

Kongres ESMO 2010: nádory hlavy a krku

Zdeněk Mechl¹, Jana Neuwirthová²

¹Interní hemato-onkologická klinika FN MU, Brno-Bohunice

²Klinika otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku, FN MU u sv. Anny, Brno

Problematika HPV je novou kapitolou v léčbě nádorů hlavy a krku. Řeší se význam stanovení HPV pro praxi ve smyslu deintenzifikace léčby. Cílená léčba, intenzivně diskutovaná během posledních let se stabilizuje jak v indikacích, tak přípravcích. Nové léky zatím neprokázaly zajímavou účinnost. Opět se hovoří o užitečnosti indukce jak v léčbě místně pokročilých nádorů, tak v zachovných protokolech.

Klíčová slova: kongres ESMO 2010, nádory hlavy a krku, lidský papilomavirus.

ESMO Congress 2010: head and neck cancers

HPV – associated head and neck cancer represent a new chapter in the therapy of head and neck cancer. Considerations for integrating targeted therapies into the current treatments for head and neck treatments are more or less stabilized. No new effective drugs were introduced. There is again discussion about the usefulness of induction chemotherapy in the therapy of locally advanced tumors or preservation protocols.

Key words: ESMO Congress 2010, head and neck cancer, human papillomavirus.

Problematika nádorů oblasti hlavy a krku

byla na kongresu ESMO 2010 projednávána v 6 sekcích. Sledovaný vývoj by se dal rozdělit do čtyř skupin.

- *Lidský papilomavirus (HPV)* a jeho význam pro diagnózu, prognózu a terapii.
 - *Biologická (cílená) léčba* nachází svoje místo v léčbě nádorů hlavy a krku, jako alternativa nebo standard?
 - *Indukční terapie*, dochází opět k renezi, pro které skupiny pacientů bude indikována? Místně pokročilé nádory nebo zachovné protokoly?
 - *Nové přípravky* zatím nepřinesly výrazný pokrok.
- Nejvíce pozornosti bylo zaměřeno na **problematiku HPV**.

Virová infekce zapříčiňuje nejméně 15 % lidských karcinomů. Jedním z nejvýznamnějších onkogenních virů je lidský papilomavirus (HPV), kauzální pro 5 % ze všech karcinomů. HPV je velká skupina virů, které infikují jak kožní, tak slizniční epitelie a mají intraepiteliální infekční cyklus. Asi 15 slizničních typů má vysoké riziko pro nádor způsobující HPC, když HPV 16 a 18 jsou nejvýznamnější. Infekce s jedním z těchto onkogenních typů HPV může způsobit karcinom cervixu u žen. Nádory spojené s HPV se neomezují jen na cervix a HPV infekce vyvolává karcinom ve vagině, vulvě, anu, penisu a oblasti hlava/krk, zvláště orofaryngu. Výskyt v lokalizacích hlavy a krku, zvláště v tonzile se během posledních let výrazně zvyšuje.

Syrjänenová (Turku) hovořila o vztahu infekce lidským papilomavirem a nádorů hlavy a kr-

ku, zvláště karcinomů orofaryngu. Nejčastějším genotypem u těchto nádorů je HPV16, v menší míře se vyskytují také HPV6, 11 a 18. Stav HPV je spojen s expresí p16 a HPV pozitivní nádory mají méně mutací p53. HPV pozitivní karcinomy se vyznačují ve srovnání s HPV negativními nádory zlepšenou odpovědí na chemoterapii a radioterapii. Z možných rizik pro infekci HPV jsou nejzávažnější počet sexuálních partnerů, mladší věk při prvním sexu, orální sex, marihuana a další. Současné údaje z kontrolovaných studií a metaanalýz dokládají, že HPV je pro karcinomy dutiny ústní a orofaryngu nezávislý rizikový faktor. Karcinomy orofaryngu a zvláště tonzily mají nejvíce spojitosti s HPV.

Výskyt karcinomu tonzily a báze jazyka se zvyšuje díky infekci HPV. Například ve Švédsku se zvýšila incidence báze jazyka 1974–2007 z 0,15 na 0,47 na 100 000. V té době se prevalence HPV zvýšila z 58 % na 84 %. Je to důkaz, že zvýšení bylo způsobeno HPV infekcí.

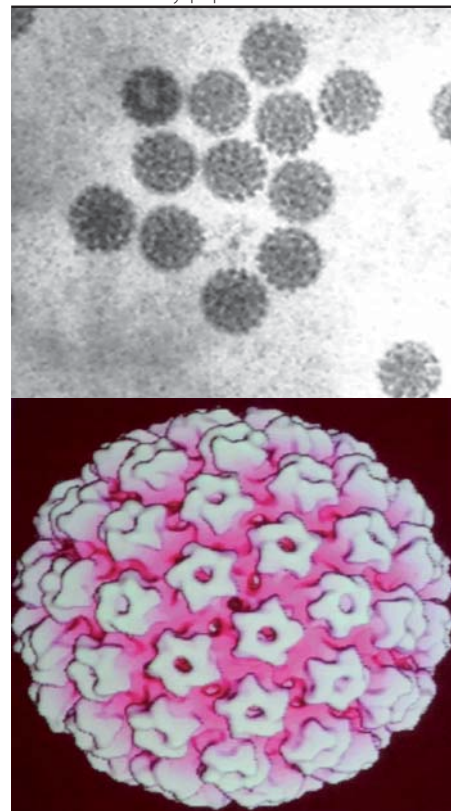
Detekce je stále problémem. Je prováděna většinou in situ hybridizací (62 studií, 4 851 biopsií). Optimální metoda ale není dosud stanovena, což vede k široké variabilitě a ztěžuje srovnání výsledků jednotlivých studií.

Pacienti s nádory hlavy a krku, HPV pozitivní jsou mladší, nekuřáci nealkoholici, dobrého fyzického stavu. Od HPV negativních je odlišuje rozdílný molekulární profil, prokazují mnoho podobností s HPV pozitivním karcinomem cervixu. HPV + nádory jsou sexuálně přenosné onemocnění. Stav HPV je také spojen s expresí p16.

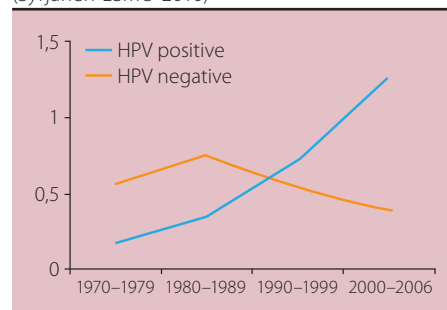
Prognóza spojená se stavem HPV. V řadě studií bylo referováno, že detekce HPV je spojena s nízkou diferenciací nádoru, pozitivními uzlina-

Onkologie 2010; 4(6): 368–370

Obrázek 1. Lidský papilomavirus



Graf 1. Výskyt karcinomu tonzily ve Švédsku (Syrjänen ESMO 2010)



mi a pozdním stavem onemocnění, což značí špatnou prognózu. Ale pacienti HPV pozitivní mají lepší prognózu, lépe reagují na chemoterapii a radioterapii a mají menší riziko vzniku druhého karcinomu, tito pacienti mají menší riziko exitu a recidivy. Což platí zvláště pro karcinom orofaryngu. Pro ostatní lokalizace není rozdíl v přežití mezi nádory HPV pozitivními a negativními. Možná vysvětlení:

- genom HPV+ je méně nestabilní,
- karcinomy HPV pozitivní mohou být snadněji uvedeny do apoptózy,
- léčba zlepšuje místní imunitu a vede k eradikaci HPV a regresi karcinomu.

Vztah positivity HPV a léčebných výsledků je doložen na následující tabulce 1.

Profylaktické vakcíny a HNSCC. V klinickém šetření jsou dvě komerčně přístupné profylaktické vakcíny CERVARIX bivalentní a kvadrivalentní GARDARIL. Teoreticky není důvodů proč by nefungovaly na stejný virus v jiné lokalizaci. Klinické studie jsou v běhu.

HPV pozitivní nádory hlavy a krku se vy-nořily jako separátní biologická entita, zvláště pro nádory orofaryngu. Infekce HPV má lepší prognózu, lepší léčebné výsledky. Pro nádory orofagryngu se doporučuje stanovení HPV a p16 jako standardní postup pro určení prognózy a optimálního léčebného postupu.

Gillisonová (Ohio) je považována v pro-blematice HPV za jednoho z předních odborníků. Ve svém sdělení se věnovala léčebným implikacím HPV pozitivních nádorů hlavy a krku. Stav HPV je pro nádory hlavy a krku nejsilnějším predikátorem prognózy. Rozpoznání HPV jako samostatné nádorové entity vedlo k tomu, že nejzkušenější odborníci již dva roky diskutují o tom, jak optimálně postupovat při léčebné rozvaze. Můžeme výsledky současných studií o HPV aplikovat do praxe? HPV pozitivní one-mocnění lépe reaguje na platinu a radioterapii. Lepší prognóza má vliv na rozdíl v přežití mezi HPV pozitivními a negativními nádory. Je možné snížit intenzitu léčby? Stanovení HPV je třeba zavést do denní praxe!

V řadě studií bylo opakovaně prokázáno, že zvýšená exprese EGFR receptoru souvisí se špatnou prognózou karcinomů hlavy a krku, avšak nikdy nebyla nalezena přímá úměra me-zi výškou EGFR exprese a účinností antiEGFR cílené léčby. V indikaci nádorů hlavy a krku je registrovaný pouze cetuximab. Stále ještě ne-byly stanoveny v rámci predikce jeho účinnosti prediktivní markery. Výzkumy v oblasti moleku-lární genetiky ukázaly, že amplifikace genu pro

Tabulka 1. Kontrola onemocnění dle stavu HPV

studie	režim	dobu sledování	HPV pozitivní	HPV negativní	p
I+CRT-ECOG	PFS	2 roky	86 %	53 %	0,02
CRT-RTOG	PFS	2 roky	72 %	50 %	< 0,001
	LRF	2 roky	14 %	25 %	0,004
	DM	2 roky	10 %	13 %	0,26
XRT-DHANCA	DSS	5 let	72 %	34 %	0,003
	LRC	5 let	58 %	28 %	0,005
I+CRT T-324	PFS	5 let	73 %	29 %	< 0,001
	LRF	5 let	13 %	42 %	< 0,001

PFS – progression free survival, LRF – local regional failure, DM – distant metastase, DSS – disease survival status

Tabulka 2. TAX 324: přežití, PFS a selhání dle stavu HPV

	HPV + n = 56	HPV neg n = 55
pětileté přežití	79 %	31 %
místní recidiva	13 %	42 %
progrese	27 %	71 %
vzdálené metastázy	5 %	11 %
PFS bez progrese	73 %	29 %

Tabulka 3. Studie SPECTRUM

n 657	panitumumab + cisplatina, n = 327	cisplatina, n = 330
celkové přežití	11,1 měsíce	9 měsíců
PFS	5,8 měsíce	4,6 měsíce
ORR	36 %	25 %
neutropenie gr 3	32 %	33 %
kožní toxicita	17 %	1 %

EGFR, o které se dříve hodně mluvilo, prediktivní význam nemá. V rámci negativně prediktivních markerů jsou stále předmětem diskuzí muta-ce, způsobující kontinuální aktivaci přenašečů v EGFR signální cestě, nezávisle na aktivaci ne-bo inhibici receptoru (zejm. K-ras, B-raf, STAT3), dále mutace způsobující nemožnost navázání extracelulárních EGFR inhibitorů (EGFRvIII), mu-tace jiných receptorových systémů, které svým účinkem souvisí s EGFR signální cestou (IGF1-R), overexprese VEGF a další.

Posner (Mount Sinai School of Med.) refero-val o 5letém přežití karcinomů orofaryngu HPV pozitivních a negativních ve studii TAX 324 (PF/CRT vs. TPF/CRT). HPV charakterizuje specifi-ckou chorobu dle prognózy a léčebné odpovědi. Nádory orofaryngu HPV pozitivní mají výrazně lepší přežití než HPV negativní, což dokládá ana-lýzou údajů ze studie 324.

HPV je specifickým onemocněním nádorů hla-vy a krku dle prognózy, léčebné odpovědi a demo-grafie. Výstupy pro léčbu karcinomu orofaryngu:

HPV negativní:

- vysoká pravděpodobnost místní recidivy a druhého nádoru

- je třeba najít lepší, účinnější chemoradio-terapii
- zlepšit režim sekvenční léčby
- zaměřit se na prevenci kouření
- zkoumat účinnost nových léků
- hledat biomarkery s prognostickou hodno-tou, specifickou pro HPV neg.

HPV pozitivní:

- sekvenční terapie je vysoce účinná
- hodnotit nové specifické léčebné přístupy, nové léky
- studovat terapii zaměřenou na viry
- biomarkery s prognostickou hodnotou spe-cifickou pro HPV+
- hodnotit biologický efekt kouření na nádor a jeho prognózu.

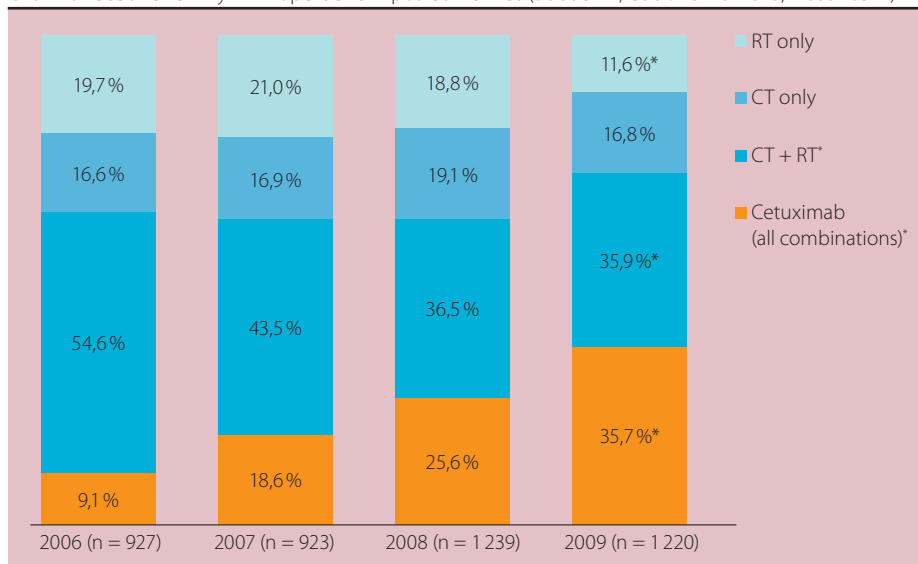
HPV je prokazatelně významným bio-markerem pro léčebnou odpověď, prognózu a stanovení léčby. Epidemie HPV změní přístup k léčbě nádorů hlavy a krku v Evropě a USA. Separace HN na dvě rozdílná onemocnění je významná a nutná. Nyní je třeba určit pro selek-ci účinné léčby, rizikové faktory a molekulární biomarkery.

Vermorken (Belgie) podal podrobný přehled o optimálních léčebných možnostech pokročilých forem karcinomů hlavy a krku. Většina pacientů v pokročilém stadiu je léčena kombinací léčebných modalit, většina z nich ale brzy zrelabuje lokoregionálně nebo vzdáleně. Tito pacienti jsou kandidáti pouze paliativní terapie. Léčebnými možnostmi v této situaci jsou podpůrná terapie, chemoterapie, nebo cílená terapie. Zdůrazňuje, že před zahájením terapie je nutno vždy zvážit celkový stav nemocného. Kombinační postupy nejsou lepší než mono. V současné době se považuje za standardní přidání cetuximabu k chemoterapii.

V dalším sdělení uvedl první výsledky globální studie fáze 3 SPECTRUM. Ve studii je hodnocena účinnost a bezpečnost panitumumabu (monoklonální protilátky proti EGFR) v kombinaci s cisplatinou versus cisplatinu u recidivujícího, nebo metastazujícího onemocnění. Do studie bylo zařazeno 657 pacientů, 327 bylo léčeno panitumumabem + cisplatinou a 330 dostalo pouze cisplatinu. Přidání panitumumabu k platině nevedlo u nemocných s recidivujícím nebo metastatickým onemocněním ke statisticky významnému zlepšení.

Psyrriová (Atény) hovořila o biomarkerech v molekulární klasifikaci a diagnostice nádorů hlavy a krku. Dnes se prognóza nádorů hlavy a krku odvozuje především od velikosti nádoru, jeho lokalizace a přítomnosti metastatických uzlin.

Graf 2. Léčebné režimy v Evropě během posledních let (Budach V, et al. ESMO 2010, Abst 1031P)



Pokroky v biologii vedou k identifikaci molekulárních cest, které jsou specifické pro molekulární alterace maligního procesu. Významné prognostické a prediktivní markery pro nádory hlavy a krku jsou HPV, p16, další jako p53, cyklin D1 se studují.

Zajímavou práci přednesl před hojným posluchačstvem **Budach** (Berlín) údaje o trendech v léčbě lokálně pokročilých karcinomů hlavy a krku. Standardem v léčbě tohoto stadia onemocnění je chemoradioterapie. Přidání cetuximabu k radioterapii výrazně zlepšilo místní kontrolu a bylo ve většině zemí přijato jako standard nebo

alternativní možnost. Na tabulce je uvedeno, jak se překvapivě v předních evropských ústavech během posledních let měnil poměr jednotlivých léčebných přístupů v léčbě místně pokročilých karcinomů hlavy a krku.

MUDr. Zdeněk Mechl, CSc.

Interní hematologická klinika
Fakultní nemocnice Brno
Jihlavská 20, 625 00 Brno
zdenekmechl@atlas.cz

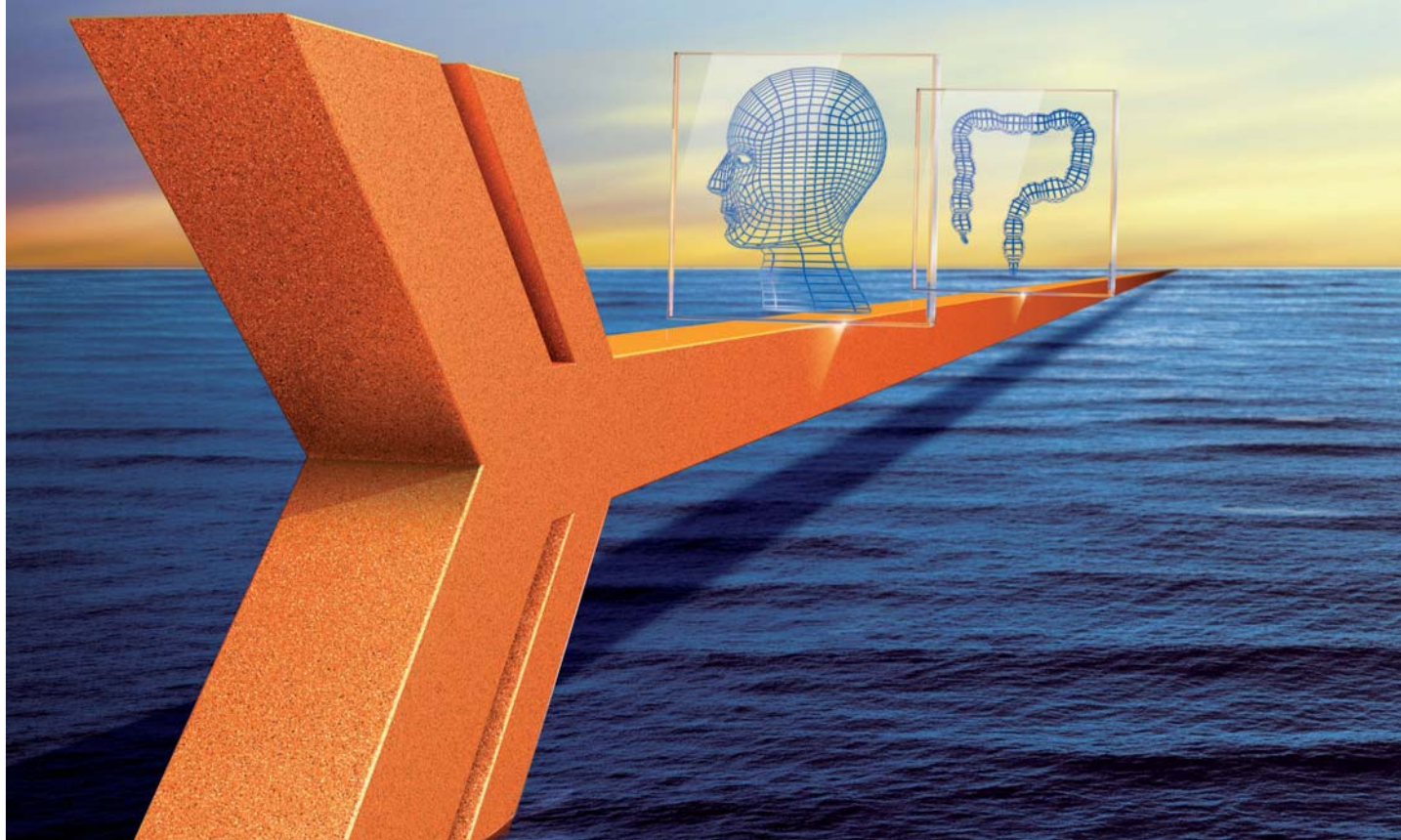
ERBITUX[®]

CETUXIMAB

Blocks EGFR – opens new options

ESMO doporučuje ERBITUX[®] jako standard v léčbě spinocelulárního karcinomu hlavy a krku (SCCHN)^{1,2}:

- ERBITUX[®] + radioterapie je doporučeným standardem v léčbě lokálně pokročilého SCCHN.¹
- ERBITUX[®] + chemoterapie* je doporučeným standardem v 1. linii léčby recidivujícího a/nebo metastazujícího SCCHN.²



Merck Serono Oncology | *Combination is key™*

* chemoterapie založena na platině

1. Budach V, et al. ESMO Congress 2010. Abstract No: 1031P.

2. Wilke H, et al. ESMO Congress 2010. Abstract No: 1033P.

Úplnou informaci o přípravku obdržíte na adrese:

Divize Merck Serono, Merck spol. s r.o., Na Hřebenech II 1718/10, 140 00 Praha 4

Tel.: +420 272 084 211, Fax: +420 272 084 307

erbitux@merck.cz, www.erbitux.cz, www.erbitux-international.com

ONK 10 ER 10

Merck Serono

Merck Serono is a
division of Merck

MERCK

ERBITUX® 5 mg/ml infuzní roztok – Zkrácená informace o přípravku

Léčivá látka: cetuximabum **Složení:** 5 mg cetuximabu v 1 ml infuzního roztoku. **Indikace:** K léčbě pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem (mCRC) exprimujícím receptor epidermálního růstového faktoru (EGFR) a vykazujícím gen KRAS divokého typu. Erbitux je možné použít v kombinaci s chemoterapií a/nebo jako samostatnou látku k léčbě pacientů, u kterých selhala léčba na základě oxaliplatiny a irinotekanu, a pacientů, kteří nesnáší irinotekan. Erbitux je indikován v kombinaci s radiační terapií k léčbě pacientů s lokálně pokročilým spinocelulárním karcinomem hlavy a krku a/nebo v kombinaci s chemoterapií na bázi platiny k léčbě opakovaného a/nebo metastazujícího onemocnění. **Dávkování a způsob podání:** Erbitux je podáván 1x týdně. Úvodní dávka cetuximabu je 400 mg/m² tělesného povrchu, následující týdenní dávky jsou každá 250 mg/m². Pacienti musí být premedikováni antihistaminiky a kortikosteroidy. U kolorektálního karcinomu je doporučeno provádět léčbu cetuximabem do progresu základního onemocnění. U pacientů s lokálně pokročilým spinocelulárním karcinomem hlavy a krku se cetuximab používá souběžně s radiační terapií. Doporučuje se zahájit terapii cetuximabem jeden týden před radiační terapií a pokračovat v terapii cetuximabem do konce období radiační terapie. Erbitux se podává intravenózně pomocí infuzní pumpy, infuzí po spádu nebo injekční pumpou. **Kontraindikace:** Erbitux je kontraindikován u pacientů se známou závažnou (stupeň 3 nebo 4) přecitlivělostí na cetuximab nebo radiační terapii. **Nežádoucí účinky:** *Hypersenzitivní reakce:* Mírné až středně závažné reakce (stupeň 1 nebo 2) zahrnují příznaky jako je horečka, třesavka, nevolnost, vyrážka nebo dušnost. K těžkým formám reakcí z přecitlivělosti (stupeň 3 nebo 4) dochází obvykle v průběhu nebo do 1 hodiny po ukončení úvodní infuze. Mezi příznaky patří rychlý nástup obstrukce dýchacích cest (bronchospasmus), kopřivka a/nebo hypotenze. Častý je výskyt hypomagnezémie, který je reverzibilní po vysazení přípravku. V kombinaci s lokální radiační terapií se objevily nežádoucí účinky, které jsou pro radiační terapii typické: mukositida, radiační dermatitida a dysfagie nebo leukopenie, převážně ve formě lymfocytopenie. **Koží reakce:** Zahrnují zejména akneiformní vyrážku a/nebo poruchy nehtů (paronychium). **Zvláštní upozornění:** U pacientů léčených cetuximabem byly zaznamenány závažné (stupeň 3 nebo 4) reakce z přecitlivělosti. Příznaky se objevily v průběhu nebo do 1 hodiny po ukončení úvodní infuze, ale mohou se objevit po několika hodinách. Výskyt závažných reakcí z přecitlivělosti vyžaduje úplné a trvalé přerušení léčby cetuximabem. **Interakce:** V kombinaci s infuzemi fluoropyrimidinů se zvyšuje četnost výskytu srdeční ischemie, včetně infarktu myokardu a městnavého srdečního selhání, stejně jako četnost výskytu syndromu ruka-noha. Nejsou k dispozici údaje o tom, že bezpečnostní profil cetuximabu je ovlivněn irinotekanem nebo naopak. **Léková forma a balení:** Infuzní roztok. Balení obsahuje jednu 20 ml lahvičku s obsahem 100 mg cetuximabu. **Uchování:** Uchovávejte v chladničce (2 – 8°C). **Držitel rozhodnutí o registraci:** Merck KGaA, 64293 Darmstadt, Německo. **Registrační číslo:** EU/1/04/281/003. **Datum poslední revize textu:** 11/2010. Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků zdravotního pojištění po selhání cytostatické léčby irinotekanem u mCRC a v kombinaci s radiační terapií k léčbě pacientů s lokálně pokročilým spinocelulárním karcinomem hlavy a krku. O úhradě v léčbě 1. linie se zatím jedná. Před předepsáním se seznáme s úplnou informací o přípravku.

Úplnou informaci o přípravku obdržíte na adrese:

Divize Merck Serono, Merck spol. s r.o., Na Hřebenech II 1718/10, 140 00 Praha 4

Tel.: +420 272 084 211, Fax: +420 272 084 307

erbitux@merck.cz, www.erbitux.cz, www.erbitux-international.com