

В.В. ПАЛАМАРЧУК

ЗАСТОСУВАННЯ ТАРГЕТНОГО ПРЕПАРАТУ У ХВОРОГО НА РАК РОТОВОЇ ЧАСТИНИ ГЛОТКИ

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

Значна кількість пухлин у людини, в тому числі і плоскоклітинний рак голови і шиї, експресують EGFR (рецептори епідермального фактора росту), але рівень експресії залежить від багатьох чинників. Зокрема, новоутворення голови і шиї, що експресують EGFR, складають 90-100%. Відомо, що EGFR і його ліганди асоціюються з ростом злоякісних клітин.

EGFR – трансмембранний рецептор з позаклітинним ліганд-зв'язуючим доменом і внутрішньоклітинним доменом-тирозинкіназою. Активація EGFR може здійснюватись багатьма лігандами, включаючи ендогенні – епідермальний фактор росту (EGF), трансформуючий фактор росту (TGF-альфа), амфірегулін, гепаринзв'язуючий EGF і бетацелюлін.

Зв'язування з лігандом запускає процес димеризації рецепторів з іншим EGFR (гомодимер) або з іншими членами родини EGFR (гетеродимери). Утворення гомо- і гетеродимерів викликає різні за якістю і кількістю сигнали. Димеризація активує внутрішні протеїнкінази через інтрамолекулярне аутофосфорилування, потім відбувається зв'язування цитоплазматичних білків-месенджерів з фосфорилуванням сайтом, результатом чого є ініціація різноманітних сигнальних каскадів, включаючи ті, які опосередковуються мітоген-активованими протеїнкіназами (МАРК), фосфотидилінозитол-3-кіназами (PI3-K) і АКТ (відомої також як протеїнкіназа В) із цитоплазми до ядра і, нарешті, активація транскрипції гена. Це, в свою чергу, проявляється варіабельні-

стю клітинної відповіді, включаючи проліферацію, виживання, ангиогенез і метастазування.

Висока частота експресії EGFR в новоутвореннях, його роль в реплікації пухлинних клітин, їх проліферації і васкуляризації дозволяють припустити, що інгібування EGFR може застосовуватися для гальмування росту або прогресування EGFR-експресуючих пухлин. В багатьох дослідженнях були отримані докази того, що блокування EGFR має протипухлинну дію. Блокування EGFR інгібує клітинний цикл, і таким чином гальмується ріст певних типів клітин. Сигнальний шлях EGFR може бути заблокований різними механізмами, включаючи анти-EGFR моноклональні антитіла (МКАТ). Враховуючи роль EGFR в розвитку і прогресуванні злоякісних пухлин, його можна вважати раціональною мішенню для протипухлинної терапії.

На сьогоднішній день відомо два основних класи речовин, які блокують сигнальний шлях EGFR. EGFR-специфічні антитіла призначені для зв'язування з позаклітинним ліганд-зв'язуючим доменом EGFR, блокування ендогенного зв'язування з лігандом (наприклад, EGF, TGF-альфа) і наступної передачі сигналу, опосередкованого через рецептор-асоційовану тирозинкіназу, перешкоджаючи фосфорилуванню EGFR та інших білків, що знаходяться в каскаді передачі сигналу. МКАТ повинні бути високоспецифічними для EGFR, щоб зв'язатися з ним і інгібувати функцію EGFR. Потім комплекс рецептор-антитіло

включається в клітину і руйнується, що проявляється down-регуляцією рецепторів на поверхні клітини. Інгібітори тирозинкінази (ІТК) діють в області АТФ-сайта внутрішньоклітинного домена шляхом інгібування аутофосфорилування EGFR. В залежності від походження ІТК інгібування EGFR може бути оборотним і необоротним. Було доведено, що лікування такими анти-тілами та ІТК гальмує ріст деяких EGFR-експресуючих пухлинних клітин і людських пухлинних ксенотрансплантатів. Дослідження *in vitro* показали, що це відбувається шляхом активації апоптоза і переривання клітинного циклу [3].

Дослідження факторів прогнозу ефективності ербітукса зводиться до визначення молекулярних маркерів, які більш характерні для пацієнтів з колоректальним раком і метастазами в печінку.

Як свідчать дані останніх досліджень [2], імуногістохімічне визначення експресії EGFR, яке рекомендується зробити перед призначенням ербітукса, не несе інформації щодо ефективності таргетної терапії у хворих на ПРГШ (плоскоклітинний рак голови і шиї), і через це його проводити недоцільно. В зв'язку з цим постає питання пошуку інших маркерів, які б передбачували ефективність препарату.

На даний час мутація KRAS-гена являється єдиним статистично достовірним фактором резистентності пухлини до ербітукса у хворих на колоректальний рак, бо вивчення факторів прогнозу для лікування ербітуксом онкоотоларингологічних пацієнтів продовжується.

KRAS є ключовим компонентом клітинних сигнальних систем EGFR, оскільки саме він передає сигнали з EGF на поверхні клітини до механізму транскрипції в ядро.

KRAS є важливим протоонкогеном, який інколи мутує. Взаємозв'язок між KRAS і раковим процесом пояснюється послідовністю нуклеїнових кислот вірусної ДНК, що відповідає за розвиток саркоми Крістена у пацюків; вона являється гомологічною гену KRAS на хромосомі. В ході досліджень було визначено, що KRAS – це протоонкоген, який приблизно в 40 % випадків активується завдяки мутаціям в пухлинах, а в 60 % пухлин ген KRAS не мутує і

через це називається геном KRAS дикого типу.

В дослідженнях *in vitro* [5] було продемонстровано, що експресія мутованих алелей гена KRAS новоутворень людини призводить до злоякісної трансформації на моделях клітинних ліній і що вплив на KRAS в ракових клітинах пригнічує їх ріст. Найбільш розповсюдженою ділянкою (90%) мутації KRAS є кодони 12 і 13-го гена, які відповідають за залишки домена, що зв'язує гуанізинові нуклеотиди. Такі мутації блокують KRAS в активному стані шляхом дії на АТФ-азну активність білка. Це призводить до постійної передачі сигналу KRAS навіть без стимуляції EGFR або при впливі анти-EGFR препаратів.

Анти-EGFR препарати знаходять застосування при лікуванні хворих на рак з локалізацією в області голови і шиї, забезпечуючи доведений клінічний ефект. Проте, за виключенням малочисельних випадків мутації EGFR і перегруповування генів, прогностичних факторів, що дозволять відбирати пацієнтів, які б реагували на лікування вказаними препаратами, досить мало. Але із розумінням складності сигнальної системи EGFR та ролі анти-EGFR терапії і її блокади ситуація може змінитися. Те ж саме стосується і ролі KRAS в сигнальній системі EGFR. KRAS, що являє собою найважливіший компонент сигнальної системи EGFR, відіграє важливу роль в процесах канцерогенезу. Мутації KRAS призводять до стимуляції росту без зв'язування ліганду з EGFR, і припускається, що подібне також має місце і при блокаді EGFR анти-EGFR препаратами. А отже, пацієнтам з диким типом гена KRAS анти-EGFR лікування принесе більше користі, ніж хворим з мутаціями вказаного гена, бо відповідь на терапію не буде аналогічною.

KRAS є невід'ємним компонентом сигнальної системи EGFR. Мутації гена KRAS призводять до неконтрольного росту клітин при відсутності стимуляції EGFR, а також при медикаментозному інгібуванні рецептора, що призводить до пухлинного прогресування. Дані, отримані в дослідженнях, свідчать про те, що мутації KRAS являються важливим прогностичним фактором ефективності анти-EGFR терапії при

раку. Таким чином, виявлення пацієнтів з диким типом KRAS може стати корисним для прогнозування відповіді на анти-EGFR лікування хворих на рак.

Практично у всіх випадках ПРГШ спостерігається гіперекспресія EGFR I типу. Високий рівень експресії даного рецептора при РГШ поєднується з поганим прогнозом, а променева терапія призводить до подальшого посилення експресії і наростання резистентності. Блокада EGFR дозволяє не тільки відновити чутливість пухлинних клітин до впливу променевої терапії, але і сенсифікувати їх до впливу опромінення [4].

Ербітукс, який представляє собою моноклональні антитіла класу G1 і має велику подібність до EGFR або до TGF-альфа, взаємодіючи з екстрацелюлярним доменом рецептора EGFR, блокує ліганд-індукований процес фосфорилування EGFR. Зупиняється подача сигналу до ядра клітини, і, відповідно, відбувається пригнічення проліферації клітини, ангиогенеза, пухлинної інвазії, метастазування з одночасною стимуляцією апоптоза і підвищенням чутливості клітини до променевої і хіміотерапії.

Основний механізм дії препарату «Ербітукс» полягає в прикріпленні до EGFR і блокуванні передачі сигналу, що призводить до пригнічення його сигнальної системи. Проте приблизно в 40% пухлин мутація гена KRAS блокує білок KRAS в активній сигнальній формі незалежно від впливу EGFR, що стимулює ріст пухлини. Виходячи з цього, можна стверджувати, що у пацієнтів з мутацією гена KRAS ефект від застосування ербітукса буде меншим, ніж у осіб з диким типом гена KRAS.

Крім того, біомаркер KRAS – важливий предиктор ефективності лікування хворих на метастатичний колоректальний рак – не має при ПРГШ особливого значення, бо в 95% новоутворень виявляється немутований тип KRAS [6].

Отримані дані преклінічних досліджень [7] в різних клітинних лініях продемонстрували синергічний ефект комбінування хіміо- і променевої терапії з ербітуксом. Така взаємодія має важливе значення в комплексному лікуванні, яке застосовується при ПРГШ. Синергічне і залежне від концентрації пригнічення росту спостерігалось в

культурах пухлинних клітин після лікування ербітуксом і цисплатином.

Слід зазначити, що при порівнянні застосування лише променевої і хіміотерапії та променевої терапії з додаванням препарату «Ербітукс» остання покращує загальне виживання і місцево-регіонарне контролювання хвороби при місцево-розповсюдженому ПРГШ. Добра переносимість препарату та низька частота виникнення побічної дії променевої терапії обумовлюють кращий ступінь використання такої схеми лікування в порівнянні з хіміо-променевою терапією, що підвищує шанс пухлинної відповіді.

Проведені дослідження [1] при поєднанні препарату «Ербітукс» з різними схемами хіміотерапії на основі платини в першій лінії лікування свідчать про високу ефективність таких комбінацій.

За результатами більшості досліджень, важливим фактором, який передбачає ефективність лікування ербітуксом, є наявність шкірного висипання. Пацієнти, у яких виникав даний побічний ефект, піддавались лікуванню майже в 55 % випадків, тоді час, як хворі, які не мали висипання, – лише в 4-5% випадків.

Препарат «Ербітукс», який показав свою ефективність і добру переносимість, рекомендований в багатьох країнах при місцеворозповсюдженому і метастатичному ПРГШ.

Ефективність ербітукса при лікуванні хворих на рак ротової частини глотки підтверджується вітчизняним досвідом його застосування. Наводимо один з випадків успішного лікування пацієнта з раком ротової частини глотки при використанні препарату «Ербітукс».

У серпні 2008 р. у обстежуваного з плоскоклітинним неороговіваючим раком з локалізацією в ротовій частині глотки (ураження язикової валекули) проведено неoad'ювантний курс хіміотерапії паклітаксолом (175,0 мг/м²) на протязі 120 хв, карбоплатином (300,0 мг/м²). Через 2 тижні хворий почав отримувати подальше лікування із застосуванням препарату «Ербітукс» (400,0 мг/м²) на фоні променевої терапії (опромінення первинного осередку, шийних, надключичних лімфовузлів), сумарна осеред-

кова доза – 65 Гр за розщепленою методикою. Лікування пацієнт завершив 28.11.08 р. з повною регресією пухлини.

Безрецидивний період в даний момент складає 5 міс із збереженням повної працездатності хворого. Комп'ютерна рентгеновська томографія даної анатомічної області у пацієнта проведена 14.04.09 р.

За даними літератури, акнеподібне висипання є найбільш частою побічною реакцією при використанні ербітукса, а його вираженість корелює з ефективністю терапії. Особливість наведеного клінічного випадку полягає в тому, що акнеподібне висипання у обстежуваного хворого було настільки вираженим на обличчі, руках, верхній частині

тіла, що не дозволило застосувати препарат «Ербітукс» за стандартною схемою (перше введення – 400,0 мг/м² не менше 120 хв, а наступні введення – 250 мг/м² не менше 60 хв). Поступове згасання і повне зникнення шкірних реакцій спостерігалось лише через 3 міс після закінчення таргетної терапії цетуксимабом.

Все зазначене дозволяє стверджувати, що анти-EGFR антитіло «Ербітукс» являється першим таргетним препаратом, який забезпечує збільшення тривалості загального виживання при його використанні в якості першої лінії лікування при місцеворозповсюдженному і метастатичному ПРГШ.

1. Bonner J.A., Harari P.M., Giralt J. et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck // *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 567-8.
2. Busam K.J., Capodieci P. Cutaneous side-effects in cancer pts treated with the anti-epidermal growth factor receptor antibody. C 255 // *Br. J. Dermatol.* 2004; 144; 1169-76.
3. Giardiello 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. Grandis J.R., Melhem M.F., Gooding W.E. Head and neck squamous cell carcinoma and patient survival // *J. Natl. Cancer Inst.* 1998; 90 (11); 824-8.
5. Harari P.M., Huang S.M. Head and neck cancer as a clinical model for molecular targeting of therapy: combining EGFR blockade with radiation // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2001; 49:427-33.
6. Jemal A. et al. Cancer statistics, 2006 // *CA Cancer J.Clin.* 2006; 56; 106-30.
7. 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 platinum-based chemotherapy // *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.)* 2005; 17 (6); 418-24.
8. Robert F., Ezekiel M.P., Spenser S.A. et al. Phase I study of anti-epidermal growth factor receptor antibody cetuximab in combination with radiation therapy in patients with advanced head and neck cancer // *J. Clin. Oncol.* 2001;19:3234-43.

Надійшла до редакції 01.04.09.

© В.В. Паламарчук, 2009