Химиотерапия рецидивов и метастазов плоскоклеточного рака головы и шеи с использованием цетуксимаба

И.С. Романов, А.Ш. Танеева, Л.П. Яковлева, К.Д. Илькаев
Отдел хирургии опухолей головы и шеи РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Контакты: *Илья Станиславович Романов drromanov@mail.ru*

Химиотерапия (ХТ) рецидивов и метастазов плоскоклеточного рака головы и шеи (ПРГШ) практически на протяжении 30 лет оставалась неизменной, «золотым» стандартом ее оставалась комбинация цисплатина и 5-фторурацила. Появление таргетного препарата цетуксимаб дало в руки специалистов по лечению опухолей головы и шеи мощный инструмент модификации стандартных схем лечения. В статье приведен краткий литературный обзор современного состояния вопроса ХТ 1-й линии при рецидивном и метастатическом ПРГШ, приведен собственный клинический материал, основанный на анализе лечения 11 пациентов с рецидивами ПРГШ.

Ключевые слова: *плоскоклеточный рак головы и шеи, химиотерапия 1-й линии, цетуксимаб*

Chemotherapy with cetuximab for recurrent and metastatic squamous-cell carcinoma of the head and neck

I.S. Romanov, A.Sh. Taneyeva, L.P. Yakovleva, K.D. Ilkayev
Department for Surgery of Head and Neck Tumors, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Over 30 years, chemotherapy for recurrent and metastatic head and neck squamous-cell carcinoma (HNSCC) has remained practically unchanged; its gold standard has been a combination of cisplatin and 5-fluorouracil. The emergence of the target drug cetuximab has given head and neck tumor specialists a powerful tool to modify standard treatment regimens. The paper presents a brief literature review of the state-of-the-art of first-line chemotherapy for recurrent and metastatic HNSCC, as well as the authors' clinical findings based on the analysis of treatment in 11 patients with recurrent HNSCC

Key words: *squamous-cell carcinoma of the head and neck, first-line chemotherapy, cetuximab*

Рак головы и шеи является широким понятием, объединяющим опухоли, возникающие на слизистой оболочке различных отделов верхних дыхательно-пищеварительных путей. Наиболее часто встречающиеся локализации – полость рта, гортань, ротоглотка, гортаноглотка и носоглотка. Рак головы и шеи (включая полость рта, глотку, гортань и др.) составляет 5 % от всей опухолевой патологии в мире [1]. Плоскоклеточная форма рака составляет более 95 % всех форм рака головы и шеи.

Почти в 100 % случаев плоскоклеточным раком головы и шеи (ПРГШ) экспрессируется рецептор эпидермального фактора роста, и его экспрессия обычно коррелирует со снижением безрецидивной и общей продолжительности жизни [2]. Таким образом, целью при лечении ПРГШ становится изучение роли рецепторов эпидермального фактора роста в развитии и прогрессии опухоли.

Цетуксимаб (Эрбитукс, «Мерк Сероно», Дармштадт, Германия) представляет собой моноклональное антитело IgG1, которое обладает высоким сходством с эпидермальным фактором роста (EGF) и, взаимодействуя с экстрацеллюлярным доменом рецептора EGFR, блокирует лиганд-индуцированный процесс фосфорилирования EGFR. 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 (ЛТ) и химиотерапии (ХТ) (рис. 1) [3].

Данные преклинических исследований в различных клеточных линиях и опухолевых ксенографтах продемонстрировали синергичный эффект комбинирования ХТ или ЛТ с цетуксимабом. В настоящее время такие взаимодействия являются наиболее важными в комплексном лечении ПРГШ. При использовании цетуксимаба и цисплатина в культурах опухолевых клеток и ксенографтах наблюдались синергичные и зависящие от

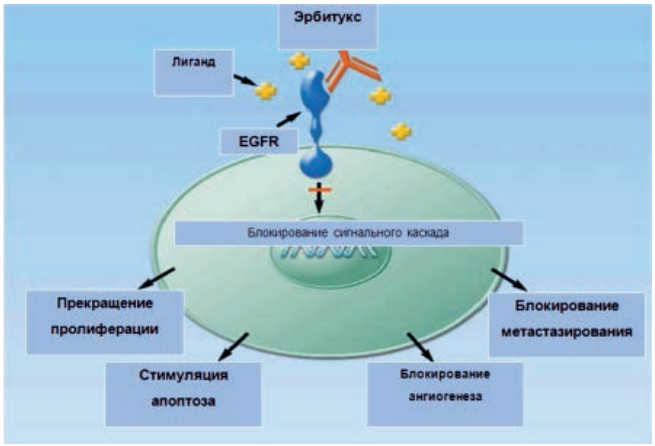

Рис. 1. *Механизм действия цетуксимаба*

концентрации эффекты подавления роста [4].

Хирургическое лечение местного рецидива или регионарного метастаза плоскоклеточного рака органов головы и шеи после предшествующего радикального химиолучевого лечения, дающее шансы на длительную выживаемость, может быть предложено от 15–30 % пациентов. Больным, которые не подходят для хирургического лечения, обычно предлагается паллиативная ХТ как лечение 1-й линии. На современном этапе используется множество препаратов, продемонстрировавших активность в режимах моноХТ с уровнем объективного ответа около 15 % (цисплатин, карбоплатин, метотрексат, 5-фторурацил, блеомицин и таксаны). Цисплатин является наиболее важным препаратом этой линии и основой для многих комбинаций химиопрепаратов, применяющихся для лечения пациентов с этой патологией [5, 6]. До настоящего времени наиболее часто применялась комбинация цисплатина с 5-фторурацилом или таксанами и обеспечивала уровень объективных ответов от 30 до 40 %. Однако медиана выживаемости не улучшалась по сравнению с применением монотерапевтических режимов и оставалась на уровне от 6 до 9 мес [5, 6]. Проявления токсичности, связанные с применением цисплатина (гемо-, нефро-, нейро- и ототоксичность), хорошо известны и ограничивают возможность использования более высоких его дозировок.

С точки зрения ограниченных возможностей лечения пациенты с рецидивным и/или метастатическим ПРГШ давно нуждались в более современных химиотерапевтических средствах. Но за последние 30 лет не появилось комбинаций химиопрепаратов, увеличивающих продолжительность жизни этих больных. Это хорошо видно при анализе данных крупных рандомизированных исследований, которые проводились у этой категории пациентов (таблица) [7–10].

В нашем отделении цетуксимаб применялся в лечении 11 пациентов в ХТ 1-й линии при рецидиве или метастазировании ПРГШ после проведенного ранее комбинированного или химиолучевого лечения (3 женщины и 8 мужчин). Возраст больных составил от 32 до 69 лет. Гистологически у всех пациентов был подтвержден плоскоклеточный рак.

Локализации первичного опухолевого процесса были следующие: у 3 пациентов – язык, у 2 – слизистая оболочка дна полости рта, у 1 – слизистая оболочка щеки, у 2 – альвеолярный отросток нижней челюсти, у 3 – ротоглотка. У всех пациентов был выявлен рецидив первичного опухолевого процесса, у 2 – отдаленные метастазы (в легкие и печень).

Схема применяемой полихимиотерапии (ПХТ) была следующей:

• Цетуксимаб 400 мг/м^2 в/в кап в 1-й день лечения.

• Цетуксимаб 250 мг/м^2 в/в кап 8-й и 15-й дни, и первые дни последующих курсов.

• Цисплатин 100 мг/м^2 в/в кап 1-й день. 5-фторурацил по 1000 мг/м^2 в/в кап каждые 24 ч (96-часовая в/венная инфузия) 1, 2, 3, 4-й дни.

• Продолжительность курса 21 день.

Изначально для каждого пациента планировалось проведение 6 курсов ПХТ с последующим переводом на монотерапию цетуксимабом.

Рандомизированные исследования при рецидивном и/или метастатическом ПРГШ

Авторы	Число пациентов	Препараты	Уровень объективных ответов (%)	Медиана выживаемости (мес)
Jacobs et al., 1992	245	PF P F	32* 17 13	5,5 5,0 6,1
Forastiere et al., 1992	277	PF CF M	32** 21 10	6,6 5,0 5,6
Clavel et al., 1994	382	PF P	31*** 15	7,0 7,0
Gibson et al., 2005	218	PF CDDP + Paclitaxel	27 26	8,7 8,1

** $p = 0,035$; ** $p < 0,001$; *** $p = 0,003$*

Непосредственные эффекты от лечения отмечены следующие:

- полная регрессия – 5 (46 %) пациентов;
- частичная регрессия – 2 (18 %) пациента;
- стабилизация процесса – 2 (18 %) пациента;
- прогрессирование – 2 (18 %) пациента.

Только 1 курс ПХТ был проведен 1 пациенту, причина прекращения лечения – прогрессирование опухолевого процесса (появление метастазов в кости); 2 пациента получили по 2 курса ПХТ, причиной прекращения лечения в 1 случае были социальные причины, в другом – развившаяся почечная недостаточность; 2 пациента получили по 4 курса ПХТ, причина прекращения лечения в 1 случае – стабилизация опухолевого процесса (рецидив первичной опухоли и метастазы в печени) и вследствие этого отказ пациента от продолжения лечения, в другом – смерть от острого инфаркта миокарда (при аутопсии отмечена полная регрессия опухолевого процесса в области слизистой оболочки дна полости рта).

Шесть курсов ПХТ было проведено 5 пациентам (у 4 – полная регрессия опухоли, у 1 – частичная регрессия опухоли). Двум пациентам введение цетуксимаба было продолжено в режиме монотерапии, у одного из них отмечено прогрессирование опухолевого процесса через месяц после начала монотерапии.

Из 4 пациентов, у которых по данным клинического и инструментального обследования была отмечена полная регрессия опухолевого процесса после 6 курсов ПХТ, у 2 выявлено прогрессирование опухолевого процесса через 1 мес наблюдения. Два других случая полной регрессии опухолевого процесса позвольте привести в качестве клинических примеров.

Клинический случай 1

Больному Г., 49 лет, по поводу рака языка T2N0M0 (стадия II) в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН в августе–ноябре 2004 г. было проведено химиолучевое лечение: 2 курса неоадъювантной ПХТ (цисплатин и 5-фторурацил) и ЛТ до суммарной очаговой дозы (СОД) 36 Гр. На 2-м этапе планировалось хирургическое вмешательство, от которого больной отказался. При контрольном осмотре через 2 мес после окончания химиолучевого лечения была зафиксирована полная регрессия опухоли. В августе 2005 г. больной обратился в поликлинику РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН с жалобами на повторное появление язвы в области языка и дна полости рта справа, а также на резкие боли в ней. Выявлен неоперабельный рецидив рака языка. При поступлении у больного был выраженный болевой синдром, купируемый приемом наркотического анальгетика MST, питание осуществлялось через носопищеводный зонд. Объективно при осмотре определялся массивный опухолевый инфильтрат в области дна полости рта и боковой поверхности языка справа с изъязвлением, покрытым некротическим налетом (рис. 2). С 05.09.2005 больному начата ПХТ по протоколу EXTREME с использованием цетуксимаба, цисплатина и 5-фторурацила. Пациенту было проведено 6 курсов ПХТ, после которого у него была отмечена полная регрессия опухоли с эпителизацией опухолевого дефекта и исчезновением болевого синдрома (рис. 3). Далее по плану протокола больному было продолжено лечение цетуксимабом в режиме монотерапии. В настоящее время, после 60 мес наблюдения, у пациента сохраняется полная регрессия опухоли, и он полностью вернулся к своей трудовой деятельности и семейной жизни. На представленном фотоснимке можно отметить, что опухолевая язва в полости рта отсутствует, и у больного полностью эпителизирована слизистая оболочка дна полости рта и боковой поверхности языка с соответствующей деформацией их после наступления полной регрессии опухоли (рис. 4).

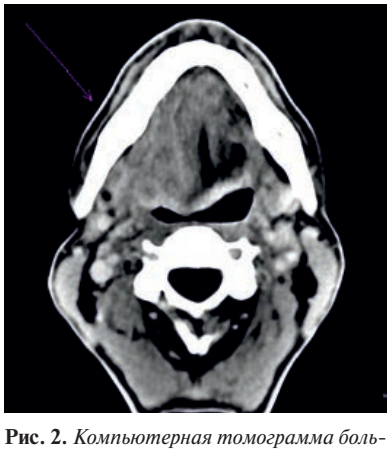

Рис. 2. *Компьютерная томограмма больного Г. до начала ПХТ*

Рис. 3. *Компьютерная томограмма больного Г., 24 мес после начала ПХТ*

Рис. 4. *Вид полости рта больного Г., 24 мес после начала ПХТ*

Рис. 5. *Больной Ф. до начала ПХТ*

Рис. 6. *Больной Ф. через 6 мес после окончания ПХТ*

Клинический случай 2

Больному Ф., 58 лет, в одном из российских онкологических учреждений по поводу рака слизистой оболочки альвеолярного отростка нижней челюсти T3N2bM0 (стадия IV) в ноябре–декабре 2008 г. была проведена предоперационная ЛТ до СОД 40 Гр (рис. 5). В РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 16.02.2009 выполнена операция типа «коммандо» – сегментарная резекция нижней челюсти, резекция тканей дна полости рта, слизистой оболочки щеки, шейная лимфодиссекция и пластика дефекта кожно-мышечным лоскутом с включением большой грудной мышцы. У больного 19.05.09 выявлен продолженный рост опухоли, процесс расценен как неоперабельный. С 26.05.09 больному начата ПХТ с использованием цетуксимаба, цисплатина и 5-фторурацила. Проведено 6 курсов ПХТ, лечение закончено 06.10.2009. Отмечена полная регрессия опухоли. Последний контрольный осмотр у пациента выполнен 28.12.2010, рецидива и метастазов не выявлено. Больной вернулся к работе и семейной жизни.

Побочные эффекты, отмеченные у пациентов в процессе лечения:

– угреподобная сыпь I степени (5 больных);
– угреподобная сыпь II степени (6 больных);
– повышение уровня креатинина I–II степени (2 больных);
– повышение уровня креатинина III степени (1 пациент);
– диарея I степени (1 больной);
– тошнота I степени (4 больных);
– острый инфаркт миокарда IV степени (1 больной);
– гиперкальциемия I степени (2 больных);
– гиперкалиемия I–II степени (2 больных);
– гипомагнезиемия II–III степени (2 больных);
– повышение лактатдегидрогеназы (ЛДГ) II степени (2 больных).

Было проведено несколько крупных рандомизированных международных клинических исследований по оценке эффективности включения цетуксимаба в схемы лечения больных с рецидивным и/или метастатическим ПРГШ. Основные достижения при прибавлении цетуксимаба к ПХТ с использованием цисплатина и 5-фторурацила были продемонстрированы в недавно завершенном Европейском исследовании III фазы (EXTREME): Цетуксимаб (Erbitux) в комбинации с цисплатином или карбоплатином и 5-фторурацилом при лечении 1-й линии пациентов с рецидивным и/или метастатическим ПРГШ. Всего в исследование были включены 442 пациента для проведения ПХТ с использованием цисплатина или карбоплатина и 5-фторурацила с добавлением цетуксимаба или без него [11, 12]. Основным результатом исследования стало то, что медиана выживаемости была значительно больше у пациентов, которым применялась схема лечения цетуксимаб и ПХТ по сравнению с группой, где использовалась только ПХТ (10,1 против 7,4 мес; $p = 0{,}036$). Добавление цетуксимаба к стандартной схеме ПХТ обеспечило увеличение медианы выживаемости больных без прогрессирования болезни почти в 2 раза (5,6 мес против 3,3 мес). Анализ безопасности показал, что добавление цетуксимаба не увеличивало количества характерных побочных эффектов, свойственных стандартной ПХТ (цисплатин + 5-фторурацил) [11, 12].

Таким образом, на основании проанализированных литературных данных и представленных нами клинических наблюдений можно констатировать, что цетуксимаб дает нам новые значительные клинические возможности при лечении рецидивного и метастатического ПРГШ, обеспечивая прорыв в современной терапии ПРГШ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Parkin D.M., Bray F., Ferlay J., Pisani P. Global cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin 2005;55(2):74–108.
2. Grandis J.R., Melhem M.F., Gooding W.E. et al. Levels of TGF- and EGFR protein in head and neck squamous cell carcinoma and patient survival. J Natl Cancer Inst 1998;90(11):824–8.
3. 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.
4. Fan Z., Baselga J., Masui H., Mendelsohn J. Antitumor effect of anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies plus cis-diamminedichloroplatinum on well established A431 cell xenografts. Cancer Res 1993;53:4637–42.
5. Schantz S.P., Harrison L.B., Forastiere A. Tumors of the nasal cavity and paranasal sinuses, nasopharynx, oral cavity and oropharynx. In: Cancer: Principles and Practice of Oncology. 6. DeVita V.T., Hellman S.A., Rosenberg S.A. (Eds). Lippincott Williams & Wilkins, PA, USA, 2001, 797–860.
7. Jacobs C. 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;10:257–63.
8. Forastiere A.A. 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;10:1245–51.
9. Clavel M. 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;5:521–6.
10. Gibson M.K. 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;23:3562–7.
11. Vermorken J.B., Mesia R., Rivera F. et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. N Engl J Med 2008;359(11):1116–27.
12. Rivera F., Garcia-Castano A., Vega N. et al. Cetuximab in metastatic or recurrent head and neck cancer: the EXTREME trial. Expert Rev Anticancer Ther 2009;9(10):1421–8.