

Современные подходы в химиотерапии плоскоклеточного рака головы и шеи.

Романов И.С.

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина»
РАМН

Романов Илья Станиславович
115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, 24
+7(903)1691373, +7(499)3249659
drromanov@mail.ru

Реферат

Химиотерапия при лечении плоскоклеточного рака головы и шеи (ПРГШ) заняла свое достойное место, как в схемах лечения местнораспространенных первичных опухолевых процессах, так и при лечении рецидивов и отдаленных метастазов. Современные схемы лечения местнораспространенного ПРГШ требуют своевременного и адекватного включения всего арсенала химиотерапии эффективным при данном виде опухолей. В частности обосновано применение таксанов при индукционной химиотерапии, как препаратов, обеспечивающих наивысший локорегионарный контроль. Использование таргетной терапии, в частности препарата цетуксимаба расширило наши терапевтические возможности, как при лечении местнораспространенных опухолевых процессов, так обеспечивая высокую эффективность химиотерапии 1-й линии при рецидивах и отдаленных метастазах ПРГШ.

Ключевые слова: плоскоклеточный рак головы и шеи, индукционная полихимиотерапия, конкурентное химиолучевое лечение, последовательное химиолучевое лечение, доцетаксел, цетуксимаб, химиотерапия 1-й линии.

Плоскоклеточный рак головы и шеи (ПРГШ) составляет около 5% от всех опухолей человека. При этом проблема его лечения заключается в том, что с данной патологией зачастую сталкиваются врачи достаточно узких специальностей, таких как например ЛОР-специалисты, стоматологи, челюстно-лицевые хирурги. Отсутствие достаточной онкологической настороженности среди этих специалистов, а также слабая информированность самого населения приводит к тому, что зачастую больные обращаются к врачу, а затем направляются к онкологу в запущенных стадиях заболевания. Поэтому достаточно остро стоит проблема улучшения лечения данной категории пациентов, а в частности использования всего современного арсенала средств их лечения в который входят не только хирургические вмешательства и лучевая терапия, но и химиотерапия.

Химиотерапия у больных раком головы и шеи имеет достаточно давнюю историю, но в течении длительного времени применялась в лечении с паллиативной целью: добиться симптоматического эффекта и несколько продлить жизнь пациента при неоперабельных распространенных опухолевых процессах. В 1982 году были представлены результаты лечения первичных пациентов с местнораспространенными процессами комбинацией цисплатина — 100 мг/м² в 1 день и 120-часовой инфузией 5-фторурацила — 1000 мг/м² в сутки, которые оказались впечатляющими — 93% общего эффекта, из них 63% полных ремиссий. [1] Пожалуй с этого года химиотерапия стала равноправным компонентом сочетанного воздействия вместе с хирургическим и лучевым методами лечения.

К настоящему моменту на основании накопленного опыта сформирован ряд противоопухолевых препаратов, наиболее эффективных в отношении местно-распространенного, рецидивирующего и метастатического плоскоклеточного рака в области головы и шеи.

К ним относятся: цисплатин, карбоплатин, 5-фторурацил, наклитаксел, доцетаксел и цетуксимаб. В зависимости от дозы и режима

применения, а также линии лечения были получены различные результаты.

Наиболее значимым противоопухолевым препаратом в лечении рака этой локализации является цисплатин. На его основе за последние три десятка лет проведены многочисленные исследования различных комбинаций полихимиотерапии для больных с местно-распространенными и рецидивными процессами.

Метаанализ рандомизированных клинических исследований, проведенных с 1980 по 1992 гг., выявил следующие важные факты для лекарственной противоопухолевой химиотерапии плоскоклеточного рака головы и шеи [2]:

1. Цисплатин эффективнее метотрексата.
2. Комбинация цисплатин + 5-фторурацил более эффективна, чем терапия одним препаратом.
3. Длительная инфузия 5-фторурацила более эффективна, чем струйное введение.
4. Комбинация цисплатин + 5-фторурацил имеет наибольшую эффективность, по сравнению с другими режимами полихимиотерапии.

Появившиеся в клинической практике 90-х гг. XX в. таксаны были изучены в терапии рака головы и шеи в комбинации с другими цитотоксическими агентами. Эффективность лечения зависела от предшествующей терапии и была выше у пациентов, ранее не получавших лечения.

Таким образом, на сегодняшний день химиотерапия при плоскоклеточном раке головы и шеи применяется в разных клинических ситуациях.

Местнораспространенный плоскоклеточный рак головы и шеи

При лечении первичных местно-распространенных опухолевых процессов в виде нескольких курсов *индукционной* (неoadъювантной) полихимиотерапии перед лучевой терапией или перед хирургическим

лечением. Индукционная химиотерапия позволяет отобрать пациентов с опухолями чувствительными к дальнейшему лучевому лечению и произвести хирургическое вмешательство на ранних этапах в случае неудовлетворительного ответа на химиотерапию. Индукционная химиотерапия не увеличивает количество осложнений от последующего хирургического вмешательства, снижает риск развития отдаленных метастазов, дает возможность сохранения органов, но не улучшает локорегионарный контроль и выживаемость. [3,4,5] В последние годы вошло в широкую клиническую практику применение *конкурентного* (сочетанного или одномоментного) химиолучевого лечения, когда на фоне лучевой терапии больному вводятся химиопрепараты, чаще всего используется **цисплатин**, что обеспечивает повышение выживаемости, улучшение локорегионарного контроля и увеличение процентов сохранения органов, что особенно важно при лечении таких локализаций как гортань и гортаноглотка. [6,7,8,9]

Логичным продолжением развития применения химиотерапии при местно-распространенных первичных опухолевых процессах явилось появление схем так называемого *последовательного* (sequential) химиолучевого лечения. При данном виде лечения на первом этапе проводится несколько курсов индукционной полихимиотерапии с последующим конкурентным химиолучевым лечением. Основной комбинацией используемой при проведении индукционной полихимиотерапии на сегодняшний день признана схема ТПФ: **доцетаксел** с **цисплатином** и **5-фторурацилом**. Она представляется как наиболее эффективная, но и наиболее токсичная. В таблице 1 представлены полученные результаты рандомизированных исследований III фазы сравнивающих применения схем с включением таксанов и стандартных схем полихимиотерапии в качестве компонентов последовательного химиолучевого лечения. Успешной иллюстрацией применения последовательного и конкурентного режимов химиолучевого лечения с

применением доцетаксела могут служить результаты исследования DeCIDE [14]. В этом исследовании сравнивались две группы пациентов с местнораспространенным ПРГШ (с наличием регионарных метастазов в стадии N2/N3): одна группа получила 2 курса индукционной полихимиотерапии по схеме ТПФ с последующим конкурентным химиолучевым лечением (с использованием доцетаксела, 5-фторурацила и гидроксимочевины), второй группе пациентов проводилось только конкурентное химиолучевое лечение. В обеих группах исследования получены идентичные высокие показатели общей (75% и 73% соответственно, $p=0,70$) и безрецидивной (69% и 64%, соответственно, $p=0,39$) выживаемости. При этом в группе индукционной полихимиотерапии отмечен низкий уровень реализации отдаленных метастазов 10% против 19% ($p=0,025$). [14]

К сожалению, с увеличением курсов индукционной полихимиотерапии, появлением конкурентного химиолучевого лечения повышение выживаемости больных стало ассоциироваться с увеличением количества и интенсивности токсических реакций, часто несопоставимого с получаемым эффектом. И поэтому на первый план выдвинулась потребность в химиопрепаратах иных методов воздействия, что и реализуется в настоящее время в развитии таргетной терапии.

По мере познания молекулярных механизмов нормальной и опухолевой клетки создаются новые (таргетные) препараты, оказывающие влияние на трансдукцию сигнала, клеточный цикл, апоптоз, регуляцию транскрипции, инвазию матрикса и ангиогенез.

Почти в 100% случаев рецептор эпидермального фактора роста (РЭФР) экспрессируется ПРГШ, и его экспрессия обычно коррелирует со снижением безрецидивной и общей продолжительностями жизни. [15] Таким образом, целью при лечении ПРГШ становится изучение роли рецепторов эпидермального фактора роста в развитии и прогрессии опухоли.

Цетуксимаб представляет собой моноклональное антитело IgG1,

которое обладает высоким сходством к эпидермальному фактору роста (РЭФ) и, взаимодействуя с экстрацеллюлярным доменом рецептора РЭФР, блокирует лиганд-индуцированный процесс фосфорилирования РЭФР. Прекращается подача сигнала к ядру клетки и, соответственно, происходит подавление пролиферации клетки, ангиогенеза, опухолевой инвазии, метастазирования с одновременной стимуляцией апоптоза и повышением чувствительности клетки к лучевой терапии и химиотерапии. [16]

Применение комбинации цетуксимаба в сочетании с лучевой терапией (ЛТ) продемонстрировало значительную эффективность по сравнению с использованием лучевой терапии в самостоятельном варианте у больных с местно-распространенным плоскоклеточным раком головы и шеи. Подтверждение эффективности цетуксимаба было доказано результатами многоцентрового, рандомизированного исследования III фазы на более чем 400 пациентах с местно-распространенным ПРГШ. [17,18] По данным этого исследования общая пятилетняя выживаемость в группе цетуксимаб + ЛТ составила 45,6% против 36,4% в группе самостоятельного лучевого лечения. [18]

Это исследование первым установило, что таргетная терапия может улучшать исходы лечения при ПРГШ в комбинации с лучевой терапией, и продемонстрировало значительные клинические выгоды такого лечения. Самым заметным результатом, который достигнут в этом исследовании был тот, что комбинация цетуксимаба и лучевой терапии показала значительную эффективность без усиления побочных эффектов, традиционно связанных с применением лучевой терапии, таких как мукозиты, ксеростомия и дисфагия. [18]

Естественно после результатов исследования Vonner`a [18] клиницисты с интересом ожидали результатов включения цетуксимаба в схемы химиолучевого лечения ПРГШ. В исследовании RTOG 0522 [19] сравнивались результаты конкурентного химиолучевого лечения больных ПРГШ стадий III и IV рандомизированных в две группы. Одной

конкурентное химиолучевое лечение проводилось по традиционной схеме с введением **цисплатина** 100 мг/м² каждые три недели, а второй с введением **цисплатина** в той же дозе и **цетуксимаба** по традиционной схеме. Предварительные результаты не показали отличий в этих двух группах по общей и безрецидивной выживаемости. В другом исследовании TREMPIN [20] больные ПРГШ после проведения трех курсов индукционной полихимиотерапии по схеме ТПФ при выявлении частичной или полной регрессии опухолевого процесса рандомизировались в две группы. Первая получала конкурентное химиолучевое лечение по традиционной схеме с введением **цисплатина**, вторая тоже конкурентное химиолучевое лечение, но с введением **цетуксимаба**. По предварительным результатам локорегионарный контроль оказался одинаковым в обеих группах.

Таким образом можно сделать вывод о том, что при местнораспространенном ПРГШ в настоящее время рекомендовано проведение индукционной полихимиотерапии по схеме ТПФ с последующим проведением конкурентного химиолучевого лечения с введением или **цисплатина**, или **цетуксимаба**. При невозможности использования схемы ТПФ в полном объеме, рекомендуется проводить только конкурентное химиолучевое лечение без применения индукционной полихимиотерапии.

Рецидивный/метастатический плоскоклеточный рак головы и шеи.

По статистическим данным у примерно 50% пациентов с выявленным ПРГШ после первичного лечения разовьются рецидив первичной опухоли, регионарные или отдаленные метастазы, только у 30% этих пациентов возможно выполнение радикального хирургического вмешательства. При развитии рецидива опухоли и невозможности выполнения радикального хирургического вмешательства пациентам обычно предлагается химиотерапия как лечение первой линии. С точки зрения ограниченных возможностей лечения, эта категория больных ПРГШ давно нуждалась в более современных химиотерапевтических средствах, но за последние десятилетия не появилось комбинаций химиопрепаратов, улучшавших

показатели выживаемости этой категории больных.

В трех больших рандомизированных многоцентровых исследованиях, опубликованных авторами Jacobs [21], Forastiere [22] и Clavel [23], сравнивалась комбинация цисплатина с инфузией 5-фторурацила с монотерапией цисплатином, 5-фторурацилом и метотрексатом. Результаты этих исследований были почти одинаковы. Эффективность комбинации цисплатина с 5-фторурацилом равнялась 32% в двух исследованиях и 31% в третьем. Все исследования показали преимущество в эффективности комбинации препаратов по сравнению с монотерапией этими же агентами. Однако не было получено различий в медиане выживаемости (от 5 до 6 мес.) или 1-летней выживаемости (20%) для любой из групп лечения.

Сравнение использования комбинации наклитаксела и цисплатином с комбинацией цисплатина и 5-фторурацила у пациентов с рецидивными процессами было проведено в крупном рандомизированном исследовании Gibson. [24] При этом количество ответов в двух группах не отличалось 27 и 26% соответственно, как не отличались и показатели медианы выживаемости 8.7 и 8.1 месяц соответственно.

Важно подчеркнуть, что стандартом химиотерапии 1-й линии при рецидивах и метастазах ПРГШ являлась комбинация цисплатина и 5-фторурацила, но при этом применение комбинации этих препаратов лишь увеличивало количество ответов опухоли на химиотерапию, не изменяя показатели выживаемости пациентов.

Пожалуй у этой категории пациентов достигнуты самые многообещающие результаты при применении таргетной терапии. Основные достижения добавления цетуксимаба к полихимиотерапии с использованием цисплатина и 5-фторурацила были продемонстрированы в недавно завершеном Европейском исследовании III фазы (EXTREME) на более чем 400 пациентах: Цетуксимаб в комбинации с цисплатином или карбоплатином и 5-фторурацилом в лечении 1-й линии пациентов с

рецидивным и/или метастатическим плоскоклеточным раком головы и шеи. [25] Исследование дало самый главный ответ: медиана продолжительности жизни была значительно больше у пациентов, леченных с применением цетуксимаба и полихимиотерапией по сравнению с группой, где применялась только полихимиотерапия (10,1 против 7,4 месяцев; $p=0.036$). Анализ безопасности показал, что добавление цетуксимаба не увеличило количество характерных побочных эффектов свойственных стандартной полихимиотерапии (цисплатин + 5-фторурацил). [25]

Таким образом единственной комбинацией химиопрепаратов, дающей не только увеличение количества полных и частичных регрессий, но увеличивающей продолжительность жизни больных с рецидивами и отдаленными метастазами плоскоклеточного рака головы и шеи является схема с использованием цетуксимаба, цисплатина и 5-фторурацила. На сегодняшний день эта комбинация химиопрепаратов стала «золотым стандартом» при сравнении эффективности применения различных химиопрепаратов в лечении плоскоклеточного рака головы и шеи для всех крупных многоцентровых исследований. В последние годы появление таргетных препаратов (в частности цетуксимаба) и результаты исследований его применения у данной категории пациентов дают обоснованную надежду на увеличение арсенала химиотерапевтических средств для лечения неоперабельных локорегионарных рецидивов и отдаленных метастазов плоскоклеточного рака головы и шеи.

Список литературы

1. Decker D, Drelichman A, Jacobs J, et al. Adjuvant chemotherapy with high dose bolus cis-diamminodichloroplatinum II (CDD) and 120 hour infusion 5-fluorouracil (5-FU) in stage III and IV squamous cell carcinoma of the head and neck. ASCO annual meeting. Saint Louis, 1982: abstr C-757.
2. Browman GP, Cronin L. Standart chemotherapy in squamous cell head and neck cancer: what we have learned from randomized trials. .Semin Oncol 1994; 21, p.

3. Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, Designé L. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. *Lancet* 2000; 355: 949-55.
4. The Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group. Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med* 1991; 324: 1685-90.
5. Richard JM, Sancho-Garnier H, Pessey JJ, et al. Randomised trial of induction chemotherapy in larynx carcinoma. *Oral Oncol* 1998; 34: 224-28.
6. Bourhis J, Armand C, Pignon J P. Update of the MACH-NC (meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer) database focused on concomitant chemoradiotherapy. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 22: abstr 5505.
7. Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Eng J Med* 2003; 349: 2091-98.
8. Weber RS, Berkey BA, Forastiere A, et al. Outcome of salvage total laryngectomy following organ preservation therapy: The Radiation Therapy Oncology Group trial 91-11. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 129: 44-49.
9. Forastiere A, Maor M, Weber R, et al. Long-term results of Intergroup RTOG 91-11: a phase III trial to preserve the larynx — induction cisplatin/5FU and radiation therapy versus concurrent cisplatin and radiation therapy versus radiation therapy. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2006; 24: abstr 5517.
10. Remenar E, Van Herpen C, Germa Lluch J, et al. A randomized phase III multicenter trial of neoadjuvant docetaxel plus cisplatin and 5-fluorouracil versus neoadjuvant PF in patients with locally advanced, unresectable squamous cell carcinoma of the head and neck. Final analysis of EORTC 249971. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2006: 5516.
11. Posner MR, Hershock DM, Blajman CR, et al. Cisplatin and Fluorouracil Alone or with Docetaxel in Head and Neck Cancer. *New Engl J Med*. 357; 17, 2007, p. 21-31

12. Calais G, Pointreau Y, Alfonsi M, et al. Randomized phase III trial comparing induction chemotherapy using cisplatin, fluorouracil with or without docetaxel for organ preservation in hypopharynx and larynx cancer. Preliminary results of GORTEC 2000-01. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2006; 5506
13. Hitt R, Lopez-Pousa A, Martinez-Trufero J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus fluorouracil to paclitaxel, cisplatin, and fluorouracil induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy in locally advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8636-8645
14. Cohen EW, Karrison T, Kocherginsky M, et al. DeCIDE: A phase III randomized trial of docetaxel (D), cisplatin (P), 5-fluorouracil (F) (TPF) induction chemotherapy (IC) in patients with N2/N3 locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2012; abstr 5500
15. Grandis JR, Melhem MF, Gooding WE et al. Levels of TGF- α and EGFR protein in head and neck squamous cell carcinoma and patient survival. *J. Natl Cancer Inst.* 1998; 90(11): 824-828
16. Ciardiello F, Tortora G. A novel approach in the treatment of cancer: targeting the epidermal growth factor receptor. *Clin Cancer Res* 2001; 7; 2958-70
17. Bonner JA, Harari PM, Giralt J et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N. Engl. J. Med.* 2006, 354(6): p. 567-578
18. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-years survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol.* 2010, 11(1): p. 21-28
19. Ang KK, Zhang QE, Rosenthal DI, et al. A randomized phase III trial (RTOG 0522) of concurrent accelerated radiation plus cisplatin with or without cetuximab for stage III-IV head and neck squamous cell carcinomas (HNC). *J Clin Oncol* 2011, 29 (suppl; abstr 5500)

20. Lefebvre J, Pointreau Y, Rolland F, et al. Sequential chemoradiotherapy (SCRT) for larynx preservation (LP): Preliminary results of the randomized phase II TREMPLIN study. *J Clin Oncol* 27:15s, 2009 (suppl; abstr 6010)
21. Jacobs C, Lyman G, Velez-García, et al. 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, p. 257-263.
22. Forastiere A., Metch B, Schuller DE, et al. Randomized comparison of cisplatin plus fluorouracil and carboplatin plus fluorouracil versus methotrexate in advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck: a Southwest Oncology Group study. *J. Clin. Oncol.* 1992, 10 (8), p. 1245-1251.
23. Clavel M, Vermorken JB, Cognetti F, et al. Randomized comparison of cisplatin, methotrexate, bleomycin and vincristine (CABO) versus cisplatin and 5-fluorouracil (CF) versus cisplatin (C) in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. A phase III study of the EORTC Head and Neck Cancer Cooperative Group. *Ann Oncol* 1994; 5: p. 521–6.
24. Gibson MK, Li Y, Murphy B, et al. Randomized phase III evaluation of cisplatin plus fluorouracil versus cisplatin plus paclitaxel in advanced head and neck cancer (E1395): an intergroup trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23(5): p. 3562-3567
25. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, et al., Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med*, 2008, 359(11), p. 116-1127

Список иллюстраций

Таблица 1

Рандомизированные исследования III фазы применения различных схем полихимиотерапии в качестве компонентов последовательного химиолучевого лечения

Исследование	Пациенты	Схема ДПФ	Лучевая терапия	Результаты
TAX 323 [10]	Неоперабельные	T 75 мг\м ² ; П 75 мг\м ² ; 5-ФУ 750 мг\м ² в/в 120 часов инфузии x 5 дней; 4 цикла.	Стандартная лучевая терапия	Улучшенные показатели выживаемости для ТПФ
TAX 324 [11]	Неоперабельные	T 75 мг\м ² ; П 100 мг\м ² ; 5-ФУ 1000 мг\м ² в/в 96-ти часовая инфузия x 4 дня; 3 цикла.	Химиолучевое лечение: Карбоплатин АУС 1,5 еженедельно.	Улучшенные показатели выживаемости для ТПФ
GORTEC 2000-01 [12]	Гортань и ротоглотка, органосохраняющее лечение	T 75 мг\м ² ; П 75 мг\м ² ; 5-ФУ 750 мг\м ² в/в 120 часовая инфузия x 5 дней; 3 цикла.	Стандартная лучевая терапия для пациентов, поддающихся данному методу лечения.	Лучшие показатели для органосохраняющего подхода для ТПФ
Hitt et al. , 2005 [13]	Операбельные и неоперабельные.	Пт 175 мг\м ² ; П 100 мг\м ² ; 5-ФУ 500 мг\м ² в/в 96-ти часовая инфузия 1-4 дни	Химиолучевое лечение : болюсное введение Цисплатина , 100 мг \м ² , каждые 3 недели x3.	Улучшенные показатели выживаемости для неоперабельных пациентов для ПтПФ

T – таксотер (доцетаксел), П – цисплатин, 5-ФУ – 5-фторурацил,

Пт – паклитаксел