



ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России

Лекарственное лечение опухолей головы и шеи

Е. В. Ткаченко



Злокачественные новообразования головы и шеи

Группа ОГШ включает целый ряд заболеваний, большинство из которых представлены опухолями эпителиального происхождения: плоскоклеточным раком и его гистологическими вариантам и составляют более 85% всех ЗНГШ

Другие: опухоли щитовидной железы, рак кожи, меланомы, саркомы,...



Злокачественные новообразования головы и шеи

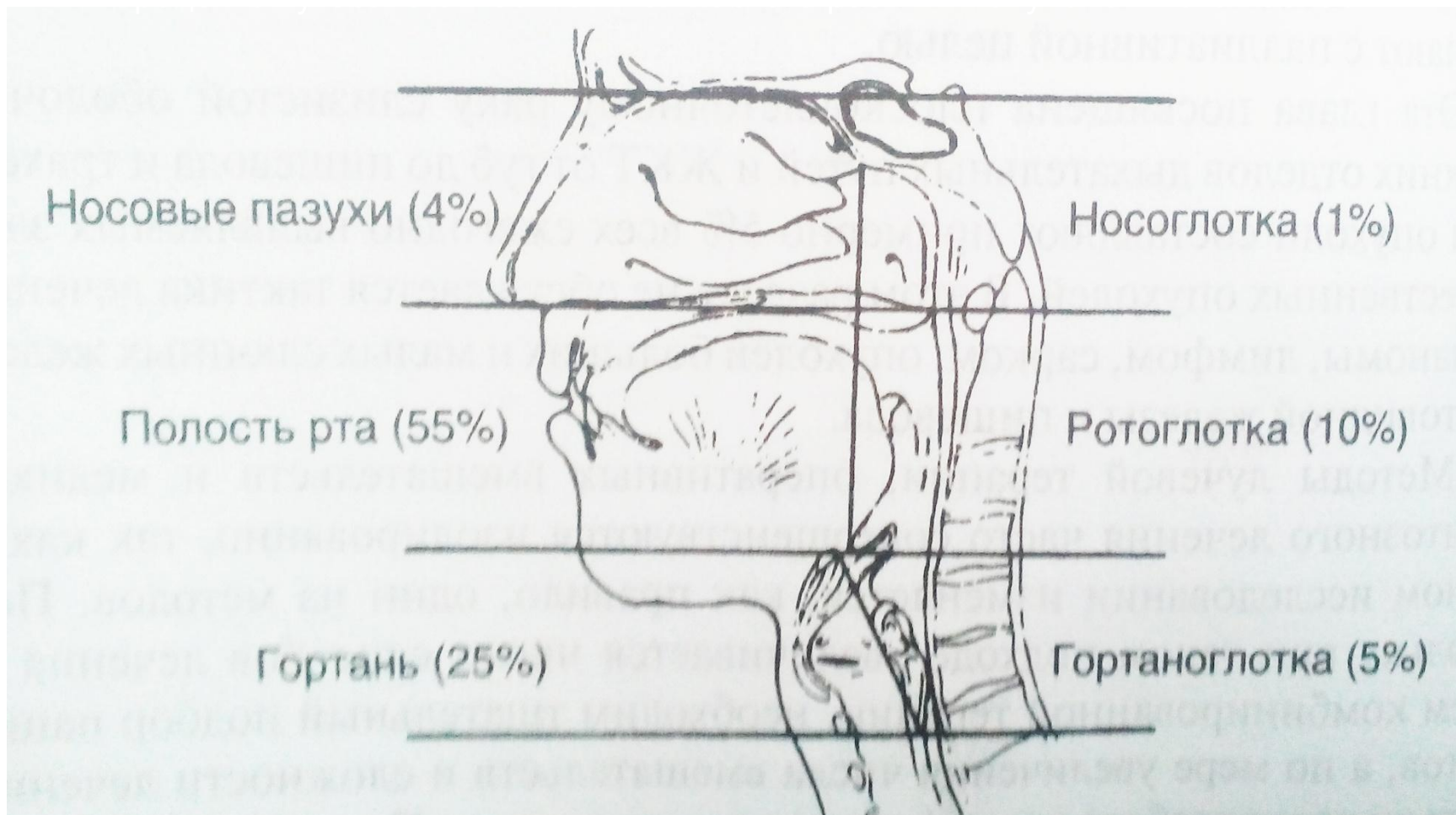
- Большинство больных старше 60 лет
- Заболеваемость увеличивается с возрастом
- Соотношение мужчины/женщины: 2.5 * 1



К факторам риска относятся курение и злоупотребление алкоголем, однако их отсутствие не исключает риска развития опухоли



Анатомические области головы и шеи





Злокачественные новообразования головы и шеи

характерны острые и хронические косметические и функциональные дефекты, психологические осложнения

ЗНГШ являются одними из самых грозных заболеваний с высокой частотой осложнений и летальных исходов





Злокачественные новообразования головы и шеи

Плоскоклеточный рак в области головы и шеи характерен локально - агрессивным течением, умеренным риском метастазирования в регионарные л/у и малым – в отдаленные органы

Исключение: для рака носоглотки, гортаноглотки, гортани, корня языка на момент возникновения первичной симптоматики характерно распространение в регионарные л/у



Выживаемость

- Без лечения пациенты обычно умирают через 3-4 года после установления диагноза
- 5-летняя выживаемость – 58%
- При III стадии 3 – 5 летняя выживаемость составляет 25 - 60%
- При IV стадии не превышает 10 – 30%



Злокачественные новообразования опухолей головаы и шеи

При локализации опухоли в других областях: околоносовых пазухах, небольших опухолях голосовых складок – невысокий риск регионарного распространения заболевания

Mts - е поражение легких, костной ткани и печени на момент появления первичной клинической симптоматики встречается крайне редко

Метастазирование более характерно для опухолей с высокой стадией N, чем для поздних стадий T первичной опухоли



Выбор лечения

- Хирургическое лечение
- Лучевая терапия (ранний процесс)
- Химиолучевая терапия
(местнораспространенный процесс)
- Химиотерапия
(рецидив, метастатическое поражение)
- Симптоматическое лечение



Лечение ЗНГШ

В большинстве случаев пациенты на поздних стадиях ЗНГШ при отсутствии признаков отдаленного метастазирования считаются курабельными

При неэффективности терапии спасения (хирургическое лечение, лучевая терапия) назначается паллиативное лечение (лечение болевого с-ма, дисфагии с недостаточностью питания, длительно незаживающие тканевые дефекты, психосоциальные нарушения)



Лечение ЗНГШ

ХТ лечение пациентов с рецидивирующими или mts-ми ЗНГШ осуществляется с переменным успехом

Несмотря на хороший ответ на ХТ, особенно у ранее нелеченых больных, время до прогрессирования составляет всего 2 – 4 мес, а медиана продолжительности жизни – 6 - 9 мес

ХТ не способствует увеличению выживаемости пациентов, однако в случае положительного терапевтического ответа может значительно увеличить или сохранить на прежнем уровне качество жизни больных



Роль ХТ в лечении опухолей головы и шеи различна

- Она часто является паллиативным методом лечения пациентов с местным рецидивом или отдаленными метастазами
- Достоинства ХТ всегда следует соотносить с ожидаемыми побочными эффектами, которые иногда нивелируют результат терапии
- Соблюдение баланса этих эффектов – основная задача лечения опухолей





Роль ХТ в лечении опухолей головы и шеи

- При лечении первичных местнораспространенных опухолевых процессов в виде нескольких курсов индукционной (неoadьювантной) ПХТ перед облучением или перед хирургическим лечением
- Одновременное (сочетанное) ХЛ лечение
- Последовательное ХЛ лечение (несколько курсов индукционной ПХТ с последующей одновременной ХЛТ)





Прогностические факторы эффективности ХТ

Относительно высокая частота
положительного терапевтического эффекта
наблюдается при:

- удовлетворительном состоянии пациентов
- ВЭБ (вирус Эпштейн-Барра) или ВПЧ (вирус папилломы человека) – ассоциированных опухолях
- отсутствии лучевой или химиотерапии в анамнезе



Прогностические факторы эффективности ХТ

Эффективность лечения пациентов с опухолями, ранее подвергавшихся хирургическому вмешательству или ЛТ (или комбинации этих методов), чаще ниже, чем пациентов, начавших с ХТ

Резистентность к ХТ и быстрый Rec после ЛТ – неблагоприятные прогностические факторы

Результаты лечения висцеральных и легочных mts самые плохие



Прогностические факторы эффективности ХТ

Благоприятные	Неблагоприятные
Стадия III	Стадия IV
Метастазы отсутствуют	Метастазы в легких
Статус по шк ECOG 0-1 По шк Карновского 70 и более	Статус по шк ECOG 2-3 По шк Карновского 60 или менее
Нет потери массы тела	Потеря массы тела
Нормальная функция иммунной системы	Нарушение реакций гиперчувствительности замедленного типа
Предшествующее хирургическое лечение	Предшествующая ЛТ
Длительная ремиссия	Короткая ремиссия
ХТ ранее не применяли	ХТ уже применяли
Комбинированная ХТ	МХТ
Низкодифференцированная опухоль	Высоккодифференцированная опухоль
Опухоль располагается в носоглотке	Другая локализация
Возраст < 70 лет	Возраст >70 лет



Эффективность различных препаратов в монорежиме при лечении рака головы и шеи

Препарат	Эффективность, %
Метотрексат	10 - 50
Цисплатин	9 - 40
Карбоплатин	22
Паклитаксел	40
Доцетаксел	34
Фторурацил	17
Блеомицин	21
Ифосфамид	23
Винорелбин	20
Иринотекан	21
Цетуксимаб	12
Гефитиниб	10
Гемцитабин	13
Капецитабин	23
Пеметрексед	26
Доксорубицин	39



Монохимиотерапия ОГШ

- Когда возможно только паллиативное лечение у ослабленных больных



При
одновременном
проведении ХТ с
ЛТ



Комбинированная ХТ

Основной принцип комбинированной ХТ – сочетание препаратов с различными механизмами действия и спектрами токсических эффектов

У больных в хорошем общем состоянии ПХТ увеличивает медиану продолжительности жизни до 9 – 10 мес



Комбинированные режимы ХТ

характеризуются достаточно высокими показателями частоты терапевтического эффекта и времени до прогрессирования

Однако они являются более токсичными и не характеризуются увеличением показателей выживаемости пациентов



Показания к проведению комбинированных режимов ХТ



Таким образом,
комбинированные
режимы ХТ показаны
пациентам с
удовлетворительным
общим состоянием при
наличии угрожающих
форм онкопроцесса, т.к. в
этих случаях необходимо
в минимальные сроки
добиться положительного
терапевтического
эффекта



Эффективность комбинированной химиотерапии при лечении рака головы и шеи

Препарат	Эффективность, %
Цисплатин + Фторурацил	25 - 40
Карбоплатин + Фторурацил	26
Цисплатин + Паклитаксел	28 - 35
Цисплатин + Доцетаксел	42
Цисплатин + Цетуксимаб	26
Метотрексат + Блеомицин + Цисплатин	48
Паклитаксел + Ифосфамид + Карбоплатин	55
Гемцитабин + Паклитаксел	41



Новые противоопухолевые препараты

В настоящее время подавляющее большинство новых лекарственных агентов, появляющихся в арсенале врачей-химиотерапевтов, относится к группе таргетных противоопухолевых средств

Принцип действия таргетных препаратов заключается в блокировании ключевой мишени того или иного пути передачи сигнала в опухолевой клетке

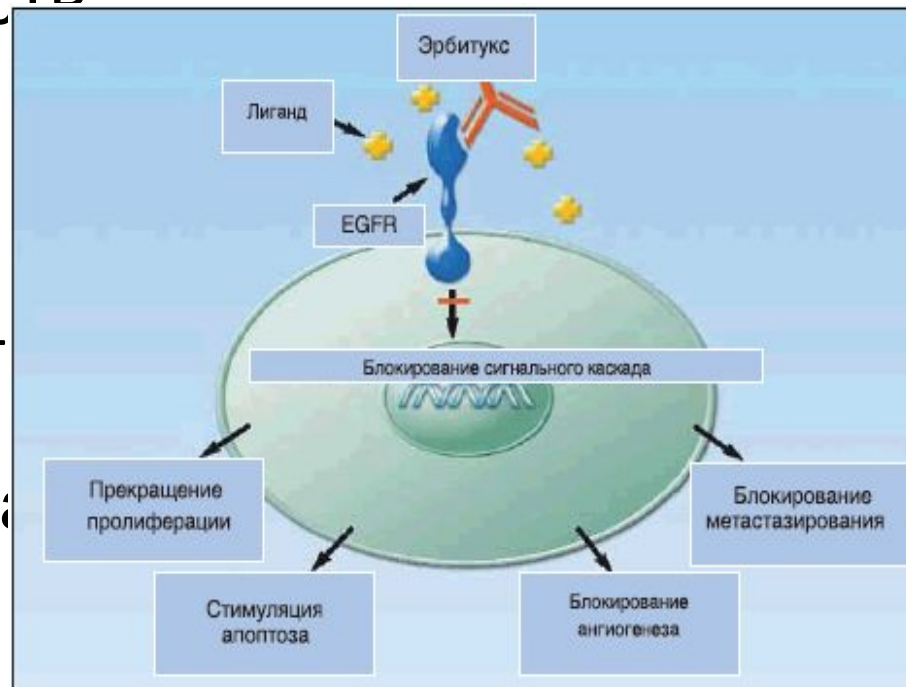


Рис. 1. Механизм действия Эрбитукса



Таргетная терапия ОГШ

В последние годы проводятся многочисленные клинические исследования, посвященные изучению эффективности химиотерапевтических и таргетных средств в качестве компонентов паллиативной и индукционной терапии, а также в сочетании с лучевой терапией



Таргетная терапия ОГШ

Из таргетных препаратов для лечения ОГШ в настоящее время в клиническую практику вошли следующие препараты:

* Эрбитукс (цетуксимаб)

Рекомбинантное гуманизированное АТ к рецептору Erb-1 (HER1)

EGF

Зарегистрирован в РФ. Входит в перечень ЖНВЛП.

Показания:

- местнораспространенный плоскоклеточный РГШ в комбинации с ЛТ;
- рецидивирующий или mts-й плоскоклеточный РГШ в случае неэффективности предшествующей ХТ на основе препаратов платины



Таргетная терапия ОГШ

* Пембролизумаб (Китруда)

Человеческое моноклональное антитело, селективно блокирующее взаимодействие между PD-1 и его лигандами PD-L1 и PD-L2. Пембролизумаб является IgG4 каппа с молекулярной массой около 149 кДа
Зарегистрирован в РФ. Не входит в список ЖНВЛП

* Ниволумаб (Опдиво)

Человеческое моноклональное антитело — IgG₄ с приблизительной молекулярной массой 146 кДа
Зарегистрирован в РФ. Не входит в перечень ЖНВЛП



«Золотой стандарт»

На сегодняшний день «золотым стандартом» при лечении плоскоклеточного РГШ стала комбинация препаратов: эрбитукса, цисплатина и фторурацила

Использование этой комбинации увеличивает количество ПР и ЧР, продолжительность жизни больных с рецидивами и отдаленными mts РГШ

«При плоскоклеточном РГШ таргетные препараты стали признанным компонентом комбинированной ХТ и ЛТ, улучшая результаты лечения, не меняя, однако, кардинально исход заболевания»



Осложнения ХТ



- *Побочные действия свойственны всем видам противоопухолевого лечения, даже если оно проводится по современным стандартам*
- У пациентов с опухолями головы дополнительно существует множество факторов риска развития осложнений
- К факторам риска относят возраст более 65 лет, неполноценное питание, предшествующую агрессивную ХТ, наличие открытых ран, ХОБЛ, низкий уровень гемоглобина



Осложнения ХТ и таргетной терапии



- Тошнота, рвота, диарея, стоматит
- Акнеподобная сыпь
- Угнетение функции костного мозга
- Артериальная тромбоэмболия



Оценка состояния пациента

- 1) Оценить распространенность заболевания
- 2) Определить цели лечения
- 3) Оценить способность больного самостоятельно пить и питаться
- 4) Оценить функцию костного мозга (хр алкоголизм, недостаточное питание и потеря массы тела ведут к развитию дефицита фолиевой к-ты и снижению резерва костного мозга)
- 5) Оценить функциональные резервы легких (злоупотребление табаком, склонность к аспирации вследствие нарушения глотания, секреции желез дыхательных путей, приводят к развитию респираторных расстройств, к необходимости кормления больных через назогастральный зонд или гастростому, трахеостомию)





Оценка состояния пациента

- 6) Оценить функцию почек, печени (цирроз, обусловленный алкоголизмом или вирусными гепатитами, может осложнить лечение, снижая эффективность форсированной гидратации. А использование диуретиков может усугублять электролитные нарушения, связанные с лечением)
- 7) Оценка вегетативно-трофических нарушений (нейропатии периферических и вегетативных нервов – частое осложнение диабета или алкоголизма. При использовании цисплатина необходима первоначальная оценка роста волос)
- 8) Оценить фертильность пациента/ки (все ХТ препараты нарушают детородную функцию, временно или постоянно)
- 9) Прием других лекарств (тошнота, рвота, анорексия, дисфагия часто приводят к значительной дегидратации и потере массы тела, стимулируя развитие гипотензии. Использование ГКК, нерегулярное питание снижают эффективность контроля концентрации глюкозы в плазме крови)



«Каждый больной уникален, и почти никогда не бывает так, чтобы течение болезни было «среднестатистическим» или известным наперед

Сложность и непредсказуемость онкологических болезней делают их лечение высоким искусством, требующим взвешенного использования знаний, опыта и здравого смысла»



ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России

Благодарю за внимание

Вопросы?