

# Současná úloha chemoterapie a cílené biologické léčby v kurativní a paliativní léčbě spinocelulárního karcinomu hlavy a krku

MUDr. Miloslav Pála, Ph.D., MBA

Ústav radiační onkologie Nemocnice Na Bulovce a 1. lékařské fakulty UK, Praha

Radioterapie a chirurgická léčba jsou základní léčebné modalities užívané u pacientů se spinocelulárním karcinomem hlavy a krku. Definitivní a pooperační radiochemoterapie je dnes standardní součástí léčebných algoritmů u pacientů s lokoregionálně pokročilým onemocněním. Metaanalýzy randomizovaných studií prokázaly, že radiochemoterapie prodlužuje přežití ve srovnání s radioterapií samotnou. Tohoto benefitu je dosaženo především zlepšením lokoregionální kontroly; dopad na vzdálené metastázy je pouze marginální. Nejčastěji užívaným radiosenzibilizátorem v radiochemoterapii je cisplatina. I přes benefit radiochemoterapie, léčba přináší zvýšené riziko těžké lokální a systémové toxicity. Mezi nové látky, které mohou zlepšit klinické výsledky léčby, patří protilátky proti EGFR. V randomizované studii vedla anti-EGFR léčba s radioterapií k prodloužení přežití oproti radioterapii samotné. V paliativní léčbě jsou monochemoterapie, polychemoterapie nebo kombinace chemoterapie a protilátek proti EGFR vhodnými nástroji ke zpomalení nádorové progresi.

**Klíčová slova:** karcinom hlavy a krku, spinocelulární karcinom, konkomitantní chemoradioterapie, radiochemoterapie, cílená biologická léčba, paliativní chemoterapie.

## Chemotherapy and biological targeted therapy in squamous cell carcinoma of the head and neck

Radiation therapy and surgery are the basic modalities of treatment in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. Definitive and postoperative radiochemotherapy is now a standard component of a therapeutic algorithm in patients with locoregionally advanced disease. Several meta-analyses have shown that radiochemotherapy prolongs survival compared with radiotherapy alone. This benefit was mainly due to an improvement in the locoregional control and only had a marginal effect on distant metastases. Cisplatin is a potent radiosensitizer, most commonly used for radiochemotherapy. Despite the benefits of radiochemotherapy, this treatment also carries risks of severe local and systemic toxicities. Newer developments include EGFR antibodies, which seem able to improve the clinical outcome. Anti-EGFR treatment with radiotherapy in one randomised study improved overall survival when compared with radiotherapy alone. In palliative treatment monochemotherapy, polychemotherapy or combination of chemotherapy and EGFR antibodies are appropriate tools against progression of tumors.

**Key words:** head and neck cancer, squamous cell carcinoma, concomitant chemoradiotherapy, radiochemotherapy, biological targeted therapy, palliative chemotherapy.

Paliat. med. liec. boles., 2013; 6(2): 41–43

Cytostatická chemoterapie dlouho tvořila součást pouze paliativní léčby metastazujícího nebo lokoregionálně recidivujícího karcinomu hlavy a krku. Teprve v posledních dvou desetiletích se její význam přesouvá i do léčby kurativní.

## Chemoterapie v kurativní léčbě karcinomu hlavy a krku

V léčbě lokoregionálně pokročilého spinocelulárního karcinomu hlavy a krku rozeznáváme dva základní léčebné přístupy, které poskytují možnost kurativního výsledku. Prvním je chirurgický výkon s cílem radikálního odstranění lokálně a regionálně se šířícího nádoru s následnou pooperační radioterapií. Druhým přístupem je definitivní radioterapie u pacientů s chirurgicky či funkčně neřešitelným onemocněním. S cílem dosáhnout trvalejší léčebné odpovědi jsou do léčby zaváděny některé intenzifikované léčebné postupy – radiochemoterapie, alterova-

ně frakcionovaná radioterapie. Chemoterapie může být aplikována před lokoregionální léčbou (indukční chemoterapie), simultánně s radioterapií (konkomitantní chemoradioterapie) nebo po lokoregionální léčbě (adjuvantní chemoterapie). Hlavními mechanizmy, kterými se chemoterapie může podílet na zlepšení účinku léčby zářením, jsou:

- překlenutí vrozené radiorezistence nádorových buněk
- eradikace případných mikrometastáz
- zasažení různých subpopulací nádorových buněk
- zabránění vzniku radiorezistentních buněčných klonů
- indukce apoptózy
- selektivní radiosenzibilizace hypoxických buněk
- inhibice reparace ze subletálního a letálního poškození DNA indukovaného zářením

- zlepšení krevního zásobení redukcí nádorové masy a tím zvýšení účinnosti radioterapie
- redistribuce buněk navozená chemoterapií, která může vyústit v nárůst frakce buněk v radiosenzitivních fázích buněčného cyklu

Kombinace radioterapie s neoadjuvantní nebo adjuvantní chemoterapií nepotvrdily dopad na prodloužení přežití v metaanalýzách randomizovaných klinických studií (1, 2, 3). Předmětem intenzivního klinického výzkumu se tak stává současné podání chemoterapie s radioterapií – konkomitantní chemoradioterapie (radiochemoterapie).

## Konkomitantní chemoradioterapie

Špatná prognóza pacientů s karcinomem hlavy a krku je výsledkem dvou nepříznivých faktorů: 1. Lokoregionální recidiva je nejčastější překážkou v dosažení trvalé kurability. 2. Ztráta lokoregionální kontroly má za následek zvýšení rizika ztráty

**Tabulka 1.** Metaanalýza MACH-NC

n = 16485 87 randomizovaných studií	5y OS	HR (95% CI)
<b>Neoadjuvantní CHT</b>	2,4 ± 1,4%	0,96 (0,90–1,02)
<b>Konkomitantní CHT</b>	6,5 ± 1%	0,81 (0,78–0,86); p=0,0001
<b>Adjuvantní CHT</b>	-1,0 ± 2,2%	1,06 (0,95–1,18)
<b>CHT celkem</b>	4,5 ± 0,08%	0,88 (0,85–0,92); p=0,0001

CHT – chemoterapie; OS – overall survival; HR – hazard ratio; CI – confidence interval

**Tabulka 2.** Metaanalýza MACH-NC, porovnání režimů konkomitantní chemoterapie

n = 16640 87 randomizovaných studií	HR (95% CI)
<b>CDDP + /FU -</b>	0,74 (0,67–0,82); p=0,006
<b>CDDP + /FU +</b>	0,75 (0,67–0,84)
<b>CDDP - /FU -</b>	0,73 (0,52–1,01)
<b>Jiná monoCHT</b>	0,89 (0,82–0,96)

HR – hazard ratio; CI – confidence interval; CHT – chemoterapie

kontroly distanční (4, 5). Klinické studie prokazují, že hlavním mechanismem chemoterapie, který vede k prodloužení přežití u pacientů léčených radiochemoterapií, je její lokoregionální účinek – radiosenzibilizace. Detekovatelný dopad konkomitantní chemoterapie na eliminaci distančních metastáz se ukázal pouze v menšině provedených klinických studií. Z tohoto pohledu by se konkomitantní chemoterapie dala nahradit pouhou eskalací dávky záření. Práce hodnotící biologický ekvivalent radioterapie a radiochemoterapie u kontrolovaných klinických studií poukázala na to, že přínos chemoterapie odpovídá navýšení dávky o 12 Gy při konvenční frakcionaci (6). Taková eskalace dávky by znamenala vysoké riziko lokálního poškození zářením ať už časného, nebo pozdního.

Metaanalýzy randomizovaných klinických studií (1, 2, 3, 7, 8), porovnávajících efektivitu radiochemoterapie oproti radioterapii samotné, zaznamenaly konzistentní pozitivní dopad chemoterapie na celkové přežití, byť za cenu nárůstu akutní toxicity léčby. Metaanalýza MACH-NC individuálních dat více než 10 tisíc pacientů (3) ozřejmila 8% benefit v 5letém celkovém přežití při současném podání chemoterapie s lokoregionální radioterapií. Poslední aktualizovaná verze metaanalýzy MACH-NC (9), která zahrnuje již 87 randomizovaných klinických studií s více než 16 tisíci pacienty z let 1965–2000, poukazuje na přetrvávající benefit konkomitantní chemoradioterapie, vyjádřený snížením relativního rizika úmrtí o 19% (tabulka 1).

Konkomitantní chemoradioterapie se tak stala novým standardním postupem v léčbě lokoregionálně pokročilého karcinomu hlavy a krku. Optimální režim konkomitantní chemoterapie stejně jako optimální frakcionační režim

radioterapie v kombinované léčbě není znám a jeho bližší určení je předmětem dalšího klinického výzkumu.

### Konkomitantní chemoradioterapie s cisplatinou

Nejčastěji užívanými cytostatiky v kombinaci se zářením jsou platinové deriváty, především cisplatina. Interakce cisplatinu s ionizujícím zářením vede k nárůstu toxických produktů cisplatinu v přítomnosti volných kyslíkových radikálů. Radiosenzibilizujícího efektu je dosaženo zářením indukovaným zvýšeným vychytáváním cisplatinu nádorovými buňkami. Již zmíněná metaanalýza MACH-NC poukázala rovněž na nejlepší výsledky při užití konkomitantní radiochemoterapie s platinovými deriváty (tabulka 2). Metaanalýza neprokázala signifikantní rozdíly mezi užitím konkomitantní cisplatinu v monochemoterapii nebo v kombinaci s jinými cytostatiky; benefit chemoterapie byl zaznamenán v kombinaci s konvenčně i alterovaně frakcionovanou radioterapií. Benefit byl jen slabě vyjádřen u pacientů ve věku 65–70 let a zcela se ztrácel u pacientů starších.

Ve světle výsledků randomizovaných studií (10, 11), zaznamenávajících vyšší efektivitu tripletu cytostatik TPF (cisplatinu + 5-fluorouracil + taxany) oproti dubletu PF (cisplatinu + 5-fluorouracil) v indukční léčbě, je v současné době předmětem zkoumání kombinace indukční chemoterapie s konkomitantní chemoradioterapií.

### Pooperační radiochemoterapie

Randomizované klinické studie prokázaly rovněž vyšší efektivitu radiochemoterapie oproti radioterapii samotné v rámci pooperační léčby u resekováného karcinomu hlavy a krku. Metaanalýza 8 randomizovaných studií (n = 1808) s pooperační radiochemoterapií prezentovaná na konferenci ASCO 2010 (12) zaznamenala snížení rizika úmrtí (OR = 0,68; 95% CI 0,52–0,86, p < 0,0001) u radiochemoterapie oproti radioterapii samotné. Pooperační radiochemoterapie je vhodná u pacientů s rizikovými faktory, ke kterým se řadí především nedostatečná radikalita resekcího výkonu a extrakapsulární propagace karcinomu mimo pouzdro lymfatických uzlin.

### Zkrácené režimy podávání cytostatik

Nejčastěji aplikovaným režimem konkomitantní chemoterapie, jak v klinickém testování, tak ve vlastní klinické praxi, je podání cisplatinu 100 mg/m<sup>2</sup> v třítydenním intervalu v průběhu radioterapie. Tato dávková intenzita, na jedné straně prokazatelně efektivní, vykazuje nezanedbatelnou míru toxicity na straně druhé. K závažným komplikacím patří především nefrotoxicita, ototoxicita, neurotoxicita, gastrointestinální a hematologická toxicita. S cílem snížit toxicitu tohoto režimu jsou testovány zkrácené režimy podávání (týdenní, denní režim cisplatinu). Kromě předpokládané nižší toxicity se od zkrácených režimů očekává možnost zásahu většího počtu buněk v radiosenzitivních fázích buněčného cyklu.

V souboru pacientů Ústavu radiační onkologie (n = 100, 86% klinické stadium IV), bylo dosaženo slibných výsledků pooperační radiochemoterapií s týdenním režimem cisplatinu 40 mg/m<sup>2</sup> (3letá lokoregionální kontrola a celkové přežití 88% a 64%) (13).

### Cílená biologická léčba v kurativní léčbě karcinomu hlavy a krku

Receptor pro epidermální růstový faktor (EGFR) je u karcinomu hlavy a krku exprimován ve více než 90% a jeho exprese inverzně koreluje s přežíváním pacientů. Randomizovaná studie autorů Bonner a kol. (14) porovnávala kombinaci radioterapie s monoklonální protilátkou proti EGFR – cetuximabem oproti samostatné radioterapii (n = 424). Studie detekovala benefit v 9% prodloužení pětiletého přežití u kombinované léčby. Přežití bylo delší u pacientů s výrazně vyjádřeným akneiformním rashem. Podávání cetuximabu konkomitantně s radioterapií vykazuje odlišný profil toxicity oproti „klasické radiochemoterapii“ s akcentací kožní toxicity, zato s minimální systémovou toxicitou. Léčba se tak může stát alternativou pro pacienty nevhodné k radiochemoterapii s cisplatinou. Klinická studie, která by přímo porovnávala konkomitantní chemoradioterapii s cisplatinou a radioterapií v kombinaci s cetuximabem dosud není k dispozici. Přínos cetuximabu k radiochemoterapii s konkomitantním boostem a cisplatinou v randomizovaném hodnocení prokázán nebyl (15).

### Paliativní léčba karcinomu hlavy a krku

Pacienti s pokročilým/recidivujícím karcinomem neřešitelným lokoregionálně (chirurgicky, radioterapií) nebo karcinomem s prokázanými

vzdálenými metastázami mohou být vhodnými kandidáty pro paliativní léčbu. Tato zahrnuje monochemoterapii, nebo kombinovanou cytostatickou terapii. V posledních letech se v paliativní léčbě spinocelulárního karcinomu hlavy a krku uplatňuje i cílená biologická léčba – samostatně nebo v kombinaci s chemoterapií. Paliativní léčba je indikována s cílem zpomalení nádorové progresy a zmenšení příznaků spojených s přítomností nádoru.

Standardně podávaným režimem byla aplikace metotrexátu v týdenním intervalu. Později byly publikovány výsledky randomizovaných studií, které poukázaly na vyšší odpověď režimem PF, tedy kombinací cisplatinu a 5-fluorouracilu oproti monochemoterapii. Vyšší léčebné odpovědi u kombinace cytostatik bylo dosaženo za cenu nárůstu toxicity a tato vyšší odpověď se neprojevila v prodloužení přežití. I přes testování některých novějších cytostatik (taxany, gemcitabin, vinorelbin, pemetrexed, irinotecan, kapecitabin) zůstává režim PF základním nástrojem paliativní léčby u metastazujícího/recidivujícího spinocelulárního karcinomu hlavy a krku. Data, která by jasně demonstrovala přínos paliativní chemoterapie na prodloužení přežití oproti symptomatické léčbě nejsou k dispozici, s výjimkou drobné studie (n = 57), demonstrující benefit monoterapie s cisplatinou oproti neléčeným pacientům (16). Při indikaci paliativní chemoterapie by tak měl být vždy zvažován její přínos oproti případnému snížení kvality života a v úvahu by tak měl být brán výkonnostní a nutriční stav pacienta, komorbidity, předchozí léčba, symptomatologie z přítomnosti nádorového onemocnění a preference pacienta.

Vyšší účinnost byla zaznamenána v kombinaci paliativní chemoterapie s cetuximabem. Studie EXTREME (n = 442) zaznamenala prodloužení celkového přežití ze 7,4 na 10,1 měsíců při kombinaci cetuximabu a chemoterapie s platinovými deriváty a 5-fluorouracilem oproti chemoterapii samotné v první linii léčby metastazujícího/recidivujícího karcinomu hlavy a krku za příznivého profilu toxicity (17). Studie

EXTREME je tak první klinickou studií, která zaznamenala benefit v prodloužení celkového přežití oproti chemoterapii s platinovými deriváty u této prognosticky nepříznivé skupiny pacientů.

### Závěr

Konkomitantní chemoradioterapie s platinovými deriváty je dnes standardní součástí léčebných algoritmů kurativní léčby karcinomu hlavy a krku. Její přínos byl prokázán jak u chirurgicky či funkčně neresekabilních nádorů, tak v pooperační léčbě u nádorů resekabilních. Navýšení kurativního efektu bylo rovněž zaznamenáno u kombinace radioterapie a antiEGFR léčby. Ke stanovení superiority jednoho z obou přístupů není dnes dostatek klinických dat. Paliativní chemoterapie s cisplatinou je rovněž standardním léčebným postupem, její dopad na prodloužení přežití je ovšem sporný.

### Literatura

- Munro AJ. An overview of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy in head and neck cancer. *Br J Cancer* 1995; 71: 83–91.
- El-Sayed S, Nelson N. Adjuvant and adjunctive chemotherapy in the management of squamous cell carcinoma of the head and neck region: A meta-analysis of prospective and randomized trials. *J Clin Oncol* 1996; 14: 838–847.
- Pignon J, Bourhis J, Domenge C, et al. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous cell carcinoma: Three meta-analysis of updated individual data. *Lancet* 2000; 355: 949–955.
- Wadsley JC, Bentzen SM. Investigation of relationship between change in locoregional control and change in overall survival in randomized controlled trials of modified radiotherapy in head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60: 1405–1409.
- Leibel SA, Scott CB, Mohiuddin M, et al. The effect of local-regional control on distant metastatic dissemination in carcinoma of the head and neck: results of an analysis from the RTOG Head and Neck Database. *J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21: 549–556.
- Kasibhatla M, Kirkpatrick JP, Brizel DM, et al. How much radiation is the chemotherapy worth in advanced head and neck cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68: 1491–1495.
- Browman GP, Hodson DJ, Mackenzie RJ, et al. Choosing a concomitant chemotherapy and radiotherapy regimen for squamous cell head and neck cancer: A systematic review of the published literature with subgroup analysis. *Head and Neck* 2001; 23: 579–589.

8. Budach W, Hehr T, Budach V, et al. A meta-analysis of hyperfractionated and accelerated radiotherapy and combined chemotherapy and radiotherapy regimens in unresected locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *BMC Cancer* 2006; 6: 28.

9. Pignon JP, Maître A, Maillard E, et al. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): An update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol* 2009; 92: 4–14.

10. Pointreau Y, Garaud P, Chapet S, et al. Randomized trial of induction chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil with or without docetaxel for larynx preservation. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101: 498–506.

11. Hitt R, Lopez-Pousa A, Martinez-Trufero J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus fluorouracil to paclitaxel, cisplatin, and fluorouracil induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy in locally advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8636–8645.

12. Viani GA, Afonso SL, Ramos LA, et al. Postoperative adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for head and neck squamous cell carcinoma: A meta-analysis evaluating the role of chemotherapy schedules. *J Clin Oncol* 2010; 28(15): 5583.

13. Pala M, Odrázka K, Holeckova P, et al. Postoperative radiochemotherapy with weekly cisplatin in patients with head and neck cancer. Single-institution outcome analysis. *Neoplasma* 2012; 59: 129–136.

14. Bonner J, Harari P, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2006; 354: 5767–5782.

15. Ang KK, Zhang QE, Rosenthal DI, et al. A randomized phase III trial (RTOG 0522) of concurrent accelerated radiation plus cisplatin with or without cetuximab for stage III-IV head and neck squamous cell carcinomas (HNC). 2011 ASCO Annual Meeting. *J Clin Oncol* 2011; 29(Suppl): 5500.

16. Morton RP, Rugman F, Dorman EB, et al. Cisplatinum and bleomycin for advanced or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck: a randomised factorial phase III controlled trial. *Cancer Chemother Pharmacol* 1985; 15: 283–289.

17. Vermorken JB, Hitt R, Geoffrois L, et al. Cetuximab plus platinum-based therapy first-line in recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: efficacy and safety results of a randomized phase III trial (EXTREME). *Eur J Cancer* 2007; 324(Suppl. 4): 5501.

Článek je prevzatý z:  
*Onkologie* 2012; 6(5): 257–259.

### MUDr. Miloslav Pála, Ph.D., MBA

Ústav radiační onkologie Nemocnice Na Bulovce  
a 1. lékařské fakulty UK  
Budínova 2, 18001 Praha 8  
palamila@tiscali.cz