

## SOUČASNÉ STRATEGIE LÉČBY KARCINOMŮ ORL OBLASTI.

### CURRENT TREATMENT STRATEGIES FOR PATIENTS WITH CANCERS OF THE HEAD AND NECK.

MECHL Z.<sup>1</sup>, SMILEK P.<sup>2</sup>, ČERVENÁ R.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> KOMPLEXNÍ ONKOLOGICKÉ CENTRUM, ODDĚLENÍ KLINICKÉ A RADIAČNÍ ONKOLOGIE.

<sup>2</sup> KLINIKA OTORINOLARYNGOLOGIE A CHIRURGIE HLAVY A KRKU, LF MASARYKOVY UNIVERZITY A FN U SV ANNY V BRNĚ

#### Souhrn

Díky novým léčebným postupům dochází v posledních letech k výrazným změnám v léčbě nádorů hlavy a krku. Multidisciplinární protokoly, neoadjuvance u místně pokročilých nádorů, konkomitantní chemoradioterapie s nebo bez cytostatické indukce, záchovné protokoly a zcela recentně biologická terapie přináší určitý pokrok a změnu léčebných náhledů. Otázky možného downstagingu a zachování orgánu jsou častým předmětem současných diskuzí. Důraz je kladen na hodnocení terapeutického indexu, tj. poměru mezi léčebným výsledkem a toxicitou. Záměrem nových metod je zlepšení účinnosti léčby bez zvyšování její toxicity. Je podán přehled současných optimálních léčebných postupů. Inkorporace nových látek, nové kombinační postupy, použití nových biomarkerů pro upřesnění a individualizaci terapie a výrazná podpůrná terapie jsou cílem dalších léčebných snah.

**Klíčová slova:** nádory ORL oblasti, chirurgická léčba, radioterapie, chemoterapie, inhibitory EGFR, optimální léčebné postupy.

#### Abstract:

Head and neck squamous cell cancer (HNSCC) management is evolving rapidly. Approaches under exploration include induction chemotherapy, altered fractionation radiation with chemotherapy, intensity modulated radiation therapy (IMRT) and the use of biologically targeted drugs to enhance radiation. The goal of the new methods is improving the effectivity without increasing the toxicity. This article will focus mainly on locally advanced HNSCC, which frequently remains a clinical challenge, review state-of-the-art therapy and introduce promising novel therapies. For the future the incorporation of new agents, the use of novel biomarkers to accurately assess and individualize therapy, and expanded supportive care approaches will play an increasingly important role.

**Key words:** head and neck cancer, surgery, radiotherapy, chemotherapy, EGFR receptor inhibitors, disease management.

#### Úvod

*Léčba nádorů ORL vstoupila do nového období. Informace přicházejí rychleji, než klinické studie jsou schopny je ověřit. (Canellos)(1).*

Spinoceulární karcinomy hlavy a krku (HNSCC) patří mezi jednu z předních příčin úmrtí na zhoubná onemocnění. Celosvětově se udává výskyt 400 – 500.000 nových případů ročně (2). Přes intenzivní kampaň proti kouření, jedné z hlavních příčin HNSCC, se v posledních letech jejich výskyt nesnížil. Zlepšilo se ale 5leté přežití. American Cancer Society of Clinical Oncology uvádí následující údaje.

**Tabulka 1.** 5 leté přežití nemocných s HNSCC (3)

	1975-77 (%)	1984-1986 (%)	1996-2002 (%)
Hrtan	51	56	66
Dutina ústní	53	55	60

Přesto, že HNSCC jsou většinou dobře přístupné vyšetření, pouze 15-20% pacientů přichází v časném, potencionálně kurabilním stadiu. Některé nádory jsou symptomatické až v pokročilém stadiu, což je jednou z příčin, že 75 – 80% pacientů je diagnostikováno s místně pokročilým onemocněním. Vzhledem k lokalizaci nádorů dochází i po úspěšné léčbě ke snížení kvality života (kosmetické a funkční defekty).

#### Etiologie

Existuje celá řada faktorů, které zvyšují riziko vývoje nádorů ORL oblasti. Typický pacient s karcinomem dýchacích či polykacích cest je muž nad 50 let, s horším ekonomickým zázemím, s nezdravou stravou a špatnou hygienou dutiny ústní, kuřák a alkoholik (4).

*Kouření a alkohol* patří mezi hlavní příčiny většiny HNSCC. Cigaretový kouř obsahuje vysoký počet toxinů a karcinogenů, včetně benzenu a karbon monooxidu. Alkohol může mít vliv na karcinogenezi prostřednictvím chronického

dráždění sliznice chemickou reakcí s karcinogeny, opakovaný kontakt sliznice s alkoholem vede ke zvýšení propustnosti buněčných membrán a usnadnění průniku karcinogenů rozpuštěných v alkoholu.

*Věk.* HNSCC jsou méně časté u lidí mladších 50 let. Pravděpodobnost postižení se zvyšuje věkem.

*Pohlaví:* HNSCC jsou častější u mužů. S přibývajícím počtem kuřaček se zvyšuje v poslední době i počet postižení u žen.

*Dieta:* potrava chudá na ovoce a zeleninu, zvyšuje pravděpodobnost vývoje nádorů.

Konzumace solených uzenin, tuků a nedostatek látek s antioxidačním účinkem zvyšuje riziko karcinogeneze.

*Prostředí.* Inhalace některých průmyslových chemikálií má vztah k některým typům nádorů ORL. Také delší expozice na UV záření může postihnout zvláště rty. Mezi průmyslové karcinogeny patří olovo, nikl, chrom, azbest, dehet a průmyslové oleje.

*Infekce.* Epstein Barrův virus postihuje mnoho lidí, aniž by byl virulentní. Určitý počet lidí infikovaných EB virem může být postiženo nazofaryngeálním karcinomem. EB virus je jednou z hlavních příčin vzniku karcinomu nosohltanu v populaci Dálného východu. Infekce herpes virem 1 je spojována s vyšším rizikem karcinomu dutiny ústní.

*Genetika.* Genetika je zajímavá ve východní Asii a Orientu zvláště pro karcinomy nosohltanu.

### Léčba karcinomů ORL

Volba léčebného postupu závisí na histologickém typu nádoru, jeho lokalizaci a pokročilosti (TNM klasifikace), dále na celkovém stavu a individuálním přání pacienta. Hlavním léčebným přístupem je chirurgie, radioterapie, chemoterapie a v poslední době i biologická terapie.

Při léčbě HNSCC lze v současné době sledovat celosvětově snahu o prodloužení přežití při zachování přijatelné kvality života a léčebné postupy prochází výraznými změnami. Z léčby jedné odbornosti se stává přístup multidisciplinární.

**Vyvíjí se nové strategie:** integrace systémové chemoterapie do radioterapeutických režimů, indukční terapie, alterovaná frakcionační radioterapie v kombinaci s chemoterapií, IMRT (Intensity modulated radiation therapy) a v poslední době se zaměřuje pozornost i na využití cílené biologické terapie. Všechny tyto změny se významně projevují v dosažení lepšího přežití.(5) Důraz je kladen na hodnocení terapeutického indexu, t.j. poměru mezi léčebným výsledkem a toxicitou. Záměrem nových metod je především zlepšení účinnosti léčby bez zvyšování její toxicity.

Nemocní v **časném stadiu** jsou léčeni chirurgií anebo radioterapií a více než 80% z nich má naději na vyléčení. Dlouhodobé léčebné výsledky u nemocných s **místně pokročilým** onemocněním jsou nedostatečné.

Při použití kombinace chirurgie s následnou chemoradioterapií u nemocných s resekabilním místně pokročilým onemocněním dochází k lokoregionální recidivě u 50–60% nemocných a metastatickému rozsevu u 20%. Nemocní s neresekabilním onemocněním mají 5leté přežití pouze 10–20%.(6)

### Chirurgická léčba

Chirurgická léčba je základem nejméně ve dvou třetinách případů všech solidních nádorů oblasti hlavy a krku, umožňuje odstranit primární nádor, radikálně ošetřit spádový lymfatický systém a zrekonstruovat operovanou krajinu. (7) Chirurgickou léčbu lze považovat za léčbu poskytující nejvyšší procento uzdravení za předpokladu, že je možno odstranit celý nádor in toto s dostatečně širokou bezpečnostní resekční linií. Účinnost této léčby klesá s pokročilostí onemocnění. Chirurg zároveň usiluje o zachování funkčně důležitých, patologickým procesem nepostižených struktur. Aby byla možnost nádor bezpečně odstranit, je nutné použít takový přístup, při kterém jsou dobře patrné hranice nádoru, je zabezpečena kontrola krvácení a jsou šetřeny důležité okolní struktury současně s dobrým estetickým efektem.(8)

S rozvojem techniky souvisí zavedení některých postupů, jako jsou moderní zobrazovací metody, nová mikroskopická technika, počítačem navigované operace zejména v oblasti rhinobaze, laser, koblace aj. Došlo také k pokroku v jiných medicínských oborech, například v anesthesiologii, což umožňuje provádět mnohohodinové operace s minimální morbiditou a s navazující intenzivní péčí. Vývojové možnosti zlepšení chirurgické léčby jsou na rozdíl od konzervativní onkologické léčby téměř vyčerpány, chirurgická léčba se tak dostává k hranicím možností a zdá se, že již příliš nepřispěje ke zlepšení přežití nemocných.

**K nejvíce diskutovaným otázkám** v chirurgické léčbě solidních nádorů hlavy a krku patří radikalita chirurgických postupů versus kvalita života, otázka rekonstrukce pooperačních defektů a otázka ošetření lokoregionálních metastáz.

Nebylo dosud dosaženo všeobecné shody v otázce pojmu **operabilní versus inoperabilní nádor**. Termín inoperabilní (neresekabilní) nádor je nepřesně definován, názor na operabilitu je ovlivněn možnostmi chirurgické rekonstrukce opravované krajiny a závisí na multidisciplinární spolupráci při rekonstrukci a rehabilitaci. Za inoperabilní se považuje takový nádor, u něhož pochybujeme o možnosti jeho odstranění v bezpečných anatomických hranicích nebo když nemáme jistotu, že nádor budeme moci zvládnout i s pomocí pooperační radioterapie. Typicky takové nádory postihují krční obratle, plexus brachialis, hluboké krční svaly, krkavici, obě vnitřní jugulární žíly současně a lebeční spodinu. Určitým trendem je opuštění superradikálních výkonů ve prospěch funkčně a kosmeticky příznivějšího řešení, zajištěného radioterapií nebo chemoterapií.

Cílem tzv. **záchovného protokolu** je ušetření orgánu a tím i a zajištění přijatelné kvality života. Toto šetření orgánů nesmí být na úkor délky přežití nemocných. Uplatnění záchovného protokolu je indikováno u nemocných s lokálně pokročilým, ale ještě resekabilním nádorem. Chirurgická léčba je zcela vynechána nebo alespoň prováděna v minimálním rozsahu. Použití záchovného protokolu u nádorů hlavy a krku je indikováno zvláště u laryngofaryngeálních nádorů (zachování hrtanu), u karcinomu jazyka (zachování jazyka) a u karcinomů vedlejších dutin nosních (zachování oka). Při uplatnění záchovného protokolu u laryngálního a hy-

pofaryngeálního nádoru je šetřen hrtan. Nemocnému zůstává zachována funkce řeči, dýchání i polykání. Záchovný protokol je zvláště výhodný, je-li nádor převážně v hypofaryngu – při chirurgické léčbě je nutno obětovat i funkčně normální hrtan. K dalším výhodám patří i možnost záchranné chirurgické léčby a pozitivní vliv na psychologii nemocných (čím větší strukturální změny, tím závažnější jsou negativní psychologické následky). K nevýhodám záchovného protokolu patří zvýšená toxicita snižující kvalitu života, vedlejší účinky léčby se sčítají a to bez prodloužení života. Řada nemocných s karcinomy hlavy a krku také mají závažně přidružené choroby, které kontraindikují podání konkomitantní chemoradioterapie. Použití záchovného protokolu má svá omezení. Pravděpodobnost, že budeme nuceni obětovat funkci orgánu při snaze o dosažení lokální kontroly nad nádorem vzrůstá se zvětšujícím se objemem nádoru. Při nárůstu toxicity léčby také stoupá podíl nemocných vyžadujících trvale vyživovací sondu u laryngofaryngeálních karcinomů. Nemocní léčení se záměrem šetření orgánů, kteří se stávají trvalými nosiči kanyly a vyživovací sondy zřejmě měli být léčení chirurgicky. Zachování orgánu bez zachování jeho funkce má pro pacienta jen malý význam. Za vhodné kandidáty pro záchovný protokol nejsou považováni nemocní s průnikem tumoru chrupavkou. V budoucnu budou zřejmě hrát významnou roli při indikaci záchovného protokolu biologické markery. Významnou součástí léčebných postupů je kvalitní rehabilitační péče o polykání, výživu, řeč a eliminace kouření.

### Radioterapie

Radioterapie je jednou ze základních léčebných modalit v terapii nádorů hlavy a krku.

Cílem kurativní radioterapie je lokoregionální kontrola onemocnění. Ke zvýšení účinku významně přispívá současný vývoj nových technologií, nové poznatky z oblasti radiobiologie, kombinace již ověřených léčebných metod a vývoj nových léčiv.

Nádory hlavy a krku jsou v 90% spinocelulární karcinomy, které jsou charakteristické především lokálním růstem a metastazováním lymfatickou cestou. Hematogenní diseminace nastává až v pozdních stadiích choroby. Nejvyšší riziko lymfatického rozsevu je u nádorů nasofaryngu a piriformního sinu, naopak nízké riziko je u karcinomu hlasivek a paranasálních dutin. Dvě třetiny nemocných přichází k léčbě s pokročilým onemocněním, to znamená s postižením spádových lymfatických uzlin. Prognóza pokročilého onemocnění je nepříznivá, pětileté přežití nepřesahuje 20-30%.

**Léčebný plán** je určován na základě lokalizace primárního tumoru, rozsahu onemocnění dle TNM klasifikace histologického typu, gradingu, předchozí léčby. Celkový stav, věk, komorbidita, nutriční stav a váhový úbytek mohou významně ovlivnit léčebný záměr. Neméně důležitá je spolupráce pacienta a jeho přání s preferencí léčebných možností. Definitivní léčebný postup je určen na mezioborové indikační komisi, které se pravidelně účastní tým odborníků složený z otolaryngologa, diagnostika, radiačního a klinického onkologa, plastického chirurga. Nemocný je

s postupem léčby seznámen a souhlas s léčbou stvrzuje podpisem informovaného souhlasu.

**Radioterapie** je dle záměru kurativní nebo paliativní, dle zařazení do léčebného plánu samostatná nebo kombinovaná, dle umístění zdroje ionizujícího záření – zevní radioterapie nebo brachyradioterapie

**Kurativní radioterapie.** Aplikované dávky radioterapie dosahují 70 Gy. Při aplikaci takto vysokých dávek je nutno dodržet toleranční dávky zdravých orgánů a tkání, aby v důsledku pozdní toxicity nedošlo ke zhoršení kvality života nemocného. Cílem pooperační radioterapie je eradikace zbytkové mikroskopické choroby.

**Paliativní radioterapie.** Slouží k odstranění symptomů, úlevě obtíží. Aplikované dávky jsou nižší, využívá se zkrácených frakcionačních režimů.

**Reiradiace** je často jedinou možností léčby u inoperabilních lokoregionálních recidiv. Tyto postihují 50-60% nemocných. Recidivy jsou často chirurgicky neřešitelné a aplikace paliativní chemoterapie je v těchto případech bez většího efektu.

**Zevní radioterapie.** Jako standard zdroje záření se používá lineární urychlovač.

Nemocný musí být ozařován v přesně identifikované, reprodokovatelné poloze, která je zajištěna fixačními pomůckami. V současné době je možnost využití variabilních systémů fixačních masek z termoplastického materiálu. Používají se další pomůcky k šetření zdravých tkání např. depressor jazyka, patra.

**Technika ozáření.** Vzhledem k pokročilému rozsahu onemocnění u většiny nemocných je zpravidla nutno ozářit primární tumor a svodnou lymfatickou oblast. Z důvodu přítomnosti orgánů s nižší tolerancí vůči požadované dávce záření v cílovém objemu (rizikové orgány) je radioterapie nádorů hlavy a krku složitá. Využívá se techniky postupně se zmenšujících polí kdy po určité dávce aplikované do cílového objemu se vyšší dávka aplikuje mimo kritické orgány. Standardním postupem v současné době je třídimenzionální konformní radioterapie 3D-CRT. Tato technika přizpůsobuje tvar ozařovaného objemu tvaru nádoru. Ke tvarování polí se používá u moderních přístrojů mnohočetný listový kolimátor (9). Při technice **IMRT** (radioterapie s modulovanou intenzitou svazku) je pacient ozařován fotonovými svazky s modulovanou intenzitou, tj. s nehomogením rozložením toku fotonů. Výhodou IMRT je možnost eskalace dávky v blízkosti rizikových orgánů a cíleně nehomogenní rozložení dávky záření v cílovém objemu. Technika vyžaduje přístrojové vybavení, plánovací systém s možností inverzního plánování, fixační pomůcky. Kromě technického vybavení klade nároky na odbornost lékaře a fyzika a je časově a finančně náročná.

Nejmodernější přístroje disponují i technologiemi umožňujícími ověření správnosti ozáření – verifikační systémy. Jsou to portálové zobrazovače a nejnověji systémy pro **IGRT** (obrazem řízená radioterapie) (10).

Frakcionace znamená rozložení dávky v čase tj. rozložení celkové dávky na jednotlivé dílčí denní frakce. Důvodem frakcionace je vyšší schopnost normálních buněk reparovat radiační poškození. U nádorů hlavy a krku se využívá radioterapie s alterovanými frakcionačními režimy. Reži-

my vychází z poznatků biologického chování nádorů této lokalizace. Jejich použitím se zvyšuje lokoregionální kontrola a tím i přežití pacientů.

**Brachyradioterapie** je technika ozáření kdy je zdroj záření zaváděn přímo do nádoru nebo jeho bezprostřední blízkosti, eventuelně pooperačně do oblasti lůžka nádoru. Výhodný je prudký spád dávky se stoupající vzdáleností od zdroje záření a tím dosažení vysoké dávky záření v nádoru při šetření zdravých tkání. Brachyradioterapie je indikována u časných stadií nádorů v oblasti rtů, hrany jazyka, spodiny dutiny ústní, nádorů nosohltanu a v případě paliativní reiradiace.

U časných stadií nádorů hlavy a krku vystačíme v léčbě s jednou modalitou, radioterapií nebo chirurgií, přičemž radioterapie umožňuje zachování (preservaci) postiženého orgánu.

U pokročilého onemocnění je nutná kombinace léčebných metod – radioterapie, chemoterapie a chirurgie. U inoperabilních forem nádorů kombinační postup nejen zlepšil kvalitu života nemocných, ale dle posledních výsledků došlo i k prodloužení celkového přežití. Standardní kombinací je radioterapie a chemoterapie s platinovými deriváty.(11)

Kombinovaná léčba u pokročilého onemocnění dosahuje vyšší lokoregionální kontroly než samostatná radioterapie. Intenzifikace léčby má za následek zvýšení toxicity léčby. Akutní toxicita může být kožní, slizniční nebo hematologická. Akutní mucositis především může být limitujícím faktorem pro dokončení kurativní léčby. Před zahájením radioterapie je nutná sanace chrupu, zajištění preventivní perkutánní endoskopické gastrostomie či prosté gastrostomie. V průběhu radioterapie je důležitá intenzivní podpůrná léčba, nutriční podpora včetně dostatečné hydratace. Opakovaná edukace nemocného (i rodinných příslušníků) je nezbytným požadavkem k úspěšnému dokončení léčby.

Vzhledem k intenzifikaci léčby přetrvává nyní akutní toxicita léčby déle než po aplikaci samostatné radioterapie, je však stále reparaibilní. Kvalitu života vyléčeného nemocného limituje především toxicita pozdní – chronická, která je ovlivnitelná velmi omezeně. K jejím projevům patří například atrofie pokožky, teleangiektázie, pigmentace pokožky, fibróza podkoží, xerostomie, zvýšená kazivost chrupu, dysfagie, ototoxicita, neurotoxicita, osteoradionekrosa, chronická myelopatie.

Sledování pacientů po léčbě představuje aktivní vyhledávání lokoregionálních recidiv, ložisek vzdálené diseminace a sekundárních nádorů. Umožňuje vyhodnocení výsledků léčby, projevů chronické toxicity a zhodnocení kvality života pacientů po léčbě.

Léčebné výsledky u pokročilých nádorů hlavy a krku jsou neuspokojivé. Zvýšení místní kontroly vede sice ke zlepšení kvality života pacientů, ale zatím bez výraznějších efektů na přežití. Ke zlepšení léčebných výsledků přispívá rozvoj nových přístrojových a výpočetních technologií, aplikace nových léčebných schémat využívající možnosti kombinace alterovaných frakcionačních režimů radioterapie a chemoterapie, aplikace radiosenzibilizujících a radioprotektivních látek, vývoj nových farmak. Nezbytnou součástí každého hodnocení léčebných výsledků musí být i zhodnocení poléčebné kvality života pacienta.

### Chemoterapie

Chemoterapie nádorů ORL patřila dlouho mezi málo úspěšné kapitoly klinické onkologie. Úloha chemoterapie v léčbě nádorů ORL byla omezena na paliativní podání u nemocných s recidivujícím nebo metastatickým postižením. Pokrok během posledních let přinesl řadu nových informací, které změnily léčebné náhledy na použití chemoterapie.

### Lokoregionálně pokročilé onemocnění.

Použití chemoterapie v léčbě tohoto stadia onemocnění je v současné době vyvinula do následujících modalit .

**A. Chirurgie následovaná adjuvantní chemoradioterapií.** Predikci recidivy po chirurgickém výkonu jsou pozitivní okraje resekce, extranodální extrakapsulární rozsev, perineurální invaze a přítomnost postižených regionálních uzlin.

*Adjuvantní postoperační RT* je dobře prostudována. Standardem operabilních nádorů ORL oblasti je chirurgie + adjuvantní postoperační radioterapie která snižuje procento místních recidiv.

*Adjuvantní postoperační chemoterapie.* Použití adjuvantní chemoterapie po místní definitivní terapii naráží na řadu problémů. Ve studiích fáze II nebyl dokumentován přínos adjuvance ve smyslu prodloužení přežití. Jiným problémem je častý nesouhlas nemocných. Pro nemocné po radikálním chirurgickém výkonu se adjuvantní podání samotné chemoterapie ukázalo jako málo nadějně a z hlediska evidence based medicine **se nedoporučuje.**(12)

*Adjuvantní pooperační chemoradioterapie.* V řadě studií bylo dokumentováno, že konkomitantní chemoradioterapie je pro místně pokročilé nádory účinnější než samotná radioterapie.(13) Účinku cytostatik mohou současně být vystaveny nejen primární nádor ale i mikrometastázy. Pooperační konkomitantní CRT u místně pokročilých nádorů ORL, zvláště u pacientů vysokého rizika dnes patří mezi postupy standardní. Pro nemocné bez vyššího rizika je přínos CRT ve srovnání se samotnou radioterapií méně jasný.

### B. Definitivní konkomitantní chemoradioterapie

Během posledních let došlo k vývoji atraktivní alternativy k chirurgické léčbě. Konkomitantní chemoterapie (CRT) byla původně vyvinuta jako postup pro lokoregionálně pokročilé, inoperabilní nemocné a dnes je zvažována jako jedna z možností definitivní léčby i u resekabilních nádorů.(14) Většina studií pracovala s kombinací **cisplatina + RT**, při použití dávky 100 mg/m<sup>2</sup>, 3 cykly během RT, nebo s kombinací **cisplatina + 5-fluorouracil + RT**. Není však důkazů že by tato dvojkombinace byla účinnější než cisplatina samotná .V současné době je věnována pozornost taxanům.

Souhrnem: konkomitantní chemoradioterapie je v léčbě místně pokročilých nádorů ORL v současné době hodnocena jako účinný prostředek lokoregionální kontroly, na hladině *evidence based I A*.

### C. Indukční chemoterapie.

Indukční chemoterapie je studována více jak 20 let a je nejvíce diskutovaným, doporučovaným nebo zavrženým postupem. Indukční chemoterapie kombinací cisplatiny + 5-fluorouracil (PF) byla vyvinuta v pozdních

70. letech Al Sarrafem.(15) Původní hypotéza předpokládala, že indukční chemoterapií může být dosaženo zlepšení léčebných výsledků a zachování funkčnosti orgánů. Podkladem byla pozorování, že chemoterapie PF (cisplatina + 5-fluorouracil) vedla často k dramatickému zmenšení pokročilých, neresekabilních HNSCC.. Entusiasmus pro indukční chemoterapii se začal zmenšovat poté, když bylo zjištěno že nedochází k prodloužení přežití.

Analýzou studií indukční chemoterapie byly získány následující informace:

- Odpověď na indukční chemoterapii je prediktivní na odpověď následující radioterapie.
- Indukční chemoterapie může potlačit vývoj vzdálených metastáz. Benefit snížení výskytu vzdálených metastáz není však příliš významný, neboť pacienti častěji umírají spíše na lokální progresi nádoru.
- Přínosem je zlepšení celkového stavu pacienta díky zmírnění symptomů spojených s růstem nádorů.

V současné době slaví indukční terapie opět renesanci díky výsledkům čtyř studií fáze 3, které přinesly výrazně pozitivní výsledky po zařazení taxanů ke kombinaci PF (TPF).(16,17)

Na základě těchto a dalších studií se v současné době se považuje indukce **TPF následovaná chemoradioterapií** za účelnou alternativu k samotné chemoradioterapii. Indukci ale zatím nelze považovat za postup standardní. Je možné, že po ověření a uvedení individualizované cílené terapie, indukční chemoterapie by mohla být pro nemocné se špatnou prognózou a místně pokročilým nádorem klíčovou součástí agresivní, kurativní terapie.

*Kombinace indukční chemoterapie následované CRT*

Tento postup představuje poslední stupeň vývoje indukčních postupů a je v současné době v centru zájmu pro studia, kde dosud byla CRT standardem. Tento postup nabízí řadu předností:

1. Zlepšení místní lokoregionální kontroly.
2. Možnost zachování orgánu.
3. Zmenšení objemu nádoru před zahájením CRT.
4. Identifikace nemocných s resistantní chorobou, kteří vyžadují chirurgickou léčbu spíše než CRT, nebo více agresivní CRT.
5. Zlepšení celkového stavu díky včasné kontrole lokoregionálního postižení.
6. Vhodné u velkých neresekabilních nádorů.

**Souhrnem** lze konstatovat, že indukční chemoterapie by mohla zlepšit přežití u **místně pokročilých nádorů** ORL oblasti v kombinaci s CRT, což je zatím ověřeno pouze na nižší hladině evidence. Indukční chemoterapii + CRT zatím nelze doporučit pro standardní použití, ale v některých situacích může být vhodná a užitečná. .

**D. Inhibitory EGFR v kombinaci s RT nebo CT**

Integrace molekulární cílené terapie je v současné době nejzajímavější oblastí klinického výzkumu. Protinádorová terapie s použitím EGFR inhibitorů byla navržena již v časných 80. letech, jako jeden z prvních léčebných přístupů pro interferenci se specifickým molekulárním cílem nádorových buněk.(19) Byla založena na autokrinní hypotéze autonomní proliferace nádorových buněk.

**Tabulka 2:** Současné hlavní cíle biologické terapie karcinomů ORL v klinických studiích

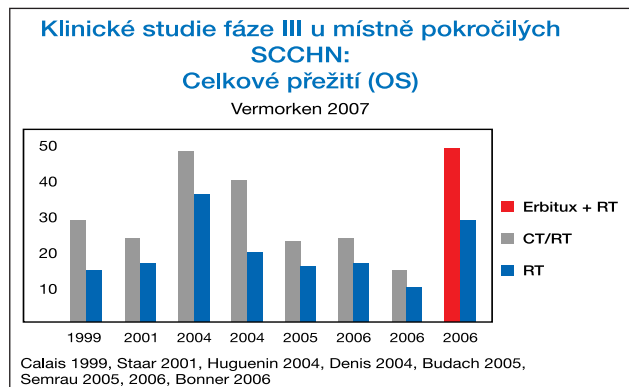
EGFR	monoklonální protilátky	cetuximab
	cílené na EGFR	
	anti EGFR TKI	erlotinib
		gefitinib
	inhibitory EGFR a HER2	lapatinib
VEGF cílené látky		bevacizumab
COX-2 inhibitory		

První studie prokázaly, že inhibice EGFR přináší:

- zlepšené výsledky léčby pacientů s vysokým rizikem recidivy,
- snížení toxicity při nezkráceném přežití,
- zvýšení účinku radioterapie .

Ve studii Bonnera a spol. byla u nemocných s místně pokročilými nádory ORL srovnána terapie samotným zářením s kombinací záření + cetuximab. Medián trvání kompletní remise byl 24,4 měsíce pro kombináční postup vs 14,9 měsíců pro samotnou radioterapii.(19)

**Graf 1:** Trvání celkového přežití bylo 49 vs 29,3 měsíce, (p = 0,03).



Metaanalýzy randomizovaných studií chemoterapie vs radioterapie a Bonnerovy studie cetuximab + radioterapie vs radioterapie prokazují, že cetuximab v kombinaci s radioterapií přináší nejlepší výsledky celkového přežití.

Na základě těchto a dalších výsledků FDA v roce 2006 **schválila cetuximab** pro léčbu nádorů ORL,(20) následně použití současného podání Erbituxu s radioterapií u místně pokročilých nádorů ORL oblasti akceptovalo ESMO. Indikaci doporučila ČOS v Zásadách cytostatické léčby (srpen 2007). Cetuximab byl první novou látkou schválenou pro léčbu nádorů této lokalizace za 40 let.

**Cetuximab** je chimérická monoklonální protilátka, která inhibuje nádorový růst a metastázování.(21)

- Cetuximab vede k regresi u 10 – 20% pokročilých onemocnění, při výrazném procentu stabilizace onemocnění.
- V kombinaci s radioterapií má výrazný účinek u dosud neléčených, místně pokročilých nádorů.
- V kombinaci s hyperfrakcionovanou radioterapií prokázal významný klinický efekt především u karcinomů orofaryngu.

- V kombinaci s radioterapií je vhodný zejména u pacientů s místně pokročilým, neresekabilním onemocněním, s kontraindikací pro chemoterapii.

Kombinace je léčbou volby u nemocných, u kterých použití standardní chemoradioterapie představuje určité riziko.(22) V současnosti probíhají studie ověřující možnost kombinace cetuximabu s chemoradioterapií v rámci orgán zachovného protokolu a u neresekovatelných nádorů.

Další přípravky, **gefinitib, erlotinib a lapatinib** jsou většinou v počátečních fázích klinického výzkumu, s některými zajímavými, nadějnými výsledky. Zatím však nemají dopad do praxe.

### Současné optimální léčebné postupy

Místně pokročilé onemocnění představuje více jak 50% ze všech nových případů a jejich léčba je často obtížná. Léčebné možnosti jsou:(23)

- Chirurgická léčba následovaná adjuvantní radioterapií.
- Chemoradioterapie následovaná chirurgií jako záchrannou léčbou.
- Indukční chemoterapie následovaná definitivní místní terapií – chemoradioterapií, Chirurgií +/- adjuvantní terapií.

Nemocní v **časném stadiu** onemocnění jsou léčeni chirurgicky a/nebo radioterapií, při tom více jak 80% pacientů má naději na vyléčení. Dlouhodobé léčebné výsledky u nemocných s **místně pokročilým** onemocněním jsou zcela nedostatečné. Při použití konvenčních režimů radioterapie je dosahováno lokoregionální kontroly onemocnění pouze u 30% léčených. U nemocných s místně pokročilým, resekovatelným onemocněním i při optimálním použití kombinace chirurgické léčby s následnou chemoradioterapií dochází u 50-60% nemocných k lokoregionální recidivě a ve 20% nemocných k metastatickému rozsevu. Nemocní s neresekabilním onemocněním mají pětileté přežití pouze ve 10 – 20% případů.

**Tabulka č 3:** Pětileté přežití nemocných s nádory ORL oblasti dle stádií.

Stadium	5leté přežití %
I	91
II	77
III	61
IVa	32
IVb	25
IVc	4<

Volba standardního postupu odvisí od místa a stadia onemocnění. Při nízkém riziku jsou dvě možnosti léčby – operace nebo záření. Znamená to, že v počátečních fázích onemocnění je v podstatě jedna modalita, a čím vyšší je riziko, tím musí být agresivita léčby vyšší

Dle operability jsou dvě léčebné linie:

**Operabilní** pacienti, kde historicky je standardem operace následovaná radioterapií. Až koncem 90. let nastal obrat posunutím chemoradioterapie do první řady u vybraných nádorů. Druhá linie představuje **neresekabilní** onemocnění. Tito nemocní byli dříve léčeni pouze radioterapií. Zde

došlo k posunu chemoradioterapie do první linie s chirurgií jako záchranným postupem. Ve stadiu III a IV je dnes chemoradioterapie standardem. Bylo dosaženo hladiny evidence I jak v meta-analýzách, tak v randomizovaných studiích.(24)

Podobně jako v jiných onkologických oblastech, je důležité v léčbě nádorů ORL zvažovat terapeutický index, tj. poměr mezi léčebným výsledkem a toxicitou léčby. Záměrem nových léčebných metod je především zlepšení účinnosti léčby bez zvyšování její toxicity.

Směřujeme k modalitám, které zlepšují výsledky při konstantní hladině toxicity, jako například při hyperfrakcionaci, která zvyšuje místní kontrolu o 10 – 15% bez navýšení pozdní toxicity. Při chemoradioterapii je situace poněkud komplikovaná, ježto zvyšujeme toxicitu během a po léčbě, ale také výrazně zvyšujeme účinek. Léčebný index je zvýšen, ale hladina toxicity po chemoradioterapii nesmí být podceňována. Fibrosa, nekrosa a hematologické problémy mohou výsledky ovlivnit.

Většina režimů chemoradioterapie je založena na platině a je jasné, že při použití současných dávek bylo dosaženo také maximální tolerované toxicity. Proto se intenzivně hledají nové cesty, více účinných a méně toxických režimů. Výsledky posledních studií s inhibitory EGFR cetuximabem podaným současně s radioterapií demonstrují výrazný klinický benefit nad radioterapií bez zvýšení toxicity.

### Souhrnem:

Použití chemoterapie, zvláště v léčbě místně pokročilých dramaticky pokročilo, umožnilo zlepšení léčebných výsledků a nové léčebné algoritmy. Výrazný posun nastává v problematice zachovných postupů laryngu a hypofaryngu, konkomitantní CRT se stala standardem v léčbě místně pokročilých i neresekovatelných nádorů.

### Recidivující a metastatické onemocnění.

Léčebné možnosti nemocných s recidivujícím a/nebo metastatickým onemocněním jsou velmi omezené. V některých případech lze použít opětné ozáření, záchrannou chirurgii, chemoterapii nebo pouze podpůrnou léčbu, což závisí od stavu nemocného, rozsahu a lokalizace nádorového postižení.

Použití **chemoterapie** je problematické, protože celkový stav pacientů v tomto stadiu je většinou natolik špatný že použití chemoterapie vylučuje. Hlavní úlohou chemoterapie v této situaci je paliace. Ve srovnání s podpůrnou léčbou je dosahováno 15 – 30% krátkodobých remisí, přežití je prodlouženo jen nevýrazně. Indikace chemoterapie musí být pečlivě zvážena z hlediska celkového stavu, předchozí léčby, rozsahu a lokalizace nádorového onemocnění a z hlediska možné toxicity .

V paliativní indikaci bylo zkoušeno velké množství cytostatik. Určitý přínos **cisplatinu** byl prokázán již před 20 lety. Nejvíce byly zkoušeny **metotrexát, 5-fluorouracil a bleomycin**. Možný přínos této chemoterapie spočívá spíše ve zmírnění symptomů, způsobených tlakem rostoucího nádoru. Ve studiích fáze II jsou novější látky: **taxany** (paclitaxel a docetaxel), gemcitabin, vinorelbin, ifosfamid a irinotekan, které dosahují vyššího procenta remisí. Zlepšení léčebných výsledků přinesly kombinační postupy. Dnes je nejčastěji používána kombinace **cisplatinu + 5-fluoroura-**

**cil.** V randomizovaných studiích je dosahováno v průměru 31% objektivních remisí. Chemoterapie může vést k léčebné odpovědi u méně než 30% nemocných, a mediánu přežití 6 až 8 měsíců. Trojkombinací s taxany a cisplatinou bylo dosaženo 40 – 50% krátkodobých remisí, bez významného zlepšení celkového přežití. Nemocní s progresí po paliativní chemoterapii mají velmi špatnou prognózu, s mediánem přežití ne více jak 100 dní.

Častou otázkou je, zda je účelné u nemocných s pokročilým onemocněním, po neúspěchu první řady, podání chemoterapie druhé řady. V několika málo studiích bylo v této indikaci doloženo jen 3% remise s mediánem přežití 3,5 měsíce. Použití chemoterapie druhé řady se proto považuje za velmi problematické a z hlediska evidence based medicine pro ni není doporučení.

Další vývoj směřuje k biologické, cílené terapii. Práce s cetuximabem, gefinitibem a erlotinibem uvádí 5 – 15% remisí při použití v monoterapii. V roce 2007 byly publikovány dvě významné studie. Vermorken na ASCO 2007 prezentoval výsledky multicentrické studie se 103 pacienty, s recidivujícím/metastatickým karcinomem, progresujícím po předchozí léčbě cisplatinou. (25) Pacienti byli léčeni cetuximabem v týdenním podání. U nemocných, u nichž bylo dosaženo kompletní nebo částečné remise bylo pokračováno až do progresse onemocnění. Bylo zaznamenáno 13% remisí, 46% stabilizace onemocnění. Medián doby do progresse byl 70 dní. U nemocných s progresí byla podána kombinace cisplatinu (karboplatina) + cetuximab.

V randomizované studii fáze III. Studie EXTREME s 442 nemocnými která byla prezentována na ASCO 2007, bylo prokázáno, že v léčbě recidivujících/metastatických HNSCC může přidání cetuximabu k režimu první řady obsahující cisplatinu prodloužit život nemocných (26). Nemocní byli randomizováni pro týdenní podání kombinace cisplatinu ( karboplatiny) + 5-fluorouracil, s cetuximabem nebo bez něj. Cetuximab byl podáván až do progresse nebo toxicity onemocnění. Medián přežití byl výrazně prodloužen ve skupině s cetuximabem (10,1 vs 7,4 měsíce),  $p = 0,036$ . Je to první studie, která prokázala benefit pro cetuximab v první linii recidivujících, refrakterních, nebo metastatických karcinomů hlavy a krku. Cetuximab představuje

nepochybné obohacení léčby v různých stadiích recidivujícího/metastatického onemocnění, další studie by měly ukázat na optimální způsob jeho využití v praxi.

Na kongresu ASCO 2007 byla uvedena řada studií fáze 2 s použitím sorafenibu, sunitibu a různých kombinací, např gefinitib + metotrexat, nebo erlotinib + bevacizumab, však bez dopadu do klinické praxe. Očekává se, že budoucnost v oblasti cílené léčby pokročilých karcinomů hlavy a krku přinese (27):

- \* zavedení nových přípravků (látky blokující EGFR nebo angiogenezi)
- \* nalezení dalších kombinací (chemoterapie, antiEGFR, antiangiogeneze)
- \* identifikaci pacientů vhodných pro cílenou léčbu použitím prediktivních markerů.

### Pokroky v léčbě nádorů ORL oblasti v roce 2007.

Ve zprávě American Society of Clinical Oncology (3) byly uvedeny nejvýznamnější pokroky v léčbě, prevenci a screeningu nádorů v roce 2007. Pro nádory ORL oblasti jsou uvedeny dvě hlavní informace:

**Role HPV infekce u karcinomů ORL oblasti.** Dvě studie rozšířily poznatky o účinku HPV infekce u nádorů ORL oblasti. D'Souza a spol zjistili že orální HPV infekce je úzce spojena s některými typy nádorů ORL, bez ohledu na další rizikové faktory (alkohol a tabák). U 100 pacientů s karcinomem orofaryngu byl zjištěn HPV 16 u 72% pacientů (jeden z kmenů který je spojován s karcinomy cervixu) a u 64% pacientů byla zjištěna protilátka proti bílkovinám, běžně zjišťovanými u HPV 16. Nelze z toho vyvodit, že infekce HPV způsobuje orofaryngeální karcinom, ale je možné zvažovat, zda by bylo možné použít vakcinu proti HPV k prevenci některých karcinomů ORL oblasti.

V druhé studii Fakhry a spol zjišťovali vztah mezi HPV infekcí a léčebnou odpovědí a přežitím. Zjistili že pacienti HPV pozitivní měli lepší prognózu.

### Cetuximab.

Cetuximab s chemoterapií jako léčba první řady prodlužuje přežití nemocných s HNSCC. Multicentrická studie fáze III Vermorkena prokázala poprvé účinnost cetuximabu a chemoterapie v první řadě léčby nemocných s recidivujícím nebo metastatickým onemocněním.

### Literatura

1. Canellos GP. Clinical Oncology: Onward and Upward. J Clin Oncol 2008; 26: 2.
2. Grandis JR. Advances in the Medical Management of Patients With Head and Neck Cancer. New Engl J Med 2007; 357:17, 1695-1704.
3. Galow J, Ozols RF, Bajorin DF. Clinical Cancer Advances 2007: Major Research Society of Clinical Oncology. JCO 2008; 26:2, 1 – 12.
4. Neuwirthová J. Etiologie maligních nádorů hlavy a krku. EUNI 2007: Nádory hlavy a krku, 2-3.
5. Posner MR. Epidemiology, Outcomes and Conventional Treatment Options for Patients With Cancer of the Head and Neck. CME 2007: Advances in the Treatment of Cancer of the Head and Neck.
6. Lefebvre JL. Current issues and future therapy options for the treat-

ment of head and neck cancer. Oncol Biotherapeutics 2001; 1:3, 2 – 23.

7. Smilek P. Chirurgická léčba karcinomů hlavy a krku.. In: Mechl Z, Smilek P, Neuwirthová J, et al. Maligní nádory hlavy a krku. Pears Health Cyber, EUNI, 2007.
8. Lefebvre JL, Chevalier D, Lubinski B, et al. Is laryngeal preservation with induction chemotherapy safe in the treatment of hypofaryngeal SCC? Final results of the phase III EORTC 24891 trial. Proc ASCO 2004; 22 : 14, 5531.
9. Šlampa P. et al. Zhoubné nádory hlavy a krku. Radiační onkologie v praxi II edit, 2007; 18 – 33.
10. Burkoň P. IMRT – Radioterapie s modulovanou intenzitou. Farmakoterapie 2008; v tisku.
11. Šlampa P. Přehled konkomitantní chemoradioterapie solidních nádorů. Čas Lék čes. 2003; 142 (Suppl 1): 4 – 8.

12. Domenge C, Marandas P, Vignoud J, et al. Post-surgical adjuvant chemotherapy in extracapsular spread invaded lymph node of epidermoid carcinoma of the head and neck. Second International Conference on Head and Neck Cancer. Boston 1988; Abst 74.
13. 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.
14. Fountzillas G, Ciuleanu E, Dafni E, et al. Concomitant radiochemotherapy vs. radiotherapy alone in patients with head and neck cancer. *Med Oncol* 2004; 21, 1: 95-108.
15. 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: 1310-1417.
16. Vermorken JB, Remenar E, Carla van Herpen et al. Cisplatin, Fluorouracil, and Docetaxel in Unresectable Head and Neck Cancer. *N Engl J Med* 2007; 357: 17, 1695 –1704.
17. Posner MR, Hershock DM, Blajman CR et al. Cisplatin and Fluorouracil Alone or With Docetaxel in Head and Neck Cancer. *N Engl J Med* 2007; 357: 17, 1705-1715.
18. Grandis JR. Integrating Novel Therapies With Standard Modalities in the Treatment of Head and Neck Cancer. *CME* 2006.
19. Bonner JAS, Harari PM, Goraly J et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2006; 354: 567-678.
20. Cohen EEW. Novel Therapeutic Targets in Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *Sem Oncol* 2005; 31: 6: 755-769.
21. Huang SM, Bock JM, Harari PM. Epidermal growth factor receptor blockade with C255 modulates proliferation, apoptosis, and radiosensitivity in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Res* 1999; 59: 1935-1940.
22. Bernier JK, Schneider D. Cetuximab combined with radiotherapy. An alternative to chemoradiotherapy for patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *EJC* 2007; 43 : 6 – 29.
23. Neuwirthová J, Mechl Z, Smilek P et al. Integrace nových biologických přípravků do léčby spinocelulárních karcinomů hlavy a krku. *Remedia* 2007; 17: 181 – 187.
24. Jeremic B, Shibamoto Y, Milicevic 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. *J Clin Oncol* 2000; 128 : 1458-1464.
25. Vermorken J, Trigo J, Hitt R et al. Opel-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: 16, 2171-2177.
26. Vermorken J, Mesia R, Vega V et al. Cetuximab extends survival of patients with recurrent or metastatic HNSCC when added to first line platinum-based therapy. Results of a randomized phase III study (EXTREME). *Proc ASCO* 2007; Abst 609.
27. Bernier J. Current Treatment Approaches for Head and Neck Cancer: Benefits, Limitations and Unmet Needs. *CME* 2007.

Korespondenční adresa:  
MUDr. Zdeněk Mechl, CSc.  
Chorvatská 13  
612 00 Brno

Došlo / Submitted: 10. 2. 2008  
Přijato / Accepted: 15. 2. 2008

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy. The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů. The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE „uniform requirements“ for biomedical papers.