

# Chemotherapie: principes en toepassing bij hoofd-halstumoren

P.H.M. de Mulder, internist-  
medisch oncoloog

**Samenvatting.** Chemotherapie wordt vooral toegepast bij macroscopisch en microscopisch gemetastaseerde vormen van kanker. Cytostatica kunnen vrijwel in alle plaatsen doordringen met uitzondering van de hersenen en de teelballen en werken vooral in op cellen die in deling zijn. Tussen de tumoren bestaan grote verschillen in het percentage delende cellen en dit verklaart voor een deel het verschil in gevoeligheid.

De betekenis van cytostatica bij de behandeling van plaveiselcelcarcinomen in het hoofd-halsgebied is beperkt. Toepassing kan worden overwogen bij recidieven na eerder met chirurgie en radiotherapie behandelde tumoren of indien de tumor bij eerste presentatie te groot is voor curatieve radiotherapie en/of chirurgie.

MULDER DE PHM. Chemotherapie: principes en toepassing bij hoofd-halstumoren. Ned Tijdschr Tandheelkd 1996; 103: 354-7.

Uit de afdeling Medische Oncologie van  
het Academisch Ziekenhuis Nijmegen.

Trefwoorden: Oncologie –  
Chemotherapie – Hoofd-halstumoren

Datum van acceptatie: 25 juni 1996.

Adres: Prof. dr P.H.M. de Mulder,  
Academisch Ziekenhuis Nijmegen,  
Afdeling Medische Oncologie,  
Postbus 9101,  
6500 HB Nijmegen.

## 1 Inleiding

Tot de standaardbehandelingen van kanker die tot genezing kunnen leiden, worden gerekend chirurgie, radiotherapie en in mindere mate de chemotherapie en hormonale vormen van behandeling. De eerste twee behandelingen worden vooral toegepast wanneer sprake is van beperkte ziekte en met lokale behandeling volstaan kan worden. Chemotherapie wordt pas relatief kort op grote schaal toegepast. De waarneming aan het einde van de Tweede Wereldoorlog, toen bij een bombardement op de haven van Napels oorlogsgassen (stikstofmosterdgas) vrijkwamen, dat er beenmergremming en een involutie van het lymfoïde apparaat optraden bij overlevenden, leidde uiteindelijk tot het toepassen van deze middelen bij patiënten met maligne lymfomen. Sindsdien, maar vooral de laatste twintig jaar, heeft het een enorme vlucht genomen.<sup>1</sup>

Chemotherapie wordt vooral toegepast indien er sprake is van microscopisch of macroscopisch uitgezaaide ziekte en het dus noodzakelijk is dat alle delen van lichaam behandeld worden. Chemotherapie bereikt in principe 'alle' plaatsen in het lichaam. Plaatsen waar de chemotherapie niet goed doordringt, de zogenaamde sanctuary sites, zijn het centrale zenuwstelsel – dat wordt afgeschermd door de bloed-hersenbarrière – en de teelbal.

De prognose van patiënten met uitgezaaide vormen van kanker is per definitie slechter omdat er sprake is van een verder voortgeschreden stadium van de ziekte. De bijdrage van chemotherapie aan de genezing van kanker is dan ook beperkt. Men neemt op dit moment aan dat ongeveer 10% van alle vormen van kanker door toepassing van chemotherapie genezen kunnen worden.

De ontwikkeling van chemotherapie berustte in de beginperiode vooral op empirie en is in tweede instantie gerationaliseerd door de toegenomen farmacologische en biologische kennis. Alvorens in te gaan op de mogelijke toepassingen binnen de hoofd-halsoncologie is het zinvol om de basisprincipes van deze behandelmodaliteit te bespreken.

## 2 Cellulaire principes

Chemotherapie is vooral effectief in het doden van cellen indien deze actief delen. De celcyclus kan in verscheidene fasen worden onderverdeeld (afb. 1). Ten eerste wordt de zogenaamde G<sub>0</sub>-fase onderscheiden. Daarin ontplooft de cel geen delingsactiviteit, maar oefent een eindfasefunctie uit of is in rust. De tweede fase is de G<sub>1</sub>-fase; in deze periode worden de

voorbereidingen getroffen om de nucleotiden, de bouwstenen voor het DNA, te vormen die in de daarop volgende S-fase gevormd worden. In de S-fase worden het complete genoom en ook de andere intracellulaire componenten van de cel gedupliceerd. Na een korte, metabool rustiger fase, de G<sub>2</sub>-fase, volgt de feitelijke deling van de cel: de M- of mitose-fase.

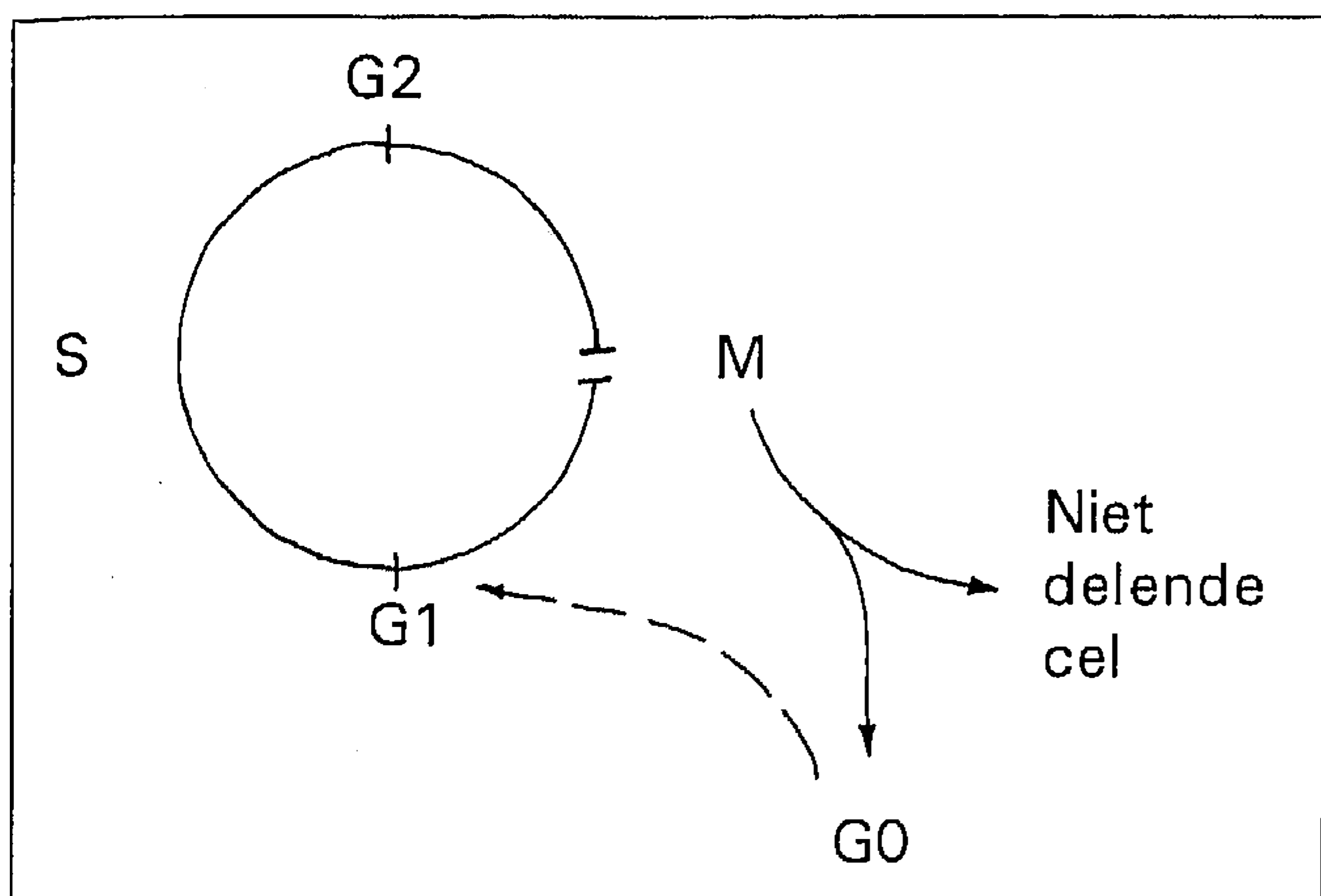
De gehele celcyclus wordt gereguleerd door een groot aantal eiwitten, cyclinen en kinasen genoemd. De cytostatica hebben in het bijzonder invloed op de actieve fasen van de celcyclus zoals de S- en M-fase. Dit houdt in dat die vormen van kanker die een lage groeifractie hebben – dat is het gedeelte van de cellen dat actief aan het delen is ten opzichte van het totaal aantal aanwezige cellen – minder gevoelig zijn voor chemotherapie.

De verdubbelingstijd van tumoren is enerzijds afhankelijk van de proliferatie, dat wil zeggen de aanmaak van nieuwe cellen, en anderzijds van de afbraak of celverlies.<sup>2</sup> Verscheidene tumoren verschillen in dit opzicht. In het algemeen geldt dat de snel groeiende tumoren ook een groter celverlies hebben dan de langzaam groeiende tumoren. Toch wordt het verschil in de verdubbelingstijd in de praktijk vooral bepaald door het verschil in groeifractie. Zo heeft een embryonaalcelcarcinoom een verdubbelingstijd van 27 dagen; de groeifractie wordt geschat op 90% en het celverlies 93%. Voor sommige adenocarcinomen zijn deze getallen 83 dagen, 6% en 71%. De chemosensitiviteit van de eerste tumor is belangrijk groter dan die van de adenocarcinomen.

### 2.1 Herstelvermogen en grootte van de tumor

Het spreekt voor zich dat de normale weefsels eveneens sterk verschillen in groeifractie en celverval. Ook deze weefsels zijn gevoelig voor de schadelijke werking van chemotherapeutica. Het belangrijkste onderscheid tussen tumorweefsel en de gezonde weefsels is hun verschil in herstelvermogen. Indien dit gelijk is, heeft de chemotherapie geen enkel netto effect. Indien dit voor tumoren sterker is dan voor normale weefsels, zal de tumor groeien tijdens chemotherapie en, indien dit minder is, zal de tumor kleiner worden tijdens chemotherapie.

Een volgend aspect is het gegeven dat kleinere tumoren over het algemeen een grotere groeifractie hebben en daarom gevoeliger zijn voor chemotherapie.<sup>3</sup> Dit wordt ook gezien in het afbuigen van de groeicurve van tumoren naarmate ze groter worden. Tevens is het zo dat in het algemeen de groeifractie van metastasen hoger is dan van de primaire tumor.



Afb. 1. De celcyclus. G0=rustende celfase, eindfunctie; G1=voorbereidende fase voor DNA replicatie; S=DNA synthese fase; M=feitelijke celdeling, ontstaan van twee dochtercellen.

## 2.2 Genetische variabiliteit

Een volgend aspect van belang is dat de tumor oorspronkelijk ontstaan is uit een cel. Tijdens de groei van de tumor zal er door de intrinsieke genetische instabiliteit een steeds grotere genetische variabiliteit ontstaan die ook gevolgen kan hebben voor de gevoeligheid van de tumor voor de chemotherapie. Zo zullen tijdens een chemotherapeutische behandeling vooral die tumorcellen worden opgeruimd die gevoelig zijn. De cellen die ongevoelig zijn, zullen meer ruimte krijgen en verdwenen cellen gaan vervangen. De aanwezigheid van tumorcellen die ongevoelig zijn voor chemotherapie neemt vaak toe in de tijd en indien de tumor groter is. Dit gegeven pleit voor een behandeling zo vroeg mogelijk in het ontstaan van kanker.<sup>4</sup>

## 2.3 Intrinsieke gevoeligheid

Er bestaat een grote individuele variatie in gevoeligheid van tumoren voor de verscheidene cytostatica. Deze zogenaamde intrinsieke gevoeligheid is van groot belang. Voor alle cytostatica geldt dat er een sigmoïdale dosis-responsrelatie bestaat. Dat wil zeggen dat in het lineaire, veelal steil verlopende, gebied een hogere dosis een duidelijk beter effect geeft. Bij zeer hoge doseringen en zeer lage doseringen is er sprake van vlakke curve. Men kan zich voorstellen dat voor zeer gevoelige tumoren de helling van het lineaire stuk van deze dosis-responscurve steiler is, dan voor ongevoelige tumoren. Bovendien kan men zich voorstellen dat, indien men qua dosering in het steile deel van de curve zit, een dosisverhoging een zinvol beter effect kan geven. Bij een vlakke curve is dit effect veel minder duidelijk. Tegen deze achtergrond is het dan ook te begrijpen dat de cytostatica in de kliniek in de hoogst mogelijke dosering worden toegediend en dat de hoogte van de dosering bepaald wordt door de tolerantie van het gezonde weefsel.

## 2.4 Bepalen van de dosis

Het bepalen van de dosis geschiedt in opeenvolgend klinisch onderzoek. Op basis van dierexperimentele gegevens wordt de opstapdosis bij de mens bepaald. In een zogenaamd fase I onderzoek wordt vervolgens via een schema van opklimmende doseringen de maximaal tolereerbare dosis bepaald. Deze wordt daarna in een fase II onderzoek op zijn klinische effectiviteit, in de zin van percentage antitumorrespons, getest.

## 2.5 Synergisme

Cytostatica hebben verschillende aangrijpingspunten en verschillende nevenwerkingen. Hiervan wordt gebruik gemaakt bij het combineren van verschillende cytostatica. Het blijkt in het laboratorium en de klinische praktijk dat een combinatie van geneesmiddelen, die op zichzelf activiteit tegen de tumor tonen, effectiever is dan de geneesmiddelen afzonderlijk. Soms is dit zelfs meer dan de optelsom van effecten en spreekt men van synergisme van deze middelen. Belangrijk bij het combineren is dat de middelen afzonderlijk adequaat gedoseerd kunnen worden, ze een verschillend aangrijpingspunt hebben en verschillende nevenwerkingen hebben. Bijvoorbeeld, het combineren van een sterk beenmergremmend middel, zoals doxorubicine, met vincristine of bleomycine dat dit nauwelijks doet, is zinvol.

## 2.6 Log-kill beginsel

Een laatste begrip dat gekend moet worden is het log-kill beginsel.<sup>5</sup> Dat wil zeggen, dat bij ieder kuur een gelijk percentage aan prolifererende cellen gedood wordt. Een cytostaticum kan bijvoorbeeld één log-kill bewerkstelligen. Dat wil zeggen dat  $10^9$  delende cellen na 1 kuur teruggebracht zijn tot  $10^8$  cellen. Dit is een reductie van 90%. Na in deze situatie 6 kuren gegeven te hebben, resteren er nog altijd 1000 tumorcellen. Dit aantal is met de huidige klinische diagnostische middelen niet te detecteren, maar zal uiteindelijk aanleiding geven tot het opnieuw zichtbaar worden van de tumor. Tegen deze achtergrond is het te begrijpen dat, nadat alle zichtbare tumor verdwenen is, de chemotherapie toch moet worden gecontinueerd indien dit mogelijk is.

## 3 Indeling van cytostatica

Cytostatica kunnen op basis van hun werkingsmechanisme ingedeeld worden in een aantal groepen.<sup>6</sup> Zo onderscheiden we de antimetaboliëten, alkylerende middelen, topoisomerase remmers en natuurlijke producten zoals de antibiotica, epipodophylotoxinen en vincaloiden.

### 3.1 Antimetaboliëten

Antimetaboliëten zijn verbindingen die gelijk op de natuurlijke bouwstenen van eiwitten en nucleïnezuren. Door hun specifieke interactie met de DNA-synthese zijn het middelen die vooral in S-fase van de cyclus actief zijn. De meest bekende voorbeelden zijn 5-fluorouracil – dat verwantschap toont met het natuurlijk voorkomende uracil –, methotrexaat dat verwantschap toont met het folinezuur en de vorming van thymine, een DNA bouwsteen, remt. Andere bekende stoffen uit deze groep zijn 6-mercaptopurine en cytosine arabinoside.

### 3.2 Alkylerende middelen

Alkylerende middelen zijn middelen die één of meer reactieve, alkylerende, groepen bevatten die verbindingen aangaan met DNA-basen waardoor cross-links ontstaan die de normale functie van het DNA verstoren. Voorbeelden van dergelijke cytostatica zijn cyclofosfamide en ifosfamide. Cisplatine en dacarbazine hebben ook het vermogen cross-links te vormen. Dit berust echter niet op de aanwezigheid van alkylerende groepen.

### 3.3 Natuurlijke producten

Tot de groep van natuurlijke producten worden gerekend de antibiotica die, evenals de voor infectieziekten ontwikkelde antibiotica, geïsoleerd zijn uit schimmels. Ook deze stoffen gaan reacties aan met het DNA en RNA doordat zij zich voegen tussen de beide DNA-strengen, intercalatie genaamd. Bekende cytostatica uit deze groep zijn doxorubicine en bleomycine. Ander natuurlijke producten zijn de epipodophytoxinen en plantalkaloïden die vooral invloed uitoefenen op de kerndeling doordat zij zich binden aan het tubuline, het eiwit waaromheen de chromosomen zich tijdens de kerndeling ontwikkelen. De kerndeling wordt hierdoor niet voltooid en de cel gaat ten gronde. Voorbeelden van stoffen die op het tubuline werken zijn etoposide, vincristine en ook de taxanen.

### 3.4 Resistentie

Er zijn vele oorzaken aan te voeren waarom tumoren onvoldoende reageren op chemotherapie. De belangrijkste zijn het voorkomen van resistentie, hetzij primair hetzij verkregen tijdens de behandeling.<sup>7</sup> De bekendste vorm is de zogenaamde multiple drug resistentie die gerelateerd is aan de aanwezigheid van een membraanpomp het p-glycoproteïne. Deze pomp is in staat om een grote variëteit aan stoffen, maar in het bijzonder de zogenaamde natuurlijke producten, uit de cel te pompen waardoor deze niet werkzaam zijn. Op sommige structuren in ons lichaam komt deze pomp van nature voor zoals in de proximale tubuluscellen van de nier, het darmepitheel, etc. Er bestaan naast deze pomp nog andere detoxificerende systemen die een rol spelen bij het optreden van resistentie tegen chemotherapie. Daarnaast spelen celkinetische invloeden, zoals eerder genoemd, een rol (hoge of lage groeifractie) en de bereikbaarheid van de tumor (hersenen, teelballen) maar ook onvoldoende vascularisatie van de tumor en farmakokinetische eigenschappen van cytostatica zoals halfwaardetijd en distributie.

## 4 Toepassing van chemotherapie bij hoofd-hals-tumoren

### 4.1 Adjuvant en neo-adjuvant

De toepassing van chemotherapie kan curatief of palliatief zijn. Het laatste houdt in dat toepassing van cytostatica leidt tot levensverlenging en/of symptoomverlichting.

Curatieve toediening kan geschieden in een adjuvante setting, dat wil zeggen nadat er een in opzet curatieve lokale behandeling heeft plaatsgevonden, of neo-adjuvant dat wil zeggen voorafgaande aan een in opzet curatieve lokale behandeling. In beide gevallen wordt gebruik gemaakt van het gegeven dat kleine tumorhaarden beter reageren op chemotherapie.

Tot slot kan chemotherapie samen met radiotherapie gegeven worden, waarbij het effect van de radiotherapie versterkt wordt door de werking als radiosensitizer. Dat wil zeggen dat de chemotherapie de tumorcellen gevoeliger maakt voor de radiotherapie.

In dit overzicht wil ik me beperken tot de plaveiselcelcarcinomen van het hoofd-halsgebied omdat dit het meest voorkomende histologische type is in deze regio. De enige bewezen curatieve behandelingsmethoden voor deze tumor zijn de radiotherapie en/of chirurgie. Alhoewel plaveiselcelcarcinomen op zich gevoelig zijn voor chemotherapie, is de rol van deze behandeling beperkt.<sup>8</sup>

### 4.2 Palliatie

Chemotherapie wordt toegepast, indien er een recidief optreedt na eerdere radicale chirurgie in combinatie met radiotherapie of indien er bij eerste presentatie reeds uitzaaiingen op afstand aantoonbaar zijn. De toepassing is hierbij zuiver palliatief. In een gerandomiseerd onderzoek is er overlevingsvoordeel gevonden ten opzichte van een groep die in het geheel niet behandeld werd. In deze situatie is er tot op heden geen voordeel gevonden voor het toepassen van combinatiechemotherapie ten opzichte van monotherapie. De mediane overleving is ongeveer 6 maanden. De meest gebruikte geneesmiddelen zijn methotrexaat, cisplatinum, 5-fluorouracil, bleomycine en vincristine. De meest gebruikte combinatie is cisplatine samen met 5-fluorouracil. De respons-percentages variëren van 11-79% met een compleet remissie-percentage variërend van 0-27%. De hoge remissie-percentages worden alleen gevonden indien de patiënten niet voorbehandeld zijn.

Het niet geven van cytostatica in deze situatie is eveneens een optie. Het spreekt voor zich dat een optimaal ondersteunende behandeling met pijnstillers en antibiotica wel geïndiceerd is.

Indien patiënten niet eerder zijn behandeld met chirurgie en of radiotherapie worden er met combinatiechemotherapie respons-percentages tot 80% beschreven. Tot op heden is er echter geen 'impact' op de totale overleving gevonden bij het toepassen van deze vorm van behandeling. Wel is het duidelijk dat patiënten die reageren op de behandeling een veel betere prognose hebben.

Op basis van voornoemde gegevens kan het geven van chemotherapie met als doel een verlenging van de overleving voorafgaande aan een lokale behandeling niet als standaard aanbevolen worden. In veel studies zijn onvoldoende aantallen patiënten onderzocht om overigens kleine verschillen in overleving aan te tonen.

Een tweede manier om patiënten, die zich presenteren met in feite lokaal incurabele tumoren, te behandelen is het toepassen van chemotherapie tegelijk met radiotherapie. Met name cisplatinum, 5-fluorouracil en bleomycine zijn in deze context toegepast. De methode is toepasbaar en enige studies laten een overlevingsvoordeel zien voor de combinatie ten opzichte van radiotherapie alleen.<sup>9</sup> Over het algemeen zijn de bijwerkingen van deze behandeling groter dan bij de conventionele radiotherapeutische behandeling.

Adjuvante chemotherapie is eveneens toegepast maar tot op heden is er geen duidelijk overlevingsvoordeel gevonden. Wel is er een verminderde incidentie van metastasen op afstand aangetoond. Het lokale probleem was echter onvoldoende behandeld met deze combinatie.<sup>10</sup>

### 4.3 Orgaansparing

Een laatste toepassing van chemotherapie in het hoofd-halsgebied is de mogelijkheid van orgaansparing. Een grote gerandomiseerde studie bij patiënten met een stadium III en IV larynxcarcinoom liet zien dat op geleide van de respons op de combinatie cisplatine en 5-fluorouracil in 64% van de patiënten de larynx behouden kon worden zonder dat dit een negatief effect had op de overleving.<sup>11</sup> Deze benadering is ook toegepast bij het hypopharynxcarcinoom en de voorlopige resultaten laten ook hier zien dat een goede respons op chemotherapie de mogelijkheid geeft de larynx en daarmee de stem te behouden.

Voor de verbetering van de prognose van lokaal uitgebreide tumoren zal betere chemotherapie noodzakelijk zijn. Nieuwe middelen zoals de taxanen worden voor deze indicatie nu bestudeerd.

## 5 Conclusie

Concluderend kan gesteld worden dat chemotherapie als standaard behandeling bij het hoofd-halscarcinoom op zijn best een zeer bescheiden plaats heeft. Verder klinisch onderzoek is noodzakelijk om de vooruitzichten van patiënten met een ver gevorderd stadium van de ziekte te verbeteren.

## Literatuur

- 1 De Vita VT. The evolution of therapeutic research in cancer. *N Engl J med* 1978; 298: 907-10.
- 2 Bresciani F, Paoluzi R, Benassi M. Cell kinetics and growth of squamous cell carcinoma in man. *Cancer res* 1974; 34: 2405-15.
- 3 Goldie JH. Scientific basis for adjuvant and primary (neo-adjuvant) chemotherapy. *Semin Oncol* 1987; 14: 1-7.
- 4 Goldie JH, Coldman AJ. A mathematic model for relating drug sensitivity of tumors to the spontaneous mutation rate. *Cancer Tr Rep* 1979; 63: 227-36.
- 5 Vita de VT. Principles of chemotherapy. Vita de VT, Hellman S, Rosenberg SA, editors. In: *Cancer: Principles and practice of oncology*. Philadelphia: Lippincott, 1993: 4th edition 280.
- 6 Chemotherapeutic drugs. Perry MC, editor. In: *The chemotherapy source book*. Williams & Wilkins, 1992. 286-497.
- 7 Gottesman MM. How cancer cells evade chemotherapy: sixteenth Richard and Hinda Rosenthal foudation award lecture. *Cancer Res* 1993; 53: 747-54.
- 8 Vokes E, Weichselbaum RR, Lippman SM, Hong WK. Head and neck cancer. *N Engl J Med* 1993; 328: 184-94.
- 9 Jacobs C, Makuch R. Efficacy of adjuvant chemotherapy for patients with resectable head and neck cancer: a subset analysis of the head and neck contracts program. *J Clin Oncol* 1990; 8: 838-47.
- 10 El-Sayed S, Nelson N. Adjuvant and adjunctive chemotherapy in the management of squamous cell carcinoma of the head and neck region: A meta analysis of propsective and randomized trials. *J Clin Oncol* 1996; 14: 838-47.
- 11 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* 1991; 324: 1685-90.

## Summary

### THE POSSIBLE ROLE OF CHEMOTHERAPY IN THE TREATMENT OF HEAD AND NECK CANCER

Key words: Oral oncology – Chemotherapy – Head and neck cancer

Chemotherapy is a rational treatment modality when microscopic or macroscopic disease is present. Cytotoxic agents can penetrate in all tissues in the body with exception of brain and gonads. They predominantly affect dividing cells. The role of chemotherapy in squamous cell carcinoma in the head and neck area is limited. Indications where chemotherapy can be considered are recurrence after previous surgery and/or radiotherapy and tumours that are not amenable for curative surgery and/or radiotherapy at first presentation.