

KOMBINACE RADIOTERAPIE A CHEMOTERAPIE V LÉČBĚ NÁDORŮ HLAVY A KRKU

Petr Burkoň

Oddělení klinické a radiační onkologie, Komplexní onkologické centrum, FN u svaté Anny v Brně

Maligní nádory hlavy a krku patří mezi nejčastější příčiny úmrtí na zhoubná nádorová onemocnění. Ročně je na celém světě diagnostikováno přibližně půl milionu nových pacientů. Asi 60 % z nich se nachází v pokročilých stádiích onemocnění, u nichž je většinou prognóza přežití velmi špatná. Také úspěšně vyléčení pacienti trpí různými funkčními a kosmetickými poruchami. V posledních letech dochází v léčbě těchto nádorů ke značným změnám. Dříve používané metody léčby – operace či radioterapie – se kombinují navzájem a také s jinými modalitami onkologické léčby. Přístup k léčbě je jednoznačně multidisciplinární. Dochází postupně k začlenění chemoterapie do radioterapeutických schémat, používání alterovaných frakcionačních režimů či technik IMRT (intensity modulated radiation therapy). Velký důraz je kladen na kvalitu života pacienta; poměru mezi účinkem léčby a její toxicitou. Záměrem nových léčebných metod je zlepšení účinnosti léčby za současného udržení toxicity na přijatelné úrovni.

Klíčová slova: nádory hlavy a krku, radioterapie, indukční chemoterapie, konkomitantní chemoradioterapie.

COMBINATION OF RADIOTHERAPY AND CHEMOTHERAPY IN HEAD AND NECK CANCER TREATMENT

Tumours of the head and neck region belong to the most often reasons of death for malignancies. There are approximately half million new cases per year found out all over the world. Sixty percent of these patients have advanced disease and their prognosis is very bad. If successfully treated such patients suffer from various functional or cosmetic disorders. Many changes in treatment of head and neck cancer come in the last few years. Previously used methods of care – surgery or radiotherapy alone – are today combined together or with other modalities of cancer care. The therapy of head and neck cancer is multidisciplinary nowadays. Chemotherapy becomes an important part of radiation therapy schedules, alternative fractionation or IMRT techniques (intensity modulated radiation therapy) are used. Quality of life is one of the most important factors changing doctors' decision how to care each patient. The aim of new methods of care is to improve the efficacy but with keeping the toxicity in the same or low level.

Key words: head and neck cancer, radiotherapy, induction chemotherapy, concurrent chemoradiotherapy.

Onkologie 2008; 2(2): 85–87

V léčbě nádorů hlavy a krku se dnes již standardně kombinují léčebné modalit s cílem zvýšit letální účinek terapie na nádorovou tkáň, a tím zlepšit léčebné výsledky. Chemoterapie, která byla dříve u těchto nádorů aplikována paliativně, je nyní podávána jako součást radikální léčby souběžně s radioterapií (konkomitantní radiochemoterapie), nebo je používána jako úvodní léčba před chirurgií či radioterapií (indukční chemoterapie) (1).

Indukční chemoterapie

Smyslem indukce v léčbě pokročilých nádorů hlavy a krku je podání několika cyklů chemoterapie u dosud neléčených pacientů, následné zhodnocení efektu této léčby a předání pacientů k chirurgickému zákroku nebo k radioterapii. Tento postup vyžaduje nepochybně týmovou spolupráci jak při stanovení diagnózy, tak při zhodnocení efektu léčby a stanovení dalšího léčebného postupu.

První práce zabývající se indukční chemoterapií se objevily koncem 70. let minulého století. Základem byla zjištění, že podaná chemoterapie (nejčastěji cisplatina a fluorouracil; režim PF) vede ke značné regresi pokročilých inoperabilních nádorů hlavy a krku. V letech 1982 až 1992 byla pro-

vedena řada studií s různými dávkovacími režimy. Výsledkem bylo v průměru 77 % objektivních remisí u téměř 800 pacientů (s rozmezím 33 až 100 %). Tyto studie však neprokázaly prodloužení celkového přežití. Prodloužení celkového přežití při použití indukční chemoterapie prokázala až EORTC studie fáze III (2). Tato studie u pacientů s karcinomem hypofaryngu srovnávala výsledky léčby u skupiny, která byla léčená laryngektomií s adjuvantní radioterapií, se skupinou pacientů, u nichž byla provedena indukční chemoterapie s následnou radikální radioterapií. Zlepšení přežití u inoperabilních nemocných dosáhly rovněž další studie z 90. let minulého století (3, 4).

V současné době přinesly pozitivní výsledky studie fáze III, které doplnily klasickou kombinaci cisplatiny a 5-fluorouracilu o taxany. Vermorken et al. (5) srovnávali standardní režim s kombinací docetaxel/cisplatina/5-fluorouracil (režim TPF). U pacientů s neresekabilními nádory hlavy a krku došlo k zlepšení doby do progresu a celkového přežití. Podobných výsledků dosáhli ve své studii také Posner et al. (6).

Na základě pozitivních výsledků posledně jmenovaných studií by mohla být indukce režimem TPF

následovaná radiochemoterapií považována za účinnou alternativu k samotné radiochemoterapii (1). Tento způsob léčby však nelze v současné době považovat za standardní postup. Na stránkách NCCN (verze 1.2007) je použití režimů s indukční chemoterapií doporučeno na základě studie Lefebvrovy jen při léčbě nádorů hypofaryngu. V léčbě nádorů jiných ORL lokalit je s úspěchem využíváno konkomitantního podávání cytostatik a radioterapie (viz dále).

Konkomitantní radiochemoterapie

Při aplikaci radiochemoterapie dochází mezi zářením a cytostatiky k řadě interakcí, které zvyšují jejich účinek. Použitím vhodných cytostatik, která jsou aplikována v určitém časovém intervalu, se zvyšuje radiosenzitivita nádorových buněk, a tím i jejich vnímavost k záření. Na druhé straně může konkomitantní radiochemoterapie vést k většímu poškození zdravých tkání ve srovnání s jejich poškozením při aplikaci jen jedné terapeutické modalit. Indikace radiochemoterapie musí být tedy zvažována individuálně s přihlédnutím k celkovému stavu pacienta a jeho přidruženým chorobám. Také je nutné připomenout, že ekonomická nákladnost takové léčby (daná nejen cenou vlastní terapie, ale i nákladnější

Tabulka 1. Výsledky randomizovaných studií (standardní radioterapie vs. konkomitantní radiochemoterapie)

	Browman et al. 1994 (11)	GORTEC 94-01 2001 (12)	Adelstein et al. 2003 (13)	Al-Sarraf et al. 1998 (14)
DFS	30 % vs. 50 %, p = 0,06	15 % vs. 27 %, p = 0,01	–	24 % vs. 69 %, p = 0,001
OS	50 % vs. 63 %, p = 0,08	16 % vs. 23 %, p = 0,05	23 % vs. 37 %, p = 0,001	47 % vs. 78 %, p = 0,005

DFS – bezpříznakové období; OS – celkové přežití

Tabulka 2. Výsledky randomizovaných studií (intenzifikovaná radioterapie vs. konkomitantní radiochemoterapie)

	Brizel et al. 1998 (16)	Jeremic et al. 2000 (17)	Budach et al. 2000 (18)
LRC	44 % vs. 70 %, p = 0,007	36 % vs. 50 %, p = 0,04	41 % vs. 61 %, p = 0,001
DFS	41 % vs. 61 %, p = 0,06	25 % vs. 46 %, p = 0,007	nesignifikanční
OS	34 % vs. 55 %, p = 0,04	25 % vs. 46 %, p = 0,007	45 % vs. 54 %, p = 0,05

LRC – lokální a regionální kontrola; DFS – bezpříznakové období; OS – celkové přežití

podpůrnou a symptomatickou léčbou) může být v konečném důsledku neúměrná míře terapeutického zisku (7, 8, 9).

Při kombinované léčbě nádorů hlavy a krku jsou nejčastěji používány deriváty platiny, 5-fluorouracil a nově taxany. Cisplatina (cDDP) blokuje reparaci poruch nukleových kyselin vzniklých účinkem záření. Podobný senzibilizační efekt byl prokázán i u jejího analoga – karboplatiny (CBDCA). Hlavním účinkem 5-fluorouracilu je synchronizace nádorových buněk. Paclitaxel je inhibítozem mitózy, kterou blokuje stabilizací mikrotubulů dělicího vřeténka. Předpokládá se, že zvyšuje radiosenzitivitu buněk na přechodu G2-M fáze jejich synchronizací (7, 8).

Konkomitantní radiochemoterapie je u lokálně pokročilých nádorů hlavy a krku efektivnější než aplikace jednotlivých metod samostatně. Jak udává ve své práci Budach (10), konkomitantní radiochemoterapie zlepšuje pětileté celkové přežití o 8 %. V roce 1994 byla publikována meta-analýza 63 randomizovaných studií, které srovnávaly radioterapii s kombinací radioterapie a chemoterapie. Chemoterapie byla v 31 studiích podána neoadjuvantně, v 8 studiích adjuvantně a ve 26 studiích konkomitantně. Tyto studie zaznamenaly údaje od více než 10 000 nemocných a byly prováděny od roku 1965 do roku 1993. Zlepšení pětiletého přežití pacientů vykazaly pouze ty studie, při nichž byla chemoterapie podávána současně s radioterapií. Ve shodě s dalšími publikacemi byla v těchto studiích používána cisplatina s 5-fluorouracilem. Od té doby byla provedena řada studií, které vyhodnocovaly efekt konkomitantní radiochemoterapie oproti samotné radioterapii.

Browman et al. (11) porovnali výsledky standardní radioterapie v dávce 66 Gy za 6,5 týdne se stejnou radioterapií, k níž byla přidána kontinuální infuze 5-fluorouracilu v 1. a 3. týdnu terapie. Celkové přežití bylo po dvou letech lepší ve skupině pacientů

s chemoterapií. Zvýšení frekvence akutní mukozitidy v této skupině (32 % vs. 11 %) nevedlo k prodloužení celkové doby terapie.

Francouzská studie, GORTEC 94-01, srovnávala výsledky standardní radioterapie v dávce 70 Gy se stejnou dávkou radioterapie, k níž byly přidány tři cykly karboplatiny a kontinuální i. v. aplikace 5-fluorouracilu. Došlo k významnému posunu v pětileté lokální kontrole (25 % vs. 48 % p = 0,002) a celkovém přežití (15 % vs. 27 %, p = 0,01). Efekt byl však provázen výraznější akutní i pozdní toxicitou (12).

Radioterapii s kombinovanou léčbou srovnávala rovněž studie z Clevelandu. První skupina pacientů (kontrolní) byla ozařena standardní radioterapií; v léčbě druhé skupiny byla přidána cisplatina, a to v 1., 22. a 43. dnu ozařování. Došlo k významnému zlepšení celkového přežití pacientů (hodnoceno po třech letech), 23 % v kontrolní skupině oproti 37 % ve skupině s cisplatinou. Ve třetí skupině pacientů byla sice přidána cisplatina, nicméně po 30 Gy byla radioterapie přerušena ke zklidnění reakce a bylo pokračováno po pauze (split terapie). V tomto rameni ke zlepšení jednotlivých ukazatelů nedošlo (13).

Al Sarraf et al. (14) provedli studii u pacientů s nádory nazofaryngu, v níž srovnávali výsledky standardní radioterapie (70 Gy) a stejné techniky ozařování se stejnou dávkou, v jejímž průběhu byly aplikovány tři cykly cisplatiny. Opět došlo k významnému zlepšení tříletého intervalu do progresu a celkového přežití.

Prospektivní randomizovaná studie z roku 1997 srovnávala u neoperabilních karcinomů hlavy a krku samostatnou radioterapii v dávce 70 Gy se stejnou dávkou radioterapie, k níž byla přidána cisplatina v dávce 6 mg/m²/den nebo karboplatina v dávce 25 mg/m²/den. Mezi skupinami pacientů léčených samotnou radioterapií a konkomitantní léčbou byl zjištěn významný rozdíl v lokální kontrole onemocnění i v celkovém přežití ve prospěch konkomitantní

terapie. Mezi oběma druhy chemoterapie nebyl rozdíl významný (15).

Na základě randomizovaných radiotherapeutických studií je obecně uznáváno, že hyperfrakcionální a akceleroaná schémata ozáření jsou účinnější než standardně frakcionovaná radioterapie (5 × 1,8–2,0 Gy/týden). Proto bylo žádoucí srovnat konkomitantní radiochemoterapii právě s těmito typy tzv. alterované frakcionace radioterapie. Studie Brizelova (16) srovnávala hyperfrakcionaci (2 × denně 1,25 Gy; celkově 75 Gy) s konkomitantní aplikací (ozáření 2 × denně 1,25 Gy; celkově 70 Gy s týdenní pauzou na regeneraci, a se současnou aplikací kombinované chemoterapie cisplatina a 5-fluorouracil v 1. a 6. týdnu ozáření). Jak schéma naznačuje, byla samotná radioterapie intenzivnější než při kombinované terapii (vyšší dávka, kratší doba léčby). I přesto došlo k významnému rozdílu v lokální kontrole i celkovém přežití ve prospěch kombinované terapie. Vedlejší reakce byly srovnatelné, jen regenerace zdravých tkání trvala déle u konkomitantního podání léčby.

Jugoslávská studie (17) srovnávala hyperfrakcionovanou radioterapii (2 × denně 1,1 Gy; celkově 77 Gy) samotnou a hyperfrakcionované ozařování s denním podáním cisplatiny. Při pětileté době sledování je lokální kontrola, interval do progresu i celkové přežití významně lepší u pacientů léčených konkomitantní terapií. U této skupiny je významně prodloužen také interval bez přítomnosti vzdálených metastáz.

Podobného výsledku dosáhla i německá studie, která srovnávala akceleroanou radiaci (77,6 Gy v šesti týdnech) s kombinovanou terapií (akcelerace 70,6 Gy v šesti týdnech + aplikace mitomycin C s 5-fluorouracilem v 1. a 5. týdnu radioterapie). I přes nižší dávku ozáření při kombinované terapii bylo prokázáno významné zlepšení přežití a lokální kontroly při dvouletém sledování pacientů. Akutní a pozdní toxicita byla v obou ramenech ekvivalentní (18).

Kombinovaná terapie je rovněž používána jako kurativní terapie u primárně operabilních nádorů hlavy a krku (zvláště hrtanu) s cílem zachovat funkci orgánu. Funkci hrtanu je možno tímto způsobem zachovat až u 60–70 % případů (19, 20). Po provedené konkomitanci je zhodnocen její efekt. Pokud je dosaženo kompletní odpovědi, je od chirurgického výkonu upuštěno. V případě nedostatečné odpovědi je proveden pokud možno konzervativní chirurgický výkon. V této indikaci se do popředí dostává otázka aplikace indukční chemoterapie před vlastní konkomitantní aplikací kombinované terapie.

Ve snaze zlepšit výsledky léčby u resekabilních nádorů je konkomitantní radiochemoterapie používána i adjuvantně, po provedení chirurgického výkonu. V randomizované, multicentrické studii

EORTC (21) byla u 334 pacientů srovnávána samsostatná adjuvantní radioterapie s konkomitantním podáním chemoterapie. Celkově byla aplikována dávka 66 Gy za 6,5 týdne společně s cisplatinou v dávce 100 mg/m² v 1., 22. a 43. dni radioterapie. Významný rozdíl byl zjištěn v lokální kontrole, době do progresu, v přežití bez nemoci i v celkovém přežití. Další studie zabývající se konkomitantním podáním po provedené operaci dosáhla podobných výsledků; prodloužení celkového přežití se však neprokázalo (22). Metaanalýza obou studií (23) poukázala na fakt, že hlavními rizikovými faktory, které by měly vést k použití konkomitance v pooperační

indikaci, jsou pozitivní okraje resektátu a extrakapulární šíření.

Závěr

Na stránkách NCCN (verze 1.2007) je konkomitantní radiochemoterapie doporučována jako metoda volby u lokálně pokročilých nádorů nazofaryngu, orofaryngu či laryngu s nebo bez uzlinového postižení. Rovněž v případě neresekabilních nádorů hlavy a krku je metodou doporučovanou na prvním místě. Indikace konkomitantní radiochemoterapie musí být dána shodou skupiny odborníků zabývajících se problematikou všech modalit léčby zhoubných

nádorů hlavy a krku. Nejen typ nádoru, jeho další charakteristiky, ale i přidružené choroby a celkový stav pacienta volbu léčby nutně ovlivní. Rovněž, zvláště pokud se jedná o ekvivalentní postupy, záleží na možnostech konkrétního pracoviště a jeho zvyklostech a samozřejmě také na preferencích pacienta.

MUDr. Petr Burkoň, Ph.D.

Oddělení klinické a radiční onkologie, Komplexní onkologické centrum, FN u svaté Anny v Brně
Pekařská 53, 656 91 Brno
e-mail: petr.burkon@fnusa.cz

Literatura

1. Mechl Z, Neuwirtová J, Burkoň P et al. Současné možnosti léčby karcinomů hlavy a krku. *Farmakoterapie*, 2008; 157–165.
2. 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 ASCO* 2004; 22: Abstr. 5531.
3. Paccagnella A, Orlando A, Marchiori C et al. Phase III trial of initial chemotherapy in stage III or IV head and neck cancers: a study by the Gruppo di Studio sui Tumori della Testa e del Collo. *J Natl Cancer Inst*. 1994 Feb 16; 86(4): 265–272.
4. Domette C, Hill C, Lefebvre JL et al. Randomized trial of neoadjuvant chemotherapy in oropharyngeal carcinoma. *French Groupe d'Etude des Tumeurs de la Tête et du Cou (GETTEC)*. *Br J Cancer* 2000; 86: 265–273.
5. Vermorken JB, Remenar E, van Herpen C et al. Cisplatin, fluorouracil and docetaxel in unresectable head and neck cancer. *N Engl J Med* 2007; 357: 1695–1704.
6. Posner MR, Herschock DM, Blajman CR et al. Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2007; 357: 1705–1715.
7. Šlampa P. Přehled konkomitantní chemoradioterapie solidních nádorů. *Čas Lék Čes* 2003; 142 (Suppl. 1): 4–8.
8. Vorlíček J, Vyzula R, Adam Z et al. *Praktická onkologie. Vybrané kapitoly*. 1. vydání. Praha: Grada, 2000, 344 s.
9. Perez CA, Brady LW et al. *Principles and Practice of Radiation Oncology*. Lippincott Williams & Wilkins, Fourth Edition, Philadelphia 2004, 2527 s.
10. Budach V. Current status of chemoradiation in head and neck cancer. *Radiation Oncol* 2002; 64(Suppl 1): S103.
11. Browman GP, Cripps C, Hodson DI et al. Placebo-controlled randomized trial of infusional fluorouracil during standard radiotherapy in locally advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol* 1994; 12: 2648–2653.
12. Calais G, Alfonsi M, Bardet E et al. Radiation alone (RT) versus RT with concomitant chemotherapy (CT) in stages III and IV oropharynx carcinoma: final results of the 94-01 GORTEC randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51(Suppl 1): S1.
13. Adelstein DJ, Li Y, Adams GL 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: 92–98.
14. Al-Sarraf M, LeBlanc M, Giri PG et al. Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: phase III randomized intergroup study 0099. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1310–1317.
15. Jeremic B, Shibamoto Y, Stanisavljevic B et al. 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. *Radiation Oncol* 1997; 43: 29–37.
16. Brizel DM, Albers MA, Fisher SR et al. Hyperfractionated irradiation with and without concurrent chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 1998; 338: 1798–1804.
17. Jeremic B, Shibamoto Y, Milicic 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.
18. Budach VG, Dinges S, Haake K et al. Accelerated chemoradiation to 70,6 Gy is more effective than accelerated radiation to 77,6 Gy alone: two year results of a German multicenter randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48(Suppl 1): S150.
19. Marmiroli L, Ausili-Cefaro G, Nardone L et al. Combined radiochemotherapy for organ preservation in head and neck cancer. *Rays* 1997; 33: 425–440.
20. Forastiere AA, Goepfert H, Maor M et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 2091–2098.
21. Bernier J, Domette C, Ohsahin M et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 1945–1952.
22. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2004; 350: 1937–1944.
23. Bernier J, Cooper JS, Pajak TF et al. Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: A comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (#9501). *Head Neck* 2005; 27: 843–850.

Mezinárodní klasifikace funkčních schopností, disability a zdraví WHO

Mezinárodní klasifikace funkčních schopností, disability a zdraví: MKF řeší problém následků chorob, úrazů nebo vrozených vad napříč etiologickým diagnózám uváděným v Mezinárodní klasifikaci nemocí. Chybná diagnóza sice přestává být problémem, ale průvodní jevy nejrůznějších diagnóz jsou stále závažnější vzhledem k možnostem, které může moderní společnost poskytnout a řešit. Stejně důležité je hodnocení reziduálního zdraví neporušených funkcí. Spojení těchto poznatků provádí moderní rehabilitace, která začíná ve zdravotnickém prostředí, ale významně přesahuje do dalších oblastí a stává se tak celospolečenským úkolem. Tato publikace se nyní stává nezbytnou pro všechna rehabilitační centra, posudkové komise sociálního zabezpečení a pro všechny zdravotníky i veřejné činitele, jejichž pracovní náplň se týká zdravotně-sociální a pracovní problematiky.

B5, pevná vazba, 280 stran, cena 499 Kč, 679 Sk, ISBN 978-80-247-1587-2, kat. číslo 3007

Grada Publishing, a.s., U Průhonu 22, 170 00 Praha 7, tel.: 220 386 511, 512, 603/26 20 18, fax: 220 386 400, www.grada.cz

