

# Nowoczesne metody leczenia chorych na raka nosowej części gardła: stan obecny i perspektywy

*Sylvie Rottey, Indira Madani, Philippe Deron, Simon Van Belle*

Current Opinion in Oncology 2011, 23: 254-258.

## **Dr Rottey,**

Department of Medical Oncology,  
Ghent University Hospital,  
Ghent, Belgium.

## **Dr Madani,**

Department of Radiotherapy,  
Ghent University Hospital,  
Ghent, Belgium.

## **Dr Deron,**

Department of Head  
and Neck Surgery,  
Ghent University Hospital,  
Ghent, Belgium.

## **Dr Van Belle,**

Department of Medical Oncology,  
Ghent University Hospital,  
Ghent, Belgium.

## **Adres do korespondencji:**

Sylvie Rottey, MD, PhD,  
Department of Medical Oncology,  
4 B II, De Pintelaan 185,  
9000 Ghent, Belgium;  
e-mail:  
Sylvie.Rottey@UGent.be

## CEL PRACY

Autorzy skupili się na roli wirusa Epsteina-Barr w leczeniu chorych na raka nosowej części gardła, a także znaczeniu radioterapii z modulowaną intensywnością wiązki, chemioterapii adiuwantowej i neoadiuwantowej oraz możliwości leczenia ukierunkowanego molekularnie.

## OSTATNIE ODKRYCIA

Ostatnio analizowano wpływ klirensu DNA wirusa Epsteina-Barr na odpowiedź terapeutyczną i czas przeżycia. U chorych z krótkim t<sub>1/2</sub> klirensu DNA wirusa Epsteina-Barr w osoczu stwierdzono znamienne częstsze odsetki odpowiedzi terapeutycznych i dłuższe przeżycie w porównaniu z obserwowanymi u chorych z długim t<sub>1/2</sub>. Zastosowanie radioterapii z modulowaną intensywnością wiązki umożliwia napromienianie nowotworu większą dawką, co przekłada się na poprawę wyleczalności miejscowej i przeżycia całkowitego, przy czym taka technika leczenia wywołuje mniej działań niepożądanych. Niedawne doniesienia wskazują, że korygowanie planu leczenia w trakcie radioterapii może wpływać na wyniki i toksyczność. W badaniach II fazy oceniano przydatność adiuwantowego i neoadiuwantowego leczenia nowymi pochodnymi platyny samodzielnie lub w skojarzeniu z taksoidami. Wykazano akceptowalne profile toksyczności i obserwowano zachęcające wyniki. Natomiast zastosowanie leków ukierunkowanych przeciw receptorowi naskórkowego czynnika wzrostu i receptorowi czynnika wzrostu śródbłonna naczyń nie przyniosło znaczących skutków u chorych na raka nosowej części gardła z przerzutami, zaś następstwa kojarzenia tych leków z radioterapią mogą budzić niepokój.

## PODSUMOWANIE

DNA wirusa Epsteina-Barr może być czynnikiem ryzyka odgrywającym rolę w stratyfikacji chorych. Radioterapia z modulowaną intensywnością wiązki jest standardową metodą postępowania, ale warto też rozważyć stosowanie radioterapii adaptatywnej z możliwością wprowadzania korekty planu w trakcie leczenia. Konieczne jest przeprowadzenie dobrze zaprojektowanych badań randomizowanych, które rozstrzygną wątpliwości dotyczące chemioterapii adiuwantowej i neoadiuwantowej. Nie określono dotąd rzeczywistego znaczenia leków o ukierunkowanym działaniu.

## SŁOWA KLUCZOWE

chemioradioterapia, wirus Epsteina-Barr, radioterapia z modulowaną intensywnością wiązki, rak nosowej części gardła, leczenie ukierunkowane molekularnie

## WPROWADZENIE

W Europie i w Stanach Zjednoczonych częstość zachorowań na raka nosowej części gardła (nasopharyngeal carcinoma, NPC) wynosi 0,5-2 nowych przypadków rocznie na 100 000 mieszkańców. Chorują głównie mężczyźni. Największa częstość zachorowań jest obserwowana w Chinach, Azji Południowo-Wschodniej, basenie Morza Śródziemnego oraz na Arktyce. Endemicznie występujący NPC wykazuje ścisłą koincydencję z zakażeniem wirusem Epsteina-Barr (Epstein-Barr virus, EBV) i w klasyfikacji WHO jest uznawany za raka niezróżnicowanego typu III. Zgodnie z klasyfikacją WHO typ I (tj. rak płaskonabłonkowy rogowaciejący [squamous cell carcinoma, SCC]) i typ II nowotworu (tj. zróżnicowany SCC) rozwijają się u osób nadużywających alkoholu i palących tytoń, a w Stanach Zjednoczonych odpowiadają odpowiednio za 25 i 12% zachorowań. Pierwszym objawem klinicznym raka nosowej części gardła jest zwykle powiększenie węzłów chłonnych szyi. Nie zaleca się jednak wykonywania biopsji węzła ani wycięcia układu chłonnego szyi, ponieważ może to niekorzystnie wpływać na prawdopodobieństwo wyleczenia. Rozpoznanie powinno być ustalone na podstawie wyniku biopsji pierwotnego ogniska nowotworu wykonanej pod kontrolą badania endoskopowego. W celu określenia stopnia zaawansowania nowotworu należy wykonać wziernikowanie jamy nosowej i gardła, a także tomografię komputerową lub rezonans magnetyczny części nosowej gardła oraz szyi. U chorych z zaawansowanymi zmianami w węzłach chłonnych lub klinicznymi cechami przerzutów odległych wskazane jest wykonanie pozytonowej tomografii emisyjnej z użyciem [18F]FDG. Rak nosowej części gardła jest bardzo wrażliwy na napromienianie, zatem podstawową metodą radykalnego leczenia chorych bez przerzutów jest radioterapia. Wśród chorych na nowotwór we wczesnym stopniu zaawansowania wyłączna radioterapia przynosi 5-letnie przeżycie całkowite (overall survival, OS) sięgające 95%. Rak nosowej części gardła jest wrażliwy również na chemioterapię, co stanowi podstawę kojarzenia radioterapii w sekwencji jednoczesnej z chemioterapią (chemoradiotherapy, CRT) u chorych na nowotwór zaawansowany miejscowo lub loko-regionalnie (tzn. stopnie zaawansowania III, IVA lub IVB według klasyfikacji American Joint Committee on Cancer [AJCC] z 1997 r.). Jednoczesna CRT skutkuje odsetkami 5-letnich OS wynoszącymi 50-70%. Mimo zaledwie nielicznych dowodów sugerujących celowość stosowania CRT u chorych na NPC w II stopniu zaawansowania metoda ta jest uznawana za opcję leczenia w tych przypadkach. Standardową techniką napromieniania staje się radioterapia z modulowaną intensywnością wiązki (intensity-modulated radiotherapy, IMRT), zapewniająca poprawę odsetka wyleczeń miej-

scowych i loko-regionalnych, a przy tym ograniczająca nasilenie działań niepożądanych. Standardowym lekiem wykorzystywanym w ramach CRT jest cisplatyna. CRT zawierająca cisplatynę korzystnie wpływa na OS i zmniejsza ryzyko nawrotów loko-regionalnych, a także przerzutów odległych. Adiuwantowa chemioterapia oparta na cisplatynie i fluorouracylu może być skuteczna, aczkolwiek istnieje niewiele dowodów sugerujących dalszą poprawę zmiennych przeżycia dzięki jej zastosowaniu. U części chorych z loko-regionalnym nawrotem NPC korzystne może być ratujące leczenie skojarzone (chirurgia, radioterapia i leczenie systemowe). Mediana czasu przeżycia chorych na NPC z przerzutami to zaledwie 12-20 miesięcy. Zastosowanie w pierwszej linii leczenia chemioterapii dwulekowej opartej na pochodnych platyny pozwala na uzyskanie 50-80% odpowiedzi terapeutycznych, a mediana czasu do pojawienia się progresji nowotworu sięga 5-11 miesięcy. Skuteczne mogą być też inne leki, w tym fluorouracyl, docetaksel, gemcytabina, kapecytabina, irynotekan, winorelbina, ifosfamid, dokсорubicyna oraz oksaliplatyna.<sup>1,2</sup>

Autorzy niniejszego artykułu skupili się na roli EBV w NPC, stanie obecnym i perspektywach IMRT, roli chemioterapii adiuwantowej i neoadiuwantowej oraz lekach o działaniu ukierunkowanym molekularnie.

## WIRUS EPSTEINA-BARR

Udowodniono korelację między NPC a EBV. W badaniach przesiewowych i diagnostycznych wykorzystywano przeciwciała przeciw antygenowi immunoglobuliny A kapsydu wirusa (immunoglobulin A viral capsid antigen, IgA VCA) i wczesnemu antygenowi (early antigen, IgA EA). Testy te okazały się jednak nieswoiste. Ilościowa ocena DNA wirusa EB metodą PCR w czasie rzeczywistym jest czulsza i bardziej swoista dla

## KLUCZOWE ZAGADNIENIA

- DNA wirusa Epsteina-Barr może stać się czynnikiem stratyfikującym ryzyko, wpływającym na wybór metody leczenia chorych na raka nosowej części gardła.
- Radioterapia z modulowaną intensywnością wiązki jest standardową metodą leczenia chorych na raka nosowej części gardła bez przerzutów odległych, zapewniającą większy odsetek miejscowych wyleczeń, a jednocześnie ograniczającą ryzyko wystąpienia późnych działań niepożądanych.
- Powtórne planowanie podczas radioterapii z modulowaną intensywnością wiązki (radioterapia adaptacyjna) może korzystnie wpływać na wyniki i toksyczność leczenia.
- Zastosowanie nowych pochodnych platyny i skojarzenie ich z taksoidami w leczeniu neoadiuwantowym oceniano w kilku badaniach II fazy.
- Trwają badania oceniające rolę leków o ukierunkowanym działaniu u chorych na raka nosowej części gardła.

NPC, jak również koreluje z zaawansowaniem nowotworu. Stwierdzono, że oznaczenie przed rozpoczęciem leczenia stężenia DNA EBV w osoczu stanowi cenne uzupełnienie oceny stopnia zaawansowania nowotworu według klasyfikacji TNM. Zwiększone stężenia DNA EBV po 6 tygodniach leczenia są niekorzystnym czynnikiem rokowniczym w aspekcie ryzyka nawrotu i czasu przeżycia.<sup>1</sup>

Ostatnio oceniano przydatność oznaczania klirensu DNA EBV w aspekcie przewidywania odpowiedzi terapeutycznej oraz czasu przeżycia. W przypadkach nawrotu NPC ( $n=30$ ) lub u chorych dotąd nieleczonych, ale ze stwierdzonymi przerzutami ( $n=4$ ), wdrożono chemioterapię. W pierwszym miesiącu leczenia oceniano stężenia DNA EBV w osoczu. Wartości okresu półtrwania ( $t_{1/2}$ ) klirensu DNA EBV w osoczu wahały się od 1,85 do 28,29 dnia (mediana 3,99). Wśród chorych z krótszym  $t_{1/2}$  uzyskano znamienne większe odsetki całkowitych odpowiedzi i dłuższe OS niż u chorych z dłuższym  $t_{1/2}$ . Analiza wieloczynnikowa wykazała istotny wpływ  $t_{1/2}$  klirensu DNA EBV w osoczu na przeżycie.<sup>3••</sup>

Ponadto zwiększenie stężeń IgA przeciw antygenom EBV i ilościowa ocena nagromadzenia wirusowego DNA mogą być czynnikami określającymi populację zwiększonego ryzyka wśród chorych na NPC we wczesnym stopniu zaawansowania.<sup>4</sup>

#### RADIOTERAPIA Z MODULOWANĄ INTENSYWNOŚCIĄ WIAZKI

Metoda IMRT staje się standardową techniką napromieniania, zapewniającą duże odsetki wyleczeń miejscowych i regionalnych, a jednocześnie zmniejszającą nasilenie działań niepożądanych.<sup>5-8</sup> Podanie techniką IMRT większych dawek na guz ( $\geq 70$  Gy) w porównaniu do tradycyjnych metod poprawia odsetki wyleczeń miejscowych i czasu OS, przy redukcji toksyczności leczenia. W grupie 68 chorych na NPC w stopniu zaawansowania I-IVB napromienianych techniką IMRT dwuletnie przeżycie bez progresji nowotworu (progression-free survival, PFS) i OS wyniosły odpowiednio 92,6 i 80,2%, natomiast suchość w jamie ustnej (kserostomię) 2 stopnia obserwowano po roku zaledwie u 14% chorych. Pierwszym objawem niepowodzenia leczenia częściej było pojawienie się przerzutów odległych niż nawrotu loko-regionalnego (odpowiednio 14,7 vs 2,9%).<sup>9</sup> W późniejszym badaniu II fazy, przeprowadzonym z udziałem 81 chorych na nowotwór zaawansowany miejscowo, CRT (IMRT + cisplatyna) umożliwiła uzyskanie miejscowego wyleczenia po 5 latach u 94,9%. Odsetki 5-letniego OS wyniosły 74,5%, na co niekorzystnie wpłynęło występowanie przerzutów odległych,

które były przyczyną 2/3 zgonów. Najczęstszym późnym działaniem niepożądanym była kserostomia 2 stopnia oraz zwłóknienie tkanki podskórnej.<sup>10•</sup>

Postępowanie u chorych na NPC w II stopniu zaawansowania budzi kontrowersje. W niektórych doniesieniach stwierdzono, że chorzy na raka w stopniu T2N0 lub T2N1 leczeni wyłącznie IMRT są obciążeni dużym ryzykiem wystąpienia nawrotu miejscowego lub przerzutów odległych.<sup>11•</sup> Tham i wsp.<sup>12•</sup> nie stwierdzili jednak żadnych różnic w wynikach leczenia 107 chorych na raka w stopniu zaawansowania IIB, którzy otrzymali wyłączną IMRT lub IMRT w skojarzeniu z chemioterapią. Większy odsetek niepowodzeń w postaci przerzutów odległych po wyłącznej IMRT może jednak przemawiać za celowością stosowania CRT.

Podobnie jak w innych nowotworach narządów głowy i szyi, w kilku badaniach wykazano ciągle zmiany objętości, kształtu i położenia zmian nowotworowych w nosowej części gardła oraz w węzłach chłonnych szyi w odpowiedzi na radioterapię, co może wymagać korekty i dostosowania planu IMRT.<sup>13•</sup> Przeprowadzono retrospektywną analizę, w której oceniono 33 chorych na NPC w stopniu zaawansowania II-IV, u których w trakcie leczenia skorygowano plan napromieniania z powodu regresji guza pierwotnego lub przerzutów w węzłach chłonnych, zmniejszenia masy ciała albo obu tych przyczyn. Wyniki leczenia porównano z uzyskanymi w grupie 66 chorych otrzymujących IMRT według stałego, niezmiennego planu. Procedury dostosowania planu IMRT przeprowadzono po podaniu  $15 \pm 5$  frakcji napromieniania, opierając się na zmianach w obrazie tomografii komputerowej. U 9 chorych ponownie dostosowano leczenie po tomografii komputerowej wykonanej po kolejnych  $12 \pm 5$  frakcjach napromieniania. W obrazowaniu wykonanym przed drugim dostosowaniem planu obserwowano znamienne zmniejszenie się makroskopowej objętości (gross tumor volume, GTV) węzłów chłonnych i guza pierwotnego, a także drugiej ślinianki przyusznej. Odsetki trzyletniego przeżycia bez nawrotu miejscowego były znamienne większe wśród chorych na raka w stopniu zaawansowania T3 leczonych IMRT z dostosowaniem planu leczenia w porównaniu z obserwowanym wśród chorych, u których plan IMRT był niezmienny ( $p=0,03$ ). Po dostosowaniu planu IMRT obserwowano też rzadsze występowanie działań niepożądanych ze strony błon śluzowych ( $p=0,05$ ) oraz kserostomii ( $p=0,04$ ).<sup>14••</sup>

#### CHEMIOTERAPIA ADIUWANTOWA

Standardową metodą leczenia chorych na NPC zaawansowanego loko-regionalnie jest jednoczesna CRT. Można też rozważyć podanie chemioterapii adiuwantowej

wej, przy czym nie uznano dotąd takiego postępowania za złoty standard. Dotychczas nie uzyskano odpowiedzi na pytanie, czy podanie trzech kursów chemioterapii adiuwantowej według schematu US Intergroup (tj. cisplatyna 80 mg/m<sup>2</sup> i 5-fluorouracyl [5FU] 1000 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1-4) jest konieczne.<sup>15</sup>

Dwa opublikowane niedawno doniesienia dowodzą, że chemioterapia adiuwantowa pozostaje przedmiotem zainteresowania. W pierwszym z nich przedstawiono wyniki badania II fazy, przeprowadzonego z udziałem 54 chorych na NPC w III lub IV stopniu zaawansowania, otrzymujących CRT opartą na taksoidach (70 Gy w ciągu 7 tygodni + paklitaksel 35 mg/m<sup>2</sup> w tygodniach 1-6), a następnie chemioterapię opartą na taksoidach. Cztery tygodnie po zakończeniu CRT wdrożono leczenie paklitaksem w dawce 135 mg/m<sup>2</sup> w dniu 1 oraz cisplatyną w dawce 30 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1-3, podawanymi w dwóch 4-tygodniowych kursach. Po 3 latach PFS i OS wyniosły odpowiednio 69 i 76%. Nie obserwowano poważnych działań niepożądanych.<sup>16</sup> W randomizowanym badaniu porównano CRT i chemioterapię adiuwantową z wyłączonej radioterapią (ale nie z wyłączonej CRT) w grupie 348 chorych na NPC w stopniu zaawansowania III-IVB. W grupie chemioterapii zastosowano w ramach CRT cisplatynę w dawce 100 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1, 22 i 43, a następnie cisplatynę w dawce 80 mg/m<sup>2</sup> w dniu 1 oraz 5FU w dawce 1000 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1-4, w trzech kursach co 4 tygodnie. Dodanie chemioterapii poprawiło 5-letnie PFS (62 vs 53%,  $p=0,14$ ), natomiast 5-letnie OS nie różniło się znamienne (68 vs 64%,  $p=0,22$ ), choć w ramieniu chemioterapii odsetek zgonów z powodu progresji nowotworu był znamienne mniejszy (o 14%).<sup>17</sup>

Głównym problemem związanym z badaniami oceniającymi przydatność chemioterapii adiuwantowej u chorych na miejscowo zaawansowanego NPC jest to, że w żadnym z randomizowanych badań nie porównywano bezpośrednio wyników wyłączonej CRT z wynikami CRT skojarzonej z chemioterapią adiuwantową. Utrudnia to interpretację wyników.

#### CHEMIOTERAPIA INDUKCYJNA/NEOADIUWANTOWA

Skojarzenie chemioterapii neoadiuwantowej z jednoczesną CRT wydaje się atrakcyjną, nabierającą znaczenia metodą skojarzonego leczenia chorych na miejscowo zaawansowanego NPC. W badaniach II fazy chemioterapia indukcyjna oparta na cisplatynie wykazała akceptowalny profil działań niepożądanych i przyniosła zachęcające wyniki. W randomizowanym badaniu II fazy 65 chorych na NPC w stopniu zaawansowania III-IVB przydzielono losowo do grupy leczonej neoadiuwantowo dwoma kursami docetakselu w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> i cisplatyny w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> podawanymi co 3 tygodnie,

po czym zastosowano CRT z cisplatyną podawaną w dawce 40 mg/m<sup>2</sup>/tydzień, lub do grupy wyłączonej CRT. Odsetki trzyletniego PFS w grupie leczenia neoadiuwantowego w porównaniu do grupy kontrolnej wyniosły 88,2 vs 59,5% ( $p=0,12$ ), a odsetki 3-letniego OS odpowiednio 94,1 i 67,7% ( $p=0,012$ ).<sup>18</sup>

W ostatnim roku opublikowano wyniki kilku małych badań dotyczących tego zagadnienia. W badaniu I fazy oceniającym program złożony z docetakselu, cisplatyny i 5FU stosowany u chorych na NPC przed radykalną radioterapią (nie CRT) stwierdzono, że podawane w dniach 1-5 maksymalne tolerowane dawki wymienionych leków wyniosły odpowiednio 60 mg/m<sup>2</sup>, 60 mg/m<sup>2</sup> i 600 mg/m<sup>2</sup>.<sup>19</sup> Autorzy zalecają stosowanie tego schematu leczenia neoadiuwantowego z wyboru w randomizowanych badaniach z grupą kontrolną, prowadzonych z udziałem chorych na NPC.

W badaniu II fazy podawano trzy kursy karboplatyny (AUC 6) i paklitakselu (175 mg/m<sup>2</sup>) w dniu 1 co 3 tygodnie, a następnie co tydzień w trakcie CRT karboplatyny (AUC 1) i paklitakselu (60 mg/m<sup>2</sup>) wraz z trójwymiarową radioterapią konformalną (70 Gy w 35 frakcjach w ciągu 7 tygodni). W grupie 30 chorych na NPC w stopniu zaawansowania III-IVB stwierdzono akceptowalny profil działań niepożądanych, a 3- i 5-letnie odsetki OS wyniosły odpowiednio 85 i 80%.<sup>20</sup> W innym nierandomizowanym badaniu II fazy uczestniczyło 60 chorych na NPC w stopniu zaawansowania IIB-IVB. Leczenie polegało na podawaniu dwóch kursów 5FU w dawce 700 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1-4 oraz nedaplatyny w dawce 100 mg/m<sup>2</sup> co 3 tygodnie, a następnie zastosowaniu IMRT z jednoczesnym podaniem nedaplatyny w dawce 100 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1, 22 i 43. Nedaplatyna jest złożoną pochodną platyny drugiej generacji, która nie powoduje poważnych działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego ani nerek. Odsetki trzyletniego PFS i OS wyniosły odpowiednio 75 i 85,5%, a toksyczność leczenia była akceptowalna.<sup>21</sup> Bae i wsp.<sup>22</sup> stosowali u 33 chorych na NPC (jedynie w III stopniu zaawansowania) trzy kursy chemioterapii docetaksem w dawce 70 mg/m<sup>2</sup>, cisplatyną w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> i 5FU w dawce 1000 mg/m<sup>2</sup>, który podawano w dniach 1-4, a następnie radioterapię skojarzoną z cisplatyną podawaną w dawce 100 mg/m<sup>2</sup> co 3 tygodnie. Trzyletnie PFS i OS wyniosły odpowiednio 75,6 i 86,1%, a działania niepożądane ustępowały pod wpływem leczenia. W kolejnej grupie 33 chorych na NPC oceniano przydatność chemioterapii indukcyjnej polegającej na podaniu trzech kursów docetakselu, pochodnej platyny i fluorouracylu (taxotere, platinum, fluorouracyl, TPF). Docetaksel podawano w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> w dniu 1, cisplatynę w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> w dniu 1, a 5FU w dawce 750 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1-5. Schemat CRT był złożony z napromieniania w dawce 65-70 Gy skojarzonego z podawaną co tydzień cispla-

tyną w dawce 40 mg/m<sup>2</sup>.<sup>23</sup> W grupie 89 chorych na NPC oceniano chemioterapię indukcyjną trzema kursami schematu złożonego z docetakselu 75 mg/m<sup>2</sup> i cisplatyny 75 mg/m<sup>2</sup>, podawanymi w dniu 1, oraz kapecytabiny 1000 mg/m<sup>2</sup>/24 h, podawanej w dniach 1-14.<sup>24</sup> Z kolei w grupie 59 chorych na NPC analizowano program chemioterapii indukcyjnej cisplatyną (75 mg/m<sup>2</sup>) w dniu 1 i docetakselem (75 mg/m<sup>2</sup>) w dniu 1, podawanymi co 3 tygodnie, po których stosowano radykalną radioterapię z jednoczesnym podaniem cisplatyny w dawce 100 mg/m<sup>2</sup> co 3 tygodnie lub 40 mg/m<sup>2</sup> co tydzień.<sup>25</sup> W innym badaniu wśród 20 chorych oceniano przydatność chemioterapii indukcyjnej karboplatiną w dawce AUC 6 i paklitakselem w dawce 175 mg/m<sup>2</sup>, po której wdrażano CRT z cotygodniowym podaniem karboplatiną w dawce AUC 1 i paklitakselu w dawce 60 mg/m<sup>2</sup>.<sup>26</sup>

Wszyscy autorzy wymienionych badań II fazy, oceniających przydatność chemioterapii neoadiuwantowej opartej na pochodnych platyny w połączeniu lub bez taksoidów, uznali oceniane schematy za wykonalne i wykazujące aktywność przeciwnowotworową. Ich zdaniem metody te wymagają dalszej oceny w większych badaniach prospektywnych.

#### LECZENIE O DZIAŁANIU UKIERUNKOWANYM

Przydatność leków hamujących aktywność receptora naskórkowego czynnika wzrostu (epidermal growth factor receptor, EGFR) u chorych na NPC badano mniej intensywnie niż u chorych na płaskonabłonkowe raki innych narządów głowy i szyi.

W niewielkich badaniach II fazy oceniano skuteczność gefitynibu (w monoterapii), cetuksymabu (w skojarzeniu z karboplatiną), erlotynibu (w leczeniu podtrzymującym po chemioterapii) oraz sorafenibu (w monoterapii) u chorych na NPC nawrotowe lub z przerzutami. Aktywność gefitynibu ( $n=19$  i 16) okazała się minimalna. Odpowiedź terapeutyczna na zastosowanie cetuksymabu i chemioterapii wyniosła w grupie 60 chorych 12%, a odniesienie korzyści klinicznej oceniono na 60%. W grupie 20 chorych leczenie podtrzymujące erlotynibem było nieskuteczne. W badaniu oceniającym sorafenib, przeprowadzonym z udziałem 7 chorych, mediana czasu do pojawienia się progresji nowotworu wyniosła 3,2 miesiąca, a OS 7,7 miesiąca. W grupie 20 chorych na NPC zaawansowane miejscowo skojarzono cetuksymab z cisplatyną i IMRT. Wykazano dobrą tolerancję leczenia mimo wystąpienia takich działań niepożądanych, jak popromienne zapalenie skóry, zapalenie błon śluzowych i zaburzenia połykania. Odpowiedź całkowitą uzyskano u 83% chorych.<sup>27</sup>

Ostatnio w kilku doniesieniach przedstawiono wyniki badań przedklinicznych, oceniających aktywność leków o działaniu ukierunkowanym molekularnie. W jednym z nich badano ekspresję białka EGFR, genu *EGFR* i ligandu EGFR w czterech liniach komórkowych NPC. Wykazano, że większość linii komórkowych NPC cechowała wewnętrzna oporność na działanie gefitynibu.<sup>28•</sup> Oporność tę można tłumaczyć utrzymującą się aktywacją p-AKT, mimo skutecznego zahamowania innych kinaz. W przypadku NPC nie wykryto mutacji genu *EGFR*. W opornej na działanie wielu leków linii komórkowej ludzkiego NPC oceniano wpływ sorafenibu i sunitynibu. Po inkubacji z sorafenibem i sunitynibem wrażliwość komórek, będących punktami uchwytu działania leków, na cytotoksyczność komórek NK zwiększała się wraz z nasileniem sprzężenia zwrotnego NKG2DL (ligandów głównego receptora aktywacji NKG2D) uczestniczących w zapoczątkowaniu cytotoksyczności przez komórki NK. Zatem skojarzenie leków o działaniu ukierunkowanym molekularnie z adaptywną immunoterapią komórkową powinno w praktyce klinicznej przynieść korzyści u chorych na NPC oporne na leczenie.<sup>29••</sup>

Przydatność sunitynibu stosowanego zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z cisplatyną lub docetakselem oceniano w pięciu liniach komórkowych NPC oraz w obcogatunkowych przeszczepach nowotworu. Podawany jako wyłączny lek sunitynib w modelach obcogatunkowych skutkowało znaczącym zahamowaniem wzrostu, zmniejszeniem gęstości naczyń oraz martwicą nowotworu. W warunkach *in vitro* sunitynib nieznacznie nasilał hamowanie progresji nowotworu przez cisplatynę lub docetaksel. Natomiast jednoczesne stosowanie sunitynibu i docetakselu u myszy skutkowało nasileniem działań niepożądanych, bez eskalacji działania przeciwnowotworowego. Konieczne jest zatem przeprowadzenie dalszych badań oceniających wyniki sekwencyjnego podawania sunitynibu w skojarzeniu z chemioterapią, zamiast stosowania leków jednocześnie.<sup>30•</sup>

Przedstawiono wstępne wyniki badania II fazy 0615, przeprowadzonego przez Radiation Therapy Oncology Group z udziałem 46 chorych na zaawansowanego NPC, u których zastosowano jednoczesną CRT (IMRT lub trójwymiarową radioterapię konformalną z chemioterapią) z adiuwantowym podawaniem bewacyzumabu.<sup>31</sup> Leczenie okazało się wykonalne i nie powodowało nasilonych krwawień w następstwie podawania leku o działaniu ukierunkowanym przeciw czynnikowi wzrostu śródbłonka naczyń (vascular endothelial growth factor, VEGF).

W kolejnym badaniu II fazy, podczas którego wykorzystano pazopanib, lek o działaniu ukierunkowanym przeciw receptorowi VEGF (VEGF receptor, VEGFR) i receptorowi płytkopochodnego czynnika wzrostu

(platelet-derived growth factor receptor, PDGFR), korzystny wpływ kliniczny stwierdzono u w 54,5% z grupy 33 chorych na NPC nawrotowego lub z przerzutami.<sup>32</sup>

W grupie 100 chorych na NPC w stopniu zaawansowania III-IVB u wszystkich wykazano całkowitą lub częściową odpowiedź terapeutyczną na jednoczesne leczenie cisplatyną i cetuksymabem skojarzone z radioterapią. Działania niepożądane wywołane takim postępowaniem miały charakter przejściowy.<sup>33</sup>

#### PODSUMOWANIE

Ocena DNA EBV może stać się markerem, pozwalającym na przydzielenie chorych na NPC do grup ryzyka, co ułatwi dobór ich leczenia. Standardowym postępowaniem u chorych na NPC bez przerzutów jest radioterapia techniką IMRT, która zapewnia osiągnięcie dużego odsetka miejscowych wyleczeń, powodując przy tym jedynie ograniczone wczesne i późne działania niepożądane. Zmiany anatomiczne w zakresie nowotworu i narządów sąsiadujących, zachodzące w trakcie radioterapii frakcjonowanej, wymagają dostosowania

planu IMRT w trakcie leczenia. Jednoczesne z napromienianiem podanie cisplatyny poprawia odsetki miejscowego i regionalnego wyleczenia u chorych na NPC zaawansowanego miejscowo lub loko-regionalnie, a także korzystnie wpływa na czas przeżycia. Ryzyko przerzutów odległych, będących główną przyczyną niepowodzenia leczenia, nakazuje jednak dalsze poszukiwanie optymalnych schematów kojarzących radioterapię z chemioterapią, a także optymalnych programów leczenia systemowego. Wątpliwości dotyczące łączenia adiuwantowej lub neoadiuwantowej chemioterapii z CRT powinny zostać wyjaśnione w randomizowanych badaniach III fazy. Nie wyjaśniono również znaczenia i możliwości leczenia o ukierunkowanym działaniu, który to problem wymaga dalszych badań klinicznych.

Tłumaczenie oryginalnej anglojęzycznej wersji artykułu z *Current Opinion in Oncology*, May 2011, 23 (3): 254-258, wydawanego przez Lippincott Williams & Wilkins. Lippincott Williams & Wilkins nie ponosi odpowiedzialności za błędy powstałe w wyniku tłumaczenia ani nie popiera i nie poleca jakichkolwiek produktów, usług lub urządzeń.

#### PIŚMIENNICTWO

• szczególnie interesujące • • wyjątkowo interesujące

- Chan AT. Nasopharyngeal carcinoma. *Ann Oncol* 2010; 21 (Suppl 7):vii308–vii312.
- Chan AT, Greégoire V, Lefebvre JL, et al., EHNS-ESMO-ESTRO Guidelines Working Group. Nasopharyngeal cancer: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010;21(Suppl 5):v187–v189.
- Wang WY, Twu CW, Chen HH, et al. Plasma EBV DNA clearance rate as a novel prognostic marker for metastatic/recurrent nasopharyngeal carcinoma. *Clin Cancer Res* 2010;16:1016–1024.
- Badanie kliniczne oceniające znaczenie DNA EBV w przewidywaniu odpowiedzi terapeutycznej oraz czasu przeżycia. Stwierdzono, że miano klirensu DNA EBV może być markerem rokowniczym u chorych na NPC nawrotowe lub z przerzutami.
- Hutajulu SH, Hariwiyanto B, Herdini C, et al. Analysis of antibodies Epstein-Barr virus and viral DNA quantification as early screening tools of nasopharyngeal carcinoma [abstract 1037p]. ESMO Congress, 8–12 October 2010; Milan, Italy.
- Veldeman L, Madani I, Hulstaert F, et al. Evidence behind use of intensity-modulated radiotherapy: a systematic review of comparative clinical studies. *Lancet Oncol* 2008;9:367–375.
- Pow EH, Kwong DL, McMillan AS, et al. Xerostomia and quality of life after intensity-modulated radiotherapy vs. conventional radiotherapy for early-stage nasopharyngeal carcinoma: initial report on a randomized controlled clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66:981–991.

- Kam MK, Leung SF, Zee B, et al. Prospective randomized study of intensity-modulated radiotherapy on salivary gland function in early-stage nasopharyngeal carcinoma patients. *J Clin Oncol* 2007;25:4873–4879.
- Wang SZ, Li J, Miyamoto CT, et al. A study of middle ear function in the treatment of nasopharyngeal carcinoma with IMRT technique. *Radiother Oncol* 2009; 93:530–533.
- Lee N, Harris J, Garden AS, et al. Intensity-modulated radiation therapy with or without chemotherapy for nasopharyngeal carcinoma: radiation therapy oncology group phase II trial 0225. *J Clin Oncol* 2009;27:3684–3690.
- Xiao WW, Huang SM, Han F, et al. Local control, survival, and late toxicities of locally advanced nasopharyngeal carcinoma treated by simultaneous modulated accelerated radiotherapy combined with cisplatin concurrent chemotherapy: long-term results of a phase 2 study. *Cancer* 2010. [Epub ahead of print]
- Badanie II fazy oceniające wyniki leczenia i działania niepożądane IMRT skojarzonej z jednoczesną chemioterapią opartą na cisplatynie u chorych na miejscowo zaawansowanego raka nosowej części gardła.
- Su SF, Han F, Zhao C, et al. Long-term outcomes of early-stage nasopharyngeal carcinoma patients treated with intensity-modulated radiotherapy alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010. [Epub ahead of print]
- Badanie oceniające odległe wyniki leczenia wyłączną IMRT (przeżycie i działania niepożądane) chorych na NPC we wczesnym stopniu zaawansowania.
- Tham IW, Lin S, Pan J, et al. Intensity-modulated radiation therapy without concurrent chemotherapy for stage IIb nasopharyngeal cancer. *Am J Clin Oncol* 2010;33:294–299.
- Retrospektywna analiza wyników leczenia IMRT chorych na NPC w stopniu zaawansowania IIB (tj. w grupie rzadko ocenianej odrębnie).

- Wang W, Yang H, Hu W, et al. Clinical study of the necessity of replanning before the 25th fraction during the course of intensity-modulated radiotherapy for patients with nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;77:617–621.
- Badanie oceniające różnicę rozkładu dawki na guz i narządy prawidłowe podczas IMRT oraz wartość powtórnego planowania radioterapii.
- Zhao L, Wan Q, Zhou Y, et al. The role of replanning in fractionated intensity modulated radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. *Radiother Oncol* 2011; 98:23–27.
- Retrospektywna analiza potwierdzająca znaczenie powtórnego planowania radioterapii na podstawie obrazów tomografii komputerowej podczas leczenia IMRT chorych na NPC.
- Al-Sarraf M, LeBlanc M, Giri PG, et al. Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: phase III randomized intergroup study 0099. *J Clin Oncol* 1998;16:1310–1317.
- Hu W, Ding W, Yang H, et al. Weekly paclitaxel with concurrent radiotherapy followed by adjuvant chemotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Radiother Oncol* 2009;93:488–491.
- Nierandomizowane badanie II fazy oceniające rolę chemioterapii adiuwantowej opartej na taksoidach u chorych na miejscowo zaawansowanego NPC.
- Lee AW, Tung SY, Chua DT, et al. Randomized trial of radiotherapy plus concurrent-adjuvant chemotherapy vs radiotherapy alone for regionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:1188–1198.
- Omówienie wyników chemioterapii adiuwantowej uzyskanych w dużym randomizowanym badaniu przeprowadzonym z udziałem chorych na miejscowo zaawansowane NPC.

ciąg dalszy piśmiennictwa na str. 63