeva primjenu indukcione hemoterapije nakon koje slijedi lokalni tretman, bilo hirurgijom ili definitivnom radioterapijom. On omogućuje kontrolu eventualnog sistemskog širenja bolesti, smanjenja tumorske mase i primjenu selektirane hirurgije i/ili radioterapije uz očuvanje organa.

Tabela 1. Platina bazirana monohemoterapija versus radioterapija

| Studija                             | Pacijenti           | Prim. Th.                | Adj.Th.      | Tox. G3/4                       | Lok.reg.kont.                                  | Ukup.prež./g  |
|-------------------------------------|---------------------|--------------------------|--------------|---------------------------------|--|---|
| EORTC 2004. (15)                    | 167                 | Hirurgija                | *HRT vs **RT | HRT 41%<br>RT 21%               | HRT 82%<br>RT 69%                              | HRT 53%<br>RT 40% / 5   |
| RTOG 2004. (16)                     | 459                 | Hirurgija                | HRT vs RT    | HRT 77%<br>RT 34%               | HRT 82%<br>RT 72%                              | HRT 65%<br>RT 57.5%/2   |
| Bachaud <i>et al.</i> (1996) (17)   | 83                  | Hirurgija                | HRT vs RT    | HRT 41%<br>RT 18%               | HRT 77%<br>RT 59%                              | HRT 72%<br>RT 46% / 2   |
| Intergroup (2003) (18)              | 510 ca larinks      | HRT vs RT<br>#IHRT/vs/RT | 0            | HRT 77%<br>IHRT 51%<br>RT 47%   | HRT 80%<br>IHRT 64%<br>RT 58%                  | HRT 76%<br>IHRT 74%<br>RT 75% / 2<br>Prez.larinksa<br>88/75/70% |
| Al-Sarraf <i>et al.</i> (1998) (19) | 193 ca nazo-farinks | HRT +PF vs RT            | 0            | HRT 75%<br>RT 50%               | HRT 89%<br>RT 74%                              | HRT 76%<br>RT 46% / 3   |
| Adelstein <i>et al.</i> (2003) (20) | 295                 | HRT vs HRT (PF) vs RT    | 0            | HRT 52%<br>HRT PF 85%<br>RT 50% | Kompl.resp.<br>HRT 41%<br>HRT pf 37%<br>RT 27% | HRT 37%<br>HRTpf 27%<br>RT 23%/3                                |
| Jeremić <i>et al.</i> (2000) (21)   | 130                 | RT \$HFX vs HRT-HFX      | 0            |                                 | HRT 53%<br>RT 27%                              | HRT 46%<br>RT 25%/5   |

U Tabeli 1. su prikazani rezultati osam studija koje su komparirale monohemoterapiju na bazi cisplatina u odnosu na radioterapiju samu. Lokoregionalna kontrola bolesti je u svim studijama bolja kod kombinirane terapije, dok je ukupno preživljenje u šest studija bolje, u dvije bez poboljšanja rezultata za period od 2-5 godina praćenja. Treba napomenuti da je toksicitet Gr  $\frac{3}{4}$  bio veći kod kombinirane terapije

Tabela 2. Monohemoterapija i radioterapija bez platine

| Studija                           | Pacijenti | Hemoterapija                                 | Radioterapija | Ukupno preživljenje |
|-----------------------------------|-----------|--|---------------|---------------------|
| Jeremic <i>et al.</i> (1997) (22) | 53        | Carboplatin<br>25 mg/ m <sup>2</sup> /dn. sa | 70Gy          | 55% 2-god           |
| Lovey <i>et al.</i> (2003) (23)   | 26        | Paklitaxel<br>2 mg/m <sup>2</sup> 3x sed.    | 66–70 Gy      | 46% 2-god           |
| Calais <i>et al.</i> (2004) (24)  | 63        | Docetaxel 20 mg/<br>m <sup>2</sup> sed.      | 70 Gy         | 47% 3-god           |

U Tabeli 2. rezultati monohemoterapije sa drugim citostaticima, takođe, pokazuju superiornije rezultate preživljenja za period od 2-3godine praćenja.

*Tabela 3. Kombinovana polihemoterapija sa radioterapijom*

| Studija  | Hemoterapijska shema   | RT   | Preživljenje  |
|--|--|--|---|
| Brizel <i>et al.</i> (1998) (56 pac.) (25)   | Cisplatin 12 mg/m <sup>2</sup> dnevno, nedelja 1 i 6; 5-FU 600 mg/m <sup>2</sup> dani 1-5 on   | 70 Gy (hiperfrakcionirano)                             | 55% 3-god. Trend ka boljem preživljenju I lokalnoj kontroli   |
| Taylor <i>et al.</i> (1997) (219 pac.) (26)  | Cisplatin 60 mg/m <sup>2</sup> svake 2 nedelje; 5-FU 800 mg/m <sup>2</sup> dani 1-5  | 70 Gy 5 dana/ svake II sedmice                         | 60% 3-god.  |
| Adelstein <i>et al.</i> (2006) (219 pac.) (27)   | Cisplatin 20 mg/m <sup>2</sup> /dani 1-4 nedelja 1 i 4; 5-FU 1,000 mg/m <sup>2</sup> dani 1-4 nedelja 1 i 4  | 70 Gy (1x dnevno ili hiperfrakcionirano)               | 65.7% 5-god.  |
| <b>Cisplatin and paclitaxel</b>  |  |  |   |
| RTOG 97-03 Garden <i>et al.</i> (2004) (60 pac.) (28)  | Cisplatin 20 mg/m <sup>2</sup> sedmično; paclitaxel 30 mg/m <sup>2</sup> sedmično  | 70 Gy  | 67% 2-god. Poboljšano preživljenje u odnosu na cisplatin i 5-FU. Isto preživljenje u odnbusu na FHX shemu |
| <b>FHX ( 5FU+ Hidroksiurea + RT)</b>   |  |  |   |
| RTOG 97-03 Garden <i>et al.</i> (2004) (64 pac.) (28)  | 5-FU 800 mg/m <sup>2</sup> dani 1-5 svake 2 nedjelje; hydroxyurea 1 g 2x dnevno na 5 dan svake 2 nedjelje  | 70 Gy 5 dana svake druge nedjelje                      | 69% 2-god.  |
| <b>Carboplatin and paclitaxel</b>  |  |  |   |
| Carter <i>et al.</i> (2003) (52 pac.) (29)<br>Carboplatin sedmično; paclitaxel 40 mg/m <sup>2</sup> sedmično<br>69.6 Gy (hiperfrakcionirano)<br>63% 2-god. |  |  |   |
| <b>TFHX (paclitaxel, 5-FU, hidroksiurea + RT)</b>  |  |  |   |
| Vokes <i>et al.</i> (2003) (69 pac.) (30)  | Paclitaxel 100 mg/m <sup>2</sup> svake 2 nedjelje; 5-FU; 600 mg/m <sup>2</sup> 1-5 dana svake 2 nedjelje; hydroxyurea 500 mg 2x dnevno na 5 dan svake 2 nedjelje | 70 Gy 5 dana (hiperfrakcionirano) svake druge nedjelje | 77% 2-god. and 70% 3-god. kombinorano sa indukcijom HT  |

U Tabeli 3. rezultati polihemoradioterapije ili polihemoradioterapije uz target-terapiju su značajno bolji u odnosu na samu radioterapiju za periodod 2-5 godina praćenja.

Tabela 4. Target-terapija konkomitantno sa radioterapijom

| Studija                           | Pacijenti | Target terapija  | Radioterapija   | Ukupno preživljenje                                |
|-----------------------------------|-----------|--|---|--|
| Bonner <i>et al.</i> (2006) (31)  | 211       | Cetuximab 400 mg/m <sup>2</sup> prva doza, potom 250 mg sedmično   | 70 Gy   | 62% 2-god i 55% 3-god.                             |
| Cohen <i>et al.</i> (2005) (32)   | 69        | Gefitinib 250 mg dnevno; 5-FU 600 mg/m <sup>2</sup> dani days 1–5 svake 2 nedjelje; hydroxyurea 500 mg 2x dnevno na 5 dan svake 2 nedjelje           | 70–72 Gy 5 dana (hiperfrakcionirano) svake druge nedjelje | 89% 2-god. Kombinirano sa indukcijom HT            |
| Pfister <i>et al.</i> (2006) (33) | 22        | Cisplatin 100 mg/m <sup>2</sup> za vreme 1 i 4 nedjelje; cetuximab 400 mg/m <sup>2</sup> za vrijeme 1 nedjelje, potom 250 mg/m <sup>2</sup> nedeljno | 70Gy  | 76% 3-god. Studija je prekinuta rano zbog 2 smrti. |
| Ming-Hung Hu et al (2014) (34)    | 170       | Hemoradio terapija vs Cetuximab RT   | 70Gy  | 78.5% vs 70.9% 3 god Toks. Gr 3 20% vs 0%,         |

U Tabeli 4. rezultati tri studije kombinirane target-terapije sa radioterapijom ukazuju da je preživljenje bolesnika sa uznapredovalim tumorom glave i vrata komparabilno sa onim koji se postiže kod kombinirane hemo i radioterapije, ali su nusfekti gradus  $\frac{3}{4}$  značajno manji u grupi sa target-terapijom.

Tabela 5. Metaanaliza hemo i radio terapije u odnosu na vremensku shemu hemoterapije

| Hemoth               | Broj studija | Broj pacijenata | RR (95%) confidence interval | P valueae         | Absolutni benefit | Heterogenost  |
|----------------------|--------------|-----------------|------------------------------|-------------------|-------------------|---------------|
| Adjuvantna           | 8            | 1854            | 0.98                         | 0.74              | 1%                | 0.35          |
| Neoadjuvantna        | 31           | 5269            | 0.95                         | 0.10              | 2%                | 0.38          |
| <b>Konkomitantna</b> | <b>26</b>    | <b>3727</b>     | <b>0.81</b>                  | <b>&lt;0.0001</b> | <b>8%</b>         | <b>0.0001</b> |
| Ukupno               | 65           | 10850           | 0.90                         | <0.0001           | 4%                | 0.0001        |



Metaanaliza studija koje su istraživale hemoradioterapiju u odnosu na samu radio-terapiju pokazuje da su najbolji rezultati zabilježeni kada se hemoterapija aplicira konkomitantno sa radioterapijom. Ipak ove rezultate treba uzeti sa oprezom zbog velike heterogenosti studija upravo sa konkomitantnom hemoradioterapijom.

*Tabela 6. Metaanaliza hemoradioterapije u odnosu na samu radioterapiju*

| Vrsta studije                 | Broj studija | Broj pacijenta | Preživljenje/<br>5god | Smanjenje smrtnosti |
|-------------------------------|--------------|----------------|-----------------------|---------------------|
| <b>hemoRT (platina) vs RT</b> | <b>10</b>    | <b>1524</b>    |                       | <b>12%</b>          |
| hemoRT vs RT                  | 8            | 1618           |                       | 11%                 |
| ukupno                        | 18           | 3142           | 53% vs 40%            | 11%                 |

U Tabeli 6. vide se rezultati metaanalize tretmana za tumore glave i vrata koji su komparirali hemoradioterapiju na bazi cisplatina, hemoradioterapije bez cisplatina i same radioterapije koja je pokazala da su rezultati kombiniranog liječenja bolji za praćenje od 5 godina. Rezultati retrospektivne analize bolesnika oboljelih od tumora glave i vrata liječenih na Klinici za onkologiju UKCS u periodu od 2010. do 2014. U ovom periodu liječeno je ukupno 480 bolesnika, od kojih je bilo 20 tumora štitne i parotiroidne žlijezde.

*Tabela 7. Raspored pacijenata po godini dijagnoze i polu*

| Godina      | muškarci   | žene      |
|-------------|------------|-----------|
| 2010        | 95         | 25        |
| 2011        | 82         | 22        |
| 2012        | 82         | 22        |
| <b>2013</b> | <b>52</b>  | <b>10</b> |
| <b>2014</b> | <b>54</b>  | <b>16</b> |
| ukupno      | 365/ 79.4% | 95 /20.6% |

Vidimo da je ukupan broj pacijenata oboljelih od tumora glave i vrata od 2013. gotovo prepolovljen.

Tabela 8. Raspored pacijenata prema starosti

| Dob          | Broj       | %         |
|--------------|------------|-----------|
| 40-49        | 29         | 6.3       |
| 50-59        | 101        | 22        |
| <b>60-69</b> | <b>184</b> | <b>40</b> |
| 70 i više    | 146        | 31.7      |

Najčešća starosna dob je od 60 godina i stariji.

Tabela 9. Raspored pacijenata prema dijagnozi

| Dijagnoza                    | Broj       | %         |
|------------------------------|------------|-----------|
| <b>Karcinom laringsa</b>     | <b>337</b> | <b>73</b> |
| Karcinom usne šupljine       | 51         | 11        |
| Karcinom farinksa            | 44         | 9.5       |
| Karcinom paranazalnih sinusa | 28         | 6.5       |

Najčešći tumor u području glave i vrata je karcinom laringsa.

Tabela 10. Raspored pacijenata prema terapijskom modalitetu po godinama

| Godina:                              | 2010      | 2011      | 2012      | 2013      | 2014      |
|--------------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| <b>Adjuvantna RT nakon hirurgije</b> | 58        | 47        | 45        | 34        | 28        |
| <b>Sama RT</b>                       | 11        | 14        | 23        | 8         | 14        |
| <b>Ukupno:</b>                       | <b>69</b> | <b>61</b> | <b>68</b> | <b>42</b> | <b>42</b> |
|                                      |           |           |           |           |           |
| <b>Indukciona H+RT</b>               | 44        | 34        | 27        | 8         | 9         |
| <b>Konkomitantna H+RT</b>            | 2         | 4         | 9         | 12        | 18        |
| <b>Sama HT</b>                       | 5         | 5         | 0         | 0         | 1         |
| <b>Ukupno</b>                        | <b>51</b> | <b>43</b> | <b>36</b> | <b>20</b> | <b>28</b> |

Najčešći oblik liječenja naših pacijenata je radioterapija, bilo samostalna ili u kombinaciji sa hemoterapijom.

## DISKUSIJA

Pored unapređenja u hirurškim i radioterapijskim tretmanima uznapređovalog malignoma glave i vrata rezultati izlječenja i očuvanje funkcije ostaju nezadovoljavajući. Uvođenje kombinirane hemo i radioterapije za veliki broj tumora ove regije ima centralnu ulogu u liječenju, postizanju lokalne kontrole bolesti i povećanju ukupnog preživljenja i funkcionalnosti.

U prošlosti petogodišnje preživljenje za uznapredovalu bolest se kretalo oko 40%, odnosno za stadij IV bolesti 10-30%, i lokoregionalni recidiv je bio glavni uzrok neuspjeha terapije. Preko 50% bolesnika koji umiru zbog tumora glave i vrata imaju lokalni recidiv kao jedini oblik bolesti, a 90% bolesnika sa udaljenim metastazama ima i lokalni recidiv. Zato je efikasnost bilo kojeg kurativnog pristupa liječenju ovih bolesti mjera uspješnosti postizanja kontrole lokalne bolesti. Molekularni mehanizam hemoradijacije je istraživana u smislu podizanja radiosenzitivnosti tumora, kao i sistemskog djelovanja hemoterapije. Međutim senzibilizacija nije tumorski specifična i utiče i na okolno zdravo tkivo unutar polja radijacije. Kao posljedica ove nespecifičnosti sve istraživačke studije kombinirane hemo i radio terapije su rezultirale povećanjem incidence nusfekata gradus 3/4, sa mukozitisom i dermatitisom kao najprominentnijim problemom. Ovaj porast akutnog toksiciteta je donosio zabrinutost od porasta hroničnih nusfekata koji bi ugrozili kvalitetu života pacijenata. Ohrabrujuće je da su mnogobrojne istraživačke studije pokazale da nema razlike u kasnim posljedicama hemoradijacije na funkcije gutanja i govora u odnosu na radioterapiju samu.

Nadalje, rezultati provedenih studija za uznapredovali tumor glave i vrata koje su komparirale kombiniranu radioterapiju sa hemoterapijom na bazi cisplatina u odnosu na liječenje samom radioterapijom, impliciraju da je kombinirana terapija superiornija i u pogledu lokalne kontrole bolesti i ukupnog preživljenja i da je ova razlika signifikantno bolja u korist hemoradijacije (15-20). Istraživanja hemo i radioterapije bez platine, takođe, ukazuju na bolje rezultate kombiniranog tretmana (21-23).

Uspjeh ovih istraživanja potiče primjenu hemoterapijskih shema sa više citostatika u kombinaciji sa radioterapijom za liječenje tumora glave i vrata. Rezultati ovih istraživanja potvrđuju bolju lokalnu kontrolu i ukupno preživljenje (24-29). Ostaje činjenica da je veliki broj oboljelih od uznapredovalih tumora glave i vrata u starijoj životnoj dobi, često u vezi sa lošim općim stanjem, komorbiditete koji kompliciraju ili onemogućuju primjenu hemoradijacije u tretmanu.

Nova saznanja o ulozi HPV virusa u onkogenezi planocelularnog karcinoma, te posljedičan razvoj target-terapija koje podižu selektivnost i snižavaju procent toksičnih efekata donosi nova oružja u borbi protiv uznapredovalih tumora glave i vrata. Nekoliko provedenih istraživačkih studija u liječenju tumora glave i vrata, koje kombiniraju target-terapiju sa radioterapijom donose ohrabrujuće rezultate (30-34).

Metaanalize nadalje impliciraju da je konkomitantna hemoradioterapija na bazi cisplatina superiornija u odnosu na neoadjuvantni ili adjuvantni pristup, te da smanjuje opasnost od smrtnog ishoda za 12%, što nam daje Evidence base 1 dokaz (35-37).

Svi ovi rezultati doveli su do novih preporuka za liječenje uznapredovalih inoperabilnih tumora glave i vrata koje uključuju tretman kombinirane hemoterapije na bazi cisplatina i radioterapije. Kada govorimo o adjuvantnom tretmanu uznapredovalih tumora glave i vrata koji su prošli hirurško liječenje ostaju mnoge kontroverze. Naime, dvije velike studije EORTC i RTOG, obje objavljene 2004. godine rezultirale su boljom lokoregionalnom kontrolom za oboljele, ali su rezultati ukupnog preživljenja bili bolji samo u EORTC studiji i to za period od tri godine sa poboljšanjem od 3%.

Da li je ovo dovoljan dokaz da preporučimo adjuvantni tretman sa hemoradijacijom? Da, u slučaju mlađih bolesnika dobrog opšteg stanja kod kojih postoje negativni rizikofaktori za recidiv.

Iako jedan mali broj studija koje su istraživale polihemoradioterapiju donose rezultate poboljšanja lokalne kontrole i ukupnog preživljenja, uz tolerabilan toksicitet, postoje mnogobrojna neodgovorena pitanja da bi ovaj tretmanski pristup mogao biti preporučen. Potrebna su nam dodatna istraživanja faze II i faze III koja bi komparirala monohemo i polihemo radioterapiju, sa posebnim osvrtom na kasni toksicitet i kvalitet života bolesnika da bismo mogli donijeti adekvatnu medicinski opravdanu odluku.

Do danas odobreni ili istraživani lijekovi koji spadaju u grupu target-terapije uključuju:

1. Epidermal growth factor receptor (EGFR) monoklonalna antitijela (cetuximab, panitumumab, zalutumumab, nimotuzumab),
2. EGFR tyrosine kinase inhibitori (gefitinib, erlotinib, lapatinib, afatanib, dacomitinib),
3. Vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR) inhibitori (bevacizumab, sorafenib, sunitinib, vandetanib),
4. različite inhibitore drugih ćelijskih signalnih puteva i targeta, uključujući fosfatidylinositol 3 kinase (PI3K)/AKT/mammalian target of rapamycin (mTOR), MET i insulin-like growth factor receptor (IGF-1R).

Provedena istraživanja liječenja uznapredovalog tumora glave i vrata kombinacijom target terapije (cetuximab i gefitinib) sa radioterapijom pokazuju da su rezultati lokalne kontrole i preživljenja slični kombiniranoj hemoradioterapiji, dok su toksični efekti signifikantno manji. Iako još uvijek nemamo dovoljno rezultata, target-terapija sa Cetuximab u kombinaciji sa radioterapijom je preporučena za liječenje bolesnika sa uznapredovalim tumorom glave i vrata starije životne dobi, kod kojih bi hemoradioterapija predstavljala visoki rizik. Veliki broj lijekova koji spadaju u grupu target terapija još uvijek nije dovoljno istražen.

Tretman baziran na molekularnim saznanjima o bolesti, bolji i specifičniji molekularni tumorski markeri koji bi poboljšali individualno kreiranje terapije su, svakako, budućnost u liječenju tumora glave i vrata.

Retrospektivna analiza liječenih bolesnika sa tumorima glave i vrata na UKC-u Sarajevo Klinici za onkologiju je konzistentna sa objavljenim rezultatima drugih istraživačkih studija.

Od ukupnog broja oboljelih 480, najveći broj čine karcinomi laringsa sa 337 pacijenata. U našim rezultatima odnos muškaraca i žena je 4:1, što je u skladu sa rezultatima drugih istraživača, posebno jer je najveći broj oboljelih dijagnostičan kao karcinom laringsa.

Pad broja liječenih na našoj klinici zabilježen od 2013. godine je rezultat otvaranja tri nova radioterapijska centra u Federaciji BiH u Tuzli, Zenici i Mostaru. Najčešća dobna skupina obolijevanja je između 60 i 69 godina starosti, a potom slijede stariji od 70 godina, što opet odgovara rezultatima ostalih istraživača. Kad je riječ o terapijskom modalitetu najveći broj naših bolesnika liječen je kombinacijom hirurgije i adjuvantne radioterapije, 212 bolesnika.

Najčešća kombinirana radioterapija i hemoterapija kod naših pacijenata je bila indukciona hemoterapija 2010. godine, 36,6% bolesnika u odnosu na 1,6% bolesnika koji su tretirani konkomitantnom hemo i radioterapijom. Broj indukci- onih hemo i radioterapija polagano opada u korist porasta broja konkomitantnih hemo i radioterapija. Tako 2014. godine samo 12,8% bolesnika je tretirano ovom shemom, dok je 25,7% bolesnika primilo tretman na bazi konkomitantne hemo i radioterapije. Ova promjena kursa tretmana rezultat je novih saznanja velikih istraživačkih studija u korist konkomitantne sheme.

## ZAKLJUČAK

1. Tumori glave i vrata uznapredovalog stadija bez udaljenih metastaza su ku- rabilni u više od 50% slučajeva.
2. Lokoregionalna kontrola bolesti za uspješno liječenje uznapredovalih tumo- ra glave i vrata je imperativ.
3. Konkomitantna hemoradioterapija je efikasnija od same radioterapije i treba biti primijenjena u primarnom liječenju inoperabilnih tumora glave i vrata.
4. Konkomitantna hemoradioterapija na bazi cisplatina je najviše istraživan tretman.
5. Polihemoterapija ima bolje rezultate kontrole i preživljenja, ali još uvijek nije dovoljno istražena.
6. Postoperativna hemoradioterapija za uznapredovale tumore glave i vrata sa ri- zičnim faktorima za recidiv daje bolje rezultate u odnosu na samu radiotera- piju i treba biti primijenjena u grupi mlađih pacijenata dobrog opšteg stanja.

7. Anti-EGFR terapija u kombinaciji sa radioterapijom je efikasna i dobro se toleriše, te iako nema dovoljno komparativnih rezultata u odnosu na standardnu hemoradioterapiju treba je primijeniti za starije pacijente i pacijente lošeg opšteg stanja.
8. Poticanje pacijenata za učešće u istraživačkim studijama je obaveza svih kliničara koji se bave liječenjem tumora glave i vrata.

### Reference

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin.* 2007;57(1):43-66.
2. Registar za rak FBIH. Sarajevo: Zavod za javno zdravstvo FBIH; 2010.
3. NCI-SEER Survival (1995–2001) Oral Cavity and Pharynx, Larynx. Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) database [<http://seer.cancer.gov/>]. [pristupljeno 19/03/2006].
4. Mušanović M, Obralić N. *Onkologija*. Sarajevo: Bošnjački Institut, Fondacija Adil Zulfikarpašić; 2001. p. 205-28.
5. Seiwert TY, Cohen EE. State-of-the-art management of locally advanced head and neck cancer. *Br J Cancer.* 2005;92(8):1341-8.
6. Vokes EE, Weichselbaum RR, Lippman SM, Hong WK. Head and neck cancer. *N Engl J Med.* 1993;328(3):184-94.
7. Vokes EE, Weichselbaum RR. Measurable impact: multimodality therapy of head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1993;27:481-2.
8. Goerner M, Seiwert TY, Sudhoff H. Molecular targeted therapies in head and neck cancer – an update of recent developments. *Head Neck Oncol.* 2010;2:8.
9. Mendelshon J, Baselga J. Status of epidermal growth factor receptor antagonists in the biology and treatment of cancer. *J Clin Oncol.* 2003;21(14):2787-99.
10. Herrassi MY, Bentayeb F, Malisan MR. Comparative study of four advanced 3d-conformal radiation therapy treatment planning techniques for head and neck cancer. *J Med Phys.* 2013;38(2):98-105.
11. Beadle BM, Liao KP, Elting LS, Buchholz TA, Ang KK, Garden AS, et al. Improved survival using intensity-modulated radiation therapy in head and neck cancers: a SEER-Medicare analysis. *Cancer.* 2014;120(5):702-10. doi: 10.1002/cncr.28372.
12. Yong JH, Beca J, O'Sullivan B, Huang SH, McGowan T, Warde P, et al. Cost-effectiveness of intensity-modulated radiotherapy in oropharyngeal cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2012;24(7):532-8. doi: 10.1016/j.clon.2012.05.010.
13. Shasha D, Harrison LB, Chiu-Tsao ST. The role of brachytherapy in head and neck cancer. *Semin Radiat Oncol.* 1998;8(4):270-81.
14. Strnad V, Lotter M, Kreppner S, Fietkau R. Interstitial pulsed-dose-rate brachytherapy for head and neck cancer-Single-institution long-term results of 385 patients. *Brachytherapy.* 2013;12(6):521-7.
15. Bernier J, Dommenege C, Ozsahin M, Matuszewska K, Lefèbvre JL, Greiner RH, et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med.* 2004;350(19):1945-52.
16. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, Jacobs J, Campbell BH, Saxman SB, et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med.* 2004;350(19):1937-44.

17. Bachaud JM, Cohen-Jonathan E, Alzieu C, David JM, Serrano E, Daly-Schveitzer N. Combined postoperative radiotherapy and weekly cisplatin infusion for locally advanced head and neck carcinoma: final report of a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1996;36(5):999-1004.
18. Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, Pajak TF, Weber R, Morrison W, et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med.* 2003;349(22):2091-8.
19. Al-Sarraf M, LeBlanc M, Giri PG, Fu KK, Cooper J, Vuong T, et al. Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: phase III randomized Intergroup study 0099. *J Clin Oncol.* 1998;16(4):1310-7.
20. Adelstein DJ, Li Y, Adams GL, Wagner H Jr, Kish JA, Ensley JF, et al. An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. *J Clin Oncol.* 2003;21(1):92-8.
21. Jeremic B, Shibamoto Y, Milicic B, Nikolic N, Dagovic A, Aleksandrovic J, et al. Hyperfractionated radiation therapy with or without concurrent low-dose daily cisplatin in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: a prospective randomized trial. *J Clin Oncol.* 2000;18(7):1458-64.
22. Jeremic B, Shibamoto Y, Stanisavljevic B, Milojevic L, Milicic B, Nikolic N. Radiation therapy alone or with concurrent low-dose daily either cisplatin or carboplatin in locally advanced unresectable squamous cell carcinoma of the head and neck: a prospective randomized trial. *Radiother Oncol.* 1997;43(1):29-37.
23. Lövey J, Koroncay K, Remenár E, Csuka O, Németh G. Radiotherapy and concurrent low-dose paclitaxel in locally advanced head and neck cancer. *Radiother Oncol.* 2003;68(2):171-4.
24. Calais G, Bardet E, Sire C, Alfonsi M, Bourhis J, Rhein B, et al. Radiotherapy with concomitant weekly docetaxel for Stages III/IV oropharynx carcinoma. Results of the 98-02 GORTEC Phase II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;58(1):161-6.
25. Brizel DM, Albers ME, Fisher SR, Scher RL, Richtsmeier WJ, Hars V, et al. Hyperfractionated irradiation with or without concurrent chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med.* 1998;338(25):1798-804.
26. Taylor SG 4th, Murthy AK, Griem KL, Recine DC, Kiel K, Blendowski C, et al. Concomitant cisplatin/5-FU infusion and radiotherapy in advanced head and neck cancer: 8-year analysis of results. *Head Neck.* 1997;19(8):684-91.
27. Adelstein DJ, Saxton JP, Rybicki LA, Esclamado RM, Wood BG, Strome M, et al. Multiagent concurrent chemoradiotherapy for locoregionally advanced squamous cell head and neck cancer: mature results from a single institution. *J Clin Oncol.* 2006;24(7):1064-71.
28. Garden AS, Harris J, Vokes EE, Forastiere AA, Ridge JA, Jones C, et al. Preliminary results of Radiation Therapy Oncology Group 97-03: a randomized phase ii trial of concurrent radiation and chemotherapy for advanced squamous cell carcinomas of the head and neck. *J Clin Oncol.* 2004;22(14):2856-64.
29. Carter DL, Seiwert TY, Salama JK, Vokes EE. The chemoradiation paradigm in head and neck cancer. Two year survival for concurrent carboplatin, paclitaxel, and hyperfractionated radiotherapy in unresectable head and neck cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2003;22:2028.

30. Vokes EE, Stenson K, Rosen FR, Kies MS, Rademaker AW, Witt ME, et al. Weekly carboplatin and paclitaxel followed by concomitant paclitaxel, fluorouracil, and hydroxyurea chemoradiotherapy: curative and organ-preserving therapy for advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol.* 2003;21(2):320-6.
31. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Azarnia N, Shin DM, Cohen RB, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med.* 2006;354(6):567-78.
32. Cohen EEW, Haraf DJ, Stenson KM, Blair E, Brockstein BE, Mauer AM, et al. Integration of gefitinib (G), into a concurrent chemoradiation (CRT) regimen followed by G adjuvant therapy in patients with locally advanced head and neck cancer (HNC) – a phase II trial. *J Clin Oncol.* 2005;23(Suppl 16):5506.
33. Pfister DG, Su YB, Kraus DH, Wolden SL, Lis E, Aliff TB, et al. Concurrent cetuximab, cisplatin, and concomitant boost radiotherapy for locoregionally advanced, squamous cell head and neck cancer: a pilot phase II study of a new combined-modality paradigm. *J Clin Oncol.* 2006;24(7):1072-8.
34. Hu MH, Wang LW, Lu HJ, Chu PY, Tai SK, Lee TL, et al. Cisplatin-based chemotherapy versus cetuximab in concurrent chemoradiotherapy for locally advanced head and neck cancer treatment. *Biomed Res Int.* 2014;2014:904341. doi: 10.1155/2014/904341.
35. Browman GP, Hodson DI, Mackenzie RJ, Bestic N, Zuraw L; Cancer Care Ontario Practice Guideline Initiative Head and Neck Cancer Disease Site Group. Choosing a concomitant chemotherapy and radiotherapy regimen for squamous cell head and neck cancer: A systematic review of the published literature with subgroup analysis. *Head Neck.* 2001;23(7):579-89.
36. Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, Designé L. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. *Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer.* *Lancet.* 2000;355(9208):949-55.
37. Bourhis J, Pignon JP, Domenge C. Update of MACH-NC (Meta-Analysis of Chemotherapy in Head & Neck Cancer) database focused on concomitant chemoradiotherapy. *J Clin Oncol.* 2004;22:5505.



## CHEMO RADIOTHERAPY OF HEAD AND NECK TUMORS

### *Abstract*

*Aim:* To explore chemo radiotherapy and targeted therapies in the treatment for tumors of the head and neck. We will show the results of incidence and treatment options for patients treated in the Clinic for oncology in Sarajevo from 2010 to 2014. *Methods and material:* We searched the Internet for treatments with chemo and radiotherapy and targeted therapies in head and neck tumors. We considered studies phase II and III, and proposals of NCI and EORT for new standards in treatment of head and neck tumors. In the Clinic of Oncology Sarajevo we treated 480 patients with head and neck tumors. Most of the treatments were radiotherapy with standard fractionations of 2Gy/day to total dose of 65 to 70Gy. Some patients also received chemotherapy. *Results:* In head and neck tumors Cisplatin is the most often researched chemotherapy. Given concomitantly with radiotherapy it shows better results in both, local control and survival of patients. Targeted therapies show similar results in local control and survival but with less toxicity Grade 3/4. In the Clinic of Oncology in Sarajevo retrospective analysis of results shows that chemo and radiotherapy is the new standard for the treatment of advanced head and neck tumors.

*Conclusion:* We recommend chemo and radiotherapy for advanced head and neck tumors, given either concomitantly, as an adjuvant therapy after surgery, or as a single therapy. Targeted therapies are good for older patients.

**Key words:** Tumors, Chemotherapy, Radiotherapy.