

CHEMOTERAPIA NÁDOROV HLAVY A KRKU

Dagmar Sorkovská

Interná klinika OÚSA, Bratislava

Karcinómy hlavy a krku (KHK) sú časté nádory s celosvetovým počtom viac ako 650 000 nových prípadov ročne. Väčšina pacientov sa nachádza v pokročilom (III. a IV. štádiu) ochorenia. Veľmi dôležitý je multidisciplinárny prístup, zvlášť u pacientov s inoperabilným ochorením alebo u pacientov vhodných pre zachovanie funkcie orgánu. Optimálny chirurgický výkon a plná dávka rádioterapie sú základom liečby. U pacientov s neresekovateľnou chorobou je štandardnou liečbou chemorádioterapia na báze platiny. Výsledky nedávnych štúdií s uvedením sekvenčnej indukčnej chemoterapie s taxánmi a chemorádioterapie ukázali povzbudivé zlepšenie liečebných odpovedí, prežívania a času do progresie. V súčasnosti je oblasťou intenzívneho skúmania úloha a optimálne začlenenie molekulárno-cielených liekov do štandardných liečebných postupov. Či môže karboplatina nahradiť cisplatinu v chemorádioterapii na báze platiny a či chemorádioterapia na báze platiny bude nahradená novou a efektívnejšou liečbou s molekulárno-cielenými liekmi, sú veľmi dôležité otázky v súčasnosti. Odpovede môžu priniesť len nové randomizované štúdie fázy III, z ktorých niektoré už prebiehajú.

Kľúčové slová: karcinómy hlavy a krku, chemoterapia, chemorádioterapia, cielená liečba.

CHEMOTHERAPY OF THE HEAD AND NECK TUMORS

Head and neck carcinomas (HNC) are frequently occurring tumors, with more than 650 000 new cases each year worldwide. The majority of patients presents with advanced (stage III and IV) disease. Multidisciplinary approach is very important, especially for those patients with inoperable disease or those designated to organ preservation. Optimal surgical resection and full dose radiotherapy are the cornerstone of treatment. Standard treatment for patients with unresectable disease is platinum-based chemoradiotherapy. The results of recent studies that evaluated sequential induction chemotherapy including taxanes and chemoradiation have shown encouraging improvement of response rate, survival and time to progression. Now, the role and optimal integration of molecular-targeted agents into standard treatment modalities is an area of intensive investigation. Whether carboplatin may substitute for cisplatin in platinum-based chemoradiotherapy and whether platinum-based chemoradiotherapy will be substituted by a new and more effective treatment involving molecularly targeted agents, are very important questions now. The answers will only be given by new randomized phase III trials, some of them are ongoing.

Key words: head and neck carcinomas, chemotherapy, chemoradiotherapy, targeted agents.

Onkologie, 2007; 1 (2): 55–60

Úvod

Celosvetová incidencia KHK je viac ako 650 000 prípadov ročne, čo predstavuje asi 6 % všetkých zhubných nádorov na svete (1, 2). Najčastejším histologickým typom je skvamocelulárny (spinocelulárny) karcinóm (SCKHK).

Incidencia KHK v Slovenskej republike (SR) je u mužov 31,3 na 100 000 obyvateľov (1 003 prípadov ročne), u žien 3,1 na 100 000 obyvateľov (127 prípadov ročne). V SR je incidencia KHK jednou z najvyšších v Európe (3).

Prežívanie pacientov s KHK závisí od viacerých faktorov, najdôležitejšími sú štádium choroby, výkonnostný stav pacienta, komorbidita. 5-ročné prežitie je v I. štádiu 91 %, v II. štádiu 77 %, v III. štádiu 61 %, vo IV. štádiu 32 %, v IVb. štádiu 25 % a v IVc. štádiu menej než 4 % (4). Väčšina týchto nádorov sa manifestuje ako lokálne alebo lokoregionálne pokročilé ochorenie. Najčastejšou príčinou úmrtia je lokálna recidíva, komorbidita, u menšieho počtu dochádza k vzniku vzdialených metastáz najmä v pľúcach, kostiach alebo v pečeni. Vyliečení pacienti sú vystavení riziku sekundárnych, dokonca aj terciárnych malignít.

V posledných rokoch dochádza k výrazným zmenám v liečebných možnostiach KHK. V chirurgii sú to rekonštrukčné operácie a nemutilujúce po-

stupy, v rádioterapii nové frakcionálne režimy, zlepšenie plánovania a IMRT (*intensity modulated radiotherapy*).

Chemoterapia KHK

Aj chemoterapia (CHT) sa stala súčasťou multidisciplinárneho prístupu v liečbe KHK. Metaanalýzy štúdií hodnotiacich účinnosť jednotlivých typov CHT nádorov hlavy a krku publikované Bourhisom a Pignonom v rokoch 2001 a 2004, boli aktualizované tohto roku s týmito závermi: Od roku 1965 doteraz bolo hodnotených 87 randomizovaných klinických štúdií s počtom 16 665 pacientov liečených CHT, ktorí boli prevažne v III. a IV. štádiu ochorenia, medián ich sledovania bol 5,5 roka. Absolútny prínos CHT na celkové prežívanie je 4,4 % v 5. roku sledovania. Nepotvrdil sa žiadny benefit samostatnej adjuvantnej CHT. Neoadjuvantná CHT poskytuje len 2 % absolútny prínos v 5-ročnom prežívaní. Konkomitantná chemorádioterapia (CHT + RAT) má najväčší význam – 8 % absolútne zlepšenie celkového prežívania v 5. roku. Neboli rozdiely medzi použitím monoterapie (HR 0,84) a kombinovanej CHT (HR 0,77), najlepšie výsledky sa dosiahli chemoterapiou na báze platiny (HR 0,75 vs. 0,86). Efekt CHT na prežívanie signifikantne klesal so stúpajúcim vekom pacientov. Pacienti starší ako 70 rokov nemali be-

nefit z CHT. Zaznamenal sa trend nižšej liečebnej odpovede pri nádoroch hypofaryngu v porovnaní s nádormi orofaryngu (1, 5, 6). Štúdie, ktoré priamo porovnávali indukčnú CHT s následnou RAT a konkomitantnú CHT + RAT potvrdili, že konkomitantná chemorádioterapia je účinnejšia, ale nie signifikantne. Tieto metaanalýzy majú viaceré limity – chýba v nich hodnotenie toxicity, v databáze neboli zahrnuté indukčné režimy s taxánmi. Tri veľké randomizované štúdie (Vermorken a spol., Calais a spol., Haddad a spol.) potvrdili, že pridanie docetaxelu k indukčnej CHT v zložení cisplatina + 5-fluorouracil (cDDP + 5-FU) signifikantne predlžuje celkové prežívanie pri nižšej toxicite v porovnaní s ramenom obsahujúcim cDDP + 5-FU (1, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11).

V minulosti bola úloha chemoterapie obmedzená len na paliatívne podávanie metotrexátu a bleomycínu pacientom so vzdialenými metastázami a s recidivujúcim ochorením. V 70-tich rokoch sa začala používať cisplatina (cDDP). Aby sa predišlo kumulatívnej toxicite po predchádzajúcej indukčnej liečbe s cDDP, v 80-tich rokoch sa súčasťou chemorádioterapie stala karboplatina (CBDCA). Doteraz chýbajú randomizované štúdie priamo porovnávajúce účinnosť CBDCA a cDDP (12). Neskôr sa oba uvedené lieky začlenili do cytostatických režimov vrátane konkomitantnej CHT + RAT.

Na základe dvoch dôležitých štúdií fázy II (13, 14), v ktorých sa dosiahlo 67 a 70 % liečebných odpovedí a 19 a 27 % kompletných remisí, začala sa používať kombinácia cDDP + 5-FU (12). Medzi najčastejšie nežiaduce účinky cisplatiny patrí nefrotoxicita, kumulatívna neurotoxicita (prevažne periférna polyneuropatia) a ototoxicita. Dodržaním zásad hydratačného režimu so substitúciou magnézia a forsirovaním diurézy manitolom, dokážeme u pacientov s normálnymi renálnymi parametrami predísť nefrotoxicite cisplatiny. Z ďalších nežiaducich účinkov sa vyskytuje hematologická toxicita, nevoľnosť a vracanie. CBDCA spôsobuje väčšinou len myelosupresiu, pri jej použití nie je potrebný hydratačný režim. Pri kombinácii cDDP s 5-FU sa vyskytuje mukozitída (stomatitída, faryngitída, hnačky), zriedkavejšie kardiotoxicita (koronarpazmy) u rizikových pacientov s anamnézou kardiálneho ochorenia.

Ďalšie cytostatiká používané v liečbe KHK sú ifosfamid, mitomycín C, hydroxyurea, vepezid, paklitaxel, docetaxel, vinorelbín, gemcitabín, topotekan, irinotekan, kapecitabín, pemetrexát (15).

Samostatná adjuvantná chemoterapia

Cieľom adjuvantnej CHT je eliminovať potenciálne mikrometastázy prítomné po radikálnej chirurgickej liečbe. Ako už bolo spomenuté, metaanalýzy nepotvrdili prínos samostatnej adjuvantnej CHT na zlepšenie prežívania pacientov s KHK. Jedine u pacientov s pokročilými nádormi nosohltana je potvrdený benefit samostatnej adjuvantnej chemoterapie na prežívanie (16, 17, 18, 19).

Štúdia Intergroup 0034 z roku 1992 so 447 pacientmi po kompletnej chirurgickej resekcii zistila vysokorizikovú podskupinu pacientov na základe histopatologických znakov: aspoň 2 pozitívne krčné lymfatické uzliny (LU), extrakapsulárne šírenie nádoru (ECS) a/alebo pozitívne chirurgické okraje (20, 21).

Adjuvantná konkomitantná chemorádioterapia

Najčastejšie používanými cytostatikami v prospektívnych klinických štúdiách boli cDDP, mitomycín C a 5-fluorouracil (21).

Štúdie fázy III EORTC 22931 a RTOG 9501 porovnávali u spomenutej rizikovej skupiny pacientov pridanie konkomitantnej CHT s cDDP 100 mg/m² v 1., 22. a 43. dni konkomitantne s konvenčnou RAT (v TD 60 – 66 Gy v štúdiu RTOG, v TD 60 Gy v štúdiu EORTC). Vplyv pridania CHT k RAT bol väčší v EORTC štúdiu. Prežívanie bez choroby a lokoregionálna kontrola boli signifikantne vyššie v oboch štúdiách v ramene s CHT + RAT, v EORTC štúdiu však bolo zistené tiež výrazné zlepšenie celkového

prežívania – 53 % vs. 40 % po 5 rokoch. CHT + RAT však nemala vplyv na vznik vzdialených metastáz.

Neskoršie analýzy oboch štúdií ukázali, že histopatologické rizikové faktory sú ECS a/alebo mikroskopicky pozitívne resekčné okraje. Trend v prospech CHT + RAT bol tiež v klinickom štádiu III a IV, ak bola prítomná perineurálna invázia, vaskulárna nádorová embolizácia a/alebo klinicky zväčšené LU v IV. – V. etáži krku, pri nádore lokalizovanom v ústnej dutine a orofaryngu. Benefit bol väčší pri menšom objeme nádorovej masy (21, 22, 23).

Pooperačná adjuvantná konkomitantná CHT + RAT s dávkou cDDP 100 mg/m² v 1., 22. a 43. dni počas rádioterapie je považovaná za štandardný terapeutický postup u pacientov s vysokým rizikom vzniku rekurentného ochorenia. Je indikovaná u pacientov s pozitívnymi resekčnými okrajmi a/alebo s extrakapsulárnym šírením nádoru. Toxicita liečby je častá, prevažuje mukozitída (u 75 % pacientov mukozitída G3 – 4), zriedkavejšia je hematologická toxicita. Niekedy si vyžaduje redukciu alebo vynechanie dávky CHT alebo aj prerušenie RAT. Dôležitý je preto výber vhodných pacientov (dobrý výkonnostný stav, neprítomnosť závažnej komorbidity) a zaistenie nutritcie a analgézy, aby pacient dokončil liečbu bez prerušenia a ukončil ju do 11. týždňa od chirurgického výkonu. Odporúčaná dávka rádioterapie je 60 – 66 Gy. Očakávame zlepšenie liečebných výsledkov s použitím IMRT, hyperfrakcionovanej a akcelerovanej rádioterapie (21, 22).

V klinickej praxi často nahrádzame 3-týždňové podávanie cisplatiny jej týždňovou aplikáciou, pri ktorej možno lepšie zvládnuť toxicitu. Keďže chýbajú randomizované klinické štúdie porovnávajúce tieto dva režimy, nevieme, či je ich účinnosť rovnaká. Na našom pracovisku preferujeme u ambulantných pacientov podávanie cisplatiny v dávke 40 mg/m² jedenkrát týždenne.

Hľadajú sa nové spôsoby adjuvantnej konkomitantnej liečby s cieľom zlepšenia liečebných výsledkov a ovplyvnenia vzniku vzdialených metastáz (napr. pridanie lapatinibu k štandardnej adjuvantnej RAT s konkomitantným podávaním cDDP v 3-týždňovom intervale).

Definitívna konkomitantná chemorádioterapia

Konkomitantná CHT-RAT bola pôvodne vyvinutá ako liečebný postup pre inoperabilné ochorenie. Neskôr sa začala používať ako jedna z alternatív definitívnej liečby namiesto chirurgickej liečby. Cieľom tohto postupu je zachovanie funkcie orgánu a veľkou prednosťou je výrazný prínos v dosiahnutí lokálnej kontroly a v zlepšení celkového prežívania.

Na základe výsledkov metaanalýz a randomizovaných klinických štúdií platia tieto tvrdenia o konkomitantnej liečbe lokálne pokročilých ochorení:

- Konkomitantná CHT + RAT je efektívnejšia než samotná RAT v zmysle zlepšenia lokálnej kontroly a prežívania nezávisle od frakčionálneho režimu RAT.
- Benefit v prežívaní bol dokázaný v klinických štúdiách s použitím cDDP, CBDCA, mitomycínu C v monoterapii alebo v kombinácii s 5-FU, rovnako aj v štúdiách so samotným 5-FU. Cisplatina sa zdá byť najefektívnejším liekom, ale chýbajú priame porovnania s inými liekmi v randomizovaných štúdiách. Benefit z CHT + RAT nebol pozorovaný u pacientov starších ako 70 rokov (24, 6).
- Dávka a spôsob aplikácie cDDP sa menia: používa sa denná dávka 5 – 8 mg/m² (najčastejšie 6 mg/m²) alebo dávka 20 mg/m² počas 1. a 4. týždňa RAT, ďalšou alternatívou je dávka 30 – 40 mg/m² 1 x týždenne alebo „štandardný“ režim – 100 mg/m² v 1., 22. a 43. deň počas RAT (25, 26, 27). Použitím uvedených režimov dosiahneme približne rovnakú kumulatívnu dávku cDDP. Predpokladá sa, že častejšie podávanie cDDP v porovnaní s 3-týždňovým režimom poskytuje väčší rádiosenzibilizačný účinok a má nižšiu toxicitu (28, 29, 30). Najzávažnejšou akútnou toxicitou konkomitantnej CHT + RAT je mukozitída G3,4, neutropénia s infekciou, dehydratácia, malnutícia. Medzi najčastejšie neskoré nežiaduce účinky patrí dysfágia ako dôsledok ťažkej ulceróznej mukozitídy.
- V klinických štúdiách sa okrem cisplatiny používajú aj iné cytostatiká – gemcitabín, paklitaxel, docetaxel, lipozomálna platina (lipoplatin), kapecitabín a iné, často v kombinácii s inými cytostatikami (31, 32, 33, 34). Použitím týchto cytostatík sa nezvyší počet remisí, ale bola u nich dokázaná nižšia toxicita a u niektorých z nich je plánované zvyšovanie dávkovej intenzity, čo by v budúcnosti mohlo priniesť aj zvýšenie účinnosti (31).

Častý výskyt toxicity G3-4 (prevažne mukozitída a dematitída) pri konkomitantnej CHT + RAT viedol k hľadaniu účinných a menej toxických liekov. Aplikácia inhibítora EGFR cetuximabu (Erbix) konkomitantne s RAT priniesla signifikantné zlepšenie prežívania a lokoregionálnej kontroly v randomizovanej štúdiu (24, 35). Na základe nepriamych porovnaní predpokladáme, že anti-EGFR liečba kombinovaná s RAT je účinnejšia a lepšie tolerovaná než CHT + RAT. Kým nebudú k dispozícii výsledky komparatívnych dát, v každodennej praxi si možno vybrať medzi cDDP a cetuximabom. Na niektorých pracoviskách je podávanie cetuximabu konkomitantne s RAT zatiaľ vyhradené pre starších pacientov a pacientov v horšom výkonnostnom stave.

Indukčná (neoadjuvantná) chemoterapia

Aplikuje sa u lokálne pokročilých nádorov hlavy a krku pred chirurgickou liečbou, niekedy pred RAT alebo CHT + RAT. Aby sa dosiahol očakávaný efekt, spravidla sa aplikujú 3 – 4 cykly CHT.

Názory na indukčnú chemoterapiu sú rôzne – od celkom zavrhujujúcich až po odporúčajúce. Veľa klinických štúdií publikovaných v posledných dvoch desaťročiach ukázalo, že indukčná CHT, najmä kombinácia cDDP a 5-FU, je účinným postupom v rámci zachovania orgánu, hlavne u nádorov laryngu a faryngu, pričom signifikantne redukuje incidencia vzdialených metastáz. Len veľmi málo klinických štúdií dokázalo zlepšenie celkového prežívania (35, 36, 37, 38, 39). V mnohých z nich však boli heterogénne súbory pacientov s rôznou lokalizáciou nádoru, resekabilitou, s použitím rozdielnych kritérií hodnotenia liečebných odpovedí. Nádory nosohltana sú najsenzitívnejšie na CHT a indukčná CHT v rámci multimodálnej liečby týchto ochorení predlžuje aj celkové prežitie.

V súčasnej dobe je pozornosť venovaná kombinácii indukčnej chemoterapie s následnou CHT + RAT pre tie štádiá ochorenia, u ktorých je CHT + RAT štandardným liečebným postupom.

Výsledky klinických štúdií dokazujú:

- 1) Indukčnou CHT sa dosahuje zvýšenie počtu liečebných odpovedí na 70 – 85 %.
- 2) Liečebná odpoveď na indukčnú CHT je prediktívnu pre odpoveď na následnú RAT.
- 3) Ak indukčná CHT nefunguje, indikovaná je „záchranná“ chirurgia.
- 4) Indukčná CHT je súčasťou orgán zachovávajúcej stratégie.
- 5) Indukčná CHT môže redukovať výskyt vzdialených metastáz, avšak pacienti častejšie zomierajú na následky lokálnej progresie než na vzdialené metastázy.
- 6) Indukčná CHT môže zmierniť symptómy, ktoré sú spojené s rastom nádoru, a tak zlepšiť kvalitu života. Spravidla nezhoršuje vedľajšie účinky sekvenčnej konkomitantnej CHT + RAT.
- 7) Dôležitá je selekcia pacientov a ukazuje sa potreba štandardizovať kritériá výberu (hypofarynx, larynx).

EORTC štúdia 24971/TAX 323 III. fázy randomizovala 358 pacientov na indukčnú CHT so 4 cyklami režimu PF (cDDP 100 mg/m² deň 1 + 5-FU 1000 mg/m² v kontinuálnej infúzii deň 1 – 5) alebo TPF (docetaxel 75 mg/m² deň 1 + cDDP 75 mg/m² deň 1 + 5-FU 750 mg/m² v kontinuálnej infúzii deň 1 – 5). Tým pacientom, ktorí po indukčnej CHT dosiahli liečebnú odpoveď, bola následne aplikovaná RAT. Po mediáne sledovania 51 mesiacov bol medián celkového prežívania v ramene TPF 18,6

mesiacov a v ramene PF 14,2 mesiacov, 3-ročné celkové prežitie bolo v ramene TPF 36,5 % a v ramene PF 23,9 %. Neutropénia G3 – 4 bola častejšia v ramene TPF (76,9 % vs. 52,5 %), trombocytopenia bola častejšia v ramene PF (17,9 % vs. 5,2 %). V ramene TPF bolo menej úmrtí v dôsledku toxicity (3,7 % vs. 7,8 %) (8). Kvalita života bola lepšia v ramene TPF (40).

V štúdií fázy III TAX 324 bolo randomizovaných 539 pacientov v ramene TPF (docetaxel 75 mg/m² deň 1 + cDDP 100 mg/m² deň 1 + 5-FU 1000 mg/m² v kontinuálnej infúzii deň 1 – 4) a v ramene PF. Po 3 cykloch CHT nasledovala RAT s konkomitantným podávaním CBDCA jedenkrát týždenne. Po 42 mesiacoch sledovania je medián celkového prežívania 70,6 mesiacov v ramene TPF a 30,1 mesiacov v ramene PF. 3-ročné celkové prežitie je 62 % v ramene TPF a 48 % v ramene PF. Neutropénia G3 – 4 bola častejšia v ramene TPF (84 % vs. 56 %) (9).

Hitt a spol. randomizoval 372 pacientov na rameno paklitaxel 175 mg/m² deň 1 + cDDP 100 mg/m² deň 2 s následnou aplikáciou 5-FU 500 mg/m² v 5-dňovej kontinuálnej infúzii alebo na rameno PF. Pacientom, ktorí po 3 cykloch CHT dosiahli kompletnú alebo dobrú parciálnu remisiu, bola aplikovaná konkomitantná CHT + RAT s cDDP 100 mg/m² 1., 22. a 43. deň. Kompletné remisie boli dosiahnuté u 33 % pacientov v ramene TPF a u 14 % v ramene PF. Medián sledovania bol 23,2 mesiaca (41).

Štúdia fázy III GORTEC skúmala zachovanie laryngu u 220 pacientov s lokoregionálne pokročilým nádorom laryngu alebo hypofaryngu. Pacienti boli randomizovaní na rameno TPF alebo PF. Po 3 cykloch CHT sa pacientom, ktorí odpovedali na liečbu, aplikovala samotná RAT. Po mediáne sledovania 35 mesiacov nebolo treba vykonať laryngektómiu u 63,2 % pacientov v ramene TPF a u 41,4 % pacientov s PF režimom (10).

Na základe randomizovaných štúdií možno povedať, že neoadjuvantná trojkombinácia cDDP + 5-FU + taxán je účinnejšia a menej toxická než dvoj kombinácia cDDP + 5-FU.

Všetky tieto štúdie však porovnávajú rozdielne neoadjuvantné režimy navzájom, bez priameho porovnania so štandardnou CHT + RAT. Až v súčasnosti prebiehajú štúdie priamo porovnávajúce indukčnú CHT s následnou CHT + RAT a štandardnú CHT + RAT.

Chemoterapia rekurentného alebo metastatického ochorenia

Lokoregionálna rekurencia sa vyskytuje u 50 % pacientov napriek predchádzajúcim kombinovaným liečebným modalitám. Asi u 25 % vzniknú vzdialené metastázy (42).

Chirurgická „záchranná“ liečba poskytuje jedinou šancu na dlhodobšie prežitie u 15 – 30 % pacientov s lokoregionálnym rekurentným ochorením.

Ostatným pacientom môžeme poskytnúť paliatívnu chemoterapiu alebo najlepšiu podpornú liečbu. Aj tu platí, že kombinovanou CHT sa dosiahnu lepšie liečebné odpovede než monoterapiou, väčšinou bez ovplyvnenia dĺžky prežívania. Efekt CHT závisí od typu predchádzajúcej liečby, dosiahnutej odpovede a dĺžky trvania a časového intervalu od jej skončenia. Efektivita je nízka u metastatickej choroby, pri výraznej fibróze tkanív v dôsledku predchádzajúcej operácie a RAT. Liečebné odpovede sú nízke a toxicita je vysoká u pacientov v zlom výkonnostnom stave, pri úbytku hmotnosti viac ako 10 % a pri závažnejšej komorbidity. Pri výbere liečby zvažujeme jej cieľ a komplexný stav pacienta.

Ak cieľom liečby je úľava symptómov, ale hrozí zhoršenie celkového stavu a neakceptovateľná toxicita, ktorá by mala za následok zhoršenie kvality zostávajúceho života, ponúkneme pacientom podpornú liečbu.

Režimy s kombinovanou CHT sa odporúčajú u pacientov vo veľmi dobrom klinickom stave a bez závažnejšej komorbidity. Najčastejšie používaným režimom je kombinácia cDDP/CBDCA + 5-FU (režim PF) s liečebnými odpoveďami 14 – 41 % (43).

Klinické štúdie fázy III s použitím kombinovanej cytostatickej liečby síce dokazujú vyššie liečebné odpovede (31 – 47 %), avšak bez zlepšenia prežívania (medián 6 – 9 mesiacov) v porovnaní s monoterapiou. Vyskytuje sa pri nich vyššia toxicita, najmä mukozitída, myelosupresia, nevoľnosť, vracanie, kardiálna toxicita. Toxicita kombinovanej CHT je aj limitujúcim faktorom dávky cytostatik. V týchto štúdiách tiež chýba hodnotenie klinického benefitu, úľavy symptómov ochorenia účinkom liečby.

Kombinované režimy s použitím novších liekov s pomerne dobrým toxickým profilom dosahujú celkové liečebné odpovede u 42 % pacientov, medián prežívania 10,9 mesiacov (docetaxel 35 mg/m² + cDDP 25 mg/m² jedenkrát týždenne), pri použití kombinácie docetaxel + cDDP bol počet odpovedí 54 %, kombinácia docetaxel + 5-FU dosahuje 6,8 – 49,9 % odpovedí (42, 43).

Trojkombinácie liekov prinášajú vyššie liečebné odpovede za cenu väčšej toxicity. Ide o režimy TPF (paklitaxel alebo docetaxel + cDDP + 5-FU), paklitaxel + ifosfamid + cDDP (58 % objektívnych odpovedí v štúdií fázy II), docetaxel + cDDP + 5-FU (44 % objektívnych odpovedí v štúdií fázy II) (44, 45). Do niektorých z týchto štúdií boli však zaradení aj nepredliečení pacienti, a tiež hodnotenie liečebných odpovedí zobrazovacími vyšetreniami nebolo vždy spoľahlivé, čo mohlo viesť k nadhodnoteniu liečebných výsledkov.

Medzi ďalšie cytostatiká používané v liečbe nádorov hlavy a krku patria metotrexát (MTX), vinorelbín, gemcitabín, kapecitabín, perorálny etopozid (46, 47, 48, 49, 50). Monoterapia MTX je netoxická, dobre tolerovaná, jednoducho aplikovaná liečba u ambulantných pacientov. Liečebné odpovede sa ním dosahujú v 10 – 30 %, spravidla s krátkym trvaním (43, 51). Dávka MTX je 50 mg/m² jedenkrát týždenne, po dosiahnutí liečebnej odpovede sa udržiavacia dávka podáva jedenkrát za 2 týždne (51).

Docetaxel v dávke 30 mg/m² jedenkrát týždenne 4 týždne po sebe, 5. týždeň prestávka, je dobre tolerovaný, nevyskytuje sa ňom toxicita G3 – 4, medián prežívania je 11,3 mesiaca (51).

U selektovanej skupiny pacientov je novou liečebnou stratégiou pre 2. a 3. líniu liečby kombinácia cDDP/CBDCA + cetuximab eventuálne kombinácia cDDP/CBDCA + paklitaxel + cetuximab (52).

Reiradiácia a chemoterapia

Prvá randomizovaná klinická štúdia, ktorá hodnotila efekt plnej dávky reiradiácie s konkomitantnou CHT po „záchrannej“ chirurgickej liečbe v porovnaní s pacientmi, ktorí nedostali po „záchrannej“ chirurgickej liečbe žiadnu ďalšiu liečbu, potvrdila štatisticky významné zlepšenie intervalu do progresie ochorenia, nezistila významný vplyv na celkové prežívanie, pričom pacienti mali akceptovateľnú kvalitu života (53).

Cieľená liečba

Inhibitory signálnej sústavy, ktoré sa špecificky viažu na preferenčné nádorové ciele, predstavujú selektívnejšiu, a tým aj menej toxickú liečbu v porovnaní s CHT.

KHK sú vhodnými nádormi na blokovanie receptora pre epidermálny rastový faktor (EGFR), ktorý je vo vysokej miere exprimovaný u viac ako 90 % nádorov tejto lokality. Zvýšená expresia EGFR a jeho ligandu TGF je zlým prognostickým faktorom ochorenia. Signálna cesta môže byť blokovaná na extracelulárnej úrovni monoklonovými protilátkami alebo konjugátmi toxínov a na intracelulárnej úrovni malými molekulami tyrozínkinázových inhibítorov (54, 55, 56).

Cetuximab (Erbix) je chimérická monoklonálna protilátka blokujúca aktiváciu EGFR a stimuluje jeho degradáciu. Má protinádorovú aktivitu sama o sebe a účinkuje synergisticky s CHT + RAT. Veľká multicentrická medzinárodná klinická štúdia J. A. Bonnera a spol. randomizovala 424 pacientov s lokálne pokročilým KHK na rameno so samotnou RAT alebo na RAT v kombinácii s cetuximabom jedenkrát týždenne počas RAT. Medián trvania lokoregionálnej kontroly bol 14,9 mesiacov v ramene so samotnou RAT verzus 24,4 mesiacov v ramene

s cetuximabom + RAT ($p = 0,005$). Medián celkového prežitia bol v ramene s RAT 29,3 mesiacov verzus 49,0 mesiacov v ramene s cetuximabom + RAT ($p = 0,03$). Pridanie cetuximabu k RAT viedlo k zníženiu rizika úmrtia o 26 %, zníženiu rizika lokoregionálneho relapsu o 32 %, predĺženiu prežívania takmer o 20 mesiacov. Cetuximab významne nezvyšoval incidenciu nežiaducich účinkov súvisiacich s RAT, predovšetkým mukozitídy (56 vs. 52 %) a dysfágie (26 vs. 30 %). Najčastejším nežiaducim účinkom v ramene s cetuximabom sú kožné reakcie, hlavne akneiformný exantém. Reakcie G3 – 4 v súvislosti s infúziou cetuximabu sa vyskytli v 3 % prípadov.

Zatiaľ neexistuje priame porovnanie liečby cetuximabom + RAT v porovnaní so štandardnou CHT + RAT.

V pilotnej štúdii fázy II Pfister a spol. z MSKCC aplikovali 22 pacientom s lokálne pokročilým KHK RAT (s konkomitantným boostom do 70 Gy) konkomitantne s cDDP v dávke 100 mg/m² v 1. a 4. týždni RAT a s cetuximabom jedenkrát týždenne. Dosiahli excelentné celkové 3-ročné prežívanie (76 %), čas do progresie (56 %) a dobrú lokálnu kontrolu. Štúdia bola predčasne ukončená pre neočakávanú toxicitu u 5 pacientov vrátane dvoch úmrtí, hoci retrospektívne sa nezistila jednoznačná súvislosť medzi touto toxicitou a skúšanou liečbou. V súčasnosti prebiehajú dve randomizované štúdie – RTOG a University Chicago s použitím tohto režimu (7, 29).

Kies a spol. použil cetuximab s týždňovým podávaním paklitaxelu a CBDCA ako indukčný režim u lokoregionálne pokročilého SCKHK. Po 6 týždňoch liečby pozorovali objektívnu odpoveď u všetkých pacientov, 27 % z nich dosiahlo kompletnú remisiu (59).

V randomizovanej ECOG štúdii III. fázy pridanie cetuximabu k cDDP u pacientov s rekurentným alebo metastatickým ochorením zvyšuje počet

objektívnych odpovedí z 9,8 na 26,3 %, avšak bez významného zlepšenia času do progresie a celkového prežívania. Významné zlepšenie prežívania bolo pozorované u podskupiny pacientov s kožnou toxicitou (60).

V súčasnosti prebiehajúca randomizovaná štúdia fázy III (EXTREME) porovnáva kombináciu cDDP + 5-FU verzus cDDP + 5-FU + cetuximab u rekurentného alebo metastatického ochorenia.

V ďalšej prebiehajúcej štúdii II. fázy (Madrid) je hodnotená účinnosť kombinácie cetuximab + CBDCA + paklitaxel u predliečených pacientov s refraktérnym ochorením (57).

Štúdia II. fázy (Pittsburg) má sľubné preliminárne výsledky s indukčným režimom TPE (docetaxel + cDDP + cetuximab) 3 cykly s následným podaním konkomitantnej RAT s týždňovou aplikáciou cDDP + cetuximab (61). Skúmajú sa aj ďalšie inhibitory EGFR (panitumumab, matuzumab...), inhibitory tyrozínkináz (gefitinib, erlotinib, lapatinib), inhibitory COX-2, anti-VEGF. Hľadajú sa prediktívne markery pre selekciu pacientov pre túto liečbu a ich vzájomné kombinácie.

Záver

V súčasnosti sa za najlepšiu liečebnú stratégiu považuje multidisciplinárny prístup, ktorý zabezpečuje prísnu individualizáciu liečby každého pacienta. Očakávame, že v budúcnosti sa zlepšenie liečebných výsledkov dosiahne kombináciou chemoterapie a cieľenej liečby, zlepšením podpornej liečby a poznaním biologických markerov, ktoré budú predikovať prognózu a liečbu.

MUDr. Dagmar Sorkovská

Interná klinika OUSA
Heydukova 10, 812 50 Bratislava
e-mail: dsorkov@ousa.sk

Literatúra

1. Bourhis J, Maitre AL, Baujat B, et al. Individual patient's data meta-analyses in head and neck cancer. *Curr Opin Oncol* 2007; 19: 188–194.
2. Lefebvre JL. Current clinical outcomes demand new treatment options for SCCHN. *Ann Oncol* 2005; 16: suppl.6: vi7 – vi12.
3. Ondrušová M, Pleško I, Diba ChS, a kol. Incidencia zhubných nádorov v SR 2003; 30.
4. Lefebvre JL. Current issues and future therapy options for the treatment of head and neck cancer. *Oncol Biotherapeutics* 2001; 1: 3, 2–23.
5. Pignon JP, Hill C. Meta-analysis of randomized clinical trials in oncology. *Lancet* 2001; 2: 475–482.
6. Bourhis J, Amand C, Pignon JP. On behalf of the MACH-NC Collaborative Group, Update of MACH-NC (Meta-Analysis of Chemotherapy in Head and Neck Cancer) database focused on concomitant chemoradiotherapy. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 22: 488. Abstract. Prednáška.
7. Specenier P, Vermorken JB. The role of taxanes and targeted therapies in locally advanced head and neck cancer. *Curr Opin Oncol* 2007; 19: 195–201.
8. Remear E, Herpen CV, Liuch JG, et al. A randomized phase III multicenter trial of neoadjuvant docetaxel plus cisplatin and fluorouracil (TPF) versus neoadjuvant PF in patients with locally advanced unresectable squamous cell carcinoma of the head and neck / SCCHN. Final analysis of EORTC 24971. *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 2006; 24: 5516. Abstract.
9. Posner MR, Herschock D, Le Lann L, et al. TAX 324: A phase III trial of TPF vs PF induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy in locally advanced SCCHN. Special scientific session: Docetaxel added to induction therapy in head and neck cancer. In: American Society of Clinical Oncology Annual Meeting 2006. 2–6 June 2006; Atlanta.
10. Calais G, Pointreau Y, Alfonsi M, et al. Randomized phase III trial comparing induction chemotherapy using cisplatin (P) fluorouracil (F) with or without docetaxel (T) for organ preservation in hypopharynx and larynx cancer. Preliminary results of GORTEC 2000 – 01. *J Clin Oncol* 2006; 24 (18 S): 5506.
11. Haddad RI, Tishler R, Wirth L, et al. Rate of complete pathological responses (pCR) to docetaxel / cisplatin / 5-fluorouracil (TPF) induction chemotherapy in patients with newly diagnosed, locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005; 23: 502 s.

12. Awada A and Ismael G. The challenging integration of platinum compounds, taxanes, and molecular-targeted therapies in the multidisciplinary treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Curr Opin oncol* 2007; 19: 177–179.
13. Amrein PC, Weitzman SA. Treatment of squamous-cell carcinoma of the head and neck with cisplatin and 5-fluorouracil. *J Clin Oncol* 1985; 3: 1632–1639.
14. Kish JA, Weavera, Jacobs J, et al. Cisplatin and 5-fluorouracil infusion in patients with recurrent and disseminated epidermoid cancer of the head and neck. *Cancer* 1984; 53: 1819–1824.
15. Charles L., Merrill S. K. Systemic Therapy for Recurrent and Metastatic Diseases. Head and neck cancer. A multidisciplinary Approach, 2004, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 919–925.
16. Domenge C, Marandas P, Vignoud J, et al. Post-surgical adjuvant chemotherapy in extra-capsular spread invaded lymph node of epidermoid carcinom of the head and neck. A randomized multicentric trial. Second International Conference on Head and Neck Cancer. Boston 1988; Abstract 74.
17. Tsukuda M, Ogasawara H, Kaneka S, et al. A prpspective randomized trial of adjuvant chemotherapy with UFT for head and neck carcinoma. Head and Neck UFT Study Group. *Gan to Kagu Ryoho* 1992; 21: 1169–1177.
18. Head and Neck Contract Program. Adjuvant chemotherapy for advanced head and neck squamous carcinoma. Final report of the Head and Neck Contracts. *Cancer* 1987; 60: 301–311.
19. Ervin TJ, Clark JR, Weichselbaum RR, et al. An analysis of induction and adjuvant chemotherapy in multidisciplinary teratment of squamous cell carcinoma of head and neck. *J Clin Oncol* 1987; 5: 10–20.
20. Laramore G, Sciott CB, AL-Sarraf H, et al. Adjuvant chemotherapy for resectable squamous cell carcinomas of the head and neck. Report on Intergroup Study 0034. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23: 705–713.
21. Bernier J, Vermorken JB, Koch WM. Adjuvant therapy in patients with resected poor-risk head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2629–2635.
22. Bernier J, Domenge C, Ozsahin M, et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck. *N Engl J Med* 2004; 350: 1945–1952.
23. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy in high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2004; 350: 1937–1944.
24. Budach W. Chemo-radiation for locally advanced pharyngo-laryngeal cancer. *Radiother Oncol*; 2007, vol. 82,1 (Suppl): S8.
25. Harari PM. Promising new advances in head and neck radiotherapy. *Ann Oncol* 2005; 16: 6 (Suppl): vi13–vi19.
26. Adelstein DJ, 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: 1064–1071.
27. Jeremic B, 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: 1458–1464.
28. Brizel D. Is cDDP (100 mg/m²) X 3 the standard concomitant chemoradiation treatment ? *Radiother Oncol* 2007; vol 82, 1 (Suppl): S17–S18.
29. Seiwert TY, Salama JK, Vokes EE. The chemoradiation paradigm in head and neck cancer. *Nature clinical practice Oncology*, 2007; vol 4, N3, 156–171.
30. Boulmay BC, Riggs CE Jr, Lawson M, et al. Validation of weekly-dose cisplatin combined with radiation therapy in locally advnced head and neck cancer. *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 2007; 25: 6076. Abstract.
31. Jehn CF, Siebmans S, Pecher G, et al. First safety and response results of randomized phase III study with liposomal platin in the treatment of advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN). *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 2007; 25: 6040. Abstract.
32. Vokes E. Current treatments and promising investigations in a multidisciplinary setting. *Ann Oncol* 2005; 16, 6 (Suppl), 25–30.
33. Calais G, 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: 161–166.
34. Lovey J, et al. Radiotherapy and concurrent low-dose paclitaxel in locally advanced head and neck cancer. *Radiother Oncol* 2003; 68: 171–174.
35. Bonner JA, Harrari P, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2006; 354: 567–578.
36. Lefebvre JL, Chevalier D, Lubinski B, et al. Is laryngeal preservation (LP) with induction chemotherapy (ICT) safe in the treatment of hypopharyngeal SCC? Final results of the phase III EORTC 24891 trial. *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 2004; 23: 5531. Abstract. Post.Meeting edition 2004; 22 (14S).
37. Vermorken JB. Medical treatment in head and neck cancer. *Ann Oncol* 2005; 16, 2 (Suppl), ii 258–ii 264.
38. Forastiere AA . Is there a new role for induction chemotherapy in the treatment of head and neck caner? *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 1647–1649.
39. Zorat PL, Loreggian L, Paccagnella A, et al. Randomized phase III trial of neoadjuvant chemotherapy (CT) in head and neck (HN) cancer patients: An update based on 10 years’ follow up. *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 2004; 23: 5532. Abstract.
40. Bernier J, Coens C, Remenar E, et al. Impact on quality of life (QoL) of the addition of docetaxel (T) to neoadjuvant cisplatin plus 5-fluorouracil treatment in patients with locally advanced unresectable squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN): EORTC study 24971. *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 2006; 24: 5522. Abstract.
41. Hitt R, Lopez-Pousa A, martinez- Trufero J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus fluorouracil induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy in locally advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8636–8645.
42. Guntinas – Lichius O, Appenrodt S, Veelken F, et al. Phase II Study of Weekly Docetaxel and Cisplatin in Patients with Advanced Recurrent and metastatic Head and neck Cancer. *Laryngoscope* 2006; 116: 613–618.
43. Colevas AD, Adak S, Amrein PC, et al. A phase II trial of paliative docetaxel plus 5-fluorouracil for squamous-cell cancer of the head and neck. *Ann Oncol* 2000; 11: 535–539.
44. Shin DM, Glisson BS, Khuri FR, et al. Role of paclitaxel, ifosfamide and cisplatin in patients with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Semin Oncol* 1998; 25, 4 (Suppl): 40–44.
45. Janinis J, Papadakou M, Xidakis E, et al. Combination chemotherapy with docetaxel, cisplatin, and fluorouracil in previously treated patients with advanced / re-current head and neck cancer: A phase II feasibility study. *Am J Clin Oncol* 2000; 23: 138–131.
46. Airolti M, Cattel L, Marchionatti S, et al. Docetaxel and vinorelbine in recurrent head and neck cancer: Pharmacokinetic and clinial results. *Am J Clin Oncol* 2003; 26: 378–381.
47. Espinosa E, Zamora P, Milla A, et al. A phase II trial of cisplatin and vinorelbine in patients with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck* 2002; 24: 1054–1059.
48. Hitt R, Castellano D, Hidalgo M, et al. Phase II trial of cisplatin and gemcitabine in advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Ann Oncol* 1998; 9: 1347–1349.
49. Raguse JD, Gath HJ, Bier J, et al. Gemcitabine in the treatment of advanced head and neck cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2005; 17: 425–429.
50. Gedlicka C, Kornfehl J, Turhani D, et al. Salvage therapy with oral etoposid in recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Invest* 2006; 24: 242–245.
51. Bjordal K. Palliative medical treatment-lecture in: International meeting on Innovative Approaches in Head and Neck Oncology, Barcelona, Februray 22–24, 2007.
52. Buentzel J, Vries AD, Micke O. Experience with cetuximab plus paclitaxel /carboplatinum in primary platinum-resistant recurrent head and neck cancer. *Proc Annu Meet Soc Clin Oncol* 2007; 25: 6077. Abstract.
53. Janot F, Raucourt DD, Castaing M, et al. Randomised trial of re-irradiation combined with chemotherapy after salvage surgery in head and neck carcinoma: carcinologic and quality of life results GETTEC and GORTEC groups. *Radiother Oncol* 2007; 82, 1 (Suppl): S16–S17.
54. Forastiere AA , Burtness BA. Epidermal Growth Factor Receptor inhibition in head and neck cancer- more insights, but more questions. *J Clin Oncol* 2007; 25: 16, 2152–2155.
55. Zimmermann M, Zouhair A, Azria D, et al. The epidermal growth factor receptor (EGFR) in head and neck cancer: its role and treatment implications. *Radiat Oncol* 2006; May 2.
56. Cruz JJ, Ocaña A, Del Barco E, et al. Targeting tyrosine kinases and their signal transduction routes in head and neck cancer. *Ann Oncol* 2006; Jul 27.
57. Hitt R, Martin P, Hidalgo M. cetuximab in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Future Oncol* 2006; 2 (4), 449–457.
58. Pfister DG, Su YB, Kraus DH, 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 lin Oncol* 2006; 24: 1072–1078.
59. Kies MS, Garden AS, Holsinger C, et al. Induction chemotherapy with weekly paclitaxel, carboplatin and cetuximab for squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 2006; 24 (18S): 5520. Abstract.
60. Burtness BA, Goldwasser M, Flood W, et al. Phase III randomized trial of cisplatin plus placebo compared with cisplatin plus cetuximab in metastatic / recurrent head and neck cancer on Eastern Cooperative Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1072–1078.
61. Argiris A, Karamouzis MV, Heron DE, et al. Phase II trial of docetaxel (T) , cisplatin (P) and cetuximab (E) followed by concurrent radiation (RT), P, and E in locally advanced head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 2007; 25: 6051. Abstract.