

Е. В. Коробко

Роль иммунотерапии в комплексном лечении больных раком ротовой полости: взгляд клинического онколога

Национальный институт рака, Киев

Получено 06.12.2018

Принято в печать 07.12.2018

Разработка новых методик иммунотерапии стала возможной на основании изучения механизмов ускользания опухоли от иммунного ответа путем связывания белка PD-1 соответствующим лигандом PD-L1, который экспрессируется на поверхности опухолевой клетки. Улучшение результатов лечения при назначении анти-PD-1 антитела пембролизумаб происходит за счет блокирования взаимодействия между PD-1 и PD-L1, что не позволяет опухолевой клетке избежать взаимодействия с активированным Т-лимфоцитом, запуская природные механизмы противоопухолевого клеточного иммунитета.

Ключевые слова: рак головы и шеи; рак ротовой полости; иммунотерапия; PD-1; PD-L1.

По данным Национального канцер-регистра, в 2016 г. выявлено 12 тыс. новых случаев опухолей головы и шеи, среди них 1880 больных со злокачественными новообразованиями головного мозга, 3059 случаев рака щитовидной железы, 621 больной раком губы, 2185 — раком полости рта, 2297 — раком глотки и 2014 — раком гортани [1]. Лечение данной категории больных занимается целый ряд специалистов: нейрохирурги, хирурги-эндокринологи, челюстно-лицевые хирурги, ЛОР-онкологи и специалисты по лечению опухолей головы и шеи.

Широкое применение в зарубежной онкологической периодике нашел термин «рак головы и шеи». Однако, что именно имеют в виду авторы, не всегда очевидно. Термин «рак головы и шеи» — собирательное понятие, включающее лишь часть перечисленных выше нозологических форм, а именно: рак губы, полости рта, слюнных желез, глотки, гортани, а также метастатическое поражение лимфатических узлов шеи.

Доказанными этиологическими факторами развития рака головы и шеи являются табакокурение, использование жевательного табака (бетеля), злоупотребление алкоголем и инфицирование вирусом папиллома человека.

Выявление опухолей происходит на разных стадиях в зависимости от визуальности данных локализаций. Рак губы в 87,8% случаев диагностируют на I и II стадиях, в то время как рак полости рта выявляют на I и II стадиях лишь у 41,3% больных, а местно-распространенные формы (III и IV стадии) определяют у 50,8% больных. Данные показатели для рака глотки еще хуже: I и II стадии — 15,6%, а III и IV стадии — 75,8%. Раннее нарушение голосовой функции при раке гортани приводит к относительно более ранней обращаемости больных раком этой локализации: I и II стадии — 33,6%, а III и IV стадии — 62,1%.

Результаты лечения этой гетерогенной группы заболеваний также существенно варьируют. Среди 4482 больных раком полости рта и глотки 1877 (41,9%) не пережили отметку в один год с момента установления диагноза. Значительно лучшими результатами характеризуется лечение по поводу рака гортани. Через год после выявления опухоли живы 72,0% больных. Более удовлетворительными представляются результаты лечения больных раком губы. 90,6% больных живут более 1 года с момента установления диагноза. Также утешительным является показатель смертности до года у больных раком щитовидной железы, вынесенного в отдельную группу, который составил 4,3%.

К сожалению, результаты лечения злокачественных опухолей головы и шеи остаются, в целом, неудовлетворительными, что побуждает исследователей к поиску новых, более эффективных методов терапии, объединению имеющихся методик в более эффективные комбинации.

Долгие годы основным способом лечения рака головы и шеи была лучевая терапия. Однако применение облучения в качестве единственного способа лечения не позволяло превысить показатели 5-летней выживаемости 15–20%.

Эволюция комбинированного лечения ознаменовалась добавлением к лучевой терапии метотрексата (конец 1960-х годов). В 1970-х годах проводились исследования эффективности блеомицина, митомоцина-С, 5-флуороурацила, цисплатина и их комбинаций. В 1980-х начались применение карбоплатина и разработка органосохраняющих оперативных вмешательств [2].

Параллельно проводились исследования иммунологических взаимодействий опухоли и организма. Установлены роль тимуса и костного мозга в созревании клеток иммунной системы, природа межклеточного взаимодействия в процессе формирования иммунного ответа, механизм образования антител, биологическая роль и аномалии иммуноглобулинов отдельных классов, каскадная система секреции и взаимодействия цитокинов. Значительным успехом неинфекционной иммунологии стало открытие двух типов лимфоцитов: тимусзависимых (Т-лимфоциты) и тимуснезависимых (В-лимфоциты), имеющих свои субпопуляции. Т-лимфоциты, В-лимфоциты, макрофаги, дендритные клетки находятся в сложном взаимодействии, конечным результатом которого является формирование иммунных реакций клеточного и гуморального типа при различных патологических процессах и состояниях, в том числе обеспечивающих противоопухолевую резистентность организма [3].

При канцерогенезе отмечается недостаточность преимущественно клеточно-опосредованного иммунитета, который осуществляет надзор над нормальным размножением клеток, распознает и элиминирует из организма aberrантно измененные клетки, несущие генетически чужеродную для организма информацию.

С целью улучшения результатов лечения назначается неспецифическая активная иммунотерапия (интерлейкины, препараты тимического происхождения и др.). Специфическая активная иммунотерапия предусматривает использование противоопухолевых вакцин, изготовленных на основе дендритных клеток.

В 1990-е годы доказана противоопухолевая эффективность таксанов (паклитаксел и доцетаксел), на их основе разработаны режимы полихимиотерапии и химиолучевой терапии для больных раком головы и шеи.

Развитие технологий проведения лучевой терапии позволило увеличить суммарную очаговую дозу облучения опухоли до 70 Гр за счет более точного фокусирования полей облучения и снижения рассеивания радиационной энергии на здоровые ткани. Также были сокращены сроки облучения за счет отказа от расщепленной методики в пользу непрерывного курса. Предпринимались попытки усилить действие лучевой терапии за счет использования радиомодификаторов (гипертермия опухоли, гипергликемия, пероральное назначение фторпиримидинов), индукционной и сочетанной химиолучевой терапии.

И если при ранних стадиях рака головы и шеи возможно достижение 60–90% пятилетней выживаемости за счет применения какого-либо одного метода лечения, то при местно-распространенном опухолевом процессе, наличии регионарных метастазов лечение должно быть комбинированным или комплексным, то есть включать все средства, имеющиеся в арсенале онколога.

Отдельного внимания заслуживают исследования изменений качества жизни пациента в процессе лечения. С целью объективизации созданы опросники, позволяющие не только сравнить предлагаемые способы лечения по непосредственным и отдаленным результатам, но и оценить, как такая терапия переносится.

Начало нового тысячелетия ознаменовалось новой эрой в лечении — использованием таргетной терапии.

Более детальное изучение онкогенеза показало формирование сети новых кровеносных сосудов — неоангиогенез, важный фактор опухолевой прогрессии. При изучении данного явления выявлен фактор роста эндотелия сосудов (VEGF). Рекombинантное гуманизированное моноклональное антитело бевацизумаб, связываясь с VEGF, блокирует ключевой фактор образования и развития сосудов [4].

Учеными также обнаружен рецептор эпидермального фактора роста (EGFR, эпидермальный рецептор человека 1, HER1), который является членом семейства HER тирозинкиназных рецепторов факторов роста. Доказано, что сигнальный путь EGFR играет ключевую роль в регуляции роста опухоли. На основе полученных знаний синтезирован новый противоопухолевый препарат цетуксимаб, который является моноклональным антителом класса IgG1, специфически блокирующим прикрепление лиганда к EGFR. Экспрессия EGFR выявлена в 90–100% случаев рака головы и шеи, что позволило применять цетуксимаб у данной категории пациентов. Проведенные исследования эффективности таргетной терапии в монорежиме сочетанно с лучевой терапией и в комбинации с химиотерапией показали повышение эффективности лечения и доказали отсутствие дополнительной токсичности.

Развитие современных технологий вдохнуло вторую жизнь в исследование в области иммунотерапии рака головы и шеи. На поверхности Т-лимфоцита имеется целый ряд рецепторов, взаимодействующих с антигенпрезентирующими клетками, вследствие чего происходит активация Т-лимфоцита.

На основании проведенных ранее исследований изучен механизм элиминации опухолевой клетки активированным Т-лимфоцитом и выявлен PD-1 (programmed death) мембранный белок, отвечающий за программируемую смерть опухолевой клетки. Одним из изученных механизмов ускользания опухолевой клетки от иммунного ответа является связывание белка PD-1 соответствующим лигандом PD-L1, который экспрессируется на поверхности опухолевой клетки.

Блокирование взаимодействия между PD-1 и PD-L1 не позволит опухолевой клетке избежать взаимодействия с активированным Т-лимфоцитом, что приведет к ее гибели. Именно так действует анти-PD-1 антитело пембролизумаб, запускающая природные механизмы противоопухолевого клеточного иммунитета.

Для оценки эффективности и безопасности проведено исследование KEYNOTE-012, в котором доказана эффективность назначения пембролизумаба у больных местно-распространенным раком головы и шеи. На основании изучения различных режимов введения подобрана безопасная доза 200 мг и кратность введения 1 раз в 3 нед. Также выявлено, что действие препарата происходит как у пациентов с PD-L1-положительным, так и с PD-L1-отрицательным статусом опухоли [5]. Аналогичные результаты получены при рецидивирующем и метастатическом раке головы и шеи [6].

В исследовании KEYNOTE-055 была доказана эффективность назначения пембролизумаба вне зависимости от HPV-статуса опухоли у больных раком головы и шеи после неудачного лечения с использованием препаратов платины и таргетной терапии цетуксимабом [7]. Особого интереса заслуживают результаты исследования эффективности назначения пембролизумаба в зависимости от уровня экспрессии биомаркеров у больных рецидивирующим и/или метастатическим раком головы и шеи, так как на основании полученных данных можно будет установить новые, неизученные ранее, механизмы противоопухолевого действия PD-1 блокаторов.

Дальнейшие исследования у больных местно-распространенным операбельным раком головы и шеи необходимы для изучения новых механизмов онкогенеза, что позволит пембролизумабу занять достойное место в разработанных в будущем стратегиях лечения данной категории пациентов.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Федоренко З.П., Михайлович Ю.И., Гулак Л.О. та ін. (2018) Рак в Україні, 2016–2017. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. Бюл. Нац. канцер-реєстру України, 19: 136 с.
2. Vermorken J.B. (2005) Medical treatment in head and neck cancer. Ann. Oncol., 16 (2): ii258–ii264.
3. Гриневич Ю.А. (2016) Пути развития иммунотерапии в онкологии. Обзор исследований, выполненных в Национальном институте рака. Клин. онкология, (1(21)): 76–80.
4. Burgos-Tiburcio A., Santos E.S., Arango B.A. et al. (2011) Development of targeted therapy for squamous cell carcinomas of the head and neck. Expert. Rev. Anticancer Ther., 11(3): 373–386.
5. Jin F. (2016) Pembrolizumab in head and neck cancer: Phase 1 trial results. European Research Organization on Genital Infection and Neoplasia 2016. International Multidisciplinary Congress, Salzburg, Austria. Jun. 15–18, 2016: Abstr. 04–01.
6. Seiwert T.Y., Burtneß B., Mehra R. et al. (2016) Safety and clinical activity of pembrolizumab for treatment of recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-012): an open-label, multicentre, phase 1b trial. Lancet Oncol., 17(7): 956–965.
7. Bauml J., Seiwert T.Y., Pfister D.G. et al. (2016) Preliminary results from KEYNOTE-055: Pembrolizumab after platinum and cetuximab failure in head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). JCO, 34(15): 6011.

Роль імунотерапії в комплексному лікуванні хворих на рак ротової порожнини: погляд клінічного онколога

Є.В. Коробко

Національний інститут раку, Київ

Резюме. Розробка нових методик імунотерапії стала можливою на підставі вивчення механізмів ухилення пухлини від імунної відповіді шляхом зв'язування білка PD-1 відповідним лігандом PD-L1, який експресується на поверхні пухлинної клітини. Поліпшення результатів лікування при призначенні анти-PD-1 антитіла пембролізумаб відбувається за рахунок блокування взаємодії між PD-1 і PD-L1, що не дозволяє пухлинній клітині уникнути взаємодії з активованим Т-лімфоцитом, запускаючи природні механізми протипухлинного клітинного імунітету.

Ключові слова: рак голови і ший; рак ротової порожнини; імунотерапія; PD-1; PD-L1.

The role of immunotherapy in the complex treatment of patients with oral cancer: a view of a clinical oncologist

Y.V. Korobko

National Cancer Institute, Kyiv

Summary. The development of immunotherapy has become possible on the basis of studying the tumor escape mechanisms from the immune response by binding the PD-1 protein with the corresponding PD-L1 ligand, which is expressed on the surface of the tumor cell. Improving the results of treatment when prescribing anti-PD-1 antibody pembrolizumab occurs due to blocking the interaction between PD-1 and PD-L1, which prevents the tumor cell from interaction with activated T-lymphocyte, triggering natural mechanisms of antitumor cellular immunity.

Key words: head and neck cancer; oral cancer; immunotherapy; PD-1; PD-L1.

Адрес:

*Коробко Евгений Владимирович
03022, Киев, ул. Ломоносова, 33/43
Национальный институт рака
E-mail: dr_korobko@ukr.net*

Correspondence:

*Korobko Yevgeniy
33/43 Lomonosova str., Kyiv 03022
National Cancer Institute
E-mail: dr_korobko@ukr.net*

Настоящая публикация издана при поддержке компании MSD

Настоящая информация предоставлена компанией MSD в качестве профессиональной поддержки специалистам здравоохранения. Информация, относящаяся к любому продукту(-ам), может не совпадать с инструкцией по применению препарата.

Пожалуйста, ознакомьтесь с полным текстом инструкции для получения точной информации или данных по продуктам, рассматриваемым в настоящей публикации, до назначения.

ONCO-1278253-0000