

УДК 616.22-006.61-085.277.3: 615.036

## ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЦЕТУКСИМАБА В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ГОРТАНИ

Гуськова Н.К., Владимирова Л.Ю., Рядинская Л.А., Енгибарян М.А.,  
Донская А.К., Легостаев В.М., Торпуджян И.С., Аванесова К.А.

*ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России,  
Ростов-на-Дону, e-mail: rnioi@list.ru*

Оценивали эффективность применения комбинации цетуксимаб/цисплатин + 5-фторурацил в лечении 20 больных плоскоклеточным раком гортани I-III стадии в возрасте 55-68 лет. Данные сопоставлялись с результатами лечения больных, получивших по аналогичной схеме цисплатин, 5-фторурацил, но без цетуксимаба. Исследованы количество WBC и незрелых гранулоцитов – IG, нейтрофилы – Ne, лимфоциты – Ly, моноциты – Mo, С-реактивный белок, лактатдегидрогеназа – ЛДГ, креатинин. Согласно полученным данным комбинация цетуксимаб/цисплатин + 5-фторурацил повышает эффективность лечения больных раком гортани. Цетуксимаб в комбинации с цисплатином и 5-фторурацилом обладает минимальным токсическим эффектом.

**Ключевые слова:** плоскоклеточный рак гортани, цетуксимаб, эффективность цитостатической терапии, активация гранулоцитопоэза

## EXPERIENCE OF THE USE OF CETUXIMAB IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH SQUAMOUS CELL CARCINOMA OF THE LARYNX

Guskova N.K., Vladimirova L.Y., Ryadinskaya L.A., Engibaryan M.A.,  
Donskaya A.K., Legostaev V.M., Torpudzhyan I.S., Avanesova K.A.

*Federal State Budget Institution «Rostov research oncologic institute» Ministry of Health  
of the Russian Federation, Rostov on Don, e-mail: rnioi@list.ru*

We evaluated the effectiveness of the combination of cetuximab/cisplatin and 5-fluorouracil in the treatment of 20 patients with laryngeal I-III stage of squamous cell carcinoma aged 55-68 years. The data were compared with the results of treatment of patients who have received a similar pattern of cisplatin, 5-fluorouracil, but without cetuximab. WBC and immature granulocytes – IG, neutrophils – Ne, lymphocytes – Ly, monocytes – Mo, C-reactive protein – CRP, lactate dehydrogenase – LDH, creatinine were studied number. According to the data acquired combination of cetuximab/cisplatin and 5-fluorouracil improves the efficiency of the treatment of patients with laryngeal cancer. Cetuximab in combination with cisplatin and 5-fluorouracil has the minimum toxic effects.

**Keywords:** squamous cell carcinoma of the larynx, cetuximab, the effectiveness of cytostatic therapy, activation of granulocytopoiesis

Среди опухолей головы и шеи рак гортани составляет – 65-70% [2]. В соответствии с современными стандартами, лечение больных плоскоклеточным раком гортани (ПРГ) должно проводиться в виде комплекса мероприятий с применением хирургического метода, лучевого лечения и химиотерапии [3]. Индукционная химиотерапия позволяет выбрать пациентов с опухолями, чувствительными к дальнейшему лечению, с последующим проведением минимально калечащих хирургических вмешательств на ранних этапах [1, 5, 6].

Появление таргетных препаратов открыло новый этап в лечении пациентов с ПРГ. Известно, что при плоскоклеточном раке головы и шеи, и в частности, при ПРГ, экспрессируется рецептор эпидермального фактора роста (РЭФР), повышение его экспрессии обычно ассоциируется со снижением безрецидивной и общей продолжительности жизни [4]. Таким образом, мишенью при лечении указанной кате-

гории больных становится РЭФР. К препаратам, воздействующим на рецептор эпидермального фактора роста, относится цетуксимаб – представитель высокоактивных моноклональных антител класса IgG, механизм действия которого, в отличие от стандартной неселективной химиотерапии, заключается в его избирательном воздействии на РЭФР и связывании с ним. Такое связывание предотвращает активацию рецептора и передачу сигнала по его сигнальному пути, и в свою очередь, приводит к угнетению инвазии опухолевых клеток в нормальные ткани и препятствует распространению опухоли в другие органы. Считается, что препарат также угнетает способность опухолевых клеток исправлять повреждения после химио- и лучевой терапии, а также подавляет процесс образования новых кровеносных сосудов в толще опухоли, что приводит к общему угнетению опухолевого роста [7]. Результаты ряда крупных рандомизированных между-

народных клинических исследований продемонстрировали эффективность включения цетуксимаба в схемы лечения больных с рецидивным и/или метастатическим плоскоклеточным раком головы и шеи [9]. Получены данные об увеличении медианы выживаемости больных без прогрессирования болезни почти в два раза при добавлении цетуксимаба к полихимиотерапии с использованием цисплатина и 5-фторурацила [10]. В доступной литературе недостаточно данных о влиянии цетуксимаба на показатели периферической крови.

**Цель данного исследования** – оценка эффективности применения комбинации цетуксимаб/цисплатин + 5-фторурацил у больных плоскоклеточным раком гортани.

#### Материалы и методы исследования

В исследование включены 41 больной с гистологически верифицированным ПРГ различной степени дифференцировки, I-III стадии в возрасте 55-68 лет. Из них 14 (34,1%) – пациенты с местно-распространенным процессом, 27 (65,9%) – с рецидивами рака гортани, получивших лечение в РНИОИ в период 2015-2016 годы. Все больные раком гортани были лицами мужского пола. 20 пациентов (основная группа) получили противоопухолевое лечение по схеме: цетуксимаб в дозе 400 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела в/в капельно в 1-й день лечения, далее по 250 мг/м<sup>2</sup> в/в капельно в 8-й и 15-й дни; цисплатин в дозе 100 мг/м<sup>2</sup> в/в капельно в 1-й день; 5-фторурацил – по 500 мг/м<sup>2</sup> в/в капельно во 1 – 4-й дни (96-ти часовая инфузия). 21 пациент ПРГ (контрольная группа) получили по аналогичной схеме цисплатин, 5-фторурацил, но без цетуксимаба. Каждому больному после завершения запланированного неoadьювантного курса ПХТ с цетуксимабом была выполнена фиброларингоскопия для оценки результатов лечения.

Исследованы: суммарный показатель лейкоцитов – WBC, количество незрелых гранулоцитов – IG, нейтрофилы – Ne, лимфоциты – Lu и моноциты – Mo (Sysmex XE 2100, Япония), С-реактивный белок (СРБ), лактатдегидрогеназа (ЛДГ), креатинин (Cobas Integra Plus, Швейцария). Исследования проведены до-, во 2-й, 9-й, 16-й дни и после окончания лечения.

Статистический анализ результатов исследований проводили с использованием пакета программ Statistica 6.0. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$  –  $p < 0,001$ , а при  $0,1 > p > 0,05$  – на уровне статистической тенденции.

#### Результаты исследования и их обсуждение

Для оценки ответа на лечение использованы критерии эффекта по шкале RECIST, версия 1.1 [8]. Согласно данным у 16 (80,0%) больных ПРГ основной группы получен частичный ответ, у 4 (20,0%) – стабилизация процесса (табл. 1). В контрольной группе частичный ответ отмечен у 5 (23,8%) больных, стабилизация опухолевого процесса – у 12 (57,4%), прогрессирование заболевания – у 4 (19,0%).

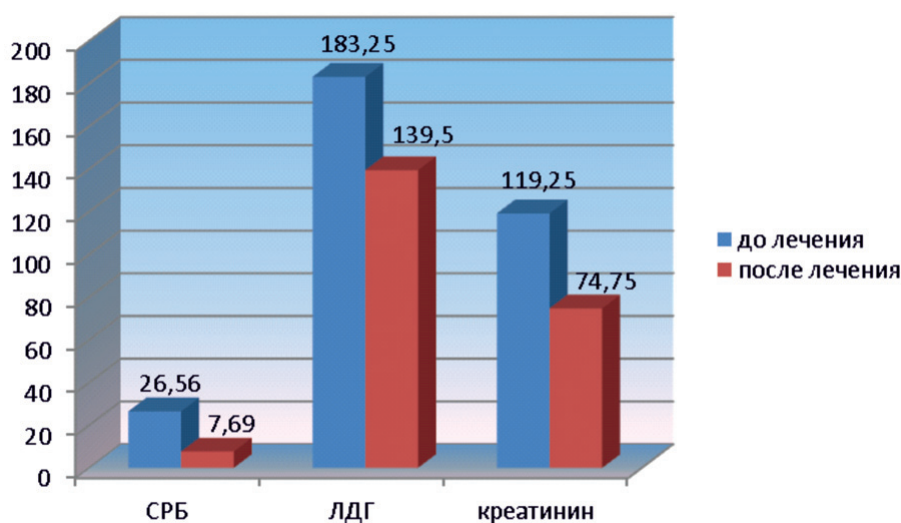
**Таблица 1**  
Непосредственные результаты лечения больных ПРГ по RECIST, n (%)

Лечебный эффект	Основная группа n = 20	Контрольная группа n = 21
Полный ответ	–	–
Частичный ответ	16 (80,0)	5 (23,8)
Стабилизация	4 (20,0)	12 (57,2)
Прогрессирование	–	4 (19,0)

**Таблица 2**  
Динамика показателей лейкоцитарного звена периферической крови на этапах лечения больных ПРГ по схеме цетуксимаб/цисплатин + 5-фторурацил

Исследуемые показатели ×10 <sup>9</sup> /л	Этапы обследования				
	до лечения	2-й день	9-й день	16-й день	Конец лечения
WBC	6,87 ± 1,45	13,40 ± 2,86 p < 0,001	13,52 ± 1,88 p < 0,001	12,25 ± 2,08 p < 0,01	5,27 ± 0,72
Ne × 10 <sup>9</sup> /л %	3,84 ± 0,53 55,9 ± 5,65	10,13 ± 0,99 75,6 ± 5,49 p < 0,001	10,34 ± 1,15 76,5 ± 3,94 p < 0,001	10,06 ± 0,44 82,2 ± 2,04 p < 0,001	3,49 ± 0,38 66,23 ± 4,32
IG × 10 <sup>9</sup> /л %	0,014 ± 0,01 0,21 ± 0,014	0,044 ± 0,021 0,32 ± 0,089 p < 0,001	0,056 ± 0,015 0,44 ± 0,055 p < 0,001	0,060 ± 0,008 0,50 ± 0,022 p < 0,001	0,037 ± 0,021 0,60 ± 0,026 p < 0,01
Lu × 10 <sup>9</sup> /л %	2,18 ± 0,45 31,72 ± 4,62	2,49 ± 1,48 18,6 ± 4,48	2,24 ± 0,58 16,65 ± 5,37	1,56 ± 0,60 12,7 ± 4,24 p < 0,01	1,282 ± 0,19 24,32 ± 3,68 p < 0,01
Mo × 10 <sup>9</sup> /л %	0,56 ± 0,22 8,15 ± 2,82	0,734 ± 0,30 5,48 ± 2,34	0,805 ± 0,24 6,01 ± 1,91	0,588 ± 0,32 4,80 ± 0,84	0,882 ± 0,21 7,2 ± 1,71

Примечание. p – значимость различий по сравнению с исходными данными.



*Уровень СРБ (mg/L), ЛДГ (U/L), креатинина (umol/L) до и после лечения больных основной группы с эффектом от лечения*

У 10 из 16 больных основной группы с частичным ответом на лечение комбинацией цетуксимаб/цисплатин+5-фторурацил, после каждого введения цетуксимаба отмечено увеличение общего количества лейкоцитов в 1,8-2,0 раза в сравнении со значениями до начала лечения. Так, после 1-го введения препарата количество WBC составило  $13,40 \pm 2,86 \times 10^9/\text{л}$ , после 2-го  $-13,52 \pm 1,88 \times 10^9/\text{л}$ , после 3-го  $-12,25 \pm 2,08 \times 10^9/\text{л}$  (табл. 2).

Отмеченный рост уровня WBC был обусловлен, преимущественно, увеличением абсолютного количества зрелых гранулоцитов (Ne) в среднем в 2,7 раза, а также, абсолютного и относительного количества IG фракции нейтрофилов в 3-4 раза (табл. 1). В соответствии с данными, абсолютное количество Ne и IG после 1-го, 2-го и 3-го введения цетуксимаба составило  $10,13 \pm 0,99 \times 10^9/\text{л}$ ,  $10,34 \pm 1,15 \times 10^9/\text{л}$ ,  $10,06 \pm 0,44 \times 10^9/\text{л}$  и  $0,044 \pm 0,021 \times 10^9/\text{л}$ ,  $0,056 \pm 0,015 \times 10^9/\text{л}$ ,  $0,060 \pm 0,008 \times 10^9/\text{л}$ , соответственно. Примечательно, что увеличение WBC и IG носило транзиторный характер: между точками оценки повышение уровня лейкоцитов и незрелых гранулоцитов сменялось их последовательным снижением до исходных значений и составило в среднем  $7,21 \pm 1,92 \times 10^9/\text{л}$  (WBC) и  $0,016 \pm 0,002 \times 10^9/\text{л}$  (IG). Возможно, это объяснимо минимальным токсическим воздействием комбинации цетуксимаб/цисплатин+5-фторурацил на предшественников гранулоцитопоза, что способствует активации в ходе проводимой терапии гра-

нулоцитопоза. Подтверждением данного предположения может служить отсутствие лейкопений, а также – значимых изменений в содержании Mo и Lu, как на протяжении всего 2-х недельного полного курса ПХТ, так и по окончании цитостатического воздействия. Так, количество Mo находилось в пределах  $0,60 - 0,80 \times 10^9/\text{л}$ , отмечено умеренное снижение абсолютного содержания Lu на 16-й день лечения в среднем до  $1,56 \pm 0,60 \times 10^9/\text{л}$ , которое к концу наблюдений составило  $1,282 \pm 0,19 \times 10^9/\text{л}$ , то есть установилось на нижнем уровне референтного интервала.

У 6 из 16 пациентов основной группы с частичным ответом на лечение отмечались осложнения в виде кожной токсичности 1-2 степени. При этом общее состояние больных оставалось удовлетворительным, дополнительного лечения не требовалось. Обращало внимание отсутствие у этих больных повышения количества WBC. Отличий в содержании незрелых гранулоцитов (IG) в крови указанных пациентов основной группы от больных с эффектом от лечения (10 человек) без проявлений кожной токсичности не отмечено. По-видимому, отсутствие повышения суммарного показателя лейкоцитов (WBC) у пациентов с проявлением кожной токсичности может являться следствием ускоренного поступления лейкоцитов в ткани. Указанные изменения уровня лейкоцитов, как их повышение в процессе лечения, так и отсутствие такового, требуют, на наш взгляд, более длительных наблюдений.

Эффект от лечения по схеме цетуксимаб/цисплатин + 5-фторурацил сопровождался последовательным стойким снижением исходной концентрации СРБ ( $26,56 \pm 5,63$  mg/L) и креатинина ( $119,25 \pm 15,4$   $\mu$ mol/L) до уровня референтных значений ( $7,69 \pm 3,28$  mg/L и  $74,75 \pm 6,54$   $\mu$ mol/L, соответственно) (рисунок). Концентрация ЛДГ ( $183,25 \pm 24,76$  U/L) не выходила за пределы референтного интервала на протяжении всего периода лечения. Полученные данные свидетельствуют об отсутствии у больных нарушений функции печени и почек, демонстрируют низкий общетоксический эффект ПХТ с цетуксимабом.

При анализе лабораторных показателей 4-х больных основной группы со стабилизацией процесса и у 21 пациента контрольной группы, вне зависимости от результатов проведенной терапии, прослеживалась однонаправленность изменений исследуемых параметров. Отмечено умеренное снижение уровня WBC, который составил к концу лечения  $3,90 \pm 1,86 \times 10^9$ /л и  $3,84 \pm 1,42 \times 10^9$ /л соответственно, отсутствие положительной динамики в содержании незрелых гранулоцитов. Обращало внимание замедление темпов снижения концентрации СРБ, сохраняющейся к концу лечения у этих больных на уровне  $12,60 \pm 2,22$  mg/L и  $14,70 \pm 3,52$  mg/L соответственно, что превышало референтные значения (до 10,0 mg/L). Мы предполагаем, что это связано с выраженностью у больных интоксикационного синдрома, обусловленного отчасти самим заболеванием, отчасти – токсическим воздействием проведенной ПХТ. Таким образом, данные свидетельствуют, что комбинация цетуксимаб/цисплатин + 5-фторурацил обладает более эффективной противоопухолевой активностью и характеризуется хорошей переносимостью больными ПРГ, что делало возможным завершение лечения в запланированные сроки.

### Выводы

1. Использование комбинации цетуксимаб/цисплатин + 5-фторурацил повышает эффективность лечения у больных плоско-

клеточным раком гортани на неoadъювантном этапе терапии.

2. Цетуксимаб в комбинации с цисплатином и 5-фторурацилом обладает минимальным токсическим эффектом, о чем свидетельствует снижение в динамике лечения уровня СРБ, отсутствие изменений ЛДГ и креатинина.

3. Увеличение суммарного показателя лейкоцитов, сопряженное с увеличением абсолютного количества незрелых гранулоцитов свидетельствует об активации гранулоцитопозза в условиях применения комбинации цетуксимаб/цисплатин+5-фторурацил в лечении больных ПРГ, и требует дальнейшего изучения.

### Список литературы

1. Владимирова Л.Ю., Агиева А.А., Енгибарян М.А. Применение анти-EGFR моноклональных антител при местнораспространенном плоскоклеточном раке головы и шеи // Вопросы Онкологии. – 2015. – № 2, том 61. – С. 580–582.
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность) – М.: МНИОИ им П.А. Герцена – филиал ФГБУ «ФМИЦ им П.А. Герцена» Минздрава России. – 2015. – илл. – 250 с.
3. Орлова Р.В., Вайзян Р.Н., Иванова А.К., и соавт. Химиотерапия злокачественных опухолей: проблемы и перспективы // Вопросы онкологии. – 2015 г. – № 2, том 61. – С. 244–251.
4. Романов И.С. Эрбитукс–инструмент повышения эффективности комплексного лечения плоскоклеточного рака головы и шеи // «Эффективная фармакотерапия. Онкология, Гематология и Радиология». – 2013. – № 1 (6). – С. 38–44.
5. Рожков В.А., Андреев В.Г., Мардынский В.А. и соавт. Сравнительные результаты хирургического и комбинированного лечения распространенного (IV стадии) рецидивного рака гортани // Сибирский онкологический журнал. – 2009. – № 1 (31). – С. 10–13.
6. Светицкий П.В., Волкова В.Л. Восстановительная операция у больных местнораспространенным раком гортани // Онкология XXI века: от научных исследований – в клиническую практику. Материалы VIII Всероссийского съезда онкологов, Том II. – 2013. – С. 517.
7. Baselga J. The EGFR as a target for anticancer therapy focus on cetuximab // Eur. J. Cancer. – 2001 – V. 37. Suppl. 4. – P. S16–S22.
8. Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J. et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1) // European journal of cancer. – 2009. – V. 45: 228–247.
9. Lefebvre J., Pointreau Y., Rolland F. et al. Sequential chemoradiotherapy (ScRT) for larynx preservation (LP): Preliminary results of the randomized phase II TREMPAIN study // J. Clin. Oncol. – 2009. – V.27. – NS15. – Abstr. 6010.
10. Vermorken J.B., Mesia R., Rivera F. et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer // N. Engl. J. Med. – 2008. – V. 359. – N11. – P. 1116–1127.