

Andrzej Kawecki

Klinika Nowotworów Głowy i Szyi Centrum Onkologii w Warszawie

Leczenie interferujące z funkcją EGFR u chorych na płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi

Anti-EGFR targeted therapy for squamous cell head and neck cancer

Adres do korespondencji:

Dr hab. med. Andrzej Kawecki
Klinika Nowotworów Głowy i Szyi
Centrum Onkologii — Instytut im. Marii
Sklodowskiej-Curie
ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa
Tel./faks: +48 (22) 644 95 98
e-mail: kngis_info@coi.waw.pl

STRESZCZENIE

Zasady leczenia radykalnego chorych na płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi (SCHNC) w ciągu ostatniej dekady zmieniły się. Standardowym leczeniem w przypadkach zaawansowanych stała się jednoczesna radiochemioterapia, która w porównaniu z wyłącznym napromienianiem wpłynęła na poprawę zmiennych czasu przeżycia. Jest to jednak metoda obciążona nasiloną toksycznością wczesną i późną, a rzeczywistą korzyść z jej zastosowania odnosi jedynie ograniczona grupa chorych. W tej sytuacji celowe jest poszukiwanie nowych metod postępowania, z których najbardziej atrakcyjne jest kojarzenie radioterapii lub radiochemioterapii z leczeniem ukierunkowanym molekularnie. Również w leczeniu chorych z nawrotami i/lub przerzutami odległymi SCHNC nadzieje na postęp wiąże się w głównej mierze z kliniczną aplikacją leków ukierunkowanych molekularnie. Obecnie najbardziej atrakcyjnym punktem uchwytu leczenia ukierunkowanego jest receptor czynnika wzrostu naskórka (EGFR), występujący w praktycznie 100% przypadków SCHNC, którego aktywacja wiąże się z progresją nowotworu i wykształcaniem mechanizmów oporności na leczenie. W ciągu ostatnich lat najwięcej badań klinicznych dotyczyło przeciwciała monoklonalnego hamującego EGFR — cetuksymabu. W randomizowanym badaniu fazy III wykazano, że dodanie cetuksymabu do napromieniania u chorych na miejscowo zaawansowane SCHNC skutkuje znamiennej poprawą zmiennych czasu przeżycia, bez nasilenia zależnych od napromieniania działań niepożądanych. W kolejnym badaniu fazy III wykazano, że skojarzenie cetuksymabu ze standardową, opartą na cisplatynie, chemioterapią znamienne wydłuża czas całkowitego przeżycia chorych z nawrotami i/lub przerzutami odległymi SCHNC. W przypadku innych leków i strategii leczenia ukierunkowanego molekularnie trwają mniej lub bardziej zaawansowane badania kliniczne. W niniejszej pracy omówiono współczesne możliwości, ograniczenia i perspektywy leczenia ukierunkowanego na EGFR u chorych na SCHNC.

Słowa kluczowe: płaskonabłonkowy rak narządów głowy i szyi, SCHNC, EGFR, cetuksymab

ABSTRACT

Standards of radical treatment for squamous cell head and neck cancer (SCHNC) were changed during last decade. Concomitant radiochemotherapy became a treatment of choice for locally advanced SCHNC. This method in comparison with radiotherapy alone produces significant benefit in overall survival. However, concomitant radiochemotherapy carries high risk of early and late toxicity. This method is beneficial for a limited subgroup of patients. In this situation, investigation of new therapeutic strategies is necessary. Currently, probably the most attractive radical treatment strategy is targeted therapy combined with traditional methods like radiotherapy or radiochemotherapy. Similarly, targeted therapy is the most promising method of treatment for recurrent or metastatic SCHNC. The most recognized and well investigated target of molecular treatment for SCHNC is epidermal growth factor receptor (EGFR).

EGFR signaling pathway activation is associated with tumor progression and stimulation of chemo- and radioresistance. EGFR expression is observed in nearly 100% of SCHNC. The most investigated in advanced clinical trials inhibitor of the EGFR is cetuximab a monoclonal antibody. Randomized phase III clinical trial showed that addition of cetuximab to radiation therapy improves survival in patients with locally advanced SCHNC without escalation of radiation-related toxicity. Recently another randomized trial showed that combination of cetuximab with traditional chemotherapy improves overall survival in patients with recurrent or metastatic SCHNC. Many others targeted therapy strategies and drugs are now under investigations. In this paper current indications, limitations and perspectives of the anti-EGFR targeted therapy for SCHNC are discussed.

Key words: squamous cell head and neck cancer, SCHNC, EGFR, cetuximab

Onkol. Prak. Klin. 2010; 6, 5: 264–271

Wstęp

Raki płaskonabłonkowe narządów głowy i szyi (SCHNC, *squamous cell head and neck carcinoma*) stanowią w Polsce i krajach europejskich około 6% wszystkich nowotworów złośliwych. Mimo często charakterystycznych objawów w większości przypadków rozpoznanie ustala się w stadium znacznego zaawansowania miejscowego i regionalnego, co wpływa na dobór postępowania terapeutycznego i rokowanie. Tradycyjne metody leczenia chorych na raka narządów głowy i szyi obejmowały radioterapię oraz chirurgię, stosowane samodzielnie lub częściej w skojarzeniu. Wymienione metody są skuteczne w przypadkach wczesnego zaawansowania nowotworu. U chorych na zaawansowanego raka wyniki leczenia z wykorzystaniem chirurgii i napromieniania są znacznie gorsze. Odsetek niepowodzeń miejscowych i regionalnych przekracza 50–60%, a dodatkowo częstą przyczynę progresji stanowią przerzuty odległe. W ciągu ostatniego dziesięciolecia na podstawie zbieżnych wyników kilkunastu randomizowanych badań klinicznych i czterech metaanaliz standardem postępowania w przypadkach zaawansowanego lokoregionalnie SCHNC stała się jednoczesna radiochemioterapia [1–6]. Obecnie jest to metoda leczenia z wyboru u chorych, których nie można zakwalifikować do zabiegu resekcji chirurgicznej, chorych leczonych z intencją oszczędzenia narządu, a także w przypadku konieczności uzupełnienia zabiegu operacyjnego przy istnieniu niekorzystnych czynników prognostycznych. Poprawa odsetka wieloletnich przeżyć całkowitych po zastosowaniu jednoczesnej radiochemioterapii w porównaniu z wyłączeniem napromieniania wahała się według różnych doniesień od 7% do nawet 25%. Bezwzględna poprawa odsetka przeżycia całkowitego stwierdzona w metaanalizie wyniosła 8% w przypadku skojarzenia radioterapii z chemioterapią opartą na pochodnych platyny [6]. Jest to jednak agresywna metoda postępowania, nieuchronnie wiążąca się z nasileniem wczesnych działań niepożądanych, a także wzrostem ryzyka ciężkich późnych następstw

leczenia, niekorzystnie przekładających się na jakość życia chorych. Obserwacje kliniczne wskazują, że korzyść z zastosowania jednoczesnej radiochemioterapii odnosi ograniczona populacja chorych, którą definiuje wysoki stopień sprawności, prawidłowe odżywienie oraz brak istotnych schorzeń współistniejących. W tej sytuacji uzasadnione jest poszukiwanie nowych metod leczenia radykalnego, charakteryzujących się wyższym indeksem terapeutycznym, który można uzyskać, stosując intensywniejsze leczenie wykorzystujące tradycyjne metody (kojarzenie sekwencyjnej i jednoczesnej radiochemioterapii) lub też kliniczną aplikację metod postępowania ukierunkowanego molekularnie. Ta druga strategia niewątpliwie stanowi najbardziej atrakcyjną koncepcję terapeutyczną ostatniej dekady w odniesieniu do płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi. Teoretycznie wykorzystanie metody o wysoce wybiórczym działaniu przeciwnowotworowym powinno przekładać się na ograniczenie toksyczności leczenia, tak charakterystycznej dla obecnej metody referencyjnej, czyli jednoczesnej radiochemioterapii.

Kolejnym problemem terapeutycznym o bardzo dużym znaczeniu w tej grupie chorych jest leczenie w przypadku nawrotów i/lub przerzutów odległych. Rokowanie w takiej sytuacji klinicznej jest złe, a maksymalny spodziewany czas przeżycia nie przekracza 6–8 miesięcy. Skuteczność tradycyjnej chemioterapii jest ograniczona, przy czym w ciągu ostatnich 30 lat nie odnotowanego praktycznie żadnego postępu w tym zakresie. Metodą referencyjną był program PF (cisplatyna i 5-fluorouracyl w formie wlewu ciągłego), który w porównaniu z innymi schematami wiązał się ze znamienne wyższymi odsetkami odpowiedzi terapeutycznych, co jednak nie przekładało się na poprawę czasu przeżycia całkowitego [7, 8]. Również w tej grupie chorych, analogicznie do postępowania radykalnego, największe nadzieje na postęp wiąże się z kliniczną aplikacją leczenia ukierunkowanego molekularnie. Można to uzyskać, wykorzystując bezpośredni efekt cytotoksyczny leków ukierunkowanych molekularnie, jak również w wyniku ich interakcji z cytostatykami,

powodujących przykładowo przełamywanie powszechnie i nieuchronnie występujących mechanizmów oporności. Najbardziej atrakcyjnym i najlepiej poznanym punktem uchwytu leczenia ukierunkowanego molekularnie jest receptor czynnika wzrostu naskórka (EGFR, *epidermal growth factor receptor*). W niniejszym artykule przedstawiono obecny stan wiedzy i perspektywy zastosowania leczenia interferującego z funkcją EGFR u chorych na płaskonabłonkowe raki narządów głowy i szyi.

Podstawy leczenia interferującego z funkcją EGFR u chorych na płaskonabłonkowe raki narządów głowy i szyi (SCHNC)

Według obecnego stanu wiedzy EGFR jest najbardziej atrakcyjnym i najlepiej zbadanym molekularnym punktem uchwytu w przypadku SCHNC. Na kluczowe znaczenie EGFR wpływają dwa zjawiska. Po pierwsze, ekspresję EGFR obserwuje się praktycznie we wszystkich przypadkach SCHNC. Po drugie, aktywacja szlaku sygnałowego kinazy tyrozynowej związanej z tym receptorem skutkuje kaskadą zdarzeń sprzyjających progresji nowotworu, takich jak stymulacja proliferacji i migracji komórek nowotworowych, hamowanie ich apoptozy, promowanie mechanizmów naprawy uszkodzeń subletalnych (SLD, *sublethal damages*) i potencjalnie letalnych (PLD, *potentially lethal damages*) czy stymulacja angiogenezy. Potwierdzeniem ważnej roli wymienionych zjawisk jest udowodnione, wysoce niekorzystne znaczenie prognostyczne nasilonej ekspresji EGFR u chorych z SCHNC [9]. Pod względem klinicznym efektem aktywacji szlaku sygnałowego EGFR jest progresja nowotworu, a także indukcja oporności na promieniowanie jonizujące oraz działanie leków cytostatycznych. Hamowanie aktywności EGFR powinno zatem przekładać się nie tylko na bezpośredni efekt cytotoksyczny, ale również, co ważniejsze, na przełamywanie oporności na napromienianie i chemioterapię dzięki promowaniu apoptozy oraz hamowaniu napraw SLD/PLD, co w końcowym efekcie może korzystnie wpłynąć na indeks terapeutyczny. Dwie podstawowe metody blokowania szlaku sygnałowego związanego z EGFR stanowi wykorzystanie przeciwciał monoklonalnych wiążących zewnątrzkomórkową domenę receptora oraz drobnocząsteczkowych inhibitorów kinazy tyrozynowej związanej z tym receptorem. Najlepiej poznanym i analizowanym w już zakończonych badaniach fazy III (dotyczących zarówno leczenia radykalnego, jak i paliatywnego) przeciwciałem monoklonalnym ukierunkowanym na EGFR jest cetuksymab. Trwają także zaawansowane badania dotyczące innego przeciwciała — panitumumabu. Spośród niskocząsteczkowych inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR w zaawansowanych badaniach klinicznych oceniano gefitynib (leczenie

radykalne i paliatywne) oraz erlotynib (leczenie paliatywne). W ramach leczenia ukierunkowanego na EGFR wykorzystywano również koncepcję eskalacji aktywności przeciwnowotworowej poprzez blokowanie więcej niż jednego molekularnego punktu uchwytu, na przykład kojarząc inhibitory receptora EGFR z lekami o działaniu antyangiogennym, takimi jak bewacyzumab — przeciwciałem monoklonalne interferujące z funkcją czynnika wzrostu śródbłonka naczyń (VEGF, *vascular endothelial growth factor*).

Leczenie interferujące z funkcją EGFR w ramach postępowania radykalnego u chorych na miejscowo zaawansowane SCHNC

Największa liczba wartościowych, już zakończonych badań klinicznych dotyczy kojarzenia radioterapii i cetuksymabu, przeciwciała monoklonalnego hamującego aktywność EGFR. Wczesne badania kliniczne pozwoliły na ustalenie dawkowania leku w skojarzeniu z napromienianiem, a także przyniosły zachęcające wyniki w aspekcie odsetka odpowiedzi terapeutycznych i zmiennych czasu przeżycia [10]. Odnotowano też możliwość do akceptacji toksyczność takiego postępowania. Działania niepożądane specyficzne dla cetuksymabu dotyczyły głównie zmian skórnych o typie wysypki trądzikopodobnej i reakcji infuzyjnych. Ustalono we wczesnych badaniach klinicznych i nadal rekomendowane dawkowanie cetuksymabu uwzględnia podanie wstępnej dawki 400 mg/m² dożylnie tydzień przed rozpoczęciem radioterapii, a następnie dawek 250 mg/m² dożylnie w rytmie co tydzień do końca napromieniania.

Najważniejszym badaniem klinicznym dotyczącym wykorzystania cetuksymabu u chorych na miejscowo zaawansowane SCHNC było wieloośrodkowe doświadczenie kliniczne fazy III, którego wczesne wyniki w 2006 roku opublikowali Bonner i wsp. [11]. Kryteria włączenia obejmowały pierwotnie nieleczonych chorych na SCHNC w III lub IV stopniu zaawansowania, u których wykluczono przerzuty odległe. Grupę kontrolną stanowili chorzy, u których stosowano wyłącznie radioterapię, co stanowiło słabą stronę badania ze względu na wątpliwości, czy było to leczenie optymalne w danej sytuacji klinicznej. W grupie chorych leczonych eksperymentalnie stosowano radioterapię skojarzoną z cetuksymabem. Dopuszczano pewną dowolność w wyborze frakcjonowania napromieniania, zależną od preferencji ośrodka (konwencjonalne, hiperfrakcjonowanie, przyspieszone — „*concomitant boost*”). Wykazano, że dodanie cetuksymabu do radioterapii przekłada się na znamienne poprawę 3-letnich wyleczeń lokoregionalnych (12%) i przeżyć całkowitych (10%). Wydłużenie mediany przeżycia całkowitego po skojarzeniu napromieniania z cetuksymabem w porównaniu

z wyłączną radioterapią okazało się wręcz spektakularne (odpowiednio 49 i 29 miesięcy). Najbardziej jednak istotnym zjawiskiem wykazanim w omawianym badaniu było stwierdzenie, że znamienna korzyść w zakresie poprawy zmiennych czasu przeżycia nie wiązała się — w całkowitym przeciwieństwie do jednoczesnej radiochemioterapii — z nasileniem zależnych od napromieniania działań niepożądanych, w tym przede wszystkim odczynów ze strony błon śluzowych. Toksyczność zależna od cetuksymabu, trądzikopodobna wysypka i reakcje infuzyjne nie stanowiły istotnego problemu klinicznego. Odległe wyniki cytowanego badania opublikowano w 2009 roku [12]. W okresie 5-letniej obserwacji stwierdzono utrzymywanie się znamiennej poprawy całkowitego czasu przeżycia i wyliczeń lokoregionalnych w grupie chorych otrzymujących radioterapię i cetuksymab. Wykazano także prognostyczne znaczenie nasilenia trądzikopodobnej wysypki. U chorych ze zmianami skórnymi o nasileniu większym niż G2 odsetki przeżycia 5-letniego były znamienne wyższe niż u pozostałych. Analiza podgrup wykazała również brak wpływu nasilenia ekspresji EGFR na skuteczność leczenia. Paradoksalnie, korzyść z leczenia skojarzonego była największa u chorych z ekspresją EGFR stwierdzaną jedynie w mniej niż 50% komórek SCHNC. Może to świadczyć o wyjątkowo niekorzystnym rokowaniu w przypadku nasilonej ekspresji EGFR, którego nie poprawia zastosowanie cetuksymabu w standardowych dawkach. Ponadto, mniejszy zysk z dodania cetuksymabu wiązał się ze stwierdzeniem IV stopnia zaawansowania klinicznego choroby, starszym wiekiem i gorszym stopniem sprawności chorych czy też stosowaniem konwencjonalnie frakcjonowanej radioterapii. Wyniki omawianego badania stanowią niewątpliwie przełom w leczeniu radykalnym chorych na SCHNC. Po raz pierwszy metoda alternatywna do wyłączonego napromieniania skutkowałą poprawą zmiennych czasu przeżycia bez nasilenia toksyczności, przekładającej się na ryzyko zarówno śmiertelności związanej z leczeniem, jak i pogorszenia jakości życia. Niemniej jednak nadal co najmniej dwa bardzo istotne pytania pozostają bez odpowiedzi. Po pierwsze, nie wiadomo, czy skuteczność napromieniania skojarzonego z cetuksymabem jest rzeczywiście porównywalna ze skutecznością jednoczesnej radiochemioterapii. Odpowiedź mogą przynieść trwające obecnie badania randomizowane, bezpośrednio porównujące obie strategie postępowania. Po drugie, brakuje danych na temat skuteczności kojarzenia radiochemioterapii i cetuksymabu, co stanowi bardzo atrakcyjną koncepcję w aspekcie dalszej poprawy wyników leczenia. Również w tym przypadku niecierpliwie oczekuje się na wyniki trwających badań klinicznych. Ciekawe są też doświadczenia dotyczące kojarzenia napromieniania i cetuksymabu poprzedzonego indukcyjną chemioterapią opartą na docetakselu oraz wykorzystania tego przeciwciała monoklonalnego w skojarzeniu z radioterapią w ramach leczenia uzupełniającego chirurgię.

Na podstawie wniosków płynących z badania Bonnera i wsp. [11] amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) i Europejska Agencja ds. Oceny Leków (EMA, *European Medicines Evaluation Agency*) zarejestrowały cetuksymab do stosowania w skojarzeniu z radioterapią u chorych na zaawansowane SCHNC, u których istnieją przeciwwskazania do jednoczesnej radiochemioterapii. To, czy wskazania te ulegną modyfikacji lub rozszerzeniu, zależy wyłącznie od wyników badań porównujących różne warianty leczenia z zastosowaniem cetuksymabu z jednoczesną radiochemioterapią będącą nadal metodą referencyjną postępowania.

Dotychczas brakuje wyników trwających badań fazy II dotyczących oceny skuteczności leczenia radykalnego chorych na SCHNC z udziałem drugiego z przeciwciał monoklonalnych hamujących aktywność EGFR — panitumumabu. Wyniki wczesnych badań klinicznych dotyczących kojarzenia leku z karboplatiną, paklitaksemem i napromienianiem techniką modulacji intensywności wiązki (IMRT, *intensity-modulated radiation therapy*) były nadzwyczaj zachęcające, a odsetek niespełna 2-letnich przeżyć przekraczał 90% [13].

W zakończonym niedawno randomizowanym badaniu klinicznym fazy II analizowano również skuteczność gefitynibu, drobnocząsteczkowego inhibitora kinazy tyrozynowej EGFR, kojarzonego w różnych wariantach z jednoczesną radiochemioterapią u chorych na zaawansowane lokoregionalnie SCHNC. Wyniki przedstawiono na kongresie IAHNC w Barcelonie w 2009 roku, a ich publikacja jest w druku. Nie wykazano w tych badaniach korzystnego wpływu dodania gefitynibu na poprawę zmiennych czasu przeżycia, odnotowując jedynie możliwość do akceptacji profil toksyczności takiego postępowania [14].

Wczesne badania kliniczne dotyczą także kojarzenia radiochemioterapii z lapatynibem, inhibitorem dwóch kinaz tyrozynowych (związanych z EGFR i ErbB2). Ustalono bezpieczne dawkowanie leku i odnotowano zachęcające wyniki, co może stanowić podstawę podjęcia bardziej zaawansowanych badań [15].

Inne leki oraz strategie postępowania interferujące z funkcją EGFR, które potencjalnie można wykorzystać w ramach leczenia radykalnego chorych na SCHNC, pozostają w fazie badań przedklinicznych.

Leczenie interferujące z funkcją EGFR w ramach postępowania u chorych z nawrotami i/lub przerzutami odległymi w przebiegu SCHNC

Wykorzystanie leczenia ukierunkowanego molekularnie u chorych z nawrotami i/lub przerzutami

odległymi SCHNC w świetle fiaska prób aplikacji klinicznej cytostatyków nowych generacji stanowi główną nadzieję na poprawę dotychczas bardzo niekorzystnego rokowania. Podobnie jak w przypadku leczenia radykalnego najlepiej poznanym lekiem ukierunkowanym molekularnie w tym zakresie jest cetuksymab. Wczesne badania kliniczne dotyczące pierwszej linii leczenia tej grupy chorych wykazały możliwy do akceptacji profil toksyczności cetuksymabu skojarzonego z programem PF oraz pozwoliły na określenie wykorzystywanego obecnie schematu dawkowania. Lek podaje się w dawce inicjującej 400 mg/m² dożylnie łącznie z rozpoczynaną chemioterapią, a następnie w rytmie co tydzień dożylnie w podawanych dawkach 250 mg/m². W przeciwieństwie do leczenia skojarzonego z napromienianiem stosowanie cetuksymabu kontnuuje się po zakończeniu chemioterapii do czasu progresji lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. Pierwsze badanie randomizowane dotyczące zastosowania cetuksymabu w ramach pierwszej linii leczenia systemowego opublikowali w 2006 roku Burtneś i wsp. [16]. Chorzy na SCHNC w grupie kontrolnej otrzymywali wyłącznie cisplatynę, natomiast w grupie eksperymentalnej cisplatynę skojarzoną z cetuksymabem. W grupie chorych otrzymujących leczenie skojarzone (cisplatyna i cetuksymab) odnotowano znamienne wyższy odsetek odpowiedzi terapeutycznych (odpowiednio 26% i 10%) oraz trend do istotnej poprawy przeżycia wolnego od progresji choroby (mediana 4,2 i 2,7 miesiąca). Wskaźniki przeżycia całkowitego również były korzystniejsze w grupie chorych leczonych cetuksymabem (mediana przeżycia całkowitego odpowiednio 9,2 vs. 8 miesięcy), choć nie odnotowano istotności statystycznej. Przyczyną tego była prawdopodobnie niedostateczna moc badania, które objęło jedynie 117 chorych. Kluczowym badaniem dotyczącym oceny skuteczności cetuksymabu w ramach pierwszej linii leczenia chorych z nawrotami i/lub przerzutami odległymi SCHNC było doświadczenie EXTREME, którego wyniki opublikowali w 2008 roku Vermorken i wsp. [17]. W grupie kontrolnej chorzy otrzymywali klasyczny program PF (do 6 kursów łącznie) z opcją zastąpienia cisplatyny przez karboplatinę. W grupie eksperymentalnej stosowano identyczną chemioterapię z dodatkiem standardowo dawkowanego cetuksymabu. Nasilenie działań niepożądanych w obu grupach chorych okazało się zbliżone, z wyłączeniem toksyczności specyficznej dla cetuksymabu (wysypka trądzikopodobna, reakcje infuzyjne), które jednak nie miały istotnego znaczenia klinicznego. Co najważniejsze, wykazano, że dodanie cetuksymabu do chemioterapii PF przekłada się na znamienne poprawę przeżycia całkowitego. Mediana przeżycia całkowitego w grupie chorych leczonych eksperymentalnie okazała się o niespełna 3 miesiące dłuższa niż w grupie pacjentów otrzymujących wyłączną chemioterapię (odpowiednio 10,1 i 7,4 miesiąca). Było

to pierwsze w historii badanie, w którym jednoznacznie stwierdzono przewagę nowego schematu terapeutycznego nad dotychczasową metodą referencyjną leczenia pierwszej linii u chorych z nawrotami i/lub przerzutami odległymi SCHNC i zarazem pierwszy od ponad 30 lat krok naprzód w możliwościach postępowania terapeutycznego w tej szczególnie źle rokującej grupie chorych. Analiza subpopulacyjna badania EXTREME wykazała, że korzyść terapeutyczną z dodania cetuksymabu odnosiły wszystkie grupy chorych z wyłączeniem osób, których stopień sprawności (PS, *performance status*) był zły (PS WHO > 1), co nie zaskakuje. Szczególnie istotną korzyść dotyczyła populacji cechujących się niekorzystną reakcją na chemioterapię, czyli przypadków raka jamy ustnej i raka krtaniowej części gardła oraz chorych z rozpoznaniem nowotworu o wysokim lub średnim stopniu patomorfologicznego zróżnicowania. Ostatnio opublikowano także analizę jakości życia chorych biorących udział w badaniu EXTREME [18]. Wynika z niej, że przedłużone podawaniem cetuksymabu leczenie nie przekładało się na pogorszenie ogólnej jakości życia, a wręcz przeciwnie, jakość życia w wybranych aspektach poprawiła się. Badanie EXTREME nie wyjaśnia jednak bardzo istotnego, szczególnie pod względem efektywności kosztowej, problemu. Nie wiadomo bowiem, czy główną rolę w uzyskaniu efektu terapeutycznego odgrywa faza podawania cetuksymabu synchronicznie z chemioterapią, czy też podtrzymujące stosowanie leku. A może, zgodnie z wyjściową koncepcją autorów, obydwie fazy stanowią niezbędny warunek uzyskania wymiernych korzyści? Niezależnie od tych wątpliwości, wyniki omawianego doświadczenia sugerują, że współczesna onkologia dysponuje nowym standardem leczenia, który bez wątpienia stanowi kosztowe wyzwanie dla systemów opieki zdrowotnej nie tylko w Polsce. Wynika to w głównej mierze z długiego czasu podawania leku u chorych, u których uzyskano odpowiedź terapeutyczną, i tych, u których się ona utrzymuje. Na podstawie wyników badania EXTREME FDA i EMEA zaakceptowały cetuksymab w skojarzeniu z programem PF do leczenia pierwszej linii chorych z nawrotami i/lub przerzutami odległymi SCHNC.

Ciekawe badanie dotyczące stosowania cetuksymabu opublikowali Herbst i wsp. [19] w 2005 roku. Doświadczenie objęło populację chorych z nawrotami SCHNC, u których pierwotnie wdrożono chemioterapię programem PF. Po dwóch kursach leczenia w przypadku stwierdzenia stabilizacji procesu nowotworowego (grupa SD) lub progresji (PD1) planowo dołączano do schematu PF cetuksymab. Okazało się, że dodanie tego leku w grupach SD i PD1 skutkowało uzyskaniem odpowiedzi terapeutycznej u odpowiednio 18% i 20% chorych przy obserwowanej medianie przeżycia całkowitego wynoszącej 11,7 i 6,1 miesiąca. Uzyskanie częściowej regresji nowotworu bezpośrednio po skojarzeniu cetuksymabu

z programem PF u chorych, u których pierwotnie nie uzyskano odpowiedzi na taką samą chemioterapię, stanowi kliniczne potwierdzenie możliwości przełamania oporności na cytostatyki poprzez lek interferujący z funkcją EGFR. Na uwagę zasługuje spektakularna długość mediany przeżycia w grupie SD, rzadko obserwowana w tej źle rokującej populacji. Gorsze wyniki przyniosło dodanie cetuksymabu do chemioterapii u chorych z późną progresją po programie PF (grupa PD2). Odsetek ponownych odpowiedzi terapeutycznych wyniósł tylko 6%, a mediana przeżycia 4,3 miesiąca.

Zakończono rekrutację do badania oceniającego skuteczność innego przeciwciała monoklonalnego, panitumumabu, w ramach pierwszej linii leczenia chorych z nawrotami SCHNC. Dotychczas, na kongresie *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) w 2009 roku, przedstawiono jedynie dane dotyczące bezpieczeństwa metody, a w tym roku oczekiwane są wstępne wyniki tego badania [20].

Leki interferujące z funkcją EGFR stosowano także w ramach leczenia drugiej linii chorych z nawrotami/przerzutami odległymi SCHNC, u których doszło do progresji po pierwotnej chemioterapii opartej na pochodnych platyny. Odsetek częściowych regresji nowotworu po leczeniu cetuksymabem podawanym wyłącznie lub w skojarzeniu z cisplatyną wahał się od 10% do 13%, a mediana przeżycia od 6 do 8 miesięcy [21, 22]. Mając na uwadze medianę przeżycia wynoszącą 3–4 miesiące, obserwowaną w historycznych grupach leczonych innymi schematami chemioterapii lub objawowo, wyniki te można uznać za bardzo zachęcające.

W ramach drugiej linii leczenia chorych z nawrotami lub przerzutami odległymi w przebiegu SCHNC w badaniach II i III fazy stosowano także gefitynib i erlotynib, drobnocząsteczkowe inhibitory kinazy tyrozynowej EGFR.

W randomizowanym badaniu III fazy *Head and Neck Phase III Iressa Versus Methotrexate Refractory: Iressa Versus Methotrexate* (IMEX) porównywano skuteczność gefitynibu podawanego w dwóch różnych dawkach (250 mg i 500 mg dziennie) oraz standardowego w tej sytuacji leczenia metotreksatem. Nie stwierdzono różnic w zakresie median przeżycia całkowitego, które wynosiły odpowiednio 5,6, 6,0 oraz 6,7 miesiąca [23].

W kolejnym doświadczeniu fazy III porównywano skuteczność leczenia skojarzonego, złożonego z docetakselu i gefitynibu (grupa leczona eksperymentalnie) oraz wyłącznego podawania docetakselu (grupa kontrolna) [24]. Odnotowano znamienne poprawę mediany przeżycia wolnego od progresji choroby u chorych leczonych eksperymentalnie (mediana przeżycia wolnego od progresji odpowiednio 3,5 i 2,0 miesiąca), ale rekrutację przerwano po wykonaniu analizy cząstkowej wskutek braku możliwości osiągnięcia celu głównego badania, czyli istotnej poprawy przeżycia całkowitego

(mediana przeżycia całkowitego wyniosła odpowiednio 6,7 i 6,0 miesiąca).

Nierandomizowane badanie kliniczne II fazy dotyczyło także kojarzenia, w ramach drugiej linii leczenia chorych z nawrotami i/lub przerzutami w przebiegu SCHNC, erlotynibu i bewacyzumabu [25]. W tej strategii postępowania wykorzystano wzmiarkowaną uprzednio koncepcję uzyskania korzyści terapeutycznych poprzez blokowanie więcej niż jednego molekularnego punktu uchwytu. Do badania włączono 48 chorych, wśród których uzyskano 15% odpowiedzi terapeutycznych, w tym aż 8% całkowitych regresji nowotworu, a mediana przeżycia wyniosła 7,1 miesiąca. W innym badaniu II fazy, do którego włączono 28 chorych z progresją po uprzedniej chemioterapii opartej na pochodnych platyny, bewacyzumab kojarzono z cetuksymabem [26]. Wyniki przedstawiono na kongresie ASCO w 2009 roku. Uzyskano spektakularną w odniesieniu do danej populacji medianę czasu przeżycia, wynoszącą 8,1 miesiąca. Dotychczasowe obserwacje w zakresie kojarzenia więcej niż jednego leku ukierunkowanego molekularnie, aczkolwiek zachęcające, nie dają podstaw do wyciągania daleko idących wniosków. Grupy chorych leczonych w ramach nierandomizowanych badań fazy II nie przekraczały 50 przypadków, a nie można wykluczyć przy tym charakterystycznego dla tego typu doświadczeń zjawiska mimowolnej selekcji przy naborze chorych.

Podsumowanie

Ostatnie dziesięciolecie przyniosło znaczący postęp w leczeniu chorych na SCHNC. W dużej mierze wynika on z aplikacji klinicznej nowej metody postępowania, jaką jest leczenie ukierunkowane molekularnie, w tym szczególnie stosowanie leków interferujących z funkcją EGFR. Pierwszy z leków tej grupy, cetuksymab, w następstwie wyników randomizowanych badań klinicznych zarejestrowano do stosowania w dwóch wskazaniach, co jest równoznaczne z możliwością podawania go w ramach rutynowej praktyki klinicznej. Cetuksymab kojarzony z radioterapią stanowi alternatywę terapeutyczną w przypadku przeciwwskazań do jednoczesnej radiochemioterapii u chorych na nowo rozpoznane, zaawansowane lokoregionalnie SCHNC. Trwające obecnie badania kliniczne powinny bardziej precyzyjnie określić rolę i miejsce leku w ramach radykalnego leczenia skojarzonego. Celowe jest także określenie czynników predykcyjnych i prognostycznych, zarówno klinicznych, jak i molekularnych, które pozwoliłyby na zdefiniowanie grupy chorych odnoszących rzeczywistą korzyść ze stosowania cetuksymabu. Dotychczasowe obserwacje sugerują istnienie w tym zakresie pewnych trudności. Nie wykazano predykcyjnego znaczenia nasilenia ekspresji EGFR, a ponadto, w przypadku

SCHNC, w przeciwieństwie na przykład do raka jelita grubego, nie ma znaczenia stan genu *KRAS*. Niewiele także wnosi histokliniczna analiza podgrup kluczowego badania opublikowanego przez Bonnera i wsp. [12]. Wyjaśnienie przyczyn szczególnie wyraźnej korzyści terapeutycznej przykładowo u chorych otrzymujących radioterapię niekonwencjonalnie frakcjonowaną jest trudne i może mieć jedynie spekulatywny charakter, podobnie jak w przypadku różnic wynikających z lokalizacji ogniska pierwotnego nowotworu. Z kolei nasilenie wysypki trądzikopodobnej, o istotnym, jak się okazało znaczeniu prognostycznym, nie jest zjawiskiem, które według współczesnej wiedzy można przewidzieć przed rozpoczęciem leczenia skojarzonego, w ramach optymalnego wyboru grupy chorych mogących odnieść korzyść z zastosowania cetuksymabu. Kolejne badania powinny więc uwzględniać poszukiwanie czynników wpływających na skuteczność tego leczenia. Drugim zarejestrowanym wskazaniem cetuksymabu jest stosowanie tego leku w skojarzeniu z opartą na pochodnych platyny chemioterapią u chorych z nawrotami/przerzutami odległymi SCHNC. Wyniki doświadczenia EXTREME, będące podstawą rejestracji leku, mają szczególne znaczenie. Po raz pierwszy od niemal 30 lat uzyskano możliwość wydłużenia przeżycia w szczególnie źle rokującej grupie chorych. Podobnie jak w przypadku leczenia radykalnego, również podczas kojarzenia cetuksymabu z chemioterapią konieczne jest określenie czynników predykcyjnych, które pozwoliłyby na określenie grupy chorych odnoszących rzeczywistą korzyść z nowo wprowadzonej metody. Analiza podgrup badania EXTREME nie umożliwia zdefiniowania takiej populacji. Brak korzyści terapeutycznej dotyczył jedynie chorych z upośledzonym stopniem sprawności, którzy według wyników również innych badań prawdopodobnie nie odnoszą korzyści z jakiegokolwiek formy leczenia przyczynowego.

Wiele wskazuje na to, że cetuksymab stanowi forpocztę innych metod leczenia ukierunkowanego molekularnie, w tym również z użyciem leków interferujących z funkcją EGFR, które być może w niedługim czasie znajdą rutynowe zastosowanie w leczeniu chorych na SCHNC. Nie można jednak do nowych strategii leczenia podchodzić w sposób bezkrytyczny. Wczesne badania kliniczne, w których *nota bene* wiele leków odpada, nie przesądzają o rzeczywistej skuteczności danego postępowania terapeutycznego. Nawet najbardziej obiecująca charakterystyka molekularna i najbardziej zachęcające wyniki wczesnych badań klinicznych wymagają bezwzględnej weryfikacji w doświadczeniach z randomizacją, porównujących nowe metody leczenia z dotychczas stosowanymi. Należy więc uwzględniać możliwość niepowodzenia, jak miało to miejsce w ciągu ostatnich lat na przykład w przypadku gefitynibu kojarzonego z napromienianiem i stosowanego w leczeniu

chorych z nawrotami SCHNC [14, 23, 24]. Jednak postęp warunkowany rozwojem biologii molekularnej w leczeniu chorych na SCHNC, którego najlepszym obecnie wykładnikiem jest sukces cetuksymabu, już w tej chwili jest niekwestionowany, a można mieć nadzieję, że to dopiero początek.

Piśmiennictwo

1. Denis F., Garaud P., Bardet E. i wsp. Final results of the 94-01 French Head and Neck Oncology and Radiotherapy Group randomized trial comparing radiotherapy alone with concomitant radiochemotherapy in advanced stage oropharynx carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 69–76.
2. Brizel D.M., Albers M.E., Fisher S.R. i wsp. Hyperfractionated irradiation with or without concurrent chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N. Eng. J. Med.* 1998; 338: 1798–1804.
3. Bernier J., Dommene C., Ozzahin M. i wsp. Postoperative irradiation with or without concurrent chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N. Eng. J. Med.* 2004; 350: 1945–1952.
4. Forastiere A.A., Goepfert H., Maor M. i wsp. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N. Eng. J. Med.* 2003; 349: 2091–2098.
5. Pignon J.P., Bourhis J., Dommene C., Designe L. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous cell carcinoma: three meta analysis of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. *Meta Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer. Lancet* 2000; 355: 949–955.
6. Pignon JP, le Maitre A, Maillard E, Bourhis J. Meta analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC); an update on 93 randomized trials and 17 346 patients. *Radiother. Oncol.* 2009; 92: 4–14.
7. Forastiere A.A., Metch B., Schuller D. i wsp. Randomized comparison of cisplatin and 5-fluorouracil versus carboplatin + 5Fu versus methotrexate in advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *J. Clin. Oncol.* 1992; 10: 1245–1256.
8. Jacobs C., Lyman G., Velez-Garcia E. i wsp. A phase III randomized study comparing cisplatin and fluorouracil as single agents and in combination for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *J. Clin. Oncol.* 1992; 10: 1257–1265.
9. Ang K.K., Berkey B.A., 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; 62: 7350–7356.
10. Robert F., Ezekiel M.P., Spencer S.A. i wsp. Phase I study of anti-epidermal growth factor receptor antibody cetuximab in combination with radiation therapy in patients with advanced head and neck cancer. *J. Clin. Oncol.* 2001; 19: 3234–3243.
11. Bonner J.A., Harari P.M., Giralt J. i wsp. Radiotherapy plus cetuximab for squamous cell carcinoma of the head and neck. *N. Eng. J. Med.* 2006; 354: 567–578.
12. Bonner J.A., Harari P.M., Giralt J. i wsp. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-years survival data form a phase 3 randomized trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol.* 2009; 11: 21–28.
13. Wirth L.J., Allen A.M., Posner M.R. i wsp. Phase I dose — finding study of paclitaxel with panitumumab, carboplatin, and intensity — modulated radiotherapy in patients with locally advanced squamous cell cancer of the head and neck. *Ann. Oncol.* 2010; 21: 342–347.
14. Gregoire V., Hamoir M., Chen C. i wsp. Gefitinib plus cisplatin and radiotherapy in previously untreated head and neck squamous cell carcinoma: a phase II, double — blind, placebo-controlled study. 2nd ICHNO Congress, Barcelona 2009 (prezentacja ustna).
15. Harrington K.J., El-Hariry I.A., Holford C.S. i wsp. 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.
16. Burtress B., Goldwasser M.A., Flood W. i wsp. Phase III randomized trial of cisplatin plus placebo compared with cisplatin plus cetuximab in metastatic/recurrent head and neck cancer; an Eastern Cooperative Oncology Group study. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 8646–8654.

17. Vermorken J.B., Mesia R., Rivera F. i wsp. Platinum based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N. Eng. J. Med.* 2008; 359: 1116–1127.
18. Mesia R., Rivera F., Kawecki A. i wsp. Quality of life of patients receiving platinum-based chemotherapy plus cetuximab first line for recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Ann. Oncol.* 2010; 21: 1967–1973.
19. Herbst R.S., Arquette M., Shin D.M. i wsp. Phase II multicenter study of the epidermal growth factor receptor antibody cetuximab and cisplatin for recurrent and refractory squamous cell carcinoma of the head and neck. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 5578–5587.
20. Vermorken J.B., Stohlmacher J., Dawidenko I. i wsp. An analysis of safety in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck receiving chemotherapy with or without panitumumab in phase III clinical trial SPECTRUM. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27 (supl.): abstr. 6050.
21. Vermorken J.B., Trigo J.M., Hitt R. i wsp. Open-label, uncontrolled multicenter phase II study to evaluate the efficacy and toxicity of cetuximab as single agent in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck who failed to respond to platinum-based chemotherapy. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 2171–2177.
22. Baselga J., Trigo J.M., Bourhis J. i wsp. Phase II multicenter study of the antiepidermal growth factor receptor monoclonal antibody cetuximab in combination with platinum based chemotherapy in patients with platinum-refractory metastatic and/or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 5568–5577.
23. Stewart J.S., Cohen E.E., Licitra L. i wsp. Phase III study of gefitinib compared with intravenous methotrexate for recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck (corrected). *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 1864–1871.
24. Argiris M., Ghebremichael J., Gilbert B. i wsp. A phase III randomized placebo-controlled trial of docetaxel with or without gefitinib in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck; a trial of Eastern Cooperative Oncology Group. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27 (supl.): abstr. 6011.
25. Cohen E.E., Davis D.W., Harrison T.G. i wsp. Erlotinib and bevacizumab in patients with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck; a phase I/II study. *Lancet Oncol.* 2009; 10: 247–257.
26. Gibson M.K., Kies M., Kim S. i wsp. Cetuximab and bevacizumab in patients with recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: an updated report. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27 (supl.): 6049.