

# Ukierunkowane molekularnie leczenie chorych na raka płaskonabłonkowego narządów głowy i szyi: wykraczając poza schematy oparte na cetuksymabie

*Jean-Pascal Machiels, Sandra Schmitz*

Current Opinion in Oncology 2011, 23: 241–248.

## **Dr Machiels,**

Centre du Cancer,  
Departments of Medical Oncology  
and Head and Neck Surgery,  
Clinique de cancérologie  
cervico-maxillo-faciale,  
Cliniques universitaires Saint-Luc,  
Université Catholique de Louvain,  
Bruksela, Belgia.

## **Dr Schmitz,**

Centre du Cancer,  
Departments of Medical Oncology  
and Head and Neck Surgery,  
Clinique de cancérologie  
cervico-maxillo-faciale,  
Cliniques universitaires Saint-Luc,  
Université Catholique de Louvain,  
Bruksela, Belgia.

## **Adres do korespondencji:**

Jean-Pascal Machiels,  
Department of Medical Oncology,  
Université Catholique de Louvain,  
Cliniques universitaires Saint-Luc,  
Avenue Hippocrate 10,  
1200 Brussels, Belgium;

e-mail: jean-pascal.machiels  
@uclouvain.be

## CEL PRACY

Leczenie cetuksymabem skojarzone zarówno z radioterapią, jak i chemioterapią wydłuża przeżycie całkowite chorych na raka płaskonabłonkowego narządów głowy i szyi (squamous cell carcinoma of the head and neck, SCCHN). Liczba chorych odnoszących korzyść z leczenia cetuksymabem jest jednak ograniczona. Autorzy niniejszego artykułu przedstawiają różne strategie opracowane zarówno w celu przełamania oporności w zakresie blokowania receptora naskórkowego czynnika wzrostu (epidermal growth factor receptor, EGFR), jak i hamowania innych ważnych szlaków przemian molekularnych związanych z progresją SCCHN.

## OSTATNIE ODKRYCIA

W przeprowadzonych ostatnio badaniach oceniano możliwość włączenia leków ukierunkowanych przeciw EGFR do schematów skojarzonego leczenia radykalnego chorych na SCCHN, polegającego na stosowaniu chemioterapii neoadiuwantowej, a także jednoczesnej radiochemioterapii lub leczenia podtrzymującego. Opracowano leki drugiej generacji (inhibitory kinazy tyrozynowej ukierunkowane przeciw wielu receptorom grupy HER, tzw. pan-HER, a także podwójne inhibitory kinaz tyrozynowych o działaniu hamującym EGFR i HER-2), z intencją przełamania oporności na leczenie ukierunkowane przeciw EGFR, obserwowanej wśród chorych na SCCHN. Trwają też prace nad opracowaniem alternatywnych metod leczenia o ukierunkowanym działaniu, polegającego na hamowaniu innych szlaków przemian molekularnych aktywowanych w przebiegu tego nowotworu. Niektóre z tych metod wykazały obiecującą aktywność w badaniach przedklinicznych lub wczesnych badaniach II fazy. Potwierdzenie ich skuteczności wymaga przeprowadzenia badań klinicznych III fazy.

## PODSUMOWANIE

Mimo agresywnego leczenia skojarzonego u ponad 50% chorych na SCCHN dochodzi do nawrotu nowotworu. Zasadnicze znaczenie ma zatem prowadzenie dalszych badań nad lekami o ukierunkowanym działaniu, które mogłyby poprawić wyniki leczenia.

## SŁOWA KLUCZOWE

receptor naskórkowego czynnika wzrostu, rak płaskonabłonkowy, leki o ukierunkowanym działaniu, receptory z aktywnością kinazy tyrozynowej

## WPROWADZENIE

W raku płaskonabłonkowym narządów głowy i szyi (SCCHN) występują zaburzenia regulacji kilku szlaków molekularnych, co sprawia, że leki o działaniu ukierunkowanym molekularnie mogą wykazywać skuteczność terapeutyczną. Szczególnie ważną rolę w progresji SCCHN odgrywa receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) i związane z nim szlaki przekazywania sygnałów. EGFR należy do rodziny HER, receptorów z domeną o aktywności kinazy tyrozynowej. W 90% wszystkich SCCHN występuje nadmierna ekspresja receptora.<sup>1-4</sup> Po związaniu ligandu dochodzi do homo- lub heterodimeryzacji EGFR z innym receptorem z grupy HER. Zjawisko to powoduje aktywację położonych dalej szlaków przekazywania sygnałów, takich jak szlak Ras/Raf/Mek/Erk oraz szlak kinazy 3 fosfatydylinozytolu/kinazy białkowej B (PI3/AKT), uczestniczących w procesach proliferacji komórek nowotworowych, hamowaniu apoptozy, stymulacji angiogenezy, migracji i inwazyjności.<sup>1</sup>

Nadmierna ekspresja EGFR i jednego z jego ligandów, transformującego czynnika wzrostu  $\alpha$  (TGF- $\alpha$ ), a także powstawanie licznych kopii genu *EGFR* powodują skrócenie czasu przeżycia bez objawów nowotworu oraz przeżycia całkowitego (overall survival, OS) chorych na SCCHN.<sup>3,5-8</sup> Cetuksymab jest chimerycznym monoklonalnym przeciwciałem klasy IgG1, wykazującym silne powinowactwo do wybiórczego wiązania się z EGFR. W badaniach przedklinicznych stwierdzono synergistyczne działanie cetuksymabu z radioterapią i chemioterapią. Zaprojektowano zatem badania kliniczne III fazy dotyczące tego zagadnienia.<sup>9</sup> Bonner i wsp.<sup>10,11</sup> jako pierwsi przeprowadzili badanie III fazy, porównujące skojarzenie cetuksymabu z radioterapią i wyłączenie napromienianie u chorych na zaawansowanego loko-regionalnie SCCHN. Leczenie skojarzone spowodowało znaczącą poprawę wyleczenia loko-regionalnego (mediana 24,4 vs 14,9 miesiąca) oraz OS (mediana 49 vs 29,3 miesiąca).<sup>10,11</sup> Oceniano również skuteczność cetuksymabu skojarzonego z chemioterapią w pierwszej linii leczenia chorych na SCCHN nawrotowe lub z przerzutami. Vermorken i wsp.<sup>12</sup> wykazali, że dołączenie cetyksymabu do chemioterapii złożonej z 5-fluorouracylu (5-FU) i pochodnych platyny wydłużyło OS oraz przeżycie bez progresji nowotworu (progression-free survival, PFS) w tej grupie chorych. Mediana czasu OS wydłużyła się o 36,5% (10,1 vs 7,4 miesiąca), a mediana czasu PFS o 70% (5,6 vs 3,3 miesiąca).

Autorzy niniejszego artykułu przeanalizowali najnowsze osiągnięcia dotyczące leczenia ukierunkowanego przeciw EGFR oraz stosowania nowych leków, które opracowano z intencją przezwyciężenia oporności w zakresie hamowania EGFR, a także hamowania wykrytych

niedawno szlaków przemian molekularnych związanych z progresją SCCHN (ryc. 1).

## INHIBITORY EGFR: WYKRACZAJĄC POZA CETUKSYMAB

Aktywność szlaku sygnałowego EGFR można zahamować za pomocą inhibitorów kinazy tyrozynowej (tyrosine kinase inhibitor, TKI) o małej masie cząsteczkowej lub stosując przeciwciała monoklonalne (monoclonal antibody, MoAb). Wewnątrz komórki TKI wiążą się z domeną kinazy tyrozynowej EGFR hamując fosforylację i dalsze przekazywanie sygnału. Głównymi TKI działającymi w ten sposób są erlotynib i gefitynib. Poza cetuksymabem dwoma w pełni humanizowanymi MoAb ukierunkowanymi przeciw EGFR są panitumumab i zalutumumab. Nimotuzumab jest z kolei humanizowanym MoAb o umiarkowanym powinowactwie do EGFR.<sup>13</sup>

Skuteczność inhibitorów EGFR oceniano zarówno w leczeniu radykalnym w połączeniu z radioterapią, jak i w postępowaniu paliatywnym u chorych na SCCHN nawrotowe lub z przerzutami.

Zahamowanie aktywności EGFR w skojarzeniu z radioterapią

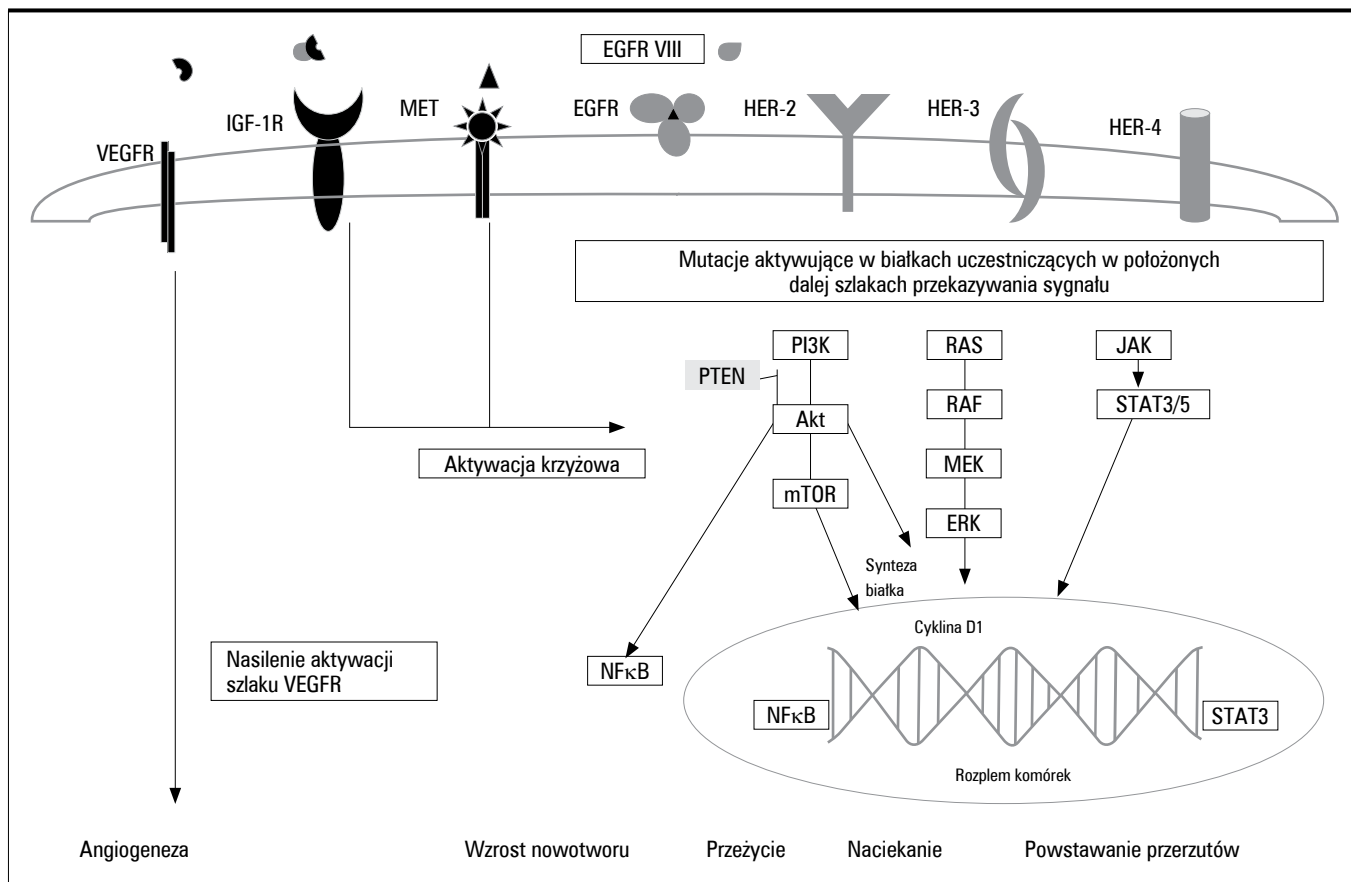
Leczenie ukierunkowane przeciw EGFR można stosować jednocześnie z radioterapią, a także przed (neoadiuwantowo) lub po napromienianiu (adiuwantowo-podtrzymująco) (tabela).

Wyniki niektórych badań I/II fazy sugerują korzyści płynące z dodania MoAb ukierunkowanych na EGFR (cetuksymabu lub panitumumabu) do radiochemioterapii.<sup>14,15,16,17</sup> Oporając się na założeniu,

## KLUCZOWE ZAGADNIENIA

- Cetuksymab, w połączeniu z radioterapią lub chemioterapią, poprawia przeżycie całkowite chorych na SCCHN.
- Trwają badania nad nowymi wskazaniami do leczenia ukierunkowanego przeciw EGFR: w skojarzeniu z chemioterapią neoadiuwantową lub z jednoczesną chemioradioterapią, albo jako postępowania podtrzymującego.
- Obserwowany w przebiegu SCCHN mechanizm oporności na leczenie ukierunkowane przeciw EGFR: mutacje w genach *EGFR* lub *K-ras* są niezwykle rzadkie (<5%) w porównaniu do obserwowanych w raku płuca i raku jelita grubego.
- Nieodwracalne inhibitory kinaz tyrozynowych, podwójne inhibitory EGFR/HER-2 lub inhibitory pan-HER wykazały obiecującą skuteczność w badaniach II fazy. Ich rzeczywisty potencjał wymaga oceny w badaniach III fazy.
- Trwają badania nad innymi metodami leczenia o działaniu ukierunkowanym, których celem jest hamowanie innych ważnych szlaków molekularnych uczestniczących w progresji SCCHN (tzn. nad inhibitorami IGF-1R, MET i PI3K/AKT).

RYCINA 1



**Główne proponowane mechanizmy oporności na leki ukierunkowane przeciw EGFR.**  
 EGFR – receptor naskórkowego czynnika wzrostu.

że MoAb ukierunkowane przeciw EGFR, działając łącznie z chemioterapią, mogą uwrażliwiać komórki nowotworowe na wpływ promieniowania jonizującego, zapoczątkowano badania kojarzące jednoczesne stosowanie radioterapii, chemioterapii i MoAb. Postępowanie to podejmowano zarówno jako leczenie radykalne chorych na miejscowo zaawansowanego SCCHN, jak i po operacji, u chorych obciążonych dużym ryzykiem nawrotu lub progresji nowotworu. Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) zaprojektowała badanie III fazy (RTOG 0522-NCT00265941) oceniające przydatność dodania cetuksymabu do radiochemioterapii. W ramieniu doświadczalnym wykorzystano schemat Pfistera, kojarzący jednoczesne napromienianie z eskalacją dawki (1,8 Gy/24 h w tygodniach 1-6, eskalacja: 1,6 Gy po 4-6 godzinach w tygodniach 5-6, łączna dawka: 70 Gy) i cisplatinę (100 mg/m<sup>2</sup> dożylnie w 1 i 4 tygodniu) oraz cetuksymab (400 mg/m<sup>2</sup> dożylnie w 1 tygodniu, następnie 250 mg/m<sup>2</sup>

w tygodniach 2-10). W pilotażowym badaniu II fazy zastosowanie tego schematu przyniosło obiecujący odsetek przeżyć odległych (76% po 3 latach). Obserwowano również poważne działania niepożądane leczenia, w tym 2 zgony, 2 przypadki kardiotoxyczności 4 stopnia i posocznicę u jednego chorego.<sup>14</sup> Niedawno zakończono nabór uczestników do randomizowanego badania RTOG 0522. Jego celem jest weryfikacja potencjalnych korzyści wynikających z zastosowania opisanego wyżej postępowania. Wkrótce zostanie rozpoczęte badanie EORTC 22071-24071 oceniające pooperacyjną radiochemioterapię skojarzoną z panitumumabem w porównaniu do wyłącznej uzupełniającej radiochemioterapii u chorych na SCCHN obciążonych dużym ryzykiem loko-regionalnego nawrotu nowotworu.

Podczas badań I i II fazy z radioterapią lub radiochemioterapią kojarzono również TKI.<sup>18,19</sup> W randomizowanym badaniu II fazy gefitynib podawano łącznie z cisplatiną i radioterapią u nieleczonych dotąd chorych

TABELA

Wybrane trwające lub planowane randomizowane badania III fazy oceniające leki o działaniu ukierunkowanym stosowane u chorych na SCCHN

Schemat leczenia	Oszacowana liczba uczestników	Stopień zaawansowania nowotworu	Główny punkt końcowy
Nowotwór zaawansowany miejscowo: lek o działaniu ukierunkowanym jednocześnie z radio(chemio)terapią RT0G 0522 Radioterapia + chemioterapia + cetuksymab vs radioterapia + chemioterapia	720	Rak płaskonabłonkowy części ustnej gardła, gardła dolnego lub krtni w III lub IV stopniu zaawansowania	Przeżycie bez objawów nowotworu
DAHANCA 19 Radioterapia lub radiochemioterapia (stopień III-IV) vs radioterapia lub chemioradioterapia (stopień III-IV) + zalutumumab	600	Rak płaskonabłonkowy gardła lub krtni (poza rakiem krtni w I stopniu zaawansowania lub rakiem głośni w I-II stopniu)	Loko-regionalne opanowanie nowotworu
NCT00820248 Radiochemioterapia vs radioterapia + panitumumab	320	Rak płaskonabłonkowy jamy ustnej, ustnej części gardła, dolnego gardła lub krtni w III lub IV stopniu zaawansowania	Przeżycie bez progresji nowotworu
GORTEC 2007-01 Radiochemioterapia vs radioterapia + cetuksymab	406	Rak płaskonabłonkowy jamy ustnej, ustnej części gardła, dolnego gardła lub krtni w III lub IV stopniu zaawansowania	Przeżycie bez progresji nowotworu
Nowotwór zaawansowany miejscowo: leczenie o działaniu ukierunkowanym stosowane po operacji NCT00956007 Radioterapia vs radioterapia + cetuksymab	700	Chorzy po resekcji raka płaskonabłonkowego jamy ustnej, ustnej części gardła, dolnego gardła lub krtni obciążeni pośrednim ryzykiem (brak nacieku poza torebkę, margines wolny)	Przeżycie całkowite
NCT00957086 Radiochemioterapia vs radiochemioterapia + nimotuzumab	710	Chorzy po resekcji raka płaskonabłonkowego jamy ustnej, ustnej części gardła, dolnego gardła lub krtni w III-IV stopniu zaawansowania	Przeżycie bez objawów nowotworu
EORTC 22071-24071 Radiochemioterapia vs radiochemioterapia + panitumumab	800	Obciążeni ryzykiem choroby po resekcji raka płaskonabłonkowego jamy ustnej, ustnej części gardła, dolnego gardła lub krtni w III-IV stopniu zaawansowania	Przeżycie bez objawów nowotworu
NCT00424255 Radiochemioterapia + placebo vs radiochemioterapia + lapatynib, lapatynib lub placebo podawane jednocześnie oraz w leczeniu podtrzymującym	680	Chorzy po resekcji raka płaskonabłonkowego jamy ustnej, ustnej części gardła, dolnego gardła lub krtni w III-IV stopniu zaawansowania	Przeżycie bez objawów nowotworu
Nowotwór zaawansowany miejscowo: chemioterapia neoadiuwantowa NCT00999700 Radiochemioterapia vs chemioterapia neoadiuwantowa, następnie radioterapia + cetuksymab	278	Rak płaskonabłonkowy jamy ustnej, ustnej części gardła, dolnego gardła lub krtni w III-IV stopniu zaawansowania	Przeżycie całkowite
NCT00716391 Chemioterapia neoadiuwantowa, następnie radiochemioterapia vs chemioterapia neoadiuwantowa, następnie radioterapia + cetuksymab	458	Rak płaskonabłonkowy jamy ustnej, ustnej części gardła, dolnego gardła lub krtni w III-IV stopniu zaawansowania	Przeżycie całkowite
Nowotwór nawrotowy i/lub z przerzutami NCT00588770 Chemioterapia vs chemioterapia + bewacyzumab	400	Nowotwór nawrotowy i/lub z przerzutami	Przeżycie całkowite

SCCHN – rak płaskonabłonkowy narządów głowy i szyi.

na niekwalifikującego się do resekcji SCCHN bez przetrzutów. W porównaniu z placebo gefitynib podawany jednocześnie z radiochemioterapią lub stosowany wyłącznie w leczeniu podtrzymującym nie spowodował znamiennej poprawy wyleczenia miejscowego ani regionalnego (Gregoire i Raben, informacja ustna, ICHNO, Barcelona 2009).

Chemioterapia indukcyjna docetaksemem, cisplatyną i 5-FU (TPF) poprawia przeżycie całkowite w porównaniu do schematu złożonego z cisplatyny i 5-FU.<sup>20,21</sup> W badaniu I fazy i pilotażowym badaniu II fazy oceniano leczenie kojarzące program TPF z cetuksymabem, które okazało się możliwe do przeprowadzenia.<sup>22,23</sup> Haddad i wsp.<sup>22</sup> obserwowali przy tym działania niepożądane zmuszające do redukcji dawek leków (dose-limiting toxicity, DLT), głównie ze strony przewodu pokarmowego, takie jak zapalenie błon śluzowych, zapalenie jelita oraz biegunka. Natomiast Mesia i wsp.<sup>23</sup> opisali występowanie działań niepożądanych 3 lub 4 stopnia, w tym neutropenii u 24% i gorączki neutropenicznej u 20% chorych, mimo profilaktycznego podawania antybiotyków i czynnika stymulującego wzrost kolonii granulocytów. Odnotowano także nasilone biegunki u 12% chorych. Dwaj chorzy uczestniczący w tym badaniu zmarli z powodu działań niepożądanych leczenia. Przyczyną śmierci jednego z nich była gorączka neutropeniczna, drugiego zaś niewydolność wątroby. Wyniki te sugerują, że leczenie tak agresywnymi schematami powinno być stosowane wyłącznie w ramach badań klinicznych i można je proponować jedynie wybranym chorym pozostającym pod specjalistyczną opieką. W bieżącym roku opublikowano wyniki chemioterapii indukcyjnej karboplatyną, paklitaksemem i cetuksymabem.<sup>24,25</sup> Leczenie takie okazało się wykonalne i wykazało obiecującą aktywność.

Leczenie podtrzymujące (adiuwantowe) polega na rozpoczęciu lub kontynuowaniu stosowania leku o ukierunkowanym działaniu po zakończeniu postępowania radykalnego. Wyniki badań przedklinicznych przeprowadzonych na modelach mysich ujawniły, że cetuksymab zwiększa skuteczność frakcjonowanego napromieniania, a działanie to jest silniejsze, jeśli lek jest podawany również po zakończeniu radioterapii.<sup>26</sup> Wykonalność takiego postępowania potwierdzono w kilku badaniach klinicznych z użyciem inhibitorów EGFR.<sup>15,27,28</sup> Cohen i wsp.<sup>27</sup> wykazali bezpieczeństwo podawania gefitynibu (w dawce 250 mg/24 h) jednocześnie ze skróconą radiochemioterapią (5-FU, hydroksymocznikiem oraz napromienianiem dwa razy na dobę), a następnie jako leczenia podtrzymującego, trwającego co najmniej 2 lata. Wśród 39 chorych na SCCHN w stopniu zaawansowania III/IVA-B, którym podano cisplatynę z docetaksemem i cetuksymabem jako leczenie indukcyjne, a następnie cisplatynę z cetuksymabem łącznie z radioterapią, po czym kontynuowano leczenie cetuksymabem najdłużej przez

pół roku, dwuletnie PFS wyniosło 70%.<sup>28</sup> W prospektywnym randomizowanym wielośrodkowym badaniu II fazy w grupie chorych na raka ustnej części gardła w stopniu zaawansowania III/IV oceniano skuteczność i bezpieczeństwo leczenia podtrzymującego cetuksymabem, stosowanego przez 12 tygodni po napromienianiu łącznie z jednoczesnym podawaniem cetuksymabu.<sup>29</sup> Do badania włączono 91 chorych. Pierwsza z grup ( $n=46$ ) otrzymała napromienianie z eskalacją dawki (69,9 Gy w ciągu 28 dni) jednocześnie z cetuksymabem (najpierw 400 mg/m<sup>2</sup> na tydzień przed radioterapią, po czym 250 mg/m<sup>2</sup>/tydzień w trakcie napromieniania). W drugiej grupie ( $n=45$ ) zastosowano dodatkowo leczenie podtrzymujące cetuksymabem przez dalszych 12 tygodni. Po roku wyniki dotyczące wyleczenia loko-regionalnego i OS okazały się lepsze w ramieniu z leczeniem podtrzymującym (wyleczenie loko-regionalne 60,5 vs 58,6%, OS 87 vs 75,6%). Trwają lub są planowane badania III fazy oceniające przydatność różnych leków w ramach leczenia radykalnego chorych na SCCHN.

Hamowanie EGFR u chorych na SCCHN nawrotowe lub z przerzutami

W paliatywnym leczeniu pierwszej linii cetuksymab w połączeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny przyczynia się do poprawy OS.<sup>12</sup> Podczas badania SPECTRUM porównano skuteczność panitumumabu (w dawce 9 mg/kg w 1 dniu, co 3 tygodnie) podawanego wraz z cisplatyną (100 mg/m<sup>2</sup>, dzień 1, co 3 tygodnie) i 5-FU (1000 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1-4, co 3 tygodnie) ze skutecznością wyłącznej chemioterapii według identycznego schematu. Grupę 657 chorych randomizowano do jednej z podgrup w stosunku 1:1. Podawano 6 kursów chemioterapii, a lekarz prowadzący mógł zdecydować o kontynuowaniu leczenia panitumumabem do czasu progresji nowotworu. Głównym punktem końcowym badania było OS, które nie poprawiło się znamienne dzięki dodaniu panitumumabu do chemioterapii (9 vs 11,1 miesiąca,  $p=0,14$ ).<sup>30</sup> Przeżycie bez progresji nowotworu wyniosło 5,8 miesiąca w grupie panitumumabu z chemioterapią w porównaniu do 4,6 miesiąca w ramieniu kontrolnym ( $p=0,004$ ). Odsetki odpowiedzi obiektywnych (objective response rate, ORR) wyniosły w grupie panitumumabu i w ramieniu kontrolnym odpowiednio 36 i 25%.

U chorych z opornością na pierwszorazowe leczenie cisplatyną oceniano przydatność cetuksymabu stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią.<sup>31-33</sup> Opisywane wartości ORR wahały się między 10 a 13%. W porównaniu z badaniami przeprowadzonymi wcześniej podanie cetuksymabu po niepowodzeniu leczenia pochodnymi platyny wydaje się poprawiać wyniki w porównaniu z uzyskiwanymi po zastosowaniu najlepszego postępowania

wspomagającego (best supportive care, BSC) lub chemioterapii drugiego rzutu.<sup>33</sup> Dane te spowodowały, że Food and Drug Administration zarejestrowała cetuksymab do leczenia tej grupy chorych. Aby w pełni ocenić możliwości wykorzystania przeciwciał przeciw EGFR po niepowodzeniu leczenia pochodnymi platyny, Machiels i wsp.<sup>34</sup> badali przydatność zalutumumabu u chorych z nawrotami lub przerzutami SCCHN, u których doszło do progresji nowotworu po leczeniu opartym na pochodnych platyny. Ogółem 286 chorych przydzielono losowo do grupy otrzymującej BSC lub metotreksat oraz do grupy leczącej zalutumumabem w stosunku 1:2. Głównym punktem końcowym badania było OS. Chociaż w grupie zalutumumabu mediana czasu OS wyniosła 6,7 miesiąca w porównaniu do 5,2 miesiąca w grupie BSC/metotreksatu, różnica ta nie była znamienista statystycznie ( $p=0,065$ ). W grupie zalutumumabu obserwowano natomiast istotną poprawę PFS ( $p=0,001$ ).<sup>34</sup>

Podczas badań II fazy wśród chorych leczonych paliatywnie TKI gefitynibem, lapatynibem i erlotynibem wartość ORR wyniosła 1-15%.<sup>35</sup> Skuteczność gefitynibu oceniano też w dwóch badaniach III fazy, nie stwierdzając jednak jego wyraźnej aktywności klinicznej.<sup>36••,37</sup> W pierwszym z tych badań 486 chorych przydzielono losowo do grupy leczącej metotreksatem lub do grupy otrzymującej gefitynib (250 lub 500 mg/24 h).<sup>36••</sup> Zastosowanie gefitynibu nie poprawiło znamienne OS: mediana czasu OS wyniosła 5,6 miesiąca w grupie gefitynibu podawanego w dawce 250 mg/24 h, 6,0 miesiąca w grupie gefitynibu w dawce 500 mg/24 h oraz 6,7 miesiąca w grupie metotreksatu. Rozczarowały również wyniki drugiego badania porównującego skojarzenie docetakselu z placebo oraz docetakselu z gefitynibem. Badanie zamknięto po przeprowadzeniu analizy etapowej, która objęła 270 włączonych chorych, ponieważ stwierdzono niemożność osiągnięcia punktu końcowego, którym była poprawa przeżycia całkowitego. Mediana czasu OS wyniosła odpowiednio 6,8 i 6 miesięcy.<sup>67</sup> W przeciwieństwie do obserwacji dotyczących raka płuca niewielką aktywność TKI u chorych na SCCHN można tłumaczyć brakiem mutacji somatycznych w eksonach 18-21 genu *EGFR* w komórkach nowotworu.

INHIBITORY HER-1/HER-2 LUB PAN-HER: NIE TYLKO HAMOWANIE EGFR

C-erbB-2/Her-2-neu, c-erbB-3/HER-3 i c-erbB4/HER-4 są kolejnymi członkami rodziny receptorów HER o aktywności kinazy tyrozynowej. Mechanizmy oporności na leczenie ukierunkowane na EGFR u chorych na SCCHN pozostają nieznanne. Wyniki badań przedklinicznych sugerują, że mechanizmy pierwotnej lub nabytej oporności na MoAb przeciw EGFR lub TKI mogą

polegać na krzyżowej aktywacji wewnątrzkomórkowej domeny EGFR o aktywności kinazy tyrozynowej lub dalszym przekazywaniu sygnałów przez szlak molekularny EGFR (Ras/Raf/MAPK i PI3K/AKT/mTOR) za pośrednictwem innych receptorów rodziny HER, takich jak HER-2, HER-3.<sup>38</sup> Ponadto nawet w 40% SCCHN występuje wariant III EGFR, w którym brakuje domeny wiążącej ligand. W badaniach przedklinicznych wykazano, że wariant ten odpowiada za oporność na MoAb ukierunkowane przeciw EGFR.<sup>38</sup> Skutków występowania wariantu III EGFR w praktyce klinicznej nie oceniano w badaniach prospektywnych. Można jednak przypuszczać, że wariant ten powoduje oporność na MoAb przeciw EGFR na drodze konstytutywnej aktywacji tego receptora.

Po uwzględnieniu tych informacji opracowano podwójne i pan-HER drobnocząsteczkowe TKI hamujące więcej niż jeden receptor z rodziny HER. Leki te, podobnie jak wszystkie TKI, hamują aktywność wewnątrzkomórkowej kinazy tyrozynowej, która może być czynna również wówczas, gdy brakuje zewnątrzkomórkowej domeny EGFR (wariant III EGFR). Lapatynib jest doustnym lekiem drobnocząsteczkowym, działającym jako odwracalny inhibitor kinaz tyrozynowych, zarówno EGFR, jak i HER-2. Podczas badania II fazy monoterapia lapatynibem wykazała ograniczoną skuteczność w paliatywnym leczeniu chorych z nawrotem SCCHN. Nie uzyskano ani jednej odpowiedzi objektywnej.<sup>39</sup> W bieżącym roku opublikowano wyniki randomizowanego badania II fazy oceniającego lapatynib (1500 mg/24 h) w porównaniu z placebo, podawane jednocześnie z chemioterapią, po których stosowano lapatynib lub placebo jako leczenie podtrzymujące.<sup>40</sup> W badaniu tym uczestniczyło 67 chorych. Po pół roku od radiochemioterapii odsetek odpowiedzi całkowitych wyniósł 53% w grupie lapatynibu w porównaniu z 36% w grupie placebo. Potwierdzenie tych wyników wymaga oceny skuteczności lapatynibu w większych badaniach III fazy. W badaniu I fazy oceniano też skuteczność połączenia lapatynibu z TPF.<sup>41</sup> Obserwowano jednak nieakceptowane nasilenie działań niepożądanych (nefrotoksyczność, odwodnienie i biegunkę), co świadczy o niemożności łączenia lapatynibu z TPF.

BIBW 2992 jest doustnym, nieodwracalnym inhibitorem kinaz EGFR i HER-2. W przeciwieństwie do działania inhibitorów odwracalnych definitywne zahamowanie kinazy tyrozynowej powoduje długotrwałe hamowanie przekazywania sygnału EGFR/HER-2, co może poprawić skuteczność leczenia.<sup>42</sup> Niedawno przedstawiono wyniki randomizowanego badania II fazy, porównującego BIBW 2992 z cetuksymabem u chorych z przerzutami lub nawrotem SCCHN, u których stwierdzono oporność na leczenie oparte na pochodnych platyny.<sup>43</sup> Sześćdziesięciu chorych przydzielono losowo

do grupy BIBW 2992 (50 mg/24 h) lub do grupy otrzymującej raz w tygodniu cetyksymab (dawka nasycająca 400 mg/m<sup>2</sup>, następnie 250 mg/m<sup>2</sup>), do czasu progresji nowotworu lub wystąpienia nieakceptowanych działań niepożądanych. Wstępna ocena wykazała odpowiedź częściową u 22% chorych (13 spośród 60) otrzymujących BIBW 2992 w porównaniu do 13% (8 spośród 60) chorych otrzymujących cetuksymab. Profil bezpieczeństwa obu leków był zbliżony. Po rozpoznaniu progresji nowotworu chorych przenoszono do drugiej z grup leczenia, ale uzyskane wówczas wyniki nie zostały jeszcze udostępnione.

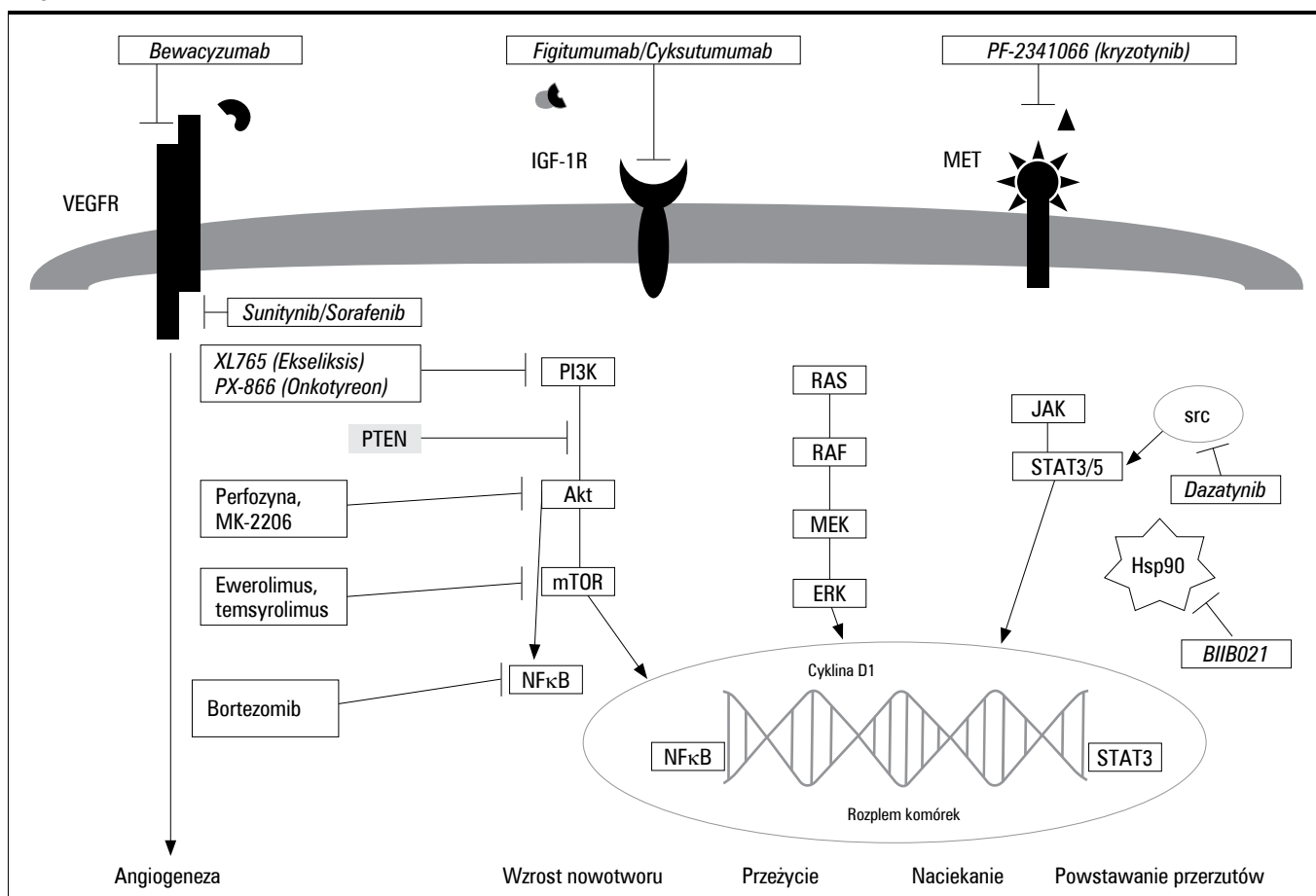
W badaniach przedklinicznych wykazano aktywność TKI pan-HER hamujących różne receptory HER w przypadku SCCHN.<sup>44,45</sup> PF-00299804 jest nieodwracalnym, drobnocząsteczkowym inhibitorem kinazy tyrozynowej pan-HER o silnym działaniu, który w badaniu fazy II wykazał obiecującą aktywność.

WAŻNE CELE MOLEKULARNE W SCCHN: WYKRACZAJĄC POZA HAMOWANIE HER

Progresja nowotworu i powstawanie przerzutów są warunkowane angiogenezą. U chorych na SCCHN oceniano skuteczność bewacyzumabu, sorafenibu i sunitynibu, ale w praktyce klinicznej okazała się ona niewielka.<sup>46,47,48,49</sup> Po stosowaniu sunitynibu obserwowano znaczną częstość występowania krwawień 3-5 stopnia (16%) oraz innych powikłań miejscowych, takich jak pojawienie się lub nasilenie nowotworowego owrzodzenia skóry, a także powstawanie przetok. Zwraca to uwagę na potencjalne ryzyko stosowania inhibitorów angiogenezy u chorych na SCCHN.<sup>48</sup>

Ekspresja receptora insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (insuline-like growth factor 1 receptor, IGF-1R), wykrywana za pomocą analizy immunochemicznej, zdarza się w przebiegu SCCHN często i koreluje z po-

RYCINA 2



Potencjalne ważne molekularne punkty uchwytu w SCCHN, wykraczające poza hamowanie HER.

SCCHN – rak płaskonabłonkowy narządów głowy i szyi.

gorszeniem przeżycia wśród chorych na zaawansowane postaci nowotworu.<sup>50</sup> Schmitz i wsp.<sup>51</sup> oceniali przydatność figitumumabu, w pełni ludzkiego MoAb podtypu IgG2, swoiście wiążącego się z IGF-1R, w leczeniu paliatywnym chorych na SCCHN. Monoterapia tym lekiem nie wykazała wyraźnej aktywności w praktyce klinicznej.

W około 80% pierwotnych SCCHN zachodzi ekspresja HGF, MET lub obu tych białek.<sup>52</sup> Mutacje *MET* oraz zwiększenie liczby kopii genu *MET* wykryto ponadto odpowiednio w 13,5 i 13% przypadków SCCHN.<sup>53</sup> W badaniach przedklinicznych przeprowadzonych na modelach zwierzęcych PF-2341066 (kryzotynib), drobnocząsteczkowy inhibitor MET, hamował progresję SCCHN.<sup>52</sup> W około 50% SCCHN stwierdzono aktywację szlaku przemian PI3K/AKT/mTOR.<sup>54-56</sup> U chorych z ograniczoną ekspresją PTEN, stwierdzoną na podstawie analizy immunohistochemicznej, w odpowiedzi na leczenie ukierunkowane na punkty uchwytu znajdujące się na szlaku przemian PI3/AKT/mTOR następowała regresja nowotworu. Zjawisko to wykazano w badaniach I fazy, przeprowadzonych z udziałem m.in. chorych na SCCHN.<sup>57</sup> Leczenie takimi inhibitorami wydaje się skuteczne również u chorych z mutacjami *PI3KCA* (w eksonie 9 lub 20).<sup>58</sup> Konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań, oceniających skuteczność leków o działaniu ukierunkowanym na punkty uchwytu szlaku przemian PI3K/AKT/mTOR u chorych na SCCHN (ryc. 2).

#### PODSUMOWANIE

Mimo zastosowania agresywnego leczenia skojarzonego u ponad 50% chorych na zaawansowane

SCCHN dochodzi do nawrotu nowotworu. Wydaje się mało prawdopodobne, aby dotychczasowe, standardowe metody leczenia pozwoliły na uzyskanie dalszej poprawy wyników, osiągnięto bowiem granice maksymalnej toksyczności i tolerancji leczenia. Wskaźnik terapeutyczny mógłby ulec poprawie dzięki zastąpieniu chemioterapii lekami o działaniu ukierunkowanym, co ograniczyłoby nasilenie działań niepożądanych lub dzięki dodaniu do metod konwencjonalnych nowych leków nie powodowałoby krzyżowej eskalacji toksyczności. Zasadnicze znaczenie ma zatem dalsza ocena przydatności leków o działaniu ukierunkowanym, a także wyłonienie markerów biologicznych, pozwalających przewidzieć aktywność leczenia oraz ryzyko pojawienia się oporności.

#### OŚWIADCZENIE

Autorzy pragną podziękować Aileen Eiszele za redakcję manuskryptu.

Sandra Schmitz otrzymała granty z 'Fonds Spécial de Recherche (FSR) de l'Université catholique de Louvain' i 'Fondation Saint-Luc, Cliniques universitaires Saint-Luc' w Louvain-La-Neuve i Brukseli w Belgii.

J.-P.M. jest konsultantem w firmie Genmab.

Tłumaczenie oryginalnej anglojęzycznej wersji artykułu z *Current Opinion in Oncology*, May 2011, 23 (3): 241-248, wydawanego przez Lippincott Williams & Wilkins. Lippincott Williams & Wilkins nie ponosi odpowiedzialności za błędy powstałe w wyniku tłumaczenia ani nie popiera i nie poleca jakichkolwiek produktów, usług lub urządzeń.

#### PIŚMIENICTWO

• szczególnie interesujące • • wyjątkowo interesujące

- 1 Normanno N, De Luca A, Bianco C, et al. Epidermal growth factor receptor (EGFR) signaling in cancer. *Gene* 2006;366:2-16.
- 2 Kalyankrishna S, Grandis JR. Epidermal growth factor receptor biology in head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:2666-2672.
- 3 Rubin Grandis JR, Melhem MF, Gooding WE, et al. Levels of TGF $\alpha$  and EGFR protein in head and neck squamous cell carcinoma and patient survival. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:824-832.
- 4 Psyrri A, Yu Z, Weinberger PM, et al. Quantitative determination of nuclear and cytoplasmic epidermal growth factor receptor expression in oropharyngeal squamous cell cancer by using automated quantitative analysis. *Clin Cancer Res* 2005;11:5856-5862.
- 5 Mrhalova M, Plzak J, Betka J, Kodet R. Epidermal growth factor receptor: its expression and copy numbers of EGFR gene in patients with head

and neck squamous cell carcinoma. *Neoplasia* 2005;52:338-343.

6 Chung CH, Ely K, McGavran L, et al. Increased epidermal growth factor receptor gene copy number is associated with poor prognosis in head and neck squamous cell carcinomas. *J Clin Oncol* 2006;24:4170-4176.

7 Temam S, Kawaguchi H, El-Naggar AK, et al. Epidermal growth factor receptor copy number alterations correlate with poor clinical outcome. *J Clin Oncol* 2007;25:2164-2170.

8 Chiang WF, Liu SY, Yen CY, et al. Association of epidermal growth factor receptor (EGFR) gene copy number amplification with neck lymph node metastasis in areca-associated oral carcinoma. *Oral Oncol* 2008;44:270-276.

9 Milas L, Mason K, Hunter N. *In vivo* enhancement of tumor radioresponse by C225 anti-epidermal growth factor receptor antibody. *Clin Cancer Res* 2000;6:701-708.

10 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.

11 Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol* 2010;11:21-28.

•• Badanie potwierdzające długotrwałe korzyści wynikające ze skojarzenia radioterapii z cetuksymabem w porównaniu do wyłącznej radioterapii w radykalnym leczeniu chorych na miejscowo zaawansowane SCCHN.

12 Vermorken J, Mesia R, Rivera F, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2008;11:1116-1127.

13 Rojo F, Gracias E, Villena N, et al. Pharmacodynamic trial of nimotuzumab in unresectable squamous cell carcinoma of the head and neck: a SENDO foundation study. *Clin Cancer Res* 2010;16:2474-2482.

14 Pfister DG, Su YB, Kraus DH, et al. Concurrent cetuximab, cisplatin, and concomitant boost radiotherapy for locoregionally advanced squamous cell head and neck cancer: a pilot phase II study for a new combined-modality paradigm. *J Clin Oncol* 2006;24:1072-1078.



- 15 Langer CJ, Lee JW, Patel UA, et al. Preliminary analysis of ECOG 3303: concurrent radiation (RT), cisplatin (DDP) and cetuximab (C) in unresectable, locally advanced (LA) squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN) [abstract]. *J Clin Oncol* 2008;26(Suppl):6006.
- 16 Kuhnt T, Sandner A, Wendt T, et al. Phase I trial of dose-escalated cisplatin with concomitant cetuximab and hyperfractionated-accelerated radiotherapy in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Ann Oncol* 2010;21:2284–2289.
- Jedno z badań potwierdzających możliwość łączenia radiochemioterapii z leczeniem ukierunkowanym przeciw EGFR.
- 17 Wirth LJ, Allen AM, Posner MR, et al. Phase I dose-finding study of paclitaxel with panitumumab, carboplatin and intensity-modulated radiotherapy in patients with locally advanced squamous cell cancer of the head and neck. *Ann Oncol* 2010;21:342–347.
- 18 Chen C, Kane M, Song J, et al. Phase I trial of gefitinib in combination with radiation or chemoradiation for patients with locally advanced squamous cell head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:4880–4886.
- 19 Van Waes C, Allen CT, Citrin D, et al. Molecular and clinical responses in a pilot study of gefitinib with paclitaxel and radiation in locally advanced head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;77:447–454.
- 20 Vermorken JB, Remenar E, van Herpen C, et al., for the EORTC 24971/TAX323 Study Group. Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer. *N Engl J Med* 2007;357:1695–1704.
- 21 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;357:1705–1715.
- 22 Haddad RI, Tishler RB, Norris C, et al. Phase I study of C-TPF in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 2009;27:4448–4453.
- Badanie I fazy, w którym wykazano możliwość kojarzenia TPF z cetuksymabem, mimo występowania pewnych działań niepożądanych.
- 23 Mesia R, Vázquez S, Grau JJ, et al. A single-arm phase II trial to evaluate the combination of cetuximab plus docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil (TPF) as induction chemotherapy (IC) in patients (pts) with unresectable SCCHN [abstract]. *J Clin Oncol* 2009;27(Suppl):6015.
- 24 Kies MS, Holsinger FC, Lee JJ, William WN Jr, et al. Induction chemotherapy and cetuximab for locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: results from a phase II prospective trial. *J Clin Oncol* 2010;28:8–14.
- 25 Wanebo H, Ghebremichael MS, Burtness B, et al. Phase II induction cetuximab (C225), paclitaxel (P), and carboplatin (C) followed by chemoradiation with C225, P, C, and RT 68-72Gy for stage III/IV head and neck squamous cancer: Primary site organ preservation and disease control at 2 years (ECOG, E2303) [abstract]. *J Clin Oncol* 2010;28(Suppl):5513.
- 26 Milas L, Fang FM, Mason KA, et al. Importance of maintenance therapy in C225-induced enhancement of tumor control by fractionated radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:568–572.
- 27 Cohen E, Haraf DJ, Kunnavakkam R, et al. Epidermal growth factor receptor inhibitor gefitinib added to chemoradiotherapy in locally advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:3336–3343.
- Wykazano możliwość zastosowania podtrzymującego leczenia ukierunkowanego przeciw EGFR.
- 28 Ferris RL, Heron DE, Kim S, et al. Induction docetaxel, cisplatin, and cetuximab (TPE) followed by concurrent radiotherapy, cisplatin, and cetuximab and maintenance cetuximab in patients with locoregionally advanced head and neck cancer (HNC): mature results with HPV analysis [abstract]. *J Clin Oncol* 2010;28(Suppl):5515.
- 29 Mesia R, Rueda A, Vera R, et al. Is there a role for adjuvant cetuximab after radiotherapy (RT) plus cetuximab in patients (pts) with locally advanced squamous cell carcinoma of the oropharynx? A phase II randomized trial [abstract]. *J Clin Oncol* 2010;28(Suppl):5534.
- 30 Vermorken J, Stohlmacher J, Davidenko I, et al. Primary efficacy and safety results of SPECTRUM, a phase 3 trial in patients (pts) with recurrent and/or metastatic (R/M) squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN) receiving chemotherapy with or without panitumumab (PMAB). *Ann Oncol* 2010;21(S8):viii12.
- 31 Herbst RS, Arquette M, Shin DM, et al. Phase II multicenter study of the epidermal growth factor receptor antibody cetuximab and cisplatin for recurrent and refractory squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 2005;23:5578–5587.
- 32 Baselga J, Trigo JM, Bourhis J, et al. Phase II multicenter study of the epidermal growth factor receptor monoclonal antibody cetuximab in combination with platinum-based chemotherapy in patients with platinum-refractory metastatic and/or recurrent squamous cell carcinoma of head and neck. *J Clin Oncol* 2005;23:5568–5577.
- 33 Vermorken JB, Herbst RS, Leon X, et al. Overview of the efficacy of cetuximab in recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck in patients who previously failed platinum-based therapies. *Cancer* 2008;112:2710–2719.
- 34 Machiels JP, Subramian S, Ruzsa A, et al. An open-label, randomized phase III trial of zalutumumab, a human monoclonal EGF receptor (EGFR) antibody, versus best supportive care in patients with noncurable squamous cell carcinoma (SCCHN) of the head and neck who have failed standard platinum-based therapy [abstract]. *J Clin Oncol* 2010;28(Suppl):LBA5506.
- 35 Cohen E. Role of epidermal growth factor receptor pathway-targeted therapy in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 2006;24:2659–2665.
- 36 Stewart JS, Cohen EE, Licitra L, et al. Phase III study of gefitinib compared with intravenous methotrexate for recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 2009;27:1864–1871.
- Badanie III fazy, w którym wykazano niewielką skuteczność TKI (gefitynibu) pierwszej generacji u chorych na SCCHN nawrotowego lub z przerzutami.
- 37 Argiris A, Ghebremichael M, Gilbert J, et al. A phase III randomized, placebocontrolled trial of docetaxel (D) with or without gefitinib (G) in recurrent or metastatic (R/M) squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN): a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) [abstract]. *J Clin Oncol* 2009;27(Suppl):6011.
- 38 Zandi R, Larsen AB, Andersen P, et al. Mechanisms for oncogenic activation of the epidermal growth factor receptor. *Cell Signal* 2007;19:2013–2023.
- 39 Abidoye OO, Cohen EE, Wong SJ, et al. A phase II study of lapatinib (GW572016) in recurrent/metastatic (R/M) squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN) [abstract]. *J Clin Oncol* 2006;24(Suppl):5568.
- 40 Harrington KJ, Berrier A, Robinson M, et al. Phase II study of oral lapatinib, a dual-tyrosine kinase inhibitor, combined with chemoradiotherapy (CRT) in patients (pts) with locally advanced, unresected squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN) [abstract]. *J Clin Oncol* 2010;28(Suppl):5505.
- 41 Specenier PM, Lalami Y, Vermorken J, et al. EORTC 24051: unexpected side effects of a phase I study of TPF induction chemotherapy (IC) followed by chemoradiation (CRT) with lapatinib (LAP), a dual EGFR/Erbb2 inhibitor, in patients with locally advanced larynx and hypopharynx squamous cell carcinoma (LA-LxHxSCC) [abstract]. *J Clin Oncol* 2009;27(Suppl):6017.
- 42 Yap TA, Vidal L, Adam J, et al. Phase I trial of the irreversible EGFR and HER2 kinase inhibitor BIBW 2992 in patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol* 2010;28:3965–3972.
- Badanie I fazy, w którym ustalono zalecaną dawkę BIBW 2992, doustnego, biodostępnego, nieodwracalnego inhibitora zarówno kinazy EGFR, jak i HER-2 u chorych na nowotwory lite. Stwierdzono też aktywność takich związków.
- 43 Seiwert TY, Fayette J, Del Campo J, et al. Updated results of a randomized, open-label phase II study exploring BIBW 2992 versus cetuximab in patients with platinum-refractory metastatic/recurrent head and neck cancer (SCCHN) [abstract 1011 PD]. *Ann Oncol* 2010;21(Suppl 8):viii316.
- 44 Torres MA, Raju U, Molckentine D, et al. AC 480, formerly BMS-599626, a pan HER inhibitor, enhances radiosensitivity and radioresponse of head and neck squamous cell carcinoma cells *in vitro* and *in vivo*. *Invest New Drugs* 2010 [Epub ahead of print].
- 45 Le Tourneau C, Winquist E, Hotte SJ, et al. Phase II trial of the irreversible oral pan-HER inhibitor PF-00299804 (PF) as first-line treatment in recurrent and/or metastatic (RM) squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN) [abstract]. *J Clin Oncol* 2010;28(Suppl):5531.
- 46 Elser C, Siu LL, Winquist E, et al. Phase II trial of sorafenib in patients with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck or nasopharyngeal carcinoma. *J Clin Oncol* 2007;25:3766–3773.
- 47 Williamson SK, Moon J, Huang CH, et al. Phase II evaluation of sorafenib in advanced and metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: Southwest Oncology Group study S0420. *J Clin Oncol* 2010;28:3330–3335.
- 48 Machiels JP, Henry S, Zanetta S, et al. Phase II study of sunitinib in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: GORTEC 2006-01. *J Clin Oncol* 2010;28:21–28.

- Badanie II fazy ujawniające, że leczenie ukierunkowane przeciw VEGF może wywołać u chorych na SCCHN powikłania zagrażające życiu (krwawienia 3-5 stopnia). Z tego powodu leki z tej grupy należy stosować ostrożnie.
- 49 Cohen EE, Davis DW, Karrison TG, et al. Erlotinib and bevacizumab in patients with recurrent or metastatic squamous-cell carcinoma of the head and neck: a phase I/II study. *Lancet Oncol* 2009;10:247–257.
- 50 Jun H, Chang M, Ko Y, et al. Clinical significance of type 1 insulin-like growth factor receptor and insulin-like growth factor binding protein-3 expression in squamous cell carcinoma of head and neck [abstract]. *J Clin Oncol* 2009; 27(Suppl):6036.
- 51 Schmitz S, Kaminsky-Forreth M, Henry S, et al. Phase II study of figitumumab in patients with re-

- current and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: GORTEC 2008-02 [abstract]. *J Clin Oncol* 2010;28(Suppl):5500.
- 52 Knowles LM, Stabile LR, Egloff AM, et al. HGF and c-Met participate in paracrine tumorigenic pathways in head and neck squamous cell cancer. *Clin Cancer Res* 2009;15:3740–3750.
- 53 Seiwert T, Jagadeeswaran R, Faoro L, et al. The MET receptor tyrosine kinase is a potential novel therapeutic target for head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Res* 2009; 69:3021–3031.
- 54 Woenckhaus J, Steger K, Werner E, et al. Genomic gain of PIK3CA and increased expression of p110alpha are associated with progression of dysplasia into invasive squamous cell carcinoma. *J Pathol* 2002;198:335–342.

- 55 Qiu W, Schönleben F, Li X, et al. PIK3CA mutations in head and neck squamous cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2006;12:1441–1446.
- 56 Pedrero JM, Carracedo DG, Pinto CM, et al. Frequent genetic and biochemical alterations of the PI3-K/AKT/PTEN pathway in head and neck squamous cell carcinoma. *Int J Cancer* 2005;114:242–248.
- 57 Garrido-Laguna I, Janku F, Tsimberidou A, et al. Phosphatase and tensin homologue (PTEN) loss and response to phase I trials targeting PI3K/AKT/mTOR pathway in patients with advanced cancer [abstract]. *J Clin Oncol* 2010;28(Suppl):e13018.
- 58 Janku F, Tsimberidou AM, Garrido-Laguna I, et al. PIK3CA, KRAS, and BRAF mutations in patients with advanced cancers treated with PI3K/AKT/mTOR axis inhibitors [abstract]. *J Clin Oncol* 2010; 28(Suppl):2583.

## KOMENTARZ



*Prof. dr hab. n. med.  
Andrzej Kawecki  
Klinika Nowotworów Głowy i Szyi,  
Centrum Onkologii – Instytut  
im. Marii Skłodowskiej-Curie,  
Warszawa*

Płaskonabłonkowy rak narządów głowy i szyi, zdecydowanie najczęściej występujący nowotwór w tej okolicy, od lat stanowi jedno z największych wyzwań onkologii. Co prawda, chorzy na nowotwory we wczesnych stopniach zaawansowania są skutecznie leczeni metodami standardowymi, za które uważa się chirurgię i radioterapię, a wynik czynnościowy i estetyczny takiego postępowania jest zwykle satysfakcjonujący. Wyraźną większość nowo rozpoznawanych przypadków stanowią niestety chorzy na nowotwór zaawansowany miejscowo i regionalnie (III-IV stopień zaawansowania wg UICC/AJCC). Skuteczność chirurgii i radioterapii w tej grupie chorych jest ograniczona, a rokowanie po tego typu leczeniu niekorzystne.

Taka sytuacja stanowiła przyczynek do rozpoczęcia intensywnych badań klinicznych, które doprowadziły do wdrożenia w ostatnim dziesięcioleciu nowego standardu terapeutycznego, jakim stała się jednoczesna chemioradioterapia oparta na cisplatynie. Jest to metoda skuteczniejsza od wyłączonego napromieniania, skutkująca według metaanaliz poprawą odsetka wieloletnich przeżyć całkowitych o 8-11%.<sup>1</sup> Z drugiej strony chemioradioterapia jest leczeniem obciążonym nasilonymi działaniami niepożądanymi zarówno wczesnymi, jak i późnymi, które stwarzają stosunkowo duże ryzyko chorobowości i umieralności związanej z leczeniem.<sup>2</sup> Niejednokrotnie również jakość życia chorych po tego typu leczeniu jest niezadowalająca. Ponadto wiele

wskazuje na to, że osiągnięcia ostatnich lat w zakresie kojarzenia chemioterapii i radioterapii u chorych na raka narządów głowy i szyi (optymalizacja jednoczesnej chemioradioterapii, kojarzenie indukcyjnej chemioterapii opartej na docetakselu z jednoczesną chemioradioterapią) stanowią szczyt możliwości terapeutycznych opartych na standardowych metodach leczenia onkologicznego. Fakt ten podkreślają również autorzy omawianego artykułu. W dodatku przez ostatnie 30 lat nie obserwowano praktycznie żadnego postępu w leczeniu chorych z nawrotami lub przerzutami odległymi raka narządów głowy i szyi. Schemat chemioterapii złożony z cisplatyny i 5-fluorouracylu skutkował w porównaniu do innych większym odsetkiem odpowiedzi terapeutycznych, nie udowodniono jednak korzystnego wpływu na czas przeżycia.<sup>3</sup> Próby aplikacji nowych leków, głównie taksonidów, w tym wskazaniu zakończyły się niepowodzeniem.<sup>4</sup>

Z tych powodów wielkie zainteresowanie w ostatnim dziesięcioleciu budzą próby klinicznej aplikacji leczenia ukierunkowanego molekularnie. W przypadku płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi najbardziej atrakcyjnym punktem uchwytu tego typu postępowania jest receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR). Ekspresja EGFR dotyczy praktycznie wszystkich przypadków raka płaskonabłonkowego, ponadto szlak przekazywania sygnałów zależny od receptora spełnia wyjątkowo istotną rolę w progresji nowotworu i indukowaniu oporności na leczenie. Badania kliniczne III fazy dotyczące cetuksymabu, chimerycznego przeciwciała monoklonalnego hamującego aktywność EGFR, pierwszego intensywnie analizowanego w tym wskazaniu leku ukierunkowanego, przyniosły wręcz rewelacyjne wyniki. W badaniu Bonnera i wsp. wykazano, że skojarzenie cetuksymabu z napromienianiem skutkuje wydłużeniem mediany czasu przeżycia w porównaniu do wyłącznej radioterapii o ok. 20 miesięcy.<sup>5</sup> Co ważne, w przeciwieństwie do chemioradioterapii zawierającej cisplatynę,

ów zysk terapeutyczny nie wiązał się z nasileniem działań niepożądanych zależnych od napromieniania. Dwa lata później badanie EXTREME wykazało, że dodanie cetuksymabu do cisplatyny i 5-fluorouracylu znamienne wydłużyło przeżycie chorych z nawrotami lub przerzutami odległymi raka narządów głowy i szyi, co przez lata było nieosiągalne dla intensyfikowanych schematów z użyciem nowych leków w ramach konwencjonalnej chemioterapii.<sup>6</sup> Wydawało się wówczas, że kolejne sukcesy leczenia ukierunkowanego są jedynie kwestią czasu, tym bardziej, że w toku pozostaje wiele badań dotyczących różnych sekwencji podawania cetuksymabu w ramach leczenia radykalnego. Mając na uwadze działanie cetuksymabu sprzyjające przełamywaniu oporności na chemioterapię i napromienianie, a od strony praktycznej wyniki przytoczonych badań, można m.in. oczekiwać, że skojarzenie leku z jednoczesną chemioradioterapią powinno skutkować dalszą poprawą wyników leczenia radykalnego. Machiels i Schmitz przytaczają dedykowane temu zagadnieniu badanie RTOG 0522, którego wyniki w czasie publikowania artykułu jeszcze nie były znane. Zostały one ogłoszone przez Anga i wsp. na kongresie ASCO w 2011 r. i okazały się wielce rozczarowujące.<sup>7</sup> Dodanie cetuksymabu do chemioradioterapii nie przelożyło się na znamienne poprawę zmiennych czasu przeżycia, a w przeciwieństwie do kojarzenia leku z wyłącznym napromienianiem wykazano nasilenie zależnych od radioterapii odczynów śluzówkowych. Seria sukcesów cetuksymabu została więc przerwana. Jest za wcześnie, aby udzielić wiarygodnej odpowiedzi na pytanie: dlaczego? Ale warto się w tym momencie odnieść do przedstawionej skrótowo przez Machielsa i Schmitz problematyki pierwotnej i wtórnej oporności na działanie przeciwciał monoklonalnych hamujących aktywność EGFR. To wartościowy fragment artykułu, a przy tym przedstawiony w sposób przystępny dla praktykującego lekarza. Dokładne mechanizmy zjawiska pozostają nieznane, a prawdopodobnie tu leży klucz do odpowiedzi, która warunkuje dalszy postęp. Jedną z koncepcji przełamywania oporności na działanie przeciwciał monoklonalnych hamujących aktywność EGFR polega na stosowaniu leków ukierunkowanych na więcej niż jeden punkt uchwytu w zakresie rodziny HER. Wiąże się to m.in. z wariantem III EGFR, w którym nie występuje domena zewnątrzkomórkowa receptora, co przesądza o braku aktywności przeciwciał w tej sytuacji. Leki ukierunkowane na więcej niż jeden punkt uchwytu w zakresie rodziny HER są już analizowane w badaniach klinicznych, a przytoczone przez autorów doniesienia przedstawiające wczesne wyniki zastosowania lapatynibu (leczenie radykalne) i BIBW 2992 (leczenie systemowe) można uznać za nadzwyczaj zachęcające.

Ponadto autorzy omawiają doświadczenia dotyczące zastosowania innych niż cetuksymab przeciwciał monoklonalnych, takich jak panitumumab i zalutumumab. Badania

randomizowane dotyczące leczenia chorych z nawrotami lub przerzutami odległymi wykazały, że panitumumab dodany do chemioterapii I linii (swoista replika badania EXTREME, ale z użyciem innego przeciwciała) wydłużyła znamienne medianę czasu przeżycia wolnego od progresji, ale nie przeżycia całkowitego. Z kolei zalutumumab w II linii leczenia, w porównaniu do metotreksatu lub najlepszego leczenia wspomagającego, wydłużyła podobnie medianę czasu przeżycia wolnego od progresji, bez istotnego wpływu na przeżycie całkowite.

Próby klinicznej aplikacji niskocząsteczkowych inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR przyniosły do tej pory wyniki negatywne. Zastosowanie gefitynibu nie wpływało na poprawę zmiennych czasu przeżycia w skojarzeniu z radiochemioterapią (leczenie radykalne) ani w II linii leczenia chorych z nawrotami lub przerzutami odległymi.<sup>8,9</sup>

Co optymistycznego wynika jeszcze z artykułu Machielsa i Schmitz? Niewątpliwie jest to liczba potencjalnych punktów uchwytu, zidentyfikowanych jako odgrywające istotną rolę w progresji raka płaskonabłonkowego narządów głowy i szyi. Przekłada się to na systematyczne opracowywanie nowych leków, z których część, taką należy mieć nadzieję, znajdzie w niedługiej przyszłości zastosowanie w praktyce klinicznej i przyczyni się do poprawy rokowania chorych. Czy będzie to jeden lek, który zrewolucjonizuje leczenie? Mając na uwadze złożoność mechanizmów nowotworzenia i progresji raka płaskonabłonkowego narządów głowy i szyi, nie wydaje się to możliwe.

Jakie praktyczne wnioski wynikają z omawianego artykułu? Podsumowując, granice skuteczności leczenia radykalnego chorych na miejscowo zaawansowane raki płaskonabłonkowe narządów głowy i szyi są nadal wyznaczone przez jednoczesną chemioradioterapię opartą na cisplatynie. Jeśli istnieją przeciwwskazania do podawania cisplatyny, należy rozważyć skojarzenie napromieniania z cetuksymabem, choć brakuje jeszcze danych, czy jest to metoda równie skuteczna jak jednoczesna chemioradioterapia. Współczesna onkologia dysponuje też nową możliwością leczenia chorych z nawrotami lub przerzutami odległymi, a jest nią skojarzenie chemioterapii i cetuksymabu. W tym przypadku brakuje analiz efektywności kosztowej, a jest to postępowanie nieporównywalnie droższe od wyłącznej chemioterapii. Nadzwyczaj ważnym zagadnieniem dotyczącym każdego schematu leczenia ukierunkowanego molekularnie w przypadku płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi jest wreszcie zidentyfikowanie czynników pozwalających przewidzieć odpowiedź terapeutyczną, co umożliwiłoby określenie grup chorych mogących odnieść rzeczywistą korzyść z zastosowania nowych leków. To zadanie można uznać za kluczowe dla osiągnięcia poprawy indeksu terapeutycznego w warunkach zachowania efektywności kosztowej.

## PIŚMIENNICTWO

- 1 Pignon JP, le Maitre A, Maillard E, Bourhis J. Meta analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC); an update on 93 randomized trials and 17 346 patients. *Radiother Oncol* 2009;92:4-14.
- 2 Maguire PD, Meyerson MB, Neal CR, et al. Toxic cure: Hyperfractionated radiotherapy with concurrent cisplatin and fluorouracil for stage III and IVA head and neck cancer in the community. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58:698-704.
- 3 Forastiere AA, Metch B, Schuller D, et al. Randomized comparison of cisplatin and 5-fluorouracil *versus* carboplatin + 5Fu *versus* methotrexate in advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 1992;10:1245-1256.
- 4 Gibson MK, Li Y, Murphy B, et al. Randomized phase III evaluation of cisplatin plus fluorouracil *versus* cisplatin plus paclitaxel in advanced head and neck cancer (E 1395); an intergroup trial of ECOG. *J Clin Oncol* 2005;23:3562-3587.
- 5 Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-years survival data from a phase 3 randomized trial, and relation between cetuximab induced rash and survival. *Lancet Oncol* 2010;11:21-28.
- 6 Vermorken JB, Mesiair, Rivera F, et al. Platinum based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Eng J Med* 2008;359:1116-1127.
- 7 Ang KK, et al. A randomized phase III trial (RTOG 0522) of concurrent accelerated radiation plus cisplatin with or without cetuximab for stage III-IV head and neck squamous cell carcinomas. Kongres ASCO, abst. 5500, prezentacja ustna.
- 8 Gregoire V, Harnoir M, Chen C, et al. Gefitinib plus cisplatin and radiotherapy in previously untreated head and neck squamous cell carcinoma: a phase II, double blind, placebo controlled study. 2nd ICHNO Congress, Barcelona 2009, prezentacja ustna.
- 9 Stewart JS, Cohen EE, Licitra L, et al. Phase III study of gefitinib compared with intravenous methotrexate for recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck (corrected). *J Clin Oncol* 2009;27:1864-1871.