

Ю.О. Тимовська, к. мед. н., Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ

Деескалація паліативної терапії у хворих на поширений рак органів голови та шиї: монохіміотерапія, щотижневий режим введення та пероральні форми цитостатиків

Щорічно у світі діагностують близько 550 тис. нових випадків раку органів голови та шиї – РОГШ [1]. Лікування цієї групи хворих ускладнює те, що проведення оперативного втручання можливе тільки на ранніх стадіях захворювання та за умови локалізації пухлин в місцях, доступних для виконання резекцій, а ефективність хіміопроменевої терапії у таких випадках не перевищує 40% [2]. Лише 30% хворих звертаються за медичною допомогою при I-II стадії захворювання, в 60% випадків діагноз встановлюють в III стадії, коли вже є метастази в регіонарних лімфатичних вузлах; у 10% хворих діагностують захворювання у IV стадії [3]. Показники 5-річної загальної виживаності хворих на РОГШ I-II стадії після проведеного лікування становлять 80%, а при поширених формах не перевищують 20-30% [1]. У 60% хворих на поширений РОГШ виникають локорегіонарні рецидиви та метастази впродовж перших 3 років після завершення лікування. Ефективність лікування рецидивних пухлин є незначною, тільки 25-30% хворих мають часткову регресію при застосуванні першої лінії терапії з медіаною періоду без прогресування 7-10 міс [3]. Ефективність наступних ліній терапії є ще нижчою: частота об'єктивної відповіді на другу лінію терапії становить 4-13%, медіана безрецидивної виживаності – 2,5 міс, медіана загальної виживаності – 4-6 міс [4].

Класичними терапевтичними опціями для лікування хворих на РОГШ є комбінації препаратів платини з інфузіями 5-фторурацилу, таксани, в деяких випадках – метотрексат, блеомицин, гемцитабін [3]. Золотим стандартом терапії поширених форм РОГШ є комбінація цисплатину з 5-фторурацилом. Слід зауважити, що застосування цієї комбінації призводить до значної еметогенної та флєботоксичності, частота об'єктивної відповіді не перевищує 30-35%, медіана періоду без прогресування – 6 міс [5]. З появою на ринку хіміопрепаратів таксанів для лікування хворих на поширений РОГШ почали застосовувати «триплетну» схему – доцетаксел, цисплатин і 5-фторурацил [3, 5]. У разі її застосування частота об'єктивної відповіді становить 60% (жодна схема терапії не давала таких результатів), медіана безрецидивної виживаності – 9 міс. Незважаючи на істотні переваги, пов'язані з ефективністю доцетаксел-вмісного режиму, цій схемі властива значна токсичність: частота фебрильних нейтропеній становить 53%. Слід зазначити, що застосування класичних терапевтичних комбінацій завжди супроводжується значною кількістю побічних проявів різного ступеня вираженості. Еметогенна токсичність спостерігається у 70% хворих, мукозити – у 60%, флєбіти при застосуванні інфузій 5-фторурацилу мають місце у 30% пацієнтів, а при застосуванні доцетакселу в комбінації з цисплатином та 5-фторурацилом у 30% хворих спостерігається сенсорна нейропатія.

Підвищити ефективність паліативної цитостатичної терапії намагалися шляхом додавання таргетних препаратів до класичних терапевтичних комбінацій. Результати проведених клінічних досліджень щодо застосування лапатинібу, ерлотинібу, еверолімусу, бевацизумабу не довели значних переваг щодо ефективності застосування цих препаратів у комбінації з цитостатиками для лікування хворих на поширений РОГШ [3]. Єдиним таргетним препаратом, схваленим Управлінням з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів (FDA) для лікування хворих на поширений РОГШ, є цетуксимаб. Цей препарат також включено в деякі клінічні протоколи та рекомендації з лікування поширеного РОГШ [6].

Сьогодні основною проблемою паліативної терапії таких пацієнтів є відносно низька ефективність та висока токсичність. У зв'язку з цим Американське товариство клінічної онкології (ASCO) визначило когорту пацієнтів з поширеними формами РОГШ як популяцію з незадоволеними потребами щодо ефективності паліативної терапії та якості життя.

З розвитком онкоімунології та застосуванням спочатку в рамках досліджень, а згодом у клінічній практиці препаратів – блокаторів ключових молекул – з'явилась перспектива істотного підвищення ефективності паліативної терапії у хворих на РОГШ [7, 8]. Онкоімунологічні препарати вважали терапією майбутнього. Результати клінічних досліджень були надто обнадійливими, але застосування цих препаратів у клінічній практиці зіткнулося з певними труднощами, такими як молекуло-біологічні особливості пухлин, нетипові для цитостатиків побічні прояви та висока вартість лікування. Для застосування онкоімунологічних препаратів необхідна експресія певних ключових молекул

на пухлинних клітинах, таких як PD-L1, PD-L2 та ін. Однак не у всіх хворих пухлини експресують ці молекули, і в різних пухлин рівень експресії неоднаковий. Наприклад, тільки близько 50% пухлин хворих на РОГШ вважаються позитивними за експресією маркера PD-L1 (позитивно вважається експресія цієї ключової молекули не менше ніж на 25% пухлинних клітин). Крім того, для лікування значної частини хворих застосовувати онкоімунологічні препарати не можна через токсичні прояви терапії [9], які є нетиповими для класичної цитостатичної терапії. Лікування ускладнюється аутоімунними процесами, пульмонітами, полісерозитами, бронхоспастичними проявами та висипаннями на шкірі. Хворі потребують імуносупресивної терапії супроводу та часто припиняють протипухлинну терапію через неконтрольовану імунологічну токсичність. Крім цього, не можна не брати до уваги «фінансову токсичність», адже вартість онкоімунологічних препаратів є надто високою навіть для пацієнтів у розвинених країнах [10].

Через перелічені вище причини, незважаючи на розвиток протипухлинної терапії та певні успіхи, досягнуті завдяки впровадженню сучасних методів лікування, класичні терапевтичні опції дотепер відіграють ключову роль у лікуванні хворих на РОГШ. Враховуючи те, що в більшості випадків пацієнти цієї групи є невиліковними, основними завданнями паліативної терапії є полегшення клінічних симптомів і подовження життя хворих. Сучасною модифікацією класичної цитостатичної терапії хворих із поширеними пухлинами органів голови і шиї є застосування цитостатичних препаратів у монорежимі, часто з щотижневим введенням або пероральним застосуванням [3]. Це дає змогу контролювати клінічні прояви захворювання протягом певного часу та не призводить до погіршення загального стану хворого, зокрема не викликає токсичних проявів, таких як фебрильна нейтропенія, мукозити та блювання.

Основними варіантами модифікації класичних терапевтичних опцій є застосування щотижневого режиму введення препаратів і включення до схем терапії пероральних цитостатиків.

Щотижнє введення цитостатиків у монорежимі набуло популярності завдяки помірній токсичності та ефективності, яку можна порівняти з ефективністю комбінацій хіміопрепаратів у схемах поліхіміотерапії. При щотижневому введенні сумарна доза препарату на курс є вищою, ніж при традиційному введенні один раз на 3-4 тижні, таким чином досягається еквівалентна, а іноді й вища терапевтична ефективність. Завдяки меншому дозовому навантаженню на одне введення переносимість терапії є кращою порівняно з класичними режимами введення в межах 21-28-денних циклів. При щотижневому режимі найчастіше застосовують паклітаксел у монотерапії 80 мг/м² [3, 5]. Проводилися також дослідження щодо використання паклітакселу в щотижневому режимі для лікування хворих на поширений РОГШ, резистентний до терапії платиновмісними препаратами. Введення проводили по 80 мг/м² один раз на тиждень упродовж 6 тижнів із перервою тривалістю 15-21 день залежно від показників периферичної крові. Ефективність



Ю.О. Тимовська

терапії – 45% випадків часткової регресії та 15% – стабілізації. Медіана безрецидивної виживаності – 6,5 міс. Токсичність терапії – побічні прояви: у 37% хворих – у вигляді лейкопенії 1-2 ступеня та 6% – периферичної нейропатії 1-2 ступеня [11].

У щотижневому режимі у лікуванні хворих на поширений РОГШ можна застосовувати не тільки паклітаксел, а й доцетаксел 40 мг/м², метотрексат 50 мг/м², гемцитабін 1000 мг/м² [12, 13].

На протипухлинному режимі введення цитостатиків у монорежимі у лікуванні хворих на поширений РОГШ можна використовувати пероральні форми цитостатиків у метронному режимі або у щоденному застосуванні [14]. Термін «метронний» походить від назви приладу метроном, який використовується для визначення темпу шляхом точного відліку тривалості музичного метру. Суть метронної терапії полягає в регулярному надходженні хіміопрепарату до організму людини з підтриманням низької, але постійної його концентрації в крові. Для цього найбільше підходять пероральні форми цитостатиків.

Першою серед успішно застосованих пероральних форм хіміопрепарату у хворих на РОГШ була таблетована форма антиметаболіту, похідного фторпіримідинів. Ефективність ін'єкційної форми 5-фторурацилу у лікуванні таких хворих є давно доведеною. Інфузії 5-фторурацилу застосовують у монорежимі та у комбінації з препаратами платини [2]. Саме враховуючи переваги таблетованих форм, а також доведену ефективність ін'єкційних форм фторпіримідинів у лікуванні хворих на РОГШ, в 1980-1990-х рр. почали вивчення використання таблетованих форм з метою визначення ефективності та токсичності лікування хворих на поширений РОГШ [15, 16]. Одне з перших досліджень, де вивчали використання тегафуру у лікуванні хворих на рецидивуючий РОГШ, проведене в Японії Tanaka та співавт. [15]. Пацієнтам із рецидивуючим РОГШ, які до цього отримували паліативну медичну допомогу як терапію другої лінії, проводили курси лікування тегафуrom. У 43% із них спостерігалася позитивна динаміка на фоні лікування, у 19% мала місце часткова регресія, в 19% – повна регресія, а в 5% – стабілізація пухлинного процесу.

Результатами, отриманими в клінічних дослідженнях, встановлено ефективність терапії **тегафуrom**, капецитабіном та препаратом TS-1. До складу TS-1 входять 3 діючі речовини: **тегафур**, який після абсорбції трансформується у протипухлинний засіб 5-фторурацил (5-ФУ); гімерацил – інгібітор дигідропіримідиндегідрогенази (ДПД), який запобігає деградації 5-ФУ в організмі, та отерацил – інгібітор оротатфосфорибозилтрансферази (ОФРТ), який зменшує активність 5-ФУ в нормальній слизовій оболонці шлунково-кишкового тракту.

Продовження на стор. 6.

Деескалація паліативної терапії у хворих на поширений рак органів голови та шиї: монохіміотерапія, щотижневий режим введення та пероральні форми цитостатиків

Продовження. Початок на стор. 5.

Згодом були проведені дослідження щодо визначення ефективності тегафуру як радіомодифікатора у лікуванні хворих на поширений рак гортані. Дослідники встановили зростання безрецидивної та загальної виживаності пацієнтів, яких лікували тегафуром, порівняно з тими хворими, які отримували лише променеви терапію [16].

Були проведені дослідження, в яких визначали ефективність застосування інших таблетованих форм фторпіримідинів, таких як капецитабін та TS-1 [17, 18] у лікуванні хворих на поширений рецидивуючий РОГШ. За результатами цих досліджень встановлено задовільну переносимість терапії та ефективність їх застосування, яку можна порівняти з ефективністю таксанів у монорежимі.

Слід зазначити, що таблетовані форми фторпіримідинів мають певні фармакологічні відмінності відповідно до інструкцій для медичного застосування лікарських засобів, що містять капецитабін і тегафур (табл.).

Зараз триває клінічне дослідження «Метронічна хіміотерапія тегафуром/урацилом хворих з плоскоклітинною карциною голови і шиї» (III-IVB стадії) (ClinicalTrials.gov; Ідентифікатор: NCT00855881), предметом якого є дослідження ефективності тегафуру/урацилу як паліативної терапії у хворих на поширений рецидивуючий РОГШ. Набір пацієнтів для участі в цьому дослідженні розпочався у грудні 2008 р. В Маскау Memorial Hospital (Тайпей, Тайвань) хворим призначають платиновмісну хіміотерапію як першу

Властивості	Капецитабін	Тевафур
Метаболізм	У тканині пухлини, а також у здорових тканинах організму	У печінці і локально у тканині пухлини
Механізм протипухлинної дії	Пригнічує синтез ДНК та РНК пухлинних клітин	Пригнічує синтез ДНК та РНК пухлинних клітин
Період напіввиведення	0,85-3,23 год	12 год
Біодоступність	100%	100%. Утрічі перевищує біодоступність фторурацилу
Ліпофільність	Дані відсутні	Висока ліпофільність (у 250 разів перевищує ліпофільність фторурацилу)
Проникнення через ГЕБ	Дані відсутні	+
Стаціонар/амбулаторний прийом	Амбулаторний прийом	Амбулаторний прийом
Коридор безпеки	Властива кумуляція	Широкий
Виведення	Нирки – 95,4% ШКТ – 2,6%	Нирки – 99% ШКТ – 0,8%

лінію, за наявності позитивного ефекту їх переводять на монотерапію тегафуром/урацилом упродовж одного року. Первинним очікуваним результатом є збільшення показників 2-річної безрецидивної виживаності пацієнтів.

В Японії тегафур широко використовують у лікуванні хворих на РОГШ не лише в паліативному режимі, а й в ад'ювантному. Пацієнтам із РОГШ II стадії після оперативного втручання і/або променевої терапії призначають тегафур по 400 мг щодня впродовж одного року. У цьому разі відмічають зростання показників 3-річної безрецидивної виживаності хворих до 60% [19, 20].

У нашій клінічній практиці ми використовуємо тегафур у монорежимі (1200 мг щодня з 1-го по 28-й дні циклу, з наступною перервою 14 днів) при лікуванні хворих літнього віку на поширений та/або рецидивуючий РОГШ. Це дає змогу уникнути погіршення загального стану пацієнтів, зменшити клінічні прояви основного захворювання та контролювати його прояви протягом певного часу.

Підбиваючи підсумки, зазначимо, що ера ескалації паліативної терапії невеличких пацієнтів із поширеними формами раку відходить у минуле. Встановлено, що додавання препаратів у схеми із формуванням дуплексів і триплексів (таких як доцетаксел, цисплатин, 5-фторурацил) призводить тільки до підвищення токсичності і погіршення загального стану хворих. Монотерапія цитостатиками є хоч і не новою, але зручною й ефективною терапевтичною опцією в паліативному лікуванні. Застосування препаратів у монорежимі при щотижневому та пероральному введенні забезпечує ефективний контроль над захворюванням у третини хворих без погіршення їх загального стану та зниження показників безрецидивної виживаності.

Література

- Jemal A., Bray F., Center M.M., Ferlay J., Ward E., Forman D. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin 2011; 61(2): 69-90.
- Licitra L., Felip E. ESMO Guidelines Working Group. Squamous cell carcinoma of the head and neck: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol, 2009, vol. 20 Suppl 4 (pg. 121-122).
- Vermorken J.B., Specenier P. Optimal treatment for recurrent/metastatic head and neck cancer. Ann Oncol (2010) 21 (suppl 7): vii252-vii261.
- Ritter M., corresponding author Teudt I.U., Meyer J.E. et al. Second-line treatment of recurrent HNSCC: tumor debulking in combination with high-dose-rate brachytherapy and a simultaneous cetuximab-paclitaxel protocol. Radiat Oncol. 2016; 11: 6. P 2-11.
- Dimitrios A. Colevas Chemotherapy Options for Patients With Metastatic or Recurrent Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck JCO VOLUME24 NUMBER17 JUNE10 2006 2644-2652.
- Specenier P., Vermorken J.B. Cetuximab: its unique place in head and neck cancer treatment. Biologics. 2013; 7: 77-90.
- Chervin C.S., Brockstein B. Current clinical immunotherapeutic approaches for head and neck cancer. F1000Research 2016, 5, P 1-8.
- Economopoulou P., Perisanidis C., Evaggelos I. Giotakis and Psyrri-corresponding A. The emerging role of immunotherapy in head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC): anti-tumor immunity and clinical applications. Ann Transl Med. 2016 May; 4(9): 173.
- Naidoo J., Page D.B., Li B.T., Connell L.C., Schindler K., Lacouture M.E., Postow M.A., Wolchok J.D. Toxicities of the Anti-PD-1 and Anti-PD-L1 Immune Checkpoint Antibodies. Ann Oncol. 2015; 26(12): 2375-2391.
- Yousuf Zafar S., MD, MHS1 and Amy P. Abernethy Financial Toxicity, Part I: A New Name for a Growing Problem. Oncology (Williston Park). 2013 Feb; 27(2): 80-149.
- Tahara M., Minami H., Hasegawa Y. et al. Weekly paclitaxel in patients with recurrent or metastatic head and neck cancer. Cancer Chemother Pharmacol. 2011 Sep; 68(3): 769-76.
- Hitt R., Amador M.L., Quintela-Fandino M. Weekly docetaxel in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. Cancer. 2006 Jan 1; 106(1): 106-11.
- Woods R.L., Fox R.M. and Tattersal M.H. Methotrexate treatment of squamous-cell head and neck cancers: dose-response evaluation. Br Med J (Clin Res Ed). 1981 Feb 21; 282(6264): 600-602.
- De Felice F., Musio D., Tombolini V. Head and neck cancer: metronomic chemotherapy. BMC Cancer. 2015; 15: 677.
- Tanaka J., Inuyama Y., Fujii M. et al. Clinical trials on UFT in the treatment of head and neck cancer. Auris Nasus Larynx. 12: S261-S266, 1985.
- Takahashi H., Yao K., Sawaki S. et al. Investigation of UFT and radiation combination therapy of head and neck cancer-mainly in laryngeal cancer. Gan To Kagaku Ryoho 17: 2037-2042, 1990.
- Martinez-Trufero J., Isla D., Adansa J.C. et al. Phase II study of capecitabine as palliative treatment for patients with squamous head and neck cancer with locoregional and/or metastatic relapse after previous platinum-based treatment: final results of Spanish Head and Neck Cancer Group. J Clin Oncol, 2009, vol. 27 15 Suppl 312s.
- Park S., Lee S., Park J. et al. Phase II study of oral S-1 in pretreated patients with recurrent or metastatic head and neck cancer. J Clin Oncol, 2008, vol. 26 15 Suppl 692s.
- Japan Society for Head and Neck Cancer (2013): Practice guideline in head and neck cancer (Japanese version), 13th edition: Kanehara.
- Tsukuda M., Miyake H. (2000) Maintenance Chemotherapy With UFT for Head and Neck Carcinoma. ONCOLOGY14: 93-95.

Клінічний випадок

Хвора Л.Я., 79 років, ECOG – 1 (a/к7263/15). У 2013 р. отримувала лікування з приводу раку слизової правої щочки (ПГЗ № 16407-8: плоскоклітинний рак) стадія III T2N2M0. Пацієнтці проведено повний курс променевої терапії в дозі 60 Гр на ділянку первинної пухлини та шляхи регіонарного лімфовідтоку. Через 14 міс діагностований рецидив пухлини на слизовій правої щочки. Хвора була оглянута терапевтом, хірургом, хіміотерапевтом, і рішенням мультидисциплінарного консилиуму їй було рекомендовано проведення курсів ПХТ класичними терапевтичними опціями – карбоплатин та 5-фторурацил в/в крапельно з редукцією дози на 25%. Після 2 курсів терапії у хворой спостерігався стійкий мієлодепресивний синдром середнього ступеня тяжкості та синдром астенизації середнього ступеня тяжкості. Пацієнтка та її родичі категорично відмовилися від подальшого проведення курсів поліхіміотерапії. Після гемостимулюючої, дезінтоксикаційної терапії та нормалізації показників периферичної крові її загальний стан покращився. Повторно постало питання про протипухлинну терапію. У зв'язку з тим, що хвора отримала повний курс променевої терапії, подальша радіотерапія була протипоказана. Від класичної ПХТ хвора відмовлялась. Було рекомендовано

монотерапію тегафуром по 400 мг перорально тричі на день, 21-денними курсами, з наступною перервою 14 днів (враховуючи вік хворой). Після другого курсу терапії пухлина на слизовій правої щочки значно зменшилась, після 4 курсів терапії спостерігалася повна регресія. З побічних проявів – нудота легкого ступеня та астеничний синдром легкого ступеня. Тривалість курсів терапії було зменшено до 14 днів. Повна регресія пухлинного процесу спостерігалася впродовж 11 міс. Після цього встановлено прогресування пухлинного процесу у вигляді метастазів у підщелепні лімфатичні вузли. Пацієнтці було збільшено тривалість курсу монотерапії тегафуром до 28 днів (за відсутності інших пероральних терапевтичних опцій). Упродовж 3 курсів терапії відзначалася стабілізація пухлинного процесу. Потім метастатичні лімфатичні вузли почали збільшуватися. Слід зазначити, що на слизовій оболонці рецидиву пухлини не було. Хворой було рекомендовано етопозид по 50 мг щодня як варіант «терапії відчаю». Таблетована форма цього препарату в Україні не зареєстрована, його придбали в Німеччині (куди хвора переїхала для подальшого лікування). Тривалість відповіді на терапію етопозидом становила 4 міс. Після цього хвора померла від ерозивної кровотечі.



Рецидив раку слизової оболонки правої щочки до початку лікування



Рецидив раку слизової оболонки правої щочки після курсів ПХТ (карбоплатин + 5-фторурацил)



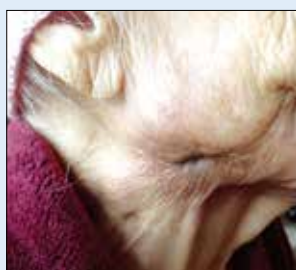
Часткова регресія пухлини слизової оболонки правої щочки після 2 курсів монотерапії тегафуром



Регресія пухлини слизової оболонки правої щочки через 1 рік після монотерапії тегафуром



Прогресування пухлинного процесу. Метастаз у регіонарному лімфатичному вузлі



Часткова регресія метастазу в регіонарному лімфатичному вузлі на фоні подовжених до 28 днів курсів монотерапії тегафуром



Прогресування пухлинного процесу. Ріст метастатично уражених регіонарних лімфатичних вузлів