

В.В. ПАЛАМАРЧУК

ЗАСТОСУВАННЯ ТАРГЕТНОГО ПРЕПАРАТА У ХВОРОЇ НА РАК РОТОВОЇ ЧАСТИНИ ГЛОТКИ

*ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка АМН України»
(дир. – чл.-кор. АМН України, проф. Д.І. Заболотний)*

В Європі кожний рік діагностується майже 140 випадків раку голови та шиї (РГШ) і реєструється 65 тис. летальних наслідків від цього злоякісного новоутворення. Майже 40% пацієнтів з РГШ мають рецидивну і/або метастатичну плоскоклітинну форму захворювання (ПКРГШ) (Vores et al., 1993). Рак голови і шиї займає 6-е місце в структурі онкологічної захворюваності і включає ураження язика, ротової порожнини, слинних залоз, глотки, гортані, навколосових пазух та інші ділянки в області голови і шиї. Не дивлячись на досягнення в хіміотерапії і хірургії, хворі з РГШ погано піддаються лікуванню, бо більшість з них звертається по допомогу на пізніх стадіях процесу (Leon et al., 2005).

Обстежуваним, які не підлягають хірургічному втручання, звичайно пропонується хіміотерапія як лікування першої лінії. На сьогоднішній день використовується багато препаратів, які продемонстрували активність в режимах монокіміотерапії з рівнем об'єктивної відповіді майже 15%, а саме: цисплатин, карбоплатин, метотрексат, 5-фторурацил, блеоміцин, таксани. До цього часу найбільш часто призначалась комбінація цисплатину з 5-фторурацилом або таксанами, яка забезпечувала рівень об'єктивних відповідей від 30 до 40% (Coben et al., 2004). Проте медіана виживання не покращувалась в порівнянні із застосуванням монорежимів і залишалась на рівні від 6 до 9 міс, а прояви токсичності, які пов'язані з використанням цисплатину обмежували можливість призначення більш високих його доз (Bernier et al, 2005).

З точки зору обмежених можливостей лікування, ці категорії пацієнтів з ПКРГШ

давно потребували більш сучасних хіміотерапевтичних засобів, але за останні 25 років не з'явилося комбінацій хіміопрепаратів, які б покращували медіану їх виживання. Стандартних терапевтичних підходів до лікування хворих з рецидивним і/або метастатичним ПКРГШ з прогресуванням не було. Багато з таких пацієнтів, часто знаходячись в достатньо тяжкому стані після попереднього лікування, отримували лише підтримуючу симптоматичну терапію (Pivot et al., 2005).

Були проведені великі рандомізовані міжнародні клінічні дослідження з оцінки ефективності додавання цетуксимаба в схеми лікування осіб, що мали рецидивний і/або метастатичний ПКРГШ. Основні досягнення при додаванні цетуксимаба до поліхіміотерапії з використанням цисплатина і 5-фторурацила були продемонстровані в Європейському дослідженні EXTREME III фази: цетуксимаб (Ербітукс) в комбінації з цисплатином або карбоплатном і 5-фторурацилом при лікуванні 1-ї лінії хворих з рецидивним і/або метастатичним ПКРГШ. В дослідження були включені 442 пацієнти для проведення поліхіміотерапії з використанням цисплатина або карбоплатина і 5-фторурацила з додаванням цетуксимаба або без нього. Основним результатом цієї роботи стало те, що медіана виживання була значно більшою у тих обстежуваних, у яких використовувалась схема лікування цетуксимабом і поліхіміотерапія, ніж у осіб, у яких застосовувалась лише поліхіміотерапія (10,1 і 7,4 міс, відповідно). Додавання цетуксимаба до стандартної схеми поліхіміотерапії забезпечило збільшення медіани виживання без прогресування майже в 2 рази

(5,6 проти 3,3 міс). Аналіз безпечності показав, що додавання цетуксимаба не викликало зростання кількості характерних побічних ефектів, які присутні у стандартній поліхіміотерапії: цисплатин + 5-фторурацил. Повторне введення в схему препаратів платини не давало додаткового ефекту в порівнянні з монотерапією цетуксимабом (Gibson et al., 2005).

В дослідженні EXTREME також визначався вплив лікування на якість життя з використанням двох анкет (QLQ-C30 і QLQ-H&N35), розроблених Європейською організацією по вивченню і лікуванню хворих на рак (EORTC). Анкета QLQ-C30 дозволяє проводити оцінку якості життя онкологічних пацієнтів з різними локалізаціями злоякісного процесу, а QLQ-H&N35 створена спеціально для хворих на рак голови і шиї. Аналіз заповнених анкет показав, що додавання ербітукса до хіміотерапії у більшості випадків супроводжувалося клінічно значною користю для пацієнтів, а переносимість препаратів при цьому не змінювалася. Крім того, за даними анкети QLQ-H&N35, у осіб, котрі отримували ербітукс, відмічалася значне покращання якості життя за такими параметрами, як “біль” і “ковтання”.

В наш час багато фундаментальних робіт направлено на пошук нових раціональних підходів до протипухлинної терапії. Розуміння молекулярних механізмів, які відповідають за мітогенну активність трансформованих клітин, відкриває нові шляхи контролювання пухлинного росту. Особливо активно в останні роки в якості нової протипухлинної мішені вивчається рецептор епідермального фактора росту (EGFR) (Grandis et al., 1998). EGFR – трансмембранний глікопротеїн, що відноситься до родини рецепторів епідермального фактора росту і має тирозинкіназну активність. EGFR (або HER1) експресується на поверхні як нормальних, так і трансформованих епітеліальних клітин і бере участь в регуляції клітинного росту і диференціювання. Як і всі рецепторні тирозинкінази, EGFR складається з трьох ділянок: позаклітинний ліганд-зв'язуючий домен, трансмембранна гідрофобна ділянка і внутрішньоклітинний тирозинкіназний домен. Ліганд, зв'язаний з

EGFR, викликає димеризацію рецептора, що призводить до активації тирозинкінази у внутрішньоклітинному домені і аутофосфорилування EGFR. Сигнальний каскад, що запускається при активації EGFR, направлений на проліферацію і метастазування пухлинних клітин. Крім того, він сприяє індукції ангиогенезу і включає механізми захисту від апоптоза (Milas et al., 2004).

При злоякісних пухлинах, які розвиваються з епітеліальних клітин, відмічається надмірна експресія EGFR і/або одного з його лігандів (EGF, TGF- α), що може бути причиною підвищеної проліферативної активності трансформованих клітин. Гіперекспресія EGFR пухлинними клітинами, як правило, асоціюється з пізніми стадіями, а також з метастатичним фенотипом захворювання і, відповідно, з поганим прогнозом.

Біль 90% злоякісних пухлин голови і шиї є плоскоклітинними і практично всі експресують EGFR – рецептори, які необхідні для пухлинного росту. EGFR експресується на поверхні пухлинних клітин при раку голови і шиї в 90-100% випадків.

Таким чином, наявність експресії EGFR і вплив рецептора на важливі процеси в пухлинних клітинах робить його перспективною мішенню при лікуванні хворих на рак голови і шиї. Існує декілька можливих шляхів впливу на EGFR, серед яких – використання моноклональних антитіл, які блокують ліганд рецептора (епідермальний фактор росту) і сприяють таким чином блокаді процесів, що стимулюють EGFR (Ciardiello et al., 2001).

Ербітукс – перше високоефективне рекомбінантне химерне моноклональне антитіло LgG1, направлене на рецептор епідермального фактора росту (EGFR) і здатне конкурувати з природними лігандами (EGF, TGF- α) за зв'язування з рецептором. Препарат синтезований на основі мишачого моноклонального антитіла M225, до якого для зниження імуногенності приєднано фрагмент людського LgG1. За механізмом дії “Ербітукс” відрізняється від стандартних неселективних хіміотерапевтичних агентів, бо він специфічно націлений і зв'язує EGFR, результатом чого являється пригнічення активації рецептора і наступних шляхів передачі сигналів, що інгібує проліфе-

рацію, індукує апоптоз пухлинних клітин, зменшує інвазію останніх в здорові тканини і розповсюдження новоутворення в організмі. Також препарат пригнічує здатність пухлинних клітин відновлювати пошкодження, які викликані впливом хіміотерапевтичних агентів та опроміненням, затримує утворення в пухлині нових кровонесних судин, що призводить до загального пригнічення пухлинного росту.

Химерне моноклональне антитіло класу IgG₁ – цетуксимаб (Ербітукс), крім здатності до блокади EGFR, має ряд додаткових властивостей, які посилюють ефект протипухлинного лікування. Цетуксимаб стимулює залежну від антитіла клітинну цитотоксичність, в результаті чого збільшується клінічна активність препарату. Крім того, цетуксимаб здатний залучати імунні клітини до пухлинних, збільшуючи тим самим пухлинний апоптоз.

Показання до застосування цетуксимаба наступні:

- місцеворозповсюджений плоскоклітинний рак голови і шиї;
- рецидивуючий і/або метастатичний рак голови і шиї у випадку неефективності попередньої променевої і хіміотерапії.

Ефективність цетуксимаба в лікуванні хворих на ПКРГШ підтверджується вітчизняним досвідом його застосування. *Наводимо один з випадків успішного лікування пацієнтки з ПКРГШ при використанні препарату “Ербітукс”.*

У травні 2007 р. в хворої на плоскоклітинний неороговіваючий низькодиференційований рак з локалізацією в ротовій частині глотки після проведеної в 2006 р. кріодеструкції первинного осередку спостерігався його рецидив і метастаз в підщелепний лімфовузол справа. Подальше лікування пацієнтка отримувала в клініці ЛІСОД із застосуванням препарату “Ербітукс” за стандартною схемою (400 мг/м² кожен тиждень) на фоні променевої терапії (опромінення надключичних, шийних лімфовузлів, первинного осередку і метастаза в підщелепний лімфовузол справа). Променева терапія проводилася на лінійному прискорювачі в наступних сумарних дозах: надключичні лімфовузли – 40 Гр, шийні – 54 Гр, первинний осередок і метастаз в підщелепний лім-

фовузол – 70 Гр (разова доза – 2 Гр). В результаті зазначеного лікування вдалося досягти регресії рецидиву первинного осередку і метастаза в підщелепний лімфовузол. В якості побічних ефектів відмічався постпроменевиий набряк зівя і акнеподібне висипання, зникнення якого відмічено на 28-й день лікування препаратом “Ербітукс”, а повна ліквідація – на протязі наступних 2 тижнів після закінчення терапії.

Безрецидивний період в даний момент складає 12 міс із збереженням повної працездатності пацієнтки.

Слід зазначити, що акнеподібне висипання є найбільш частою побічною реакцією при застосуванні цетуксимаба, а його вираженість, як відомо, корелює з ефективністю лікування. Після закінчення терапії спостерігається поступове згасання і повне зникнення шкірних реакцій.

Низька частота розвитку тяжких побічних ефектів при використанні цетуксимаба обумовлює невелику кількість протипоказань до його призначення, серед яких:

- гіперчутливість до цетуксимаба;
- вагітність і період лактації;
- дитячий вік.

Препарат “Ербітукс” випускається у вигляді готового стерильного розчину для внутрішньовенного введення у флаконах по 50 мл, що містять 100 мг активної речовини. Інші лікарські засоби вводяться через годину після ін'єкції ербітукса, застосування якого змішувати з ними не можна. Доза, що вводиться, завжди розраховується на квадратний метр поверхні тіла:

- перше введення – 400 мг/м², не менше 120 хв;
- наступні введення – 250 мг/м², не менше 60 хв.

Режим введення – 1 раз на тиждень. Перед кожним введенням препарату обов'язковим є використання антигістамінних засобів.

Таким чином, призначення препарату “Цетуксимаб” (“Ербітукс”) являється на сьогодні перспективним напрямком лікування при різних формах ПКРГШ, в тому числі рефракторних до променевої і хіміотерапії. В порівнянні з використанням променевої терапії, як самостійного методу, комбінація цетуксимаба і променевої тера-

пії показала значну їх ефективність без посилення таких побічних ефектів, як мукозити, ксеростомія, дисфагія, що традиційно пов'язані з опромінюванням. Слід зазначити, що цетуксимаб в комбінації з променевою терапією добре переноситься і дає можливість провести повний курс лікування, в той час як високотоксичні схеми хіміопроменевої терапії із застосуванням платиновміщуючих препаратів далеко не завжди дозволяють провести всі цикли лікування і ввести заплановану дозу хіміопрепаратів. Особливо важливо, що додавання цетуксимаба на будь-якому етапі терапії при ПКРГШ дає безперечні клінічні переваги і забезпечує прогрес в сучасному лікуванні таких хворих. Додавання ербітукса до стан-

дартної хіміотерапії 1-ої лінії РГШ значно збільшує загальне виживання, виживання без прогресування і частоту відповіді на лікування із збереженням якості життя пацієнтів. Після появи платиновміщуючих хіміопрепаратів це перше значне за останні 30 років досягнення в лікуванні хворих на РГШ (Machtay et al., 2006). Збільшення строків загального і безрецидивного виживання осіб з ПКРГШ без посилення токсичності проведення терапії з використанням цетуксимаба в різних схемах протипухлинного лікування доведено у великих рандомізованих дослідженнях і підтверджується клінічним досвідом застосування препарату у вітчизняних спеціалізованих клініках.

1. Bernier J., Cooper J.S. Chemoradiation after surgery for high-risk head and neck cancer patients: how strong is the evidence // *Oncologist*. – 2005, 10 (3): 2215-24.
2. 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.
3. Coben E.E., Lingen M.W., Vores E.E. The expanding role of systemic therapy in head and neck cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2004; 22: 1743-52.
4. 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 Eastern Cooperative Oncology Group // *Clin. Oncol.* – 2005; 23: 3562-7.
5. Grandis J.R., Melhem M.F., Gooding W.E. 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): 824-8.
6. Leon X., Hitt R., Constenla M. et al. A retrospective analysis of the outcome of patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck refractory to a platinum-based chemotherapy // *Clin. Oncol. (R. Coll Radiol)*. – 2005; 17(6): 418-24.
7. Machtay M., Moughan J., Trotti A. et al. Pre-treatment and treatment related risk factors for severe late toxicity after chemo-RT for head and neck cancer: an RTOG analysis // *J. Clin. Oncol.* – 2006; 24 (18): Abstract 5500.
8. Milas L., Fan Z., Andratschke N.H., Ang K.K. Epidermal growth factor receptor and tumor response to radiation: in vivo preclinical studies // *Int. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2004; 58: 966-71.
9. Pivot X., Kataja V.V., Jelic S. ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN) // *Ann. Oncol.* – 2005; 16 (Suppl. 1): 62-3.
10. Vores E.E., Weichselbaum R.R., Lippman S.M., Hong W.K. Head and neck cancer // *N. Engl. J. Med.* – 1993; 328: 184-94.

Надійшла до редакції 31.10.08

© В.В. Паламарчук, 2008