

KOMENTÁŘ K ČLÁNKU:

COMMENTARY ON THE ARTICLE:

Kovařík J.:

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

Klinická onkologie 2005, 18, 1, 27-28.

PÁLA M.

ÚSTAV RADIAČNÍ ONKOLOGIE I.LF A FN PRAHA

Konkomitantní chemoradioterapie se stala součástí léčby loko(regionálně) pokročilých nádorů ORL oblasti díky výsledkům, které prokázala ve srovnání s konvenčně frakcionovanou samostatnou radioterapií. Zmiňovaná metaanalýza randomizovaných klinických studií z let 1965-1993 MACH-NC Collaborative Group ozřejmila 8% benefit v 5 letém přežití u pacientů s chemoterapií v konkomitantním podání (nikoli 4% jak uvedeno) (1). Výsledky této metaanalýzy jsou v souladu s výsledky dalších metaanalýz včetně poslední publikované, zahrnující klinické studie z let 1975-2000, která vyhodnotila snížení rizika úmrtí o 11% při použití kombinované léčby (2). V tom, že konkomitantní chemoradioterapie je efektivnější než samostatná radioterapie konvenční frakcionací, tedy panuje shoda.

Otázkou zůstává, zda by stejné či lepší efektivity mohlo být dosaženo užitím alterovaných frakcionačních režimů. Autorem citované výsledky Horiotovy studie EORTC 22791 hodnotící přínos hyperfrakcionace oproti konvenční frakcionaci se opravdu zdají být lepší než výsledky léčby konkomitantní chemoradioterapií z výše zmiňované metaanalýzy. Je třeba si ovšem uvědomit, že do Horiotovy studie byli zařazováni pacienti s nádory orofaryngu rozsahu T2-3N1, zatímco většina studií s konkomitantní chemoradioterapií z předchozí metaanalýzy hodnotí výsledky u lézí pokročilejších. Prognostická závažnost rozsahu nádoru je obecně známá a výsledky studie tedy nenapovídají nic vyšší o efektivitě hyperfrakcionace oproti chemoradioterapii u loko(regionálně) pokročilých nádorů, ale pouze o slibných výsledcích samostatné radioterapie cílené do relativně přesně určené prognosticky příznivější podskupiny pacientů. I když bylo dosaženo signifikantního rozdílu obou frakcionačních režimů v lokální kontrole ve prospěch hyperfrakcionace, výsledky 5 letého přežití již zaznamenaly pouze trend k jeho zlepšení bez patřičné statistické významnosti (3).

Definitivní odpověď na přínos alterovaných frakcionačních režimů měla dát autorem rovněž zmiňovaná studie RTOG 90-03 porovnávající 4 různé frakcionační režimy radioterapie. I přes vysoký počet zařazených pacientů (n=1113) bylo zaznamenáno pouze statisticky marginální zlepšení lokální kontroly v ramelech s hyperfrakcionací a akcelerovanou frakcionací s konkomitantním boostem. Rozdíly v 2letém celkovém přežití pak statistické významnosti vůbec nedosáhly. K dispozici jsou sice pouze 2letá data, ale ta jsou konzistentní s výsledky předchozích randomizovaných studií hodnotících přínos alterované frakcionace – tedy zlepšení lokoregionální kontroly bez výrazné odezvy v celkovém přežití (4).

Autorem referovaná absence dopadu konkomitantní chemoterapie na případnou diseminaci onemocnění není rovněž jed-

noznačná. Není pravdou, že by snížení incidence vzdálených metastáz nebylo nikdy zaznamenáno v žádné studii porovnávající chemoradioterapii s radioterapií, naopak, takových studií je více (5,6,7,8). Zajímavé jsou výsledky klinické studie autorů Jeremic a kol. hodnotící přínos denního podávání nízkých dávek cisplatiny k radioterapii hyperfrakcionací. 5leté přežití bez vývoje metastáz bylo 86 vs. 57% (p=0,0013) ve prospěch kombinované léčby (9).

Nepřesný je rovněž údaj týkající se pozdních následků léčby v klinické studii porovnávající efekt radioterapie s konkomitantním boostem s nebo bez konkomitantní chemoterapie německé skupiny Staar a kol.. Autor udává, že 51% pacientů v experimentálním rameni přežívajících 2 roky bylo závislých na výživě nazogastrickou sondou či gastrostomií.

Ve skutečnosti vyžadovalo nutriční podporu sondou celkem 19 pacientů z obou ramen z celkového počtu 64 dlouhodobě přežívajících (30%), i když výskyt polykacích obtíží se vyskytoval v rameni s kombinovanou léčbou ve dvojnásobné míře (10).

Námítka proti nonekvitoxicitě použitých režimů je zcela namístě, byť možnost exaktního stanovení ekvotoxicity kombinované a samostatné léčby je značně virtuální. Přesto se o to některé studie pokusily (11,12). Randomizovaná studie německých autorů publikovaná v únoru tohoto roku v JCO porovnávala akcelerovanou frakcionací 77,6Gy/6 týdnů s méně intenzivním režimem (70Gy/6týdnů) v kombinaci s konkomitantní chemoterapií. Jak výsledky lokoregionální kontroly (50 vs. 37%), tak výsledky 5letého přežití (29 vs. 24%) favorizovaly užití kombinované léčby, aniž bylo zaznamenáno zhoršení pozdní toxicity. Autoři studie činí závěr, že konkomitantní chemoradioterapie terapeutický poměr zlepšuje.

Oba způsoby intenzifikace léčby - konkomitantní chemoradioterapie a užití alterovaných frakcionačních režimů přináší zlepšení léčebných výsledků u pacientů s loko(regionálně) pokročilými nádory ORL oblasti. Při neexistenci jasných prediktorů pro ten který léčebný postup jsme nuceni se opírat o výsledky proběhlých klinických studií a ty dosud hovoří jasně ve prospěch konkomitantní chemoradioterapie. Otázkou tedy spíše zůstává, jaké cytostatikum a v jakém režimu by mělo být podáváno a jaká frakcionace by měla být v kombinované léčbě uplatněna. V žádném případě nesmí přidání konkomitantní chemoterapie jakkoli nahrazovat nedostatky v samotné radioterapii. Ta zůstává spolu s chirurgií orofaciální oblasti nadále základním pilířem léčby těchto nádorů. I z těch důvodů je věcně přesnější autorem článku užívaný termín „radiochemoterapie“ (oproti častěji užívanému termínu „konkomitantní chemoradioterapie“), protože daleko lépe vystihuje hierarchii ve významu obou léčebných způsobů v této lokalizaci.

Literatura:

1. 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, 355, 2000, 949-955.
2. Browman G. P., Hodson D. I., Mackenzi, R. J., 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 23, 2001, 7, 579-589.
3. Horiot J. C., Lemur R., Nguyen T., et al: *Hyperfractionation versus conventional fractionation in oropharyngeal carcinoma: final analysis of randomized trial of the EORTC cooperative group of radiotherapy.* Radiotherapy and Oncology 1992, 25, 231-241.
4. Fu K., Pajak, T., Trotl, A., et al: *RTOG phase III randomized study to compare hyperfractionation and two variant sof accelerated fractionation to standard fractionation radiotherapy for head and neck squamous cell carcinoma: First report of RTOG 9003.* Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys. 2000, 48, 1, 7-16.
5. Forastiere A. A., Berkey B., Mao, M., et al: *Phase III trial to preserve the larynx: Induction chemotherapy and radiotherapy versus concomitant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone, Intergroup trial R91-11.* Proc Am Soc Clin Oncol 20, 2001, 2a.
6. Adelstein D. J., Lavertu P., Saxton J. P., et al: *Mature results of a phase III randomized trial comparing concurrent chemoradiotherapy with radiation therapy alone in patients with stage III and IV squamous cell carcinoma of the head and neck.* Cancer 88, 2000, 876-83).
7. Al-Sarraf M., LeBlanc M., Giri P. G., et al.: *Superiority of five year survival with chemo-radiotherapy (CT-RT) vs radiotherapy in patients (Pts) with locally advanced nasopharyngeal cancer (NPC).* Intergroup (0099) (SWOG 8892, RTOG 8817, ECOG 2388) phase III study: Final report. Proc Am Soc Clin Oncol 20, 2001, 227a.
8. Chan A. T., Teo P. M., Nga, R. K., et al.: *Concurrent chemotherapy-radiotherapy compared with radiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: Progression free survival analysis of a phase III randomized trial.* J Clin Oncol 20, 2002, 8, 2038-44.
9. Jeremic B., Shibamoto Y., Milicic 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: A prospective randomized trial.* J Clin Oncol 18, 2000, 7, 1458-1464.
10. Staar J., Rudat V., Stuetzer H., et al: *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 Rad Oncol Biol Phys 50, 2001, 5, 1161-71.
11. Brize, D. M., Albers M. E., Fisher S. R., et al: *Hyperfractionated irradiation with or without concurrent chemotherapy for locally advanced head and neck cancer.* New Engl J Med 338, 1998, 25, 1798-1804.
12. Budach V., Stuschke M., Budach W., et al.: *Hyperfractionated accelerated chemoradiation with concurrent fluorouracil-mitomycin is more effective than dose-escalated hyperfractionated accelerated radiation therapy alone in locally advanced head and neck cancer: final results of the radiotherapy cooperative clinical trials group of the German Cancer Society 95-06 Prospective Randomized Trial.* J Clin Oncol 2005, 20; 23(6), 1125-35.