

Problemy związane z kojarzeniem chemioterapii i leczenia ukierunkowanego molekularnie z radioterapią u chorych na miejscowo zaawansowanego raka płaskonabłonkowego narządów głowy i szyi

Shanthi Marur, Arlene A. Forastiere

Current Opinion in Oncology 2010, 22: 206-211.

Dr Marur,

Department of Oncology,
The Sidney Kimmel Comprehensive
Cancer Center at Johns Hopkins,
Baltimore, Maryland,
Stany Zjednoczone.

Dr Forastiere,

Department of Oncology,
The Sidney Kimmel Comprehensive
Cancer Center at Johns Hopkins,
Baltimore, Maryland,
Stany Zjednoczone.

Adres do korespondencji:

Shanti Marur, MD,
Assistant Professor,
Bunting-Blaustein CRB1,
Room G92, 1650 Orleans Street,
Baltimore, MD 21231-1000, USA;
e-mail: smarur@jhmi.edu

CEL PRACY

W ostatnich latach nastąpił znaczny postęp w zakresie radykalnego leczenia chorych na miejscowo zaawansowanego raka płaskonabłonkowego narządów głowy i szyi. Ustalono wskazania do radiochemioterapii (chemoradiation, CRT) stosowanej jako standardowa metoda postępowania. W tym samym czasie udoskonalono również każdą z metod leczenia. Zaadaptowano do praktyki klinicznej radioterapię z modulowaną intensywnością wiązki, optymalizowano sekwencyjną chemioterapię oraz wprowadzono skojarzone leczenie o ukierunkowanym działaniu. Nowe metody stwarzają jednak pewne trudności w rutynowej praktyce klinicznej. Przeanalizowano niektóre z nowych strategii wykorzystywanych w leczeniu chorych na raka płaskonabłonkowego narządów głowy i szyi, zwłaszcza wprowadzenie leków o działaniu biologicznym, a także niektóre problemy związane z postępowaniem w tej dziedzinie.

OSTATNIE ODKRYCIA

Autorzy wielu przeprowadzonych ostatnio badań klinicznych skupili się na ograniczeniu niekorzystnych następstw jednoczesnej CRT, zwłaszcza wczesnych działań niepożądanych, nieprzestrzegania zasad leczenia oraz potencjalnych późnych skutków wpływających negatywnie na jakość życia i funkcjonowanie. Zainteresowanie biologicznymi czynnikami promieniowrażliwymi przyczyniło się do podjęcia badań oceniających nowe metody skojarzonego leczenia, takie jak np. jednoczesne podawanie inhibitorów naskórkowego czynnika wzrostu i CRT. Mogą się one przyczynić do wydłużenia przeżycia całkowitego oraz zmniejszenia częstości powstawania nawrotów loko-regionalnych.

PODSUMOWANIE

Leczenie skojarzone stwarza nadzieję na uzyskanie lepszych wyników u chorych na raki płaskonabłonkowe narządów głowy i szyi, zarówno rozwijające się pod wpływem zakażenia wirusem brodawczaka ludzkiego, jak i niezależne od tego zakażenia. Wprowadzenie do CRT napromieniania z modulowaną intensywnością wiązki oraz leków o działaniu biologicznym może ograniczyć niektóre niekorzystne następstwa tradycyjnej radioterapii i CRT. Pozostaje wprawdzie wiele wyzwań, zwiększają się jednak stale możliwości poprawienia przeżycia i zmniejszenia toksyczności dzięki doborowi metod leczenia na podstawie stratyfikacji ryzyka i rokowniczych markerów biologicznych.

SŁOWA KLUCZOWE

inhibitor receptora naskórkowego czynnika wzrostu, radiochemioterapia, receptor naskórkowego czynnika wzrostu, rak płaskonabłonkowy narządów głowy i szyi, radioterapia z modulowaną intensywnością wiązki, czynnik wzrostu śródbłonka naczyń

WPROWADZENIE

Wiedza na temat raka płaskonabłonkowego narządów głowy i szyi (head and neck squamous cell cancer, HNSCC) szybko się zmienia z powodu odmiennego podejścia do epidemiologii tego nowotworu, niezależniającej jego rozwój wyłącznie od palenia tytoniu i nadużywania alkoholu, a także dzięki wprowadzeniu leków o działaniu biologicznym i postępowaniu w napromienianiu. Podejście kliniczne zmieniło się zwłaszcza po ujawnieniu roli zakażenia wirusem brodawczaka ludzkiego (human papilloma virus, HPV)^{1*} i receptora naskórkowego czynnika wzrostu (epidermal growth factor receptor, EGFR)^{2**} jako czynników rokowniczych. Obecnie zainteresowanie skupia się na możliwościach doboru leczenia na podstawie stratyfikacji czynników ryzyka, a w badaniach ocenia się możliwość zmniejszenia całkowitej dawki napromieniania u chorych na nowotwory zależne od zakażenia HPV. Ponadto zarówno u chorych na HNSCC związane, jak i niezwiązane z zakażeniem HPV, do postępowania radykalnego włącza się leki o działaniu biologicznym.

Standardową metodą leczenia chorych na miejscowo zaawansowane HNSCC jest obecnie jednoczesna radiochemioterapia (CRT). Polega ona zwykle na podaniu dużych dawek cisplatyny łącznie z napromienianiem.^{3**} Co ważne, w uaktualnionej metaanalizie 93 badań, w tym 24 niedawno opublikowanych, poświęconych CRT, a przeprowadzonych z udziałem 17 346 chorych, wykazano korzystny wpływ CRT na przeżycie całkowite (overall survival, OS) w porównaniu z wyłączeniem napromieniania, przy czym wartość bezwzględna różnicy wyniosła 6,5%.^{4**} Przyczyną tak korzystnego wpływu jest głównie znaczne zwiększenie częstości wyleczeń loko-regionalnych, natomiast oddziaływanie na przerzuty odległe tej metody jest zaledwie nieznaczne. Ponadto cytowana analiza ujawniła nieznamiennie korzystny wpływ na przeżycie chorych w wieku powyżej 70 lat i nie wykazała różnic między oddziaływaniem schematów CRT opartych na pochodnych platyny a wpływem programów opartych na pochodnych platyny i 5-fluorouracylu (5FU). Do 2006 r. nie opisywano korzyści wynikających ze stosowania cetuksymabu, przeciwciała monoklonalnego przeciw EGFR, podawanego jako lek promieniowrażliwiający. Korzyści wynikające z takiego postępowania potwierdza jedynie pojedyncze randomizowane badanie typu proof-of-principle z grupą kontrolną. Z tego powodu korelacja tych obserwacji ze spostrzeżeniami wynikającymi z metaanalizy dotyczącej CRT jest nieznana. W wielu randomizowanych badaniach z grupą kontrolną wykazano wprawdzie znaczącą poprawę klinicznych i dotyczących przeżycia wyników po CRT, postępowanie takie wymaga jednak rozwiązania kilku ważnych problemów. Najważniejsze z nich to tolerancja leczenia i przestrzeganie zasad protokołu, zwłaszcza u chorych w podeszłym wieku, obciążonych wieloma schorzeniami współistniejącymi lub będących w złym stopniu sprawności. W celu poprawie-

nia tolerancji i przestrzegania zasad leczenia lekarze często zastępują podanie dużej dawki cisplatyny raz na trzy tygodnie cotygodniowym dawkowaniem cisplatyny lub karboplatyny. Inną alternatywą jest stosowanie cetuksymabu u chorych, którzy nie mogą otrzymywać cisplatyny łącznie z napromienianiem. Nigdy dotąd nie przeprowadzono jednak badania III fazy porównującego bezpośrednio takie postępowanie ze standardowym kojarzeniem cisplatyny w dużych dawkach z napromienianiem.

Obecnie najważniejszym zadaniem jest opracowanie strategii, które zmniejszą częstość loko-regionalnych niepowodzeń leczenia, poprawią przeżycie, a jednocześnie nie nasilą wczesnych ani późnych działań niepożądanych. Nasuwają się pytania, czy skojarzenie leków promieniowrażliwiających lub modyfikujących działanie promieniowania, takich jak inhibitory EGFR lub inhibitory receptora czynnika wzrostu śródbłonka naczyń (vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR), ze znanymi lekami cytotoksycznymi i radioterapią o modulowanej intensywności wiązki (intensity-modulated radiation therapy, IMRT) poprawi wyniki w zakresie przeżycia, czy będzie lepiej tolerowane i spowoduje mniej odległych następstw niż jednoczesne stosowanie dużej dawki cisplatyny i konwencjonalnej radioterapii, a także, czy przyniesie większą korzyść niż tradycyjna CRT. Ponadto ważne jest rozstrzygnięcie, czy takie postępowanie można prowadzić na właściwym poziomie poza głównymi ośrodkami zajmującymi się leczeniem chorych z powodu nowotworów narządów głowy i szyi.

RADIOTERAPIA I LEKI UKIERUNKOWANE PRZECIW EGFR STOSOWANE U CHORYCH NA HNSCC

Odkrycie nadekspresji EGFR w ponad 90% HNSCC uczyniło ten receptor atrakcyjnym punktem uchwytu działania leków ukierunkowanych molekularnie. Ekspresja EGFR jest czynnikiem rokowniczym przeżycia chorych na HNSCC. Opisano też markery pozwalające przewidzieć odpowiedź na leczenie ukierunkowane przeciw EGFR.^{2**} Mechanizm działania leków z tej grupy jest inny od działania leków cytotoksycznych, zatem ich skojarzenie powinno przynieść korzyść na zasadzie efektu addytywnego, przy bardzo ograniczonym nakładaniu się działań niepożądanych. Poniżej przeanalizowano kilka metod postępowania dotyczących łączenia inhibitorów EGFR z radioterapią.

Przeciwciała monoklonalne skierowane przeciw EGFR i radioterapia w leczeniu chorych na HNSCC

Cetuksymab jest chimerycznym przeciwciałem monoklonalnym o działaniu ukierunkowanym przeciw EGFR. Wykazano jego aktywność przeciwnowotworową w skojarzeniu z radioterapią w radykalnym leczeniu chorych na HNSCC z przerzutami lub nawrotowe.^{5,6**} W przełomowym randomizowanym badaniu klinicznym III fazy Bonner i wsp.⁵ porównali wyłączną radioterapię

z napromienianiem skojarzonym z cetuksymabem w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowane nowotwory krtani oraz krtaniowej i ustnej części gardła. Wstępne wyniki tego badania wykazały znamienne statystycznie korzystny wpływ na przeżycie wynikający z dodania cetuksymabu do radioterapii. Obserwacje te przyczyniły się do zarejestrowania przez Food and Drug Administration (FDA) cetuksymabu do leczenia chorych na HNSCC jednocześnie z napromienianiem. Po 5 latach obserwacji korzystny wpływ na przeżycie utrzymał się (iloraz zagrożeń 0,73, 95% przedział ufności [PU] 0,56-0,95, $p=0,018$).⁷ Odsetki przeżycia pięcioletniego w grupie cetuksymabu z radioterapią i w grupie wyłącznej radioterapii wyniosły odpowiednio 45,6 i 36,4%. W badaniu tym zwrócono również uwagę na zależność między poprawą OS a wystąpieniem wysypki trądzikopodobnej co najmniej 2 stopnia pod wpływem działania cetuksymabu (w porównaniu z chorymi bez wysypki lub z wysypką trądzikopodobną 1 stopnia, iloraz zagrożeń 0,49, 95% PU 0,34-0,72, $p=0,002$). Analiza podgrup wykazała jednak mniejszą całkowitą korzyść odnoszoną przez chorych w wieku powyżej 65 lat i ocenionych na 60-80 punktów w skali sprawności Karnofsky'ego. Wyniki te wywarły wprawdzie duże wrażenie w środowisku onkologów zajmujących się nowotworami narządów głowy i szyi, nadal jednak trudność sprawia ich wykorzystanie w praktyce klinicznej, ponieważ chorych należących do grupy kontrolnej tego badania nie leczono standardowo, tj. chemioterapią opartą na cisplatynie w połączeniu z radioterapią. Ponadto chorych na nowotwory umiejscowione w jednej z trzech okolic, spełniających warunki uczestnictwa w badaniu, nie podzielono na podgrupy w zależności od resekcyjności nowotworu, natomiast stosowano trzy schematy dawkowania i frakcjonowania napromieniania. Analiza podgrup sugerowała, że wpływ leczenia na przeżycie był ograniczony do chorych na pierwotne nowotwory ustnej części gardła oraz chorych leczonych frakcjonowaniem przyspieszonym metodą concomitant boost. Jest to ważne badanie ukazujące pewne zasadnicze kierunki, ale wskazanie chorych mających największą szansę na odniesienie korzyści z leczenia cetuksymabem oraz włączenie przeciwciał przeciw EGFR do istniejących strategii radiochemioterapii bez nasilenia wczesnych i późnych działań niepożądanych wymaga przeprowadzenia dalszych doświadczeń.

Promieniowanie jonizujące aktywuje szlak sygnałowy zależny od EGFR. W modelach przedklinicznych wykazano, że łączna ekspozycja na cetuksymab, cisplatynę i napromienianie wywiera wpływ co najmniej addytywny. Zhang i wsp.⁸ stwierdzili, że w miarę zwiększania dawki cetuksymabu w warunkach *in vitro* stale nasila się cytotoksyczny wpływ leczenia skojarzonego. W liniach komórkowych z nasiloną fosforylacją EGFR w odpowiedzi na napromienianie obserwowano aktywację szlaku sygnałowego, skutecznie hamowaną przez cisplatynę i skojarzenie cisplatyny z cetuksymabem. Sugeruje to, że stopień fosforylacji EGFR i przekazywanie sygnału wpły-

wają na odpowiedź na działanie leków hamujących EGFR, takich jak cetuksymab. Podobnie jak dla większości schematów terapeutycznych o ukierunkowanym działaniu, optymalizację leczenia skojarzeniem cetuksymabu z CRT ułatwiłoby wyłonienie molekularnych markerów przepowiadających odpowiedź terapeutyczną.

Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) przeprowadziła dwa badania II fazy oceniające wykonalność kojarzenia cetuksymabu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i napromienianiem. W badaniu E3303⁹ uczestniczyli chorzy na nieresekcyjne miejscowo zaawansowane HNSCC, a w badaniu E2303¹⁰ chorzy na resekcyjne HNSCC, których pierwotnie nie operowano. Wyniki wstępne obu badań przedstawiono w formie streszczeń. Stwierdzono zadowalającą tolerancję schematów i zachęcającą skuteczność. W badaniu ECOG 3303 uczestniczyło 69 chorych na nieresekcyjne HNSCC. Oceniany schemat składał się z cetuksymabu w dawce 400 mg/m² podawanego w dniu 1, a następnie w dawce 250 mg/m² co tydzień, skojarzonego z napromienianiem (dawką 70 Gy/2 Gy/24 h x 7 tygodni), poczynając od dnia 15 oraz cisplatyną w dawce 75 mg/m² podawaną w dniach 15, 36 i 57.⁹ U chorych, u których nie stwierdzono progresji nowotworu ani niedopuszczalnych działań niepożądanych, cotygodniową dawkę podtrzymującą cetuksymabu utrzymywano przez pół roku. Wśród 61 chorych nadających się do oceny 87% otrzymało pełną zaplanowaną dawkę cetuksymabu przed rozpoczęciem CRT, a następnie w trakcie jej stosowania, 74% otrzymało wszystkie trzy dawki cisplatyny, a 93% otrzymało co najmniej dwie dawki. Odsetek całkowitych odpowiedzi (complete response, CR) wyniósł 23%, zaś częściowych odpowiedzi (partial response, PR) 25%. Chociaż są to zachęcające wyniki, określenie punktów końcowych, takich jak loko-regionalne wyleczenie nowotworu oraz przeżycie wymaga dłuższego czasu obserwacji. Co ważne, w trakcie obu badań ECOG prowadzono korelacyjne badania tkanek, mające na celu wyłonienie markerów biologicznych pozwalających przewidzieć odpowiedź na leczenie.

Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) zakończyła rekrutację ponad 700 chorych do badania III fazy RTOG 0522 porównującego jednoczesną radiochemioterapię opartą na cisplatynie ze schematem łączącym cisplatynę z cetuksymabem i radioterapią.¹¹ Podstawowy schemat zastosowany w kontrolnym i doświadczalnym ramieniu badania zawierał cisplatynę w dużej dawce wynoszącej 100 mg/m² podawaną w 1 i 22 dniu oraz przyspieszoną frakcjonowaną radioterapię z eskalacją dawki. Wyniki dotyczące miejscowego wyleczenia nowotworu oraz przeżycia będą dostępne dopiero za kilka lat.

Panitumumab, w pełni humanizowane przeciwciało monoklonalne klasy IgG2 o działaniu ukierunkowanym przeciw EGFR, hamuje indukowaną przez ligand fosforylację receptora. W badaniach przedklinicznych wykazano,

że panitumumab nasila proces apoptozy oraz uszkodzenia DNA wywołane przez promieniowanie jonizujące, hamuje też indukowaną napromienianiem aktywację EGFR, co sprawia, że jest skutecznym lekiem promieniouwrażliwiającym.^{12•} W badaniu klinicznym I fazy chorym na HNSCC podawano karboplatynę z paklitaksellem i panitumumabem oraz IMRT. Stwierdzono dobrą tolerancję leczenia, a główne zależne od napromieniania działania niepożądane były podobne do obserwowanych po leczeniu innymi schematami CRT. Nie stwierdzono późnych działań niepożądanych 3 ani 4 stopnia. W porównaniu z opisywanymi wcześniej skutkami leczenia łączącego standardowo frakcjonowaną radioterapię z cisplatyną obserwowano niewielką utratę masy ciała i rzadszą konieczność żywienia przez zgłębnik żołądkowy wprowadzony przezskórnie.^{13••,14} Posługując się Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST), odsetek CR w zakresie guza pierwotnego oceniono na 69%, zaś całkowity wskaźnik odpowiedzi (overall response rate, ORR) na 100% (CR+PR). Po okresie obserwacji, którego mediana wyniosła 21 miesięcy, 18 spośród 19 chorych (95%) żyło bez objawów nowotworu. Większość uczestników tego niewielkiego badania oceniającego wykonalność metody stanowili chorzy na raka ustnej części gardła, z których 57% było zakażonych HPV 16. Te zachęcające wyniki uzyskane w swoistej grupie chorych na HNSCC muszą zostać potwierdzone w dalszych badaniach.

RADIOTERAPIA I LEKI UKIERUNKOWANE PRZECIW EGFR U CHORYCH NA HNSCC ZALEŻNEGO OD ZAKAŻENIA HPV

Wskazanie podgrupy chorych na raka ustnej części gardła związanego z zakażeniem HPV stało się nowym wyzwaniem w leczeniu chorych z powodu HNSCC.^{15••} Raki płaskonabłonkowe narządów głowy i szyi z towarzyszącym zakażeniem HPV cechuje odmienna biologia i inna charakterystyka chorych. Są one coraz częstsze zarówno w Stanach Zjednoczonych, jak i w Europie. Klinicznie są to zwykle ograniczone wielkościami ogniska pierwotne z towarzyszącymi powiększonymi węzłami chłonnymi zmienionymi torbielowato. Raki tego typu występują na ogół u osób w wieku 40-55 lat, częściej u mężczyzn, niepalących tytoniu i nienadużywających alkoholu, głównie rasy białej. Molekularne cechy tych nowotworów są odmienne od cech HNSCC u palących tytoń, obserwuje się bowiem dysregulację TP53, inaktywację szlaku przemian Rb i pobudzenie szlaku TP16. Zmieniona wydaje się też ekspresja innych markerów biologicznych, w tym EGFR, VEGF i β -kateniny. Co ważne, nowotwory zależne od HPV są wrażliwsze na radioterapię^{16•} i chemioterapię.^{17••} Rzeczywiście, w porównaniu z HNSCC niezwiązanymi z zakażeniem HPV wyniki dotyczące OS i 3-letniego przeżycia bez progresji nowotworu są znakomite, co sugeruje, że cho-

rzy na HNSCC zależne od HPV otrzymują zbyt duże dawki promieniowania i CRT. Z tego powodu w badaniach skupiono się na zmniejszeniu dawek napromieniania, zastosowaniu alternatywnych dawek cisplatyny i podawaniu leków o działaniu biologicznym oraz środków promieniouwrażliwiających.

Kumar i wsp.^{18••} wykazali złożoność tego podtypu HNSCC. W grupie 50 chorych na nowotwory ustnej części gardła i z dodatnim mianem HPV 16 stwierdzili oni korelację między ekspresją EGFR, TP16, bcl-xL, TP53 i mianem HPV a odpowiedzią na chemioterapię indukcyjną lub CRT. Obserwowano wyraźną korelację między niewielką ekspresją EGFR i nasiloną ekspresją TP16 a lepszym klinicznym wynikiem leczenia, w przeciwieństwie do wyników osiągniętych u chorych ze znaczną ekspresją EGFR i niewielkim mianem HPV lub znaczną ekspresją EGFR i małą ekspresją TP16. W analizie tej brano pod uwagę wiek i płeć chorych, palenie lub niepalenie tytoniu, loko-regionalny stopień zaawansowania nowotworu, a także umiejscowienie ogniska pierwotnego. Kolejne badania o podobnym charakterze pozwolą wskazać podgrupę chorych na raka ustnej części gardła z dodatnim mianem HPV, u których korzystne byłoby zastosowanie inhibitorów EGFR i innych leków o działaniu ukierunkowanym molekularnie.

RADIOTERAPIA I LEKI UKIERUNKOWANE PRZECIW VEGF U CHORYCH NA HNSCC

Angiogeneza i neowaskularyzacja odgrywają ważną rolę w procesach rozplemu nowotworu, naciekania oraz migracji jego komórek. Czynnikiem angiogennym o zasadniczym znaczeniu jest VEGF-A.^{19•} W przebiegu HNSCC stężenia białka VEGF-A wykrywane metodą ELISA korelują ze stopniem zaawansowania nowotworu w ognisku pierwotnym i węzłach chłonnych, jego złym zróżnicowaniem, częstszymi nawrotami choroby i krótszym OS.^{19•,20} Cechy te sprawiają, że VEGF staje się kolejnym atrakcyjnym punktem uchwytu dla leków stosowanych u chorych na HNSCC.

Inhibitory VEGF i EGFR w skojarzeniu z radioterapią

Receptor naskórkowego czynnika wzrostu i indukowany niedotlenieniem czynnik 1 (hypoxia-inducible factor-1, HIF-1) regulują aktywność VEGF-A.²¹ Przeciwciała monoklonalne ukierunkowane przeciw EGFR mają właściwości antyangiogenne i w warunkach *in vivo* w modelach przedklinicznych zmniejszają ekspresję VEGF. Ekspozycja na inhibitory EGFR powoduje hamowanie VEGF i zmniejszenie gęstości patologicznych naczyń krwionośnych.²³ W jednym z badań wykazano, że oporność na inhibitory EGFR zależała od zwiększenia ekspresji VEGF.²³ Spostrzeżenie to stało się podstawą do przeprowadzenia badania, podczas którego zastosowano dwa rodzaje inhibitorów, przeciw EGFR i VEGFR-2,

w celu przełamania oporności na działanie cetuksymabu w modelach HNSCC *in vivo*.²⁴

Bozec i wsp.²⁵ oceniali wpływ na linie komórkowe HNSCC dodania bewacyzumabu, przeciwciała monoklonalnego przeciw VEGF, do erlotynibu i radioterapii. Stosowana wyłącznie radioterapia wyraźnie i bardzo znacznie ($p < 0,001$) pobudzała angiogenezę nowotworu, o czym świadczyły wyniki znakowania śródbłonna w kierunku VEGFR-2. Natomiast jednoczesne podanie leków powodowało w wyniku sumowania się działań silne i znamienne zmniejszenie znakowania oraz wyraźne zahamowanie wzrostu obcogatunkowych przeszczepów nowotworów. Dodanie radioterapii najsilniej hamowało wzrost nowotworu (85%, $p < 0,0004$ w porównaniu z grupą kontrolną, $p < 0,0001$ w porównaniu z radioterapią, $p = 0,02$ w porównaniu z bewacyzumabem z erlotynibem). Skojarzenie bewacyzumabu z erlotynibem i radioterapią znacząco zmniejszyło całkowitą liczbę węzłów chłonnych z przerzutami rozpoznanymi w badaniu histopatologicznym. Owe zachęcające wyniki uzyskane w modelach zwierzęcych uzasadniają zastosowanie metody w badaniu klinicznym.

Bewacyzumab z sunitynibem i radioterapią

W kolejnym badaniu Bozec i wsp.²⁶ oceniali skuteczność przeciwnowotworową leku przeciwangiogenego sunitynibu, doustnego inhibitora kinazy tyrozynowej, działającego na wiele punktów uchwytu, w tym receptor 1 VEGF, receptor 2 VEGF i receptor 3 VEGF. Linie komórkowe HNSCC poddano działaniu sunitynibu, cetuksymabu i radioterapii, pojedynczo oraz w skojarzeniach. Ani sunitynib, ani radioterapia zastosowane wyłącznie nie wywarły znaczącego wpływu na rozplem komórek nowotworowych ani ich różnicowanie w modelach przeszczepionych ortotopowo obcogatunkowych nowotworów narządów głowy i szyi. Natomiast cetuksymab podawany wyłącznie oraz w połączeniu z sunitynibem znamienne zmniejszał rozplem komórek (w porównaniu z grupą kontrolną odpowiednio $p < 0,001$ i $p < 0,01$), zaś skojarzenie trzech metod leczenia, tj. sunitynibu, cetuksymabu i radioterapii, najwyraźniej hamowało wzrost nowotworu. Sunitynib stosowany wyłącznie lub wraz z cetuksymabem powodował znaczące zmniejszenie liczby naczyń krwionośnych zarówno w centralnej części ogniska nowotworu, jak i na jego obwodzie. Tymczasem radioterapia wydaje się zwiększać (choć nieznacznie) liczbę naczyń krwionośnych w centrum i na obwodzie guza.

Przedstawione dwa badania przedkliniczne uzasadniają konieczność oceny skojarzenia radioterapii z lekami ukierunkowanymi przeciw EGFR i VEGFR w prospektywnych badaniach klinicznych. Sumowanie się działań i całkowita eradykacja nowotworu, bez użycia leków cytotoksycznych, może uczynić to skojarzenie lepiej tolerowanym i skuteczniejszym od dotychczas stosowanych metod.

RADIOTERAPIA I LEKI UKIERUNKOWANE PRZECIW ErbB2 U CHORYCH NA HNSCC

VEGF i EGFR nie są jedynymi czynnikami wzrostu, które wykazują nadekspresję w komórkach nowotworowych. W HNSCC obserwuje się również dużą ekspresję ErbB2, która podobnie jak aktywacja EGFR wpływa na oporność nowotworu na chemioterapię i radioterapię.²⁷ Zahamowanie ErbB2 może zatem również uwrażliwiać na działanie promieniowania, a przez to zwiększać skuteczność radioterapii.

Lapatynib jest nowym wybiórczym inhibitorem kinazy tyrozynowej zarówno EGFR, jak i ErbB2, wykazującym aktywność przeciwnowotworową wobec guzów litych. Harrington i wsp.²⁸ oceniali wpływ leczenia lapatynibem w połączeniu z cisplatyną i radioterapią w badaniu I fazy z udziałem chorych na HNSCC. Lapatynib podawano doustnie w jednej z trzech dawek: 500, 1000 lub 1500 mg raz na dobę. Na tydzień przed rozpoczęciem CRT lapatynib stosowano wyłącznie. Następnie włączano radioterapię podawaną w dawkach frakcyjnych po 2 Gy przez 5 dni w tygodniu, do osiągnięcia łącznej dawki wynoszącej 66-70 Gy. Cisplatynę podawano w dawce 100 mg/m² w 1, 22 i 43 dniu radioterapii.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były popromienne zapalenie błon śluzowych (87%) oraz popromienne zapalenie skóry (81%). W grupie 17 chorych, którzy otrzymali dawkę zalecaną podczas badania II fazy (tj. 1500 mg), wartość ORR wyniosła 65%. Uzyskane wyniki wskazują, że lapatynib w dawce 1500 mg/24 h, stosowany z CRT, jest dobrze tolerowany przez chorych na HNSCC, co zachęca do podjęcia badań II i III fazy.

PODSUMOWANIE

Nadal wiele niewiadomych wiąże się z kojarzeniem leków o działaniu molekularnym z lekami cytotoksycznymi i radioterapią, co dotyczy zwłaszcza rzeczywistych punktów uchwytu leczenia, ukierunkowania leczenia na dwa punkty uchwytu w celu przezwyciężenia oporności na lek oddziałujący na pojedynczy cel, wyłonienia grup chorych, którym takie postępowanie przyniosłoby korzyść, a także wyodrębnienia markerów pozwalających przewidzieć odpowiedź na leczenie. Wyniki badań przedklinicznych i klinicznych oceniających przydatność skojarzenia leczenia ukierunkowanego z radioterapią są zachęcające i warto kontynuować dalsze prace w tym kierunku. Badania markerów biologicznych ułatwią wskazanie odpowiednich chorych, a także określanie szczególnych grup chorych, którzy odpowiedzą na zastosowanie leczenia ukierunkowanego i CRT. Po wyodrębnieniu korzystnie rokującej podgrupy chorych na HNSCC z dodatnim wynikiem testu w kierunku HPV, będących w stosunkowo młodym wieku, badania powinny się skupiać na opracowaniu strategii ograniczających działania niepożądane dużych dawek cisplatyny stosowanych

łącznie z napromienianiem. Przykładem jest połączenie leków o działaniu biologicznym z mniejszymi dawkami cisplatyny i mniejszą dawką IMRT w wybranej grupie chorych. Należy ustalić, czy takie postępowanie ograniczy występowanie działań niepożądanych, bez niekorzystnego wpływu na przeżycie. Wymaga to przeprowadzenia badań III fazy, w których w ramieniu kontrolnym zostaną podane standardowe dawki cisplatyny i napromieniania. Podsumowując, postęp w leczeniu chorych na HNSCC polega na dostosowywaniu sposobu leczenia do charakterystyki poszczególnych chorych.

PIŚMIENNICTWO

- szczególnie interesujące
- • wyjątkowo interesujące

- 1 Rischin D. Oropharyngeal cancer, human papilloma virus, and clinical trials. *J Clin Oncol* 2010;28:1–3.
- Artykuł redakcyjny zwracający uwagę na zwiększenie częstości zachorowań na raka ustnej części gardła z dodatnim wynikiem testu HPV oraz na kierunki badań klinicznych z udziałem chorych na HNSCC z zakażeniem HPV.
- 2 Egloff AM, Grandis JR. Improving response rates to EGFR-targeted therapies for head and neck squamous cell carcinoma: candidate predictive biomarkers and combination treatment with Src inhibitors. *J Oncol* 2009;2009:896407.
- Omówienie roli EGFR w HNSCC, markera biologicznego, który pozwalałby przewidzieć odpowiedź na leczenie ukierunkowane przeciw EGFR w połączeniu z inhibitorami kinazy Src.
- 3 Marur S, Forastiere AA. Head and neck cancer: changing epidemiology, diagnosis, and treatment. *Mayo Clin Proc* 2008;83:489–501.
- Analiza epidemiologii HNSCC oraz szczegółowe omówienie roli radiochemioterapii u chorych na HNSCC o różnym umiejscowieniu.
- 4 Pignon JP, le Maitre A, Maillard E, Bourhis J. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17 346 patients. *Radiother Oncol* 2009;92:4–14.
- Uaktualnienie wyników metaanalizy badań poświęconych radiochemioterapii i chemioterapii indukcyjnej.
- 5 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.
- 6 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.
- Interesujące wyniki 5-letniego przeżycia uczestników wcześniejszego badania III fazy oraz aktualne omówienie zależności między wystąpieniem wysypki powodowanej przez cetuksymab a przeżyciem chorych.
- 7 Licitra L, Locati LD, Bossi P. Optimizing approaches to head and neck cancer. *Metastatic head and neck cancer: new options*. *Ann Oncol* 2008;19(Suppl 7): vii200–vii203.
- Przegląd nowych leków o ukierunkowanym działaniu stosowanych w skojarzonym leczeniu chorych na HNSCC z przerzutami.
- 8 Zhang N, Erjala K, Kulmala J, et al. Concurrent cetuximab, cisplatin, and radiation for squamous cell carcinoma of the head and neck *in vitro*. *Radiother Oncol* 2009; 92:388–392.

OŚWIADCZENIE

Autorzy nie zgłaszają żadnych konfliktów interesów związanych z tym artykułem.

Tłumaczenie oryginalnej angielskiej wersji artykułu z *Current Opinion in Oncology*, 2010; 22 (3): 206–211, 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.

- 9 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). 44th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology. Chicago, IL; 30 May to 3 June 2008. p. 317s.
- Badanie II fazy oceniające wpływ skojarzenia cisplatyny z cetuksymabem i radioterapią u chorych na nieresekcyjnego HNSCC, w którym przeanalizowano wskaźniki odpowiedzi i przeżycie. Zwrócono też uwagę na markery biologiczne pozwalające przewidzieć odpowiedź na leczenie i ich korelację z przeżyciem.
- 10 Wanebo HJ, Ghebremichael M, Burtness B, et al. Phase II evaluation of cetuximab (C225) combined with induction paclitaxel and carboplatin followed by C225, paclitaxel, carboplatin, and radiation for stage III/IV operable squamous cancer of the head and neck (ECOG, E2303). 43rd Annual ASCO Meeting. Chicago, IL; 1–5 June 2007. p. 302s.
- 11 RTOG 0522: a randomized phase III trial of concurrent accelerated radiation and cisplatin *versus* concurrent accelerated radiation, cisplatin, and cetuximab [followed by surgery for selected patients] for stage III and IV head and neck carcinomas. *Clin Adv Hematol Oncol* 2007;5:79–81.
- 12 Kruser TJ, Armstrong EA, Ghia AJ, et al. Augmentation of radiation response by panitumumab in models of upper aerodigestive tract cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:534–542.
- Interesujące badanie przedkliniczne ukazujące hamujący wpływ panitumumabu na wzbudzoną promieniowaniem jonizującym aktywację EGFR oraz pogłębienie przezeń uszkodzenia DNA i apoptozy. Dzięki tym cechom panitumumab jest skutecznym lekiem promieniouważliwym.
- 13 Wirth IJ, 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.
- Zachęcające wyniki badania I fazy wykazujące dobrą odpowiedź na skojarzone leczenie panitumumabem, karboplatiną i IMRT. Leczenie było dobrze tolerowane, a wczesne dane dotyczące przeżycia sugerują, że ten obiecujący schemat wymaga dalszej oceny.

- 14 Ang KK. Multidisciplinary management of locally advanced SCCHN: optimizing treatment outcomes. *Oncologist* 2008;13:899–910.
- 15 Adelstein DJ, Ridge JA, Gillison ML, et al. Head and neck squamous cell cancer and the human papillomavirus: summary of a National Cancer Institute State of the Science Meeting, November 9–10, 2008, Washington, D. C. *Head Neck* 2009;31:1393–1422.
- Szczegółowy przegląd HNSCC z współistniejącym zakażeniem HPV omawiający epidemiologię, metody wykrywania wirusa, diagnostykę histopatologiczną, radioterapię, radiochemioterapię oraz kierunki dalszych badań klinicznych.
- 16 Lassen P, Eriksen JG, Hamilton-Dutoit S, et al. Effect of HPV-associated p16INK4A expression on response to radiotherapy and survival in squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 2009; 27:1992–1998.
- Prospektywne badanie kliniczne oceniające rolę TP16 jako markera odpowiedzi na leczenie oraz przeżycie u chorych poddanych wyłącznej radioterapii. Dodatni wynik TP16 zniżył korelował z częstszym loko-regionalnym opanowaniem nowotworu, przeżyciem bez objawów nowotworu oraz OS.
- 17 Fakhry C, Westra WH, Li S, et al. Improved survival of patients with human papillomavirus-positive head and neck squamous cell carcinoma in a prospective clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:261–269.
- Prospektywne badanie kliniczne II fazy, w którym zastosowano chemioterapię indukcyjną, a następnie radiochemioterapię. Oceniano zakażenie HPV 16 jako marker rokowniczy odpowiedzi na leczenie i przeżycie. W grupie zakażonej HPV 16 uzyskano znacząco lepszy wskaźnik odpowiedzi, częstsze 2-letnie przeżycie bez progresji nowotworu i OS niż w grupie niezakażonej.
- 18 Kumar B, Cordell KG, Lee JS, et al. EGFR, p16, HPV titer, Bcl-xL and p53, sex, and smoking as indicators of response to therapy and survival in oropharyngeal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:3128–3137.
- Prospektywne badanie oceniające markery biologiczne w wycinkach nowotworu pobranych drogą biopsji przed rozpoczęciem leczenia u uczestników badania klinicznego, w którym stosowano chemioterapię indukcyjną i CRT. Badano korelacje ze stanem HPV i TP16. Mała ekspresja EGFR i wysokie miana HPV towarzyszyły lepszej odpowiedzi i osiągnięciu lepszych wyników.
- 19 Klein JD, Grandis JR. The molecular pathogenesis of head and neck cancer. *Cancer Biol Ther* 2010. [Epub ahead of print]
- Przegląd zmian molekularnych i fenotypowych w przebiegu HNSCC oraz roli angiogenezy i leczenia antyangiogennej.

- 20 Mineta H, Miura K, Ogino T, et al. Prognostic value of vascular endothelial growth factor (VEGF) in head and neck squamous cell carcinomas. *Br J Cancer* 2000; 83:775–781.
- 21 Onesto C, Hannoun-Levi JM, Chamorey E, et al. Vascular endothelial growth factor-A and poly(A) binding protein-interacting protein 2 expression in human head and neck carcinomas: correlation and prognostic significance. *Br J Cancer* 2006;94: 1516–1523.
- 22 Caponigro F, Formato R, Caraglia M, et al. Monoclonal antibodies targeting epidermal growth factor receptor and vascular endothelial growth factor with a focus on head and neck tumors. *Curr Opin Oncol* 2005; 17:212–217.
- 23 Tae K, El-Naggar AK, Yoo E, et al. Expression of vascular endothelial growth factor and microvessel density in head and neck tumorigenesis. *Clin Cancer Res* 2000;6:2821–2828.
- 24 Bozec A, Formento P, Lassalle S, et al. Dual inhibition of EGFR and VEGFR pathways in combination with irradiation: antitumour supra-additive effects on human head and neck cancer xenografts. *Br J Cancer* 2007; 97:65–72.
- 25 Bozec A, Sudaka A, Fischel JL, et al. Combined effects of bevacizumab with erlotinib and irradiation: a preclinical study on a head and neck cancer orthotopic model. *Br J Cancer* 2008;99:93–99.
- Zachęcające wyniki badania oceniającego *in vivo* przeciwnowotworową skuteczność bewacyzumabu, erlotynibu i napromieniania. Wyłączna radioterapia nasilała angiogenezę nowotworu, zjawiska tego nie obserwowano natomiast po skojarzeniu jej z erlotynibem i bewacyzumabem, takie skojarzenie powodowało bowiem znaczne zmniejszenie masy nowotworu.
- 26 Bozec A, Sudaka A, Toussan N, et al. Combination of sunitinib, cetuximab and irradiation in an orthotopic head and neck cancer model. *Ann Oncol* 2009;20:1703–1707.
- Ocena skuteczności przeciwnowotworowej sunitynibu, cetuksymabu i radioterapii w warunkach *in vivo*. Sumowanie się wpływu trzech metod leczenia powodowało znaczące zmniejszenie masy nowotworu.
- 27 Morgan S, Grandis JR. ErbB receptors in the biology and pathology of the aerodigestive tract. *Exp Cell Res* 2009;315:572–582.
- Interesujący przegląd roli receptorów ErbB w HNSCC, EGFR jako członka rodziny ErbB oraz głównych szlaków aktywowanych przez receptory ErbB, a także ich wpływu na progresję nowotworów górnego odcinka przewodu pokarmowego i dróg oddechowych.
- 28 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* 2009; 27:1100–1107.
- Badanie kliniczne I fazy, w którym uznano, że jest wskazane przeprowadzenie badań II fazy oceniających skuteczność lapatinibu dawce 1500 mg podawanego wraz z radiochemioterapią chorym na zaawansowane HNSCC. Profil toksyczności tej dawki leku był akceptowalny i zbliżony do obserwowanego po zastosowaniu wyłącznie radiochemioterapii.