

NOVINKY V LÉČBĚ POKROČILÝCH NÁDORŮ HLAVY A KRKU

Jindřich Fínek

Onkologické a radioterapeutické oddělení FN, Plzeň

Nádory hlavy a krku jsou onemocněním, kde o výsledku léčby rozhoduje získání lokoregionální kontroly nad nádorem. Léčba pokročilého inoperabilního nádoru hlavy a krku radiochemoterapií má dobrou léčebnou odezvu, u 40 % nemocných se však objeví recidiva. Podání cetuximabu se současným ozářením u pokročilých karcinomů této oblasti výrazně prodlužuje čas do progresu onemocnění (z 14,9 měsíce na 24,4 měsíce). Kombinace cetuximabu s chemoterapií u relabujícího onemocnění po primární léčbě prodlužuje přežití nemocných o 2,5 měsíce.

Klíčová slova: nádory hlavy a krku, chemoterapie, radioterapie, biologická léčba.

NEWS IN THE TREATMENT OF THE ADVANCED HEAD AND NECK TUMOURS

Head and neck tumours are conditions in which the outcome of therapy is determined by the ability to achieve locoregional control of the tumour. The treatment of an advanced head and neck tumour with radiochemotherapy produces a good therapeutic response, however, in 40 percent of patients recurrence occurs. Concurrent administration of cetuximab and radiotherapy in advanced carcinomas of this region significantly prolongs time to progression (from 14.9 months to 24.4 months). A combination of cetuximab and chemotherapy in relapsing disease following primary therapy extends survival by 2.5 months.

Key words: head and neck tumours, chemotherapy, radiotherapy, biological therapy.

Klin Farmakol Farm 2006; 20: 162–164

Každoročně onemocní v Evropě přes 100 000 jejích obyvatel nádory hlavy a krku a 40 000 jich na toto onemocnění zemře. Zmíněné nádory představují ve světě šestou nejčastější onkologickou diagnózu a zahrnují nádory jazyka, dutiny ústní, slinných žláz, faryngu, laryngu a ostatních lokalit této oblasti. Histologicky se v 90 % jedná o spinocelulární karcinomy, postihující často silné kuřáky a alkoholiky, kteří dlouho symptomy ignorují a dostaví se k lékaři až s pokročilým stadiem onemocnění. V České republice u karcinomu jazyka a spodiny ústní představují pokročilá stadia přes 60 % všech nově diagnostikovaných nádorů. Nemocní s pokročilým onemocněním hlavy a krku, definovaným jako stadium III (T3N0M0 nebo T1-T3 N1 M0) nebo stadium IV (T4 N0-N1 M0 nebo T1-T4 N2-N3 M0) tak představují velmi početnou skupinu. Navzdory pokrokům v léčbě z posledních let prognóza těchto nemocných zůstává špatná. Standardní léčbu těchto nemocných donedávna představovala kombinovaná radiochemoterapie, ovšem po třech letech od této kombinované léčby pouze 45 % všech nemocných s nádory hlavy a krku zůstává naživu. U 30 % až 40 % nemocných se objevují lokoregionální recidivy, u 20 %–30 % nemocných se objeví vzdálené metastázy.

Základním léčebným algoritmem pokročilého karcinomu hlavy a krku byla doposud kombinace chemoterapie s ozářením, a to buď ve formě indukční chemoterapie před chirurgickým zákrokem, konkomitantní chemoterapie či sekvenční léčby, kombinující obě tyto léčebné metody. Čtyři randomizované studie prokázaly, že kombinace 5-fluoro-

uracilu a platiny v indukčním podání redukuje počet distálních metastáz a signifikantně prodlužuje přežití proti kontrolní skupině. To platí však pouze v případě následného operačního výkonu, v případě inoperability a léčbě pouze zářením indukční chemoterapie takový efekt neprokázala. I po operaci však většina onemocnění po určité době relabuje.

Biologická léčba, největší pokrok v onkologii minulých let, otevřela další možnost v léčbě pokročilých nádorů hlavy a krku s výraznými léčebnými úspěchy. Nejúčinnějším preparátem v léčbě nádorů hlavy a krku je cetuximab.

Cetuximab (Erbix[®]) je rekombinantní chimerická monoklonální IgG-1 protilátka, která se váže na extracelulární část receptoru pro epidermální růstový faktor (EGFR). Vazba cetuximabu na EGFR blokuje fosforylaci a aktivaci kináz, což vede k inhibici růstu buněk, indukci apoptózy, snížení produkce matrix metalloproteináz a vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGF). EGFR je glykoprotein a je členem rodiny HER receptorů (HER-1 – EGFR, HER-2, HER-3, HER-4). EGFR je fyziologicky exprimován v lidských tkáních, ke zvýšené expresi dochází u mnoha nádorů (kolon, rektum, hlava a krk).

Cetuximab prokazuje účinnost v léčbě čtených nádorových onemocnění. První diagnózou, kde se stal součástí standardní protinádorové léčby, je metastatický kolorektální karcinom.

Cetuximab u nádorů hlavy a krku v kombinaci s radioterapií

J. A. Bonner (1) provedl retrospektivní analýzu 171 nemocných s hypofaryngeálním a laryngeálním

karcinomem, kteří byli léčeni v rámci mezinárodní randomizované studie fáze III (IMC – 9815). Studie zkoumala efekt kombinace radikálního ozáření s cetuximabem proti samotnému ozáření. Hlavním cílem studie bylo zhodnotit lokální odpověď nádoru, sekundárním cílem bylo hodnotit přežití. Z 93 nemocných s laryngeálním karcinomem léčených kombinací záření a cetuximabu zůstalo bez nutné laryngektomie (která byla indikována pro lokální progresi onemocnění) po dvou letech 90 % nemocných a po třech letech 87 % nemocných. Z 78 nemocných léčených pouze radioterapií byl tento poměr 80 % bez laryngektomie ve dvou letech a 77 % ve třech letech (HR 0,51; 95 % CI: 0,21–1,24).

Stejný autor publikoval výsledky randomizované studie (3), kdy nemocní s pokročilým karcinomem hlavy a krku byli randomizováni do ramene s vysokodávkovanou radioterapií (213 nemocných) a vysokodávkovanou radioterapií a cetuximabem (211 nemocných) ve startovací dávce 400 mg/m² následovanou podáním 250 mg/m² týdně po dobu trvání radioterapie. Hlavním cílem studie byla monitorace trvání lokoregionální odpovědi, sekundárním úkolem bylo měření doby přežívání, času do progresu onemocnění a bezpečnost léčby. Cetuximab přinesl prodloužení trvání lokoregionální kontroly – 24,4 měsíce u kombinované léčby ozářením a cetuximabem, proti 14,9 měsícům u nemocných léčených pouze radioterapií. Při sledování nemocných 54 měsíců byl medián přežití u kombinovaného léčení 49 měsíců proti 23 měsícům u nemocných léčených pouze radioterapií (riziko pro úmrtí 0,74 p=0,03). Byl výrazně prodloužen čas do

progrese (riziko progrese nebo smrti 0,7, $p=0,006$). S výjimkou akné byly ostatní vedlejší účinky v obou ramenech stejně četné.

Cetuximab u nádorů hlavy a krku v kombinaci s chemoterapií

V práci J. Vermorkena (2) u dlaždicobuněčného karcinomu hlavy a krku byla ve třech studiích fáze II zkoušena efektivita cetuximabu u nemocných, kteří progredovali po primární léčbě nádoru platinovým derivátem. Byly zhodnoceny údaje od 330 nemocných léčených cetuximabem. Ve dvou studiích byl kombinován cetuximab se shodným léčebným schématem založeným na podání platiny, po kterém nemocní progredovali (96 nemocných a 131 nemocných), ve třetí studii byli nemocní ($n=1\,023$) léčení cetuximabem v monoterapii. Výsledky léčby byly srovnávány s historickou skupinou nemocných léčených různými kombinacemi duhuliniové léčby. Studie prokázala dobrou toleranci léčby cetuximabem, v monoterapii byl výskyt akné u 69% nemocných (ale pouze 1% grade III/IV). Pokud byl cetuximab kombinován s platinou, akné se vyskytlo u 72% nemocných (pouze 3% grade III/IV). Medián času do progrese okolo 6 měsíců dosažený cetuximabem u platina refrakterních spinocelulárních nádorů hlavy a krku je srovnatelný svojí efektivitou s prvoliniovou léčbou a reprezentuje prodloužení přežití o 2,5 měsíce ve srovnání s kontrolními skupinami

nemocných, jejichž onemocnění progredovalo při léčbě platinovým derivátem.

Závěr

Úspěchy biologické léčby znamenají v onkologii pokrok srovnatelný se zavedením antracyklinů či taxanů do klinické praxe. Inhibice receptoru pro epidermální růstový faktor cetuximabem je účinnou a dobře tolerovanou léčbou, která dosahuje nejlepších výsledků u nádorů hlavy a krku v kombinaci s chemoterapií či radioterapií. Postavení biologické léčby je zatím v léčbě pokročilého a metastazujícího onemocnění, ovšem její hlavní indikací v budoucnu bude nepochybně adjuvantní podání při léčení subklinické formy onemocnění, jak to ukazuje již zařazení trastuzumabu do léčebného algoritmu adjuvantní léčby karcinomu prsu v Evropské unii z konce května 2006.

U nádorů hlavy a krku, kde je získání lokální kontroly nad nádorem hlavním léčebným problémem,

kombinace cetuximabu s radioterapií umožnila u významně vyššího počtu nemocných zachovat intaktní larynx, a tedy i fonační a základní komunikační funkci a prodloužit přežití nemocných. U relabujícího karcinomu hlavy a krku je pak kombinace s platinovým derivátem účinným a dobře tolerovaným léčebným postupem.

Cetuximab přináší svojí efektivitou zcela novou kvalitu v léčbě lokálně pokročilých karcinomů hlavy a krku a mění chmurnou prognózu těchto nemocných. Netrpělivě jsou očekávány výsledky studií s cetuximabem u metastatického karcinomu hlavy a krku, neboť průběžné výsledky jsou velmi nadějné.

doc. MUDr. Jindřich Fínek, Ph.D.

Onkologické a radioterapeutické oddělení FN v Plzni
E. Beneše 13, 305 99 Plzeň
e-mail: finek@fnplzen.cz

Literatura

1. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Baselga J, Shin D, Cohen R, Jassem J, Azarnia N, Molloy P, Ang KK. Improved Preservation of Larynx with the Addition of Cetuximab to Radiation for Cancers of the Larynx and Hypopharynx, ASCO 2005: Abstrakt No 5533.
2. Vermorken J, Bourhis J, Trigo J, Kies M, Leon X, Mueser M, N Amellal, Schueler A. J. Baselga Cetuximab (Erbix®) in recurrent/metastatic (R&M) squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN) refractory to first-line platinum-based therapies, ASCO 2005: Abstrakt No 5505.
3. Bonner JA, Harari PM, Goral J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med 2006 Feb 9; 354 (6): 634–636.