Тризна Н.М.¹, Колядич Ж.В.¹, Зубец О.И.¹, Демидович Е.С.¹, Савченко И.В.², Акулышева Е.А.³, Михайлова Т.Е.⁴

¹ Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии имени Н.Н. Александрова, Минск, Беларусь

² Гомельский областной клинический онкологический диспансер, Гомель, Беларусь

³ Брестский областной онкологический диспансер, Брест, Беларусь

⁴ Витебский областной клинический онкологический диспансер, Витебск, Беларусь

Trizna N.¹, Kaliadich Zh.¹, Zubec O.¹, Demidovich E.¹, Savchenko I.², Akulisheva E.³, Michaylova T.⁴

¹ N.N. Alexandrov National Cancer Center, Minsk, Belarus

² Gomel Regional Clinical Oncological Dispensary, Gomel, Belarus

³ Brest Regional Oncological Dispensary, Brest, Belarus

⁴ Vitebsk Regional Clinical Oncological Dispensary, Vitebsk, Belarus

Опыт применения цетуксимаба в лечении рецидивов плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта и ротоглотки

Experience of Using Cetuximab in the Treatment of Recurrent Squamous Cell Carcinoma of the Oral Cavity and Oropharynx

Резюме

Цель исследования: проанализировать результаты лечения рецидивного неоперабельного рака слизистой оболочки полости рта и глотки с применением цетуксимаба.

Материалы и методы. Проспективное исследование эффективности лечения рецидивного неоперабельного рака слизистой оболочки полости рта и глотки с применением цетуксимаба 20 пациентов в возрасте от 32 до 70 лет, из них мужчин – 13, женщин – 7. Девяти (45,0%) пациентам проводилась монотерапия цетуксимабом, 11 (55,0%) пациентам – с добавлением цетуксимаба к схемам полихимиотерапии, включающим платиносодержащие препараты: ТРex (4 пациента), ТРF (3 пациента), РF (1 пациент), а также в комбинации с карбоплатином (3 пациента).

Эффективность лечения определялась по критериям оценки ответа солидных опухолей RECIST 1.1 с учетом рекомендаций по оценке эффективности иммунотерапии IrRECIST.

Результаты и обсуждение. Длительность наблюдения пациентов составила от 0,6 до 16,3 мес. Частичная ремиссия наблюдалась у 3 (15%) пациентов, стабилизация опухолевого процесса – у 11 (55%) пациентов. Прогрессирование заболевания отмечено у 6 (30%) пациентов.

Общая выживаемость пациентов с рецидивным плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта и ротоглотки, получавших терапию с цетуксимабом, составила $22,9 \pm 12,5\%$, медиана выживаемости – 8,7 (95% ДИ 7,1–10,3) месяца. Однолетняя выживаемость составила $43,0 \pm 12,0\%$. Не установлено статистически достоверной взаимосвязи между общей выживаемостью и режимом иммунотерапии цетуксимабом (монотерапия/комбинация с платиносодержащими препаратами ($r=0,33$; $p>0,05$)).

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о возможности достижения локорегионарного контроля в 70% случаев, а медиана общей выживаемости пациентов, получавших

терапию с цетуксимабом, сопоставима с данными исследования EXTREME, что позволяет считать приведенные результаты удовлетворительными, принимая во внимание сложность лечения данной категории пациентов.

Ключевые слова: рак полости рта, рак ротоглотки, рецидивы, иммунотерапия, цетуксимаб.

Abstract

Purpose. To analyze the results of treatment of recurrent inoperable cancer of the oral cavity and oropharynx using cetuximab.

Materials and methods. There was conducted a prospective study of the effectiveness of treatment of the recurrent inoperable oral and oropharyngeal cancer using cetuximab in 20 patients aged from 32 to 70 years (13 men, 7 women). 9 (45.0%) patients received cetuximab monotherapy, 11 (55.0%) patients – with the addition of cetuximab to polychemotherapy regimens that include platinum-containing drugs: TPEx (4 patients), TPF (3 patients), PF (1 patient), as well as in combination with carboplatin (3 patients).

The effectiveness of treatment was determined according to the RECIST 1.1 criteria for evaluating the response of solid tumors, taking into account the recommendations for evaluating the effectiveness of IrRECIST immunotherapy.

Results and discussion. The duration of the patients' follow-up ranged from 0.6 to 16.3 months. Partial remission was observed in 3 (15%) patients, stabilization of the tumor process – in 11 (55%) patients. Disease progression was observed in 6 (30%) patients.

Overall survival of patients with recurrent squamous cell carcinoma of the oral and oropharyngeal cancer treated with cetuximab was $22.9 \pm 12.5\%$, median survival was 8.7 (95% CI 7.1–10.3) months. The one-year survival rate was $43.0 \pm 12.0\%$. There was no statistically significant relationship between overall survival and the cetuximab immunotherapy regimen (monotherapy/combination with platinum-containing drugs ($r=0.33$; $p>0.05$)).

Conclusion. The obtained results indicate the possibility of achieving locoregional control in 70% of cases, and the median overall survival of patients receiving therapy with cetuximab is comparable to the data of the EXTREME study, which allows us to consider these results as satisfactory, taking into account the complexity of treatment of this category of patients.

Keywords: oral and oropharyngeal cancer, recurrent squamous cell carcinoma, immunotherapy, cetuximab.

■ ВВЕДЕНИЕ

Новым направлением в лечении опухолей головы и шеи является иммунотерапия молекулярными таргетными препаратами, избирательно блокирующими на биохимическом уровне ключевые пути роста и метастазирования опухолей.

Первым успешным препаратом таргетной терапии при плоскоклеточном раке головы и шеи стал цетуксимаб – моноклональное антитело, направленное против рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) [1, 2]. Интерес к цетуксимабу обусловлен наличием двойного механизма действия: блокада передачи сигналов в клетке с последующим ингибированием репарации ДНК и апоптозом (увеличение радиочувствительности опухоли), а также участие в модуляции иммунных реакций – запуск механизма антителозависимой цитотоксичности, приводящего к уничтожению опухолевых клеток [3–5]. Эффективность применения цетуксимаба в сочетании с лучевой терапией продемонстрирована в

ряде клинических исследований (EXTREME, TPExtreme) [6–8], что позволило рекомендовать его использование в качестве стандартной терапии местнораспространенного плоскоклеточного рака головы и шеи (исключая опухоли носоглотки) [9]. Существует ряд текущих испытаний, в которых изучаются возможности иммунотерапии при рецидивирующем раке головы и шеи, преимущества ингибирования контрольных точек наряду с различными комбинациями цетуксимаба при рецидивирующем и метастатическом плоскоклеточном раке головы и шеи (REACH NCT02999087) [10], что ведет к увеличению общей выживаемости пациентов до 10,1 мес. [11].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проанализировать результаты лечения рецидивного неоперабельного рака слизистой оболочки полости рта и глотки с применением цетуксимаба.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено проспективное исследование эффективности лечения рецидивного неоперабельного рака слизистой оболочки полости рта и глотки с применением цетуксимаба в период с 2008 по 2020 г. на базе 4 онкологических учреждений республики: РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова, Гомельский областной клинический онкологический диспансер, Брестский областной онкологический диспансер, Витебский областной клинический онкологический

Характеристика пациентов, включенных в исследование

Characteristics of patients included in the study

Показатель	Абс. кол-во	%
Пол		
Мужской	13	65,0
Женский	7	35,0
Локализация первичной опухоли		
Основание языка (C01)	4	20,0
Другие и неуточненные части языка (C02)	4	20,0
Десны (C03)	2	10,0
Дно полости рта (C04)	0	–
Мягкое небо (C05)	2	10,0
Щека (C06)	2	10,0
Ротоглотка (C09-C10)	6	30,0
Стадия заболевания		
I	2	10,0
II	2	10,0
III	11	55,0
IV	5	25,0
Схемы лечения с цетуксимабом		
В режиме монотерапии	9	45,0
В комбинации с платиносодержащими препаратами	11	55,0

диспансер. Критерием исключения было наличие первично-множественных опухолей (кроме базальноклеточного рака кожи). Характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в таблице.

Всего в исследование включено 20 пациентов в возрасте от 32 до 70 лет, мужчин – 13, женщин – 7. Из них 9 (45,0%) пациентам проводилась монотерапия цетуксимабом, 11 (55,0%) пациентам – с добавлением цетуксимаба к схемам полихимиотерапии, включающим платиносодержащие препараты: TPeX (4 пациента), TPF (3 пациента), PF (1 пациент), а также в комбинации с карбоплатином (3 пациента).

Для оценки эффективности проведенного лечения использовались критерии оценки ответа солидных опухолей RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors), а также учитывались рекомендации по оценке эффективности иммунотерапии IrRECIST [11, 12].

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Длительность наблюдения пациентов в нашем исследовании составила от 0,6 до 16,3 мес. Контроль роста опухоли (полная ремиссия, частичная ремиссия, стабилизация болезни) был достигнут у 14 пациентов (70,0%). Эффективность лечения рецидивов плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта и ротоглотки представлена на рис. 1.

Частичная ремиссия наблюдалась у 3 (15%) пациентов, что позволило выполнить одному из них хирургическое лечение в объеме радикальной шейной лимфодиссекции. Стабилизация опухолевого процесса достигнута у 11 (55%) пациентов. Прогрессирование заболевания отмечено у 6 (30%) пациентов.

Общая выживаемость пациентов с рецидивным плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта и ротоглотки, получавших терапию с цетуксимабом, составила $22,9 \pm 12,5\%$, медиана выживаемости – 8,7 (95% ДИ 7,1–10,3) месяца (рис. 2). Однолетняя выживаемость составила $43,0 \pm 12,0\%$.

Рис. 1. Эффективность применения цетуксимаба в лечении рецидивов плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта и ротоглотки

Fig.1. Efficacy of cetuximab in the treatment of recurrent squamous cell carcinoma of the oral mucosa and oropharynx

Рис. 2. Общая выживаемость пациентов с рецидивами плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта и ротоглотки, получавших терапию с цетуксимабом

Fig. 2. Overall survival of patients with recurrent oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma treated with cetuximab

Не установлено статистически достоверной взаимосвязи между общей выживаемостью и режимом иммунотерапии цетуксимабом (монотерапия/комбинация с платиносодержащими препаратами ($r=0,33$; $p>0,05$), что, возможно, связано с малым объемом выборки.

По данным литературы, иммунотерапия пембролизумабом и ниволумабом является наиболее эффективной при рецидивных опухолях слизистой оболочки полости рта и ротоглотки [10, 13]. В настоящий момент ни пембролизумаб, ни ниволумаб не зарегистрированы в Республике Беларусь, поэтому для пациентов, не получавших препараты платины в течение 6 месяцев до выявления рецидива первичной опухоли или прогрессирования заболевания, может быть рекомендована схема, включающая цисплатин 75 мг/м^2 или карбоплатин AUC 5, 5-ФУ 1000 мг/м^2 и цетуксимаб 400 мг/м^2 . Эта схема является предпочтительной терапией для опухолей, не экспрессирующих лиганды к белку PD-1 (PD-L1), или при невозможности определения экспрессии PD-L1. Для PD-L1-негативного рака также может быть применена схема TRex: цетуксимаб 400 мг/м^2 , цисплатин 75 мг/м^2 или карбоплатин AUC 5, доцетаксел 75 мг/м^2 .

Цетуксимаб является препаратом выбора при отказе от платино-содержащих цитотоксических препаратов. Так, для лечения рецидивов или метастазов, развившихся в течение 6 месяцев у пациентов, получавших препараты платины или имеющих резистентность к ним, а также при наличии противопоказаний к введению платины, может применяться цетуксимаб с таксанами. Следует также отметить, что в связи с гиперэкспрессией EGFR, которая встречается в 80–90% случаев плоскоклеточного рака головы и шеи [14], таргетная терапия цетуксимабом показана как для ВПЧ-позитивных, так и ВПЧ-негативных пациентов.

Клинический пример. Пациентке В., 1989 г. р., по поводу рака тела языка с метастазами в лимфоузлы шеи справа cT3N1M0 G1 III стадии в РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова 01–03.2018 г. была проведена химиолучевая терапия по радикальной программе в традиционном режиме: разовая очаговая доза (РОД) 2 Гр, суммарная очаговая доза (СОД) 70 Гр. Введение цисплатина осуществлялось в 1-й день перед проведением сеанса облучения из расчета 100 мг/м² в виде внутривенной инфузии со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией, введенная доза составила 180 мг, следующее введение цисплатина в дозе 120 мг было выполнено на 22-й день на фоне проведения лучевой терапии. Третье введение цисплатина (на 43-й день лечения) не проводилось в связи развившимися нарушениями функции почек. В мае 2018 г. в связи с продолженным ростом первичной опухоли выполнено хирургическое лечение в объеме гемилингвэктомии справа. В декабре 2018 г. при гистологическом исследовании был верифицирован локальный рецидив в мягких тканях дна полости рта. Учитывая молодую возраст, быстрый рост и рецидивирующий характер опухоли, сомнительный функциональный результат хирургического лечения, консилиумом специалистов центра рекомендована иммунотерапия цетуксимабом и полихимиотерапия (ПХТ) по схеме TRF. После проведения 2 курсов данного лечения клинически и по данным КТ-ангиографии был отмечен значительный положительный эффект (регрессия опухоли составила более 50%). На данном этапе пациентке было предложено хирургическое лечение, от которого она категорически отказалась. Проведено еще два курса ПХТ с цетуксимабом и два курса монотерапии цетуксимабом, при компьютерной томографии отмечена стабилизация опухолевого процесса. Пациентке повторно предложено хирургическое лечение, назначена дата госпитализации, однако пациентка не явилась. Спустя 1,5 мес. при клиническом осмотре установлено прогрессирование опухолевого процесса. По данным компьютерной томографии опухоль размерами 7,2х6,1 см распространялась на тело и корень языка, ткани дна полости рта с вовлечением поднижнечелюстных слюнных желез с обеих сторон, инфильтрировала стенки рото- и гортаноглотки, опухолевая ткань определялась в вестибулярном отделе гортани и обоих грушевидных синусах. Выявлено метастатическое поражение лимфоузлов шеи с обеих сторон, справа – с вовлечением внутренней яремной вены. Несмотря на паллиативную монотерапию гемцитабином, пациентка умерла через 3 мес. после выявленного прогрессирования опухолевого процесса.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные в нашем исследовании результаты свидетельствуют о возможности достижения локорегионарного контроля в 70% случаев, а медиана общей выживаемости пациентов с рецидивами плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта и ротоглотки, получавших терапию с цетуксимабом, сопоставима с данными исследования EXTREME [15], что позволяет считать приведенные результаты удовлетворительными, принимая во внимание сложность лечения данной категории пациентов.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Bonner J.A. (2011) Inhibition of STAT-3 results in greater cetuximab sensitivity in head and neck squamous cell carcinoma. *Radiother. Oncol.*, vol. 99, pp. 339–343.
2. Belocerckovskij I., Zhukovets A., Trizna N. (2011) Kompleksnyj podhod v lechenii zlochachestvennyh opuholej golovy i shei. Perspektivy ispol'zovaniya targetnyh preparatov [A comprehensive approach to the treatment of malignant tumors of the head and neck. Prospects for the use of targeted drugs]. *Onkologicheskij zhurnal*, vol. 4, no 20, pp. 96–99.
3. Ciardiello F., Tortora G. (2008) EGFR antagonists in cancer treatment. *N Engl J Med*, 358, pp. 1160–1174. doi: 10.1056/NEJMra0707704.
4. Vincenzi B. (2008) The biological properties of cetuximab. *Crit Rev Oncol Hematol*, 68, pp. 93–1061. doi: 10.1016/j.critrevonc.2008.07.006.
5. Pozzi C. (2016) The EGFR-specific antibody cetuximab combined with chemotherapy triggers immunogenic cell death. *Nat Med*, 22, pp. 624–631. doi: 10.1038/nm.4078.
6. Bonner J.A. (2004) Cetuximab prolongs survival in patients with locoregionally advanced squamous cell carcinoma of head and neck: A phase III study of high dose radiation therapy with or without cetuximab. *J. Clin. Oncol.*, vol. 22, p. 14.
7. Vermorken J.B. (2008) Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N. Engl. J. Med.*, vol. 359, no 11, pp. 1116–1127.
8. Guigay J. (2020) Head and neck cancers: new perspectives in prevention and treatment. *Curr Opin Oncol.*, 32 (3): 177. doi: 10.1097/CCO.0000000000000620
9. (2020) *NCCN Guidelines Head and Neck Cancers. Version 01.2021*. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx. (accessed 19.12.2020).
10. Machiels J-P, Leemans C.R., Golusinski W., Grau C., Licitra L., Gregoire V. (2020) Squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx, oropharynx and hypopharynx: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.*, 31 (11), pp. 1462–1475. doi: 10.1016/j.annonc.2020.07.011.
11. Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J. (2009) New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur. J. Cancer*, 45, no 2, pp. 228–47.
12. Yudin D., Laktionov K., Sarantseva K., Chernenko P., Arzumanyan A. (2017) Systems of response evaluation criteria in solid tumors in immuno-oncology treatment. *Malignant Tumours*, 1, pp. 42–46. doi: 10.18027/2224–5057–2017–1–46–46.
13. Mudunov A. (2017) Novye vozmozhnosti immunoterapii v lechenii rasprostranennogo recidivnogo ploskokletochnogo raka organov golovy i shei [New possibilities of immunotherapy in the treatment of common recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck organs]. *Opuholi golovy i shei*, no 2, pp. 99–105.
14. Alsaifi (2019) Clinical update on head and neck cancer: molecular biology and ongoing challenges. *Cell Death and Disease*, 10: 540. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41419-019-1769-9>
15. Vermorken J.B. (2010) Optimal treatment for recurrent/metastatic head and neck cancer. *Ann. Oncol.*, vol. 21, Suppl. 7, pp. 252–261.

Подана/Submitted: 14.06.2021

Принята/Accepted: 23.06.2021

Контакты/Contacts: triznachka@gmail.com