

УДК 616.31-006.61-085-277.3

# Таргетная терапия – новый подход в лечении местно-распространенного рака орофарингеальной зоны

Л. З. Вельшер<sup>1,2</sup>, А. А. Космынин<sup>1\*</sup>, М. Ю. Бяхов<sup>1,2</sup>, Т. К. Дудицкая<sup>1,2</sup>, Д. Н. Решетов<sup>1,2</sup><sup>1</sup>ГОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет, кафедра онкологии и лучевой терапии, 127473, Москва, ул. Делегатская, 20/1<sup>2</sup>Онкологический центр ОАО «РЖД», 129128, Москва, ул. Будайская, 2

\*E-mail: kosmos-83@list.ru

Поступила в редакцию 27.07.2011 г.

**РЕФЕРАТ** Представлены данные клинического обследования 48 человек (42 мужчины, 6 женщины) трудоспособного возраста (40–75 лет), больных местно-распространенным раком орофарингеальной области. Применен современный подход к лечению этих больных – таргетная терапия в неoadъювантном режиме с учетом биологического профиля опухоли. Применение gefитиниба приводило к выраженному противоопухолевому эффекту у 90.5% больных, против 56.5% без использования этого препарата.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА** орофарингеальный рак, таргетная терапия, качество жизни, gefитиниб.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ** ПРГШ – плоскоклеточный рак головы и шеи; EGFR (epidermal growth factor receptor) – рецептор эпидермального фактора роста.

## ВВЕДЕНИЕ

Злокачественные опухоли области головы и шеи в общей структуре онкологической заболеваемости составляют 20%. Плоскоклеточный рак головы и шеи (ПРГШ) занимает одно из ведущих мест по распространенности среди злокачественных новообразований, а число заболевших ежегодно превышает 600 000 [1]. В России каждый год регистрируется более 80 000 больных с данной патологией, из них 3.5% – больные с новообразованиями слизистой оболочки полости рта и глотки. На территории Российской Федерации заболеваемость раком орофарингеальной зоны за 1997–2007 гг. увеличилась с 24.7 до 29.6% на 100 000 населения. Более чем в 70% случаев за медицинской помощью обращаются уже с запущенными формами заболевания (стадии III, IV), при которых проведение радикального оперативного вмешательства невозможно или резко ограничено [1, 2]. Доля запущенных случаев рака орофарингеальной зоны выросла с 26.4 до 31.2%, а летальность от него составляет 15.6% [3]. Острота и актуальность этой проблемы не вызывают сомнения, так как затрагивают лиц трудоспособного возраста.

Применение хирургического вмешательства у больных этой категории требует проведения расширенно-комбинированных операций, которые носят «калечащий» характер, что значительно ухудшает качество жизни. Лучевая терапия в сочетании с оперативным лечением либо в самостоятельном

виде с использованием высоких доз облучения сопровождается развитием тяжелых осложнений (ксеростомия, дисфагия, мукозиты и др.), что значительно ограничивает возможности ее применения, затрудняет психо-социальную адаптацию и реабилитацию этих больных.

Кроме того, при комбинированной терапии у 10–30% больных ПРГШ возникает местный рецидив, в том числе и у тех, у которых края резекции были гистологически нормальными, что указывает на возможное субклиническое системное распространение опухоли еще до стадии генерализации. В связи с этим возрастает роль комплексного подхода с использованием не только хирургии и лучевой терапии, но и лекарственных методов, т.е. системного воздействия на опухолевые клетки.

Лекарственная терапия при плоскоклеточном раке орофарингеальной области долгое время применялась с паллиативной целью при неоперабельных распространенных опухолевых процессах, чаще рецидивного характера, с наличием отдаленных метастазов.

Все современные схемы полихимиотерапии, в которых используются препараты платины, 5-фторурацила (5-ФУ), обеспечивают уровень объективных ответов 57–80%, таксанов – до 36–40%, не увеличивая общей продолжительности жизни больных [4–9]. Низкая чувствительность опухолей заставляет искать новые возможности системной терапии.

Новейший этап истории противоопухолевой терапии отсчитывается с середины 1990-х годов, хотя его основы были заложены достижениями фундаментальной биологии двух предшествующих десятилетий [10]. В этих исследованиях раскрыты молекулярные механизмы регуляции пролиферации и дифференцировки клеток, что позволило получить лекарственные средства с принципиально новым механизмом действия [11].

В отличие от классических цитостатиков, действие которых основано на нарушении клеточного цикла, препараты таргетной терапии целенаправленно воздействуют на молекулярные мишени, блокируя тем самым более ранние этапы канцерогенеза. Среди них есть и открывшие новый этап в лечении больных плоскоклеточным раком орофарингеальной области [2, 10, 12–14].

Основной мишенью при ПРГШ служит рецептор эпидермального фактора роста (EGFR). Гиперэкспрессия рецептора эпидермального фактора роста отмечается приблизительно в 90–100% случаев плоскоклеточного рака орофарингеальной зоны и ассоциирована с худшим прогнозом, низкой дифференцированностью опухоли, снижением общей и безрецидивной выживаемости [15–17].

В 2004 г. тремя группами исследователей опубликованы данные о том, что мутации в тирозинкиназном домене EGFR приводят к повышенной чувствительности опухолей к ингибиторам тирозинкиназы EGFR – гефитинибу и эрлотинибу [12, 16, 18]. Большинство мутаций, выявленных в гене EGFR, это или делеции в экзоне 19 (29 из 56.52% случаев), которые приводят к потере четырех аминокислотных остатков (лейцин, аргинин, глутаминовая кислота и аланин) в молекуле белка, или точечные замены в экзоне 21, ведущие к замене лейцина в положении 858 аргинином (20 из 56.36% случаев) [12]. Наличие мутации в гене EGFR – важный прогностический фактор, указывающий на вероятность более благоприятного результата при лечении с помощью гефитиниба. Впервые высокая эффективность гефитиниба была показана в случае немелкоклеточного рака легкого с мутацией в гене EGFR: частота объективного ответа составила 84.6% [19–21]. Ввиду того, что гиперэкспрессия EGFR определяется более чем в 80% злокачественных опухолей головы и шеи [22], нами начато изучение эффективности комбинации цисплатина, 5-фторурацила и гефитиниба (Иресса) у больных распространенным (стадии III, IV) плоскоклеточным раком орофарингеальной области с мутацией в EGFR.

Гефитиниб (Иресса) – один из первых ингибиторов тирозинкиназы, введенных в клиническую практику. По химической структуре это производное анили-

нохиназолина. Гефитиниб избирательно и обратимо связывается с АТР-связывающим сайтом тирозинкиназного домена рецептора эпидермального фактора роста и тем самым блокирует его киназную активность, т.е. способность фосфорилировать следующие за ним сигнальные белки, что ведет к ингибированию пролиферативного сигнала [23, 24]. Гефитиниб индуцирует повышение в клетке уровня ингибитора циклинзависимых киназ p27, что ведет к задержке клеточного цикла в фазе G1. Активное изучение гефитиниба проводится в рамках международных клинических исследований. В рамках II фазы одного из клинических исследований применение гефитиниба у 52 больных с рецидивировавшим/метастатическим ПРГШ позволило достичь уровня объективного ответа у 10.6% из них, а уровня контроля над болезнью – у 53%. Половина когорты больных получала гефитиниб как терапию второй линии. Таким образом, медиана безрецидивной и общей выживаемости составила 3.4 и 8.1 мес соответственно. Единственным клинически значимым побочным эффектом была диарея [25].

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

С марта 2009 по апрель 2011 г. пролечены 48 больных (42 мужчины, 6 женщин) в возрасте 40–75 лет, средний возраст 57 лет.

Представленная на рис. 1 диаграмма наглядно показывает, что значительную часть больных составляют мужчины трудоспособного возраста. Женщин, страдающих раком орофарингеальной области, в 7 раз меньше, чем мужчин.

По локализации опухолевого поражения больные распределились следующим образом (рис. 2): дно полости рта – 8 (17%), ротоглотка – 18 (37%), гортаноглотка – 12 (25%), подвижная часть языка – 8 (17%), ретромолярная область – 2 (4%). На диаграмме видно, что преобладают новообразования рото- и гортано-

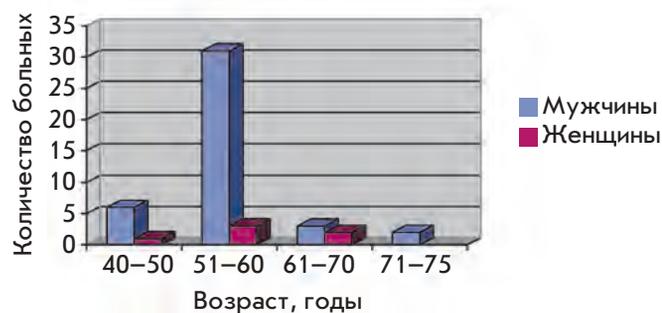


Рис. 1. Распределение больных раком орофарингеальной зоны по возрасту.

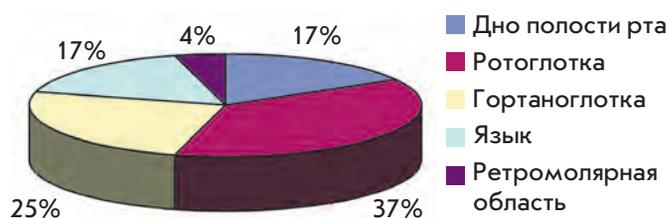


Рис. 2. Распределение больных раком орофарингеальной зоны по локализации первичной опухоли.

глотки, чуть реже встречается рак подвижной части языка и дна полости рта.

Распространенность опухолевого процесса до начала терапии оценивали клиническим осмотром пораженной зоны, а также методом компьютерной томографии и ультразвукового исследования зон регионарного лимфооттока.

У всех больных до начала лечения определяли биологический профиль опухоли, т.е. экспрессию и мутации гена рецептора эпидермального фактора роста. Мутации в гене *EGFR* выявляли с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР), а экспрессию *EGFR* – иммуногистохимическим способом. На ДНК из парафиновых блоков с верифицированной опухолью проводили аллель-специфичную ПЦР с праймерами, специфичными к мутации L858R в гене *EGFR*. Ген *EGFR* дикого типа амплифицируется в тех же условиях с увеличением *Ct* на 7–10 циклов, что позволяет отличать его от мутантного.

Нелеченных больных местно-распространенным (стадии III, IV) плоскоклеточным раком орофарингеальной зоны методом рандомизации распределяли на две группы:

1-я (исследуемая) – цисплатин 100 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день, 5-фторурацил 500 мг/м<sup>2</sup> в/в 1–5 день (4 цикла с интервалом 21 день) и gefitinib (Иресса) 250 мг per os ежедневно в течение 16 нед;

2-я (контрольная) – цисплатин 100 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день, 5-фторурацил 500 мг/м<sup>2</sup> в/в 1–5 день (4 цикла с интервалом 21 день).

После завершения четырех циклов оценивали опухолевый ответ клинически и согласно объективным международным критериям RECIST.

Больным, у которых достигалась полная резорбция опухоли, на втором этапе комплексного лечения проводили лучевую терапию по радикальной программе на область первичной опухоли СОД 60–70 Гр и зоны регионарного лимфооттока СОД 30–40 Гр. Больные с частичной регрессией и стабилизацией опухолевого процесса подвергались предоперационной лучевой терапии в объеме СОД 30–40 Гр с последующим оперативным вмешательством.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Эффект оценен у 44 больных, завершивших лечение. Четверо больных (16.7%) выбыли из исследования из-за возникшей токсичности: у двух (8.3%) проявилась нефротоксичность 3–4-й степени, у двух (8.3%) – гематологическая токсичность 4-й степени. У всех 48 (100%) больных выявлена гиперэкспрессия *EGFR* и только у трех (6.8%) – мутация в *EGFR*.

Проведя сравнительный анализ (таблица) результатов лечения в обеих группах, мы видим, что в исследуемой группе из 21 пролеченного больного у семи (33.3%) достигнута полная клиническая регрессия опухоли, причем у двух из этих семи выявлена мутация в гене *EGFR* (4.5%); у девяти (42.9%) – частичный ответ (регрессия опухоли до 85%); у трех (14.3%) наблюдали стабилизацию процесса (уменьшение опухоли на 18–20%), у двух (9.5%) больных зафиксировано прогрессирование опухолевого процесса. В контрольной группе, получавшей только стандартную химиотерапию, у 13 (56.5%) из 23 больных отмечен частичный ответ (регрессия опухоли до 57%), у 10 (43.5%) зарегистрировали продолжение роста опухоли.

Сравнительный анализ эффективности лечения больных плоскоклеточным раком головы и шеи с применением gefitinib и без него (контрольная группа)

Группа	Число больных	Объективный эффект				Мутация <i>EGFR</i>	
		полный ответ	частичный ответ	стабилизация	прогрессирование	да	нет
1-я (исследуемая)	21	7 (33.3%)	9 (42.9%)	3 (14.3%)	2 (9.5%)	2 (4.5%)	20 (45.5%)
2-я (контрольная)	23	–	13 (56.5%)	–	10 (43.5%)	1 (2.3%)	21 (47.7%)
Итого	100%					3 (6.8%)	41 (93.2%)

## ВЫВОДЫ

Нами показано значительное увеличение эффективности лечения больных раком орфарингеальной зоны при использовании таргетной терапии – гефитиниба. Эффект гефитиниба наиболее выражен при наличии мутации в гене *EGFR*. При применении гефитиниба клинический ответ опухоли достигался у 90.5% больных, что вдвое больше, чем при использовании только лишь химиотерапии – 56.5%. Причем в 33.3% случаев радикальный результат достигнут без оперативного вмешательства. Комбинирование таргетной терапии со стандартной химиотерапией позволяет существенно повысить эффективность лечения и улучшить прогноз заболевания. Эти ре-

зультаты создают перспективы применения данной схемы на консервативном этапе лечения (химиолучевом) при более ранних стадиях опухолевого процесса, что позволяет говорить о возможности органосохранного комплексного лечения больных плоскоклеточным раком орфарингеальной зоны. Также в мире продолжают клинические исследования по изучению эффективности таргетных препаратов (эрлотиниб, гефитиниб, цетуксимаб) в комбинации с химиолучевой терапией при плоскоклеточном раке области головы и шеи с мутацией в гене *EGFR*. Это открывает новые «горизонты» в лечении данной категории больных, улучшая качество их жизни и позволяя выполнять органосохранные операции. ●

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Stewart B.W., Kleihues P.E. World Cancer Report. Lyon, France: Internat. Agency Res. on Cancer Press, 2003.
2. Venmorven J.B. // *J. Clin. Oncol.* 2007. V. 25. № 16. P. 2171–2177.
3. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2007 году. М.: ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздравсоцразвития России, 2008. С. 16.
4. Новик А.А., Камилова Т.А., Цыган В.Н. // *Вопр. онкологии.* 2003. № 6. С. 695–703.
5. Платинский Л.В., Брюзгин В.В., Блюменберг А.Г. // *Рус. мед. журн.* 2002. Т. 10. № 24. С. 1116–1118.
6. Подвязников С.О., Бяхов М.Ю. // *Современная онкология.* 2002. Т. 4. № 3. С. 126–130.
7. Pignon J.P., Bourhis J. // *Lancet.* 2000. V. 355. P. 949–955.
8. Forastiere A.A. // *Semin. Oncol.* 1994. V. 21. (Suppl. 8). P. 49–52.
9. Manzione L., Caponigro F., Massa E. // *Proc. Amer. Soc. Clin. Oncol.* 1999. V. 18. P. 398a.
10. Моисеенко В.М. // *Практическая онкология.* 2002. № 4. С. 253–261.
11. Копнин Б.П. // *Практическая онкология.* 2002. № 4. С. 229–235.
12. Paez J.G., Janne P.A., Lee J.C. // *Science.* 2004. V. 304. P. 1497–1500.
13. Rivera F., Garcia-Castano A., Vega N. // *Expert. Rev. Anti-cancer Ther.* 2009. V. 9. № 10. P. 1421–1428.
14. Vermorken J.B., Mesia R., Rivera F. // *N. Engl. J. Med.* 2008. V. 359. № 11. P. 1116–1127.
15. Grandis J.R., Melhem M.F., Gooding W.E. // *J. Natl. Cancer Inst.* 1998. V. 90. № 11. P. 824–828.
16. Ono M., Kowano M. // *Clin. Cancer Res.* 2006. V. 12. P. 7242–7251.
17. Vernham G.A., Crowther J.A. // *Clin. Otolaryngol. Allied Sci.* 1994. V. 19. P. 120–124.
18. Lynch T.J., Bell D.W., Sordella R. // *N. Engl. J. Med.* 2004. V. 350. P. 2129–2139.
19. Inoue A., Kobayashi K., Naemondo M. // *Eur. J. Cancer* 45 (Suppl. 1), 2009. (Abstract 9LBA).
20. Lee J.S., Park K., Kim S.-W. // *J. Trobac. Oncol.* 4 (Suppl. 1). 2009. (Abstract PRS4).
21. Pao W., Miller V., Zakowski M. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2004. V. 101. P. 13306–13311.
22. Mitsudomi T., Morita S., Yatabe Y. // *Lancet Oncol.* 2010. V. 11. № 2. P. 121–128.
23. Albanell J., Rojo F., Averbuch S. // *J. Clin. Oncol.* 2002. V. 20. P. 110–124.
24. Корман Д.Б. Основы противоопухолевой химиотерапии. М.: Практическая медицина, 2006. С. 282–283.
25. Cohen J. // *Br. J. Cancer.* 2007. V. 96. № 3. P. 408–416.