

В.В. ПАЛАМАРЧУК

**БІОТЕРАПІЯ В ОНКОТОРИНОЛАРИНГОЛОГІЇ****Повідомлення 1**

*ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О.С.Коломійченка НАМН України»  
(дир. – академік НАМНУ, проф. Д.І. Заболотний)*

Останнім часом активно розвивається новий метод лікування онкологічних хворих – біотерапія. Лікувальна технологія включає в себе застосування природних, біологічно активних агентів (інтерферони, інтерлейкіни), імуномодулюючих фармакологічних препаратів, крацями з яких на даний момент являються ДНК-вміщуючі препарати, моноклональні антитіла (таргетні ліки), протипухлинні вакцини та інше.

В тяжких випадках онкозахворювань ефективність лікування проявляється лише при використанні системного підходу, тобто вплив повинен бути спрямований не лише на осередок пухлини, а й на весь організм в цілому і, в першу чергу, на систему імунітету – ключовий фактор протипухлинного захисту організму.

Пухлинна локалізація – голова і шия (ГШ) включає в себе онкологічні захворювання органів та тканин носа, навколоносових пазух, язика, ротової порожнини, слинних залоз, носової, ротової і гортанної частин глотки, гортані та інших ділянок голови і шиї. У більшості випадків (майже 90 %) реєструється плоскоклітинний рак, що утворюється із сквамозного (лускатого) епітелію, який вистилає поверхню цих органів.

Новоутворення цієї локалізації мають ряд особливостей. Так, помітна чітка кореляція з рівнем зовнішнього впливу, зокрема з курінням, зловживанням алкоголем. З цими факторами пов'язана часта мутація гена p53, яка виявляється у понад 50 % випадків онкозахворювань цієї локалізації. З цими ж факторами пов'язаний високий рівень розвитку вторинних новоутворень – 10-30% на протязі 20 років після успішного лікування з приводу первинної пухлини. Не дивлячись на успішне комплексне (хірургічне, променеве, хімотерапевтичне) лікування хворих на рак ГШ, місцеворозповсюджені рецидиви реєструються в 50-60%, а метастатична хвороба – в 20% спостережень [15].

В значній кількості випадків етіологічним фактором є віруси, зокрема вірус папіломатозу, частіше HPV-16 (виявляється у понад 70% пацієнтів з пухлинами носової частини глотки), а також вірус Епштейна-Барра. Сприяють роз-

витку рака гастро-стравохідний рефлюкс (для рака гортані і гортанної частини глотки) та дефіцит вітамінів, зокрема вітаміну А.

Відрізняє пухлини ГШ від інших те, що часто процес розповсюджується по лімфатичній системі. Лімфогенний шлях розповсюдження (без утворення нових судин) може бути переважачим в порівнянні з ангиогенезом і, відповідно, дискантним метастазуванням. В стінках лімфатичних судин відсутня базальна мембрана, що дозволяє пухлинним клітинам проникати в них крізь пошкоджений матрикс з міжканиною рідиною під її збільшеним тиском і при дії медіаторів, які підвищують проникність судинної стінки.

Однією з ознак плоскоклітинного рака ГШ являється гіперекспресія мітогенного шляху, пов'язаного з епідермальним фактором росту (EGF). Крім EGF, через цей же шлях діє і трансформуючий фактор росту (TGF- $\alpha$ ). Механізм онкогеназу включає в себе аномалію рецепторів і/або процес внутрішньоклітинного проведення сигналу. З активацією EGF шляху пов'язаний послідовний розвиток ознак злочисності: неоангіогенез, прояви інвазії і метастазування.

Кількість рецепторів EGFR на клітинах плоскоклітинного рака ГШ в порівнянні із здоровими клітинами гіперекспресовано в 1,7 рази для EGF і в 1,9 рази для TGF- $\alpha$  [10]. При аналізі 140 випадків плоскоклітинного рака гортані 5-річне виживання складало 81% у хворих без експресії EGFR в пухлинній тканині і 25 % – з гіперекспресією [14].

Аналогічні дані наводяться й іншими авторами, при цьому гіперекспресія рецепторів зустрічається вже на рівні передпухлинних змін та їх подальшої трансформації (при гіперплазії, дисплазії, карциномі in situ), а кількісна оцінка рецепторів може слугувати прогностичним фактором (фактором ризику) [4, 10]. Вплив на EGF-залежний механізм стимуляції є однією з головних мішеней біотерапії при пухлинах ГШ і об'єктом пошуку нових можливостей [21]. Мішень впливу (таргетної терапії) визначається природою рецептора, який складається з поза-

клітинного ліганда, що зв'язується з EGF, трансмембранного компонента і внутрішньоклітинного домена з тирозинкіназною активністю, що відкриває шлях внутрішньоклітинної передачі сигналу. Відповідно, засоби біотерапії включають: моноклональні антитіла для блокади рецепторів EGF; інгібітори тирозинкіназ, через які реалізується внутрішньоклітинне проведення сигналу; блокаду окремих елементів сигнальних шляхів і механізму транскрипції, який забезпечує гіперпродукцію EGF рецепторів. Механізм такого впливу має переважно цитостатичний, а не цитодеструктивний характер. Оптимальний ефект проявляється при використанні засобів біотерапії у складі лікувального комплексу (променевого, хіміотерапевтичного впливу).

Наявність передракових форм слизової оболонки рота, зокрема лейкоплакій (10% таких випадків трансформуються в карциному), дає можливість охарактеризувати участь в процесі малігнізації окремих субклітинних факторів, а саме –  $\beta$ -катеніна. Цей білок є одним з елементів цитоскелету, забезпечує стійкість клітини в системі тканинного матриксу і разом з тим бере участь в системі передачі інформації в ядро клітини через Wnt-сигнальний шлях, активуючи таким чином проліферативний сигнал. На відміну від клітин здорового епітелію, де  $\beta$ -катенін експресується на цитоплазматичній мембрані, розвиток дисплазії при лейкоплакії, тобто в процесі формування передраку і переходу в карциному, супроводжується переважаючою експресією  $\beta$ -катеніна в ядрі [11]. Зміна співвідношення мембранний/ядерний катенін на користь останнього, що, в свою чергу відповідає експресії окремих факторів онкогенезу – EGF, Ki-67 (маркера проліферативної активності при онкотрансформації) і співпадає з агресивністю злоякісного росту в цілому [15] та з виявленням ядерного  $\beta$ -катеніна в метастазах у лімфовузлі [20].

При цьому можливі варіанти, пов'язані з висхідною мутацією гена  $\beta$ -катеніна (сюди відноситься S100A4 (metastasin) – один з ключових генів метастатичного процесу на експериментальній моделі у мишей [17]), і дисрегуляторні, зв'язані з іншими факторами онкогенезу [15]. Відмічені закономірності визначають різні підходи до лікування, в тому числі і такі перспективні, як отримання інтерферуючих РНК (siRNA) для блокади мутантного гена  $\beta$ -катеніна. Сюди ж відноситься стимуляція диференціювання клітин з метою нормалізації фенотипу, зокрема досвід застосування ретиноїдів при лейкоплакії [12].

Особливу роль відіграє підвищена активність лізилоксидози (ЛО). В нормі фермент бере участь у формуванні колагену і еластину.

Виявлено зв'язок між рівнем гіпоксії і впливом фактора, індукованого гіпоксією (HIF), з одного боку, а з іншого боку, підвищеною активністю ЛО, залученням в осередок метастазування циркулюючих моноцитів з їх подальшою участю у розвитку патологічного осередка в якості пухлинно-асоційованих макрофагів. Кооперація цих факторів утворює метастатичну нішу, що сприяє закріпленню та приживленню злоякісних клітин в процесі інвазії і метастазування та підтримує високий ступінь агресивності процесу. Активність підібраної кооперації характерна для 5% всіх новоутворень, зокрема для пухлин голови та шиї, і сприяє лімфогенному шляху розповсюдження хвороби [19].

Застосування і можливості біотерапії при новоутвореннях ГШ пов'язані з особливостями патологічного процесу (поширення на лімфоїдну тканину і системи місцевого і загального імунітету), можливістю широкого доступу до патологічного осередка, що дозволяє використовувати фактори біотерапії для місцевого впливу. При цьому засоби біотерапії застосовуються в комплексі з іншими засобами і методами (хіміо-, радіо-, фотодинамічна терапія) в різних схемах неоад'ювантного і ад'ювантного лікування.

Арсенал засобів біотерапії, в тому числі з принципово новими механізмами дії, швидко зростає і направлений на вирішення окремих завдань, а саме:

- на профілактику передракових станів, стимуляцію диференціювання і відновлення нормального фенотипу клітин з ознаками малігнізації;
- стимуляцію захисних протипухлинних механізмів і реактивності організму (активацію механізмів імунітету, використання антигіпоксичних і антиоксидантних засобів, стимуляцію повноцінного раневого загоєння і формування рубцевої тканини);
- прямий вплив на пухлинну тканину в складі неоад'ювантної і ад'ювантної терапії.

Таргетна анти-EGF терапія включає дві групи препаратів: моноклональні антитіла та інгібітори тирозинкіназ. Терапія моноклональними антитілами проти EGF рецепторів (препарати цетуксимаб, ербітукс) не дає серйозних ускладнень: у 5-8% випадків реєструються шкірні висипання, поодинокі реакції поганої переносимості, яка потребує зниження дози препарату [7]. Різниця в результатах терапії, очевидно, пов'язана з різним механізмом онкогенезу, а саме: з різними підтипами EGF-рецепторів (всього 4 підтипа, з них перший гіперекспресований при пухлинах ГШ у 80-90% випадків, кожен з інших, в тому числі найбільш позитивний ErbB2 (HER2/neu) – до 25%); з про-

відною участю в онкогенезі інших факторів; з недостатнім доступом препарату до пухлинних клітин. Мутантні форми рецептора EGF можуть бути більш чутливими до інгібіторів тирозинкінази, ніж до моноклональних антитіл [9, 16].

Дані, які свідчать про ефективність використання цетуксимаба за результатами лікування 424 хворих з III-IV стадіями місцеворозповсюдженого неметастатичного плоскоклітинного рака ГШ, представлені в дослідженнях Bonner та співавторів [5]. 213 пацієнтів отримували стандартний курс радіотерапії, 211 – такий же курс із застосуванням моноклонального антитіла цетуксимаб (в початковій дозі 400 мг/м<sup>2</sup> на протязі 120 хв з подальшим введенням в дозі 250 мг/м<sup>2</sup> за 60 хв, 1 раз на тиждень, всього – 7-8 введень протягом курсу променевої терапії). Медіана виживання в групах складала 49 міс. при комплексній терапії (променева терапія + цетуксимаб) і 29,3 міс. при променевому лікуванні. Трирічне виживання становило 45% у групі обстежуваних, які отримували променеву терапію, і 55% при поєднанні променевої терапії з цетуксимабом.

В роботі Vermorken та співавторів представлені результати лікування 220 хворих з рецидивуючим або метастатичним плоскоклітинним раком ГШ [18]. Терапія включала стандартні її схеми з препаратами платини і фторурацилом як монотерапія і в поєднанні з цетуксимабом (в дозі 400 мг/м<sup>2</sup> на протязі 120 хв з подальшим введенням в дозі 250 мг/м<sup>2</sup> за 60 хв, всього 6 введень 1 раз на тиждень). Терапія цетуксимабом викликала збільшення загальної тривалості життя з 7,4 до 10,1 міс., в тому числі безрецидивної – з 3,3 до 5,6 міс.

Таргетна терапія цетуксимабом дозволяє розширити можливості і підвищити ефективність комплексної терапії при злоякісних пухлинах ГШ. Ефективність лікування в значній мірі пов'язана з початковим станом хворого – на рівні і вище 70% активності за шкалою Карновського. Подальшим кроком в цьому на-

прямку може стати більш точний відбір пацієнтів на основі молекулярних маркерів, зокрема визначення стану рецепторів, які являються мішенями для цетуксимаба, та особливостей клінічного стану, які обумовлюють ефективність і переносимість терапії.

Іншим напрямком тієї ж стратегії – впливу через EGF сигнальний шлях є використання низькомолекулярних інгібіторів внутрішньоклітинного домену рецептора EGF – тирозинкінази (ТК), першої ланки в ланцюгу, що визначає внутрішньоклітинну передачу мітогенного сигналу (препарати перешкоджають приєднанню АТФ до ТК, тим самим запобігають аутофосфорилуванню рецептора EGF і блокують внутрішньоклітинну передачу сигналу). До таких препаратів відноситься gefitinib (gefitinib, ZD1839, Iressa), erlotinib (erlotinib, Tarceva, OSI-774, CP-358-774). Особливої уваги заслуговує діагностика найбільш складного для лікування другого підтипу рецептора EGFR/HER-2 (вибірковий інгібітор – lapatinib, lapatinib, GW572016).

Можливості інгібіторів ТК досліджені недостатньо для кінцевого висновку про їх корисність при пухлинах ГШ (у складі комплексного лікувального впливу і в порівнянні з іншими факторами біотерапії) [16, 21]. За деякими даними, ефективність gefitinibu досягає рівня моноклональних антитіл: при метастатичному і розповсюдженому раку ГШ безрецидивне і загальне виживання, відповідно, складало 3,4 і 8,1 міс. [6]. Спостерігається кореляція корисного ефекту в діапазоні терапевтичних доз gefitinibu від 250 до 500 мг при пероральному прийомі (токсична доза – понад 700 мг). Поєднання застосування цетуксимабу і gefitinibu дає ефект синергізму, пригнічуючи проліферацію, індуковану через EGF сигнальний шлях, і стимулює апоптоз [8, 13].

Впровадження в клінічну онкоотоларингологічну практику таргетної анти-EGF-терапії представлено в наших попередніх роботах [1-3].

1. Паламарчук В.В. Перший таргетний препарат, який збільшує загальне виживання ЛОР-онкологічних хворих // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. – 2008. – №6. – С. 68-71.
2. Паламарчук В.В. Застосування таргетного препарату у хворого на рак ротової частини глотки // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. – 2009. – № 3. – С. 70-73.
3. Паламарчук В.В., Романов И.С. Оптимизация лечения различных форм плоскоклеточного рака головы и шеи: главные цели – увеличение выживаемости пациентов и снижение токсичности терапии // Здоров'я України. – 2008. – №13-14 (194-195) липень. — С. 36-37.
4. Ang K.K., Berkey V.A., Tu X. et al. Impact of epidermal growth factor receptor expression on survival and pattern of relapse in patients with advanced head and neck carcinoma // Cancer Res. – 2002. – 62:7350-7356.
5. Bonner J.A., Harari P.M., Giralt J. Radiotherapy plus Cetuximab for squamous cell carcinoma head and neck // New Engl. J. Med. – 2006. – 354: 567-578.
6. Cohen E.E., Kane M.A. et al. Phase II trial of gefitinib 250mg daily in patients with recurrent and/or

- squamous cell carcinoma of the head and neck // *Clin. Cancer Res.* – 2005. – 11:8418-8424.
7. Curran D., Giralt J., Harari P.M. et al. Quality of life in head and neck cancer patients with high dose radiotherapy alone or in combination cetuximab // *J. Clin. Oncol.* – 2007. – 25:2191-2197.
  8. Cruz J.J., Ocana A., Del Barco E., Pandiella A. Targeting receptor tyrosine kinases and their signal transduction routes in head and neck cancer // *An. Oncol.* – 2007. – 18:421-430.
  9. Forastiere A.A. Epidermal growth factor receptor inhibition in head and neck cancer—more insights, but more questions // *J. Clin. Oncol.* – 2007. – 25:2152-2155.
  10. Grandis J., Tweardy D. Elevated levels of transforming growth factor  $\alpha$  and of epidermal growth factor receptor messenger RNA are early markers of carcinogenesis in head and neck cancer // *Cancer Res.* – 1993. – 53:3579-3584.
  11. Ishida K., Ito S., Wada N. et al. Nuclear localization of beta-catenin involved in precancerous change in oral leukoplakia // *Mol. Cancer.* – 2007. – 6:62.
  12. Lippman S.M., Benner S.E., Hong W.K. Chemoprevention // *Cancer.* – 1993. – 72:984-990.
  13. Matar P., Rojo F., Cassia R. et al. Combined epidermal growth factor receptor targeting with the tyrosine kinase inhibitor gefitinib (ZD 1839) and the monoclonal antibody cetuximab (IMC-C225): superiority over single-agent receptor targeting // *Clin. Cancer Res.* – 2004. – 10:6487-6501.
  14. Maurizi M., Almadori G. et al. Prognostic significance of epidermal growth factor receptor in laryngeal squamous cell carcinoma // *Br. J. Cancer.* – 1996. – 74:1253-1257.
  15. Odajima T., Sasaki Y., Tanaka N. et al. Abnormal  $\beta$ -catenin expression in oral cancer with no gene mutation: correlation with expression of Cyclin D1 and epidermal growth factor receptor, Ki-67 labeling index and clinicopathological features // *Hum. Pathol.* – 2005. – 36:234-241.
  16. Reuter C.W., Morgan M.A. Eckardt. Targeting EGF-receptor-signalling in squamous cell carcinoma head and neck // *Brit. J. Cancer.* – 2007. – 96:408-416.
  17. Stein U. The metastasis-associated gene S100A4 is a novel target of  $\beta$ -catenin/TGF signaling in colon cancer // *Gastroenterology.* – 2006. – 131:1486-1500.
  18. Vermorken J.B., Mesia R., Rivera F. et al. Platinum-based chemotherapy plus Cetuximab in head and neck cancer // *New Engl. J. Med.* – 2008. – 359: 1116-1127.
  19. Yang L., Debusk L. et al. Expansion of myeloid immune suppressor Gr<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup> cells in tumor-bearing host directly promotes tumor angiogenesis // *Cancer Cell.* – 2004. – 6:409-421.
  20. Zhi-gang C., Xiao-jian S., Yan G. et al.  $\beta$ -catenin expression pattern in primary oral squamous cell carcinoma // *Chinese Med. J.* – 2008. – 121:1866-1870.
  21. Zimmerman M., Zouhair A., Azria D., Ozsahin M. The epidermal growth factor receptor (EGFR) in head and neck cancer: its role treatment implications // *Radial. Oncol.* – 2006. – 1:11.

Надійшла до редакції 23.02.11.

© В.В. Паламарчук, 2011