

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 aberrantly 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 местнораспространенном 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 местнораспространенным 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 местнораспространенным 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**