

Célzott kezelés lehetőségei a laphámsejtes fej-nyaki daganatok kezelésében

Gyergyay Fruzsina

Országos Onkológiai Intézet, Budapest

Az EGFR (epidermális növekedési faktor-receptor) az ErbB/HER tirozinkináz-receptorcsalád tagja. A laphámsejtes fej-nyaki daganatokban az EGFR magasan expresszálódik. Az EGFR-nek egy külső extracelluláris, egy transzmembrán, és egy intracelluláris kináz szakasza van, öt autofoszforiláló gyökkel. Az anti-EGFR kezelés magába foglalja a tirozinkináz-gátlót és a monoklonális antitesteket is. A monoklonális antitest az EGFR extracelluláris részéhez kapcsolódik, ezáltal megakadályozza a ligandok kötődését, és így gátolja a jelátvivő rendszer működését. A tirozinkináz-gátlók az intracelluláris szakaszon zavarják meg a jelátvivő rendszert. Laphámsejtes fej-nyaki daganatok kezelésében fázis II/III vizsgálatok igazolták a cetuximab hatását. Sugárterápiával kombinálva szignifikánsan javítja a túlélést lokálisan előrehaladott stádiumban. Kemoterápiával kombinálva metasztatikus vagy rekurrens betegség esetén a remissziós ráta szignifikánsan, míg a toxicitás csak minimálisan növekedett. Tirozinkináz-gátlók vizsgálata kezdeti fázisban van a fej-nyaki daganatokban, de az eredmények hasonlóan biztatóak. *Magyar Onkológia 51:155–157, 2007*

Epidermal growth factor receptor (EGFR) is highly expressed in head and neck cancer (HNC). Since EGFR has a large extracellular ligand binding as well as an intracellular tyrosine kinase domain, anti-EGFR therapy may involve anti-ligand binding domain antibody- or tyrosine kinase inhibitor therapies. Phase II-III studies confirmed the efficacy of anti-EGFR antibody therapy in case of squamous cell HNC. In combination with irradiation, anti-EGFR antibody therapy improved survival of locally advanced HNC patients. In case of recurrent or metastatic HNC, anti-EGFR antibody therapy in combination with chemotherapy significantly increased remission rate without increasing toxicity. Although studies on EGFR kinase inhibitors in HNC are in early phase, preliminary data are encouraging. *Gyergyay F. Role of targeted therapy in the treatment of squamous cell head and neck cancer. Hungarian Oncology 51:155–157, 2007*



Magyarországon a fej-nyaki daganat okozta mortalitás a világon a legmagasabb. Az összdaganatos halálozás 6,75%-áért felelősek a fej-nyaki daganatok (nőknél 2,18%, férfiaknál 10,3%) (1999). Az újonnan diagnosztizált betegek közül 2002-ben több mint 10% sorolható a fej-nyaki daganatok közé (3171). Ezek a daganatok férfiaknál fordulnak elő gyakrabban (3:1 arányban).

Az előrehaladott stádiumú és recidiváló laphámsejtes fej-nyaki daganatok (LHFNYD) prognózisa igen szerény. E daganatok ellátása gyakran multidiszciplináris feladat és általában multi-

modális terápiás megközelítést igényel. A legfontosabb feladat a daganat helyi-regionális gyógyítása, mert az áttétek gyakorisága ezzel szoros összefüggésben áll. A betegek gyakran előrehaladott daganattal jelentkeznek, és már az első vizsgálatnál mintegy 60%-ban nyirokcsomóáttétek vannak jelen. Ezen kívül a betegek túlnyomó többsége krónikus alkohol- és dohányfogyasztó, továbbá igen gyakori az alultápláltság. Jóllehet a lokoregionális kezelési eljárások fejlődése folytán a helyi gyógyulási eredmények javultak, az elmúlt 10 év alatt az 5 éves átlagos túlélés nem változott szignifikánsan. Ennek oka gyakran a halálos második tumor fellépésében és a kísérő krónikus betegségekben keresendő.

Lokoregionális betegségekben kitűnőek a kezelési eredményei, de sajnos az esetek majdnem felében helyi, vagy távoli áttét lép fel. Az elsővonalbeli kezelés utáni recidíva esetén a medián

Közlésre érkezett: 2007. május 3.
Elfogadva: 2007. június 25.

Levelezési cím: Dr. Gyergyay Fruzsina,
Országos Onkológiai Intézet, 1122 Budapest,
Ráth György u. 7-9. Telefon: 1-224-8600, Fax: 1-224-8620,
e-mail: gyergyai@oncol.hu

túlélés csak 3-4 hónap (8). Az utóbbi években az újabb kutatási eredmények új perspektívát nyitnak a fejnyaki daganatok kezelésben. A standard kemoterápiára és sugárkezelésre adott válasz jelentős mértékben összefügg a p63- és p53-státusszal. Mutáns p53 esetén sugárterápia után a relapszus kétszer gyakoribb, vad típusú p53 jelenlétekor a ciszplatin terápiás hatása négyszer gyakoribb.

Igen izgalmasak az utóbbi néhány évben megjelent adatok, melyek a HPV onkogén típusainak (16, 33, 35) szerepét vizsgálták az oropharyngealis, nyelv- és tonsilladaganatokban. In situ hibridizációs módszerrel 40%-ban kimutatható. Prognosztikai szerepük igen jelentős. Jelenlétük esetén a relapszus veszélye 72%-kal, a daganat okozta halál 79%-kal alacsonyabb (7).

Kemoterápia

A ciszplatin volt az az első olyan gyógyszer, mely szignifikáns eredményt mutatott LHFNYD kezelésében. A remissziós ráta elérte a 30%-ot. Az 5-fluorouracil, methotrexat, carboplatin és ifosfamide ugyancsak hatásosnak bizonyult fázis II vizsgálatokban. A kombinációk alkalmazása javította a remissziós rátát, de a túlélés nem változott lényegesen. Mikrotubulusokra ható gyógyszerek (paclitaxel és docetaxel) is hatásosnak bizonyultak LHFNYD-ban. Randomizált vizsgálatban a ciszplatin és paclitaxel, valamint a ciszplatin és 5-fluorouracil kombináció között nem volt szignifikáns különbség a remissziós ráta és a toxicitás tekintetében.

A gemcitabin, vinorelbin és orális etoposide is hatásosnak bizonyult LHFNYD-ban. Az újabb hatóanyagok közül az S1 antifoláttal és ixabepilone tubulinpolimerizációra ható gyógyszerrel elért eredmények igen biztatóak.

Hármas gyógyszerkombinációk valamivel magasabb teljes remissziós rátát mutattak, de a toxicitás is jelentősen megemelkedett (5).

Szignáltranszdukció kinázgátlók

Az epidermális növekedési faktor receptora (EGFR) igen gyakran overexpressziót mutat LHFNYD-ban. Retrospektív vizsgálatok azt mutatták, hogy az EGFR, vagy legfontosabb ligandja, a transzformáló növekedési faktor- α (TGF- α) expressziója a rossz prognózis jele. Preklinikai vizsgálatokban az EGF-ligandok vagy -receptor elleni monoklonális antitestek, immunotoxin konjugátumok, vagy antisense oligonukleotidok szignifikáns hatást mutatnak. Annak felismeréseként, hogy a daganatnövekedésben és a proliferációban az EGFR jelentős szerepet játszik, az EGFR potenciális célpont lett a továbbiakban kifejlesztett célzott kezelések számára. Az EGFR-t monoklonális ellenanyagokkal, vagy kis molekulájú kinázinhibitorokkal lehet célba venni (10).

EGFR-kinázgátló

Több típusú kis molekulájú tirozinkináz-gátlót fejlesztettek ki. A gefitinib és az erlotinib 4-anili-

noquinozolin-származékok, a kináz domainhez kapcsolódnak és a kinázaktivitást csökkentik, ezáltal a transzkripciót gátolják és így a sejtciklus-progressziót, a túlélést, motilitást, az inváziót és proliferációt.

Előrehaladott stádiumú LHFNYD gefitinib-kezelésében 11%-os a remissziós ráta, a stabilizáció 43% volt. A medián túlélés 8,1 hónap volt. Enyhe bőrkiütés és hasmenés lépett fel mint mellékhatás. A fenti eredményeket további vizsgálatok is igazolták 9 és 8%-os remissziós rátával. Gefitinib, ciszplatin és docetaxel kombinációval a remissziós ráta 50%-os volt (4).

Az erlotinib EGFR tirozinkináz orális szelektív inhibitora. Klinikai vizsgálatban a parciális remisszió aránya 4%, a stabilizáció 38%-os volt. Az egy éves túlélés 20%-os. A 115 beteg háromnegyedénél az EGFR-expresszió pozitív volt immunhisztokémiai módszerrel (11).

Az erlotinib és bevacizumab (vaszkuláris endoteliális növekedési faktor, VEGF elleni humanizált monoklonális antitest) kombinációjával a remissziós-ráta 15%, a medián túlélés 6,8 hónap. Erlotinib, ciszplatin és docetaxel kombináció elsővonalbeli alkalmazásával a remissziós ráta 88%-os.

EGFR-ellenes monoklonális antitestek

A cetuximab egy humán-egér kiméra típusú IgG monoklonális antitest, mely kompetitív módon az EGFR extracelluláris részéhez kötődik. Ciszplatinra rezisztens betegeknél a cetuximabbal 13%-os remissziós rátát sikerült elérni, 103 kezelt eset közül 5 esetben teljes remisszió alakult ki, a medián túlélés 5,8 hónap.

Randomizált vizsgálatban ciszplatin, cetuximab kombinációt ciszplatin, placebóval hasonlították össze 117 beteg bevonásával, akik a relapszus miatt előző kezelésben részesültek. A vizsgálatban a placebo ágról lehetséges volt a „cross over” a cetuximab kezelésre. A remissziós ráta szignifikánsan jobb volt a cetuximab, ciszplatin csoportban, 26%, ciszplatin monoterápiával szemben, ahol ez 10% volt. A progressziómentes túlélés (4,2 hónap 2,7 hónappal szemben) és a túlélés (9,2 hónap 8 hónappal szemben) nem érte el a szignifikancia határát. Ciszplatinrezisztens betegeknél két klinikai vizsgálatban a remisszió 10%-os volt (1, 3, 9).

A cetuximab radioterápiával kombinálva randomizált vizsgálatban csak sugárterápiával szemben szignifikánsabb jobb lokoregionális eredménnyel jár. A remisszió időtartama 24,4 és 14,9 hónap.

A túlélés 49 hónap a cetuximab ágon 29,3 hónappal szemben a csak sugárterápiával kezelt betegeknél. A cetuximab lényegesen fokozza a sugárterápia okozta mucosist. Több vizsgálat metaanalízise a fenti kiemelkedő eredményt megerősítette, ezért a cetuximab, sugárkezelés kombináció standard kezelésnek tekinthető (2).

Más EGFR-ellenes monoklonális antitestek is vizsgálat alatt állnak, mint matuzumab, panitumumab, nimotuzumab (6).

Következtetések

A fej-nyaki daganatok nagy része közvetlen összefüggésbe hozható a túlzott dohányzással, alkoholfogyasztással és újabb adatok szerint a HP vírus jelenlétével. A fej-nyaki régió laphámrákjai potenciálisan gyógyíthatók, azon tulajdonságuknak köszönhetően, hogy általában lokoregionálisak maradnak, és távoli áttétek csak későn jelennek meg. Optimális kezelést csak multidiszciplináris onkológuscsoport képes nyújtani. Sebész, sugárterapeuta és klinikai onkológus együttes erőfeszítése szükséges ahhoz, hogy a lehető legjobb helyi gyógyulás mellett a funkcionális és kozmetikai károsodás minimális legyen. Előrehaladott daganatok esetében a műtéti beavatkozás nem lehetséges, részben a beteg rossz általános állapota miatt, részben pedig azért, mert gyakran nem fogadja el a radikális műtéttel járó funkcionális és kozmetikai károsodásokat. Ilyen esetekben az erőteljes kombinált kemo-és sugárkezelés jelenthet terápiás lehetőséget.

A jövőben a molekuláris célpontokra tervezett gyógyszerek, pl. az EGFR-gátló és a VEGF elleni monoklonális ellenanyag alkalmazásától várható újabb előrelépés a fej-nyaki daganatok gyógyszeres kezelésében.

Irodalom

1. Baselga J, Trigo JM, Bourhis J, et al. Phase II multicenter study of the anti-epidermal 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* 23:5568-5577, 2005
2. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 354:567-578, 2006
3. Burtress B, Goldwasser MA, Flood W, et al. 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* 23:8646-8654, 2005
4. Cohen EE, Kane MA, List MA, et al. Phase II trial of gefitinib 250 mg daily in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Clin Cancer Res* 11:8418-8424, 2005
5. Cohen EE, Lingen MW, Vokes EE. The expanding role of systemic therapy in head and neck cancer. *J Clin Oncol* 22:1743-1752, 2004
6. Cohen EE. Novel therapeutic targets in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Semin Oncol* 31:755-768, 2004
7. Fakhry C, Westra W, Li S, et al. Prognostic significance of human papillomavirus (HPV) tumor status for patients with head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) in a prospective, multi-center phase II clinical trial. *ASCO Annual Meeting Proceedings. J Clin Oncol* 25(18S):6000, 2007
8. Harrison LB, Sessions RB, Hong WK, eds. *Head and Neck Cancer: A Multidisciplinary Approach*. Lippincott-Raven, 1999, Philadelphia, PA
9. Herbst RS, Arquette M, Shin DM, et al. 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* 23:5578-5587, 2005
10. Pomerantz RG, Grandis JR. The epidermal growth factor receptor signaling network in head and neck carcinogenesis and implications for targeted therapy. *Semin Oncol* 31:734-743, 2004
11. Soulieres D, Senzer NN, Vokes EE, et al. Multicenter phase II study of erlotinib, an oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with recurrent or metastatic squamous cell cancer of the head and neck. *J Clin Oncol* 22:77-85, 2004