

Onkologia teragnostyczna – integracja chirurgii, radioterapii i chemioterapii*

Bogusław Maciejewski¹, Maciej Krzakowski², Barbara Bobek-Billewicz³

W opracowaniu dokonano przeglądu aktualnej wiedzy w zakresie biologii molekularnej, radioterapii i terapii nowotworów, dokumentując osobniczą zmienność sygnatur molekularnych oraz chemo- i promieniowrażliwości. Te cechy podważają słuszność i celowość stosowania niektórych, „opartych na faktach”, standardów i protokołów oraz aktualność niektórych dogmatów klinicznych. Zwrócono uwagę na fakt, że jednakowe dawki promieniowania lub cytostatyków nie eliminują zawsze tego samego odsetka komórek nowotworowych oraz, że duże różnice w wyjściowej objętości guza nowotworowego, w określonym stopniu zaawansowania TNM, wymagają zróżnicowania dawek promieniowania lub chemioterapii. Aktualna wiedza i doświadczenie skłaniają do sugestii, że kluczowym warunkiem skuteczności leczenia jest jego intensywność. Dotychczasową klasyczną terapię sekwencyjną, wraz z góry niezaplanowanymi przerwami między poszczególnymi metodami leczenia, powinna zastąpić zintegrowana terapia skojarzona, w zaplanowanej sekwencji terapeutycznej i w zaplanowanym reżimie czasowym. Określa się ją mianem „onkologii teragnostycznej”, która oznacza wykorzystanie wiedzy i doświadczenia w celu wyboru dla indywidualnego chorego takiego leczenia skojarzonego, z którym wiąże się największy zysk terapeutyczny, przy najniższym ryzyku ciężkich powikłań.

Theragnostic oncology – integrated surgery and radiochemotherapy

Present paper is the review of actual knowledge in the field of molecular biology, radiobiology and therapy of malignant tumours and individual heterogeneity of molecular signatures, and chemo- and radiosensitivity is documented. Clinical applicability some of the “evidence based” standards protocols and dogmas is questioned. It is pointed out that equal doses of radiation or chemotherapeutic agents do always not kill the same rate of cancer cells and a large variations in the initial tumours volume within a given TNM stage of disease need different, but not the same, doses of radiation or chemotherapy. Actual knowledge and experience lead to the suggestion that a key factor for effective therapy is its intensity. Classic sequential treatment modalities with unprogrammed time intervals between respective methods of therapy should be replaced by individually planned integrated combined therapy with a known sequence and timing. This is called “theragnostic oncology”, which means the use of knowledge and experience to establish individual combined therapy producing the highest therapeutic gain and the lowest risk of serious late complications.

Słowa kluczowe: zintegrowana chirurgia i radiochemioterapia, molekularne i biologiczne profile nowotworów

Key words: integrated surgery and radiochemotherapy, molecular and biological signatures of malignant tumours

Benzen [1] zaproponował uzupełnienie pojęcia „onkologia” pochodzącym z języka greckiego określeniem „*theragnostic*”, oznaczającym wykorzystanie „*wiedzy i umiejętności*” w leczeniu indywidualnego chorego, w celu uzyskania możliwie optymalnych korzyści terapeutycznych (najwyż-

sza szansa wyleczenia przy najniższym ryzyku ciężkiego powikłania). Podstawą „*onkologii teragnostycznej*” (TRO) jest wstępnie zaplanowana kombinacja trzech głównych metod terapeutycznych – leczenia chirurgicznego, radioterapii i chemioterapii zamiast klasycznego leczenia sekwencyjnego, które do niedawna było powszechne i nadal jeszcze jest przez wielu uznawane za standard. Krytyczny dla możliwości uzyskania spodziewanych korzyści jest harmonogram indywidualnie zintegrowanych w czasie metod terapeutycznych (krótszy czas leczenia oznacza wyższą skuteczność). Współcześnie zintegrowane leczenie powinna poprzedzać diagnostyka molekularna i biologiczne obrazowanie czynnościowe, a uzupełnienie powinno stanowić stosowanie modyfikatorów i inhibitorów molekularnych (Ryc. 1).

¹ Zakład Radioterapii

Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie
Oddział w Gliwicach

² Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej

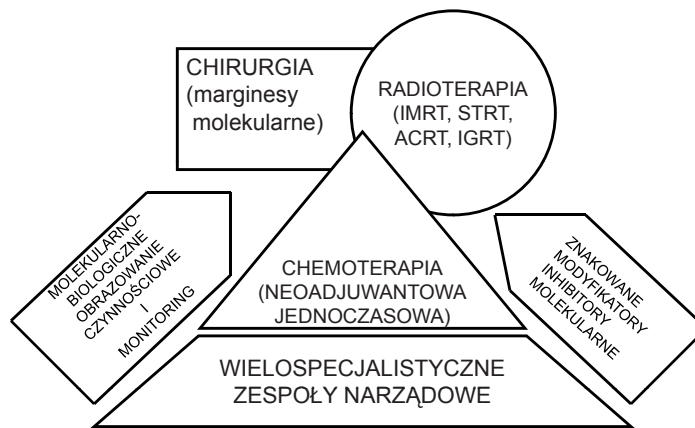
Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie
w Warszawie

³ Zakład Radiodiagnostyki

Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie
Oddział w Gliwicach

* Wystąpienie podczas V Mazowieckich Spotkań Onkologicznych
w Warszawie 26-27 listopada 2010 r.

ONKOLOGIA TERAGNOSTYCZNA



Ryc. 1. Onkologia teragnostyczna – integracja metod diagnostycznych i terapeutycznych

Z badań w zakresie doświadczalnej i klinicznej radioterapii wynika, że wydłużenie o 1 dzień czasu leczenia promieniami powyżej wymaganego skutkuje obniżeniem szansy miejscowego wyleczenia (TCP) o około 1,5% [2, 3]. Ta niepożądana zależność dotyczy również chemioterapii oraz przerw między zastosowaniem poszczególnych metod leczenia. Każda zbyt długa i niezaplanowana zwłoka w zastosowaniu kolejnej metody leczenia (np. pooperacyjna radioterapia lub resekcja po wstępnej chemioterapii) skutkuje znaczącym zmniejszeniem szansy wyleczenia, wynikającym ze sprowokowanej przyspieszonej repopulacji przeżywających komórek nowotworowych. W celu wyeliminowania tego zagrożenia konieczne jest zaplanowanie nie tylko złożonej taktyki leczenia, ale również terminów rozpoczęcia stosowania poszczególnych metod. Konieczny jest udział wielospecjalistycznego zespołu specjalistów z zakresu diagnostyki i terapii oraz – coraz częściej – biologów molekularnych, przy czym skład zespołów zależy od rodzaju i lokalizacji nowotworu.

Osiągnięcie optymalnego wyniku wymaga uzupełnienia doświadczenia klinicznego wiedzą z zakresu biologii i kinetyki nowotworów oraz krytycznej oceny lub nawet odrzucenia kilku nieaktualnych dogmatów.

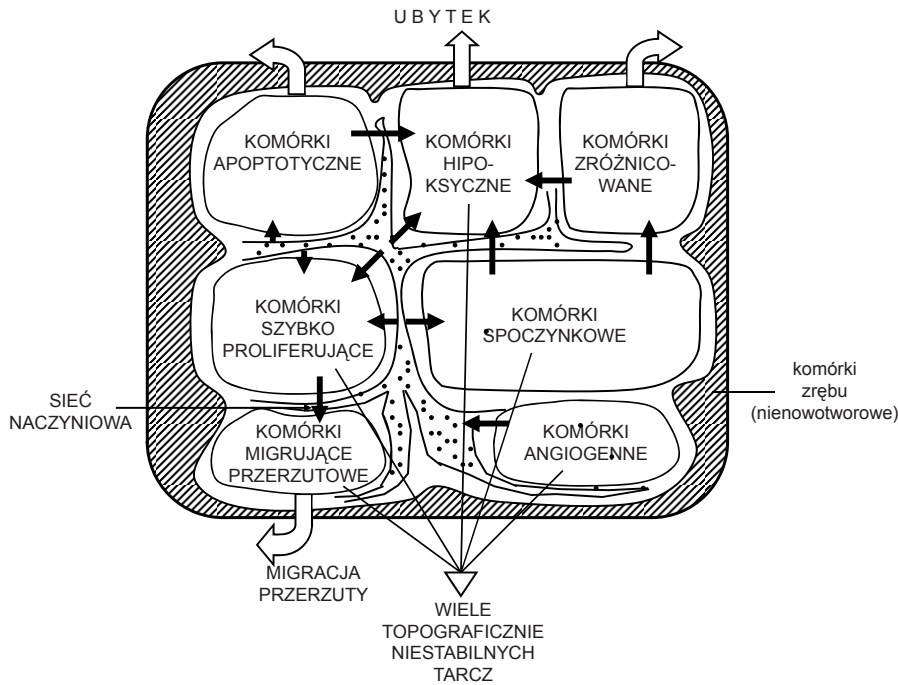
Nowotwór – wróg biologicznie podstępny

Złośliwy nowotwór lity rzadko rozwija się tylko w granicach ujawnionych badaniami obrazowymi. Najczęściej nieregularne skupiska komórek nowotworowych wykraczają poza nie. Starają się to intuicyjnie uwzględnić onkolodzy, stosując odpowiednio szerokie marginesy podczas resekcji i napromieniania. Standardowy model raka o jednorodnej wrażliwości lub oporności na działanie radioterapii lub/i chemioterapii utracił ważność kliniczną. Pomimo tego, w radioterapii nadal stosuje się możliwie jednorodny rozkład dawki w obszarze tarczowym. Popularna jest również opinia, że wraz ze wzrostem pierwotnego ogniska raka proporcjonalnie wzrasta ryzyko odległych przerzutów. Tą opinię podważa fakt często maszynego

rozszewienia do regionalnych węzłów chłonnych z niewielkiego pierwotnego ogniska raka (np. rak nosogardła) lub bardzo wczesne (1-2 lata) ujawnienie odległych przerzutów po zakończeniu miejscowego leczenia u 10-15 na 100 chorych na raka piersi w stopniu T1-2N0 M0. Jest to pośredni dowód na istnienie nierozpoznawalnych ognisk przerzutowych już podczas pierwszego badania diagnostycznego. Zależność ryzyka przerzutowania od wzrostu ogniska pierwotnego należy zatem uznać za cechę wtórną i nie zawsze powtarzalną. U niektórych chorych na raka piersi w stopniu T4N0 M0 nigdy nie ujawniają się przerzuty odległe i radykalne leczenie miejscowe najczęściej skutkuje trwałym wyleczeniem. Brak jest na razie odpowiednich czynników predykcyjnych, które umożliwiłyby identyfikację wspomnianych chorych.

Nowotwór lity jest zbiorem indywidualnie zmienionych subpopulacji komórek o różnych cechach i przeznaczeniu (Ryc. 2). Przeznaczeniem komórek apoptycznych i zróżnicowanych jest nieuchronna śmierć i eliminacja przy udziale różnych procesów. Dotyczy to również części komórek hipoksycznych, których oporność jest około 3-4 razy większa niż komórek proliferujących. Część z nich w wyniku reoksygenacji (w trakcie radio- i/lub chemioterapii) może jednak odzyskać zdolność do rozplemu. Komórki spoczynkowe (zarodkowe) stanowią z kolei rezerwę guza. Jeżeli terapia jest niedostatecznie intensywna i nieprecyzyjna (przerwy w i między leczeniem, zaniżone dawki, brak chirurgicznej radykalności mikroskopowej), to „sprowokowana” populacja tych komórek wkracza w fazy rozplemu w ogromnym tempie (czas podwojenia objętości jest 7-8-krotnie krótszy niż podczas naturalnego wzrostu).

W wyniku mutacji, której czas powstania jest nieprzewidywalny, powstają komórki przerzutowe o wyjątkowej zdolności do migracji z guza oraz zdolności przenikania do naczyń chłonnych i krwionośnych. W wyniku takiej migracji w pierwotnym guzie pozostają komórki o generalnie mniejszym potencjale proliferacji, których oporność wzrasta. A zatem w przypadkach maszynego rozszewienia do regionalnych węzłów chłonnych leczenie



Ryc. 2. Model różnokomórkowych subpopulacji guza nowotworowego

ogniska powinno być bardziej agresywne, co najczęściej nie jest realizowane.

Znaczną część guza stanowią komórki zrębu (fagocyty, makrofagi, leukocyty, fibrocyty). Są one dla nowotworu obce i obojętne, ponieważ nie wpływają na jego przeżycie i nie są tarczą terapeutyczną.

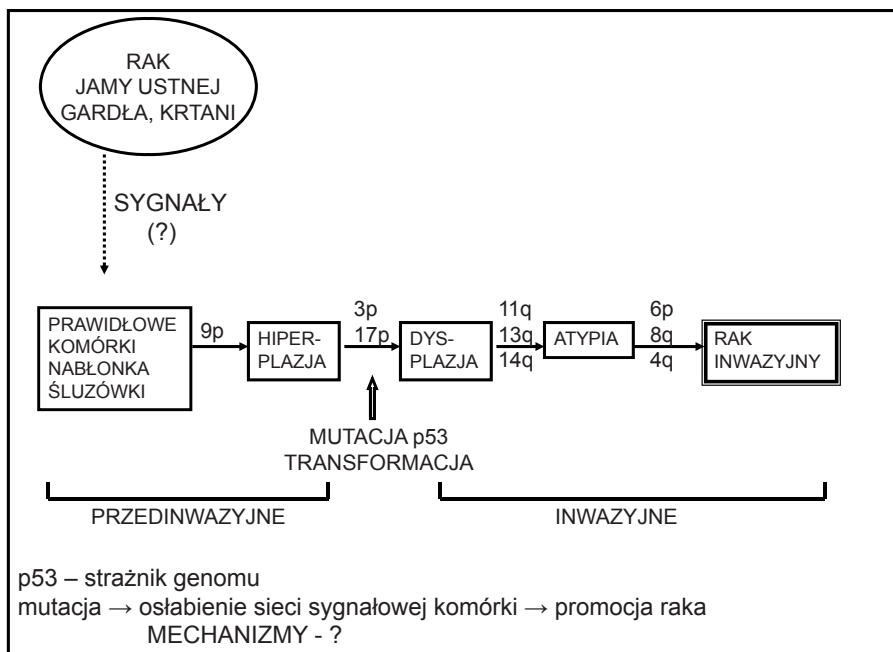
Gdyby taki model był rzeczywisty, to skuteczność skojarzonego leczenia byłaby nieporównywalnie większa niż osiągnana. Tak jednak nie jest. Nowotwór jest znacznie bardziej podstępny i wyrafinowany w uruchamianiu własnych procesów obronnych. Konstelacja ilościowa i topograficzna wspomnianych wcześniej subpopulacji komórkowych jest zmienna nie tylko indywidualnie, ale również czasowo, w trakcie nierzadko długiego procesu leczenia. Im jest on dłuższy, tym bardziej nowotwór broni się przed śmiercią.

Według Szali [4], w miarę wzrostu nowotworu powstają warianty komórek, które mają zdolność rekrutowania różnych komórek prawidłowych (np. monocytów, makrofagi, fibrocyty, komórki dendrytyczne). Pomimo prawidłowej morfologii, są one przez nowotwór „szkolone” i podlegają fenotypowemu przeprogramowaniu, tworząc swoiste mikrośrodowisko, sprzyjające nowotworowej angiogenezie i immunosupresji. Ogniska hipoksji przyczyniają się do wzrostu niestabilności genetycznej komórek nowotworowych, a powstała immunosupresja ułatwia ich uwalnianie spod nadzoru immunologicznego i uzyskanie większej zdolności migracji, skutkującej zwiększeniem potencjału przerzutowania. Z kolei, z badań grupy amsterdamskiej [5, 6] nad rakiem jamy ustnej, gardła i krtani wynika, że pierwotne ognisko raka może wysyłać sygnały (dotychczas nierozpoznawalne) do sąsiednich prawidłowych komórek nabłonkowych błon śluzowych. Uruchamiają one kaskadę amplifikacji

(EGFR, CCND1, Cox-2, Cykliny D1, 9p21LOH, 3pLOH, 17p13LOH), których wynikiem jest powolna ewolucja prawidłowych komórek w kierunku postaci hipoplastycznych, dysplastycznych i wreszcie atypowych komórek raka (Ryc. 3). W konsekwencji, połowa rozpoznawanych dotychczas wtórnych raków pierwotnych okazała się w rzeczywistości wznową pierwotnego ogniska raka poza obszarem leczenia. Tą cechą raka określono jako, tzw. „skok klonów” (*clone jumping*), na który może wskazywać dodatni margines molekularny p53(+), sygnalizujący wzrost ryzyka wznowy o około 30%. Ta obserwacja wskazuje na celowość uzupełnienia klasycznego wyniku histopatologicznego marginesów operacyjnych o wyniki marginesów molekularnych.

Z kolei Kępka i wsp. [7] wykazali, że dawką niższą niż 50 Gy można wyjałowić znaczną część mikroognisk raka poza obszarem zainteresowania. Biorąc pod uwagę wyniki amsterdamskie, należałoby rozważyć weryfikację dotychczasowej taktyki radioterapii i być może rozpocząć od „tuszu fotonowego”, niską dawką około 15-20 Gy, w obszarze znacznie przekraczającym klasyczny obszar tarczowy i dopiero następnie zastosować wysokie standardowe dawki w ograniczonym obszarze.

Kolejnej klinicznie niekorzystnej informacji dostarczają badania Hellmana i Heimana [8, 9] nad dużą grupą chorych na raka piersi o średnicy poniżej 3 cm, bez przerzutów w węzłach chłonnych i odległych narządach. Autorzy wykazali, że wyjątkowo niskie ryzyko wczesnych przerzutów i wysoka szansa 10-letniego wyleczenia, wynoszące około 94%, charakteryzuje profil molekularny (Ryc. 4) z nadekspresją E-kadheryny i nm23 oraz niską p53 i MVC (gęstość naczyniowa guza). Natomiast profil odwrotny wskazuje na wysokie (>60%) ryzyko przerzutów i obniżenie 10-letniego wyleczenia do wartości



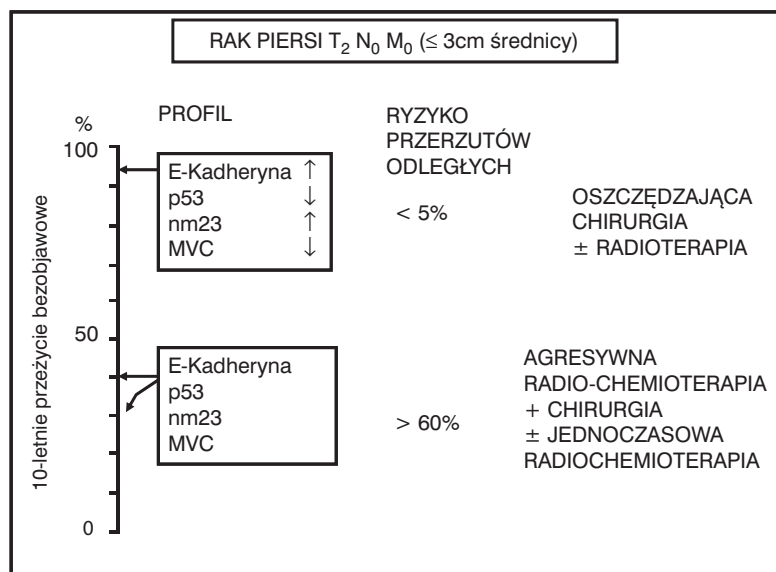
Ryc. 3. Schemat transformacji prawidłowych komórek nabłonkowych w ognisko wznowy pierwotnego raka jamy ustnej, gardła i krtani [5, 6]

poniżej 40%. Można zatem sądzić, że problem ryzyka wczesnych przerzutów wczesnego raka piersi znalazł rozwiązanie. Niestety, okazało się, że wstępnie korzystny rokowniczo profil molekularny, upoważniający do wyboru miejscowego leczenia oszczędzającego, może w trakcie wzrostu raka i leczenia ulegać ewolucji w profil niekorzystny.

Weryfikacji wymaga również dotychczasowy pogląd o wysokiej wrażliwości komórek zarodkowych (*stem cells*) i przekonanie, że ich pełna eliminacja stwarza wysoką szansę wyleczenia. Postęp w zakresie technik molekularnych umożliwił identyfikację części z nich. Bao i wsp. [10] wykazali, że komórki CD133+ glejaka wielopostaciowego można identyfikować jako komórki zarodkowe

i że są one wysoce promieniooporne, dzięki wyjątkowej zdolności naprawy uszkodzeń DNA. To może tłumaczyć brak możliwości wyleczenia napromienianiem wspomnianego nowotworu oraz – unikalną w onkologii – zdolność wznowy, pomimo regresji tego nowotworu w wyniku radioterapii. Ponadto, podważona została opinia o dużej promieniowrażliwości komórek zarodkowych.

Przytoczone przykłady mogłyby sugerować, że nowotwory lub przynajmniej część z nich jest niezniszczalna. Poddając taką możliwość pod wątpliwość, wydaje się, że racjonalnym argumentem jest niedostatecznie skuteczna taktyka leczenia, która u indywidualnych chorych jest szacowana według uśrednionych standardów i protokołów. Ciągle jeszcze stosowana strategia terapii najpierw przez



Ryc. 4. Sygnatury molekularne raka piersi w stopniu T1-2 N0 M0 dla niskiego i wysokiego ryzyka przerzutów odległych [8, 9]

jednego specjalistę, potem drugiego i kolejnego, wraz z góry nieustalonymi przedziałami czasowymi, umożliwia nowotworowi w czasie tych przerw odtworzenie przynajmniej części swojej populacji i to znacznie bardziej agresywnej. Przeżycie nawet jednej komórki klonogennej stwarza wysokie ryzyko wznowy. Dlatego właśnie „*teragnostyczna*” integracja metod leczenia w indywidualnie zaplanowanej konfiguracji i odpowiednim czasie może stać się podstawą zwiększenia skuteczności leczenia onkologicznego.

Biologiczne i czynnościowe obrazowanie nowotworu

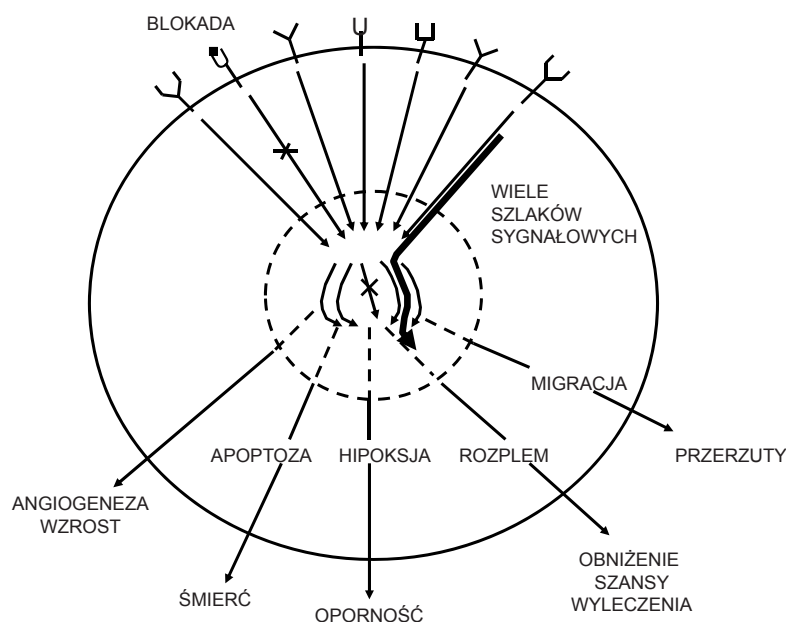
W ostatnim dziesięcioleciu dokonał się niespotykany wcześniej postęp technologiczny w radiodiagnostyce obrazowej. Trójwymiarowe obrazowanie nowotworu i sąsiadujących narządów zdrowych rozszerzono o dyfuzyjne techniki czynnościowe, które umożliwiają ujawnienie, na przykład, przebiegu dróg korowych w mózgu wokół guza. To stworzyło możliwość resekcji guza lub stereotaktycznej radioterapii, przy zminimalizowanym ryzyku uszkodzenia tych dróg. Fuzja obrazowa TK-NMR-PET przyczyniła się do zwiększenia precyzji lokalizacji ognisk nowotworowych i obniżyła poziom ich wykrywalności.

Oprócz klasycznego 18-FDG-PET wprowadza się, dla potrzeb biologicznego obrazowania, znakowaną tyrozynę, metioninę, cholinę (obrazowanie mózgu, gruczołu krokowego), z użyciem radioznanek 1H-, 13C-, 31P, 18F-tymidyny (FLT) w celu znakowania proliferacji, 18F-misonidozolu (FMISO), 99mTcHL91 dla znakowania hipoksji, 99mTc-Annexin dla znakowania apoptozy i 124I-HuMV833 monoklonalne przeciwciało anti-VEGF dla znakowania angiogenezy. Coraz szersze możliwości PET oraz fuzji z TK i NMR stworzyły podstawę dla biologicznego obrazowania nowotworu i jego struktury komórkowej, tzn. wielkości i lokalizacji subpopulacji szybko

proliferującej, apoptycznej, hipoksycznej, spoczynkowej (zarodkowej). Rozwija się „*indywidualna terapia celowana*”, umożliwiająca zróżnicowany, niejednorodny rozkład dawki promieniowania lub taką kompozycję składowych wielolekowej chemioterapii, aby oddziaływała cytotoksycznie na wszystkie subpopulacje nowotworu. Istotnym uzupełnieniem biologicznego obrazowania są poszukiwania molekularnych czynników prognostycznych i predykcyjnych. Oba pojęcia należy jednak od siebie odróżnić. Pierwszy z nich, jest orientacyjny i opisuje prognozę dla określonej grupy chorych na określony rodzaj nowotworu i jego zaawansowanie. Drugi z kolei, powinien wskazywać optymalny dobór taktyki leczenia u indywidualnego chorego. Okazuje się, że niektóre czynniki mogą łączyć obie właściwości. I tak, amplifikacja HER-2/neu uznano za niekorzystny czynnik prognostyczny u chorych na raka piersi, leczonych standardowo. Kolejne badania, w których kojarzono trastuzumab z chemioterapią u chorych z dodatnią ekspresją HER-2, wskazały na znamienny zysk terapeutyczny tej metody leczenia. Stan HER-2 zyskał zatem również wartość predykcyjną.

Nie ustają poszukiwania sygnatur molekularnych dla poszczególnych nowotworów. Niektóre z nich (np. TP53 w marginesach molekularnych, BRCA1 i BRCA2 w raku piersi, Ki-67 dla proliferacji, nm23 dla przerzutów) mają uśrednioną wartość prognostyczną, ale ich indywidualne znaczenie predykcyjne nadal pozostaje nieudokumentowane. To może sugerować, że rak piersi nie jest jedynym, którego początkowa sygnatura może ulegać ewolucji w trakcie naturalnego wzrostu guza i/lub w trakcie leczenia.

W świetle badań klinicznych i badań nad biomarkerami nastąpiła ewolucja lub raczej rewolucja w chemioterapii, która z leczenia uzupełniającego, nierzadko paliatywnego, stała się nieodłącznym elementem skojarzonego leczenia radykalnego. Dowiodła tego metaana-



Ryc. 5. Schemat wieloszlakowej sieci sygnałowej w komórce nowotworowej. W przypadku molekularnej blokady (X) jednej z dróg sygnałowych komórka może uruchomić inną (-) i przeżyć

liza MACH [11], obejmująca 63 badania kontrolowane (10 500 chorych), wskazując na znamienny zysk terapeutyczny jednoczesowej radiochemioterapii, przy jego braku po chemioterapii uzupełniającej lub wstępnej.

Coraz więcej pojawia się badań nad wykorzystaniem monoklonalnych przeciwciał jako czynników modyfikujących skuteczność niektórych metod leczenia. Ale również i w tym przypadku nie odnotowano znaczącego sukcesu. Związki z rodziny „*nib-mab-ów*”, stosowane samodzielnie lub w skojarzeniu z radio- lub chemioterapią, nie przynoszą na razie spodziewanych efektów i poza stabilizacją procesu nowotworowego lub częściową regresją tylko nieznacznie przedłużają życie. Wspomniana sytuacja dotyczy części chorych, przy czym nadal nie są zdefiniowane czynniki predykcyjne. W kontrolowanym badaniu RTOG [12] zastosowano cetuksymab (inhibitor EGFR) w skojarzeniu z radioterapią u chorych na raka jamy ustnej i gardła, z nadekspresją EGFR. Osiągnięto 13% wzrost 3-letnich przeżyć bezobjawowych (57% vs 44%), w porównaniu do grupy kontrolnej (wyłączna radioterapia). Według doświadczalnego wskaźnika wzmożenia = 1,5-1,8 zysk terapeutyczny powinien sięgać 70%. A zatem 13% chorych EGFR+ nie było beneficjentami tego zysku. Można to tłumaczyć właściwością wewnątrzkomórkowej sieci wielu szlaków sygnałowych. W przypadku zablokowania jednego z nich komórka prawdopodobnie uruchamia jeden lub kilka pozostałych w celu przekazu sygnału, aby uchronić ją od śmierci (Ryc. 5). Jest to kolejny mechanizm obronny komórki nowotworowej, który prawdopodobnie przyczynia się do promienio- i chemiooporności. Aby zweryfikować tę sugestię, postanowiono użyć więcej niż jednego inhibitora. Grupa RTOG-NADIC zastosowała inhibitor EGFR (gefitinib, erlotinib), w kombinacji z inhibitorem VEGFR (PTK 787/ZZK), w skojarzeniu z radioterapią wielopostaciowego glejaka złośliwego. Nie tylko nie uzyskano poprawy skuteczności (tylko 8% częściowych regresji), ale niepokojąco wzrosła częstość ciężkich powikłań naczyniowych i obrzęku mózgu. Pozytywne przykłady i jednocześnie liczne próby zakończone niepowodzeniem wskazują przede wszystkim na niedostatek wiedzy z zakresu biologii molekularnej nowotworów, co powinno być inspiracją do dalszych i szerszych badań nad indywidualnie skuteczną terapią.

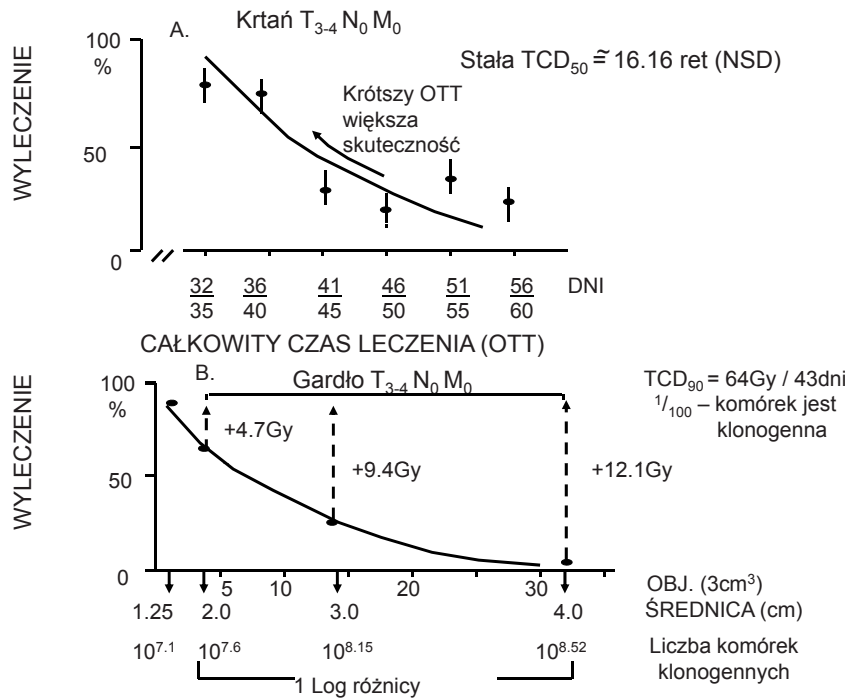
... i co dalej?

„*Teragnostyka*” nie stanowi odległej perspektywy, ale jest już obecną w onkologii rzeczywistością. Zintegrowana terapia wyparła leczenie sekwencyjne w wielu sytuacjach i intensywna radio-chemioterapia staje się skuteczną alternatywą dla chirurgii zaawansowanych raków regionu głowy i szyi. Rekonstrukcyjna chirurgia z uzupełniającą radioterapią 3D-IMRT, oparta na wynikach marginesów molekularnych, zastępuje dotychczasowe leczenie paliatywne. Zamiast lub w uzupełnieniu pooperacyjnej radioterapii coraz częściej stosuje się śródoperacyjną radioterapię lub brachyterapię (np. pierś, żołądek, wątroba, trzustka). Wstępna lub pooperacyjna radio- i/lub chemioterapia okazała się skuteczną metodą leczenia

raka odbytnicy, z intencją zachowania zwieraczy odbytu. Stereotaktyczna radiochirurgia mózgu oparta na czynnościowym obrazowaniu NMR-Spect-PET, nie poprawia na razie wyników leczenia, ale znacząco prawie o połowę obniżyła częstość ciężkich powikłań pooperacyjnych. Świadomość ruchomości oddechowej guza nowotworowego przyczyniła się do rozwoju 4D – radioterapii bramkowanej.

Biologiczne obrazowanie PET, z użyciem różnych radioznaczników struktury komórkowej nowotworu, jest procedurą dość kosztowną i dlatego jest ona stosowana na razie tylko w niektórych ośrodkach amerykańskich i pojedynczych europejskich. Przydatność tej metody nie budzi natomiast żadnych wątpliwości. Stosując ją i indywidualizując wysoką dawkę promieniowania powyżej 90 Gy w wybranych subregionach guza zespoły Fuksa z Nowego Jorku i Martinez z Beaumont uzyskały ponad 95% 5-letnich przeżyć bezobjawowych chorych na raka gruczołu krokowego o pośrednim rokowaniu. Poznanie szeregu mechanizmów obronnych nowotworu przyczyniło się do 4D – terapii adaptacyjnej. Oprócz planowanego leczenia wymaga ona seryjnego obrazowego monitorowania TK-MR-PET w trakcie leczenia i pozwala na zmienną w czasie i topograficznie celowaną terapię skojarzoną. Jest to dotychczas najdroższa metoda leczenia i na razie brak jest oceny jej skuteczności.

Przytoczone przykłady ilustrują postęp „*terapii teragnostycznej*”. W tej sytuacji zastanawia wierność niektórym tradycyjnym dogmatom, które aktualnie utraciły swoje znaczenie. System klasyfikacji TNM zaproponował Denoix w 1934 r., w erze dwuwymiarowej statycznej diagnostyki radiologicznej. Od tego czasu dokonał się ogromny przełom w tej dziedzinie. Seryjne obrazowanie umożliwia nie tylko precyzyjne oznaczenie objętości nowotworu (i ewentualnie ognisk przerzutowych), ale również ich struktury komórkowej i czynnościowej. O ile system TNM pozostał nadal przydatny w chirurgii (przy radykalnym wycięciu guza nieistotna jest jego objętość i skład komórkowy), o tyle wyjściowa liczba komórek (objętość guza) ma kluczowe i decydujące znaczenie dla radio- i chemioterapii, ponieważ skuteczność tych metod leczenia zależy od wyjściowej liczby komórek (klonogennych), którą reprezentuje objętość, a nie średnica guza. Ignorując ten fakt, w praktyce i badaniach klinicznych w określonym stopniu zaawansowania T stosuje się z reguły tę samą dawkę promieniowania lub leków cytotoksycznych. Radiobiologiczną pułapkę najlepiej ilustruje przykład raka gardła w stopniu T2N0 M0 (również innych lokalizacji nowotworu w regionie głowy i szyi, z wyjątkiem raka migdałka i nosogardła, który ze względu na komponentę limfatyczną wymaga niższych dawek). Zakładając, że 1/100 komórek jest klonogenna, grupa T2 obejmuje guzy o objętości od 4,1 cm³ do 33,4 cm³ i odpowiednio od 4x10⁷ do 3,3x10⁸ komórek klonogennych. A więc różnica w liczbie komórek najmniejszego i największego guza w grupie T2 wynosi około 1 rząd (1 log). Tymczasem dla wszystkich guzów w tej grupie zaawansowania stosuje się taką samą dawkę całkowitą. O ile dla najmniejszych z nich stwarza ona 90% szansę wyleczenia, o tyle dla



Ryc. 6. Zależność miejscowego wyleczenia promieniami od (A) całkowitego czasu leczenia, (B) wyjściowej objętości nowotworu

guzów największych w grupie T2 szansa nie przekracza 25%. Dlatego, w zależności od liczbowej reprezentacji guzów o różnej objętości w grupie T2, średnia szansa wyleczenia może mieścić się w przedziale 40-60%. Tymczasem, aby zapewnić 90% szansę wyleczenia dla guzów największych, dawka całkowita powinna być wyższa co najmniej o 10-15%. Znaczenie terapeutyczne wyjściowej objętości jest porównywalne z rolą czynnika czasu. Wzrost objętości guza lub wydłużenie czasu leczenia skojarzonego stwarza wysokie ryzyko zmniejszenia jego skuteczności (Ryc. 6).

Powyższy przykład opisuje generalną tendencję, występującą w wielu kontrolowanych badaniach klinicznych. Pomimo precyzyjnej randomizacji i stratyfikacji grup badanych, nadal pozostają one niejednorodne pod względem wyjściowej liczby komórek i cech biologicznych, a tym bardziej w przypadku włączenia do badań guzów o różnej lokalizacji i w różnym stopniu zaawansowania TNM. Dowiodła tego metaanaliza wyników 15 kontrolowanych badań nad niekonwencjonalną radioterapią u chorych na raka regionu głowy i szyi, która wykazała jedynie 6% zysk terapeutyczny [13]. Naiwne byłoby oczekiwanie, aby przy dużej niejednorodności klinicznej, nie mówiąc o biologicznej, przeprowadzone badania wskazały na najbardziej skuteczny sposób frakcjonowania dawki jako jedyną „złotą broń” przeciwko wszystkim nowotworom z tej grupy.

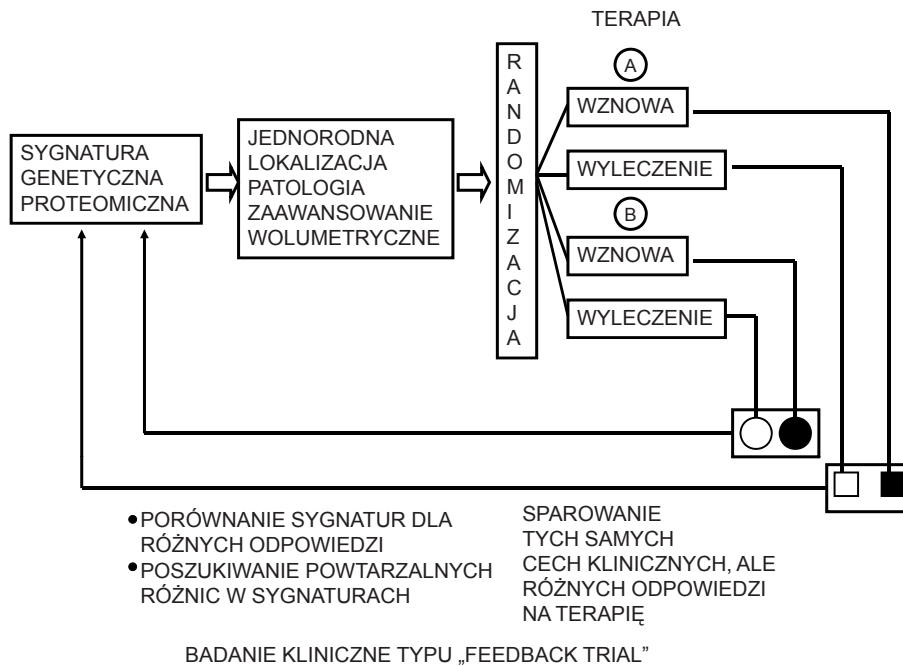
Powyższy wywód skłania do wniosku, że wyniki wielu badań należy oceniać krytycznie i z dużą ostrożnością. Niektóre z nich są rekomendowane w praktyce jako standardy oparte na dowodach (*evidence-based standards*). Okazuje się jednak, że „dowód o braku badanej zależności” nie zawsze musi oznaczać „brak dowodów”

(*evidence of lack does not always mean the lack of evidence*). Przykładem takiej sytuacji jest badanie Suwińskiego i wsp. [14], nad skutecznością pooperacyjnej radioterapii p-CAIR (7 frakcji w 7 dni) u chorych na raka jamy ustnej, gardła i krtani, z wysokim ryzykiem wznowy według skali Petersa. Ogólne wyniki nie wykazały przewagi skuteczności p-CAIR nad konwencjonalną radioterapią, ale po wyłączeniu przypadków raka krtani autorzy odnotowali znamienno, chociaż nie imponujący, zysk terapeutyczny p-CAIR. Autorzy uznali, że skala Petersa ma niedostateczną wartość predykcyjną i oznaczyli profile molekularne dla przypadków raka jamy ustnej i gardła oraz opracowali własną skalę molekularno-kliniczną (Tab. I), obejmującą sygnaturę punktową EGFR, p53, Ki-67 i nm23. W grupie chorych z wartością punktową >2 odnotowano znamienno 40% zysk 3-letnich wyleczeń, w porównaniu do konwencjonalnej radioterapii (68% vs 28%).

Tab. I. Molekularno-kliniczna skala ryzyka wznowy pooperacyjnej raka jamy ustnej i gardła [Suwiński R., 2010]

EGFR	→ ↑ = 1; ↓ = 0
p53	→ ↓ = 1; ↑ = 0
Ki-67	→ ↓ = 1; ↓ = 0
nm-23	→ ↓ = 1; ↑ = 0
<u>3-yr DFS</u>	
score: > 2	
pCair	= 68%
CONVENT	= 28%

W świetle dotychczasowej wiedzy z zakresu biologii molekularnej oraz badań translacyjnych i klinicznych, jak również niezadowolających wyników badań klinicznych,



Ryc. 7. Schemat propozycji modyfikacji kontrolowanego badania klinicznego, ze zwrotną oceną różnic w sygnaturze molekularnej sparowanych wyników „wyleczenie-wznowa”

wydaje się, że dotychczasowa koncepcja i struktura kontrolowanych badań klinicznych powinna ulec weryfikacji. Po wstępnym oznaczeniu sygnatury molekularnej, randomizacja powinna dotyczyć grup przypadków o wysokiej jednorodności objętości nowotworu, lokalizacji i histologii. Po przeprowadzeniu testowej metody leczenia należałoby sparować jednorodne przypadki powodzeń oraz wznów i zwrotnie (*feedback trials*) poszukiwać różnic w profilach molekularnych, które mogłyby tłumaczyć te różnice (Ryc. 7).

Z nagromadzonej wiedzy klinicznej, jak również z zakresu genetyki i biologii nowotworów, wynika, że określony nowotwór, oprócz biologicznej zmienności osobniczej, posiada szereg mechanizmów obronnych. W wyniku jakiegokolwiek terapeutycznej ingerencji, mechanicznej lub cytotoksycznej, nowotwór natychmiast je uruchamia, a ich potencjał i kinetyka są nieporównywalnie większe, niż w trakcie naturalnego wzrostu. Wydłużenie czasu leczenia lub nieskoordynowane stosowanie metod terapeutycznych, bez ustalonej wstępnie taktyki leczenia i współdziałania zespołu specjalistów, z góry zmniejsza, czasami nawet do zera, szansę wyleczenia pomimo, że poszczególne metody terapeutyczne są stosowane według najwyższych standardów. Wysoka intensywność, skoncentrowana w najkrótszym czasie, różnych terapeutycznych efektów letalnych nowotworu jest jedynym skutecznym rozwiązaniem. Wspomnianą możliwość stwarza wyłącznie „*onkologia teragnostyczna*”.

Prof. dr hab. n. med. Bogusław Maciejewski
Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie
Oddział w Gliwicach
ul. Wybrzeże Armii Krajowej 15
44-100 Gliwice

Piśmiennictwo

- Bentzen SM. From cellular to light-throughput predictive assays in radiation oncology. Challenges and Opportunities. *Semin Radiat Oncol* 2008; 18: 75-88.
- Maciejewski B, Preuss-Bayer G, Trott KR. The influence of the number of fractions and of overall treatment time on local control and late complication rate in squamous cell carcinoma of the larynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983; 16: 831-843.
- Maciejewski B, Withers HR, Taylor JMG i wsp. Dose fractionation and regeneration in radiotherapy for cancer of the oral cavity and nasopharynx. Tumour dose-response and repopulation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 16: 831-40.
- Szala S. Angiogenesis and immune suppression: yin and yang of tumour progression. *Post Hig Med Research* 2009; 63: 598-612.
- Van Houten VMM, Leemans CR, Kummer JA i wsp. Molecular diagnosis of surgical margins and local recurrence in head and neck cancer patients, a prospective study. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 3614-20.
- Braakhuis BJM, Leemans CR, Brakenhoff RH. Expanding fields of genetically altered cells in head and neck squamous carcinogenesis. *Semin Cancer Biol* 2005; 15: 113-20.
- Kepka L, Maciejewski B, Withers HR. Does incidental irradiation with doses below 50 Gy effectively reduce isolated nodal failure in non-small cell lung cancer: dose-response relationship. *Int J Radiat Oncol Biol* 20009; 73: 1391-6.
- Hellman S. Karnofsky Memorial Lecture National History of Small Breast Cancer. *J Clin Oncol* 1994; 12: 2229-34.
- Heiman R, Hellman S. Individual characterization of the metastatic capacity of human breast cancer. *Eur J Cancer* 2000; 36: 1631-9.
- Bao S, Wu Q, Mc London RE i wsp. Glioma stem cells present radioresistance by preferential activation of the DNA damage response. *Nature* 2006; 444: 756-60.
- Pignon J, Bourhis J, Domenage L i wsp. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous cell carcinoma. Three meta-analyses of updated individual data. *Lancet* 2000; 335: 940-55.
- Bonner JA, Harari PM, Giralt J i wsp. Radiotherapy plus Cetuximab for squamous cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2006; 354: 567-78.
- Bourhis J, Overgard J, Andry H i wsp. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer: a meta-analysis. *Lancet* 2006; 368: 843-854.
- Suwiński R, Jaworska M, Nikiel B. Predicting 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: 438-47.

Otrzymano i przyjęto do druku: 22 października 2010 r.