

Postępy w radioterapii chorych na nowotwory narządów głowy i szyi

Yungan Tao, Nicolas Daly-Schweitzer, Antoine Lusinchi, Jean Bourhis

Current Opinion in Oncology 2010, 22: 194-199.

Dr Tao,

Department of Radiotherapy,
Institute Gustave-Roussy, Villejuif,
Francja.

Dr Daly-Schweitzer,

Department of Radiotherapy,
Institute Gustave-Roussy, Villejuif,
Francja.

Dr Lusinchi,

Department of Radiotherapy,
Institute Gustave-Roussy, Villejuif,
Francja.

Dr Bourhis,

Department of Radiotherapy,
Institute Gustave-Roussy, Villejuif,
Francja.

Adres do korespondencji:

Prof. Jean Bourhis,
Department
of Radiotherapy,
Institute Gustave-Roussy,
39 Rue Camille Desmoulins,
Villejuif 94805, France;
e-mail: Jean.bourhis@igr.fr

CEL PRACY

Radioterapia odgrywa kluczową rolę w leczeniu chorych na raka narządów głowy i szyi (head and neck cancer, HNC). Przeanalizowano najnowsze osiągnięcia w radioterapii chorych na HNC i znaczenie badań obrazujących narządy w planowaniu leczenia.

OSTATNIE ODKRYCIA

W ostatnim uaktualnieniu metaanalizy wyników stosowania chemioterapii u chorych na raka narządów głowy i szyi (metanalysis of chemotherapy in head and neck cancer, MACH-NC) potwierdzono, że standardową metodą leczenia chorych na miejscowo zaawansowane HNC jest jednoczesna radiochemioterapia. W przeprowadzonych niedawno dwóch dużych randomizowanych badaniach (Groupe d'Oncologie Radiothérapie Tête et Cou [GORTEC] i Radiation Therapy Oncology Group [RTOG]) nie wykazano dodatkowych korzyści odnoszonych dzięki jednoczesnemu zastosowaniu przyspieszonej radioterapii i chemioterapii. Aktualizacja 5-letnich wyników badania III fazy potwierdziła zalety skojarzonego zastosowania inhibitora naskórkowego czynnika wzrostu, cetuksymabu, i radioterapii. Za referencyjny program leczenia indukcyjnego uznano chemioterapię opartą na taksoidach, pochodnych platyny oraz fluorouracylu. Badano przydatność tego programu jako składowej leczenia chorych na miejscowo zaawansowane HNC i wykazano szczególną skuteczność w postępowaniu umożliwiającym zachowanie krtani. W prospektywnym badaniu III fazy stwierdzono wyższą skuteczność radioterapii z modulowaną intensywnością wiązki nad konwencjonalną radioterapią w zakresie zachowania czynności ślinianek przyusznych. Trwają badania oceniające przydatność planowania leczenia chorych na HNC na podstawie badania PET.

PODSUMOWANIE

Za standardową metodę leczenia chorych na HNC nadal uznaje się jednoczesną radiochemioterapię. W przeprowadzonych ostatnio badaniach klinicznych wykazano skuteczność kilku nowych metod skojarzonego leczenia i nowych technik napromieniania.

SŁOWA KLUCZOWE

rak, chemioterapia, głowa i szyja, radioterapia, leczenie ukierunkowane molekularnie

WPROWADZENIE

Raki narządów głowy i szyi (HNC) są zespołem schorzeń o zbliżonych cechach klinicznych, patologicznych i biologicznych, wywodzących się z różnych okolic anatomicznych.¹ W leczeniu chorych na HNC, zwłaszcza zaawansowane miejscowo, kluczową rolę odgrywa radioterapia, stosowana zarówno wyłącznie, jak i w skojarzeniu z leczeniem chirurgicznym, chemioterapią lub obiema tymi metodami. W niniejszym artykule podsumowano najnowsze osiągnięcia w tej dziedzinie.

MIEJSCOWO ZAAWANSOWANE NOWOTWORY GŁOWY I SZYI

Chemioterapia jest integralną częścią leczenia chorych na miejscowo i regionalnie zaawansowane HNC (locally advanced HNC, LAHNC). Standardowe leczenie tej grupy chorych polega na jednoczesnym zastosowaniu radio- i chemioterapii. W uaktualnionej ostatnio metaanalizie wyników chemioterapii u chorych na HNC uwzględniono 93 badania przeprowadzone z udziałem 17 346 chorych.^{2,3} Po 5 latach obserwacji wykazała ona bezwzględną poprawę wyników po dodaniu chemioterapii o 4,5%, zwłaszcza w połączeniu z jednoczesną radioterapią, dzięki któremu odsetki przeżyć 5-letnich uległy poprawie o 6,5% w porównaniu do wyłącznego napromieniania. Ostatnio opublikowano wyniki 10-letniej obserwacji uczestników badania UK Head and Neck.⁴ Badanie obejmowało 966 chorych na loko-regionalnie zaawansowane HNC i potwierdzono w nim korzystny wpływ jednoczesnej radiochemioterapii przekładający się na zmniejszenie liczby nawrotów i zgonów wśród chorych na raka pierwotnie nieoperacyjnego.

W metaanalizie przeprowadzonej przez zespół Meta-Analysis of Radiotherapy in Carcinomas of the Head and neck (MARCH)⁵ wykazano, że zastosowanie niekonwencjonalnie frakcjonowanej radioterapii (altered fractionated radiotherapy, AFRT) skutkuje bezwzględną poprawą 5-letniego przeżycia o 3,4%, przy czym największa korzyść (8%) wiązała się napromienianiem hiperfrakcjonowanym. W kilku niedawnych dużych badaniach randomizowanych oceniano, czy skojarzenie chemioterapii z niekonwencjonalnie frakcjonowaną radioterapią mogłoby jeszcze bardziej zwiększyć skuteczność leczenia. W randomizowanym badaniu III fazy Groupe d'Oncologie Radiothérapie Tête et Cou (GORTEC) 99-02⁶ uczestniczyło 840 chorych na loko-regionalnie zaawansowane HNC. Zaprojektowano je w celu porównania skuteczności trzech metod leczenia: tzw. bardzo przyspieszonej radioterapii, radiochemioterapii z użyciem konwencjonalnego frakcjonowania oraz przyspieszonej radiochemioterapii. Nie stwierdzono różnic w przeżyciu całkowitym (overall survival, OS), ale po stosowaniu jednoczesnej radiochemioterapii uzyskano poprawę odsetka wyleczeń loko-regionalnych w porównaniu z obserwowanym po wyłącznej bardzo

przyspieszonej radioterapii. Nie odnotowano natomiast różnic między wynikami konwencjonalnej a przyspieszonej radiochemioterapii. W trzech ramionach badania GORTEC wykazano, że radiochemioterapia jest skuteczniejsza niż wyłączna przyspieszona radioterapia. Drugi wniosek z tego badania, to brak korzyści wynikających z przyspieszenia radioterapii u chorych, którzy otrzymują jednocześnie chemioterapię. Podobne wyniki przedstawili ostatnio autorzy badania RTOG 0129 (Ang KK, ASTRO 2009 i informacja osobista), którzy nie obserwowali korzyści wynikających ze zwiększenia intensywności dawki radioterapii (napromienianie przyspieszone) u chorych otrzymujących radiochemioterapię.

Udowodniono, że skojarzenie inhibitora receptora naskórkowego czynnika wzrostu (epidermal growth factor receptor, EGFR), cetuksymabu, z radioterapią jest skuteczniejsze od wyłącznego napromieniania.⁷ Podobne korzyści wykazano, kojarząc tradycyjną chemioterapię z cetuksymabem u chorych z nawrotami lub przerzutami odległymi płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi (head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC).⁸ Bonner i wsp.⁹ uaktualnili niedawno wyniki badania III fazy porównującego leczenie cetuksymabem i napromienianiem z zastosowaniem wyłącznej radioterapii u chorych na HNSCC. Po 5 latach OS wyniosło w tych grupach odpowiednio 45,6 i 36,4%. Co ważne, wśród chorych leczonych cetuksymabem, u których wystąpiła wysypka trądzikopodobna co najmniej 2 stopnia, obserwowano lepsze wskaźniki przeżycia niż wśród chorych bez wysypki lub z wysypką o nasileniu najwyższej 1 stopnia. Podczas badania II fazy (E3303)¹⁰ zastosowanie cetuksymabu wraz z chemioterapią opartą na cisplatynie (CDDP) przyniosło poprawę wskaźników wyleczenia wśród chorych na nieresekcyjnego HNSCC, przy akceptowalnej toksyczności. Wyniki dwóch badań III fazy (RTOG 0522 i GORTEC 2007-01) pozwolą stwierdzić, czy skojarzenie cetuksymabu z radiochemioterapią jest skuteczniejsze niż wyłączna radiochemioterapia lub napromienianie połączone z cetuksymabem u chorych na miejscowo zaawansowanego HNC. W badaniach klinicznych są również oceniane inne leki o działaniu ukierunkowanym molekularnie, takie jak lapatynib¹¹ i bewacyzumab.¹² Kojarzenie inhibitora EGFR z radioterapią budzi obawy o ryzyko wystąpienia nasilonego zapalenia skóry zależnego od napromieniania. Tejjani i wsp.¹³ przeanalizowali toksyczność skórą obserwowaną w badaniach I, II i III fazy i stwierdzili stosunkowo częste występowanie zapalenia skóry (u 31% chorych) po skojarzeniu radioterapii z lekiem o działaniu ukierunkowanym przeciw EGFR.

Chemioterapia indukcyjna oparta na CDDP pozwala uzyskać duży odsetek odpowiedzi (response rate, RR) wśród chorych na miejscowo zaawansowane HNC, a dodanie docetakselu do schematu łączącego CDDP z fluorouracylem (TPF) korzystnie wpływa na przeżycie chorych.^{14,15} Trwają badania oceniające, czy zastosowanie schematu TPF, a następnie radiochemioterapii

u chorych na loko-regionalnie zaawansowane HNC jest skuteczniejsze od wyłącznej jednoczesnej radiochemioterapii. Paccagnella i wsp.¹⁶ podali, że skojarzenie TPF i radiochemioterapii znacząco poprawia całkowity RR i skutkuje tendencją do wydłużenia OS w porównaniu z zastosowaniem wyłącznej radiochemioterapii. Po przeprowadzeniu randomizowanego badania III fazy, porównującego chemioterapię indukcyjną (TPF lub CDDP z fluorouracylem) poprzedzającą radiochemioterapię z wyłączną radiochemioterapią, Hitt i wsp.¹⁷ również donieśli o korzystniejszym wpływie sekwencyjnej chemioterapii skojarzonej z radiochemioterapią w porównaniu z wyłączną radiochemioterapią. Wyniki te trzeba jednak interpretować ostrożnie, uwzględniając możliwą stronniczość metodologiczną badania. Wyniki randomizowanego badania II fazy,¹⁸ w którym oceniano skuteczność jednoczesnej radiochemioterapii w połączeniu lub bez indukcyjnej chemioterapii docetaksemem i CDDP u chorych na zaawansowanego raka nosowej części gardła (nasopharyngeal carcinoma, NPC), również sugerowały korzystny wpływ indukcyjnej chemioterapii na przeżycie, przy zachowaniu możliwego do zaakceptowania profilu toksyczności. Trwa badanie III fazy (GORTEC NPC 2006), mające potwierdzić tę hipotezę.

LECZENIE OSZCZĘDZAJĄCE KRTANI

Zarówno poprzedzająca radioterapię chemioterapia indukcyjna, jak i jednoczesna radiochemioterapia okazały się cenną alternatywą dla operacji całkowitego wycięcia krtani lub częściowego wycięcia krtaniowej części gardła wraz z całkowitym wycięciem krtani u chorych na miejscowo zaawansowanego raka krtani bądź krtaniowej części gardła (larynx or hypopharynx cancer, LHC). Podczas badania III fazy GORTEC 2000-01¹⁹ porównywano chemioterapię indukcyjną TPF ze schematem złożonym z CDDP i fluorouracylu. Program TPF okazał się skuteczniejszy od CDDP z fluorouracylem, uzyskano bowiem większy całkowity RR (80,0 vs 59,2%) oraz poprawę 3-letniego odsetka aktualizowanego zachowania krtani (70,3 vs 57,5%). Posner i wsp.²⁰ przedstawili podobne wyniki analizy podgrup randomizowanego badania TAX 324 porównującego TPF z połączeniem CDDP i fluorouracylu, po których stosowano karboplatinę jednocześnie z radioterapią. Wyniki te potwierdzają przydatność chemioterapii indukcyjnej TPF jako metody leczenia umożliwiającej zachowanie krtani.

Lefebvre i wsp.²¹ przedstawili wyniki dużego randomizowanego badania III fazy (EORTC 24954) porównującego zastosowanie radiochemioterapii sekwencyjnej z naprzemienną w grupie 450 chorych na miejscowo zaawansowanego raka krtaniowej części gardła. Chociaż wyniki świadczyły nieznacznie na korzyść naprzemienniej radiochemioterapii, obserwowane różnice dotyczące zachowania krtani, przeżycia bez progresji nowotworu

(progression-free survival, PFS) ani OS nie osiągnęły znacząco statystycznej.

Lefebvre i wsp.²² oceniali nowy schemat leczenia oszczędzającego krtani w przeprowadzonym niedawno randomizowanym badaniu II fazy GORTEC-Groupe d'Etude des Tumeurs de la Tête Et du Cou (GETTEC), zwanym TREMLIN, w którym u chorych na raka krtaniowej części gardła po indukcyjnej chemioterapii TPF porównywano jednoczesne leczenie cisplatyną i napromienianiem z cetuksymabem skojarzonym z radioterapią. Zastosowanie schematu TPF poprzedzającego skojarzenie cetuksymabu z radioterapią okazało się lepiej tolerowane niż radiochemioterapia z cisplatyną, a po 3 miesiącach odsetki chorych z zachowaną krtanią były takie same.

LECZENIE UZUPEŁNIAJĄCE OPERACJĘ

Wskazaniem do wdrożenia uzupełniającej operację jednoczesnej radiochemioterapii jest stwierdzenie dużego ryzyka nawrotu loko-regionalnego, przerzutów odległych lub obu tych zagrożeń. Takie wnioski wynikają głównie z rezultatów dwóch badań III fazy, potwierdzających korzyści odnoszone dzięki dodaniu CDDP (100 mg/m² co 3 tygodnie) do radioterapii u chorych po operacji. Były to badania EORTC 22931²³ i RTOG 9501.²⁴ Korzystny wpływ obserwowano zwłaszcza u chorych z przerzutami do węzłów chłonnych przekraczającymi torebkę węzła, chorych z zajęciem marginesu resekcji (R1) lub obiema tymi cechami.²⁵

Kies i wsp.²⁶ przedstawili wyniki randomizowanego badania II fazy (RTOG 0234), podczas którego wśród chorych na HNSCC obciążonych dużym ryzykiem oceniali skuteczność pooperacyjnego leczenia uzupełniającego. W grupie 203 chorych zastosowano napromienianie dawką 60 Gy i cetuksymab podawany co tydzień przez 6 tygodni w połączeniu z cisplatyną lub docetaksemem podawanymi raz w tygodniu. Wykazano wykonalność przeprowadzenia radiochemioterapii z dodaniem cetuksymabu po operacji z powodu HNSCC. Po skojarzeniu radioterapii, docetakselu i cetuksymabu uzyskano poprawę przeżycia bez objawów nowotworu (disease-free survival, DFS) w porównaniu z obserwowanym w historycznej grupie kontrolnej, prawdopodobnie dzięki redukcji ryzyka przerzutów odległych nowotworu. Trwa badanie III fazy porównujące radiochemioterapię stosowaną wraz z lapatynibem z wyłączną radiochemioterapią u chorych na HNC poddanych operacji i obciążonych dużym ryzykiem progresji.

POWTÓRNA RADIOTERAPIA

Wykazano wykonalność ponownego napromieniania pełną dawką skojarzonego w sekwencji jednoczesnej z chemioterapią u chorych po przebytej operacji ratującej.

Janot i wsp.²⁷ przedstawili wyniki jedyne randomizowanego badania GORTEC-GETTEC dotyczącego tego zagadnienia. Oceniono skuteczność powtórnej radioterapii połączonej z chemioterapią jako uzupełniania operacji ratującej w przypadkach nawrotu lub drugiego pierwotnego ogniska raka w napromienianej wcześniej okolicy głowy i szyi. W badaniu uczestniczyło 130 chorych. Po operacji ratującej chorych przydzielano losowo do grupy poddanej ścisłej obserwacji lub do grupy otrzymującej radioterapię w dawce 60 Gy podawanej w ciągu 11 tygodni jednocześnie z fluorouracylem i hydroksymocznikiem. Najpoważniejszym wczesnym działaniem niepożądanym obserwowanym w ramieniu radioterapii było zapalenie błon śluzowych 3 lub 4 stopnia, które stwierdzono u 28% chorych. Po 2 latach działania niepożądane 3 lub 4 stopnia były również częstsze w grupie powtórnego napromieniania (39 vs 10%). Głównymi korzyściami uzyskanymi dzięki ponownej radioterapii były zwiększenie częstości wyleczeń loko-regionalnych i, w mniejszym stopniu, poprawa DFS. Nie obserwowano natomiast poprawy OS. Ponowną radioterapię można zatem rozważać jako metodę uzupełniającą operację ratującą, stosowaną zwłaszcza z intencją poprawy wyleczeń loko-regionalnych w niewielkiej grupie dobranych chorych obciążonych dużym ryzykiem loko-regionalnej progresji nowotworu.

HIPOKSJA I RADIOTERAPIA

W ostatnich latach opracowano nową metodę potencjalnie eliminującą skutki hipoksji komórek nowotworowych. Polega ona na podaniu leków działających cytotoksycznie zwłaszcza na komórki źle utlenowane, np. tirapazaminy (TPZ). W randomizowanym badaniu II fazy Trans-Tasman Radiation Oncology Group (TROG) 98.02²⁸ 122 chorych na nieresekcyjnego zaawansowanego HNSCC przydzielono losowo do grupy otrzymującej radiochemioterapię opartą na CDDP w połączeniu z TPZ lub do grupy wyłącznej radiochemioterapii CDDP i 5-FU. W grupie TPZ stwierdzono poprawę w zakresie zarówno wyleczenia loko-regionalnego (loco-regional control, LRC), jak i DFS.²⁸ Wśród chorych na nowotwory z cechami niedotlenienia leczonych TPZ uzyskano znakomity odsetek wyleczeń (>90%).²⁹ W innym randomizowanym badaniu II fazy Le i wsp.³⁰ nie zdołali wykazać korzyści wynikających z dodania TPZ do radiochemioterapii w niewielkiej grupie 62 chorych na HNSCC. W przeciwieństwie do wyników przeprowadzonego wcześniej przez ten sam zespół randomizowanego badania II fazy w randomizowanym badaniu III fazy z udziałem 861 chorych na miejscowo zaawansowanego HNSCC Rischin i wsp.³¹ stwierdzili, że dodanie TPZ do radiochemioterapii nie poprawiło OS ani wyleczeń loko-regionalnych. Główną różnicą między badaniami II a III fazy było to, że do udziału w badaniu III fazy nie dobiegano wybiórczo

chorych na nowotwory cechujące się niedotlenieniem (HeadSTART/TROG).

W kilku badaniach III fazy (RTOG 9903, Danish Head and Neck Cancer Group [DAHANCA] 10 i innych)³²⁻³⁵ oraz opracowaniach przeglądowych^{36,37} wykazano, że eliminowanie niedokrwistości za pomocą erytropoetyny (EPO) nie poprawia wyników radykalnego leczenia chorych na HNSCC. W badaniach tych stwierdzono wyraźnie szkodliwe skutki podawania EPO.³²⁻³⁵ Owe zbliżone rezultaty świadczą, że dodanie EPO do radioterapii wpływa niekorzystnie na możliwość wyleczenia chorych na HNC oraz całkowite wyniki leczenia w porównaniu ze stosowaniem wyłącznej radioterapii. Nie należy zatem rozważać podawania EPO chorym na HNC, poza uczestnikami badań kontrolowanych.

WPLYW ZAKAŻENIA WIRUSEM BRODAWCZAKA LUDZKIEGO I TP16 NA WYNIKI RADIOTERAPII U CHORYCH NA RAKA NARZĄDÓW GŁOWY I SZYI

U części chorych wykazano związek między zachorowaniem na HNC a zakażeniem wirusem brodawczaka ludzkiego (human papillomavirus, HPV). Zakażenie HPV koreluje ściśle z ekspresją TP16 w tych nowotworach. W badaniu II fazy (RTOG 0129) porównującym radiochemioterapię konwencjonalną i przyspieszoną Gillison i wsp.³⁸ podali wyniki dotyczące przeżycia chorych na raka ustnej części gardła (oropharyngeal cancer, OPC) w zależności od występowania lub braku zakażenia HPV. Po 2 latach wśród chorych z zakażeniem HPV odsetki OS były lepsze (87,5 vs 67,2%), podobnie jak PFS. Lassen i wsp.³⁹ stwierdzili, że ekspresja TP16 w nowotworze znacząco korelowała ze zwiększeniem wskaźników loko-regionalnych wyleczeń (58 vs 28%) oraz OS (62 vs 26%) wśród uczestników badania DAHANCA 5. Rischin i wsp.⁴⁰ potwierdzili znaczenie rokownicze występowania lub braku zakażenia HPV i ekspresji TP16 u chorych na raka ustnej części gardła poddanych radiochemioterapii. Rokowanie populacji, w której nie stwierdzono zakażenia HPV, wykazano natomiast ekspresję TP16, było lepsze w porównaniu z obserwowanym u chorych, u których uzyskano ujemne wyniki obu tych markerów. Autorzy innego z badań⁴¹ sugerowali, że zastosowanie leków o działaniu ukierunkowanym przeciw niedotlenionym komórkom nowotworowym może nie odgrywać klinicznej roli u chorych na HNC z dodatnimi wynikami badań w kierunku HPV i TP16, ponieważ tego typu postępowanie skutkuje poprawą wyników jedynie w guzach HPV/TP16-ujemnych.

RADIOTERAPIA Z MODULOWANĄ INTENSYWNOŚCIĄ WIĄZKI I INNE NOWE METODY NAPROMIENIANIA

Jednym z ostatnich osiągnięć radioterapii u chorych na HNC była adaptacja do praktyki klinicznej techniki

modulowania intensywności wiązki (intensity-modulated radiation therapy, IMRT).¹³ W randomizowanym badaniu przeprowadzonym z udziałem 60 chorych na raka nosowej części gardła we wczesnym stopniu zaawansowania (T1-T2)⁴² wykazano wyższość techniki IMRT nad konwencjonalną radioterapią dwuwymiarową w zakresie zachowania czynności ślinianek przyusznych, dzięki czemu po roku od leczenia nasilenie suchości w jamie ustnej było mniejsze. Podczas badania II fazy RTOG 0225 Lee i wsp.⁴³ oceniali możliwość przeprowadzenia IMRT w połączeniu lub bez chemioterapii w grupie 68 chorych na raka nosowej części gardła. Po 2 latach wskaźniki PFS i OS wyniosły odpowiednio 72,7 i 80,2%. Ostre zapalenie błon śluzowych 4 stopnia wystąpiło u 4,4%, zaś po roku suchość w jamie ustnej 2 stopnia obserwowano zaledwie u 13,5%. Nutting i wsp.⁴⁴ przedstawili wyniki pierwszego randomizowanego badania III fazy porównującego wpływ IMRT (PARSPORT) z działaniem radioterapii konwencjonalnej (65 Gy w 30 frakcjach przez 6 tygodni) na zachowanie czynności ślinianki przyusznej u chorych na HNC. Po roku i 1,5 roku częstość występowania suchości w jamie ustnej 2-4 stopnia była znacząco mniejsza w grupie IMRT (71 vs 29%). Nie obserwowano różnic dotyczących późnych działań niepożądanych, występowania ostrego zapalenia błon śluzowych, bólu, a także wskaźników OS i wyleczeń loko-regionalnych. Trwa inne badanie III fazy (GORTEC 2004-01) porównujące IMRT w dawce 75 Gy z konwencjonalną radioterapią w dawce 70 Gy w połączeniu z chemioterapią opartą na CDDP. Uczestniczą w nim chorzy na miejscowo zaawansowane HNC.

Kolejny postęp w technologii napromieniania to wykorzystanie tzw. tomoterapii spiralnej.¹³ Wydaje się, że ta technika pozwala na uzyskanie wyników leczenia chorych na HNC porównywalnych z obserwowanymi po IMRT. Chen i wsp.⁴⁵ przedstawili własne doświadczenie w zastosowaniu IMRT opartej na spiralnej tomoterapii u 77 chorych na HNC (mediana dawki 66 Gy). Po 2 latach wskaźnik OS wyniósł 82%, zaś loko-regionalne wyleczenie osiągnięto u 77% chorych. Terapia łukowa z modulowaną intensywnością wiązki (intensity-modulated arc therapy, IMAT) cechuje się bardzo konformalnym rozkładem dawki. W przeprowadzonym niedawno badaniu Verbakel i wsp.⁴⁶ oceniali planowanie i rozkład dawki w technice IMAT w porównaniu z techniką IMRT u 12 chorych na HNC. Co ciekawe, planowanie IMAT pozwoliło na zmniejszenie o niemal 60% jednostek monitorowych w porównaniu z siedmiopolową techniką IMRT, przy zachowaniu podobnych możliwości oszczędzania wszystkich zagrożonych narządów i większej jednorodności w planowaniu objętości napromienianej.

Heron i wsp.⁴⁷ przedstawili wyniki badania I fazy oceniającego eskalację dawki radioterapii stereotaktycznej (stereotactic body radiation therapy, SBRT), prowadzonej za pomocą systemu CyberKnife u 25 chorych na nawrotowego HNSCC. Uznano, że ponowne napromienianie hiperfrakcjonowane dawką 44 Gy podaną

metodą SBRT w 5 frakcjach w ciągu ponad 2 tygodni jest dobrze tolerowane.

ROLA BADAŃ OBRAZOWYCH W PLANOWANIU LECZENIA

Pozytonowa tomografia emisyjna (PET) z użyciem ¹⁸F-fluorodezoksyglukozy (FDG) lub skojarzona z tomografią komputerową (TK) umożliwia określenie obszarów guza cechujących się wzmożoną aktywnością metaboliczną oraz dostarcza dodatkowych informacji ułatwiających opracowanie planu leczenia.⁴⁸ Potencjalna zaleta wykorzystania ¹⁸F-FDG-PET w planowaniu leczenia polega na zmniejszeniu różnic w określaniu objętości tarczowych przez różnych użytkowników oraz przyjęcie bardziej standaryzowanej definicji objętości tarczowej guza (gross tumor volume, GTV) przez większość lekarzy i ośrodków.⁴⁹ Poza tym planowanie radioterapii za pomocą PET ułatwia określenie granic ogniska nowotworu. Przydatność PET-TK w ustalaniu objętości napromienianej pozostaje jednak przedmiotem badań. Nie przyjęto wspólnego stanowiska w sprawie jak, a nawet czy, powinno się wykorzystywać PET-TK w planowaniu IMRT u chorych na HNC.⁴⁸ Kyzas i wsp.⁵⁰ przedstawili wyniki przeglądu 32 badań (1236 chorych) oceniających dokładność diagnostyczną ¹⁸F-FDG-PET w rozpoznawaniu zajęcia regionalnych węzłów chłonnych u chorych na HNSCC. Czulość PET wyniosła 79%, swoistość zaś 86%. Natomiast u chorych bez klinicznych cech przerzutów do węzłów chłonnych czy czulość PET wyniosła zaledwie 50%. Dlatego, ustalając objętość tarczową w obrębie szyi na podstawie badania ¹⁸F-FDG-PET, należy zachować ostrożność. Schinagl i wsp.⁵¹ oceniali rolę FDG-PET w określaniu objętości tarczowej na szyi u 78 chorych HNC. Stwierdzili, że wyniki w dużej mierze zależały od zastosowanej metody segmentacji PET. W opublikowanym niedawno raporcie ekspertów IAEA (International Atomic Energy Agency)⁵² uznano, że objętość tarczowa określana na podstawie obrazu FDG-PET wydaje się mniejsza niż objętość wyznaczona na podstawie innych badań obrazowych, badanie to dokładniej odzwierciedla jednak rzeczywistą objętość ogniska nowotworu. Niemniej jednak nowotwory umiejscowione w niektórych okolicach, dobrze widoczne w badaniach TK lub MR, mogą pozostać niedostrzeżone w badaniu PET. Oparcie się tylko na obrazie PET może wówczas przyczynić się do popełnienia błędu.

W celu wykrywania obszarów hipoksji wykorzystano ¹⁸F-fluoromizonidazol (¹⁸F-FMISO).⁵³ Podczas prospektywnego badania z udziałem chorych na miejscowo zaawansowane HNC badanie ¹⁸F-FMISO PET wykonywano przed i w połowie okresu jednoczesnego stosowania chemioterapii i IMRT. U 90% chorych obserwowano niejednorodny rozkład znacznika,⁵⁴ a dodatni wynik badania wykonywanego w trakcie leczenia nie korelował z wynikiem klinicznym. Niejednorodny rozkład ¹⁸F-FMISO w objętości tarczowej guza świadczył

o różnym stopniu niedotlenienia w obrębie nowotworu. W grupie 10 chorych na HNC Lee i wsp.⁵⁵ stwierdzili wykonalność eskalowania dawki na obszary niedotlenienia do 84 Gy za pomocą IMRT prowadzonej pod kontrolą ¹⁸F-FMISO PET, bez przekraczania dawki tolerowanej przez tkanki zdrowe. Seryjne badania metodą FMISO PET wykazały, że przestrzenne rozmieszczenie obszarów niedotlenienia w obrębie nowotworu zmienia się, co utrudnia podanie odpowiedniej dawki na obszary gorzej utlenowane.⁵⁶

W przeprowadzonym niedawno prospektywnym badaniu Dirix i wsp.⁵⁷ zaproponowali planowanie radioterapii u chorych na HNSCC na podstawie połączonych wyników ¹⁸F-FDG-PET i ¹⁸F-FMISO PET, a także możliwość wykorzystania obrazowania dyfuzji w MR do planowania leczenia i wczesnej oceny odpowiedzi. W innym badaniu Dirix i wsp.⁵⁸ zasugerowali przewagę obrazowania dyfuzji MR nad konwencjonalnymi metodami obrazowania narządów w poprzedzającej radioterapię ocenie zajęcia węzłów chłonnych u chorych na HNSCC i zaproponowali wykorzystanie jej w planowaniu radioterapii.

PODSUMOWANIE

W ostatniej dekadzie osiągnięto znacznie lepsze wyniki leczenia chorych na loko-regionalnie zaawansowane

HNC. Stało się to dzięki wprowadzeniu niekonwencjonalnego frakcjonowania radioterapii, jednoczesnej radiochemioterapii, jednoczesnego stosowania cetuksymabu i radioterapii oraz chemioterapii indukcyjnej schematem TPF. Za standardową metodę postępowania nadal uznaje się jednoczesną radiochemioterapię. Możliwość łączenia konwencjonalnych metod z lekami o działaniu ukierunkowanym molekularnie otwiera nowe obszary dla translacyjnych badań doświadczalnych i badań klinicznych. Konieczne jest przeprowadzenie prospektywnych badań oceniających przydatność nowych technik napromieniania w praktyce klinicznej, trwają też badania roli PET w planowaniu radioterapii.

OŚWIADCZENIE

Autorzy dziękują Anie Chauvain za pomoc w przygotowaniu manuskryptu.

Nie zgłoszono żadnych konfliktów interesów związanych z tym artykułem.

Tłumaczenie oryginalnej angielskiej wersji artykułu z *Current Opinion in Oncology*, May 2010; 22 (3): 194-199, wydawanego przez Lippincott Williams & Wilkins. Lippincott Williams & Wilkins nie ponosi odpowiedzialności za błędy powstałe w wyniku tłumaczenia ani nie popiera i nie poleca jakichkolwiek produktów, usług lub urządzeń.

PIŚMIENICTWO

- szczególnie interesujące
- wyjątkowo interesujące

- 1 Haddad RI, Shin DM. Recent advances in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2008;359:1143-1154.
- 2 Pignon JP, Bourhis J, Domerge C, Designe L. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer. *Lancet* 2000;355:949-955.
- 3 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 metaanalizy wyników stosowania chemioterapii u chorych na HNC (MACH-NC) potwierdziło, że standardową metodą leczenia chorych na loko-regionalnie zaawansowane HNC jest jednoczesna radiochemioterapia. Artykuł jest najnowszym i najbardziej szczegółowym omówieniem bazy danych MACH-NC, opartym na zgromadzeniu uaktualnionych informacji o uczestniczących w randomizowanych badaniach chorych na loko-regionalnie zaawansowane HNC.
- 4 Tobias JS, Monson K, Gupta N, et al. Chemoradiotherapy for locally advanced head and neck cancer: 10-year follow-up of the UK Head and Neck (UKHAN1) trial. *Lancet Oncol* 2010;11:66-74.
- 5 Bourhis J, Overgaard J, Audry H, et al. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer: a meta-analysis. *Lancet* 2006;368:843-854.

- 6 Bourhis J, Sire C, Lapeyre M, et al. Accelerated versus conventional radiotherapy with concomitant chemotherapy in locally advanced head and neck carcinomas: results of a phase III randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:S31-S32.
- 7 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.
- 8 Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2008;359:1116-1127.
- 9 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.
- Uaktualnienie po 5 latach wyników badania Bonnera i wsp. potwierdzające rolę skojarzonego zastosowania cetuksymabu i radioterapii w leczeniu u chorych na HNSCC.
- 10 Quon H, Langer CJ, Lee J, et al. E3303: a phase II study of cetuximab (C225) in combination with cisplatin (DDP) and definitive radiation (XRT) in unresectable squamous cell carcinoma of the head and neck (U-SCCHN). *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2009;75:S15.
- 11 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.

- 12 Seiwert TY, Haraf DJ, Cohen EE, et al. Phase I study of bevacizumab added to fluorouracil- and hydroxyurea-based concomitant chemoradiotherapy for poor-prognosis head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:1732-1741.
- 13 Tejwani A, Wu S, Jia Y, et al. Increased risk of high-grade dermatologic toxicities with radiation plus epidermal growth factor receptor inhibitor therapy. *Cancer* 2009;115:1286-1299.
- 14 Posner MR, Herschock DM, Blajman CR, et al. Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2007;357:1705-1715.
- 15 Vermorken JB, Remenar E, van Herpen C, et al. Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer. *N Engl J Med* 2007;357:1695-1704.
- 16 Paccagnella A, Ghi MG, Loreggian L, et al. Concomitant chemoradiotherapy versus induction docetaxel, cisplatin and 5 fluorouracil (TPF) followed by concomitant chemoradiotherapy in locally advanced head and neck cancer: a phase II randomized study. *Ann Oncol* 2009. [Epub ahead of print]
- 17 Hitt R, Grau JJ, Lopez-Pousa A, et al. Final results of a randomized phase III trial comparing induction chemotherapy with cisplatin/5-FU or docetaxel/cisplatin/5-FU follow by chemoradiotherapy (CRT) versus CRT alone as frontline treatment of unresectable locally advanced head and neck cancer (LAHNC). *J Clin Oncol (Meeting abstracts)* 2009;27:6009.
- 18 Hui EP, Ma BB, Leung SF, et al. Randomized phase II trial of concurrent cisplatin-radiotherapy with or without neoadjuvant docetaxel and cisplatin

- in advanced nasopharyngeal carcinoma. *J Clin Oncol* 2009;27:242–249.
- 19 Pointreau Y, Garaud P, Chapet S, et al. Randomized trial of induction chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil with or without docetaxel for larynx preservation. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:498–506.
- Randomizowane badanie potwierdzające rolę chemioterapii indukcyjnej opartej na TPF w zachowaniu krtani.
- 20 Posner MR, Norris CM, Wirth IJ, et al. Sequential therapy for the locally advanced larynx and hypopharynx cancer subgroup in TAX 324: survival, surgery, and organ preservation. *Ann Oncol* 2009;20:921–927.
- 21 Lefebvre JL, Rolland F, Tesslerar M, et al. Phase 3 randomized trial on larynx preservation comparing sequential *vs* alternating chemotherapy and radiotherapy. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:142–152.
- 22 Lefebvre J, Pointreau Y, Rolland F, et al. Sequential chemoradiotherapy (SCRT) for larynx preservation (LP): Preliminary results of the randomized phase II TREMP-LIN study. *J Clin Oncol* (Meeting Abstracts) 2009; 27:6010.
- 23 Bernier J, Domez C, Ozsahin M, et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 2004;350:1937–1944.
- 24 Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2004;350:1945–1954.
- 25 Bernier J, Cooper JS, Pajak TF, et al. Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: a comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (# 9501). *Head Neck* 2005;27:843–850.
- 26 Kies MS, Harris J, Rotman MZ, et al. Phase II randomized trial of postoperative chemoradiation plus cetuximab for high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck (RTOG 0234). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75:S14–S15.
- 27 Janot F, de Raucourt D, Benhamou E, et al. Randomized trial of postoperative reirradiation combined with chemotherapy after salvage surgery compared with salvage surgery alone in head and neck carcinoma. *J Clin Oncol* 2008;26:5518–5523.
- Jedyne badanie III fazy oceniające ponowne napromienianie zastosowane po operacji ratującej z powodu pojawienia się nawrotu lub nowego pierwotnego ogniska nowotworu w naprominowanej wcześniej okolicy głowy i szyi. Wykazano w nim znamienne zmniejszenie ryzyka dalszych nawrotów loko-regionalnych.
- 28 Rischin D, Peters L, Fisher R, et al. Tirapazamine, cisplatin, and radiation *versus* fluorouracil, cisplatin, and radiation in patients with locally advanced head and neck cancer: a randomized phase II trial of the Trans-Tasman Radiation Oncology Group (TROG 98.02). *J Clin Oncol* 2005;23:79–87.
- 29 Rischin D, Hicks RJ, Fisher R, et al. Prognostic significance of [18F]-misonidazole positron emission tomography-detected tumor hypoxia in patients with advanced head and neck cancer randomly assigned to chemoradiation with or without tirapazamine: a substudy of Trans-Tasman Radiation Oncology Group Study 98.02. *J Clin Oncol* 2006;24:2098–2104.
- 30 Le QT, Taira A, Budenz S, et al. Mature results from a randomized Phase II trial of cisplatin plus 5-fluorouracil and radiotherapy with or without tirapazamine in patients with resectable Stage IV head and neck squamous cell carcinomas. *Cancer* 2006;106:1940–1949.
- 31 Rischin D, Peters L, O'Sullivan B, et al. Phase III study of tirapazamine, cisplatin and radiation *versus* cisplatin and radiation for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* (Meeting Abstracts) 2008;26:LBA6008.
- 32 Henke M, Laszig R, Rube C, et al. Erythropoietin to treat head and neck cancer patients with anaemia undergoing radiotherapy: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;362:1255–1260.
- 33 Machtay M, Pajak TF, Suntharalingam M, et al. Radiotherapy with or without erythropoietin for anemic patients with head and neck cancer: a randomized trial of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG 99-03). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69:1008–1017.
- 34 Hoskin PJ, Robinson M, Slevin N, et al. Effect of epoetin alfa on survival and cancer treatment-related anemia and fatigue in patients receiving radical radiotherapy with curative intent for head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:5751–5756.
- 35 Overgaard J Sr, Hoff CM, Hansen HS, et al. Randomized study of darbepoetin alfa as modifier of radiotherapy in patients with primary squamous cell carcinoma of the head and neck (HNSCC): Final outcome of the DAHANCA 10 trial. *J Clin Oncol* (Meeting Abstracts) 2009;27:6007.
- 36 Lambin P, Ramaekers BL, vanMastrigt GA, et al. Erythropoietin as an adjuvant treatment with (chemo) radiation therapy for head and neck cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;CD006158.
- 37 Bohlius J, Schmidlin K, Brillant C, et al. Recombinant human erythropoiesis-stimulating agents and mortality in patients with cancer: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2009;373:1532–1542.
- 38 Gillison ML, Harris J, Westra W, et al. Survival outcomes by tumor human papillomavirus (HPV) status in stage III-IV oropharyngeal cancer (OPC) in RTOG 0129. *J Clin Oncol* (Meeting Abstracts) 2009;27:6003.
- 39 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.
- 40 Rischin D, Young R, Fisher R, et al. Prognostic significance of HPV and p16 status in patients with oropharyngeal cancer treated on a large international phase III trial. *J Clin Oncol* (Meeting Abstracts) 2009; 27:6004.
- 41 Lassen P, Eriksen JG, Hamilton-Dutoit S, et al. HPV-associated p16-expression and response to hypoxic modification of radiotherapy in head and neck cancer. *Radiother Oncol* 2010;94:30–35.
- 42 Kam MK, Leung SF, Zee B, et al. Prospective randomized study of intensitymodulated radiotherapy on salivary gland function in early-stage nasopharyngeal carcinoma patients. *J Clin Oncol* 2007;25:4873–4879.
- 43 Lee N, Harris J, Garden AS, et al. Intensity-modulated radiation therapy with or without chemotherapy for nasopharyngeal carcinoma: radiation therapy oncology group phase II trial 0225. *J Clin Oncol* 2009; 27:3684–3690.
- 44 Nutting C, A'Hern R, Rogers MS, et al. First results of a phase III multicenter randomized controlled trial of intensity modulated (IMRT) *versus* conventional radiotherapy (RT) in head and neck cancer (PARSPORT: ISRCTN48243537; CRUK/03/005). *J Clin Oncol* (Meeting Abstracts) 2009;27:LBA6006.
- Pierwsze badanie III fazy potwierdzające rolę IMRT w zachowaniu czynności ślinianek przyusznych podczas radioterapii stosowanej z powodu HNSCC.
- 45 Chen AM, Jennelle RL, Sreeraman R, et al. Initial clinical experience with helical tomotherapy for head and neck cancer. *Head Neck* 2009;31:1571–1578.
- 46 Verbakel WF, Cuijpers JP, Hoffmans D, et al. Volumetric intensity-modulated arc therapy *vs* conventional IMRT in head-and-neck cancer: a comparative planning and dosimetric study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 74:252–259.
- 47 Heron DE, Ferris RL, Karamouzis M, et al. Stereotactic body radiotherapy for recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck: results of a phase I dose-escalation trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75:1493–1500.
- 48 Ford EC, Herman J, Yorke E, Wahl RL. 18F-FDG PET/CT for imageguided and intensity-modulated radiotherapy. *J Nucl Med* 2009;50:1655–1665.
- 49 Breen SL, Publicover J, De Silva S, et al. Intraobserver and interobserver variability in GTV delineation on FDG-PET-CT images of head and neck cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:763–770.
- 50 Kyzas PA, Evangelou E, Denaxa-Kyza D, Ioannidis JP. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography to evaluate cervical node metastases in patients with head and neck squamous cell carcinoma: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:712–720.
- 51 Schinagl DA, Hoffmann AL, Vogel WV, et al. Can FDG-PET assist in radiotherapy target volume definition of metastatic lymph nodes in head-and-neck cancer? *Radiother Oncol* 2009;91:95–100.
- 52 MacManus M, Nestle U, Rosenzweig KE, et al. Use of PET and PET/CT for radiation therapy planning: IAEA expert report. *Radiother Oncol* 2009;91:85–94.
- 53 Krohn KA, Link JM, Mason RP. Molecular imaging of hypoxia. *J Nucl Med* 2008;49(Suppl 2):129S–148S.
- 54 Lee N, Nehmeh S, Schoder H, et al. Prospective trial incorporating pre/mid-treatment [(18F)-misonidazole positron emission tomography for head-and-neck cancer patients undergoing concurrent chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75:101–108.
- 55 Lee NY, Mechalakos JG, Nehmeh S, et al. Fluorine-18-labeled fluoromisonidazole positron emission and computed tomography-guided intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancer: a feasibility study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70:2–13.
- 56 Lin Z, Mechalakos J, Nehmeh S, et al. The influence of changes in tumor hypoxia on dose-painting treatment plans based on 18F-FMISO positron emission tomography. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70: 1219–1228.
- 57 Dirix P, Vandecaveye V, De Keyzer F, et al. Dose painting in radiotherapy for head and neck squamous cell carcinoma: value of repeated functional imaging with (18)F-FDG PET, (18)F-fluoromisonidazole PET, diffusion-weighted MRI, and dynamic contrast-enhanced MRI. *J Nucl Med* 2009;50:1020–1027.
- 58 Dirix P, Vandecaveye V, De Keyzer F, et al. Diffusion-weighted MRI for nodal staging of head and neck squamous cell carcinoma: impact on radiotherapy planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:761–766.