

Cetuximab rozšiřuje léčebné možnosti nádorů hlavy a krku

Zdeněk Mechl¹, Jana Neuwirthová²

¹ Interní hematoonkologická klinika LF MU, Brno Bohunice

² Klinika otolaryngologie a chirurgie hlavy a krku, FN MU Brno

Nádory hlavy a krku jsou nejlépe řešeny multidisciplinárním postupem. Ve snaze eradikovat jak klinicky zjevný nádor, tak okultní metastázy jsou používány v různých kombinacích chirurgie, radioterapie, chemoterapie a v současné době i v cílené terapii. Účelem tohoto článku je přehlédnout expandující roli nového cíleného přípravku cetuximabu, antagonisty receptoru epidermálního růstového faktoru, a posoudit současný stav údajů o použití této látky v léčbě spinocelulárního karcinomu hlavy a krku.

Klíčová slova: karcinom hlavy a krku, cílená terapie, cetuximab.

Cetuximab expands treatment options of head and neck cancer

Head and neck cancers are best managed in a multidisciplinary setting. Surgery, radiation therapy, chemotherapy and, more recently, biologic therapy are often employed in various combinations in an attempt to eradicate both clinically apparent and occult disease. This article aims to review the expanding role of novel targeted agent cetuximab, an epidermal growth factor receptor antagonist, and review the current state of the data on the use of this drug in head and neck squamous cell carcinoma.

Key words: head and neck cancer, targeted therapy, cetuximab.

Onkologie 2011; 5(4): 219–224

Úvod

V současné době je ročně celosvětově diagnostikováno více jak 650 000 nových případů nádorů hlavy a krku, z toho v Evropě přibližně 143 000 (1). U většiny z nich se jedná o spinocelulární karcinomy, převažující lokalizace jsou dutina ústní, orofarynx, larynx, hypofarynx a dutina nosní. Nádory hlavy a krku jsou celosvětově šestým nejčastějším zhoubným onemocněním. Hlavními rizikovými faktory zůstávají kouření a alkohol. Nově přistupuje infekce určitými typy lidského papilomaviru (HPV), jehož význam se stále zvyšuje. Zatímco v USA celkový výskyt nádorů hlavy a krku mírně klesá, což je spojováno s lepší léčbou a úspěchy protikuřácké kampaně, v Evropě tento trend nebyl ověřen (2).

Léčba nádorů hlavy a krku

Základními léčebnými postupy nádorů hlavy a krku jsou chirurgie a radioterapie, chemoterapie a nově cílená terapie. Nádory hlavy a krku jsou převážně devastující onemocnění a mají vliv na funkci jako mluvení, kousání, polykání a dýchání. Zachování funkcí a udržení dobré kvality života jsou důležitá rozhodnutí pro zvážení potenciálního přínosu dané léčby proti morbiditě.

Více jak 50 % pacientů s nádory hlavy a krku je postiženo lokoregionální recidivou nebo metastázami. Většina těchto nemocných je léčena v paliativním smyslu. Systémová terapie může u těchto nemocných zlepšit přežití a symptomy související s chorobou. Účinnost současné chemoterapie je

v této situaci ale velmi omezená. Je velká potřeba vyvinout nové aktivní látky, které by bylo možné podat jak v léčbě místně pokročilých, tak recidivujících – metastatických forem nádorů hlavy a krku současně s chemoterapií, a zvýšit jejich účinnost.

Inhibitory EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor)

EGFR jsou zaujaty do autonomního a dysregulovaného růstu a vývoje nádorových buněk (3). Tyto faktory se váží na tyrozinkinázovou doménu transmembránových receptorů, které vedou k signální kaskádě, jenž nakonec vede k růstu cév, inhibici apoptózy, invazi a aktivní proliferaci nádorových buněk. V současné době byly vyvinuty nové strategie, které zasahují tyto specifické receptory s antagonisty receptorů a monoklonálními protilátkami. Bylo vyvinuto několik látek pro různé druhy nádorů, jako erlotinib (NSCLC a karcinom pankreatu), gefinitib (NSCLC), cetuximab (nádory hlavy a krku a kolorekta) nebo panitumumab (kolorektum) (4). Přesná úloha těchto látek v léčbě solidních nádorů není ještě zcela jasná, zvláště když zvážíme relativně malé klinické odpovědi a nedostatek indikací první řady.

Cetuximab

Cetuximab je chimérická monoklonální protilátka třídy IgG1, která je namířena proti receptoru EGF (1). Váže se s velkou afinitou na extracelulární doménu přibližně 5 až 10x více než endogenní ligandy. Cetuximab blokuje vazbu endogenních

EGFR ligand, což vede k inhibici funkce receptoru. V dalším indukuje internalizaci EGFR a může vést ke snížení regulace EGFR. Vzhledem k EGFR exprimujícím nádorovým buňkám cetuximab také postihuje cytotoxické imunní receptory. Rodina EGFR se skládá ze čtyř úzce příbuzných receptorů tyrozinkinázy: EGFR (erbB-1, Her-1), erbB-2/neu (Her-2/neu), erbB-3 (Her-3) a erbB-4 (Her-4). Signalizace EGFR v nádorové buňce je odpovědná za regulaci různých buněčných funkcí, které ovlivňují nádorový růst, včetně proliferace, přežití, opravy poškozené DNA, adheze, migrace a neovaskularizace. EGFR je exprimován v různých hladinách u lidských nádorů epitelálního původu. Je téměř vždy zvýšeně exprimován u nádorů hlavy a krku. Specifické ligandy EGFR jsou EGF a peptidy spojené s EGF včetně TGF, amfiregulinu a HB-EGFR.

Pro vysokou expresi EGF, která je spojena se špatným přežitím této populace, je terapie antagonisty EGFR v léčbě nádorů hlavy a krku racionální možností. Zařazení cetuximabu do léčebných postupů nádorů hlavy a krku bylo významným krokem posledních let. Cetuximab si rychle získal dobré jméno pro překvapující výsledky a jinou formu toxicity. Tím, že mechanismus účinku je odlišný od tradičních chemoterapeutických režimů, bylo předpokládáno, že látka bude mít menší zkříženou toxicitu a naopak synergistický efekt s některými cytostatiky.

Často bylo diskutováno, zda cetuximab dosahuje vrcholu svého uplatnění, nebo zda se již nachází v sestupné fázi. Ani jedno není skuteč-

Tabulka 1. Výsledky studií fáze I a II – kombinace cetuximab + radioterapie

	fáze	počet pacientů	CR počet/%	OR počet/%
Robert (8) 2001	I	16	13/81	15/94
Pfister (9) 2006	II	21	2/10	15/71
Balermas (10) 2009	II	7	2/29	4/57
CR – kompletní remise, OR – celková odpověď, RT – radioterapie				

Tabulka 2. Výsledky studií fáze I a II – kombinace cetuximab s cisplatinou

	počet pacientů	CR počet/%	OR počet/%
Shin (11) 2003	12	2/16,7	6/50
Baselga (12) 2005	96	0	10/10,4
Herbst (13) 2005	130	2/1,5	17/13,1
Bourhis (14) 2006	53	2/3,8	19/35,8
Vermorken (15) 2007	103	0	13 (2,6)
Celkem odpovědi	394	6	65 (18,7)
CR – kompletní odpověď, OR – celková odpověď			

Tabulka 3. Studie fáze III – cetuximab v kombinaci s chemoterapií

	režim	počet pacientů	OR počet/%	OS za rok/%
Burtress (16) 2005	cisplatina + placebo	60	6/10	31,7
	cisplatina + cetuximab	57	15/26	38,6
Vermorken (17) 2007	cisplatina + 5/FU	220	44/20	41,9
	cisplatina + 5/FU + cetuximab	222	80/36	58,6
OR – celková odpověď, OS – celkové přežití				

Tabulka 4. Studie fáze III – kombinace cetuximab + radioterapie u místně pokročilých karcinomů hlavy a krku

	režim	počet pacientů	% odpovědi	medián přežití (měsíce)
Bonner 2006 (18)	RT + cetuximab	211	74	49
	RT	213	64	29,3
RT – radioterapie				

ností. Možnosti léčebného podání cetuximabu v léčbě nádorů hlavy a krku se během posledních let upřeshňují a překvapivě dále rozšiřují. Je proto užitečné podat přehled současného postavení cetuximabu v léčbě nádorů hlavy a krku. Indikace klinického použití cetuximabu jsou:

- léčba místně pokročilých nádorů hlavy a krku první a druhé řady,
- léčba recidivujících/metastazujících nádorů první a druhé řady,
- indukční režimy,
- léčba HPV (papilomavirus) pozitivních karcinomů orofaryngu.

Preklinické údaje

Huang a spol. publikovali v r. 2004 údaje o použití cetuximabu u buněčných linií spinocelulárního karcinomu. Cetuximab inhiboval buněčnou proliferaci od 20 do 75 % (5). Při kombinaci s ozářením u buněčných linií nádorů hlavy zvyšoval radiosenzitivitu a amplifikoval apoptózu navozenou radiací. Při kombinaci s cisplatinou

prokázal cetuximab aditivní nebo supraaditivní efekt. Podobně Fan a spol. uvádí, že cetuximab v kombinaci s cisplatinou má význačný inhibiční efekt na růst xenograftů nádorů hlavy a krku (6).

Klinické údaje o cetuximabu

Ve studiích fáze I a II byl cetuximab studován v monoterapii u pacientů s místně pokročilým karcinomem hlavy/krku a u pacientů s recidivující/metastazující chorobou (7).

V následujících tabulkách je uveden přehled nejzávažnějších studií s cetuximabem. Na počátku bylo sledováno v malých studiích fáze I a II celkem 44 pacientů s celkovou odpovědí 85,5 %. Přidání cetuximabu k radioterapii zvyšovalo ve srovnání se samotnou radioterapií její účinnost.

V dalších studiích fáze I a II byli nemocní léčeni cetuximabem v kombinaci s jinou chemoterapií. V 5 studiích bylo hodnoceno 394 pacientů, s recidivujícím nebo metastatickým onemocněním, kdy většina z nich byla již dříve léčena chemoterapií s cisplatinou.

Ve dvou studiích fáze III byla srovnávána chemoterapie s cisplatinou + cetuximab. Jednoroční přežití bylo 54,3 % pro kombinaci s cetuximabem proti 39,8 % v kontrolním rameni.

Ve srovnání se samotnou radioterapií přidání cetuximabu k radioterapii zvyšuje její účinnost. Ve studiích fáze III srovnávající samotnou radioterapii s radioterapií a cetuximabem bylo dokumentováno po kombinaci s cetuximabem procento odpovědi 74 % vs. 64 %.

Ve všech uvedených studiích lze hodnotit určitou protinádorovou aktivitu cetuximabu, ovšem pacienti ve stadiu recidivujícího/metastazujícího postižení jsou na jakoukoliv terapii většinou refrakterní, což znamená, že v těchto studiích byli pacienti s nejvíce agresivní chorobou s nejhorší prognózou. Proto výsledky z těchto prací nemohou být jasným obrazem skutečné aktivity populace nádorů hlavy a krku. Jsou ale i určité námitky k interpretaci studie fáze III. V kontrolní skupině pokročilých nádorů hlavy a krku byli pacienti léčeni pouze radioterapií, což není v současné době standardní režim. Navýše většina odpovědi byla pozorována pouze u nádorů orofaryngu. I když máme k dispozici velmi pozitivní údaje o protinádorovém účinku, nejsou stále dostatečné k tomu, aby nahradily současné standardní postupy širokého použití. Výsledky uvedených studií ale podporují použití cetuximabu ke zvýšení účinnosti standardních režimů, zvláště u nemocných s pokročilým onemocněním.

Chemoradioterapie s cisplatinou a cetuximab + radioterapie však nebyly nikdy srovnány v prospektivní studii. Proto přímé srovnání bio-radioterapie (radioterapie + cetuximab) versus chemoradioterapie (radioterapie + cisplatina) může přinést praktické závěry o účinnosti a toxicitě těchto dvou režimů.

Cetuximab v kombinaci s chemoradioterapií

Chemoradioterapie s cisplatinou je dnes široce akceptovaný standard pro pacienty s místně neresekabilním karcinomem hlavy a krku, na základě solidních výsledků a velkých metaanalýz s 17 346 pacienty (19). Specenier uvádí, že je dosud nejasné, zda přidání cetuximabu k chemoterapii s cisplatinou zlepší léčebné výsledky (1). V první studii, provedené v Memorial Sloan-Ketering Cancer Center, se zdála trojkombinace (cisplatina, cetuximab a radioterapie) značně toxickou (9). Výsledky tříletého přežití byly ale velmi nadějně. Cetuximab byl také studován v kombinaci s jinými režimy:

- radioterapie + cisplatina + cetuximab (9),
- radioterapie + cisplatina + 5-fluorouracil + cetuximab (20),

- radioterapie + 5-fluorouracil + hydroxyurea + cetuximab (21),
- radioterapie + pemetrexed + cetuximab (22),
- radioterapie + pemetrexed + bevacizumab + cetuximab (23).

Žádná z těchto studií fáze II nepřinesla výsledky, které by doporučily následování.

Cetuximab v kombinaci s radioterapií v adjuvantním podání

Současný standard pacientů s vysokým rizikem recidivy po resekci primárního nádoru představuje **adjuvantní chemoradioterapie**. Účinnost kombinace cisplatinu a radioterapie v této indikaci byla potvrzena dvěma studiemi fáze III. Záměrem studie RTOG 0234 bylo ověřit, zda **přidáním cetuximabu** je možno zlepšit výsledky adjuvantní terapie. V randomizované studii fáze II u nemocných s vysokým rizikem byl srovnán účinek kombinace radioterapie, cetuximabu s cisplatinou nebo docetaxelem. Dvouleté přežití kombinace radioterapie, cetuximab a docetaxel bylo 79%, proti 69% s cetuximabem a cisplatinou (24).

Cetuximab v udržovací terapii

Otázka, zda má smysl cetuximab podávat po ukončené radioterapii po delší dobu, není jasně zodpovězena. Mesia a spol. provedli randomizovanou studii fáze II, ve které hodnotili u 91 pacientů s pokročilým karcinomem orofaryngu udržovací terapii s cetuximabem po provedené radioterapii (25). Cetuximab byl podáván ve 12týdenních podáních. Za rok sledování nebyl rozdíl v lokoregionální kontrole významný, 56,8% pro samotnou radioterapii a 60,5% pro kombinaci.

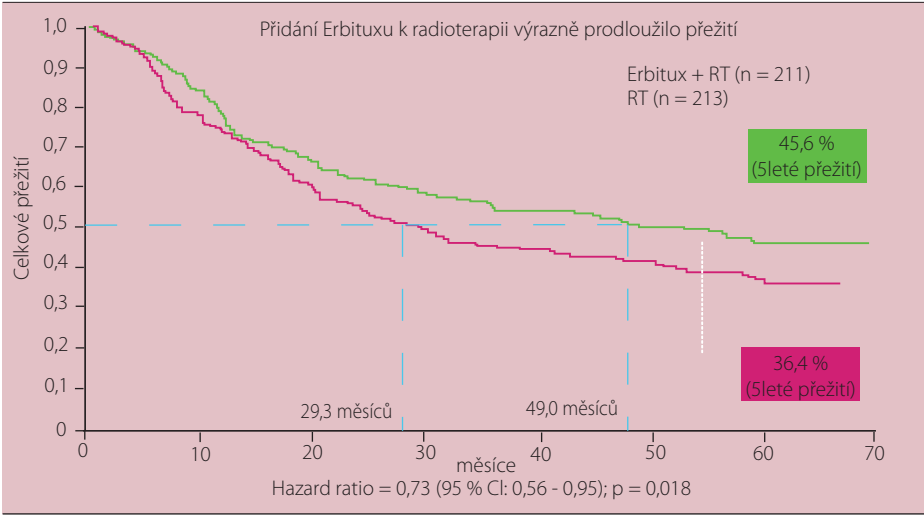
Cetuximab v léčbě recidivujících/metastazujících karcinomů hlavy a krku

Cetuximab byl studován nejprve v **léčbě druhé řady** po předchozí chemoterapii s cisplatinou. Výsledky tří studií fáze II jsou v další tabulce. Ve všech uvedených studiích byla celková odpověď, medián přežití a medián doby do progresu velmi podobné, bez ohledu na to, zda cetuximab byl podán v monoterapii, nebo v kombinaci s cisplatinou.

Zatímco Vermorken a Baselga zařadili do studie pacienty s refrakterním onemocněním, progresujícím během 30 dnů po posledním podání cisplatinu, Herbst pacienty ve stadiu stabilizace.

V léčbě první řady recidivujícího/metastatického onemocnění je standardně podávána cisplatinu a 5-fluorouracilem v kontinuální infuzi po dobu 4–5

Graf 1. Cetuximab + radioterapie vs. radioterapie pětileté přežití



dnů. Bourhis a spol. v randomizované studii fáze I/II ověřili u těchto pacientů bezpečnost a tolerabilitu cetuximabu, který byl podán v kombinaci s 5-fluorouracilem a cisplatinou nebo karboplatinou, když zaznamenali 36% remisi (28).

Zcela zásadní v této indikaci je studie EXTREME, provedená v 60 centrech 17 zemí. Vermorken a spol. randomizovali 442 pacientů pro cisplatinu (nebo karboplatinu) s 5-fluorouracilem nebo totéž + podání cetuximabu (17).

Výsledky

- medián celkového přežití se zvýšil z 7,4 na 10,1 měsíců,
- medián přežití bez progresu se zvýšil ze 3,3 na 5,6 měsíců,
- léčebná odpověď se téměř zdvojnásobila z 20 na 36 %,
- účinnost nebyla na úkor toxicity.

Výsledky studie EXTREME byly potvrzeny Burtnešem a spol. (29). U 117 pacientů byla podána v rameni A cisplatinu + cetuximab

a v rameni B pouze cisplatinu. HR (Hazard ratio) ramene A vs. B bylo 0,78. Přidání cetuximabu redukovalo riziko progresu o 22%.

Cetuximab v indukci

Problematika indukčních postupů se během posledních let stala opět aktuální. Zaměřila se na indikace: indukce následovaná radioterapií, indukce následovaná konkomitantní chemoterapií, indukce s použitím inhibitorů EGFR.

Indukční terapie následovaná definitivní chemoradioterapií byla vyvinuta jako možnost pro zlepšení výsledků léčby místně pokročilých karcinomů hlavy a krku. Je pokládána za jeden z nejvýznamnějších nových léčebných postupů během posledních 30 let a je nejvíce diskutovaným, doporučovaným nebo zavrhaným postupem. Ve většině studií byla původně použita cisplatinu a 5-fluorouracil, nověji taxany (30). Úloha indukční terapie musí být ještě zhodnocena studiemi, které by účinnost režimu TPF (docetaxel, cisplatinu a 5-fluorouracil) následovaného chemoradioterapií s cisplatinou srovnaly se samotnou chemo-

Tabulka 5. Cetuximab v léčbě na platinu refrakterních HNC

studie	počet pacientů	současná léčba	RR %	medián OS měs.
Vermorken (15) 2007	103	–	13	5,9
Baselga (26) 2005	96	–	10	6,1
Herbst (27) 2005	79	cisplatinu	10	5,2

RR – procento celkové odpovědi, OS – celkové přežití

Tabulka 6. Studie fáze III s cetuximabem v první linii recidivujících/metastatických karcinomů hlavy a krku

studie	režim	počet pac.	PFS měs.	OS měs.	RR %
EXTREME (17)	cisplatinu/karboplatinu + 5-FU	220	3,3	7,4	10
	cisplatinu/karboplatinu + 5-FU + cetuximab	222	5,6	10,1	26
Burtness (29)	cisplatinu + placebo	60	2,7	8	10
	cisplatinu + cetuximab	57	4,2	9,2	26

OS – celkové přežití, RR – celkové % remisí, PFS – medián přežití bez progresu

Tabulka 7. Cetuximab v indukci, studie fáze II

autor	počet pac.	stadium	režim	počet cyklů	následná terapie	RR
Argiris (33) 2008	39	IV A-B	TPE	3	RPE	86 % po IC 100 % po RPE
Mesia (34) 2009	50	IV A-B	TPF + E	4	R + E	78 % po IC
Kies (35) 2010	47	T 3- 4 N 2-3	PCE	6x týdně	R + P	96 % po IC
Anebo (36) 2010	74	T 3-4 N 2-3	PCaE	6x týdně	R + PE E 6 měsíců	67 % po IC 98 % po CRT
Ferrit (37) 2010	39	III/IVA	TPE	3	R + CE	77 % OS za 3 roky
Mercke (38) 2010	54	II	TPE	3	R + E	CR u 43 pac.
Jordán (39) 2010	150	III/IV	TPE	3	R + CE	82 % po IC 89 % po CRT
Tsousou (40) 2010	13	III/IV	TPE	2	R + CE	CR u 11 pac.

TPE – docetaxel, cisplatina, cetuximab, TPF – docetaxel, cisplatina, 5-fluorouracil, E – cetuximab (Erbitux), PCaE – paclitaxel karboplatina, cetuximab, R – radioterapie, IC – indukční terapie, RPE – radioterapie, docetaxel, cetuximab, CR – kompletní remise, OS – celkové přežití

radioterapií. Indukční terapie byla s úspěchem použita také v protokolech zachování orgánu. V současné době dochází k opětovnému entuziazmu pro použití indukční terapie (31).

Racionálnost indukční terapie je založena na poznatcích Tannocka o buněčné kinetice, Skippera a Schabela o získané lékové rezistenci (32).

Přednosti indukční chemoterapie

- snadnější dopravení účinné látky do nádoru, jehož vaskulární řečiště je dosud intaktní,
- včasné zahájení chemoterapie může snížit výskyt rezistentních klonů,
- dochází k poškození větší buněčné frakce,
- zmenšení nádorové nálože může usnadnit extenzivní chirurgický výkon,
- zmenšení nádorové nálože představuje příznivější situaci pro následnou radioterapii,
- možná časná eradikace mikrometastáz,
- je lepší tolerance dosud neléčených nemocných,
- může být strategií pro zachování laryngu,
- vysoké procento remisí po IC 70–80 %, CR 5–38 %,
- následující radioterapie nebo chirurgie nejsou negativně ovlivněny,
- odpověď na IC je prediktivní pro další radioterapii,
- snížený výskyt vzdálených metastáz.

Zcela zásadní význam má výběr nemocných. Pro indukci jsou vhodní pacienti s velkým primárním nádorem orofaryngu, hypofaryngu a laryngu s bilaterálními uzlinami, pacienti v dobrém stavu, bez kontraindikací pro cisplatinu nebo taxany. Vedle výše uvedených přínosů má indukční terapie řadu nevýhod jako toxicitu, prodloužení léčby, oddálení definitivní léčby u pacientů, kteří na indukci nezareagovali, vyšší náklady, možnost rozvoje mutantních kmenů.

Nejvíce byly studovány triplety, kombinace docetaxelu, cisplatiny a 5-fluorouracilu (TPF), které prokázaly vyšší účinnost v indukci než standardní kombinace cisplatina/5-fluorouracil.

Výsledky studií TAX 323, TAX 324, GORTEC, Paccagnella potvrzují benefit přežití při použití TPF indukce u lokálně pokročilých karcinomů hlavy a krku.

Po průkazu účinnosti cetuximabu u místně pokročilých a recidivujících/metastazujících nádorů hlavy a krku byly zahájeny studie se zařazením cetuximabu do indukčních režimů. Záměrem bylo zlepšení účinku bez zvýšení toxicity. Cetuximab byl většinou přidáván k indukci v kombinaci TPF (docetaxel, cisplatina, 5-fluorouracil), nebo k radioterapii následující po indukční chemoterapii.

Za klasické pojetí inkorporace cetuximabu do indukce se považuje režim dle Argirise. Je otázkou, jak dalece je účelné dlouhodobé následné podání cetuximabu.

Významná je studie TREMPLIN Lefebra a spol., pacienti s karcinomem laryngu nebo hypofaryngu, u kterých byla indikována totální laryngektomie, byli léčeni 3 cykly režimu TPF. Pacienti, kteří

odpověděli na léčbu remisí větší jak 50 %, byli randomizováni pro radioterapii + cisplatinu nebo radioterapie + cetuximab. Zatímco v rameni s cisplatinou 57 % nedokončilo léčbu dle protokolu, v rameni s cetuximabem 29 %. Procento zachování laryngu bylo v obou ramenech stejné (41).

Přestože u pokročilých nádorů je sekvence indukce – chemoradioterapie biologicky oprávněná a je dokumentována zajímavými klinickými výsledky, je nutno ji chápat zatím pouze jako účelnou alternativu pro nemocné s místně pokročilým nádorem v dobrém celkovém stavu. Použití cetuximabu v indukci je novou zajímavou oblastí. Hlavní pole použití bude asi v zachovných protokolech laryngu, vzhledem k nízké toxicitě u pacientů, kde se předpokládá delší přežití.

Léčba vedlejších projevů cetuximabu
Premedikace

Před první infuzí má pacient dostat premedikaci s antihistaminiky a kortikosteroidy. Lze doporučit tuto premedikaci i při dalších infuzích.

Graf 2. Studie EXTREME: celkové přežití za dva roky

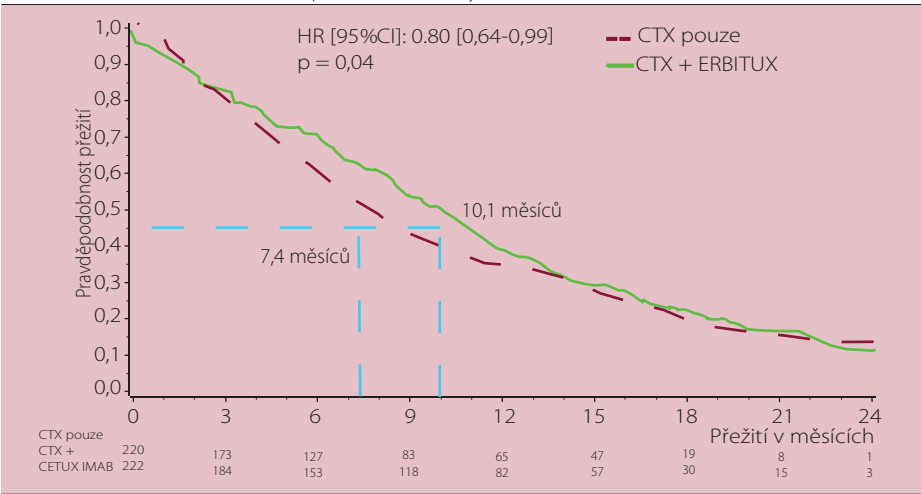


Schéma 1. Indukční režim dle Argirise (33)

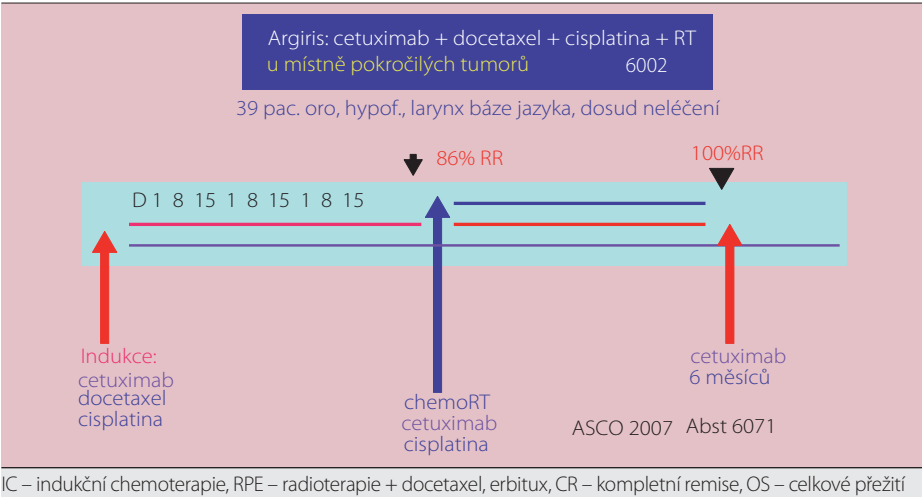
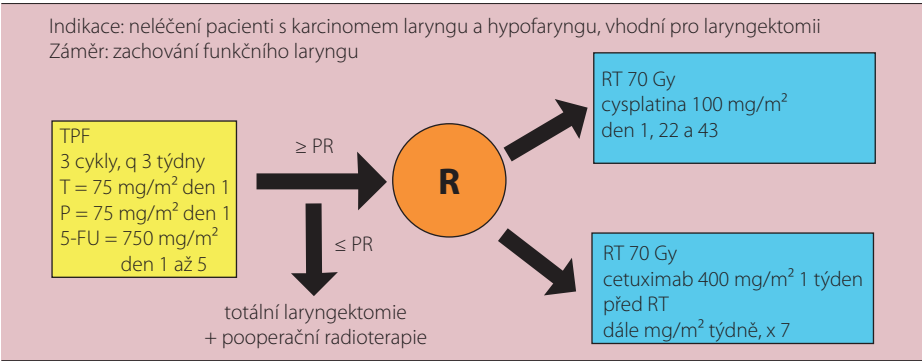
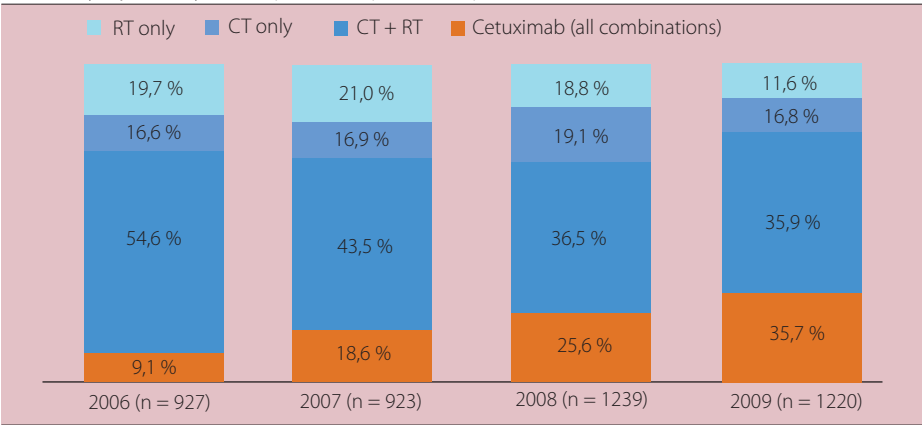


Schéma 2. Studie TREMLIN



Graf 3. Vývoj léčebných disciplín v Evropě během posledních let



Infuzní reakce

Závažná infuzní reakce vyžaduje bezprostřední zásah, trvalé ukončení cetuximabu, možné projevy jsou bronchospasmus, stridor, hypotenze, šok, ztráta vědomí, zástava srdce. Závažné reakce stupně 3 a 4 se vyskytují u 2–5 % pacientů. Devadesát procent reakcí se objeví po první infuzi, i po premedikaci.

Kožní reakce

Nejčastější nežádoucí vedlejší projev cetuximabu je akneiformní erupce. Jiné projevy jako xeróza, ekzém nebo paronychie jsou vzácné. Je důležité pacienta o možnosti výskytu kožní erupce informovat. Je třeba zajistit maximální

hydrataci kůže, k zabránění xerózy krém, zabránit expozici na slunci. Mírná erupce: léčba netřeba, nebo pouze použití topických přípravků proti akné s protizánětlivými účinky (metronidazol, erytromycin nebo klindamycin gel a podobně). Použití topického nebo systémového podání steroidů se nedoporučuje. V případě reakce stupně 3 je třeba odložit podání cetuximabu, místně podání fyziologického roztoku, v případě akutního zánětu lze podat orální antihistaminika, tetracykliny. Reakce stupně 4 je vzácnější a má být léčena jako spálenina na příslušném centru. Často je diskutována otázka, zda cetuximab zhoršuje radiační dermatitidu. Bonner a spol. ve své studii prokázali, že tomu tak není (18). Pokud dojde

ke koexistenci radiační dermatitidy a akné způsobené cetuximabem, léčba se odvíjí od stupně radiační dermatitidy. Pro stupeň 1 je doporučeno postupovat jako při ošetření rashe mimo ozařovací pole. Pro další stupně je účelné postupovat dle doporučení ošetření pro radiační dermatitidu.

HPV (lidský papilomavirus)

Zcela novou kapitolou v léčbě nádorů hlavy a krku je problematika lidského papilomaviru. Gillisonová po desetiletém studování problematiky HPV odpovídá na otázku, zda HPV může hrát roli při vývoji nádorů hlavy a krku (konkrétně orofaryngu), jednoznačně – ano (42). Svědčí proto výsledky studií posledních dvou let. HPV je jedním z hlavních rizikových faktorů pro nádory hlava/krk (43). Pacienti, kteří mají orální infekci HPV16, mají 15 až 50x větší riziko pro vývoj karcinomu. HPV je spojené s odlišnou formou karcinomu. Je již dostatek důkazů, že se jedná o velmi unikátní formu karcinomu, podobnou karcinomu nasofaryngu, způsobeném virem EBV. Klinická prezentace pacientů je rozdílná. Pacienti jsou mladší, lepšího socioekonomického stavu. Jde většinou o karcinomy orofaryngu a báze jazyka. Pacienti se prezentují většinou v časnějších stádiích primárního nádoru a pokročilejších formách postižení regionálních uzlin. Jaké jsou příčiny intenzivního zájmu o novou formu karcinomu orofaryngu: pacienti s HPV+ nádorem mají lepší prognózu, lépe odpovídají na chemoterapii a radioterapii, mají poloviční riziko úmrtí než HPV negativní.

Bylo by tedy účelné použít u těchto nádorů méně intenzivní, méně toxickou terapii a orientaci na zachovné strategie. Jakou roli by zde mohl hrát cetuximab? Posner odpovídá na tuto otázku jednoznačně, vyměnit cisplatinu za cetuximab, který má stejnou účinnost, ale odlišnou, řešitelnou toxicitu (44).

Vermorken uvádí současné doporučené indikace pro cetuximab v léčbě místně pokročilých nádorů hlavy a krku (45):

- kontraindikace pro cisplatinu,
- závažné komorbidity, znemožňující podání chemoterapie,
- přání pacienta,
- HPV pozitivní orofarynx.

I když pro zařazení cetuximabu mluví řada předpokladů, mnoho otázek je ještě nezodpovězeno. Proto se v současné době doporučuje zaměřit se u nádorů orofaryngu a báze jazyka na standardní stanovení HPV a stratifikace studií dle stavu HPV. Měnit stávající léčebné postupy zatím není vhodné, je třeba vyčkat výsledků běžících studií.

Závěry

Cetuximab je jediná cílená látka, která byla dosud schválena pro léčbu nádorů hlavy a krku. Rozvoj použití cetuximabu v Evropě je nejlépe dokumentován ve studii Budacha a spol. (ESMO 2010) (46).

Ve velké studii fáze III přidání cetuximabu k cisplatině nebo karboplatině po infuzi 5-fluorouracilu výrazně prodloužilo celkové přežití z 7,4 na 10,1 měsíců. Přidání cetuximabu k radioterapii u nemocných s místně pokročilým karcinomem hlavy a krku výrazně prodloužilo trvání lokoregionální kontroly a celkového přežití. V současné době se studuje účinek trojkombinace cetuximab, cisplatinu + radioterapie. Analyzují se výsledky současných studií pro výběr vhodné subpopulace pacientů, u kterých je kombinace cetuximabu a radioterapie účinnější než standardní chemoradioterapie. Významnou indikací kombinace cetuximab s radioterapií mohou být nádory HPV+.

Výsledky prokázaly účelnost cetuximabu v léčbě nádorů hlavy a krku a doporučily jeho použití ke zvýšení účinnosti dosavadních léčebných postupů, nikoliv ale k jejich nahrazení, a to až do doby dalších výsledků studií fáze III.

Literatura

- Specenier P, Vermorken JB. Cetuximab in the treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Expert Rev. Anticancer Ther* 2011; 11(4): 511–524.
- Langer CJ, Gillison ML, Posner MR. Improving outcomes and quality of life in patients with head and neck cancer. *Medscape CME Oncology* 2010; 7: 16.
- Herchenhorn D, Dias FL, Virgas CM, et al. Phase I/II study of erlotinib combined with cisplatin and radiotherapy in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 78: 696–70.
- Choong N, Vokes E. Expanding role of the medical oncologist in the management of head and neck cancer. *CA A Cancer Journal for Clinicians* 2008; 58(1): 32–49.
- Huang S, Armstrong EA, Benavente S, et al. Dual-agent molecular targeting of the epidermal growth factor receptor: combining anti-EGFR antibody with tyrosine kinase inhibitor. *Cancer Res* 2004; 64(15): 5355–5362.
- Fan Z, Baselga J, Masui H, et al. Antitumor effect of anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies plus cis-diamminedichloroplatinum on well established A431 cell xenografts. *Cancer Res* 1993; 53(19): 4637–4642.
- Reeves TD, Hill EG, Armeson KE, et al. Cetuximab Therapy for Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. A Systematic Review of the Data. *Otolaryngol. Head and Neck Surgery* 2011; 144(5): 676–684.
- Robert T, Ezekiel MP, Spenser SA, et al. Phase I study of anti-epidermal growth factor receptor antibody cetuximab in combination with radiation therapy in patients with advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19(13): 3234–3243.
- 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 Clin Oncol* 2006; 24(7): 1072–1078.
- Balermpas P, Hambek M, Seitz O, et al. Combined cetuximab and re-irradiation for locoregional recurrent and inoperable squamous cell carcinoma of the head and neck. *Strahlenther Oncol* 2009; 185: 775–781.
- Shin DM, Donato NJ, Perez-Soler R, et al. Epidermal growth factor receptor-targeted therapy with C 225 and cisplatin in patients with head and neck cancer. *Clin Cancer Res* 2001; 7(5): 1204–1213.
- Baselga J, Pfister D, Cooper MR, et al. Phase I study of anti-epidermal growth factor receptor chimeric antibody C 255 alone and in combination with cisplatin. *J Clin Oncol* 2000; 18(4): 904–914.
- Herbst RS, Shin DM. Monoclonal antibodies to target epidermal growth factor receptor positive tumors. *Cancer* 2002; 94: 1593–1611.
- Bourhis J. New approaches to enhance chemotherapy in SCCN. *Ann Oncol* 2005; 126: 20–24.
- Vermorken JB, Trigo J, Hitt T, et al. Open label, uncontrolled multicenter phase II study to evaluate the efficacy and toxicity of cetuximab as a single agent in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck who failed to respond to platinum-based therapy. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2171–2177.
- Burtneess B. Cetuximab and cisplatin for chemotherapy-refractory squamous cell cancer of the head and neck. *J Clin Oncol* 2005; 23(24): 5440–5442.
- Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2008; 359(11): 1116–1127.
- Bonner JA, Harari PM, Giral T, et al. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5 year survival data from a Phase III randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol* 2010; 11(1): 21–28.
- Walsh I, Gilham C, Dunne M, et al. Toxicity of cetuximab versus cisplatin concurrent with radiotherapy in locally advanced head and neck squamous cell cancer. *Radiother Oncol* 2011; 98(1): 38–41.
- Merlano M, Russi E, Benasso M, et al. Cisplatin-based chemoradiation plus cetuximab on locally advanced head and neck cancer: a Phase II clinical study. *Ann Oncol* 2010; 22(3): 712–714.
- Kao J, Genden EM, Gupta V, et al. Phase II trial of concurrent 5-fluorouracil, hydroxyurea, cetuximab, and hyperfractionated intensity-modulated radiation. Therapy for locally advanced head and neck cancer. *Cancer* 2011; 117(2): 318–326.
- Licitra L, Bergamini C, Olmi P, et al. Phase I study of concurrent pemetrexed, cetuximab and radiation therapy with or without cisplatin in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Ann Oncol* 2010; 21(8a): 1025.
- Kotsakis A, Heron DF, Kubicek GJ, et al. Phase II randomised trial of radiotherapy cetuximab and pemetrexed with or without bevacizumab in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 2010; 28(15): TPS 264.
- Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high risk squamous cell carcinoma of the head and neck. *NEJM* 2004; 350(19): 1937–1944.
- Mesia R, Rueda A, Vera R, et al. Is there a role for adjuvant cetuximab after radiotherapy plus cetuximab in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the oropharynx? A Phase II randomised trial. 2010; 28(15s): 5534.
- Baselga J, Trigo JM, Bourhis J, et al. Phase II multicenter study of the anti-epidermal growth factor receptor antibody cetuximab and cisplatin for recurrent and refractory squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 2005; 23(24): 5568–5577.
- Herbst RS, Arquette M, Shin DM, et al. Phase II multicenter study of the epidermal growth factor receptor antibody cetuximab and cisplatin for recurrent and refractory squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 2005; 23(24): 5578–5587.
- Bourhis J, Rivera F, Mesia R, et al. Phase I/II study of cetuximab in combination with cisplatin or carboplatin and fluorouracil in patients with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 2006; 24(18): 2866–2872.
- Burtneess B. Cetuximab and cisplatin for chemotherapy refractory squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 2005; 23(24): 5440–5442.
- Vermorken JB, Remenar E, Carla Van Herpen, et al. Standard cisplatin/infusional 5- fluorouracil vs. docetaxel plus PF as neoadjuvant chemotherapy for nonresectable locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 2004; 22(Suppl): Abst 490.
- Argiris A. Karamouzis MV. Empowering induction therapy for locally advanced head and neck cancer. *Ann Oncol* 2011; 22: 773–781.
- Tannock I. Cell kinetics and chemotherapy, a critical review. *Cancer Treat Rep* 1978; 62: 1117–1133.
- Argiris AE, Gibbon MK, Heron DE, et al. Phase II trial of neoadjuvant docetaxel, cisplatin and cetuximab followed by concurrent radiation, cisplatin and Erbitux in locally advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: Abst 6002.
- Mesia R, Vasquez SH, Grau JJ, et al. A single arm phase II trial to evaluate the combination of cetuximab plus docetaxel, cisplatin and 5-fluorouracil as induction chemotherapy in patients with unresectable SCCN. *J Clin Oncol* 2009; 27: Abst 6015.
- Kies MS, Holsinger FC, Lee JJ, et al. Induction chemotherapy and cetuximab for locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: results from a phase II prospective trial. *J Clin Oncol* 2010; 28: 8–14.
- Wanebo HJ, Ghebremichael M, Burtneess B, et al. Phase II evaluation of cetuximab combined with induction paclitaxel and carboplatin followed by C 225, paclitaxel, carboplatin, and radiation for stage III/IV operable squamous cancer of the head and neck. *J Clin Oncol* 2007; 25: Abst 6015.
- Ferrit RL, et al. Induction with TPE (docetaxel, cisplatin and cetuximab) followed by concurrent radiotherapy, cisplatin and cetuximab in patients with locally advanced head and neck cancer. *ASCO* 2010; Abst 5515.
- Merce C, et al. Toxicity and one-year control after induction chemotherapy and biotherapy for locally advanced, non resectable cancer of the head and neck carcinoma. *ASCO* 2010; Abst 5581.
- Jordan W, et al. Induction with TPF and radioimmunotherapy in the therapy of advanced cancer of the head and neck. *ASCO* 2010; Abst 5514.
- Tsousou J, et al. Neoadjuvant chemotherapy with cisplatin, docetaxel and cetuximab followed by chemoradiotherapy in locally advanced cancer of the head and neck. *ASCO* 2010; Abst 6025.
- Lefebvre JL, Pointreau Y, Rolland F, et al. Sequential chemotherapy for larynx preservation: preliminary results of the randomized Phase II TREMPIN study. *J Clin Oncol* 2009; 27(15): 6010.
- Gillison M. Evolving treatment paradigm in the management of oropharyngeal cancer. The Lancet Conference, HPV and cancer. Amsterdam 2010; Abst 33.
- Mulcahy N. HPV status is prognostic in oropharyngeal cancer. *ASCO* 2010; Abst 5507.
- Specenier PM, Vermorken JB. Targeted therapies in head and neck cancer. *Target Oncol* 2007; 2(2): 73–88.
- Vermorken JB. A new look at induction chemotherapy in locally advanced head and neck cancer The Oncologist. 2010; 15(Suppl): 1–2.
- Budach V, et al. ESMO 2010; Abst 1031.

MUDr. Zdeněk Mechl, CSc.

Interní hematologická klinika
Fakultní nemocnice Brno
Jihlavská 20, 602 00 Brno
zdenekmechl@atlas.cz