

EHNS – European Conference on Head and Neck Oncology Atény 3.–6. března 2010

Zdeněk Mechl¹, Zuzana Lovasová²

¹Interní hematoonkologická klinika FNB a LF MU, Brno

²Klinika radiační onkologie LF MU, Masarykův onkologický ústav, Brno

Onkologie 2010; 4(3): 211–213

Počátkem března 2010 se konala v Aténách konference EHNS zaměřená na problematiku nádorů hlavy a krku. Jednání se účastnilo více jak 500 odborníků z 22 zemí celého světa. Otolaryngologové zabývající se léčbou nádorů hlavy a krku ve Francii, UK, Holandsku a Skandinávii se v r. 2001 domluvili na uspořádání společných konferencí, poprvé se konala v Lille. V dalších letech se konference konala pravidelně každým druhým rokem, letošní EHNS je čtvrtá v pořadí. Cílem jednání je umožnit a rozšířit výměnu znalostí ve všech aspektech nádorů hlavy a krku a uvést nejvyšší standardy výzkumu, výuky, prevence a péče o pacienty. Multidisciplinární program si dal za úkol výměnu informací mezi chirurgy, radiačními specialisty, klinickými onkology, radiology, patologi a dalšími odborníky.

Program letošní konference byl rozdělen do čtyř bloků, který odpovídal současnému vývoji problematiky: HPV (human papillomavirus) a nádory hlavy a krku, léčba nádorů mladého a staršího věku, cílená terapie, kvalita života a podpůrná terapie. Předneseny byly prezidentská přednáška, čtyři úvodní lekce s koreferáty, 52 sdělení v jednotlivých blocích a uvedeno 265 posterů. Součástí jednání byl satelit s tematikou biologické terapie. Je těžké až nemožné z tohoto bohatého programu podat ucelený přehled. Proto vyjímáme nejzajímavější témata s novými informacemi.

Blok sdělení o úloze *lidského papilomaviru* (HPV) v onemocnění hlavy a krku patřil k nejprínosnějším. Po úvodní lekci *Syrjänenové* (Turku) bylo prezentováno 15 sdělení, zazněla zde i přednáška E. Rotnáglové a spol. z ORL kliniky FN Motol. Problematiku HPV shrnul doc. Klotz (Motol), který zhodnotil význam HPV pro současnou praxi. Byla to jedna z nejprínosnějších přednášek na této konferenci.

Lidský papilomavirus je spojen s vývojem podskupiny karcinomu hlavy a krku, zvláště těch vyrůstajících z patrové nebo jazykové tonzily. Nádory spojené s výskytem HPV představují rozdílnou entitu tohoto onemocnění,

spojované tradičně s rizikovými faktory jako kouření nebo alkohol. Průkaz, že HPV je kauzálně spojen s určitou podskupinou nádorů hlavy a krku má zásadní význam při stanovení výběru terapie a má být stratifikačním faktorem pro klinické studie.

Řada epidemiologických studií ukazuje, že výskyt nádorů hlavy a krku se zvyšuje, s prevalencí HPV pozitivních – celkově 25,9%, pro karcinom orofaryngu (OPC) 35,6%. Ročně se zvyšuje incidence karcinomu baze jazyka a tonzily o 2,1 % a 3,9% především díky HPV pozitivním karcinomům.

Pozitivita HPV je pro pacienty s OPC významným prediktorem celkového přežití. HPV pozitivní OPC mají 28% redukci rizika úmrtí a 49% redukci rizika progresu. Lépe odpovídají na chemoterapii a chemoradioterapii (CRT). Lepší prognóza souvisí s rozdíly genetických cest promoce karcinomu, přítomností wild-type p-53 a intaktním apoptotickým mechanismem.

HPV pozitivní nádory mají zřejmě na rozdíl od HPV negativních rozdílnou genetickou charakteristiku a mechanismus patogeneze. HPV kóduje proteiny E6 a E7, které se podílejí na transformaci hostitelské buňky. Protein E6 inaktivuje nádorový supresor p53, aktivuje telomerázu, inaktivuje inhibitor cyklin-dependentních kináz p16 a integruje s dalšími proteiny. Protein E7 inhibuje nádorový supresor Rb, inaktivuje inhibitory komplexů cyklin/cyklin-dependentní kinázu p21 a p27, inhibuje signální dráhu TGF-beta.

Souhrnem:

- HPV infekce je příčinou části nádorů hlavy a krku.
- OPC jsou preferenčním místem.
- HPV pozitivní nádory hlavy a krku nejsou spojeny s tradičními rizikovými faktory.
- HPV má být stratifikační faktor pro klinické studie.
- HPV má být zvažován při výběru terapie.

Na odpolední blok navázal zahajovací ceremoniál konference, který uvedl prof. *Lefebvre*.

(Lille). Odezněla **prezidentská přednáška** *J. Bourhis* (Villeuif) s názvem: Má chirurgie stále roli v léčbě nádorů hlavy a krku?

Bourhis hovořil o současných perspektivách léčby pro místně pokročilé nádory hlavy a krku. V přednášce bylo shrnuto a porovnáno současné postavení, možnosti a výsledky chirurgické a konzervativní léčby. *Bourhis* si kladl následující otázky: můžeme díky pokrokům v radioterapii dosáhnout:

- | | |
|---|-----|
| ■ vyšší nádorové kontroly | ano |
| ■ protekci normální tkáně | ano |
| ■ predikci odpovědi na RT | +/- |
| ■ adaptaci RT na nádorovou charakteristiku | +/- |
| ■ ujištění o kvalitě | ano |
| ■ máme již příklady, kdy radioterapie může nahradit chirurgii | ano |

Chemoradioterapie je účinnější než samotná radioterapie, ale je dosahováno určitých hranic,

- akutní a pozdní toxicita je vyšší,
- intenzivnější chemoradioterapie nemusí být účinnější.

Jak indikovat radioterapii nebo chirurgii:

- pro časná stadia nutno zvážit celkový stav, očekávaný funkční efekt, trvání léčby,
- pro pokročilé operabilní nádory je rozhodující lokalizace, infiltrace, stav HPV, výběr pacientů založený na klinických údajích.

Významným bodem programu **bylo satelitní sympozium** o současném stavu biologické léčby nádorů hlavy a krku. *Bourhis* (Villeuif) shrnul všechny dostupné údaje podporující uvedení biologické terapie do standardní praxe léčby nádorů hlavy a krku, ať se jedná o léčbu se záměrem radikálním nebo paliativním.

Pro léčbu místně pokročilých nádorů hlavy a krku je všeobecně akceptována jako standard chemoradioterapie. *Pignon* sice v r. 2002 ve své metaanalýze vyjádřil určitý despekt k této kombinaci, ale minulý rok uvedl novou metaanalýzu, z které jasně vyplývá vyšší účinnost chemoradioterapie.

Absolutní přežití po přidání chemoterapie k místní terapii: 6,5 % (MACH-NC 2009 update (Pignon JP, Radiot Oncol 2009; 92: 4–14))

Režim chemoradioterapie	Hazard ratio
pooperační RT	0,79
konvenční RT	0,83
alterovaná frakcionovaná RT	0,73
monochemoterapie	0,84
polychemoterapie	0,78
5-FU + platina	0,75
5-FU/platina	0,83
jiná chemoterapie	0,73

A nyní se otevřela diskuze, jak pokračovat dále, je možné ještě léčebné výsledky zvýšit? Může zvýšení intenzity přinést další zlepšení léčebných výsledků? Problémem je především toxicita. Přidáním chemoterapie k radioterapii se ovšem zvýší toxicita stupně 3 a 4.

Přidáním chemoterapie k radioterapii se zvyšuje toxicita

toxicita celkem	radioterapie 46%	chemoradioterapie 78%
akutní toxicita	34%	77%
pozdní toxicita	17%	21%

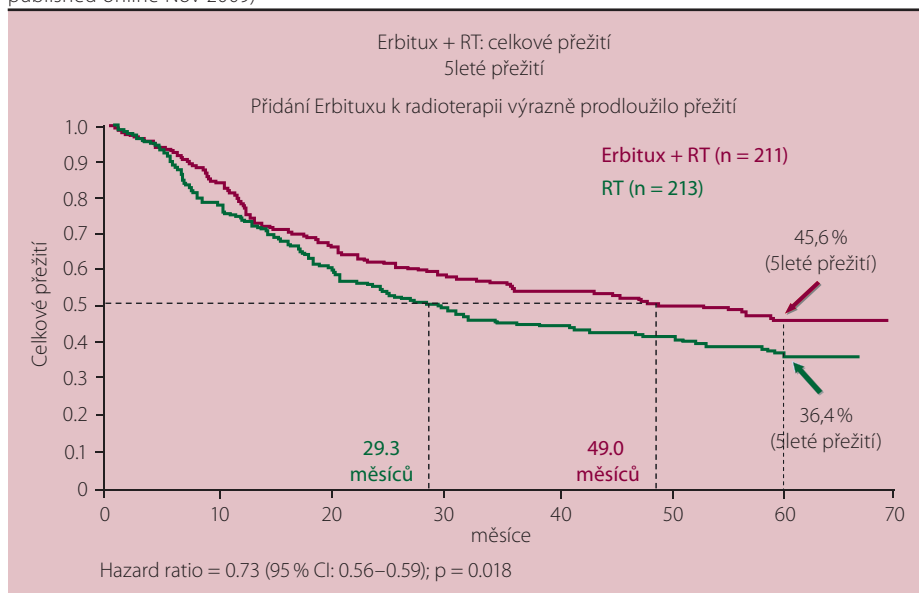
Jinou otázkou je dodržení plánovaného režimu. Plná dávka cisplatinu je spojena s lepším DFS (disease free survival). Především díky toxicitě není často plánovaný režim dodržen. Bourhis uvádí, že první cyklus pooperačního podání cisplatinu dokončí 88%, druhý 66% a třetí jen 45% pacientů.

Tolerance cisplatinu v režimu chemoradioterapie zřejmě dosahuje maxima, je tedy potřeba použít takovou léčbu, která zachová výhody přežití chemoradioterapie, ale bez toxicity. Pozornost se zaměřila na bioterapii. Mohla by bioterapie chemoterapii nahradit? Nejznámější je studie Bonnera a spol. srovnávající v léčbě místně pokročilých karcinomů hlavy a krku radioterapii s radioterapií + cetuximab (graf 1).

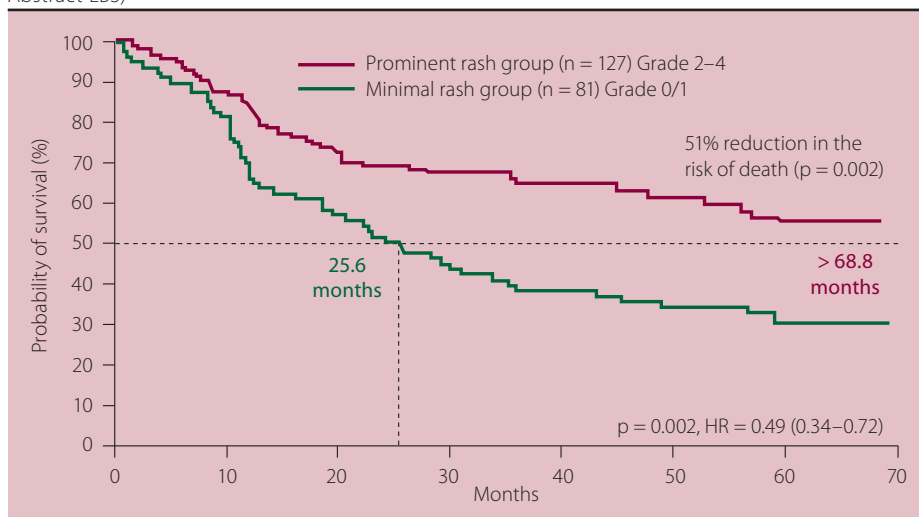
Závažným problémem je při podání cetuximabu akneiformní rash. Ovšem na druhé straně jeho intenzita souvisí s přežitím (graf 2). Akutní toxicita (mukositida a dermatitida) je s tímto postupem častá a je také významným faktorem pro redukci compliance v dalších cyklech bioradioterapie. Cetuximab + radioterapie je dobrá alternativa k chemoradioterapii, vykazuje delší přežití a má lepší profil toxicity. Významné bylo zjištění, že intenzita kožní toxicity koreluje s přežitím.

Nyní se řeší otázka, jak optimálně integrovat cetuximab do jiných, více intenzivních režimů.

Graf 1. Pětileté přežití demonstruje přínos cetuximabu k radioterapii (Bonner J, et al. Lancet Oncology published online Nov 2009)



Graf 2. Vztah intenzity kožního rashe a přežití (Bonner J, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008; 72(Suppl): Abstract LB3)



Máme k dispozici tři léčebné modalitty: radioterapie, chemoterapie a bioterapie. Možné podání je:

- konkomitantně,
- alternativně,
- sekvenčně.

Závěrem Bourhis uvedl aktivní studie, které hledají vhodnou účinnou kombinaci uvedených tří možných léčebných modalit v léčbě místně pokročilých karcinomů hlavy a krku. Příklady některých aktivních studií.

1. Konkomitantní podání.

Studie RTOG 0522 srovnává akceleroanou radioterapii + cisplatinu s akceleroanou radioterapií + cisplatinu + cetuximab. Vstup do studie je ukončen, výsledky lze očekávat v r. 2012.

2. Alternativní podání.

Studie AlterRCC – studie fáze II graf 3.

3. Sekvenční podání.

Studie GORTEC 2007-01 srovnává cetuximab + radioterapie vs. cetuximab + radioterapie následovaná karboplatinou + 5-fluorouracil.

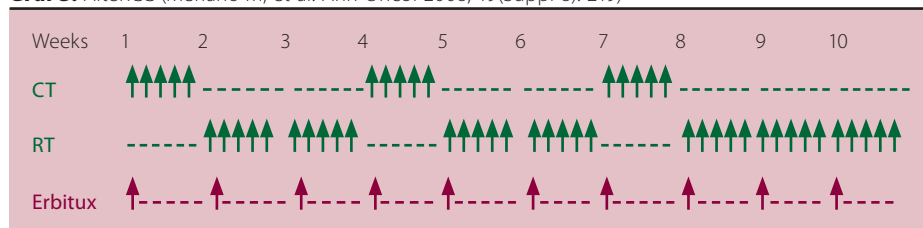
Studie GORTEC 2007-02 srovnává radioterapii + karboplatinu/5-fluorouracil vs. TPF (docetaxel/cisplatinu/5-fluorouracil) × 3 následovanou cetuximabem s radioterapií. Obě studie jsou v běhu.

Studie NEO-TPFE-TTCC. Mesia uvádí 83% remisí, z toho 26% kompletních ve studii fáze II kde použil indukci 4 cykly kombinace TPF, s následnou radioterapií + cetuximab.

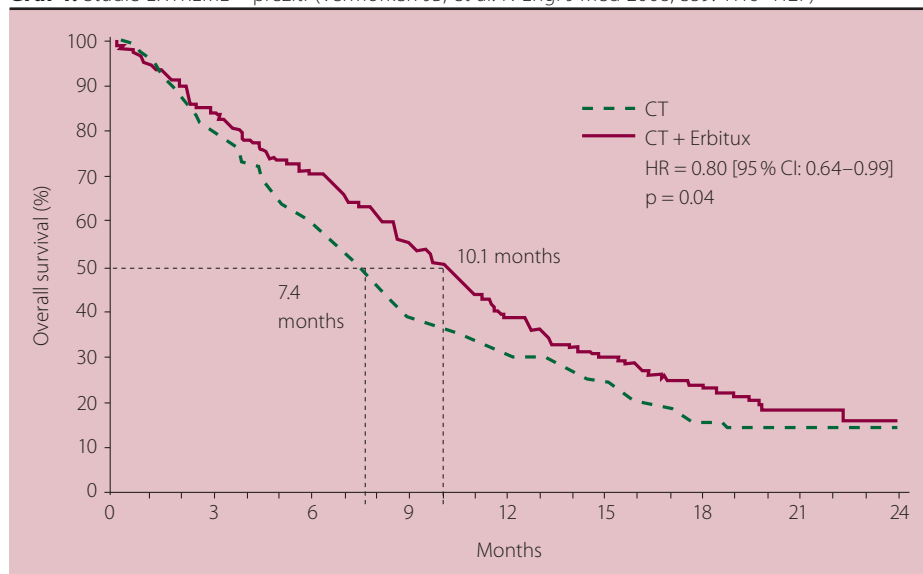
Radioterapie, chemoterapie a cetuximab souhrn:

- cetuximab + CRT: proveditelné, s mírnou toxicitou

Graf 3. AlteRCC (Merlano M, et al. Ann Oncol 2008; 19(Suppl 8): 219)



Graf 4. Studie EXTREME – přežití (Vermorken JB, et al. N Engl J Med 2008; 359: 1116–1127)



- kombinace s indukci TPF: vysoké % remisí, proveditelné u vybraných pacientů
- po indukci TPF, cetuximab + radioterapie: lepší profil toxicity než CRT cetuximab u místně pokročilých SCCHN
- přidání cetuximabu k radioterapii prokazatelně: prodloužilo přežití, prodloužilo kontrolu onemocnění, zvýšilo procento remisí
- cetuximab + radioterapie je standardem u místně pokročilých SCCHN
- cetuximab lze použít v intenzivních režimech

Licitrová (Milano) hovořila o současném stavu a výsledcích studie fáze III EXTREME, která demonstrovala benefit přidání cetuximabu k chemoterapii v první linii léčby recidivujícího/metastatického SCCHN, byla to první studie za 30 let, která prokázala výrazné zlepšení přežití (graf 4).

Chemoterapie: cisplatina 100 mg/m² den 1, nebo karboplatina AUC 5 den 1,5-fluorouracil

1.000 mg/m² den 1 až 4, 6 cyklů v intervalu 3 týdnů.

Medián celkového přežití byl výrazně prodloužen o 2,7 měsíce po přidání cetuximabu vs. samotná chemoterapie (10,1 vs. 7,4 měsíce, HR 0,80). Došlo k výraznému zlepšení PFS v rameni s cetuximabem (5,6 měsíce) ve srovnání s ramenním s pouze chemoterapií (3,3 měsíce). Přidání cetuximabu vedlo k téměř zdvojnásobení RR ve srovnání se samotnou chemoterapií 36 % vs. 20 %. Jen lehce modifikovalo charakteristiku nežádoucích projevů, ve srovnání s chemoterapií na základě platiny (zvýšení kožních reakcí stupně 3 a 4 a sepse) bez evidence negativního ovlivnění pacientovy kvality života. Retrospektivní analýza hodnotila vliv EGFR na klinické výsledky. Všichni pacienti měli benefit z podání cetuximabu, bez ohledu na hladinu EGFR.

V přehledu z r. 2009 ASCO jsou hodnoceny výsledky studie EXTREME jako velký pokrok a potvrzují, že budou měnit klinickou praxi.

ESMO uvedlo kombinaci cetuximab + platinum based chemoterapii v první linii recidivujícího/metastatického SCCHN ve svém doporučení z roku 2009.

Licitrová uzavírá, cetuximab v kombinaci s chemoterapií na základě platiny reprezentuje průlom v léčbě první linie pro recidivující/metastatické onemocnění a reprezentuje nový standard léčby tohoto onemocnění.

Licitrová (Milano) uvedla další blok přednášek s tematikou: nádory hlavy a krku u mladých a starých pacientů. Prodlužujícím se věkem se také zvyšuje procento pacientů s karcinomem hlavy a krku. Je otázkou, zda starší pacienti mají být léčeni s kurativním záměrem vzhledem ke kvalitě života a komorbiditám. Většina autorů v tomto bloku se shodla na tom, že věk by neměl být důvodem vyloučení z léčby. Posouzení vhodnosti a intenzity léčby by mělo být provedeno na základě individuálního zhodnocení. Efekt věku je významnější pro pacienty léčené chemoradioterapií, ježto je toxičtější než samotná radioterapie. Chemoradioterapie musí být zvažována u pacientů nad 80 let. Pro starší pacienty je důležité podrobné vyšetření všech možných komorbidit.

Nemalý prostor na sympoziu byl věnován chirurgii hlavy a krku, nutriční podpoře pacientů, kvalitě života a symptomatické terapii. Obsah těchto topik již přesahuje rámec tohoto informativního sdělení.

Pátá konference Evropské společnosti hlavy a krku se bude konat 19.–21. dubna 2012 v polské Poznani. Bližší informace je možno získat na stránkách společnosti (www.ehns.org). Abstrakta všech přednášek a posterů jsou uvedeny v European Archives of Oto-Rhino Laryngology and Head & Neck, March 2010; Vol 267, Suppl 1.

MUDr. Zdeněk Mechl, CSc.

Interní hemato-onkologická klinika, LF Brno
Jihlavská 20, 625 00 Brno
zdenekmechl@atlas.cz