

DOI: 10.17650/2222-1468-2018-8-4-71-73

Резолюция экспертного совета по вопросу о роли цетуксимаба в лечении пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи

Председатель:

д.м.н. А.М. Мудунов, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, e-mail: ali.mudunov@inbox.ru.

Участники:

проф. Э. Аргирис, Университет Томаса Джефферсона;

д.м.н. С.Б. Алиева, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;

д.м.н. Л.В. Болотина, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии Минздрава России»;

д.м.н. М.А. Кропотов, ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы»;

проф. Р.В. Орлова, СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»;

д.м.н. И.С. Романов, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;

к.м.н. Л.П. Яковлева, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Цетуксимаб в лечении пациентов с местно-распространенным плоскоклеточным раком головы и шеи

Для резектабельных опухолей хирургическое удаление является методом первого выбора, а в лечении нерезектабельных или пограничных процессов индукционная терапия может быть использована на 1-м этапе, что подкреплено клиническими данными. Однако такая тактика подходит прежде всего для лечения пациентов с хорошим соматическим статусом – с оценкой 0 баллов по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), а также для органосохраняющего лечения. Режим TPF (доцетаксел (75 мг/м²) в 1-й день + цисплатин (75 мг/м²) в 1-й день + 5-фторурацил (1000 мг/м²/сут) в 1–4-й дни, всего 2–3 курса с интервалом 3 нед [1]) – достаточно токсичное лечение, и не у всех больных оно может быть проведено в полном объеме, поэтому более перспективным с точки зрения переносимости представляется режим, включающий прием цетуксимаба (400 мг/м² нагрузочная доза и далее еженедельно 250 мг/м²) в сочетании с карбоплатином (AUC 4–5) и паклитакселом (175 мг/м²), в качестве индукционной терапии. Такая тактика ведения пациентов достаточно распространена в клинической практике.

Эксперты отметили, что есть потребность в исследовании новых схем, возможно, с включением иммуноонкологических препаратов, которые потенциально могут быть использованы для индукционной терапии. Проф. Э. Аргирис описал предварительные результаты инициированного им клинического исследования: у 50 % пациентов получен полный ответ на индукционную терапию с использованием карбоплатина, паклитаксела и ниволумаба. Провести конкурентную

химиолучевую терапию с цисплатином после индукционной терапии по схеме TPF достаточно проблематично, поэтому режимы с включением цетуксимаба или карбоплатина могут быть рекомендованы в качестве приемлемой альтернативы. Добавление же цетуксимаба к схеме TPF нецелесообразно, так как оно не повышало эффективность лечения в разных исследованиях.

Исследование J.A. Bonner и соавт., опубликованное в New England Journal of Medicine в 2006 г. [2], продемонстрировало превосходные результаты применения цетуксимаба в сочетании с лучевой терапией по сравнению с изолированным проведением лучевой терапии. Особенно заметные различия наблюдались в группе пациентов с опухолями ротоглотки, ассоциированными с инфицированием вирусом папилломы человека (ВПЧ): 3-летняя общая выживаемость составила 88 %. В то же время следует отметить, что для данных пациентов в целом характерен благоприятный прогноз, а ВПЧ-статус не является предиктором ответа только на таргетную терапию [3].

Эффективность применения цисплатина в сочетании с лучевой терапией в исследованиях RTOG 1016 и DE-ESCALATE превосходила эффективность использования цетуксимаба в общей популяции больных вне зависимости от коморбидного статуса, а профиль безопасности был более благоприятным при проведении таргетной терапии в сочетании с лучевой терапией. Как следствие, платиносодержащие схемы рекомендованы пациентам без серьезной сопутствующей патологии, которые проходят самостоятельную конкурентную химиолучевую терапию без индукции, в то время как применение цетуксимаба в сочетании с лучевой

терапией является приоритетной тактикой для пациентов старше 65 лет, а также ослабленных, имеющих сопутствующую патологию: заболевания почек и сердечно-сосудистой системы.

Цетуксимаб в лечении пациентов с метастатическим, рецидивирующим плоскоклеточным раком головы и шеи

В последнее время в мире исследуется целый ряд иммуноонкологических препаратов для лечения плоскоклеточного рака головы и шеи: пембролизумаб, ниволумаб, дурвалумаб, тремелимуаб, авелумаб. Результаты исследований CheckMate-040 и KEYNOTE-141 позволили зарегистрировать препараты ниволумаб и пембролизумаб для «монотерапии рецидивирующего, метастатического плоскоклеточного рака головы и шеи после платиносодержащей терапии»¹. Режим EXTREME в качестве 1-й линии терапии отлично зарекомендовал себя (медиана общей выживаемости 10,1 мес [4]), поэтому он является стандартом лечения метастатических, рецидивирующих больных с ПРГШ. Именно по этой причине все 3 исследования: KEYNOTE-048, CheckMate-651, KESTREL — сравнивают в качестве 1-й линии терапии метастатического, рецидивирующего плоскоклеточного рака головы и шеи режим EXTREME с новыми комбинациями иммуноонкологических препаратов.

Результаты KEYNOTE-048 были доложены на конгрессе ESMO в 2018 г. Они были стратифицированы в зависимости от индекса CPS (combined positive score, совокупный положительный результат), который рассчитывали как отношение числа экспрессирующих PDL клеток (опухолевых клеток, лимфоцитов, макрофагов) к общему числу опухолевых клеток, умноженное на 100 %. Медиана общей выживаемости пациентов составила 14,9 мес при CPS ≥ 20 %, т. е. она превысила показатель, зарегистрированный при использовании режима EXTREME (10,7 мес) [5]. Для 2 групп пациентов (с CPS < 1 % и с 1 % $<$ CPS < 20 %) оптимальная терапия пока не определена, так как такие данные не обнаружены. Поэтому эксперты по-прежнему считают оправданным применение цетуксимаба в сочетании с химиотерапией для лечения пациентов с отсутствием экспрессии PDL на опухолевых и иммунных клетках. В частности, необходимо время, как минимум 2–3 мес, чтобы проявился эффект иммуноонкологических препаратов, а цетуксимаб в комбинации с ци-

сплатином и 5-фторурацилом способен быстрее действовать на опухоль. Как аргумент можно привести данные о выживаемости без прогрессирования, полученные в исследовании KEYNOTE-048: медиана времени без прогрессирования у пациентов с CPS ≥ 20 % при терапии по схеме EXTREME составила 5 мес, а при монотерапии пембролизумабом — всего 3,4 мес, однако ответ на терапию пембролизумабом был более продолжительным, что обеспечило увеличение 1-летней и 2-летней выживаемости без прогрессирования [5]. Эксперты же признали, что комбинации ингибиторов контрольных точек с таргетными препаратами или с химиотерапией более перспективны, чем монотерапия иммуноонкологическими препаратами.

Существует также широкое поле для изучения последовательности применения различных методов в лечении пациентов с ПРГШ. Поэтому даже при выборе пембролизумаба для 1-й линии терапии по-прежнему остается возможность для использования режима EXTREME в качестве 2-й линии терапии. Так, проф. Э. Аргирис представил интересные данные об эффективности цетуксимаба в комбинации с химиотерапией во 2-й и последующих линиях терапии метастатического, рецидивирующего плоскоклеточного рака головы и шеи: общий ответ на терапию цетуксимабом в сочетании с таксанами и платиносодержащими препаратами (или без платиносодержащих препаратов) составил 53 %, что существенно выше, чем при химиотерапии (25 %) ($p = 0,024$).

Существует гипотеза, что иммунотерапия может усилить чувствительность опухоли к последующим терапевтическим режимам, содержащим цетуксимаб [6]. Это еще раз подтверждает перспективность применения комбинации ингибиторов контрольных точек с цетуксимабом в лечении плоскоклеточного рака головы и шеи.



Председатель:
д.м.н. А.М. Мудунов, ФГБУ
«Национальный медицинский
исследовательский центр
им. Н.Н. Блохина»
Минздрава России
(Москва)

¹Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Опдиво. Доступно по https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=42413f12-c14a-42de-8f96-614626e78e68&t

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Российское общество специалистов по опухолям головы и шеи, Ассоциация онкологов России. Рак гортани. Клинические рекомендации. Доступно по: http://oncology-association.ru/files/clinical-guidelines_adults/rak_gortani.pdf [Russian Society of Head and Neck Tumors Specialists, Association of Russian Oncologists. Larynx cancer. Clinical guidelines. Available at: http://oncology-association.ru/files/clinical-guidelines_adults/rak_gortani.pdf (In Russ.)].
2. Bonner J.A., Harari P.M., Giralt J. et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2006;354(6):567–78. DOI: 10.1056/NEJMoa053422. PMID: 16467544.
3. Bonner J.A., Mesia R., Giralt J. et al. p16, HPV, and cetuximab: what is the evidence? *Oncologist* 2017;22(7):811–22. DOI: 10.1634/theoncologist.2016-0433. PMID: 28526718.
4. Vermorken J.B., Mesia R., Rivera F. et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2008;359(11): 1116–27. DOI: 10.1056/NEJMoa0802656. PMID: 18784101.
5. Burtneß B., Harrington K.J., Greil R. et al. KEYNOTE-048: phase III study of first-line pembrolizumab (P) for recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma (R/M HNSCC). Available at: <https://www.esmo.org/Press-Office/Press-Releases/KEYNOTE048-head-neck-cancer-immunotherapy-Burtneß>.
6. Saleh K., Daste A., Martin N. et al. Response to salvage chemotherapy after progression on immune checkpoint inhibitors in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 2018;36(15 suppl). DOI: 10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.6015. Available at: http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.6015