

Ukierunkowane molekularnie leczenie chorych na raka narządów głowy i szyi

Shyam D. Rao, MD, PhD, Matthew G. Fury, MD, PhD, David G. Pfister, MD

Semin Radiat Oncol 2012, 22: 207-213.

Dr Rao,
Department of Radiation Oncology,
Memorial Sloan-Kettering
Cancer Center,
Nowy Jork,
Stany Zjednoczone.

Dr Fury,
Department of Medicine,
Memorial Sloan-Kettering
Cancer Center,
Nowy Jork,
Stany Zjednoczone.

Dr Pfister,
Department of Medicine,
Memorial Sloan-Kettering
Cancer Center,
Nowy Jork,
Stany Zjednoczone.

Adres do korespondencji:
Shyam D. Rao, MD, PhD,
Department of Radiation Oncology,
Memorial Sloan-Kettering
Cancer Center,
1275 York Avenue,
New York,
NY 10065,
USA;
e-mail: raos1@mskcc.org

Coraz lepsze poznawanie biologii nowotworów pozwoliło na opracowanie nowej klasy leków o działaniu ukierunkowanym molekularnie na swoiste punkty uchwytu, znajdujących zastosowanie w leczeniu chorych na płaskonabłonkowe raki narządów głowy i szyi. Metoda ta stwarza szansę na skuteczniejsze hamowanie głównych szlaków przemian komórkowych odpowiadających za progresję nowotworu, co potencjalnie powinno przekładać się na poprawę przeżycia, a jednocześnie na minimalizowanie działań niepożądanych leczenia. Pierwszym z biologicznie czynnych leków o udowodnionej skuteczności wobec płaskonabłonkowych raków narządów głowy i szyi był cetuksymab. Punktem uchwytu jego działania jest szlak przekazywania sygnałów receptora naskórkowego czynnika wzrostu (epidermal growth factor receptor, EGFR). Obecnie są prowadzone badania oceniające przydatność dziesiątków leków o ukierunkowanym działaniu w leczeniu chorych na nowotwory narządów głowy i szyi. W niniejszym artykule przeanalizowano strategię oddziaływania na szlaki przemian o kluczowym znaczeniu, w tym na szlak sygnałowy EGFR, szlak sygnałowy czynnika wzrostu śródbłonna naczyń (vascular endothelial growth factor, VEGF) oraz na uaktywnienie szlaku PI3K/AKT/cel rapamycyny u ssaków.

W leczeniu chorych na płaskonabłonkowe raki głowy i szyi (head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC) dokonuje się stały postęp. Dotyczy on zarówno pogłębiania wiedzy o samym nowotworze, jak i opracowywania nowych metod terapeutycznych. Dokonane w ostatnim dwudziestoleciu osiągnięcia w obrazowaniu narządów, komputeryzacji i technologii napromieniania przełożyły się na rozwój radioterapii od technik dwuwymiarowych do radioterapii o modulowanej intensywności wiązki. Zmiany pozwalające na bardziej swoiste oddziaływanie na nowotwór i oszczędzanie tkanek prawidłowych znacząco zmodyfikowały zasady napromieniania chorych na HNSCC. Dokonane w tym samym czasie postępy w zakresie nauk podstawowych, mające na celu lepsze poznanie biologii nowotworów, przyczyniły się do opracowania leków o działaniu ukierunkowanym molekularnie.

Przed wprowadzeniem leczenia ukierunkowanego molekularnie postępowanie systemowe ograniczało się do podawania związków cytotoksycznych hamujących proliferację komórek nowotworowych. Ich działanie było w dużej mierze nieswoiste i polegało na indukcji uszkodzenia DNA (np. cisplatyna), zaburzeniu replikacji DNA (np. fluorouracyl) lub przerywaniu mitozy (np. taksoidy). Analizowanie zjawisk molekularnych i biologii komórki w aspekcie procesów nowotworzenia istotnie przyczyniło się do poznania szlaków przekazywania sygnałów odpo-

wiadających za progresję i przeżycie nowotworów. Wyłonienie onkogenów o zaburzonej regulacji oraz genów supresorowych, których hamowanie sprzyja proliferacji komórek nowotworowych, ujawniło kluczowe swoiste punkty uchwytu działania potencjalnych leków. Dzięki osiągnięciom nauk podstawowych wykazano, że dla progresji nowotworu jest konieczne również zahamowanie procesów planowej śmierci komórki oraz indukowanie ciągłej replikacji, aktywacja angiogenezy, a także stymulowanie mechanizmów naciekania i zdolności do tworzenia przerzutów.¹ Chociaż w wielu wymienionych procesach pośredniczą zaburzenia molekularne zachodzące w komórkach nowotworowych, wydaje się obecnie, że w tych złożonych przemianach uczestniczą też komórki prawidłowe i komórki zrębu otaczające nowotwór (mikrośrodowisko guza), a także układ odpornościowy.

Osiągnięcia biologii molekularnej znacznie rozszerzyły zakres potencjalnych strategii postępowania przeciwnowotworowego. Dzięki określeniu nowych punktów uchwytu leczenia stało się możliwe opracowanie leków o działaniu ukierunkowanym molekularnie wybiórczo hamujących aktywację kluczowych szlaków przekazywania sygnałów, charakteryzujących się dzięki temu potencjalnie mniejszą toksycznością.^{2,3}

RECEPTOR NASKÓRKOWEGO CZYNNIKA WZROSTU

Receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR, HER1, ErbB-1) należy do rodziny kinaz tyrozynowych receptorów HER/erbB. Wiązanie ligandów do EGFR prowadzi do aktywacji na drodze homo- lub heterodimeryzacji z innymi członkami rodziny EGFR. Dochodzi wówczas do autofosforylacji EGFR, której wynikiem jest aktywacja wielu dalszych/następczych szlaków przekazywania sygnałów zaangażowanych w proliferację komórek, ich przeżycie, naciekanie nowotworu i angiogenezę.⁴ EGFR uaktywnia dobrze poznany szlak przekazywania sygnału kinazy Ras-MAP, co prowadzi do zwiększenia ekspresji cykliny D1 i progresji cyklu komórkowego z fazy G1 do fazy S.⁵ Również szlak PI3K/Akt ulega indukcji w wyniku aktywacji EGFR. Pobudzenie kinazy 3 fosfatydyloinozytolu (phosphatidylinositol-3 kinase, PI3K) prowadzi do powstania lipidowego drugiego przekazywacza fosfatydyloinozytol-3,4,5-P3 (PIP3), który następnie aktywuje kinazę Akt. Kinaza Akt uaktywnia cel rapamycyny u ssaków (mammalian target of rapamycin, mTOR) oraz antyapoptotyczny czynnik transkrypcyjny NF-κB, a także inaktywuje białka proapoptotyczne, takie jak Bad i kaspaza 9, co sprzyja przeżyciu komórki. EGFR aktywuje też szlaki kinazy Janus (JAK)/przekazywania sygnału oraz aktywatorów transkrypcji (STAT), a także kinazy białkowej C.

EGFR można wykryć metodami immunohistochemicznymi u 90% chorych na HNSCC.⁶ Dobrze poznano szlak przekazywania sygnałów zależny od EGFR, nie wyjaśniono jednak dokładnie molekularnych podstaw aktywacji receptora w HNSCC. W wielu badaniach wykazano gorsze rokowanie u chorych na HNSCC z nasiloną ekspresją białka EGFR.^{7,8} Nie ustalono wprawdzie uniwersalnej definicji nadekspresji EGFR, ale w różnych badaniach stwierdzono ją u 40-90% chorych na HNSCC.

U chorych na HNSCC rzadko występuje uaktywnienie mutacji genu *EGFR* umiejscowionego na chromosomie 7.⁹⁻¹¹ Metodą fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* u 10-60% chorych na ten nowotwór stwierdzono dużą liczbę kopii genu *EGFR*. Trwa dyskusja poświęcona znaczeniu rokownicemu tego zjawiska.^{8,12,13} W HNSCC wykryto konstytutywnie aktywny wariant EGFR (EGFRvIII) pozbawiony zewnątrzkomórkowej domeny wiążącej cetuksymab i wymagający przeprowadzenia dalszych badań.¹⁴ W innym z zakończonych niedawno badań stwierdzono zmiany genetyczne szlaku przemian EGFR w 74% przypadków HNSCC oraz częste delekcje receptora S białka fosfatazy tyrozynowej, aktywującej receptor.¹⁵

CETUKSYMAB

Trwają doświadczenia kliniczne oceniające przydatność wielu inhibitorów EGFR. Zasadnicze znaczenie miały badania III fazy z użyciem przeciwciała monoklonalnego, cetuksymabu (Erbix, ImClone Systems, Bristol-Myers Squibb and Merck, Nowy Jork, NY), w których po raz pierwszy potwierdzono w praktyce klinicznej skuteczność leku o działaniu ukierunkowanym dodanego do standardowego leczenia u chorych na HNSCC. Cetuksymab jest chimerycznym (mysim/ludzkim) przeciwciałem monoklonalnym z klasy IgG, cechującym się dużym powinowactwem do zewnątrzkomórkowej domeny EGFR. W badaniach przeprowadzonych na zwierzętach wykazano obiecującą aktywność kojarzenia cetuksymabu z radioterapią.¹⁶ Opierając się na tych wynikach, Bonner i wsp.¹⁷ ocenili skuteczność leczenia łączącego cetuksymab z napromienianiem u chorych na miejscowo zaawansowanego HNSCC. Było to badanie III fazy z udziałem 424 chorych, których przydzielono losowo do grupy otrzymującej radioterapię z cetuksymabem (dawka nasycająca 400 mg/m², a następnie 250 mg/m² raz w tygodniu) lub do grupy wyłącznie napromienianej. Jednoczesne z radioterapią stosowanie cetuksymabu skutkowało znamienym wydłużeniem czasu przeżycia wolnego od loko-regionalnej progresji nowotworu (mediana 24,4 vs 14,9 miesiąca) oraz czasu przeżycia całkowi-

tego (mediana 49 vs 29,3 miesiąca) w porównaniu z obserwowanymi w grupie wyłącznie napromienianej. Autorzy stwierdzili, że poza reakcjami infuzyjnymi oraz pojawieniem się charakterystycznej wysypki trądzikowatej działania niepożądane 3 stopnia nie różniły się znamienne między ramionami badania. W grupie chorych z wysypką zależną od cetuksymabu o nasileniu ≥ 2 obserwowano lepsze przeżycie całkowite niż w pozostałych przypadkach (stopień ≤ 1).¹⁸ Autorzy innego przeprowadzonego niedawno randomizowanego badania II fazy zasugerowali, że kontynuowanie podtrzymującego leczenia cetyksymabem przez 12 tygodni po zakończeniu napromieniania może poprawić przeżycie całkowite.¹⁹

W badaniu EXTREME Vermorken i wsp.²⁰ oceniali skuteczność dodania cetuksymabu do chemioterapii opartej na fluorouracylu i pochodnych platyny u chorych z nawrotami lub przerzutami odległymi w przebiegu HNSCC. Podczas tego badania III fazy 442 chorych przydzielono losowo do grupy otrzymującej chemioterapię kojarzącą fluorouracyl z cisplatyną lub karboplatiną (PF) lub do grupy, w której do tego samego schematu dodano cetuksymab (dawka nasycająca 400 mg/m², następnie 250 mg/m² raz w tygodniu w trakcie chemioterapii i podtrzymująco do czasu progresji lub nieakceptowalnej toksyczności). Dodanie cetuksymabu powodowało znamienne poprawę odsetka odpowiedzi terapeutycznych (35 vs 20%), a także wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji nowotworu (mediana 5,6 vs 3,3 miesiąca) i przeżycia całkowitego (10,1 vs 7,4 miesiąca) w porównaniu do grupy otrzymującej wyłącznie dwulekową chemioterapię opartą na pochodnych platyny. Częstość występowania działań niepożądanych 3 lub 4 stopnia była w obu grupach zbliżona, przy czym u chorych leczonych cetuksymabem i PF stwierdzono jednak znamienne większy odsetek przypadków posocznicy 3 lub 4 stopnia niż w grupie wyłącznej chemioterapii (4 vs <1%). W innym badaniu III fazy Burtness i wsp.²¹ porównywali skuteczność wyłącznego podawania cisplatyny oraz skojarzonego leczenia cetuksymabem i cisplatyną u chorych z nawrotami lub przerzutami odległymi w przebiegu HNSCC. Po dodaniu cetuksymabu stwierdzono zwiększenie odsetka odpowiedzi terapeutycznych (26 vs 10%), które nie przekładało się jednak na znamienne różnice w przeżyciu wolnym od progresji nowotworu i w przeżyciu całkowitym. Analiza podgrup ujawniła poprawę przeżycia całkowitego chorych z grupy otrzymującej cetuksymab, u których wystąpiła zależna od leku wysypka. Autorzy innego badania przeprowadzonego niedawno z udziałem chorych na HNSCC z przerzutami leczonych cetuksymabem i docetakselem zasugerowali zależność między pojawieniem się wysypki a występowaniem genotypu EGFR-R521K.²²

Korzystne wyniki uzyskane przez Bonnera i wsp. skłoniły do podjęcia kilku badań oceniających następstwa dodania cetuksymabu do radiochemioterapii u chorych na HNSCC. W randomizowanym badaniu II fazy RTOG 0234 porównywano schematy kojarzące cetuksymab i radiochemioterapię cisplatyną lub docetakselem u chorych po leczeniu chirurgicznym z powodu zaawansowanego HNSCC. Stwierdzono możliwość większej skuteczności terapeutycznej w ramieniu z docetakselem przy porównywalnej toksyczności leczenia. W badaniu II fazy radioterapia z jednoczesnym zwiększeniem dawki (1,8 Gy/24 h w tygodniach 1-6 ze zwiększeniem dawki o dodatkową frakcję 1,6 Gy podawaną po 4-6 godzinach w 5 i 6 tygodniu, łącznie 70 Gy) stosowana jednocześnie z 2-krotnym podaniem cisplatyny w dużej dawce i cetuksymabem stosowanym raz w tygodniu przyniosła zachęcające wyniki odległe. Badanie to zakończono jednak przedwcześnie z uwagi na poważne działania niepożądane, w tym zgon dwóch chorych.²³ Nie określono dokładnej roli cetuksymabu w wystąpieniu tych zdarzeń, a 3-letnie przeżycie całkowite wyniosło 76%. Podczas badania II fazy ECOG 3303 u chorych na miejscowo zaawansowanego HNSCC cetuksymab dodano do radiochemioterapii z użyciem cisplatyny. Odnotowano częste występowanie działań niepożądanych 3 stopnia.²⁴ RTOG 0522 było randomizowanym badaniem III fazy oceniającym korzyści wynikające z dodania cetuksymabu (w dawce nasycającej 400 mg/m², a następnie w dawce 250 mg/m² raz w tygodniu) do radiochemioterapii z cisplatyną (w dawce 100 mg/m² podawanej w 2 kursach z 3-tygodniową przerwą) i napromienianiem metodą jednoczesnego zwiększenia dawki. Uczestniczyli w nim chorzy na miejscowo zaawansowanego HNSCC. W okresie obserwacji, którego mediana wyniosła 2,4 roku, między grupą otrzymującą cetuksymab a grupą nieotrzymującą tego leku nie obserwowano różnic w przeżyciu wolnym od progresji nowotworu ani przeżyciu całkowitym. Częstość występowania zapalenia błon śluzowych 3 lub 4 stopnia była znamienne większa w ramieniu cetuksymabu niż w ramieniu kontrolnym (45 vs 35%).²⁵ Z tego powodu nie zaleca się dodawania cetuksymabu do schematów radiochemioterapii zawierających cisplatynę u chorych, którzy nie uczestniczą w badaniach klinicznych.

Trwa badanie RTOG 0920, którego autorzy porównują skuteczność zastosowania po operacji wyłącznie radioterapii ze skutecznością napromieniania skojarzonego w sekwencji jednoczesnej z cetuksymabem (w dawce nasycającej 400 mg/m², po czym w dawce 250 mg/m² raz w tygodniu, a następnie podtrzymująco) u chorych na HNSCC obciążone pośrednim ryzykiem. Do grupy pośredniego ryzyka włączono chorych z wąskim marginesem chirurgicznym, naciekaniem okołonerwowym i naciekiem naczyń chłonnych, prze-

rzutami w węzłach chłonnych w stopniu N2, stopniem zaawansowania nowotworu T3-4a lub chorych na raka jamy ustnej w stopniu zaawansowania T2 z głębokim naciekaniem sięgającym >5 mm. Wykluczono chorych z dodatnim marginesem chirurgicznym lub naciekaniem przerzutu nowotworowego poza torebkę węzła chłonnego. Innowacją tego badania było wyróżnienie podgrup w zależności od kilku czynników, w tym nadekspresji EGFR stwierdzonej po barwieniu immunohistochemicznym.

Znacząca liczba dotychczasowych danych sugeruje uzyskiwanie znamiennej lepszych wyników leczenia u chorych na raka ustnej części gardła ze współistniejącym zakażeniem wirusem brodawczaka ludzkiego (human papillomavirus, HPV) w porównaniu do pozostałych.²⁶ Osiągnięcie bardzo korzystnych odpowiedzi terapeutycznych w grupie chorych ze współistnieniem zakażenia HPV sprawia, że stosowanie w tej populacji leczenia o ukierunkowanym działaniu budzi coraz większe zainteresowanie z uwagi na możliwość minimalizowania działań niepożądanych. Autorzy nowego badania RTOG 1016 podjęli próbę porównania skuteczności radioterapii z przyspieszonym frakcjonowaniem skojarzonej z cisplatiną (w dawce 100 mg/m² podanej w 2 kursach z 3-tygodniowym odstępem) ze skutecznością identycznego schematu napromieniania połączonego z cetuksymabem (dawka wstępna 400 mg/m², po czym dawka 250 mg/m² raz w tygodniu) u chorych na raka ustnej części gardła z dodatnim wynikiem barwienia w kierunku HPV.

HUMANIZOWANE PRZECIWCIAŁA MONOKLONALNE PRZECIW EGFR

Cetuksymab okazał się skutecznym lekiem, opracowano więc inne przeciwciała monoklonalne przeciw EGFR. Panitumumab (Vectibix, Amgen, Thousand Oaks, CA) jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym z klasy IgG2 wiążącym się z zewnątrzkomórkową domeną EGFR, które zarejestrowano do leczenia chorych na raka jelita grubego. Obecnie przydatność leku jest oceniana u chorych na HNSCC z przerzutami lub nawrotami w badaniu II fazy Panitumumab Added to Regimen for Treatment of Head and Neck Cancer Evaluation of Response Study i badaniu II fazy Panitumumab Regimen In Second-line Monotherapy of Head and Neck Cancer. SPECTRUM (Study of Panitumumab Efficacy in Patients With Recurrent and/or Metastatic Head and Neck Cancer) było badaniem III fazy przeprowadzonym z udziałem 657 chorych z przerzutami lub nawrotami w przebiegu HNSCC. Przydzielono ich losowo do grupy otrzymującej cisplatinę i fluorouracyl w skojarzeniu z panitumumabem (9 mg/kg co 3 ty-

godnie) lub do grupy wyłącznej chemioterapii.²⁷ Nie stwierdzono różnic w przeżyciu całkowitym, ale odnotowano poprawę przeżycia wolnego od progresji.²⁸ W przeprowadzonej niedawno analizie podgrup obserwowano korzyści terapeutyczne w grupie chorych z brakiem koincydencji z zakażeniem HPV, nie stwierdzono ich natomiast w przypadkach dodatniego wyniku barwienia w kierunku HPV.²⁹ Celem badania III fazy prowadzonego obecnie przez kanadyjski National Cancer Institute jest porównanie skuteczności standardowej radioterapii skojarzonej z podawaną jednocześnie cisplatiną ze skutecznością przyspieszonego napromieniania skojarzonego z panitumumabem u chorych na miejscowo zaawansowanego płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi w III lub IV stopniu zaawansowania.

Zalutumumab (HUMax-EGFR, Genmab, Kopenhaga, Dania) jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym z klasy IgG1 o działaniu ukierunkowanym przeciw zewnątrzkomórkowej domenie EGFR. Lek hamuje szlak przekazywania sygnałów w podobnym mechanizmie jak panitumumab. W małych badaniach I i II fazy przeprowadzonych z udziałem chorych na HNSCC z przerzutami lub nawrotami wyniki stosowania zalutumumabu okazały się zachęcające. W kolejnym badaniu, Hx-EGFr-202, porównano zatem skuteczność podawania zalutumumabu z najlepszym leczeniem objawowym w grupie 273 chorych na nieuleczalnego HNSCC. Po 26 miesiącach stwierdzono wprawdzie różnicę w przeżyciu wolnym od progresji (26 vs 7,3%), jednak nie obserwowano znamiennej statystycznie poprawy przeżycia całkowitego.³⁰

Nimotuzumab (BIOMAb EGFR, Biocon, Indie, Theracim, YM biosciences, Kuba, Theraloc, Oncosciences, Europa, CIMAhher, Kuba) jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym o umiarkowanym powinowactwie do EGFR. Przypuszczano, że umiarkowany stopień powinowactwa może ograniczać wiązanie leku w tkance prawidłowej, co zmniejszy jego działania niepożądane. W randomizowanym badaniu przeprowadzonym w Indiach dodanie nimotuzumabu (200 mg raz w tygodniu) do radioterapii lub radiochemioterapii skutkowało poprawą przeżycia całkowitego, nie zwiększając przy tym toksyczności leczenia.³¹

DROBNOCZĄSTECZKOWE INHIBITORY EGFR/HER

Na szlak przekazywania sygnałów zależny od EGFR można również wpływać za pomocą drobnocząsteczkowych inhibitorów kinazy tyrozynowej. Gefitynib (Iressa, AstraZeneca Pharmaceuticals, Londyn, Wielka Brytania) jest doustnym inhibitorem o działaniu ukierunkowanym przeciw wewnątrzkomórkowej domenie EGFR. W badaniu II fazy, podczas którego chorym na HNSCC z nawrotami lub przerzutami podawano gefity-

nib w dawce 500 mg/24 h, odsetek odpowiedzi wyniósł 10,6%.³² W badaniu III fazy z udziałem 486 chorych na nawrotowego HNSCC gefitynib podawany w dawce 250 lub 500 mg/24 h nie powodował natomiast poprawy odsetka odpowiedzi ani przeżycia całkowitego w porównaniu do metotreksatu, za to częściej obserwowano krwotoki z guza.³³ Inne badanie III fazy oceniające skuteczność skojarzenia gefitynibu z docetakselem u chorych na HNSCC z nawrotami lub przerzutami zostało przedwcześnie zakończone z powodu niewykazania korzystnego wpływu leczenia skojarzonego na przeżycie.³⁴ W innym badaniu ostatecznie wykazano, że dodanie gefitynibu (250 lub 500 mg/24 h) do radiochemioterapii jest dobrze tolerowane, ale nie poprawia miejscowej wyleczalności ani przeżycia całkowitego.³⁵

Kolejnym doustnym inhibitorem kinazy tyrozynowej działającym na wewnątrzkomórkową domenę EGFR jest erlotynib (Tarceva, Roche, Genentech/Roche, OSI Pharmaceuticals, CA). Podczas badania II fazy lek był dobrze tolerowany i powodował 4,3% odpowiedzi w grupie chorych z nawrotami lub przerzutami w przebiegu HNSCC.³⁶ Dotychczasowe wyniki trwających badań, w których erlotynib jest kojarzony z radiochemioterapią u chorych na miejscowo zaawansowanego HNSCC, sugerują dobrą tolerancję leku.³⁷

Lapatynib (Tykerb, GlaxoSmithKline, Wielka Brytania), doustny inhibitor receptora kinazy tyrozynowej, odwracalnie hamuje zarówno aktywność EGFR (Her1, ErbB-1), jak i HER2. HER2 (receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2, human epidermal growth factor receptor 2) jest jednym z członków rodziny receptorów kinazy tyrozynowej HER/ErbB. Podczas ostatnich badań dotyczących innych nowotworów litych zasugerowano, że oporność na cetuksymab może się wiązać z aktywacją szlaku przekazywania sygnałów zależnych od HER2.³⁸ W badaniu I fazy ustalono, że zalecana dawka lapatynibu stosowanego jednocześnie z napromienianiem i cisplatiną to 1500 mg/24 h.³⁹ Wstępna analiza dotychczasowych wyników prowadzonych obecnie badań II/III fazy wskazuje, że kojarzenie leku z radiochemioterapią zwiększa odsetki uzyskiwanych odpowiedzi całkowitych.⁴⁰ W badaniu III fazy nie wykazano natomiast wyraźnej aktywności monoterapii lapatynibem w chorych na HNSCC z nawrotami lub przerzutami.⁴¹

Przedmiotem badań jest obecnie afatynib (BIBW 2992, Tomtovok, Boehringer Ingelheim, Niemcy), doustny inhibitor EGFR i HER2 o odwracalnym działaniu. W randomizowanym doświadczeniu przeprowadzonym z udziałem 74 chorych na HNSCC z nawrotami lub przerzutami odsetki odpowiedzi na leczenie afatynibem (50 mg/24 h) były większe od obserwowanych po zastosowaniu cetuksymabu (18 vs 8%).⁴² Dakomitynib (PF-00299804, Pfizer, NY) jest doustnym inhibitorem

EGFR (HER1), HER2, HER3 i HER4 o odwracalnym działaniu. W badaniu I fazy, podczas którego lek podawano w dawce 40 mg/24 h u chorych na HNSCC z nawrotami lub przerzutami, wykazano jego dobrą tolerancję. Obecnie przydatność dakomitynibu jest oceniana w badaniach II fazy.⁴³

SZLAK PRZEMIAN INSULINOPODOBNEGO CZYNNIKA WZROSTU

Receptor insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (insulin-like growth factor 1 receptor, IGF-1R) jest receptorem kinazy tyrozynowej często ulegającym ekspresji w przebiegu HNSCC. Uważa się, że jego nasiloną ekspresją koreluje ze złym rokowaniem u chorych na HNSCC.⁴⁴ Aktywacja IGF-1R zapoczątkowuje autofosforylację i aktywację szlaku przemian kinazy Ras/MAP. Na wzrost i przeżycie komórek wpływa głównie uaktywnienie dalszego etapu na szlaku przekazywania sygnałów PI3K/AKT/mTOR. Figitumumab (CP-75187, Pfizer, NY) to będące przedmiotem badań ludzkie przeciwciało monoklonalne z klasy IgG2 wiążące IGF-1R. W badaniu II fazy monoterapią figitumumabem (podawanym w dawce 20 mg/kg co 3 tygodnie) nie wykazała znaczącej aktywności u chorych na HNSCC z nawrotem lub przerzutami, dlatego doświadczenie zakończone przedwcześnie.⁴⁵

SZLAK PRZEMIAN CZYNNIKA WZROSTU ŚRÓDBŁONKA NACZYŃ

Od lat 70. ubiegłego wieku coraz większą uwagę przywiązuje się do zasadniczej roli czynników angiogennych w progresji nowotworów litych.⁴⁶ Czynnikiem wzrostu śródbłonna naczyń A (VEGF-A) służy jako ligand dla receptorów kinazy tyrozynowej VEGFR1 (Flt-1) i VEGFR2 (KDR/Flk-1). Uważa się, że główną rolę w angiogenezie i waskulogenezie nowotworów odgrywa VEGFR2. Metaanaliza danych pochodzących od 1002 chorych na HNSCC ujawniła, że nasiloną ekspresją VEGF-A towarzyszyło gorsze rokowanie.⁴⁷ VEGF-C działa na VEGFR3 i przypuszcza się, że pośredniczy w limfangiogenezie. Podczas badania przeprowadzonego z udziałem 60 chorych na HNSCC stwierdzono, że ekspresja VEGF-C koreluje z powstawaniem przerzutów w węzłach chłonnych.⁴⁷

BEWACYZUMAB

W kilku badaniach za punkt uchwytu działania leków przyjęto VEGF, biorąc pod uwagę jego wpływ

na progresję HNSCC i powstawanie przerzutów. Bewacyzumab (Avastin, Genentech/Roche, San Francisco, CA) został zarejestrowany przez Food and Drug Administration (FDA) do leczenia chorych na raka płuca i raka jelita grubego. Jest on humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym z klasy IgG1, które wiąże się z VEGF-A i hamuje przekazywanie sygnału. W grupie 60 chorych na HNSCC z nawrotami lub przerzutami dodanie bewacyzumabu (15 mg/kg co 3 tygodnie) do pemetreksedu (500 mg/m² co 3 tygodnie) przyniosło zachęcający odsetek odpowiedzi terapeutycznych (30%), choć u trzech chorych obserwowano krwotoki 3 lub wyższego stopnia. Skojarzenie bewacyzumabu z erlotynibem było dobrze tolerowane i wykazało zachęcającą aktywność w innym badaniu I/II fazy, w którym uczestniczyli chorzy na HNSCC z nawrotem lub przerzutami.⁴⁸ W badaniu II fazy dodanie bewacyzumabu (15 mg/kg co 3 tygodnie) do stosowanej jednocześnie cisplatyny (100 mg/m² co 3 tygodnie) i radykalnej radioterapii u chorych na miejscowo zaawansowanego HNSCC przyniosło zachęcające wyniki wstępne w zakresie skuteczności leczenia oraz wykazało akceptowalny profil działań niepożądanych.⁴⁹ Podczas badania II fazy RTOG 0615 u 44 chorych na zaawansowanego raka nosowej części gardła wdrożono definitywne napromienianie skojarzone z 3 podawanymi jednocześnie kursami cisplatyny (100 mg/m²) i bewacyzumabu (15 mg/kg), po czym stosowano leczenie uzupełniające cisplatyną (80 mg/m²), fluorouracylem (1000 mg/m²/24 h) i bewacyzumabem (15 mg/kg). W porównaniu z historycznymi grupami kontrolnymi obserwowano mniej przerzutów do narządów odległych, co może przemawiać za korzystnym wpływem dodania bewacyzumabu.⁵⁰ U wielu chorych nie udało się jednak przeprowadzić pełnego leczenia założonego w protokole badania. Wyniki obecnych badań sugerują, że bewacyzumab jest dobrze tolerowany w skojarzeniu z napromienianiem lub chemioterapią, ale istnieje pewne ryzyko wystąpienia krwotoków.

DROBNOCZĄSTECzkOWE INHIBITORY VEGFR I WIELU KINAZ

Cedyranib (AZD2171, Recentin, AstraZeneca, Londyn, Wielka Brytania) jest doustnym wybiórczym inhibitorem kinazy tyrozynowej VEGFR1, VEGFR2 i VEGFR3. W badaniu przeprowadzonym z udziałem chorych na HNSCC z nawrotem lub przerzutami oraz chorych na nawrotowego niedrobnokomórkowego raka płuca (non-small cell lung cancer, NSCLC) monoterapia cedyranibem powodowała zmniejszenie masy guza średnio o 25,9% oraz częściową odpowiedź u 18% leczonych.⁵¹ Sunitynib (Sutent, Pfizer, Nowy Jork, NY) został

zarejestrowany przez FDA do leczenia chorych na raka nerki. Jest inhibitorem kinazy tyrozynowej działającym na kilka punktów uchwytu, w tym receptory VEGF, receptory płytkopochodnego czynnika wzrostu (platelet-derived growth factor, PDGF), c-kit, RET, receptor czynnika 1 stymulującego kolonie oraz flt3. W badaniu II fazy z udziałem 38 chorych na HNSCC z nawrotem lub przerzutami zastosowano monoterapię sunitynibem (37,5 mg/24 h). Obserwowano minimalną aktywność leku i poważne działania niepożądane, w tym owrzodzenia guzów położonych w skórze, powstawanie przetok oraz krwawienia.⁵² Sorafenib (Nexavar, Onyx/Bayer, Emeryville, CA) jest drobnocząsteczkowym inhibitorem wielu kinaz w tym VEGFR, PDGFR, Raf oraz c-kit, zarejestrowany przez FDA do leczenia chorych na raka nerki. W badaniu II fazy przeprowadzonym z udziałem 41 chorych na HNSCC z przerzutami lub nawrotem monoterapię sorafenibem (400 mg dwa razy na dobę) wykazała zaledwie minimalną aktywność i była dobrze tolerowana.⁵³ Pazopanib (Votrient, GlaxoSmithKline, Londyn, Wielka Brytania) jest drobnocząsteczkowym inhibitorem wielu kinaz tyrozynowych działającym na VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, c-kit i PDGFR. Podobnie jak sunitynib i sorafenib, został zarejestrowany przez FDA do leczenia chorych na raka nerki. W badaniu II fazy w grupie 33 chorych na raka nosowej części gardła z nawrotem lub przerzutami po leczeniu pazopanibem (800 mg/24 h) obserwowano odpowiedzi w 6,1% przypadków.⁵⁴ Wydaje się, że aktywność inhibitorów wielu kinaz tyrozynowych stosowanych w formie monoterapii jest niewielka w porównaniu z aktywnością cediranibu. Wandetanib (Caprelsa, AstraZeneca, Londyn, Wielka Brytania) jest doustnym receptorem kinaz tyrozynowych o działaniu ukierunkowanym na receptory VEGF i EGFR. FDA zarejestrowała lek do leczenia chorych na raka rdzeniastego tarczycy. Trwa badanie II fazy z udziałem chorych na miejscowo zaawansowanego HNSCC, oceniające następstwa dodania wandetanibu do stosowanych jednocześnie cisplatyny i radioterapii.

NIERECEPTOROWE CELE LECZENIA UKIERUNKOWANEGO

Większość prac poświęconych molekularnym punktom uchwytu leków dotyczyła receptorów błonowych. Oceniano jednak również możliwe cele terapeutyczne w dalszych etapach szlaków przemian. Kinaza 3 fosfatydiloinozytolu (PI3K) aktywuje AKT (kinazę białkową B) i reguluje wiele cząsteczek uczestniczących dalej w szlaku przekazywania sygnału, w tym mTOR.⁵⁵ Szlak PI3K/AKT/mTOR odgrywa zasadniczą rolę w apoptozie, przeżyciu komórki, transformacji, angiogenezie, inwazyjności oraz powstawaniu przerzutów.⁵⁶

Po pobudzeniu przez różne receptory sprzężone z białkiem G lub kinazy tyrozynowe receptorów (w tym EGFR, HER2, IGF-1R) PI3K katalizuje konwersję lipidowego przekaźnika fosfatydyloinozytolo-3,4-bisfosforan (PIP2) do PIP3, który umożliwia aktywację AKT. AKT jest kinazą serynowo-treoninową regulującą działanie wielu kluczowych białek uczestniczących w apoptozie (TP53, NF- κ B, fas, Bcl-2), proliferacji komórek (cyklina D1), a także progresji i angiogenezie (mTOR). Międzynarodowa współpraca laboratoriów analizujących macierze tkankowe wykazała, że aktywacja tego szlaku jest zjawiskiem powszechnie występującym w HNSCC.⁵⁶ Wyniki badań immunohistochemicznych sugerują, że uaktywnienie mTOR w przebiegu wielu nowotworów narządów głowy i szyi nie wymaga aktywacji EGFR. mTOR może być zatem aktywowany przez inne niż EGFR czynniki działające na szlaku przemian, których przydatność jako molekularnych celów terapeutycznych dla leków stosowanych w HNSCC wymaga oceny w dalszych badaniach.

XL147 (SARs 245,408, Exelixis, San Francisco, CA) jest doustnym inhibitorem PI3K, obecnie ocenianym w badaniach klinicznych. W doświadczeniu I fazy, podczas którego 19 chorych na zaawansowane nowotwory lite otrzymywało XL147, karboplatynę i paklitaksel, korzystną odpowiedź uzyskano w 2 przypadkach HNSCC.⁵⁷ Innym lekiem będącym przedmiotem badań jest peryforyna (KRX-040, Keryx, NY), doustny alkilofosfolipid hamujący aktywację AKT. W badaniu II fazy monoterapia peryforyną nie przyniosła obiektywnej odpowiedzi u żadnego z 19 chorych na HNSCC z nawrotem lub przerzutami.⁵⁸ Ewerolimus (Rad100, Affinitor, Novartis, Szwajcaria) jest doustnym inhibitorem mTOR zarejestrowanym do leczenia chorych na raka nerkowokomórkowego i chorych na zaawansowane neuroendokryne nowotwory trzustki. Ewerolimus (Torisel, Pfizer, Nowy Jork, NY) to stosowany dożylnie inhibitor mTOR, podobnie jak ewerolimus zarejestrowany do leczenia chorych na raka nerkowokomórkowego. Przydatność tych leków u chorych na HNSCC oceniano w badaniach I fazy, a obecnie są prowadzone badania II fazy.^{59,60}

Src, pierwszy ludzki onkogen, którego cechy poznano, koduje niereceptorową kinazę tyrozynową. Białka z rodziny Src mogą występować na błonach komórkowych i przekazywać sygnały z receptorów (np. EGFR) na wewnątrzkomórkowe szlaki przewodzenia sygnałów, w tym PI3K i STAT.⁶¹ Grupa czynników transkrypcyjnych STAT w warunkach fosforylacji przemieszcza się do jądra, by pośredniczyć w ekspresji genów uczestniczących w proliferacji, różnicowaniu i apoptozie komórki. Sarakatinib (AZD0530, Astra-Zeneca, Londyn, Wielka Brytania) jest doustnym inhibitorem kinazy tyrozynowej Src ocenianym obecnie

w badaniach klinicznych. Badanie II fazy, podczas którego u chorych na HNSCC z nawrotem lub przerzutami stosowano sarakatinib w monoterapii (175 mg/24 h), zakończono przedwcześnie z powodu braku odpowiedzi terapeutycznych.⁶² Dazatynib (Sprycel, BMS-354825, Bristol-Myers Squibb, Nowy Jork, NY) to doustny inhibitor kinazy tyrozynowej Src i BCR/ABL zarejestrowany do leczenia chorych na przewlekłą białaczkę szpikową. W badaniu II fazy monoterapia dazatynibem nie wykazała wyraźnej aktywności u chorych na HNSCC z nawrotem lub przerzutami.⁶³

Trwają badania genomów, podczas których wykorzystywane są takie techniki, jak sekwencjonowanie całego genomu oraz porównawcza hybrydyzacja genomów. Ich wyniki powinny pogłębić poznanie złożonych szlaków przekazywania sygnałów uczestniczących w nowotworzeniu, a także wyłonić nowe punkty uchwytu działania leków u chorych na HNSCC.^{15,64,65} W przeprowadzonych ostatnio badaniach zwrócono uwagę na receptory błonowe Notch, które mogą się okazać atrakcyjnymi z terapeutycznego punktu widzenia celami. Co ciekawe, chociaż wiadomo, że w nowotworach złośliwych Notch pełnią rolę onkogenów, w przypadku HNSCC mogą działać przeciwnowotworowo.^{64,65}

PODSUMOWANIE I KIERUNKI DALSZYCH BADAŃ

Leki o działaniu ukierunkowanym molekularnie są obecnie standardową składową leczenia chorych na HNSCC. Wśród nich jedynym zarejestrowanym przez FDA jest cetuksymab, a większość badań oceniających skuteczność leków u chorych na HNSCC skupiała się na szlaku przemian EGFR. Chociaż początkowo badania ukierunkowane na inne punkty uchwytu nie dostarczyły dotychczas dowodów umożliwiających aplikację leków do rutynowej praktyki klinicznej, pogłębiono jednak zrozumienie biologii HNSCC. Na przykład badania przyniosły informacje o skutkach stosowania leków biologicznie czynnych w monoterapii i w połączeniu z chemioterapią. Wyłączne zahamowanie czynników stymulujących progresję może jedynie przejściowo powstrzymać rozwój nowotworu, zaś uzyskanie znaczącej klinicznie odpowiedzi wymaga dodania leków letalnie uszkadzających komórki nowotworowe. Komórki stają się odporne na leczenie, częściowo dzięki wrodzonej niestabilności genomu. W celu osiągnięcia trwałej odpowiedzi może być zatem konieczne skojarzenie różnych leków o ukierunkowanym działaniu. Niewykluczone, że dalsze badania wykażą przydatność strategii polegającej na wykorzystaniu zahamowania poziomego połączonego z zahamowaniem pionowym punktów uchwytu różnych szlaków przemian, co ostatecznie skutkowałoby uzyskaniem wyleczenia. Wprawdzie wiele jest jeszcze do

odkrycia, jednak z całą pewnością leki o działaniu ukierunkowanym molekularnie staną się częścią rutynowego postępowania u chorych na HNSCC.

OSWIADCZENIA

MGF zgłasza pomoc w przeprowadzeniu badania udzieloną przez firmy Novartis i Genentech. Jest członkiem zespołu doradców firm Novartis i Boehringer-Ingelheim.

DGP zgłasza pomoc w przeprowadzeniu badania udzieloną przez firmy Novartis, Genentech, Exelixis i AstraZeneca. Jest członkiem komitetu monitorującego dane firmy Boehringer-Ingelheim.

© 2012 Elsevier Inc. All rights reserved. This article from Seminars in Radiation Radiology 2012,22:207-213 Molecular-Targeted Therapies in Head and Neck Cancer by Shyam D. Rao, Matthew G. Fury, David G. Pfister is translated and reprinted with permission of Elsevier.

PIŚMIENNICTWO

1. Hanahan D, Weinberg RA: Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell* 144:646-674, 2011.
2. Pappasyprou G, Werner JA, Dietz A: Pharmacotherapy for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *Expert Opin Pharmacother* 12:397-409, 2011.
3. Fury MG, Pfister DG: Head and neck squamous cell carcinoma, in Mendelsohn J (ed): *The Molecular Basis of Cancer*, 3rd ed. Philadelphia, PA, Saunders-Elsevier; 2008, pp 479-485.
4. Oda K, Matsuoka Y, Funahashi A, et al: A comprehensive pathway map of epidermal growth factor receptor signaling. *Mol Syst Biol* 1:2005.0010, 2005.
5. Rogers SJ, Harrington KJ, Rhys-Evans P, et al: Biological significance of c-erbB family oncogenes in head and neck cancer. *Cancer Metastasis Rev* 24:47-69, 2005.
6. Pomerantz RG, Grandis JR: The role of epidermal growth factor receptor in head and neck squamous cell carcinoma. *Curr Oncol Rep* 5:140-146, 2003.
7. Ang KK, Andrantschke NH, Milas L: Epidermal growth factor receptor and response of head-and-neck carcinoma to therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 58:959-965, 2004.
8. Pectasides E, Rampias T, Kountourakis P, et al: Comparative prognostic value of epidermal growth factor quantitative protein expression compared with FISH for head and neck squamous cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 17:2947-2954, 2011.
9. Zimmermann M, Zouhair A, Azria D, et al: The epidermal growth factor receptor (EGFR) in head and neck cancer: Its role and treatment implications. *Radiol Oncol* 1:11, 2006.
10. Loeffler-Ragg J, Witsch-Baumgartner M, Tzankov A, et al: Low incidence of mutations in EGFR kinase domain in Caucasian patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Eur J Cancer* 42:109-111, 2006.
11. Lee JW, Soung YH, Kim SY, et al: Somatic mutations of EGFR gene in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Clin Cancer Res* 11:2879-2882, 2005.
12. 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* 24:4170-4176, 2006.
13. Licitra L, Mesia R, Rivera F, et al: Evaluation of EGFR gene copy number as a predictive biomarker for the efficacy of cetuximab in combination with chemotherapy in the first-line treatment of recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: EXTREME study. *Ann Oncol* 22:1078-1087, 2011.

14. Sok JC, Coppelli FM, Thomas SM, et al: Mutant epidermal growth factor receptor (EGFRvIII) contributes to head and neck cancer growth and resistance to EGFR targeting. *Clin Cancer Res* 12:5064-5073, 2006.
15. Morris LG, Taylor BS, Bivona TG, et al: Genomic dissection of the epidermal growth factor receptor (EGFR)/PI3K pathway reveals frequent deletion of the EGFR phosphatase PTPRS in head and neck cancers. *Proc Natl Acad Sci U S A* 108:19024-19029, 2011.
16. Milas L, Mason K, Hunter N, et al: *In vivo* enhancement of tumor radioresponse by C225 anti-epidermal growth factor receptor antibody. *Clin Cancer Res* 6:701-708, 2000.
17. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al: Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 354:567-578, 2006.
18. 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 randomized trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol* 11:21-28, 2010.
19. 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. *ASCO annual meeting. J Clin Oncol* 28(15s):5534, 2010.
20. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, et al: Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med* 359:1116-1127, 2008.
21. Burtness B, Goldwasser MA, Flood W, et al: Phase III randomized trial of cisplatin plus placebo compared with cisplatin plus cetuximab in metastatic/recurrent head and neck cancer: An eastern cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol* 23:8646-8654, 2005.
22. Klinghammer K, Knödler M, Schmittl A, et al: Association of epidermal growth factor receptor polymorphism, skin toxicity, and outcome in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck receiving cetuximab-docetaxel treatment. *Clin Cancer Res* 16:304-310, 2010.
23. 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 of a new combined-modality paradigm. *J Clin Oncol* 24:1072-1078, 2006.
24. Langer C, Lee J, Patel U, 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). *ASCO annual meeting. J Clin Oncol* 26:6006, 2008.
25. Ang K, Zhang Q, Rosenthal D, 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 (HNC). *ASCO annual meeting. J Clin Oncol* 29:5500, 2011.
26. Ang KK, Harris J, Wheeler R, et al: Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 363:24-35, 2010.
27. Vermorken J, Stöhlmacher J, Davidenko I, et al: An analysis of safety in patients (pts) with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (R/M SCCHN) receiving chemotherapy (CT) with or without panitumumab (pmab) in a phase III clinical trial (SPECTRUM). *ASCO annual meeting. J Clin Oncol* 27(15s):6050, 2009.
28. Vermorken JB, Stöhlmacher J, Davidenko I, et al: Primary efficacy and safety results of SPECTRUM, a phase 3 trial in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck receiving chemotherapy with or without panitumumab. *European Society for Medical Oncology Annual Meeting*, 2010.
29. Vermorken JB, Stöhlmacher J, Oliner K, et al: Safety and Efficacy of Panitumumab (pmab) in HPV Positive (+) and HPV Negative (-) Recurrent/metastatic (R/M) Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (SCCHN): Analysis of the Phase 3 SPECTRUM Trial. *Late Breaking Abstracts. 2011 European Multidisciplinary Cancer Congress. Stockholm* 2011.
30. Machiels J, Subramanian 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 chemotherapy (ZALUTE). *ASCO annual meeting. J Clin Oncol* 28:LBA5506, 2010.
31. Babu K, Viswanath L, Reddy B, et al: An open-label, randomized, study of h-R3mAb (nimotuzumab) in patients with advanced (stage III or IVa) squamous cell carcinoma of head and neck (SCCHN): Four-year survival results from a phase IIb study. *ASCO annual meeting. J Clin Oncol* 28:5530.
32. Cohen EE, Rosen F, Stadler WM, et al: Phase II trial of ZD1839 in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 21:1980-1987, 2003.
33. 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* 27:1864-1871, 2009.
34. Argiris A, Ghebremichael M, Gilbert J, et al: A phase III randomized, placebo-controlled 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). ASCO annual meeting. *J Clin Oncol* 27:6011, 2009.
 35. Gregoire V, Hamoir M, Chen C, et al: Gefitinib plus cisplatin and radiotherapy in previously untreated head and neck squamous cell carcinoma: A phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Radiation Oncol* 100:62-69, 2011.
 36. Soulieres D, Senzer NN, Vokes EE, et al: Multicenter phase II study of erlotinib, an oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with recurrent or metastatic squamous cell cancer of the head and neck. *J Clin Oncol* 22:77-85, 2004.
 37. Hayes D, Raez L, Sharma A, et al: Multicenter randomized phase II trial of combined radiotherapy and cisplatin with or without erlotinib in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCAHN): Preliminary toxicity results. ASCO annual meeting. *J Clin Oncol* 28:5580, 2010.
 38. Yonesaka K, Zejnullahu K, Okamoto I, et al: Activation of ERBB2 signaling causes resistance to the EGFR-directed therapeutic antibody cetuximab. *Sci Transl Med* 3:99ra86, 2011.
 39. Harrington KJ, El-Hariry IA, Holford CS, et al: Phase I study of lapatinib in combination with chemoradiation in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 27:1100-1107, 2009.
 40. Harrington K, 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). ASCO annual meeting. *J Clin Oncol* 28:5505, 2010.
 41. Abidoye O, Cohen E, Wong S, et al: A phase II study of lapatinib (GW572016) in recurrent/metastatic (R/M) squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN). ASCO annual meeting. *J Clin Oncol* 24:5568, 2006.
 42. Seiwert T, Clement P, Cupissol D, et al: BIBW 2992 versus cetuximab in patients with metastatic or recurrent head and neck cancer (SCCHN) after failure of platinum-containing therapy with a cross-over period for progressing patients: Preliminary results of a randomized, open-label phase II study. ASCO annual meeting. *J Clin Oncol* 28:5501, 2010.
 43. Le Tourneau C, Winquist E, Hotte J, 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). ASCO annual meeting. *J Clin Oncol* 28:5561, 2010.
 44. Jun H, Chang M, Ko Y, et al: Clinical significance of type I insulin-like growth factor receptor and insulin-like growth factor binding protein-3 expression in squamous cell carcinoma of head and neck. ASCO annual meeting. *J Clin Oncol* 27:6036, 2006.
 45. Schmitz S, Kaminsky-Forrester M, Henry S, et al: Phase II study of figitumumab in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: GORTEC 2008-02. ASCO annual meeting. *J Clin Oncol* 28:5500, 2010.
 46. Folkman J: Tumor angiogenesis: Therapeutic implications. *N Engl J Med* 285:1182-1186, 1971.
 47. Kyzas PA, Cunha IW, Ioannidis JP: Prognostic significance of vascular endothelial growth factor immunohistochemical expression in head and neck squamous cell carcinoma: A meta-analysis. *Clin Cancer Res* 11:1434-1440, 2005.
 48. 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* 10:247-257, 2009.
 49. DG P, Lee N, Sherman E, et al: Phase II study of bevacizumab (B) plus cisplatin (C) plus intensity-modulated radiation therapy (IMRT) for locoregionally advanced head and neck squamous cell cancer (HNSCC): Preliminary results. ASCO annual meeting. *J Clin Oncol* 27(15s):6013, 2009.
 50. Lee Nany, Zhang Q, Garden A, et al: Phase II study of chemoradiation plus bevacizumab (BV) for locally/regionally advanced nasopharyngeal carcinoma (NPC): Preliminary clinical results of RTOG 0615. ASCO annual meeting. *J Clin Oncol* 29:5516, 2011.
 51. Saura C, Baselga J, Herbst R, et al: Antitumor activity of cediranib in patients with metastatic or recurrent head and neck cancer (HNC) or recurrent non-small cell lung cancer (NSCLC): An open-label exploratory study. *J Clin Oncol* 29, 2009.
 52. 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* 28:21-28, 2010.
 53. 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* 28:3330-3335, 2010.
 54. Lim W, Thng C, Toh C, et al: A phase II study of GW786034 (pazopanib) in Asian patients with recurrent/metastatic undifferentiated nasopharyngeal carcinoma. ASCO annual meeting. *J Clin Oncol* 28:5556, 2010.
 55. Yap TA, Garrett MD, Walton MI, et al: Targeting the PI3K-AKT-mTOR pathway: Progress, pitfalls, and promises. *Curr Opin Pharmacol* 8:393-412, 2008.
 56. Molinolo AA, Hewitt SM, Amornphimoltham P, et al: Dissecting the Akt/mammalian target of rapamycin signaling network: Emerging results from the head and neck cancer tissue array initiative. *Clin Cancer Res* 13:4964-4973, 2007.
 57. Traynor A, Kurzrock R, Bailey H, et al: A phase I safety and pharmacokinetic (PK) study of the PI3K inhibitor, p XL147, in SAR245408) in Combination with Paclitaxel (P) and Carboplatin (C) in Patients (pts) with Advanced Solid Tumors. ASCO Annual Meeting. *J Clin Oncol* 28:3078, 2010.
 58. Argiris A, Cohen E, Karrison T, et al: A phase II trial of perifosine, an oral alkylphospholipid, in recurrent or metastatic head and neck cancer. *Cancer Biol Ther* 5:766-770, 2006.
 59. Fury M, Sherman E, Wu N, et al: Phase I study of everolimus (E; RAD001) low-dose weekly cisplatin (C) for patients with advanced solid tumors: Preliminary results. ASCO annual meeting. *J Clin Oncol* 27:e124527, 2009.
 60. Ekshyyan O, Mills GM, Lian T, et al: Pharmacodynamic evaluation of temsirolimus in patients with newly diagnosed advanced-stage head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck* 32:1619-1628, 2010.
 61. Parsons SJ, Parsons JT: Src family kinases, key regulators of signal transduction. *Oncogene* 23:7906-7909, 2004.
 62. Fury MG, Baxi S, Shen R, et al: Phase II study of saracatinib (AZD0530) for patients with recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). *Anticancer Res* 31:249-253, 2011.
 63. Brooks HD, Glisson BS, Bekele BN, et al: Phase 2 study of dasatinib in the treatment of head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer* 117:2112-2119, 2011.
 64. Agrawal N, Frederick MJ, Pickering CR, et al: Exome sequencing of head and neck squamous cell carcinoma reveals inactivating mutations in NOTCH1. *Myers JN. Science* 333:1154-1157, 2011.
 65. Stransky N, Egloff AM, Tward AD, et al: The mutational landscape of head and neck squamous cell carcinoma. *Science* 333:1157-1160, 2011

KOMENTARZ



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

Omawiane artykuły w zwartej formie przedstawiają aktualny stan wiedzy na temat możliwości, problemów i perspektyw radykalnego skojarzonego leczenia chorych na miejscowo zaawansowane płaskonabłonkowe raki narządów głowy i szyi. Drugi z artykułów dotyczy również możliwości leczenia ukierunkowanego w przypadku nawrotów lub przerzutów odległych. Komentarz odnosi się przede wszystkim do radykalnego leczenia skojarzonego z racji wielu ważnych doniesień opublikowanych w ciągu ostatnich dwóch lat.

Postępowanie terapeutyczne u chorych na miejscowo zaawansowane raki płaskonabłonkowe narządów głowy i szyi od lat stanowi jedno z wielkich wyzwań onkologii. Tradycyjne metody leczenia, chirurgia i radioterapia, skuteczne w przypadku wczesnego zaawansowania, przynoszą wysoce niezadowolające wyniki u chorych z cechą T3-4 i/lub N2-3. Rozległe resekcje mimo dynamicznego rozwoju technik rekonstrukcyjnych często wiążą się też z niekorzystnym wynikiem czynnościowo-estetycznym przekładającym się negatywnie na jakość życia.

Największym dotychczasowym osiągnięciem niezwiązanym z postępem technologicznym w zakresie radioterapii i chirurgii była aplikacja do rutynowego stosowania jednoczesnej chemioradioterapii (cCTRT), która okazała się skuteczniejsza od wyłącznego napromieniania. Dzięki cCTRT możliwe stało się ograniczenie wskazań do okaleczających zabiegów operacyjnych, a także bardziej efektywne leczenie chorych, którzy z racji zaawansowania miejscowego nie są kandydatami do operacji. Wreszcie cCTRT okazała się skuteczniejszą od wyłącznej radioterapii metodą leczenia uzupełniającego w przypadku niekorzystnych patomorfologicznych czynników prognostycznych. Wszystkie wymienione wskazania opierają się na dowodach o najwyższym stopniu wiarygodności, czyli wynikach kilkunastu randomizowanych badań klinicznych i kilku metaanaliz.

Nie można jednak stwierdzić, że kliniczna aplikacja cCTRT rozwiązuje problem leczenia chorych na zaawansowanego miejscowo raka narządów głowy i szyi. Wyniki badań i obserwacje z rutynowej praktyki klinicznej jednoznacznie wskazują, że jest to metoda obciążona dużym ryzykiem wystąpienia nasilonych wczesnych działań niepożądanych, jak

i odległych następstw. Co prawda optymalizacja leczenia wspomagającego, w tym szczególnie zapewnianie właściwej alimentacji, przekłada się na poprawę tolerancji cCTRT, niemniej toksyczność pozostaje czynnikiem limitującym możliwości terapeutyczne metody. Warto przypomnieć, co czynią autorzy pierwszego z omawianych artykułów, że według jednego z opracowań (dotyczących, co prawda, wczesnego okresu stosowania cCTRT) odsetek wczesnych i późnych zgonów uznanych za zależne od leczenia sięgał aż 15%. Wiadomo, że korzyść z zastosowania cCTRT odnosi określona grupa chorych charakteryzujących się dobrym stopniem sprawności, prawidłowym odżywieniem oraz brakiem istotnych chorób współistniejących. Problem w tym, że bardzo wielu chorych na zaawansowane raki narządów głowy i szyi tych warunków nie spełnia. Wyniki leczenia chorych na raki bardzo zaawansowane (T4 lub N3) również trudno uznać za satysfakcjonujące.

W tej sytuacji logiczne jest poszukiwanie metod, które charakteryzowałyby się albo większą skutecznością, albo mniejszą toksycznością. Najlepsze byłoby osiągnięcie obu celów, co jednak na obecnym etapie wiedzy mimo spektakularnego postępu w zakresie biologii molekularnej wydaje się niemożliwe do zrealizowania (mam nadzieję, że do czasu). W ciągu ostatniego dziesięciolecia dwa podstawowe kierunki badań uwzględniały intensyfikację chemioterapii przez dodanie do cCTRT leczenia indukcyjnego oraz kojarzenie napromieniania lub cCTRT z lekami ukierunkowanymi molekularnie o potencjalnie mniejszej toksyczności. W obu wariantach wczesne badania przynosiły zachęcające, jeśli nie rewelacyjne, wyniki. Dodanie docetakselu do standardowego programu indukcyjnej chemioterapii (pochodna platyny + fluorouracyl) poprzedzającej cCTRT skutkowało wręcz niespotykaną w badaniach randomizowanych dotyczących raka narządów głowy i szyi poprawą mediany przeżycia całkowitego (niespełna 40 miesięcy) przy możliwej do zaakceptowania toksyczności. Wydawało się, że jesteśmy o krok od nowego złotego standardu leczenia. Pozostało jedno – udowodnienie przewagi trójlekowej indukcyjnej chemioterapii kojarzonej z cCTRT nad wyłączną cCTRT, co w świetle przytoczonych wyżej wyników mogłoby wydawać się formalnością. W tej sytuacji wielkim rozczarowaniem okazały się wyniki dwóch randomizowanych badań dotyczących tego zagadnienia (PARADIGM i DeCIDE) ogłoszone w bieżącym roku na kongresie ASCO. W żadnym z nich nie wykazano wpływu dodania do cCTRT optymalnej trójlekowej chemioterapii indukcyjnej na zmienne czasu przeżycia. Jedyne pozytywne spostrzeżenie to redukcja odsetka niepowodzeń systemowych w ramieniu indukcyjnej chemioterapii badania DeCIDE, co jednak nie przełożyło się na poprawę przeżycia.

Najlepiej poznanym punktem uchwytu leczenia ukierunkowanego w przypadku płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi jest receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR), którego szlak sygnałowy odgrywa nadzwyczaj ważną rolę w progresji nowotworu i powstawaniu oporności na leczenie. Jeśli chodzi o kojarzenie napromieniania z leczeniem ukierunkowanym przeciw EGFR, podstawę do optymizmu dawało słynne już badanie Bonnera i wsp., w którym wykazano ewidentną wyższość leczenia kojarzącego cetuksymab (przeciwciało interferujące z funkcją EGFR) i radioterapię nad wyłącznym napromienianiem, bez eskalacji zależnych od radioterapii działań niepożądanych. Kolejny krok stanowiła ocena, czy dodanie cetuksymabu do cCIRT spowoduje dalszą poprawę skuteczności leczenia. Tego zagadnienia dotyczyło zakończone niedawno badanie RTOG 0522. Również w tym przypadku wyniki ogłoszone przed rokiem na kongresie American Society of Cancer Oncology (ASCO) przyniosły rozczarowanie. Dodanie cetuksymabu nie zwiększyło skuteczności cCIRT, a w przeciwieństwie do wyników badania Bonnera i wsp. stwierdzono nasilenie zależnych od napromieniania działań niepożądanych. Na tegorocznym kongresie ASCO ogłoszono ponadto negatywne wyniki dwóch kolejnych badań dotyczących kojarzenia cCIRT z leczeniem ukierunkowanym. Było to randomizowane badanie II fazy CONCERT-1, w którym cCIRT kojarzono z panitumumabem, innym przeciwciałem hamującym aktywność EGFR, oraz badanie fazy III, w którym z kolei cCIRT podawano łącznie z erlotynibem, drobnocząsteczkowym inhibitorem kinazy tyrozynowej EGFR. Negatywne wyniki przyniosło także opublikowane przed niespełna rokiem badanie FULCRUM dotyczące kojarzenia cCIRT z gefitynibem w różnych sekwencjach.

Jakie są przyczyny całej serii niepowodzeń badań klinicznych dotyczących indukcyjnej chemioterapii i leczenia interferującego z funkcją EGFR? Jedną z nich wydaje się wspólna. Otóż we wszystkich wymienionych doświadczeniach (może poza badaniem FULCRUM) w analizowanych ramionach leczenia uzyskiwano doskonałe wyniki, a stwierdzane odsetki zmiennych przeżycia były wyraźnie lepsze od obserwowanych we wcześniejszych badaniach porównujących cCIRT z wyłączną radioterapią. Przyczyną tego zjawiska jest prawdopodobnie to, że optymalizacji uległy metody realizowania cCIRT, a ponadto do leczenia kwalifikowano chorych o adekwatnej charakterystyce. W tej sytuacji wyłączna cCIRT wydaje się metodą o korzystniejszym indeksie terapeutycznym, niż można było przypuszczać choćby 10 lat temu. Z drugiej strony do tej pory nie określono czynników przepowiadających odniesienie korzyści dzięki intensyfikacji chemioterapii (kryteria włączenia do badania DeCIDE obejmowały chorych z cechą N2-3, u których indukcyjna chemioterapia z teoretycznego punktu widzenia wydaje się szczególnie uza-

sadniona), co dotyczy także leczenia ukierunkowanego. Na przykład nasilenie immunoreaktywności EGFR ma udowodnione negatywne znaczenie prognostyczne, ale nie koreluje z odpowiedzią na leki interferujące z funkcją EGFR. Zaburzenia molekularne, przydatne w tym zakresie u chorych na raka jelita grubego lub niedrobnokomórkowego raka płuca, w przypadku płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi nie mają żadnego znaczenia.

Problemem jest zapewne oporność na leczenie ukierunkowane przeciw EGFR. Po zahamowaniu szlaku sygnałowego związanego z tym receptorem może dochodzić do aktywacji innych, alternatywnych szlaków przekazywania sygnałów. W komórkach raka płaskonabłonkowego narządów głowy i szyi może też występować ekspresja wariantu III EGFR (EGFRvIII) pozbawionego domeny zewnątrzkomórkowej receptora, stanowiącej punkt uchwytu dla przeciwciał. Te zjawiska stanowią przesłankę do analizowania koncepcji hamowania więcej niż jednego punktu uchwytu przez zastosowanie choćby inhibitorów dwóch kinaz z rodziny HER (lapatynib, afatynib) lub inhibitorów wielokinazowych. Niektóre wcześniejsze badania poświęcone temu zagadnieniu przyniosły zachęcające wyniki (lapatynib + cCIRT).

Podsumowując zagadnienia leczenia radykalnego chorych na zaawansowane raki płaskonabłonkowe narządów głowy i szyi, trzeba jednoznacznie stwierdzić, że mimo wielkich nadziei na szybki postęp granicę możliwości terapeutycznych wyznacza nadal jednoczesna chemioradioterapia, niezależnie od wszystkich swoich niedoskonałości. Wydaje się, co może zbyt delikatnie sugerują autorzy obu artykułów, że oprócz poszukiwania nowych punktów uchwytu leczenia ukierunkowanego, których nota bene nie brakuje, nadzwyczaj ważnym zadaniem jest indywidualizacja doboru postępowania terapeutycznego zależnie od charakterystyki nowotworu i chorego. W docelowym wariancie powinny zostać określone czynniki, także molekularne, które determinowałyby wybór leczenia gwarantującego w danym przypadku najlepszy efekt przeciwnowotworowy przy jak najmniejszym ryzyku wystąpienia nasilonych działań niepożądanych. Pierwszym pozytywnym sygnałem jest udowodnienie w ciągu ostatnich lat odmienności klinicznej raka ustnej części gardła zależnego od zakażenia wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV). Ten charakteryzujący się większą podatnością na leczenie i lepszym rokowaniem nowotwór już w tej chwili jest uważany za odmienną od pozostałych raków płaskonabłonkowych narządów głowy i szyi jednostkę chorobową. Koincydencja z zakażeniem HPV została zaakceptowana jako niezależny czynnik uwzględniany w nowej klasyfikacji rzyka raka ustnej części gardła. Co ciekawe, na kongresie ASCO w 2009 r. Pajares i wsp. przedstawili wyniki pilotażowego badania, które sugerują, że w rakach HPV-zależnych skuteczność kojarzenia radioterapii i cetuksymabu jest wyraźnie więk-

sza niż skuteczność cCTRT. W następstwie tych spostrzeżeń rozpoczęto randomizowane badanie RTOG 1016, w którym chorzy na HPV-zależnego raka ustnej części gardła są losowo przydzielani do radioterapii kojarzonej z cetuksymabem (ramię eksperymentalne) lub klasycznej cCTRT. Głównym punktem końcowym badania jest ocena, czy obarczone mniejszą toksycznością leczenie w lepiej rokującej populacji będzie równie skuteczne jak cCTRT. Prowadzone są ponadto badania II fazy dotyczące deeskalacji całkowitej dawki napromieniania w przypadku raków HPV-zależnych. Niewątpliwie odkrycia dotyczące znaczenia zakażenia HPV (omówione w innym artykule zamieszczonym w tym numerze „Onkologii po Dyplomie”) są nadzwyczaj ważne i w pewnym stopniu łagodzą rozczarowanie powodowane wynikami ostatnich badań randomizowanych u chorych na raki narządów głowy i szyi.

Nadal trwają i trwać będą badania dotyczące innych niż EGFR punktów uchwytu leczenia ukierunkowanego. Zostały one omówione w drugiej części artykułu Rao i wsp. Choć żaden z nowych leków nie został jeszcze zaakceptowany do rutynowej praktyki, prowadzone badania systematycznie rozszerzają wiedzę na temat biologii raka płaskonabłonkowego narządów głowy i szyi, co prędzej czy później powinno zaowocować osiągnięciem rzeczywistego postępu w leczeniu.