

MŮŽE BÝT RADIOCHEMOTERAPIE LOKÁLNĚ POKROČILÝCH NÁDORŮ HLAVY A KRKU POVAŽOVÁNA ZA STANDARDNÍ LÉČBU?

CAN RADIO-CHEMOTHERAPY BE CONSIDERED STANDARD TREATMENT IN LOCALLY ADVANCED CARCINOMA OF HEAD AND NECK?

KOVAŘÍK J.

3. LÉKAŘSKÁ FAKULTA UNIVERZITY KARLOVY A KATEDRA RADIAČNÍ ONKOLOGIE IPVZ PRAHA

Souhrn: Konkomitantní radiochemoterapie je na mnoha onkologických pracovištích považována za standardní léčbu lokálně pokročilých nádorů oblasti hlavy a krku. Terapeutické protokoly se opírají o výsledek Pignonovy metaanalýzy MACH-NC collaborative group, která prokázala zisk v přežití o 4 % ve 2 letech a další 4 % v 5 letech ve prospěch kombinovaných režimů. V současné době ovšem není k dispozici důkaz o tom, že přidání cytostatik k radioterapii zlepšuje terapeutický poměr a výše uvedený zisk v přežití může být výsledkem chybného designu většiny studií. Tyto porovnávají agresivní kombinovanou radiochemoterapii se suboptimální radioterapií (LD 66-70 Gy aplikovaná konvenční frakcionací). Zásadním problémem je pozdní toxicita kombinovaných režimů, která není řádně vyhodnocena. Smyslem článku je upozornit onkology na tento fakt a apelovat na dodržení kvality procesu plánování a aplikace radioterapie.

Klíčová slova: radiochemoterapie – nádory oblasti hlavy a krku

Summary: At the present time concomitant radio-chemotherapy of locally advanced head and neck carcinoma is considered as a standard treatment. This approach is based mainly on the result of Pignon's meta-analysis MACH-NC collaborative group which suggested 4% benefit in overall survival at 2 years and further 4% benefit in overall survival at 5 years in favour of combined regimens. However, there is no evidence that addition of cytotoxic chemotherapy improves therapeutic ratio and the improvement in survival is based on bias. Most of the randomised trials compare aggressive radio-chemotherapy arm with exclusive radiotherapy consisting of 66-70 Gy given conventionally. According to present standards this regime can't be considered as radical treatment. The main problem is late toxicity of combined regimens which is not sufficiently assessed in most of the trials (51% of long term survivors depending on continuous tube feeding in one trial). The addition of any cytotoxic agent should not compromise the quality of planning process and precision of radiotherapy delivery.

Úvod

V ČR je v současné době na mnoha pracovištích považována radiochemoterapie lokálně pokročilých nádorů hlavy a krku za standardní léčbu (8). Tvůrci léčebných protokolů přitom odkazují především na metaanalýzu MACH-NC collaborative group (7).

V literatuře se ovšem objevují důvodné námitky zpochybňující tvrzení, že kombinace radioterapie a chemoterapie v léčbě nádorů oblasti hlavy a krku poskytuje lepší terapeutický poměr než moderní režimy radioterapie (především akcelerovaná hyperfrakcionace nebo akcelerace metodou konkomitantního boostu) (5). Následující text se podrobněji zabývá interpretací závěrů MACH-NC collaborative group a dalších relevantních studií publikovaných po vydání této základní metaanalýzy.

Analýza literatury

Pignon a Bourhis v metaanalýze MACH-NC collaborative group (7) analyzují výsledky celkem 63 studií, ve kterých bylo randomizováno 10 741 pacientů. V žádném případě však nejde o homogenní soubor. Studie byly rozděleny dle načasování cytotoxické chemoterapie ve vztahu k radioterapii do 3 skupin:

- neoadjuvantní (31 studií, randomizováno 5269 pacientů),
- konkomitantní (26 studií, randomizováno 3727 pacientů),
- adjuvantní (8 studií, randomizováno 1954 pacientů).

Další text se nebude zabývat problematikou neoadjuvantní a adjuvantní chemoterapie, protože tyto metody jednoznačně nepřinášejí pacientům žádný prospěch. Autoři studie MACH-NC collaborative group nedoporučují používat neoadjuvantní nebo adjuvantní chemoterapii mimo klinické studie.

Problematika konkomitantního podání cytotoxické chemoterapie je podstatně složitější.

K dispozici jsou následující data:

A) materiál MACH-NC collaborative group - 26 studií, 3727 pacientů – zlepšené přežití o 4 % za 2 roky a 4 % za 5 let. Ovšem i v případě konko-

mitantního podání cytotoxické chemoterapie jde o poměrně heterogenní soubor, který se skládá ze:

- a) skupiny 12 studií – homogenní (identická radioterapie v obou ramenech, konvenční frakcionace 2516 pacientů),
- b) skupiny 14 studií – heterogenní (1211 pacientů), ze kterých byli:
 - v 5 studiích pacienti léčeni kombinací chirurgie + preoperativní či postoperativní RT +/- konkomitantní CHT,
 - v 7 studiích pacienti léčeni v rameni s RT-CHT nižší dávkou RT nebo stejnou dávkou RT aplikovanou v delším celkovém čase,
 - ve 4 studiích pacienti léčeni chemoterapií alternovanou s RT.

Autoři v žádném případě neinterpretují výsledek studie jednoznačně. V závěru doslova uvádějí: Jelikož hlavní metaanalýza prokázala pouze malý zisk v přežití ve prospěch chemoterapie, zůstává rutinní používání předmětem diskuze.

Hlavní námitky proti struktuře studií jsou následující:

1) Jsou porovnávány režimy, které nejsou ekvixické - s výsledkem konvenčně frakcionované RT (celková LD typicky 66-70 Gy) jsou porovnávány výsledky kombinované RCT (tj. k identické radioterapii v obou ramenech je v experimentálním rameni přidána CHT). Jsou tedy porovnávány dva léčebné režimy, z nichž jeden je agresivnější. V kombinovaných ramenech je možné pozorovat podstatně vyšší toxicitu léčby, prakticky ve všech studiích byla aplikace radiochemoterapie spojena s vyšší akutní reakcí v porovnání s kontrolním ramenem. Pozdní toxicita byla vyhodnocena pouze v 6 studiích – metaanalýza pozdních projevů léčby byla provedena Henkem a prokázala významné zvýšení toxicity spojené s aplikací chemoterapie – odds ratio 1.82 (95 % confidence interval 1.02 – 3.26, P<0.05) (5).

2) Terapeutické výsledky v kontrolních ramenech (pouze RT) jsou hluboce pod výsledky kvalitních prací. Obvyklé 5leté výsledky jsou: celkové přežití 10-20 %, lokoregionální kontrola 20-30 %. Kdežto například v Horiotově studii EORTC 22791 jsou odpovídající údaje 39% (celkové přežití) a 57 % (lokoregionální kontrola) (6). Terapeutické výsledky jsou

tedy v kontrolních ramenech přibližně poloviční v porovnání s terapeutickými výsledky kvalitních prací používajících alterovaných frakcionačních režimů radioterapie.

3) Konvenční frakcionace by vůbec neměla být používána. V současné době jsou k dispozici důkazy o faktu, že alterované frakcionační režimy poskytují lepší terapeutické výsledky v porovnání s konvenční frakcionací (3).

NCCN Practice Guidelines in Oncology nyní doporučuje pro orofaryngeální karcinomy stadia T2, T3-4, N1-3 následující režimy:

– akcelerovaná radioterapie s konkomitantním boostem 72 Gy/6 týdnů (1.8 Gy/frakci velkým polem s 1.5 Gy boost jako druhá dávka/den v průběhu posledních 12 léčebných dnů)

– hyperfrakcionace 81.6 Gy/7 týdnů (1.2 Gy/frakci 2 x denně).

Doporučení NCCN se opírá především o již zmíněnou práci Fu a Pajaka, která porovnávala terapeutické výsledky následujících režimů:

1. Konvenční frakcionace 70 Gy/35 f/7 W

2. Hyperfrakcionace 81.6 Gy/68 f/7 W

3. Akcelerovaná frakcionace + split 67.2 Gy/42 f/6 W

4. Akcelerovaná frakcionace s konkomitantním boostem 72 Gy/42 f/6 W

K dispozici jsou 2letá data:

(%)	1.	2.	3.	4.
LCC	46.0	54.4	47.5	54.5
DFS	31.7	37.6	33.2	39.3
OS	46.1	54.5	46.2	50.9

(LCC – lokoregionální kontrola, DFS – přežití specifické pro daný karcinom, OS – celkové přežití).

Z výše uvedených hodnot jednoznačně vyplývá, že konvenčně frakcionovanou radioterapii (nebo split) lokálně pokročilých nádorů hlavy a krku nelze považovat za optimální léčbu (3).

B) studie publikované po metaanalýze MACH-NC collaborative group, z nich jsou nejvýznamnější 3 studie.

1. Práce Denise a Garauda z ledna 2004 (2). Tato práce je snadno napadnutelná ze dvou důvodů. Prvním je suboptimální radioterapie v kontrolním rameni. Jak již bylo zmíněno výše, aplikaci 70 Gy konvenční frakcionací nelze v současné době považovat za radikální léčbu. Tento fakt se projevil ve velmi špatném terapeutickém výsledku kontrolního ramene, kde 5 let celkově přežilo pouze 16% pacientů, a bez lokoregionálního relapsu zůstalo 25% pacientů. Taktéž pozdní toxicita v experimentálním rameni (radiochemoterapie) byla téměř dvojnásobná v porovnání s kontrolním ramenem (radioterapie) 56 versus 30% komplikací 3. a 4. stupně dle RTOG/EORTC a NCI/CTC škály. Statistická nevýznamnost je dle malým počtem přeživších pacientů.

2. Práce Susanne Staar z Kolína z roku 2001 (9). I když tato práce je kritizována pro nerovnoměrnou (a nespecifikovanou) dysbalanci v profylaktické aplikaci G-CSF je důležitá z jednoho aspektu – demonstruje limit v radikalitě přístupu vzhledem k vysoké toxicitě. V obou ramenech byly použity identické radioterapeutické režimy (akcelerovaná radioterapie s konkomitantním boostem 69.9 Gy aplikovaná ve 38 dnech), v experimentálním rameni byly k radioterapii přidány dva cykly konkomitantně aplikované chemoterapie 5-FU + karboplatina. První rok přežívalo bez lokoregionálního relapsu 69% pacientů v experimentálním rameni (radiochemoterapie) versus 58% v kontrolním rameni (signifikantní rozdíl $p = 0.05$), druhý rok poléčebného sledování se tento rozdíl zmenšil a stal se nevýznamným, 51% v experimentálním rameni versus 45% v kontrolním rameni ($p = 0.14$). Pod-

statným je však údaj týkající se pozdních následků terapie. Celkem 51% pacientů z experimentálního ramene, kteří přežili 2 roky, je závislých na živě nasogastrickou sondou nebo gastrostomií. Taková toxicita je bezpochyby neakceptovatelná.

3. Práce Gupty a Swindella z Manchester z roku 2001 (4). I když nebyl prokázán rozdíl v celkovém přežití v experimentálním rameni (radiochemoterapie) a kontrolním rameni (radioterapie), poskytuje studie významné údaje ve dvou směrech. Prvním je vyhodnocení pozdní toxicity vzhledem k dostatečné délce poléčebného sledování (15 let), druhým je pečlivé vyhodnocení místa relapsu. Je důležité, že v obou ramenech nebyl rozdíl ve výskytu závažné pozdní morbidit, i když autoři referují pouze výsky kostních nektrů a neuvádějí použitou škálu hodnocení. Ten fakt je možné vysvětlit přesností plánování distribuce dávek dané tradicí a zkušeností pracoviště. Ukazuje se, že krátké režimy typické pro Christie Hospital v Manchester (50-55 Gy v 15 až 16 frakcích denně, 3.44 Gy na frakci), identické v obou ramenech, nejsou při pečlivém provedení překážkou. Druhým aspektem je identická distribuce oblastí relapsu v obou ramenech. Nezdá se, že by podání cytostatika mělo významnou systémovou protektivní funkci.

Diskuze

Jsou dva možné mechanismy, kterými by mohla konkomitantní radiochemoterapie zlepšit přežití pacientů.

Prvním je systémový efekt eliminace subklinické choroby, druhým je zvýšení lokální kontroly, tedy zvýšení efektivity radioterapie.

Snížení incidence vzdálených metastáz nebylo nikdy popsáno v žádné studii porovnávající radiochemoterapii s radioterapií u spinocelulárních nádorů.

Zbývá tedy pravděpodobnost zlepšení lokální kontroly. V roce 1968 jeden z pionýrů radiochemoterapie Roger Berry zdůraznil v diskuzi o zdůvodnění kombinace těchto léčebných modalit, že touto kombinací „chceme ušetřit životy, a ne graye“ (1). Abychom tohoto dosáhli, musíme přidáním chemoterapie zvýšit terapeutický poměr, tedy poměr efektu na nádor a efektu na okolní zdravé tkáně.

Bohužel je nutno konstatovat, že za více než 35 let výzkumu v této oblasti není k dispozici nenapadnutelný důkaz o tom, že přidání chemoterapie k radioterapii terapeutický poměr zvyšuje.

Přidání chemoterapie k radioterapii nemá potenciační, ale pouze aditivní efekt (10).

Tvrzení autorů přehledového článku v časopise lékařů českých (8): „...konkomitantní chemoterapie u lokálně pokročilých nádorů hlavy a krku (T3-4, uzlinové postižení) je efektivnější než aplikace samostatných modalit léčby vzhledem k supraaditivnímu efektu současného podání záření a cytostatik...“ není opodstatněné.

Závěr

Z praktického hlediska, v terapii ambulantního pacienta, který jednou denně dojíždí na konvenčně frakcionovanou radioterapii, není konkomitantní aplikace chemoterapie chybou. Aplikace hyperfrakcionovaného režimu by byla ve většině případů spojena s potřebou hospitalizace pacienta, což je bezpochyby ekonomicky neúnosné.

Smyslem tohoto článku je naléhavé doporučení, aby při aplikaci chemoterapie ke konvenčně frakcionovanému režimu radioterapie nedocházelo k alteraci kvality plánovacího procesu. Režimy radiochemoterapie jsou spojeny se závažnou lokální pozdní toxicitou, které je možné se vyhnout pouze přesnou distribucí dávky záření.

Literatura

- Berry, R. J.: Some observations on the combined effects of X-rays and methotrexate on human tumour cells in vitro with possible relevance to their most useful combination in radiotherapy. *AJR*, 102, 1968, s. 509 – 518.
- Denis, F., Garaud, P., Bardet, E., Alfonsi, M., Sire, Ch., Germain, T., Bergerot, P., Rhein, B., Tortochaux, J., Calis, G.: Final results of the 94-01 French head and neck oncology and radiotherapy group randomized trial comparing radiotherapy alone with concomitant radiochemotherapy in advanced-stage oropharynx carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 22, 2004, s. 69 – 76.
- Fu, K., Pajak, T., Trotti, A. et al.: RTOG phase III randomized study to compare hyperfractionation and two variants of accelerated fractionation to standard fractionation radiotherapy for head and neck squamous cell carcinoma: First report of RTOG 9003. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 48(1), 2000, s. 7-16.
- Gupta, N. K., Swindell, R.: Concomitant methotrexate and radiotherapy in advanced head and neck cancer: 15-year follow-up of a randomized clinical trial. *Clinical Oncology* 13, 2001, s. 339-344.
- Henk, J.M.: Concomitant chemoradiation for head and neck cancer: saving lives or grays? *Clinical Oncology* 13, 2001, s. 333-335.

- Horiot, J.C., Le Fur, R., N. Guyen, T., Chenal, C., Schraub, S., Alfonsi, S., Gardani, G., Van den Bogaert, W., Danczak, S., Bolla, M., Van Glabbeke, M., De Pauw, M.: Hyperfractionation versus conventional fractionation in oro-pharyngeal carcinoma: final analysis of a randomized trial of the EORTC cooperative group of radiotherapy. *Radiotherapy and Oncology* 25, 1992, s. 231-241.
- Pignon, L. P., Bourhis, J., Dhome, L. et al.: Chemotherapy added to loco-regional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. *Lancet* 355, 2000, s. 949-55.
- Soumarová, R., Horová, H., Růžicková, J., Ježková, B.: Konkomitantní chemoradioterapie nádorů hlavy a krku. *Časopis lékařů českých* 142, Supplementum 1, 2003, s. 14-17.
- Staar, S., Rudat, V., Stuetzer, H., Dietz, A., Volling, P., Schroeder, M., Flentje, M., Eckel, H. E., Mueller, R.: Intensified hyperfractionated accelerated radiotherapy limits the additional benefit of simultaneous chemotherapy – results of a multicentric randomized german trial in advanced head-and-neck cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 50(5), 2001, s. 1161-1171.
- Trott, K.R.: Radiobiological mechanisms for new strategies in radiochemo-therapy. *Strahlenther. Onkol.* 174(8), 1998, s. 421-426.