

К. Куллен

СИСТЕМНАЯ ТЕРАПИЯ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВЫ И ШЕИ: ИЗМЕНЕНИЕ ТАКТИКИ

*Онкологический центр Марлен и Стюарта Гринбаумов,
Мэрилендский университет, Балтимор, США*

K. Cullen

MEDICAL MANAGEMENT OF HEAD AND NECK CANCER — A CHANGING LANDSCAPE

*University of Maryland Marlene and Stewart Greenebaum Cancer Center,
Baltimore, USA*

Опухоли головы и шеи — одни из наиболее частых злокачественных опухолей и одна из основных причин смерти от злокачественных опухолей в мире, особенно в странах, где распространено курение. При опухолях головы и шеи традиционно проводили хирургическое лечение, лучевую терапию или использовали комбинацию этих методов. Однако за последние 15 лет существенно изменилась роль системной терапии в лечении этих опухолей.

Химиотерапию традиционно проводили только с паллиативной целью при рецидивах или нерезектабельных опухолях, причем результаты химиотерапии были более чем удовлетворительными. Появление примерно 30 лет назад цисплатина стало основой для изменения роли системной терапии в лечении опухолей головы и шеи. Примерно через 10 лет после внедрения в клиническую практику цисплатина показано, что комбинации на основе этого препарата высокоэффективны при местнораспространенном раке головы и шеи: частота полных и частичных ремиссий превысила 90%, а частота полных ремиссий — 50%. Высокая эффективность комбинаций на основе цисплатина заставила предположить, что химиотерапия может быть эффективна в адъювантном режиме после стандартного хирургического лечения и лучевой терапии. Однако рандомизированные исследования не продемонстрировали статистически достоверного повышения выживаемости при проведении адъювантной полихимиотерапии при опухолях головы и шеи. Эти же работы послужили основой для комбинации химио- и лучевой терапии и использования химиолучевого лечения вместо хирургического с целью сохранения функции пораженного органа. Последующие исследования неадъювантной химиотерапии с последующей лучевой терапией при раке гортани и опухолях головы и шеи другой локализации продемонстрировали, что лечение по этой схеме позволяет сохранить гортань у значительного числа больных, но не влияет на выживаемость.

Head and neck cancer is a major source of morbidity and mortality throughout the world, especially in nations where tobacco use is common. Head and neck cancer has traditionally been managed with surgery and/or radiation, but the last fifteen years have seen a marked change in the role of medical therapy in this group of diseases.

Chemotherapy had traditionally been reserved for the palliative management of patients with relapsed or unresectable disease with modest results. The introduction of cisplatin nearly thirty years ago has produced an evolutionary change in the medical management of head and neck cancers. Approximately a decade after its introduction, it was appreciated that cisplatin-based combination chemotherapy was highly active in locally advanced head and neck cancer with response rates in excess of 90% and complete responses in excess of 50%. The high response rate seen with cisplatin combinations led investigators to hypothesize that chemotherapy would have an important role in the adjuvant setting, improving survival after standard surgery and radiation. Surprisingly, however, randomized trials failed to show significant adjuvant benefit to combination chemotherapy in head and neck cancer but did provide early evidence suggesting that chemotherapy could be combined with radiation in place of surgery in selected patients with the goal of organ preservation. Subsequent studies in laryngeal cancer and other sites demonstrated that neoadjuvant chemotherapy followed by radiation could achieve organ preservation in a significant percentage of patients, but did not improve survival.

More recently, concomitant chemotherapy and radiation have been shown to achieve organ preservation in patients with locally advanced disease and emerging data suggests a modest survival benefit may also be achieved with this approach. Considerable controversy remains over the optimal combination of chemotherapy agents and

Позже показано, что одновременное химиолучевое лечение местнораспространенных опухолей головы и шеи позволяет не только сохранить пораженный орган, но и несколько улучшить выживаемость. Мнения относительно оптимальной комбинации противоопухолевых средств и фракционирования в рамках химиолучевого лечения противоречивы. Разные исследователи являются сторонниками разных схем лечения.

Помимо целого ряда работ, посвященных химиолучевому лечению местнораспространенных опухолей головы и шеи, недавно в Европе и Америке появилось несколько исследований, которые продемонстрировали повышение выживаемости при проведении адъювантной химиолучевой терапии после хирургического лечения.

Примерно за 15 лет мы шагнули от этапа, когда химиотерапия проводилась только с паллиативной целью при прогрессировании, к этапу, когда химиолучевое лечение проводят на первом этапе лечения местнораспространенных или нерезектабельных опухолей головы и шеи, а также в адъювантном режиме при высоком риске рецидива.

Несмотря на совершенствование системной терапии опухолей головы и шеи и повышение ее эффективности при лечении первичных больных, эффективность химиотерапии при прогрессировании этих опухолей остается очень низкой. Стандартная или таргетная системная терапия вызывает ремиссию не более чем у одной трети больных с прогрессированием, причем эта ремиссия обычно непродолжительна. В отличие от рака молочной железы, ободочной кишки и легкого, для которых в настоящее время имеется эффективная химиотерапия 2-й линии, при опухолях головы и шеи ее нет, и более чем за 30 лет не удалось найти комбинацию противоопухолевых средств, эффективную при прогрессировании этих опухолей.

Активно изучается молекулярная биология опухолей головы и шеи. Исследователей интересует вопрос, почему у одних больных лечение высокоэффективно, а у других — нет. Эффективность химиотерапии на основе цисплатина может определяться активностью отдельных ферментов, например глутатионтрансферазы, которая имеет важное прогностическое значение. Вероятно, эти и другие факторы позволят планировать лечение и проводить его более точно и селективно.

Наконец, в последние годы изучена роль таргетной терапии при опухолях головы и шеи. Изучались препараты, воздействующие на p53, рецепторы эпидермального фактора роста и фактора роста эндотелия. До настоящего времени эффективность этих препаратов в монорежиме была достаточно низкой. Возможно, она повысится в комбинации с лучевой терапией или со стандартными противоопухолевыми средствами. Однако повышения специфичности и эффективности лечения при низкой токсичности за счет применения таргетных препаратов еще предстоит достичь.

В заключение следует отметить, что системная терапия опухолей головы и шеи развивается очень быстро. Мы уже добились возможности сохранять пораженный орган, нес-

radiation fractionation schemes with multiple regimens currently supported in the literature.

In addition to the body of work on combined chemotherapy and radiation for patients with locally advanced head and neck cancer, several recent studies in Europe and America have demonstrated survival benefit for concomitant chemotherapy and radiation in the post surgical adjuvant setting.

In approximately fifteen years, we have moved from a situation where chemotherapy was used exclusively for the palliation of relapsed disease to a time where chemotherapy and radiation are indicated in the primary management of patients with locally advanced and/or unresectable tumors as well as in the adjuvant setting for resected patients at high risk for relapse.

Despite these improvements in the medical management of newly diagnosed patients with newly diagnosed head and neck cancer, the impact of chemotherapy in relapsed disease remains unacceptably poor. One-third or less of patients with recurrent disease respond to conventional and/or targeted agents and these responses are generally quite brief. While effective second-line therapies have been developed in other solid tumors such as breast, colon and lung, the same is not true for head and neck cancer and medical therapy has had no significant impact on the survival of these patients in more than thirty years.

An emerging basic science literature has examined the molecular biology of these tumors and why some patients respond well to therapy while others do not. Expression of enzymes such as glutathione S-transferase may be important determinants of whether or not a cell will respond to cisplatin-based chemotherapy and may have important prognostic and predictive significance. This and other markers may ultimately help treating physicians guide therapy in a more accurate and selective fashion.

Finally, recent studies have evaluated the role of targeted therapies in head and neck cancer with drugs targeting P53, epidermal growth factor receptor and vascular endothelial growth factor receptor. So far, these targeted agents show limited single agent activity which may be enhanced in combination with radiation or conventional chemotherapy agents. However, the goal of increasing specificity and efficacy with less toxicity by the use of targeted agents has yet to be achieved.

In summary, medical management of head and neck cancer is evolving rapidly and has achieved significant gains in terms of organ preservation with limited improvement in survival. Better understanding of the mechanisms of drug action and drug resistance will guide this field in the future and accelerate the progress made in the last two decades.

колько повысили выживаемость больных. Понимание механизма действия противоопухолевых средств и резистентности к ним позволит нам ускорить прогресс, наблюдавшийся в последние 20 лет.