

HEAD & NECK CANCER

N

ROČNÍK 1

E

ČÍSLO 1

W

ČERVEN 2016

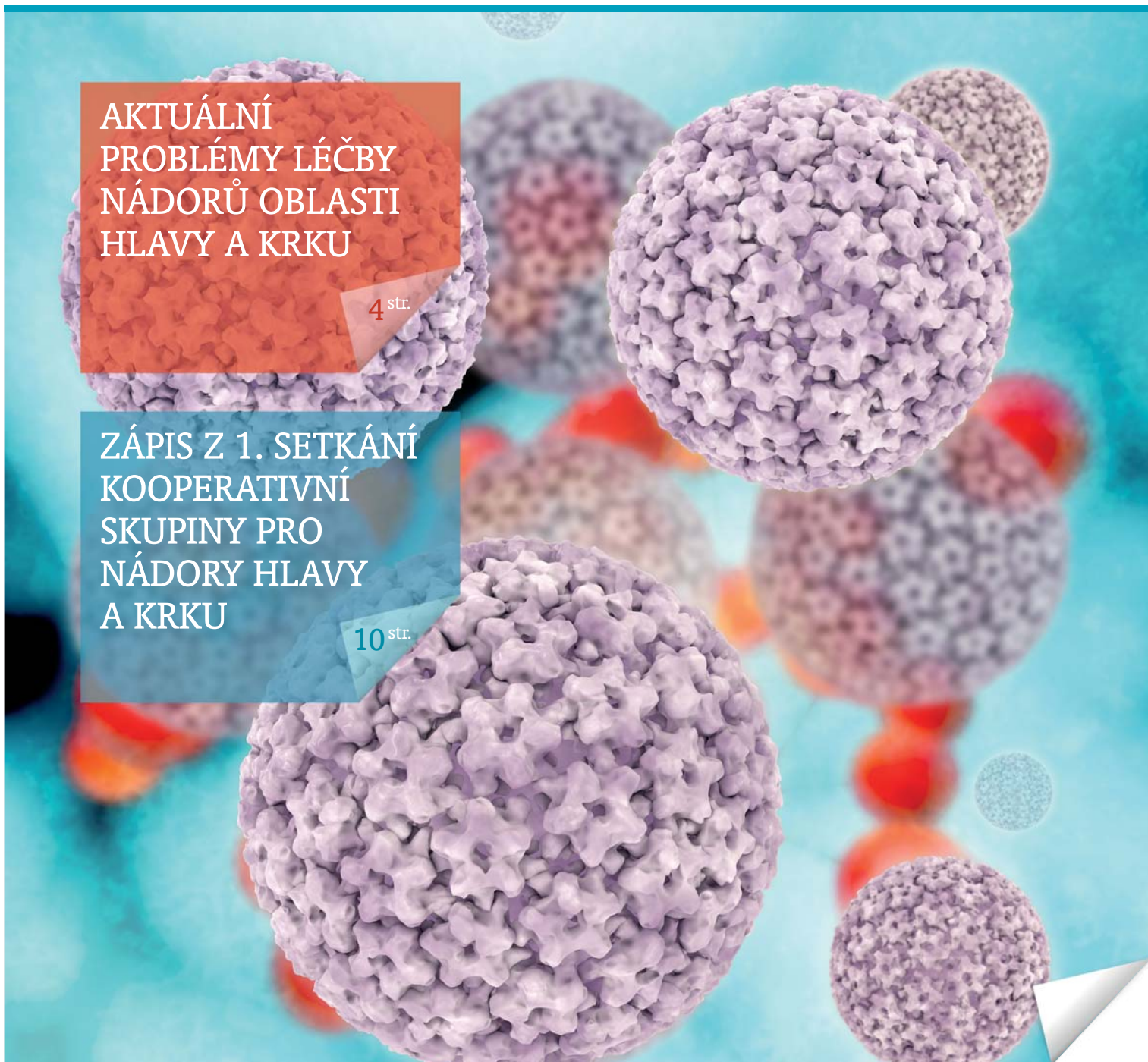
S

AKTUÁLNÍ
PROBLÉMY LÉČBY
NÁDORŮ OBLASTI
HLAVY A KRKU

4 str.

ZÁPIS Z 1. SETKÁNÍ
KOOPERATIVNÍ
SKUPINY PRO
NÁDORY HLAVY
A KRKU

10 str.



IFHNOS

World Tour 2016



October 5 – 7, 2016
Prague, Czech Republic
Hotel Pyramida

Vážení kolegové,

IFHNOS World Tour je globální program postgraduálního vzdělávání, jehož cílem je šíření znalostí v oboru chirurgie hlavy a krku, radioterapie a onkologie v celém světě. Cestující skupina lektorů, tvořená špičkovými experty ve svých oborech bude doplněna regionálními, v našem případě evropskými, odborníky tak, aby byla umožněna intelektuální interakce a diskutovány regionální odchylky v léčbě nádorů hlavy a krku.

Jsme hrdi na to, že se Praha stala jedinou zastávkou IFHNOS World Tour ve střední a západní Evropě a považujeme tuto akci za jedinečnou příležitost seznámit se s vedoucími osobnostmi našeho oboru, poslechnout si jejich přednášky a zúčastnit se diskusí o klinických případech a obecných otázkách léčby nádorů hlavy a krku.

Vážení kolegové, využijte této jedinečné příležitosti. V rámci Kooperativní skupiny pro nádory hlavy a krku jsme připravili zvýhodněnou možnost účasti. Před registrací se, prosím, podívejte na stránky Onkologické sekce Společnosti otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku (www.otorinolaryngologie.cz/sekce-onkologicka).

Těším se na setkání v říjnu 2016 v Praze.

Jan Klozar

*Předseda Onkologické sekce Společnosti
otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku
Hostitel IFHNOS World Tour Prague 2016*

www.ifhnosprague2016.org



IFHNOS WORLD TOUR 2016 SEKRETARIÁT

GUARANT International
Na Pankráci 17
140 21 Praha 4

Telefon: +420 284 001 444
Fax: +420 284 001 448
E-mail: ifhnos2016@guarant.cz

Vážení čtenáři, vážené kolegyně a kolegové,

dostává se vám do ruky první číslo časopisu Head and Neck Cancer News, jenž bude řízen redakční radou sestávající ze specialistů různých oborů, kteří se věnují péči o pacienty s nádory hlavy a krku. Editory jednotlivých čísel budou postupně všichni členové redakční rady.

Základní myšlenkou tohoto nového periodika je prohlubování mezioborové spolupráce při léčbě nádorů hlavy a krku. Náplní časopisu by měla být sdělení týkající se konzervativní i chirurgické léčby těchto nádorů, jako jsou přehledové články, ale i kazuistiky, zprávy z kongresů a konferencí a referáty o klinických výzkumech. Časopis je určen široké odborné veřejnosti a věříme, že svým informačním charakterem a důrazem na interdisciplinaritu přispěje ke zlepšení péče o naše pacienty.

Head and Neck Cancer News mají též v plánu referovat o aktivitách nově ustavené Kooperativní skupiny pro nádory hlavy a krku. Ne náhodou bylo o vydávání časopisu rozhodnuto na ustavující schůzi této skupiny.

Kooperativní skupina vznikla z potřeby i formálně propojit odborníky, kteří se zabývají léčbou karcinomů hlavy a krku a nabídnout jim platformu, která by poskytla prostor k intenzivnější výměně názorů mezi jednotlivými obory a zároveň je reprezentovala ve vztahu k veřejnosti a v zahraničí. Hlavní důvody vzniku a zároveň plánovanou náplň činnosti Kooperativní skupiny lze shrnout do několika bodů:

- Skupina představuje reprezentativní oborově vyvážené těleso, které je platným partnerem mezinárodních organizací, jakými jsou European Head and Neck Society, International Federation of Head and Neck Oncologic Societies, a může se podílet na mezinárodních programech EU, např. Cooperation in Science and Technology.
- Skupina podporuje mezioborovou výměnu poznatků a názorů především organizováním interdisciplinárních konferencí.



prof. MUDr. Jan Klozar, CSc.

- Skupina iniciuje mezioborové klinické vědecké projekty a podporuje zařazení tuzemských pracovišť do mezinárodních vědeckých projektů.
- Skupina se podílí na postgraduálním vzdělávání v jednotlivých oborech a podporuje interdisciplinaritu v rámci tohoto vzdělávání.
- Skupina se podílí na osvětové práci zaměřené na prevenci a včasnou diagnostiku nádorů hlavy a krku a cílené na odbornou i laickou veřejnost.

Pevně věřím, že Kooperativní skupina své ambice naplní a že si v každém novém čísle časopisu přečtete o jejich aktivitách.

Přeji právě vznikajícímu časopisu Head and Neck Cancer News, aby se stal průvodcem a zdrojem poučení pro všechny, kteří se věnují léčbě pacientů s karcinomy hlavy a krku.

prof. MUDr. Jan Klozar, CSc.

Klinika ORL a chirurgie hlavy a krku 1. LF UK a FN v Motole
e-mail: jan.klozar@fnmotol.cz

Aktuální problémy léčby nádorů oblasti hlavy a krku

‡ Zdeněk Mechl, Dagmar Brančíková
IHOK, Lék. fakulta, FN Brno, Bohunice

Souhrn

V posledních letech naše znalosti o vztahu mezi lidským papilomavirem (HPV) a karcinomem hlavy/krku výrazně pokročily. Zlepšení léčebných výsledků, zvláště u nádorů orofaryngu, bylo podloženo dobrou prognózou HPV pozitivní choroby, jejíž výskyt se prudce zvyšuje. Pacienti s HPV pozitivními nádory se ve srovnání s nádory HPV negativními výrazně liší. HPV pozitivní onemocnění se vyskytuje u mladších nemocných, častěji nekuřáků, lépe odpovídá na léčbu, a má proto lepší prognózu. Zvažuje se, zda by léčba těchto nemocných neměla být méně intenzivní. Budoucí role HPV v klinickém rozhodování podtrhuje význam spolehlivých markerů HPV infekce. Při srovnání se samotnou radioterapií podání cetuximabu s radioterapií zvyšuje léčebné výsledky bez ohledu na stav p16 nebo HPV.

Klíčová slova: HPV, p16, deintenzifikace, cetuximab

Summary

Our knowledge about the relationship between human papillomavirus (HPV) and squamous cell head/neck cancer has advanced considerably over the last decade. Most of this improvement has been driven by good prognosis of the HPV positive disease. The incidence of HPV related head and neck cancer is increasing. Patients with HPV positive versus negative disease differ. HPV positive disease occurs in younger patients, more frequently nonsmokers, it has better response to therapy and therefore better prognosis. Deintensification of the treatment is considered in these patients. The future role of HPV in clinical decision making increases the importance of reliable markers of HPV infection. The data suggest that the addition of cetuximab to radiotherapy improves clinical outcomes regardless of p16 or HPV status versus radiotherapy alone.

Key words: HPV, p16, deintensification, cetuximab

Nádory hlavy a krku jsou tradičně spojovány s kouřením a konzumací alkoholu. Jako další významný rizikový faktor pro tyto karcinomy byl potvrzen infekt HPV (lidský papiloma virus).⁽¹⁾ Od té doby bylo opakovaně prokázáno, že HPV pozitivní nádory mají odlišné biologické chování než nádory HPV negativní. Rozdíl se promítá do všech aspektů onemocnění: epidemiologie, biologie, symptomů, lokalizace, velikosti primárního nádoru a uzlin a zejména do prognózy. HPV pozitivní nádory ve srovnání s HPV negativními jsou charakterizovány lepšími léčebnými výsledky.⁽²⁾ V současné době je intenzivně diskutován problém, zda by HPV pozitivní nádory hlavy/krku, vzhledem ke svým příznivým vlastnostem, neměly být léčeny odlišně než nádory HPV negativní. Důkazů pro tento náhled přibývá. Stav HPV je pro nádory hlavy/krku silný prognostický biomarker, ale dosud nebyl inkorporován do klasifikace, aby umožnil personalizovanou terapii.

Jaká je současná situace problematiky HPV?

Prvá sdělení o HPV byla zaměřena na epidemiologii, etiologii, etiopatogenezi, symptomatologii a prognózu. Bylo prokázáno, že lidský papiloma virus je příčinou karcinomu orofaryngu a má odlišné klinické a molekulární vlastnosti, které jsou pravděpodobně spojené s mladším věkem a s některými faktory sexuálního chování, především orálním sexem jako primárním faktorem.⁽³⁾

Již více než před deseti lety WHO jmenovala HPV typ 16 mezi příčinami karcinomu orofaryngu a dutiny ústní. Molekulární a epidemiologické údaje tento závěr podporují. Někteří autoři uvádějí, že u nádorů hlavy a krku stav HPV definuje chorobu, ovlivňuje incidenci a prognózu. Na základě rozdílů v etiologii, biomolekulární signatuře, přirozené historii a odpovědi na léčbu musíme hodnotit HPV pozitivní a negativní nádor jako dvě rozdílné entity.⁽⁴⁾

V USA a dalších zemích ukazují epidemiologické studie

od r. 1980 pokles karcinomů laryngu, hypofaryngu a dutiny ústní, což s přibližně dvacetiletým zpožděním následuje úspěšné kampaně na omezení konzumace tabáku. Naproti tomu výskyt karcinomu orofaryngu se v této době výrazně zvýšil. Zatímco zastoupení nádorů hlavy a krku mezi všemi nádory klesá, prevalence nádorů orofaryngu se dramaticky zvyšuje. Zároveň významně stoupá podíl HPV pozitivních nádorů. Dnes jsou tři ze čtyř nově diagnostikovaných karcinomů orofaryngu HPV pozitivní a v r. 2020 bude dle Moora v USA incidence nádorů oblasti hlava/krk spojených s HPV vyšší než incidence karcinomu cervixu.⁽⁵⁾ V USA se mezi lety 1988-2005 prevalence nádorů orofaryngu zvýšila o 225 %.⁽⁶⁾ V České republice uvádějí Dušek a spol. výskyt nově diagnostikovaných nádorů dutiny ústní a faryngu v letech 2001-2005 u mužů 18,3/100 000, u žen 5,1/100 000, což je více než trojnásobné zvýšení oproti době o 30 let dříve.⁽⁷⁾

Mezi uváděné rizikové faktory patří historie vícečetných sexuálních partnerů, časného zahájení sexuálního života a velmi diskutovaným faktorem je orální sex. Pacienti s HPV pozitivním karcinomem orofaryngu jsou častěji nekuřáci. Kouření zvyšuje pravděpodobnost retence HPV v orofaryngu cestou lokálních imunosuprimujících efektů.

Vše směřuje k otázce, zda **možnou novou poznatky o HPV ovlivnit současně standardní léčebné postupy**. Hlavními léčebnými modalitami lokoregionálně pokročilých nádorů hlavy a krku jsou dosud chirurgie a radioterapie, nebo chemoradioterapie s cisplatinou. Balance mezi intenzivní *versus* tolerabilní a funkci zachovávající terapií se stala předmětem zájmu o nádory indukované HPV, jejichž výraznou charakteristikou ve srovnání s karcinomem spojeným s kouřením a alkoholem jsou lepší klinické výsledky.

Výsledkem jsou v současné době nové pohledy na prognózu a léčebné postupy nádorů orofaryngu. Pozornost se zaměřuje například na otázky:

- Jaká je implikace HPV positivity nádorů oblasti hlavy a krku pro selekci vhodné terapie?
- Je cisplatina vždy indikována u HPV pozitivního onemocnění?
- Jaká je úloha indukce u HPV pozitivních karcinomů orofaryngu?
- Jaká je role deintenzifikace terapie u HPV pozitivních nádorů orofaryngu?
- Jaká je spolehlivost markerů HPV infekce, zejména p16?

Nádory orofaryngu jsou léčitelné v 80 až 90 % v časných stádiích konkomitantní chemoradioterapií, standardem je radioterapie 70 Gy během 7 týdnů + cisplatina 100 mg/m² každé 3 týdny. Tato terapie je spojená s dlouhodobou toxicitou: mukozitida, dysfagie, xerostomie, zubní problémy, hypotyreoidismus, poruchy sluchu, fibróza a další. Vzhledem k tomu, že nemocní s HPV pozitivními tumory jsou většinou mladší a mají lepší prognózu, musejí potom žít s vedlejšími projevy terapie dlouhá léta. To je podnětem k hledání alternativních léčebných postupů s menší morbiditou. Když bylo ověřeno, že HPV pozitivní karcinomy orofaryngu jsou spojeny s lepší prognózou, vznikla spekulace, že léčba těchto pacientů by mohla být méně intenzivní, aby byla redukována toxicita. Opakovaně se diskutuje, zda lze u HPV pozitivních pacientů ospravedlnit toxicitu současné chemoradioterapie.

Nyní jsou HPV pozitivní nádory orofaryngu léčeny stejně jako HPV negativní. Protože HPV pozitivní karcinomy orofaryngu jsou spojeny s jiným profilem nemocných, léčebný cíl a výběr terapie by se měl mezi těmito skupinami pacientů lišit. Menší toxicita a stejné přežití by mělo být u pacientů s HPV pozitivními nádory dosaženo méně agresivní terapií. Tento postup je nazýván deintenzifikací nebo deeskalací terapie. Ježto HPV pozitivní karcinomy orofaryngu lépe odpovídají na radioterapii, bylo by například možné dosáhnout stejného protinádorového efektu nižší dávkou, při redukcí morbiditě spojené s tradiční léčbou a při zachování kvality života. Množí se důkazy, že deintenzifikace je možná a může dojít k redukcí toxicity bez ovlivnění přežití. Racionální důvody pro deintenzifikaci spočívají ve větší radiosenzitivitě HPV pozitivních nádorů způsobené několika biologickými důvody, jako zvýšenou regulací WT p53 po cévním poškození a zhoršenou kapacitou oprav. Vzhledem k tomu, že se blíží doba, kdy HPV status bude rozhodovat o léčebné strategii, je na místě shoda na markerech HPV positivity. V dnešních studiích se nejvíce používá imunochemické stanovení proteinu p16, které by dnes mělo být u orofaryngeálního karcinomu používáno standardně i v klinické praxi. Je zdaleka nejlevnější a nejsnáze proveditelné, nicméně i přes svoji poměrně vysokou senzitivitu a specifitu jde pouze o náhradní marker virem indukované karcinogeneze.

Burtnessová uvádí, v podstatě jsou dvě základní možnosti deintenzifikace, nižší intenzita radioterapie nebo použití cetuximabu místo cisplatin.⁽⁸⁾ V literatuře se objevují tituly jako například: *Nadchází era deintenzifikace* (Cohen 2015),⁽⁹⁾

Zelené světlo pro mírnější terapii pro HPV pozitivní karcinomy orofaryngu. (Chustecka 2015).⁽¹⁰⁾ V současné době je aktivních několik studií, používajících různé postupy deintenzifikace.

Nejvíce citovaná a komentovaná je studie *ECOG 1308*, která vychází z předpokladu, že senzitivita na chemoterapii predikuje účinek radioterapie.⁽¹¹⁾ Pacienti s kompletní remisí (CR) po chemoterapii pak mohou mít sníženou dávku radioterapie na 54 Gy. Pacienti dostali třítydenní cyklus kombinace paklitaxel, cisplatina a cetuximab, 71 % dosáhlo CR na primárním nádoru, tyto pokračovali s redukovanou radioterapií + cetuximab. Pacienti, kteří nedosáhli CR, dostali standardní radioterapii + cetuximab. U pacientů s dosaženou CR po chemoterapii je pokračováno v radioterapii s méně než 60 Gy a alterovanou frakcionací, s cílem dosáhnout lepší kvalitu života. Na *ASTRO 2015* prezentoval Chera studii fáze II s 43 pacienty, u kterých redukoval radioterapii o 16 % a chemoterapii o 40 %. Dosáhl srovnatelných výsledků jako při plných dávkách, ale s menší toxicitou.⁽¹²⁾ Po ukončení léčby byly provedeny biopsie, které prokázaly, že 86 % léčených nemělo reziduální nádor nebo metastázy. Za 21 měsíců byli všichni bez známek recidivy. Chera uvádí, tento režim by mohl být novým standardem pro vybrané nemocné s HPV pozitivním karcinomem orofaryngu. Předběžné výsledky několika dalších studií s podobným designem tato data potvrzují.

Aktivních, dosud neukončených, je několik dalších studií. Vokes konstatuje, že výsledky jsou velice nadějně a zajímavé, pro tento přístup bude třeba více údajů založených na důkazech (evidence based). Je nutné identifikovat skupinu pacientů vhodných pro deintenzifikaci, definovat jejich prognózu a zabránit podléčení. V současné době je deeskalace indikovaná pouze v klinických studiích, zdůrazňuje Bhatia.⁽¹³⁾ Na jednání *ASTRO 2015* byla položena auditoriu radioterapeutů otázka, kdo by použil ve své praxi deintenzifikační režim, pouze 2 % tázaných souhlasilo, 5 % řeklo někdy a 32 % pouze v kontextu klinické studie. Takže použití v praxi asi nebude jednoduché.

Přes celkově dobrou prognózu HPV pozitivních orofaryngeálních karcinomů existuje agresivní podtyp, který je charakterizován vzdáleným rozsevem a brzkým exitem. Kouření zůstává prognostickým faktorem i u HPV pozitivních nádorů. Pokročilý stav postižených uzlin, případně extrakapsulární šíření, je u HPV pozitivních nádorů méně významným prognostickým faktorem než u HPV negativ-

ních.^(14,15) Nicméně nutno připustit, že i u pacientů s HPV pozitivními karcinomy orofaryngu existuje skupina s rizikem špatné prognózy, které komplikují snahy o deintenzifikaci. Znamená to, že výběr pacientů pro deeskalaci terapie musí být velmi pečlivý, musí být zvaženo i riziko špatné diagnózy HPV pozitivního nádoru. Proto i přes výše uvedené zajímavé výsledky je obecně náhled na deintenzifikaci rezervovaný. Definitivní studie deintenzifikované terapie *versus* standardní chemoradioterapie by mohla vnést více jasno, zatím ale není na obzoru.

Zlepšení dosažené během posledních 20 let v léčbě místně pokročilých nádorů hlavy a krku bylo dáno především dobrou prognózou HPV pozitivních nádorů. Poněkud jiná situace je u nádorů *HPV negativních*.⁽¹⁶⁾ I když jejich podíl klesá, stále je dle různých údajů 26 až 36 % nádorů orofaryngu HPV negativních. Z genetického hlediska mají HPV negativní nádory orofaryngu více společných vlastností s nádory dutiny ústní, hrtanu, hypofaryngu, jícnu a plic. Neorofaryngeální karcinomy jsou většinou HPV negativní. Mají horší prognózu a i přes optimální léčbu radioterapií nebo chemoradioterapií jich mnoho zrelabuje. Budoucnost terapie HPV negativních nádorů by mohla být především v intenzifikaci terapie, což není snadné, protože současná terapie se pohybuje na hranici tolerance. Zkoumají se nové techniky radioterapie, s nádor-selektivními radiosenzibilizujícími strategiemi.

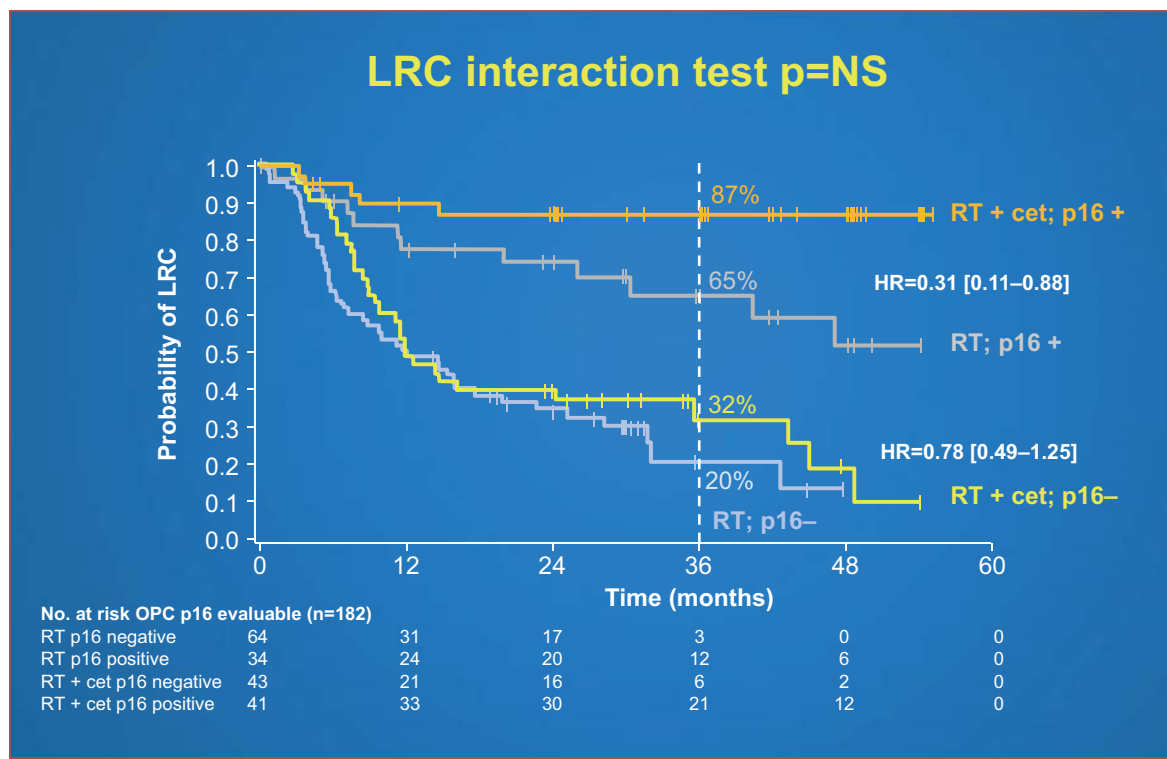
Zajímavé jsou diskuse o **postavení cetuximabu** v léčbě místně pokročilých a recidivujících/metastatických nádorů hlavy a krku.⁽¹⁷⁾

Cetuximab je jedinou molekulou s cíleným účinkem schválenou FDA pro léčbu nádorů hlavy a krku. FDA schválila její použití v následujících situacích (listopad 2015):

- Místně/regionálně pokročilý karcinom hlavy/krku v kombinaci s radioterapií.
- Recidivující lokoregionální choroba nebo metastatický nádor hlavy/krku, v kombinaci s platinou a 5-fluorouracilem.
- Recidivující nebo metastatický nádor hlavy/krku progredující po platinové terapii.

Existuje celá řada modifikací výše uvedených doporučení, v praxi je ale často stále používán postup Vermorkena z r. 2010, s doplňkem indikace u pacientů, u kterých je cisplatina kontraindikována.⁽¹⁸⁾ V praxi se nejčastěji setkáváme

Graf č. 1: Lokoregionální kontrola u subpopulace nádorů orofaryngu dle stavu p16 a léčby radioterapie + cetuximab vs. radioterapie.
Rosenthal D, et al. ASCO 2014, Abst 6001



s otázkou, zda je kombinace cetuximab + radioterapie u místně pokročilých nádorů hlavy/krku standardem nebo alternativou a zda může být cetuximab účinný i u HPV negativního onemocnění.

Doporučení pro použití cetuximabu u místně pokročilých karcinomů orofaryngu (OPC) prodělalo dvě základní fáze:

1. 2010:

HPV pozitivní OPC: standardem je cisplatina, cetuximab je alternativa
HPV negativní: standardem je cisplatina

2. 2015:

HPV pozitivní OPC: standardem je cetuximab
HPV negativní: standardem je cisplatina, cetuximab je možná alternativa⁽¹⁹⁾

Bonnerova studie prokázala účinnost kombinace radioterapie + cetuximab u místně pokročilých karcinomů s 10% benefitem celkového přežití.⁽²⁰⁾ Nejlepší výsledky byly do-

saženy u podskupiny HPV pozitivních karcinomů, s postižením uzlin, u pacientů v dobrém stavu, mladších a nekuřáků. Proto byla kombinovaná terapie s cetuximabem přijata jako standard. Navíc přidáním cetuximabu nedošlo ke zvýšení akutní radiační toxicity, jako mukositis nebo dysfagie.⁽²¹⁾ Zlepšení přežití bylo obdobné jako při použití konkomitantní chemoradioterapie, kde ale přidání chemoterapie ke zvýšení toxicity vede. (Adelstein,⁽²²⁾ Calais,⁽²³⁾ Forastiere,⁽²⁴⁾ Pignon.⁽²⁵⁾) Přínos léčby s cetuximabem byl tedy hodnocen jako zlepšení přežití bez zvýšení toxicity. Bylo ale nejasné, zda cetuximab patří mezi radiosenzibilizující přípravky, a dlouho přetrvával názor, že standardním radiosenzibilizujícím přípravkem zůstává cisplatina a cetuximab může být použit v případech nevhodných pro cisplatinu. Dvě základní otázky zněly: Jaké jsou výsledky srovnání cetuximabu a cisplatininy head to head? A jaké jsou výsledky přidání cetuximabu k cisplatině?

Na první otázku u HPV pozitivních nádorů nám v blízké budoucnosti odpoví tři probíhající randomizované studie: RTOG 1016,⁽²⁶⁾ TROG 12.01,⁽²⁷⁾ DE-ESCALaTE⁽²⁸⁾ a jedna stu-

die fáze II.⁽¹⁰⁾ Trial RTOG 1016 srovnává pacienty s p16 pozitivními karcinomy orofaryngu, kteří byli léčeni RT s cisplatinou nebo cetuximabem. V současné době byl ukončen vstup do studie. Další randomizovaná studie deintenzifikace je De-ESCALaTE, která má podobný design a hodnotí rovněž morbiditu a kvalitu života. Podobně jsou randomizováni pacienti ve studii TROG-12.01, zaměřené na závažnost vedlejších projevů.

Na druhou otázku odpověděla studie Anga a spol., RTOG 0522, která neprokázala přínos přidání cetuximabu k cisplatině s radioterapií.⁽²⁹⁾

Jaké je tedy postavení cetuximabu v léčbě lokálně pokročilého karcinomu hlavy/krku? Otázka cetuximab *versus* cisplatinata zatím zůstává nezodpovězena. Při reanalýze Bonnerovy studie dle pozitivivity p16 se ukázalo, že tříletá lokoregionální kontrola v podskupině pacientů s p16 pozitivními nádory, kteří dostali cetuximab, byla 87 % vs. 65 % pro ty, kteří byli pouze ozařováni, tříleté přežití bylo 88 % vs. 72 %.⁽²¹⁾ Proto autoři doporučili použití cetuximabu s radioterapií u pacientů s nízkým rizikem (p16+), T1-T3, N0-N2b s minimální historií kouření.⁽¹⁸⁾

Na ICHNO 2015 v Nice Harrington a Burtessová při panelové diskusi hájili stanovisko, že u pacientů s místně pokročilým HPV pozitivním karcinomem orofaryngu by radioterapie měla být kombinována s cetuximabem, nikoliv s chemoterapií s cisplatinou.⁽³⁰⁾

V analýze IMCL-9815 Rosenthala a spol. byly hodnoceny léčebné výsledky po podání cetuximabu a radioterapie u pacientů s OPC v závislosti na stavu p16.⁽³¹⁾ Ze 182 pacientů bylo 41 % p16 pozitivních. Pacienti s p16 pozitivními tumory měli delší přežití než s p16 negativními. Přidání cetuximabu k radioterapii zvýšilo trvání lokální kontroly, zlepšilo přežití a dobu bez známek progresu u obou skupin nemocných, tedy jak s tumory p16 pozitivními, tak i s negativními (Graf č. 1). Znamená to, že stav p16 efekt cetuximabu neovlivnil. Sekundární analýza IMCL-9815 tedy prokázala, že přidání cetuximabu k radioterapii bylo pro pacienty s orofaryngeálním karcinomem přínosné nezávisle na stavu p16. HPV etiologie je podle toho významný prognostický biomarker, ale nepredikuje, není biomarker účinku cetuximabu. Pro ověření bude třeba dalších studií s větším počtem nemocných.

Efekt stavu HPV na účinek anti-EGFR protilátek byl šetřen v dalších studiích. Významná je studie o vlivu HPV infekce na efekt anti-EGFR terapie u nádorů hlavy/krku, kterou

vedli Pogorzelski a spol.⁽³²⁾ Na modelech HPV pozitivních a negativních nádorů u myši určovali, zda stav HPV neovlivní odpověď na cetuximab *in vivo* a *in vitro*. Analyzovali též výsledky podání cetuximabu u pacientů s nádory hlavy a krku ve vztahu k intratumorální expresi p16. Endogenní stav HPV a exprese HPV onkogenů neměla signifikantní vliv na cetuximabem mediovanou supresi signální cesty EGFR *in vitro*. Cetuximab efektivně inhiboval růst graftu exprimujících E6 a E7 u NOID/SCID myši. Ukázalo se, že HPV onkogeny nedomodulují odpověď na anti-EGFR protilátky u HNSCC. Pogorzelski uzavírá, že cetuximab by měl být podáván bez ohledu na stav HPV.

Závěrem

Dlaždicobuněčný karcinom hlavy a krku vzniká jako dvě rozdílné choroby, způsobené expozicí tabáku nebo infekcí HPV. Obě skupiny mají nejen rozdílnou etiologii, ale liší se průběhem, odpovědí na léčbu a musejí být studovány separátně. Pro nekuřáky s HPV pozitivním karcinomem je cílem současných studií u pokročilého onemocnění identifikovat vhodné pacienty pro deintenzifikaci terapie s cílem zmenšit následnou toxicitu. Během posledních let došlo k význačnému zlepšení výsledků léčby lokoregionálně pokročilých nádorů hlavy/krku.⁽³³⁾ Ovšem většina zlepšení byla dosažena u choroby s dobrou prognózou, tedy HPV pozitivní. Naopak léčba HPV negativních tumorů má stále nepřijatelně špatné výsledky. Budoucnost pro pacienty s HPV negativními nádory bude asi spočívat v další eskalaci terapie, což nebude snadné. Cestou je patrně větší individualizace léčby. Nejlepších výsledků lze dosáhnout zlepšenými frakcionačními schémata, pokročilými RT technikami, použitím nádor-selektivních radiosenzitivních strategií k postižení hypoxie, oprav DNK a pochopením role imunitního systému. Byly identifikovány léčebně relevantní genomické alterace u HPV negativních nádorů, což znamená další podskupiny.⁽³⁴⁾ Selektce postupů může být vylepšena biomarkery nebo molekulárními markery.

Pro aktuální praxi je relevantní zjištění, že přidání cetuximabu k radioterapii ve srovnání se samotnou radioterapií zlepšuje výsledky léčby karcinomu orofaryngu bez ohledu na stav p16 nebo HPV.^(21,22,24)

Autoři děkují prof. MUDr. J. Klozarovi, CSc., za cenné připomínky a čas, který věnoval pečlivé recenzi.

MUDr. Zdeněk Mechl, CSc., MUDr. Dagmar Brančíková
IHOK, Lék. fakulta, FN Brno, Bohunice
e-mail: zdenekmechl@atlas.cz

Literatura

1. Gillison M, Koch WM, Capone RB, et al. Evidence for a causal association between human papillomavirus and a subset of head and neck cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:709-20.
2. Vokes EE, Agrawal N, Seiwert TY. HPV-Associated Head and Neck Cancer. *JNC* 2015;107(12): djv 344.
3. Gillison ML. HPV and prognosis for patients with oropharyngeal cancer. *Eur J Cancer* 2009;45:383-385.
4. Psyrri A, Rampias T, Vermorken JB. The current and future impact of human papilloma virus on treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Ann Oncol* 2014;25 2101-2115.
5. Moore II KA, Mehta V. The Growing Epidemic of HPV-Positive Oropharyngeal Carcinoma. *J Am Board Fam Med* 2015;28(4):498-5036.
6. Chaturvedi AK, Enges EA, Pfeiffer RM, et al. Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. *J Clin Oncol* 2011;29:4294-4301.
7. Dušek L, et al. Czech Cancer Care in Numbers. Grada 2009.
8. Burtneš BA. Head and Neck Cancer on the crossroads: will new research and targeted therapy alter the clinical landscape? PeerView 2015.
9. Cohen E. ASTRO 2015, Abst 3.
10. Chustecka Z. Green Light for Less Therapy for HPV Oropharyngeal Cancer. ASTRO 2015.
11. Cmelak A, Li S, Marur S, et al. Reduced-dose IMRT in human papilloma virus (HPV)-associated resectable oropharyngeal squamous carcinoma after clinical complete response (CCR) to induction chemotherapy. *J Clin Oncol* 2014;32 (5a): abstr LBA 6006.
12. Chera BS, Amdur RJ, Tepper JE, et al. A prospective phase II trial of deintensified chemoradiotherapy for low-risk HPV-associated oropharyngeal squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2015;33 (suppl): abstr 6004.
13. Bhatia A, Burtneš B. Human Papillomavirus-Associated Oropharyngeal Cancer: Defining Risk Groups and Clinical Trials. *J Clin Oncol* 2015;32,29:3243-3250.
14. Klozar J, Koslabova E, Kratochvil V, Salakova M, Tachezy R. Nodal status is not a prognostic factor in patients with HPV-positive oral/oropharyngeal tumors. *J Surg Oncol* 2013 May;107(6): 625-343.
15. Sinha P, Kallogieri D, Gay H, Thorstad W, Lewis JR Jr, Chernock R, Nussenbaum B, Haughey BH. High metastatic node number, not extracapsular spread or N-classification is a node-related prognosticator in transorally-resected, neck dissected p16-positive oropharynx cancer. *Oral Oncol* 2015 May;51(5): 514-20.
16. Dillon MT, Harrington KJ. Human Papillomavirus-Negative Pharyngeal Cancer. *J Clin Oncol* 2015;33, 29: 251-3261.
17. Specenier P, Vermorken JB. Cetuximab: its unique place in head and neck cancer treatment. *Biologics: Targets and Therapy* 2013;7, 77-90.
18. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2008; 359:1115-1127.
19. Vermorken JB, Psyrri A, Mesia R, et al. Impact of tumor HPV status on outcome in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck receiving chemotherapy with or without cetuximab: retrospective analysis of the phase III EXTREME trial. *Ann Oncol* 2014;25: 801-807.
20. Husain ZAS, Burtneš BA, Decker RH. Cisplatin Versus Cetuximab With Radiotherapy in Locally Advanced Carcinoma of the Head and Neck. *J Clin Oncol* 2016;5(34):3906-3908.
21. Curran D, Giral J, Harari FM, et al. Quality of life in head and neck cancer patients after treatment with high-dose radiotherapy alone or in combination with cetuximab. *J Clin Oncol*, 2007;25(16):2191-2197.
22. Adelstein DJ, Li Y, Adams GI, et al. A phase III comparison of standard radiation therapy and chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:92-98.
23. Calais G, Alfonsi M, Bardet F, et al. Randomized trial of radiation therapy versus concomitant chemotherapy in advanced-stage oropharynx carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1999;91: 2081-2086.
24. Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2003;349:2091-2098.
25. Pignon JP, leMaitre 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.
26. Radiation Therapy Oncology Group. Radiation therapy with cisplatin or cetuximab in treating patients with oropharyngeal cancer. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01302834>.
27. Trans-Tasman Radiation Oncology Group. Weekly cetuximab/RT versus weekly cisplatin/RT in HPV associated oropharyngeal squamous cell carcinoma. [https:// clinicaltrials.gov/CT2/show/NCT0185551](https://clinicaltrials.gov/CT2/show/NCT0185551).
28. Dunn J. Determination of cetuximab versus cisplatin early and late toxicity events in HPV+ OPSCC (De-ESCALaTE) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT001874171>.
29. Ang KK, Zhang O, Rosenthal DI. Randomized phase III trial of concurrent accelerated radiation plus cisplatin with or without cetuximab for stage III to IV head and neck carcinoma. RTOG 0522. *J Clin Oncol* 2014;32:2940-2950.
30. Burtneš B, Harrington K. This house believes that radiotherapy should be combined with cetuximab but not with chemotherapy in patients with locally advanced HPV positive oropharyngeal cancer. 5th ICHNO Radiology and Oncology 2015;114 (Suppl 1) Abst 53-56.
31. Rosenthal DJ, Harari PM, Giral J, et al. Association of Human Papillomavirus and p16 Status With Outcomes in the IMCL-9815 Phase III Registration Trial for Patients With Locoregionally Advanced Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck Treated With Radiotherapy With or Without Cetuximab. *JCO* 2015; Dec 28, ahead of print.
32. Pogorzelski M, Ting SD, Gauler TC, et al. Impact of human papillomavirus infection on the response of head and neck cancer to anti-epidermal growth factor receptor antibody therapy. *Cell Death and Disease* 2014;5, e 1091.
33. Rischin D, Ferris RL, Le QT. Overview of Advances in Head and Neck Cancer. *JCO* 2015;33:3225-3226.
34. Chung CH, Guthrie BV, Masica DL, et al. Genomic alterations in head and neck squamous cell carcinoma determined by cancer gene-targeted sequencing. *Ann Oncol* 2015;26:1216-1223.

Kooperativní skupina pro nádory hlavy a krku

‡ Zápis z přípravné schůze ze dne 31. března 2016 na Interní hematologické a onkologické klinice FN Brno

Přítomní podle odbornosti a podle abecedy (bez titulů):

ORL a chirurgie hlavy a krku: Petr Čelakovský (Hradec Králové), Břetislav Gál (Brno), Jan Klozar (Praha), Lubor Mrzena (České Budějovice), Ivan Pár (Kroměříž), Pavel Smilek (Brno), Pavel Vantuch (Ostrava)

Radiační a/nebo klinická onkologie: Dagmar Brancíková (Brno), Jakub Cvek (Ostrava), Karel Cwiertka (Olomouc), Renata Červená (Brno), Michal Eid (Brno), Michaela Jirkovská (Praha), Zdeněk Mechl (Brno), Miloslav Pála (Praha), Markéta Pospíšková (Zlín), Pavel Šlampa (Brno), Milan Vošmik (Hradec Králové)

Patologie: Jan Laco (Hradec Králové), Alena Skálová (Plzeň)

Hosté: Lea Husáková, Iveta Pokorná (Merck, s.r.o)

Program:

1. Jan Klozar: Důvody založení mezioborové Kooperativní skupiny
2. Milan Vošmik: Možné právní formy Kooperativní skupiny
3. Iveta Pokorná: Nabídka společnosti Merck – spolupráce při vydávání časopisu Head and Neck Cancer News
4. Diskuse

Zápis z jednání:

1. prof. Klozar shrnul hlavní důvody snahy o založení mezioborové Kooperativní skupiny pro nádory hlavy a krku:

- Mezinárodní spolupráce (EHNS, IFHNOS, COST)
- Platforma pro mezioborovou výměnu poznatků a názorů
- Iniciační mezioborových vědeckých projektů
- Podíl na postgraduálním vzdělávání
- Osvětová práce směrem k odborné a laické veřejnosti

2. MUDr. Vošmik představil možné právní formy vznikající skupiny:

- Varianta pracovní skupiny při České lékařské společnosti JEP
- Varianta samostatného právního subjektu ve formě „zapsaného spolku“

3. Ing. Pokorná představila nabídku společnosti Merck spolupracující v podpoře vydávání mezioborového časopisu, týkající

cího se problematiky nádorů hlavy a krku – Head and Neck Cancer News – ve spolupráci s agenturou We Make Media, s. r. o. Časopis by vycházel pravidelně dvakrát ročně a obsahoval by kazuistiku, komentáře k novým klinickým studiím, reportáže z odborných akcí, články z odborné praxe a dokumenty či zápisy ze schůzí odborné Kooperativní skupiny.

4. Diskuse:

- Přítomní podpořili vznik Kooperativní skupiny.
- Přítomní souhlasili s návrhem vzniku skupiny jako samostatného právního subjektu.
- Přítomní podpořili založení skupiny tzv. shodou zakladatelů na obsahu stanov (podle Občanského zákoníku), přičemž pro jednodušší řízení jako zakladatelé budou figurovat: Zdeněk Mechl, Jan Klozar a Milan Vošmik.
- Jako statutární orgán bude figurovat sedmičlenný výbor skupiny, v jehož čele bude předseda.
- Další orgány a funkcionáři budou ještě diskutovány na základě Občanského zákoníku.
- Předpokládaný návrh stanov bude rozeslán přítomným k diskusi do června 2016.
- Přítomní podpořili vznik časopisu – Head and Neck Cancer News. Byla představena redakční rada ve složení: Jakub Cvek, Petr Čelakovský, Jan Klozar, Jan Laco, Zdeněk Mechl, Miloslav Pála, Markéta Pospíšková, Pavel Smilek, Milan Vošmik a Lubor Mrzena. Členové redakční rady budou postupně odpovědní jako editoři za přípravu jednotlivých čísel rotačním způsobem. První číslo bude připraveno ještě do prázdnin, prvním editorem bude prof. Klozar.

Zapsal: MUDr. Milan Vošmik, Ph.D.

Klinika onkologie a radioterapie Fakultní nemocnice Hradec Králové
e-mail: milan.vosmik@fnhk.cz

Odsouhlasil: prof. MUDr. Jan Klozar, CSc.

Klinika ORL a chirurgie hlavy a krku 1. LF UK a FN v Motole

Diferenciální diagnostika novotvarů krku

| Veronika Živicová,^{1,2} Jan Klozar¹

¹Klinika otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku 1. LF UK a FN v Motole

²Anatomický ústav 1. LF UK v Praze

Úvod

Zduření na krku u dospělých může mít mnoho příčin (infekční, prezentace vrozené vývojové vady ve smyslu krční cysty, nebo může jít o metastatické postižení krčních uzlin, případně hematologickou malignitu).⁽¹⁾

V této práci bude prezentován případ suboptimálního postupu v klinickém rozlišení mezi laterální krční cystou a metastatickým postižením krku.

Kazuistika

Pacient, 38letý nekuřák pozoroval měsíc zvětšující se rezistenci na krku vpravo. Rezistence byla dle popisu elastická, měkká. Pacient byl odeslán na CT, kde byl popsán cystický útvar nad bifurkací karotidy vpravo s tlustou stěnou (7 mm). Jako náhodný nález byla popsána *arteria lusoria* vpravo. V popisu je zmíněna i asymetrie tonzil. Bylo vysloveno podezření na laterální krční cystu, která byla exstirpována. Histologické vyšetření ukázalo, že se jedná o cystickou metastázu dlaždicového karcinomu. Proto bylo doplněno PET/CT, kde byla popsána zvětšená pravá tonzila palatina s akumulací radionuklidu.

Poté byl pacient odeslán na specializované pracoviště. Při fyzikálním vyšetření nebylo zjištěno jiné podezřelé ložisko než pravá tonzila palatina. Bylo provedeno vyšetření v úzkém světelném spektru (NBI, narrow band imaging), sliznice tonzil však nebyla výrazně suspektní. Nicméně palpačně byla tonzila tužší, proto byly v lokální anestezii odebrány vzorky k statim histologickému vyšetření. Histologie byla nevytěžná. Případ byl prezentován na multioborovém onkologickém semináři kliniky, kde se rozhodlo o provedení panendoskopie, revizní blokové krční disekce a tonzilektomie vpravo. Peroperačně byl potvrzen primární tumor v oblasti pravé tonzily palatina. Nádor byl odstraněn perorálně s negativními okrajovými excizemi a v definitivní histologii z blokové krční disekce již nebyla zastižena žádná další metastáza, klasifikace tedy byla stanovena pT2pN1.

Nález byl opět prezentován na onkologickém semináři kliniky, kde byla indikována adjuvantní radioterapie.

Diskuse

Ke stanovení diferenciální diagnózy u pacienta se zduřením na krku je nutná velmi pečlivě odebraná anamnéza a fyzikální vyšetření.

Jedním z důležitých faktorů je věk – laterální krční cysty se vyskytují u dětí, případně mladých dospělých.⁽²⁾ Na druhou stranu, u dospělých nad 40 let věku, máme vždy uvažovat na prvním místě o malignitě.⁽³⁾ Dalším významným ukazatelem směrem k metastáze je expozice rizikovým faktorům, především kouření a alkoholu.^(4,5)

Význam má i lokalizace uzliny. Ze zobrazovacích metod je nejpřinosnější ultrasonografie, ač diagnóza může být obtížná. Metastázy, především karcinomu tonzily, zejména asociované s HPV, mají často vzhled cysty.⁽⁶⁾

K odlišení je nutná biopsie tenkou jehlou (FNAB) a následné cytologické vyšetření (FNAC).^(7,8)

Z dalších zobrazovacích metod dominuje CT, které je užitečné v případě pátrání po neznámém primárním nádoru. Musíme se zaměřit na oblast orofaryngu, kde bývá nejčastěji primární nádor, který je asociovaný s HPV.^(9,10) V místě nádoru očekáváme spíše zbytnění tkáně, i když jsou známé případy, kde na MRI byla popsána „malá tmavá tonzila“ a tato tonzila byla místem primárního nádoru.⁽¹¹⁾

Role PET/CT je v současnosti diskutována a metoda je i přes výskyt falešné pozitivivity i negativivity přínosem v pátrání po primárním tumoru. Navíc zobrazí i eventuelní primární tumor mimo oblast hlavy a krku.⁽¹²⁾

Kromě zmíněných zobrazovacích metod je současně do pátrání po primárním nádoru zařazena i endoskopie za využití moderních technologií (NBI, případně autofluorescence) a panendoskopie v celkové anestezii s odběrem biopsií z podezřelých míst. Pokud zobrazovací metody ani nález při endoskopii nenasvědčují podezření na nádor, odebíráme tzv.

slepé nebo náhodné biopsie z míst nejčastějšího výskytu metastazujících tumorů.⁽¹³⁾

Exstirpace útvaru je indikována až po negativním výsledku vyjmenovaných postupů a měla by být zásadně prováděna na pracovišti, kde je možnost peroperačního histologického vyšetření. V případě, že se potvrdí diagnóza metastázy dlaždicového karcinomu, je vždy indikována blokovaná disekce krčních uzlin ve stejné době. Nemocnému se tak ušetří jedna celková anestezie, navíc předchozí exstirpace uzliny vždy zhoršuje podmínky pro provedení blokované disekce.^(14, 15)

Závěr

Spolehlivě se rozhodnout, zda se jedná o laterální krční cystu, nebo o metastázu, je při první návštěvě dospělého pacienta téměř nemožné. Je však potřeba na malignitu myslet a vyloučit ji pomocí baterie vyšetřovacích metod. V případě podezření na metastázu nemá být uzlina exstirpována. Musí se pátrat po primárním nádoru a po peroperačním ověření provést blokovanou krční disekci.

Tento projekt byl podpořen AZV 15-28933AV, PRVOUK 27, GAUK 165015

MUDr. Veronika Živicová^{1,2}, prof. MUDr. Jan Klozar, CSc.¹

¹Klinika otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku

1. LF UK a FN v Motole

²Anatomický ústav 1. LF UK v Praze

e-mail: veronika.zivicova@fnmotol.cz

Literatura

1. Sobotková K. Krční uzlinový syndrom z pohledu otorinolaryngologa. Czecho-Slovak Pediatrics/Cesko-Slovenska Pediatrie. 2015;70:166-173.
2. McClure MJ, McKinstry CS, Stewart R, Madden M. Late presentation of branchial cyst. The Ulster Medical Journal 1998;67:129-131.

3. National Comprehensive Cancer Network: Head and Neck Cancer V2.2013 <http://oralcancerfoundation.org/treatment/pdf/head-and-neck.pdf>.
4. Decker J, Goldstein JC: Risk factors in head and neck cancer, N Engl J Med 1982;306:1151-1155.
5. Andre K, Schraub S, Mercier M, Bontemps P. Role of alcohol and tobacco in the aetiology of head and neck cancer: A case-control study in the Doubs region of France. Eur J Cancer B Oral Oncol 1995;31:301-309.
6. Goldenberg D, Begum S, Westra WH, Khan Z, Sciubba J, Pai SI, Califano JA, Tufano RP, Koch, WM. Cystic lymph node metastasis in patients with head and neck cancer: An HPV-associated phenomenon. Head Neck 2008;30:898-903.
7. Layfield LJ, Esebua M, Schmidt RL. Cytologic separation of branchial cleft cyst from metastatic cystic squamous cell carcinoma: A multivariate analysis of nineteen cytomorphologic features. Diagn Cytopathol 2016;9:will be printed.
8. Young JEM, Archibald, SD, Shier, KJ. Needle aspiration cytologic biopsy in head and neck masses. The American Journal of Surgery 1981;142(4): 484-489.
9. Kang H, Kiess A, Chung CH. Emerging biomarkers in head and neck cancer in the era of genomics. Nat Rev Clin Oncol 2015;12:11-26.
10. Agalliu I, Gapstur S, Chen Z, et al. Associations of Oral α -, β -, and γ -Human Papillomavirus Types With Risk of Incident Head and Neck Cancer. JAMA Oncol 2016;2(5):599-606.
11. Jumper JR, Fischbein NJ, Kaplan MJ, Klein HZ, Dillon WP. The "Small Dark Tonsil" in Patients Presenting with Metastatic Cervical Lymphadenopathy from an Unknown Primary. American Journal of Neuroradiology 2005;26:411-413.
12. Mani N, George MM, Nash L, Anwar B, Homer JJ. Role of 18-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography and subsequent panendoscopy in head and neck squamous cell carcinoma of unknown primary. Laryngoscope 2016 Jun;126(6):1354-8.
13. Gabalski EC, Belles W. Management of the unknown primary in patients with metastatic cancer of the head and neck. Ear Nose Throat J 2000 Apr;79(4):306-8, 310, 312-3.
14. Cognetti DM, Weber RS, Lai SY. Head and Neck Cancer: An Evolving Treatment Paradigm. Cancer 2008;113(7 0):1911-1932.
15. Snow GB, Annys AA, Van Slooten EA, Bartelink H, Hart AAM. Prognostic factors of neck node metastasis. Clin Otolaryngology 2007;7:185-192.

Tiráž

Vydavatel: We Make Media, s. r. o. | Jednatelka: MUDr. Ivana Kaderková
Adresa: Orlická 9, 130 00 Praha 3, Česká republika
Tel.: +420 778 476 475 | E-mail: info@wemakemedia.cz / www.wemakemedia.cz

Předseda redakční rady: prof. MUDr. Jan Klozar, CSc. | Členové redakční rady: MUDr. Ing. Jakub Cvek, Ph.D., MUDr. Petr Čelakovský, Ph.D., doc. MUDr. Jan Laco, Ph.D., MUDr. Zdeněk Mechl, CSc., as. MUDr. Lubor Mrzena, MUDr. Miloslav Pála, Ph.D., MBA, MUDr. Markéta Pospíšková, doc. MUDr. Pavel Smilek, Ph.D., prim. MUDr. Milan Vošmik, Ph. D. | Odpovědná redaktorka: Mgr. Pavla Veškrnová, p.veskrnova@wemakemedia.cz
Jazyková redaktorka: PhDr. Hana Kaiserová | Zlom a grafická úprava: We Make Media, s. r. o.

Jakékoliv kopírování či šíření celého obsahu nebo části tohoto časopisu, ať již v tištěné či elektronické podobě, je bez výslovného souhlasu vydavatele přísně zakázáno. | Vychází 2x ročně / 1. ročník / ISSN 2464-7861 | Registrováno pod evidenčním číslem MK ČR E 22559

Head and Neck Cancer NEWS



Pacientka s metastatickým nádorem orofaryngu HPV pozitivním v rámci nádorové kvadruplicity léčena cetuximabem

† Dagmar Brančíková,⁽¹⁾ Zdeněk Mechl,⁽¹⁾ Markéta Protivánková,⁽¹⁾ Radek Pejčoch⁽²⁾

¹MU, LF a FN Brno, Interní hematologická a onkologická klinika

²MU, LF a FN Brno, ORL oddělení

Souhrn

Pacientka s HPV (lidský papilomavirus) pozitivním nádorem kořene jazyka, který vznikl jako čtvrtý v pořadí. Nejprve prodělala Hodgkinův lymfom, který byl léčen radioterapií a pro relapsy i vysokodávkovanou chemoterapií s podporou autologních kmenových buněk. Následně byla pacientka postižena nádorem vulvy, který byl léčen chirurgicky, a lokálně pokročilým spinocelulárním karcinomem anu, léčným konkomitantní chemoradioterapií. Pro tumor kořene jazyka byla pacientka léčena konkomitantní radioterapií do dávky 30×2 Gy v kombinaci s cetuximabem. Po osmi měsících kompletní remise došlo k místní recidivě, léčené chemobioterapií dle studie EXTREME (cisplatina + fluorouracil + cetuximab) s efektem kompletní remise, trvající pět měsíců při udržovací terapii cetuximabem. Průběh léčby u této onkologicky předléčené pacientky ukazuje dobrý efekt cetuximabu aplikovaného u těchto typů nádorů.

Klíčová slova: HPV pozitivita, cetuximab, recidivující nádor orofaryngu

Summary

Patient with HPV positive cancer of base of the tongue occurring as fourth malignity in the order. The first one was Hodgkin's lymphoma, treated with radiotherapy and because of recurrence with high-dose chemotherapy supported by autologous stem cells. Next tumor was cancer of the vulva, treated surgically, and finally locally advanced squamous cell carcinoma of the anus treated with concurrent chemoradiotherapy. Tumor of the base of the tongue was treated with concomitant radiotherapy using doses

of 30×2 Gy and cetuximab weekly. After eight months of complete remission the tumor relapsed, and was treated according to the EXTREME study by chemobiotherapy (cisplatin + fluorouracil + cetuximab). The effect was five months lasting complete remission when on therapy with cetuximab. The course of the treatment in this patient shows a good effect of cetuximab in heavily pretreated patient.

Key words: HPV positive tumors, cetuximab, oropharyngeal cancer recurrence

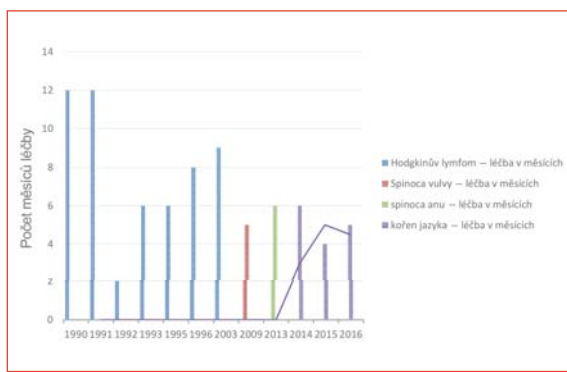
Úvod

Nádory hlavy a krku jsou celosvětově šestým nejčastějším karcinomem. V Evropě je zjišťováno ročně 143 000 nových případů, z nichž 68 000 pacientů každý rok umírá.⁽¹⁾ Kouření a alkohol zůstávají hlavními rizikovými faktory a nově k nim přistupuje i HPV infekce, jejíž význam se stále zvyšuje. HPV infekce (zejména podtyp HPV 16) je jedním z etiologických faktorů nejen pro nádory orofaryngu, ale i vulvy, cervixu, anu a pravděpodobně i penisu.⁽²⁾

Zaujal nás případ 52leté pacientky s nádorem kořene jazyka vpravo, T4a N2c M0, stadium IVa, histologicky z biopsie spinocelulární karcinom středně diferencovaný, HPV pozitivní. Z významných údajů osobní anamnézy je stav po prodělaném onemocnění Hodgkinovým lymfomem se smíšenou buněčností ve stadiu IIIa zjištěném v roce 1990. Tehdy byla pacientka léčena osmi cykly režimu CHOP (cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin a prednison), alternovaného s ABVD (doxorubicin, bleomycin, vinblastin a dakarbazin) a radiote-

rapíí na oba nadklíčky IF (involved field) 46 Gy vpravo a 43 Gy vlevo do prosince 1990. U nádoru došlo 4× k relapsu, poslednímu v roce 2003, kdy byla pacientka léčena vysokodávkovanou chemoterapií režimem BEAM (dexamethason, karmustin, etoposid, cytosin arabinosid, melfalan) s autologní podporou periferními kmenovými buňkami. Po dosažení kompletní remise byla pacientka bez obtíží až do roku 2009, kdy byl zjištěn spinocelulární karcinom vul-

Graf a tabulka č. 1: Osobní onkologická anamnéza



Přehled onkologické léčby před nádorem orofaryngu

1990	Hodgkinův lymfom	chemoterapie COOP + ABV + radioterapie nadklíčku IF 46 + 43 Gy	progrese
1991	relaps	chemoterapie CVPP/CEP	stabilizace
1992	relaps	RT mediastina 40 Gy a levé strany krku 38 Gy	kompletní remise
1993	relaps	radioterapie pánve 42 Gy	stabilizace
1995	relaps	chemoterapie 2× MVPP a VP 5×	stabilizace
1996	relaps	radioterapie L3 + 4 25 Gy	stabilizace
2003	relaps	3× VIM, potom BEAM + autologní podpora kmenovými buňkami	kompletní remise
2009	spinoca vulvy T1N0	semivulvektomie	kompletní remise
2013	spinoca anu T3N0	konkomitantně RTMP 45 Gy + kapecitabin	kompletní remise

Vysvětlivky: CHOP = cyklofosamid, doxorubicin, vinkristin a prednison; ABVD = doxorubicin, bleomycin, vinblastin a dakarbazin; CVPP = cyklofosamid, vinblastin, prokarbazin a prednison; CEP = cisplatinum, epirubicin a paklitaxel; MVPP = mitomycin, vinblastin, cisplatin a prednison; VIM = vincristin + ifosfamid + mesna; BEAM = dexametazon, karmustin, etoposid, cytosin arabinosid a melfalan; RTMP = radioterapie malé pánve

vy. Byla provedena semivulvektomie s kurativním záměrem a bylo dosaženo kompletní remise. V roce 2013 byl u pacientky zjištěn další nádor, spinocelulární karcinom anu s infiltrací rekta T3N0M0, pacientka byla léčena konkomitantně kapecitabinem a radioterapií a byla opět dosažena kompletní remise. Tumor kořene jazyka byl tedy u této pacientky čtvrtou malignitou v pořadí. Časovou osu uvádějí graf s tabulkou č. 1. V době, kdy byl diagnostikován nádor kořene jazyka, měla pacientka pouze parézu brachiálního plexu vpravo po radioterapii pro Hodgkinův lymfom v roce 1997, WPW (Wolff-Parkinson White) syndrom léčený konzervativně a stav po serózní meningitidě. Závažná byla nádorová malnutrice, vzhledem k poruše polykání.

Průběh

U pacientky byla od října do prosince 2014 provedena konkomitantní bioradioterapie s cetuximabem a zevní radioterapie do dávky 30× 2 Gy na oblast kořene jazyka a svodných lymfatických uzlin. Bylo dosaženo kompletní remise dle klinického vyšetření, direktoskopie i CT/PET scanu. Kompletní remise trvala osm měsíců, v červenci 2015 byla diagnostikována lokální recidiva na kořeni jazyka na druhé straně s alarmující lokální symptomatologií a nutností urgentní tracheostomie. Byla provedena paliativní radioterapie 8×2,5 Gy na oblast recidivy. Systémová léčba byla zahájena paliativním režimem první linie dle studie EXTREME⁽³⁾ s kombinací cisplatinu + fluorouracilu + cetuximabem. Po pěti sériích byly pro toxicitu vysazeny cisplatin a fluorouracil a do května 2016 pokračovala již jen monoterapie cetuximabem weekly ve standardním dávkování bez nutnosti redukce. V květnu 2016 zjištěna progrese, pacientka pokračuje léčbou druhé linie – metotrexát weekly.

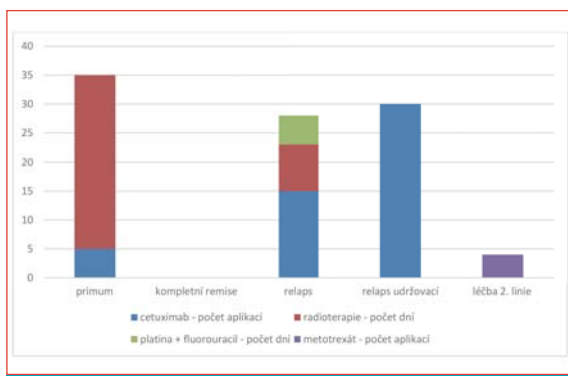
Diskuse

U primární konkomitantní radioterapie s kurativním záměrem na oblast nádoru kořene jazyka byla dávka snížena pro poradiační změny, (paréza brachiálního plexu po radioterapii nadklíčku a krku). Proto byla volena radioterapie s cetuximabem. I když lokálním efektem léčby byla kompletní remise, trvala pouze osm měsíců a došlo k časné recidivě. Od července 2015 do května 2016 probíhala uvedená paliativní systémová léčba, u pacientky dle CT/PET došlo po třech měsících ke kompletní remisi, která trvala pět měsíců. U léčby byla zaznamenána závažná hematologická toxicita – leukopenie G2 a anémie G2 a závažná nefrotoxická s retencí N látek (kreatinin 180 μmol/l) současně se stomatitidou G2. Proto byla cytostatická léčba ukončena a pro udržení efektu bylo pokračováno cetuximabem samotným

Tabulka a graf č. 2: Přehled léčby nádoru kořene jazyka

	Dávka radioterapie	Systémová onkologická léčba	Kdy	Efekt
primum	RT 60 Gy	cetuximab 400 mg/m ² sytící týdně 250 mg/m ² po dobu RT	10/2014-12/2014	kompletní remise
relaps	RT 20 Gy	cetuximab 400 mg/m ² sytící týdně 250 mg/m ² po dobu RT platidiam 100 mg/m ² den 1+ FU 1 000 mg/m ² den 1-4	8/2015-12/2015	kompletní remise
relaps udržovací		cetuximab 250 mg/m ²	12/2015-5/2016	SD 5 m
progrese		metotrexát 40 mg/m ²	5/2016	

Vysvětlivky: RT = radioterapie; FU = fluorouracil; SD = stabilizace onemocnění



– stejně jako v registrační studii.⁽³⁾ Nyní (celkově po deseti měsících) je zaznamenána progrese v kořeni jazyka i v levostranných lymfatických uzlinách. Je nutná nutriční podpora sippingem, ECOG status pacientky 1, péči o sebe zvládá, nově je nutnost tlumení bolesti opiáty. Časovou osu ukazují tabulka s grafem č. 2.

Závěr

U pacientky je mimořádný výskyt tří karcinomů, u kterých je etiologickým faktorem HPV infekce. Jako pravděpodobně další závažný faktor lze uvést i Hodgkinův lymfom, léčný pro relaps vysokodávkovanou chemoterapií s podporou autologních periferních kmenových buněk a radioterapie obou nadklíčků a mediastina. Pacientka byla intenzivně onkologicky předlčena, přesto bylo dosaženo velmi dobré léčebné odpovědi v primární kurativní léčbě pokročilého nádoru kořene jazyka, která byla prováděna nízkou toxicitou. Průběh onemocnění potvrzuje hypotézu, že HPV infekce je významný prognostický marker, ale nepredikuje účinek cetuximabu. Zatím není ale dostatek zkušeností s deintenzifikací léčby, aby bylo možno na jejich základě měnit protokoly.⁽⁴⁾ Léčba konkomitantní radioterapií s cetuximabem může být u těchto pacientů vhodnou variantou postupu. Vzhle-

dem k předchozí radioterapii a postradiačním změnám byla aplikována nižší dávka radioterapie, než je v běžných doporučeních. Léčba kombinací cetuximabu, fluorouracilu a cisplatinu je v současnosti nejlepší možnou léčbou první linie. I u takto těžce předlčené pacientky jsme docílili kompletní remise v délce trvání pěti měsíců (PFS – progression free survival – v registrační studii bylo 5,6 měsíce),⁽³⁾ celkově došlo k progresi po první linii chemoterapie po deseti měsících. Vícečetný výskyt HPV pozitivních tumorů u jednoho pacienta je neobvyklý, podezřelá je rozhodně role prvního recidivujícího maligního nádoru – Hodgkinova lymfomu, a zvláště léčby s vysokodávkovanou chemoterapií. Je také otázkou, zda by vakcinace po kurativní léčbě první HPV pozitivní malignity (tumoru vulvy) zabránila vzniku dalších tumorů (anu a orofaryngu).

MUDr. Dagmar Brančíková, Ph.D.

Interní hematologická a onkologická klinika
ambul. SN FN Brno
e-mail: dagmar.brancikova@fnbrno.cz

Literatura

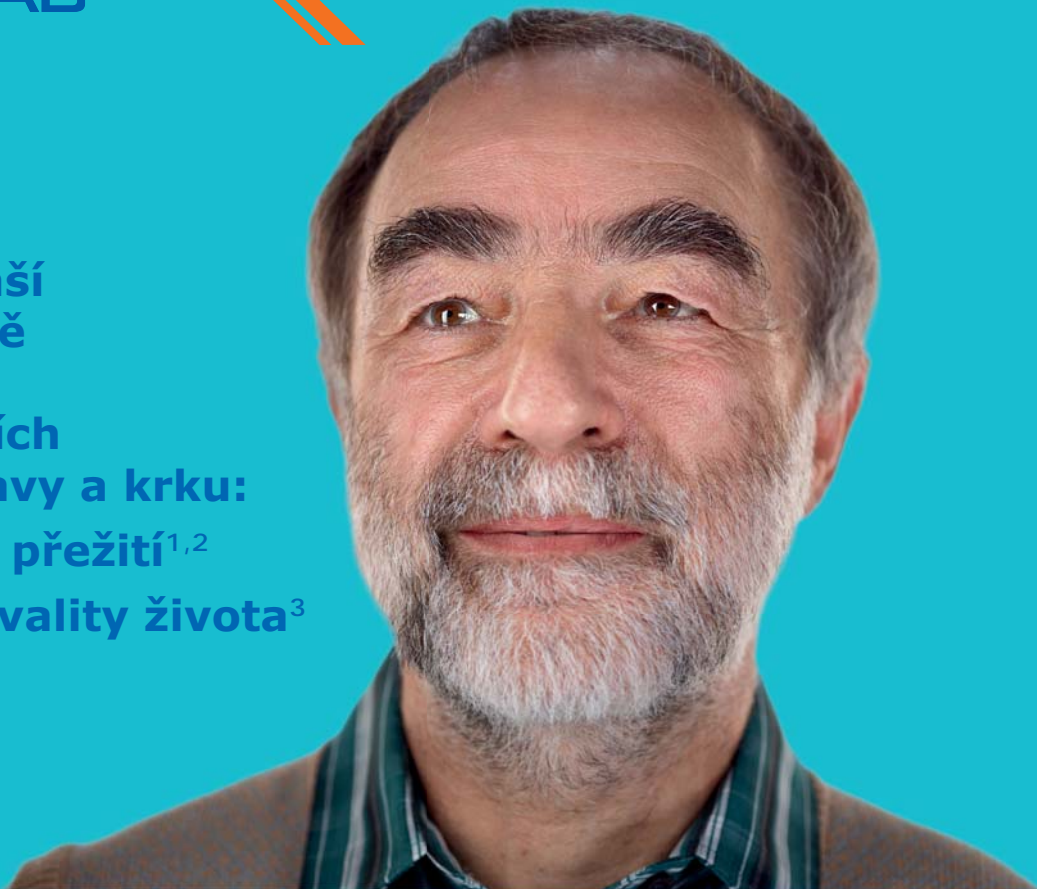
- Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin 2011;61:69.
- Kreimer AR, et al. Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2005;14(2):467-75.
- Vermorken JB, et al. Platinum-Based Chemotherapy plus Cetuximab in Head and Neck Cancer. N Engl J Med 2008;359:1116-27.
- Masterson L, Moualed D, Masood A, et al. Deescalation treatment protocols for human papillomavirus-associated oropharyngeal squamous cell carcinoma. Cochrane Database Syst Rev 2014; Feb 15;2. Epub 2014 Feb 15.
- Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med 2006;354:567-578.

ERBITUX®

CETUXIMAB

Erbitux® přináší
v léčbě lokálně
pokročilých
spinocelulárních
karcinomů hlavy a krku:

- prodloužení přežití^{1,2}
- zachování kvality života³



ERBITUX® 5 mg/ml infuzní roztok – Zkrácená informace o přípravku

Léčivá látka: cetuximabum. **Indikace:** K léčbě pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem (mCRC) exprimujícím receptor epidermálního růstového faktoru (EGFR) a vykazujícím geny RAS divokého typu. Používá se v kombinaci s chemoterapií na základě irinotekanu, v první linii léčby v kombinaci s FOLFOX, a/nebo jako samostatná látka k léčbě pacientů, u kterých selhala léčba na základě oxaliplatinu a irinotekanu a u pacientů, kteří nesnáší irinotekan. V kombinaci s radiační terapií k léčbě pacientů s lokálně pokročilým spinocelulárním karcinomem hlavy a krku a/nebo v kombinaci s chemoterapií na bázi platiny k léčbě relabujícího a/nebo metastazujícího onemocnění. **Dávkování a způsob podání:** ERBITUX® je podáván 1x týdně. Úvodní dávka je 400 mg/m², následující týdenní dávky jsou každá 250 mg/m². Pacienti musí být premedikováni antihistaminiky a kortikosteroidy nejméně 1 hodinu před podáním cetuximabu. **Kontraindikace:** U pacientů se známou těžkou hypersenzitivní reakcí na cetuximab. Kombinace s chemoterapií zahrnující oxaliplatinu je u metastazujícího kolorektálního karcinomu kontraindikována u pacientů s mutovanými geny RAS nebo u pacientů, u nichž není mutační stav genů RAS znám. Nutno vzít v úvahu i kontraindikace pro současně užívané chemoterapeutické látky nebo radiační terapii. **Zvláštní upozornění:** Často se mohou objevit těžké reakce spojené s infuzí, včetně anafylaktických reakcí, které mohou ve vzácných případech vést až k úmrtí. Výskyt těžké reakce spojené s infuzí vyžaduje okamžité a trvalé přerušování léčby cetuximabem a může být nutná pohotovostní léčba. Příznaky se mohou objevit v průběhu první infuze a až několik hodin poté. Mezi příznaky patří bronchospasmus,

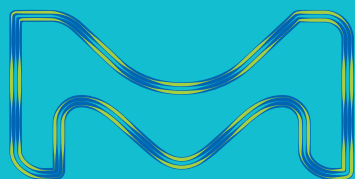
kopřivka, zvýšení nebo snížení krevního tlaku, ztráta vědomí nebo šok. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté (≥ 1/10): hypomagnesemie, zvýšení hladin jaterních enzymů, reakce spojené s infuzí. V kombinaci s lokální radiační terapií se objevily nežádoucí účinky jako mukozitida, radiační dermatitida a dysfagie nebo leukopenie, převážně ve formě lymfocytopenie. Mezi kožní reakce patří akneiformní vyrážka, poruchy nehtů (paronychiium). **Interakce:** V kombinaci s infuzemi fluoropyrimidinů se zvyšuje četnost výskytu srdeční ischemie, včetně infarktu myokardu a městnavého srdečního selhání, stejně jako četnost výskytu syndromu ruka - noha. **Léková forma a balení:** Infuzní roztok. Balení obsahuje jednu 20ml lahvičku s obsahem 100mg cetuximabu. **Uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2–8 °C). **Držitel rozhodnutí o registraci:** Merck KGaA, Darmstadt, Německo. Registrační číslo: EU/1/04/281/003. **Datum poslední revize textu:** 06/2014. Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků zdravotního pojištění. Před předepsáním se seznáme s úplnou informací o přípravku.

Reference:

1. Bonner JA et al. N Engl J Med 2006; 354:567–578. 2. Bonner JA et al. Lancet Oncol 2010; 11:21–28. 3. Curran D et al. J Clin Oncol 2007; 25:2191–2197.

Úplnou informaci o přípravku obdržíte na adrese:

Merck spol. s r.o.
Na Hřebenech II 1718/10, 140 00 Praha 4
Tel.: +420 272 084 211, Fax: +420 272 084 307



MERCK