

Radioterapia wielowymiarowa raków płaskonabłonkowych regionu głowy i szyi: nowa koncepcja u progu praktyki klinicznej

Rafał Suwiński¹, Mirosław Śnietura², Magdalena Jaworska²,
Barbara Nikiel², Grzegorz Woźniak¹, Anna Mucha-Małecka³,
Rafał Tarnawski¹, Elżbieta Nowara⁴, Dariusz Lange²

Dzięki postępom w metodach obrazowania nowotworów, komputerowemu planowaniu leczenia i nowym technikom terapeutycznym możliwa jest obecnie precyzyjna konformacja (dopasowanie) przestrzennego rozkładu fizycznej dawki promieniowania do obrysów guza nowotworowego i otaczających go narządów krytycznych. Osiągnięcie w pełni konformalnego rozkładu dawki fizycznej nie oznacza jednak konformalności w zakresie dawki biologicznej. Dalszy postęp w radioterapii możliwy będzie dzięki poznaniu kluczowych relacji pomiędzy ekspresją markerów molekularnych a klinicznym efektem leczenia skojarzonego. Perspektywa ta stoi u podstaw radioterapii wielowymiarowej, w której nie tylko przestrzenny rozkład fizycznej dawki promieniowania, lecz również schemat frakcjonowania, sekwencja stosowanych metod leczenia i wybór leczenia systemowego będą dopasowane do indywidualnej charakterystyki biologicznej guza. W aktualnej pracy przedstawiamy potencjalne możliwości wielowymiarowej radioterapii nowotworów regionu głowy i szyi na przykładzie wyników badań własnych i wybranych doniesień z piśmiennictwa.

Multidimensional radiotherapy for squamous cell cancer of the head and neck: new concept at the edge of clinical practice

Recent developments in cancer imaging, computerized treatment planning and therapeutic procedures resulted in a widespread shift towards conformal radiotherapy, in which the isodose distribution matches spatial dimensions of the tumor and dose-limiting structures. Conformal distribution of the physical dose does not, however, entail the conformality of treatment with respect to the biology of the tumor. Further progress in radiotherapy will be possible due to enhanced knowledge of key relationships between the expression of molecular markers and the clinical effect of combined treatment. Such perspective provides the basis for multidimensional radiotherapy, which accounts not only for spatial distribution of the physical radiation dose, but also for dose-time-fractionation, selection of systemic therapy and sequence of treatment, thus conforming to the individual biological characteristics of the tumor. The present report demonstrates the practical applications of multidimensional radiotherapy in the combined treatment for head and neck cancer, with reference to the studies performed in Gliwice, and to data from literature.

Słowa kluczowe: radioterapia wielowymiarowa, frakcjonowanie dawki, markery molekularne, kontrolowane badanie kliniczne

Key words: multidimensional radiotherapy, dose fractionation, molecular markers, randomized clinical trial

Wstęp

Na przestrzeni ostatnich kilkunastu lat dokonał się bezprecedensowy postęp dotyczący metod obrazowania guza nowotworowego. Do codziennej praktyki klinicznej wprowadzona została tomografia komputerowa, magnetyczny rezonans jądrowy, a w ostatnich latach również pozytonowa tomografia emisyjna. Postępom w zakresie technik obrazowania nowotworów towarzyszył gwałtowny rozwój komputerowych systemów planowania izodozowego rozkładu dawki w radioterapii oraz znaczne udoskonalenie aparatury terapeutycznej (powszechne wprowadzenie przyspieszaczy liniowych, kolimatorów wielolistkowych,

¹ Zakład Radioterapii

² Zakład Patologii Nowotworów
Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie
Oddział w Gliwicach

³ Klinika Nowotworów Głowy i Szyi
Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie
Oddział w Krakowie

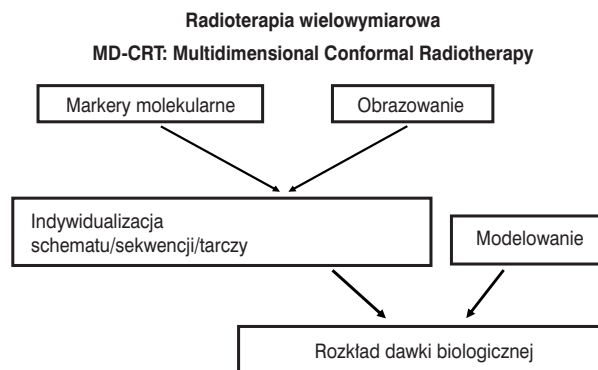
⁴ Klinika Onkologii Klinicznej
Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie
Oddział w Gliwicach

rozwój technik wykorzystujących modulację intensywności wiązki – IMRT, wprowadzenie dozymetrii *in vivo* i zdjęć portalowych). Można powiedzieć, że na naszych oczach dokonała się transformacja radioterapii z dwuwymiarowej (opartej na prostym obrazowaniu rentgenowskim i obliczeniach rozkładu izodozowego w jednej płaszczyźnie) do trójwymiarowej (opartej na obrazowaniu 3 D i przestrzennym planowaniu rozkładu dawki).

Najnowsze osiągnięcia techniczne w radioterapii to możliwość obrazowania ruchów guza nowotworowego i otaczających go struktur prawidłowych w trakcie poszczególnych frakcji napromieniania. Stwarza to podstawy dla tzw. radioterapii 4D (czterowymiarowej), w której planowanie leczenia uwzględnia nie tylko przestrzenny rozkład dawki promieniowania, lecz również zmiany pozycji i kształtu obszaru tarczowego, spowodowane np. jego ruchomością oddechową. Pozwala na to wprowadzenie technik adaptacyjnych, w których wiązka promieniowania jest włączana tylko w ściśle zdefiniowanej fazie cyklu oddechowego (tzw. bramkowanie), lub w których cyfrowo sterowane ramię przyspieszacza liniowego „śledzi” ruchy guza (technika stosowana w systemie terapeutycznym CyberKnife).

Krótkie przedstawienie postępów, jakie dokonały się w zakresie technik radioterapii, ilustruje, że radioterapia sterowana obrazowaniem (Image Guided Radiotherapy – IGRT) i „celowana” w rozumieniu przestrzennym, na stałe weszła już do arsenału nowoczesnej onkologii [1-3]. Dalszy postęp dokona się, zapewne, dzięki metodom obrazowania funkcjonalnego (PET/CT, spektroskopia NMR), które pozwolą identyfikować niejednorodności w obrębie guza dotyczące gęstości komórek nowotworowych, tempa proliferacji komórek guza, unaczynienia, czy ognisk hipoksji [4, 5]. Wkrótce jednak znajdziemy się, zapewne, w sytuacji, w której dalsze zwiększenie precyzji przestrzennego planowania rozkładu dawki, odtwarzalności ułożenia chorego, lub kolejne udoskonalenie technik obrazowania i napromieniania nie będzie mogło przynieść wymiernego klinicznie postępu w odsetkach wyleczeń miejscowych. Osiągnięcie idealnie konformalnego (czyli dopasowanego) rozkładu dawki fizycznej nie będzie bowiem oznaczało podobnej konformalności w zakresie dawki biologicznej. To spostrzeżenie stoi u podstaw koncepcji wielowymiarowej radioterapii konformalnej (*multidimensional conformal radiotherapy*), w której nie tylko przestrzenny rozkład dawki fizycznej, lecz również schemat frakcjonowania, sekwencja stosowanych metod leczenia i wybór leczenia systemowego będzie dopasowany (konformalny) do indywidualnej charakterystyki biologicznej guza [6]. Dzięki lepszemu poznaniu indywidualnych cech guza w oparciu o badania ekspresji markerów molekularnych i obrazowanie funkcjonalne oraz dzięki wdrożeniu wiarygodnych matematycznych modeli odpowiedzi guza na napromienianie możliwe będzie wyznaczenie i konformacja przestrzenna rozkładu dawki biologicznej (Ryc. 1).

Do niedawna radioterapia wielowymiarowa wydawać się mogła ideą futurystyczną, o niewielkim odniesieniu praktycznym. Obecnie, postępy w zakresie technik biolo-



Ryc. 1. Koncepcja wielowymiarowej radioterapii konformalnej: nie tylko przestrzenny rozkład dawki fizycznej, lecz również schemat frakcjonowania napromieniania, sekwencja stosowanych metod leczenia i wybór leczenia systemowego będzie dopasowany (konformalny) do indywidualnej charakterystyki biologicznej guza, ocenionej w oparciu o badania ekspresji markerów molekularnych i obrazowanie funkcjonalne. Parametry fizyczne, biologiczne i kliniczne będą integrowane przez system planowania leczenia, który przy wykorzystaniu modelowania matematycznego pozwoli na wyznaczenie przestrzennego rozkładu dawki biologicznej

gii molekularnej powodują, że koncepcja ta coraz szybciej i w coraz większym stopniu znajduje miejsce w nowoczesnej praktyce klinicznej. Poniżej, przedstawiamy nowe możliwości radioterapii wielowymiarowej nowotworów regionu głowy i szyi, na przykładzie wyników badań własnych i wybranych doniesień z piśmiennictwa.

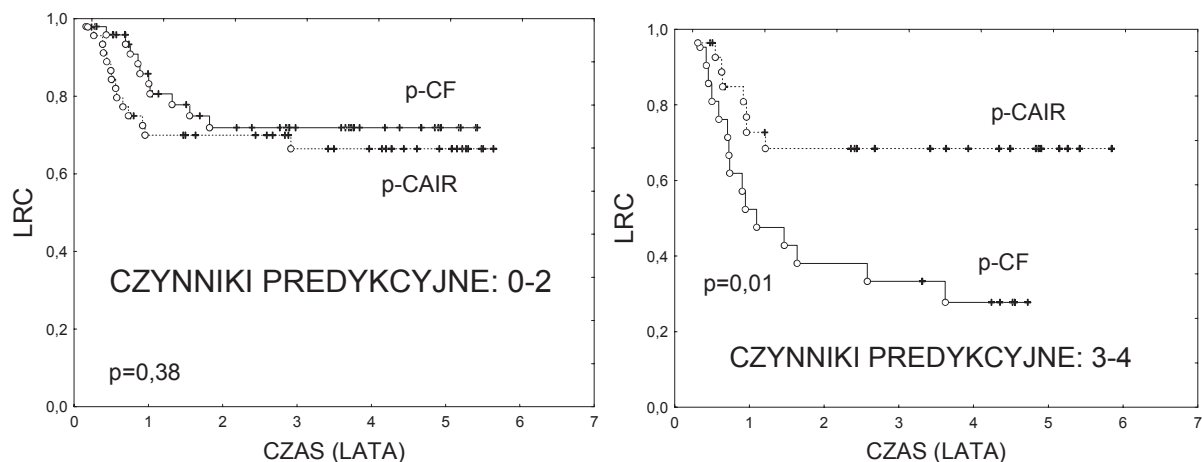
Koncepcja radioterapii wielowymiarowej nowotworów regionu głowy i szyi: przykłady aplikacji klinicznych

1. Konformacja schematu frakcjonowania do indywidualnej charakterystyki biologicznej guza

1a. Znaczenie ekspresji Ki-67, p-53 i EGFR

Przykładem możliwości konformacji schematu frakcjonowania do molekularnej charakterystyki biologicznej guza mogą być wyniki badań własnych, dotyczących predyktorycznego znaczenia wybranych markerów molekularnych w przyspieszonej radioterapii pooperacyjnej. W latach 2001-2004 Suwiński i wsp. przeprowadzili w grupie 279 chorych na płaskonabłonkowego raka regionu głowy i szyi kontrolowane badanie kliniczne, w którym porównano tolerancję i skuteczność miejscową konwencjonalnej pooperacyjnej radioterapii (p-CF: 63 Gy, d fx 1,8 Gy, 5 frakcji w tygodniu) z pooperacyjną radioterapią przyspieszoną (p-CAIR: 63 Gy, d fx 1,8 Gy, 5 frakcji w tygodniu) [7]. Zgodnie z oczekiwaniami badaczy, w ramieniu przyspieszonym odnotowano wzrost aktualizowanego odsetka 5-letnich wyleczeń o około 15% (60% p-CF vs 75% p-CAIR), jednak różnica ta ujawniła się dopiero przy obserwacji chorych przekraczającej 3 lata i, w efekcie, nie osiągnęła znamienności statystycznej ($p=0,32$).

Przeprowadzona przez Jaworską i wsp. analiza ekspresji wybranych markerów molekularnych z wykorzystaniem bloczków parafinowych z badania p-CAIR wykazała jednak, że w podgrupach chorych, u których odnotowano



Ryc. 2. Aktualizowane czasy przeżycia bez wznowy miejscowej i węzłowej (LRC-LoCo-regional Control) w ramieniu konwencjonalnym (p-CF) i przyspieszonym (p-CAIR) kontrolowanego badania klinicznego, dotyczącego radioterapii pooperacyjnej raków płaskonabłonkowych regionu głowy i szyi [7, 9]. Prawy panel ilustruje LRC uzyskany w podgrupie chorych, u których obecne były 3 lub 4 spośród czynników predykcyjnych dla zysku z przyspieszonej radioterapii (niska ekspresja Ki-67, niska ekspresja p-53, wysoka ekspresja EGFR, rak jamy ustnej lub gardła środkowego). Lewy panel ilustruje LRC u pozostałych chorych (0-2 czynniki). Zysk z przyspieszonej radioterapii p-CAIR uzyskano tylko w podgrupie z 3-4 czynnikami predykcyjnymi – stanowiła ona około 30% ogółu chorych włączonych do badania

niską ekspresję Ki-67, niską ekspresję p-53, lub wysoką ekspresję EGFR, zysk w zakresie odsetka wyleczeń miejscowych, związany z zastosowaniem schematu p-CAIR, był wyższy, niż wśród ogółu chorych w badaniu [8, 9]. Warto odnotować, że Ki-67, p-53 i EGFR są uważane za markery związane z regulacją cyklu komórkowego i, tym samym, ze zdolnością do repopulacji guza. Wyższy, niż wśród ogółu chorych, zysk z zastosowania schematu p-CAIR odnotowano też w podgrupie chorych na raka jamy ustnej lub gardła środkowego, podczas, gdy nie odnotowano takiego zysku w podgrupie chorych na raka krtani. Szczególnie wysoki i znamieny statystycznie zysk z zastosowania schematu p-CAIR odnotowano wśród chorych, u których stwierdzono 3 lub 4 spośród wyżej wymienionych cech (tj. niska ekspresja Ki-67, niska ekspresja p-53, wysoka ekspresja EGFR, rak jamy ustnej lub gardła środkowego) (Ryc. 2).

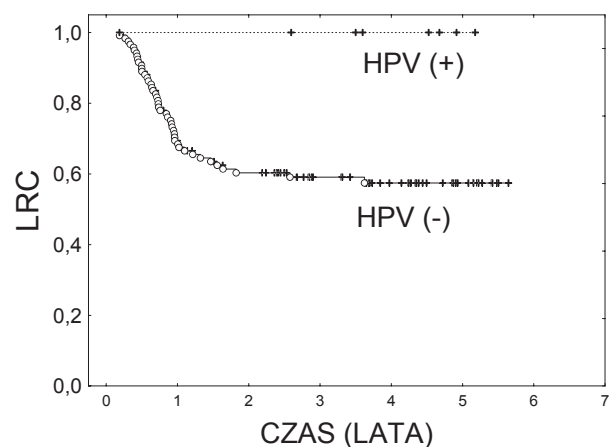
Wyniki te są zgodne z doniesieniami innych autorów [9-13] i ilustrują przydatność trzech omawianych markerów molekularnych dla predykcji skuteczności przyspieszonej radioterapii. Ponieważ zastosowanie przyspieszonej radioterapii wiąże się z nasileniem ostrych odczynów popromiennych, oczywistym jest, że możliwość doboru chorych do przyspieszonych schematów leczenia, w oparciu o analizę molekularnego profilu guza, stanowi niezwykle atrakcyjną perspektywę. Jednocześnie, chorzy, u których stwierdza się wysoką ekspresję Ki-67, wysoką ekspresję p-53, niską ekspresję EGFR, lub chorzy na raka krtani nie odniosą, najpewniej, zysku ze skrócenia czasu leczenia i powinni być napromieniani konwencjonalnie.

1b. Znaczenie infekcji HPV i ekspresji p-16 dla wyboru schematu leczenia

Na przestrzeni ostatnich kilku lat pojawiło się szereg doniesień dokumentujących prognostyczne znaczenie infekcji wirusem HPV u chorych na nowotwory regionu głowy i szyi [14-19], leczonych z zastosowaniem radioterapii.

W podgrupach chorych, u których stwierdzono w tkankach guza infekcję wirusem brodawczaka (HPV+), odnotowywane są bardzo wysokie odsetki wyleczeń miejscowych i przeżyć wieloletnich, pomimo znacznego miejscowego zaawansowania nowotworu. Podgrupa chorych HPV+ różni się od chorych HPV- pod względem cech epidemiologicznych i klinicznych (młody wiek chorych, niepalący, lokalizacja guza najczęściej w obrębie migdałka podniebiennego lub nasady języka, częste zajęcie przerzutowe węzłów chłonnych szyi). Markerem bardzo silnie powiązany z infekcją HPV jest nadekspresja białka p16, [20] którą można oznaczać metodami immunohistochemicznymi. Powoduje to gwałtowny wzrost zainteresowania tym markerem, jako surogatem badań na obecność wirusa HPV.

Rzadziej omawiane jest znaczenie predykcyjne infekcji HPV komórek guza. Na ogólny wgląd w to zagadnie-



Ryc. 3. Aktualizowane czasy przeżycia bez wznowy miejscowej i węzłowej (LRC), odnotowane w badaniu p-CAIR [7], w zależności od obecności (HPV+) lub braku (HPV-) infekcji komórek guza nowotworowego wirusem brodawczaka ludzkiego. Infekcję HPV odnotowano u około 10% chorych włączonych do badania. W podgrupie tej odnotowano 100% wyleczeń miejscowych i węzłowych, niezależnie od zastosowanego schematu frakcjonowania. Na podstawie Śnietura i wsp. [14]

nie pozwalają wyniki badań Śnietury i wsp. [14], zrealizowane na materiale z preparatów histopatologicznych uzyskanych w trakcie realizacji omówionego wcześniej kontrolowanego badania klinicznego, dotyczącego konwencjonalnej i przyspieszonej radioterapii pooperacyjnej [7]. Wyniki te wskazują, że w przypadku radioterapii pooperacyjnej chorych HPV+ odnotowano (po upływie 5 lat od leczenia) 100% wyleczeń miejscowych, niezależnie, czy chorzy napromieniani byli konwencjonalnie, czy w schemacie przyspieszonym (Ryc. 3). Poddaje to w wątpliwość celowość stosowania przyspieszonej pooperacyjnej radioterapii u chorych HPV+. Wydaje się bowiem, że w tej podgrupie zadowalający odsetek wyleczeń można uzyskać stosując pooperacyjne napromienianie konwencjonalne, nie narażając tym samym chorych na nasilony ostry odczyn popromienny, typowy dla przyspieszonej radioterapii. Jednocześnie, wyniki publikowanych badań retrospektywnych sugerują, że chorzy HPV+ powinni być szczególnie wnikliwie oceniani pod kątem leczenia z zachowaniem narządu, gdyż samodzielna radioterapia lub radiochemioterapia pozwala na uzyskanie w tej grupie chorych wysokiego odsetka wyleczeń. Z perspektywy radioterapii wielowymiarowej można powiedzieć, że (w odniesieniu do odsetka wyleczeń miejscowych) ta sama fizyczna dawka promieniowania przynosi różny efekt biologiczny w grupie HPV+ i HPV-. Interesującym tematem przyszłych zadań badawczych byłoby porównanie samodzielnej radioterapii i chemioradioterapii w grupie HPV+. Być może, z uwagi na wysoką skuteczność biologiczną radioterapii u chorych HPV+, podgrupa ta nie odnosi zysku ze skojarzenia radioterapii i chemioterapii.

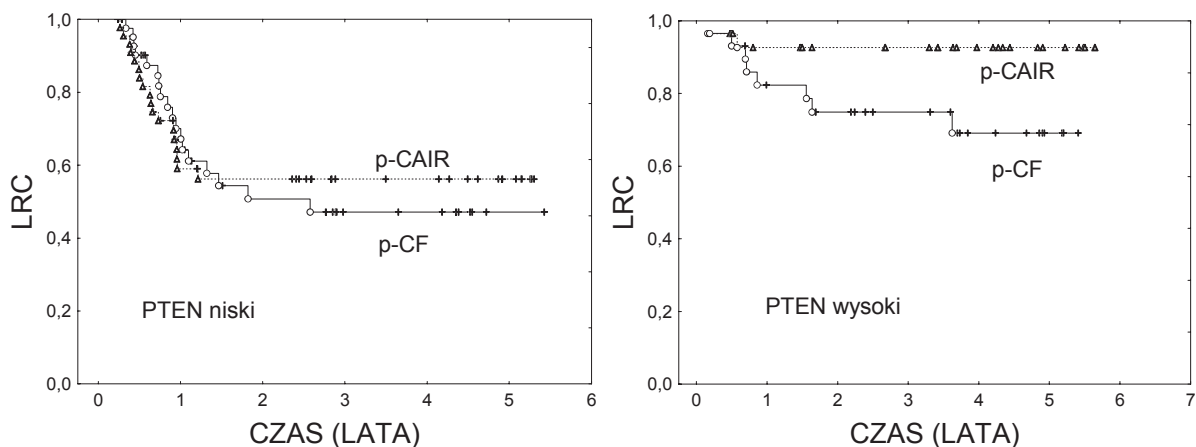
1c. Znaczenie ekspresji PTEN i markerów związanych ze szlakiem AKT

Wiele badań dotyczących prognostycznego i predykcyjnego znaczenia ekspresji markerów molekularnych dla radioterapii raków regionu głowy i szyi koncentrowało się wokół markerów bezpośrednio związanych ze szlakiem przewodzenia sygnału z receptora dla naskórkowego

czynnika wzrostu (EGFR). Badania markerów związanych z innymi szlakami, lub dalszymi etapami przewodzenia sygnału są wciąż nieliczne i fragmentaryczne. Jednym ze słabo zbadanych markerów o potencjalnie dużym znaczeniu dla radioterapii jest gen supresorowy PTEN. Gen ten jest, najpewniej, przekaźnikiem sygnału pomiędzy błonowymi receptorami dla komórkowych czynników wzrostu (np. EGFR, HER2), a szlakiem przewodzenia AKT, niosącym bodziec dla proliferacji komórkowej lub apoptozy. Niska ekspresja PTEN powoduje słabszą supresję AKT, podziały komórkowe i progresję nowotworu. W piśmiennictwie odnotowano negatywną korelację pomiędzy PTEN i AKT oraz udokumentowano prognostyczne znaczenie obu tych markerów dla radioterapii nowotworów regionu głowy i szyi [21].

Śnietura [15] zaproponował ostatnio, by ekspresję PTEN oznaczyć w materiale z blozków parafinowych z badania p-CAIR [7], wcześniej wykorzystywanych dla oznaczeń prognostycznego i predykcyjnego znaczenia ekspresji innych markerów [8, 9, 14]. Wyniki badań Śnietury dokumentują bardzo wysoką siłę prognostyczną ekspresji PTEN dla odsetka wyleczeń miejscowych w radioterapii płaskonabłonkowego raka regionu głowy i szyi, co potwierdza wcześniejsze sugestie innej grupy badawczej [21]. Co ciekawe, w analizie wieloczynnikowej uwzględniającej zmienne o udokumentowanej wysokiej sile prognostycznej (w tym stopień zaawansowania miejscowego, zajęcie węzłów chłonnych, stan marginesów chirurgicznych, ekspresja EGFR) PTEN okazał się mieć największe znaczenie, czego miernikiem była wysoka wartość względnego ryzyka wznowy (RR) w podgrupie z niską ekspresją PTEN. Różnica w 5-letnim odsetku wyleczeń miejscowych w zależności od ekspresji PTEN wyniosła niemal 30% (52% vs 80%).

Całkowicie oryginalnym osiągnięciem Śnietury jest wykazanie predykcyjnego znaczenia ekspresji PTEN w odniesieniu do skuteczności przyspieszonej radioterapii pooperacyjnej [14]. Zysk ze stosowania przyspieszonej radioterapii odnotowano bowiem tylko w podgrupie z wysoką ekspresją PTEN (Ryc. 4). Wśród chorych



Ryc. 4. Aktualizowane czasy przeżycia bez wznowy miejscowej i węzłowej (LRC) w zależności od ekspresji PTEN, w ramieniu konwencjonalnym (p-CF) i przyspieszonym (p-CAIR) kontrolowanego badania klinicznego, dotyczącego radioterapii pooperacyjnej raków płaskonabłonkowych regionu głowy i szyi [7]. Znamienne zysk z zastosowania przyspieszonej radioterapii odnotowano tylko w podgrupie chorych z wysoką ekspresją PTEN (prawy panel). Porównanie LRC (odsetka wyleczeń lokoregionalnych) w podgrupach chorych z niską i wysoką ekspresją PTEN wskazuje, że niska ekspresja PTEN jest silnym niekorzystnym czynnikiem prognostycznym dla LRC. Na podstawie Śnietura i wsp. [15]

z wysoką ekspresją PTEN, leczonych według schematu p-CAIR, odsetek 5-letnich wyleczeń miejscowych wynosi 93%.

2. Konformacja długości przerwy chirurgia – radioterapia do indywidualnej charakterystyki biologicznej guza

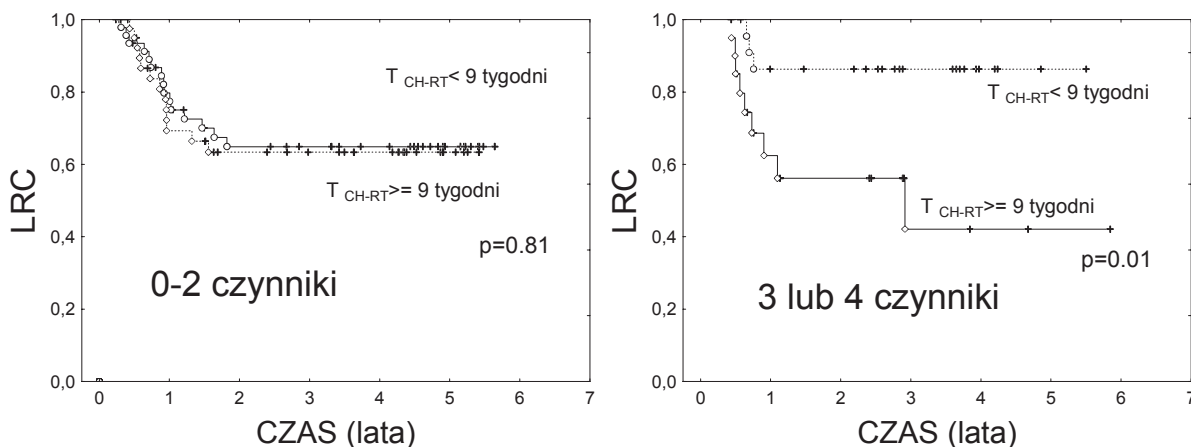
Szereg analiz retrospektywnych wykazało niekorzystny wpływ wydłużenia czasu pomiędzy chirurgią i pooperacyjną radioterapią na odsetek wyleczeń miejscowych w leczeniu skojarzonym chorych na płaskonabłonkowego raka regionu głowy i szyi [22]. W świetle nowych możliwości diagnostycznych interesująca jest analiza wpływu długości przerwy chirurgia-radioterapia w relacji do ekspresji markerów molekularnych. Analiza taka została przeprowadzona na materiale własnym, pochodzącym z badania p-CAIR [23]. Wykazała ona, że niekorzystny wpływ przerwy chirurgia-radioterapia odnotowano, przede wszystkim, w przypadku guzów o wysokiej ekspresji Ki67, wysokiej ekspresji nm23 oraz niskiej ekspresji p53, bądź niskiej ekspresji cykliny D. Szczególnie niekorzystny wpływ długiej przerwy chirurgia-radioterapia odnotowano przy współistnieniu 3 lub 4 spośród tych cech (Ryc. 5). Ilustruje to możliwość konformacji długości przerwy chirurgia-radioterapia do molekularnej sygnatury guza: w przypadku przedłużonego gojenia się ran, zaostrzenia schorzeń współistniejących, pogorszenia ogólnego stanu chorego po leczeniu chirurgicznym lub długich list oczekujących, u części chorych można rozpocząć pooperacyjną radioterapię z opóźnieniem, nie ryzykując istotnego spadku prawdopodobieństwa wyleczenia miejscowego. U innych chorych (z wyżej wymienionymi czynnikami ryzyka) powinno usilnie dążyć się do wczesnego rozpoczęcia pooperacyjnej radioterapii, np. poprzez intensyfikację leczenia wspomagającego, czy skrócenie czasu planowania napromieniowań.

3. Konformacja radioterapii i leczenia systemowego w zależności od indywidualnej charakterystyki biologicznej guza

3a. Skuteczność skojarzonej radiochemioterapii w relacji do ekspresji markerów molekularnych

Podstawą schematów leczenia skojarzonego większości chorych na miejscowo zaawansowane raki płaskonabłonkowe regionu głowy i szyi jest obecnie radio-chemioterapia stosowana, jako leczenie samodzielne lub pooperacyjne. W ślad za badaniami pozwalającymi na predykcję skuteczności określonych schematów radioterapii prowadzone są badania pozwalające przewidzieć skuteczność leczenia skojarzonego. Podobnie, jak w przypadku samodzielnej radioterapii, szczególnym zainteresowaniem badaczy cieszą się markery związane z regulacją cyklu komórkowego, proliferacją i apoptozą oraz markery związane ze szlakami naprawy uszkodzeń DNA. Dla przykładu, enzym ERCC1 związany jest z procesami naprawy uszkodzeń, a jego nadekspresja jest markerem złej odpowiedzi na cisplatinę, zarówno w przypadku leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, jak i płaskonabłonkowego raka regionu głowy i szyi [23]. Niska ekspresja p-53 wydaje się, z kolei, być markerem dobrej odpowiedzi na skojarzoną chemioradioterapię w rakach regionu głowy i szyi [24]. Z kolei mutacje w genie *p-53* związane są z bardzo złą odpowiedzią na chemioterapię, opartą o cisplatinę i 5-fluorouracyl [26, 27].

Innym markerem, który budzi duże zainteresowanie badaczy, jest bcl2; ekspresja tego markera związana jest z dobrą odpowiedzią na chemioterapię opartą o cisplatinę [27]. Syntetaza tymidylowa (enzym w syntezie DNA) jest natomiast obiecującym markerem odpowiedzi na chemioterapię indukcyjną z wykorzystaniem 5-fluorouracylu [28]. Dobrą odpowiedź na taksany wykazują raki regionu głowy i szyi charakteryzujące się silną ekspresją



Ryc. 5. Aktualizowane czasy przeżycia bez wznowy miejscowej i węzłowej (LRC) w zależności od długości przerwy chirurgia-radioterapia (T_{CH-RT}) w badaniu klinicznym, dotyczącym radioterapii pooperacyjnej raków płaskonabłonkowych regionu głowy i szyi [7]. Prawy panel ilustruje LRC uzyskany w podgrupie chorych, u których obecne były 3 lub 4 spośród czynników ryzyka wznowy w związku z wydłużeniem T_{CH-RT} (wysoka ekspresja Ki67, wysoka ekspresja nm23 oraz niska ekspresja p53, bądź niska ekspresja cykliny D). W podgrupie tej odnotowano znamienne spadki LRC, związane z wydłużeniem T_{CH-RT} powyżej 9 tygodni. Lewy panel ilustruje LRC u pozostałych chorych (0-2 czynniki ryzyka) – różnica w LRC nie była tu znamienna [23]

Bax lub słabą ekspresją cykliny E, z kolei silna ekspresja p21 lub p27 jest markerem dobrej odpowiedzi na cisplatinę [29].

W piśmiennictwie można znaleźć inne przykłady możliwości zastosowania markerów molekularnych, jako czynników predykcji skuteczności określonego schematu chemioterapii w skojarzeniu z radioterapią [30]. Wydaje się, że wprowadzenie najlepszych spośród tych markerów do rutynowej praktyki klinicznej to kwestia najbliższych kilku lat.

3b. Terapie celowane

Poznanie molekularnych szlaków przewodzenia sygnału, związanych z regulacją cyklu komórkowego, naprawą DNA i angiogenezą, stało się u podstaw nowej formy leczenia, jaką są terapie celowane. W przypadku raków płaskonabłonkowych regionu głowy i szyi najlepiej poznane są dziś szlaki związane z przewodzeniem sygnału z naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR). Jak wcześniej wspomniano, ekspresja EGFR jest jednym z markerów prognostycznych i predykcyjnych w radioterapii tego nowotworu: wysoka ekspresja EGFR to dobrze udokumentowany negatywny czynnik prognostyczny [8, 9]. W 2006 r. Bonner i wsp. przedstawili wyniki kontrolowanego badania III fazy, w którym porównano samodzielnie radioterapię z radioterapią w skojarzeniu z cetuksymabem – przeciwciałem monoklonalnym, skierowanym przeciwko EGFR [31]. Badanie to wykazało znamienne wzrost odsetka 2-letnich wyleczeń miejscowych w grupie, w której stosowano cetuksimab. Trwają badania mające na celu wyłonienie markerów molekularnych o znaczeniu predykcyjnym w leczeniu tym przeciwciałem, dotychczas nie znaleziono jednak wiarygodnego klinicznie markera [32]. Jednocześnie, prowadzone są badania mające na celu ocenę tolerancji i skuteczności radioterapii nowotworów regionu głowy i szyi w skojarzeniu z innymi lekami o molekularnym mechanizmie działania, w tym inhibitorami kinazy tyrozynowej w szlaku EGFR, lekami wpływającymi na przenoszenie sygnału w szlaku Akt, czy też lekami antyangiogennymi [32, 34]. Można przypuszczać, że w niedalekiej przyszłości terapie celowane i molekularne czynniki predykcyjne dla prognozowania skuteczności tych terapii staną się kolejnym elementem radioterapii wielowymiarowej.

Podsumowanie

Konformacja przestrzennego rozkładu izodozowego fizycznej dawki promieniowania do obszaru tarczowego i sąsiadujących z nim narządów krytycznych nie wystarcza dla optymalizacji leczenia skojarzonego chorych na płaskonabłonkowego raka regionu głowy i szyi. Kolejnym etapem rozwoju radioterapii będzie, najpewniej, radioterapia wielowymiarowa, w której schemat leczenia skojarzonego (w tym wybór schematu frakcjonowania napromieniań, dobór leczenia systemowego oraz określenie roli i miejsca chirurgii) dobrany będzie indywidualnie, w zależności od biologicznej charakterystyki guza.

Dobór ten dokonywany będzie w oparciu molekularne markery prognostyczne i predykcyjne, które pozwolą optymalizować wybór oraz sekwencję poszczególnych elementów leczenia skojarzonego. Postępy w poznaniu molekularnych szlaków odpowiedzialnych za regulację cyklu komórkowego, naprawę DNA, angiogenezę i inne procesy kluczowe dla leczenia promieniami sprawiają, że przejście z radioterapii trójwymiarowej do wielowymiarowej dokona się, najpewniej, na przestrzeni najbliższych kilkunastu lat, podobnie jak konwersja z radioterapii dwuwymiarowej do trójwymiarowej, dokonana w latach 80. i 90. XX wieku.

Prof. dr hab. med. Rafał Suwiński

Zakład Radioterapii
Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie
Oddział w Gliwicach
ul. Wybrzeże Armii Krajowej 15
44-100 Gliwice
e-mail: rafals@io.gliwice.pl

Piśmiennictwo

- Maciejewski B. Terapia celowana – czy potrafimy rozpoznać tarcze i je trafić? *Nowotwory* 2008; 58: Suppl. 1: 9-16.
- Maciejewski B, Miszczyk L, Tarnawski R i wsp. From static 3D conformal to dynamic 4D imaging and molecular guided gating radiotherapy. *Nowotwory* 2006; 56: 242-48.
- Suwiński R, Ślosarek K, Rutkowski R i wsp. Implementing 4D radiotherapy into clinical practice: the applications of respiratory gated stereotactic radiosurgery for lung tumors. *Nowotwory* 2007; 57: 105-13.
- Troost EG, Schinagl DA, Bussink J i wsp. Innovations in radiotherapy planning of head and neck cancers: role of PET. *J Nucl Med* 2009 [Epub ahead of print]
- Komar G, Seppänen M, Eskola O i wsp. 18F-EF5: a new PET tracer for imaging hypoxia in head and neck cancer. *J Nucl Med* 2008; 49:1944-51.
- Ling C C, Humm J, Larson S i wsp. Towards multidimensional radiotherapy (MD-CRT): biological imaging and biological conformality. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47: 551-60.
- Suwiński R, Bankowska-Wozniak M, Majewski W i wsp. Randomized clinical trial on 7-days-a-week postoperative radiotherapy for high-risk squamous cell head and neck cancer. *Radiother Oncol* 2008; 87:155-63.
- Jaworska M. Ocena znaczenia prognostycznego ekspresji wybranych markerów molekularnych w radioterapii pooperacyjnej raka płaskonabłonkowego regionu głowy i szyi. *Tezy rozprawy doktorskiej*. Warszawa 2010.
- Suwiński R, Jaworska M, Nikiel B i wsp. Predicting the Effect of Accelerated Fractionation in Postoperative Radiotherapy for Head and Neck Cancer Based On Molecular Marker Profiles: Data from a Randomized Clinical Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 77: 438-46.
- Ang KK, Berkey BA, Tu X i wsp. Impact of epidermal growth factor receptor expression on survival and pattern of relapse in patients with advanced head and neck carcinoma. *Cancer Res* 2002; 15: 7350-56.
- Bentzen SM, Atasoy BM, Daley FM i wsp. Epidermal growth factor receptor expression in pretreatment biopsies from head and neck squamous cell carcinoma as a predictive factor for a benefit from accelerated radiation therapy in a randomized controlled trial. *J Clin Oncol*. 2005; 20: 5560-67.
- Eriksen JG, Steiniche T, Overgaard J. Danish Head and Neck Cancer study group (DAHANCA). The influence of epidermal growth factor receptor and tumor differentiation on the response to accelerated radiotherapy of squamous cell carcinomas of the head and neck in the randomized DAHANCA 6 and 7 study. *Radiother Oncol*. 2005; 74: 93-100.
- Eriksen JG, Steiniche T, Overgaard J; Danish Head and Neck Cancer study group (DAHANCA). The role of epidermal growth factor receptor and E-cadherin for the outcome of reduction in the overall treatment

- time of radiotherapy of supraglottic larynx squamous cell carcinoma. *Acta Oncol* 2005; 44: 50-8.
14. Śnietura, Piglowski, Jaworska i wsp. Impact of HPV infection on clinical outcome of p-CAIR trial in head and neck cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2010; 267: (Suppl 1): S5.
 15. Śnietura M, Jaworska M, Młynarczyk-Liszka J i wsp. PTEN as prognostic and predictive marker in postoperative radiotherapy for squamous cell cancer of the head and neck. *J Clin Oncol* 2010; 28 (Suppl. 15): 425.
 16. Fakhry C, Westra W, Li S i wsp. 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: 261-69
 17. Kumar B, Cordell KG, Lee JS i wsp. 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: 3128-37.
 18. Ragin CC, Taioli E. Survival of squamous cell carcinoma of the head and neck in relation to human papillomavirus infection: review and meta-analysis. *Int J Cancer* 2007; 121: 1813-20
 19. Rutkowski T, Skłodowski K. Wpływ wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV) na powstawanie, przebieg i skuteczność leczenia raków regionu głowy i szyi. *Współczesna Onkologia* 2009; 13: 233-40.
 20. Klusmann JP, Gültekin E, Weissenborn SJ i wsp. Expression of p16 protein identifies a distinct entity of tonsillar carcinomas associated with human papillomavirus. *Am J Pathol* 2003; 162: 747-53.
 21. Yu Z, Weinberger PM, Sasaki C i wsp. Phosphorylation of Akt (Ser473) predicts poor clinical outcome in oropharyngeal squamous cell cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16: 553-58.
 22. Suwinski R, Sowa A, Rutkowski T i wsp. Time factor in postoperative radiotherapy: a multivariate locoregional control analysis in 868 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56: 399-412.
 23. Suwinski R, Jaworska M, Nikiel B i wsp. Predicting the impact of time interval surgery-radiotherapy on loco-regional tumor control based on molecular marker profiles: the data from p-CAIR trial in head and neck cancer. *Radiother Oncol* 2009; 90: Suppl. 3, 119-20.
 24. Jun HJ, Ahn MJ, Kim HS i wsp. ERCC1 expression as a predictive marker of squamous cell carcinoma of the head and neck treated with cisplatin-based concurrent chemoradiation. *Br J Cancer* 2008; 99: 167-72.
 25. Shiga H, Heath EI, Rasmussen AA i wsp. Prognostic value of p53, glutathione S-transferase pi, and thymidylate synthase for neoadjuvant cisplatin-based chemotherapy in head and neck cancer. *Clin Cancer Res* 1999; 12: 4097-104.
 26. Temam S, Flahault A, Périé S i wsp. p53 gene status as a predictor of tumor response to induction chemotherapy of patients with locoregionally advanced squamous cell carcinomas of the head and neck. *J Clin Oncol* 2000; 18: 385-94.
 27. Fouret P, Temam S, Charlotte F i wsp. Tumour stage, node stage, p53 gene status, and bcl-2 protein expression as predictors of tumour response to platin-fluorouracil chemotherapy in patients with squamous-cell carcinoma of the head and neck. *Br J Cancer* 2002; 87:1390-95.
 28. Johnston PG, Mick R, Recant W i wsp. Thymidylate synthase expression and response to neoadjuvant chemotherapy in patients with advanced head and neck cancer. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 308-13.
 29. Taguchi T, Kato Y, Baba Y i wsp. Protein levels of p21, p27, cyclin E and Bax predict sensitivity to cisplatin and paclitaxel in head and neck squamous cell carcinomas. *Oncol Rep* 2004; 2: 421-26.
 30. Bernier J. Incorporation of molecularly targeted agents in the primary treatment of squamous cell carcinomas of the head and neck. *Hematol Oncol Clin North Am* 2008; 22: 1193-208.
 31. Bonner JA, Harari PM, Giralt J i wsp. 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* 2010; 11: 21-28.
 32. 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, 896407, Epub
 33. Kawecki A. Leczenie ukierunkowane molekularnie u chorych na raka narządów głowy i szyi – realizacja nadziei? *Nowotwory* 2008; 58: Suppl 1, 24-29.
 34. Moral M, Paramio JM. Akt pathway as a target for therapeutic intervention in HNSCC. *Histol Histopathol* 2008; 23:1269-78.

Otrzymano: 29 czerwca 2010 r.

Przyjęto do druku: 20 września 2010 r.