

## ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ ДИССЕМИНИРОВАННОГО РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

В.А. Горбунова, А.С. Одинцова, С.В. Хохлова

Отделение химиотерапии ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

### TARGET THERAPY FOR DISSEMINATED CANCER OF THE CERVIX UTERI

V.A. Gorbunova, A.S. Odintsova, S.V. Khokhlova

Department of Chemotherapy, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The paper gives recent data on the use of target agents, such as erlotinib, gefitinib, cetuximab, bevacizumab, and sorafinib in advanced cancer of the cervix uteri (CCI). Approaches using target drugs in combination with chemotherapy are of the greatest interest. A spectrum of molecular biomarkers (epidermal and vascular growth factors) in CCI and its correlation with prognosis and treatment response are shown. A number of adverse relations caused by target agents are considered.

**Key words:** advanced cervical cancer, molecular biomarkers, target therapy

Рак шейки матки (РШМ) остается одной из наиболее распространенных злокачественных опухолей половых органов у женщин и занимает 7-е место среди всех злокачественных новообразований и 3-е — среди опухолей у женщин.

В Российской Федерации в 2003 г. диагностировано 12 229 новых случаев заболевания РШМ и более 6 тыс. случаев смертельного исхода [1]. Показатели 5-летней выживаемости, по данным Американского общества онкологов, колеблются от 70% (1975—1986 гг.) до 73% (1996—2002 гг.). На момент первичной диагностики у 40—46% заболевших обнаруживается III—IV стадия заболевания [2].

Особую проблему представляют больные с первично-распространенной формой заболевания, а также пациентки с рецидивом и/или отдаленными метастазами после проведенного ранее радикального лечения. В настоящее время при лечении РШМ цисплатин является наиболее активным цитостатическим агентом с общей эффективностью 20—30% и медианой выживаемости при химиотерапии (ХТ) диссеминированного процесса до 7 мес. Моно-ХТ при метастатическом РШМ и рецидивах опухоли практически не применяют. В табл. 1. представлены данные об эффективности основных цитостатиков, применяемых в терапии РШМ.

Представленные данные показали относительно низкую эффективность препаратов в монотерапии — от 11 до 24%. В связи с этим поиск новых противоопухолевых агентов, спо-

собных повысить эффективность лечения данного заболевания, представляет важный научный и клинический интерес.

В условиях роста заболеваемости и увеличения лиц молодого возраста с уже распространенным РШМ возникает необходимость разработки новых методов лечения. Одним из направлений современного лечения диссеминированного РШМ является использование таргетной терапии.

В последние годы в онкологии появилось новое направление — таргетная (целевая) терапия, которая прочно вошла в стандарты лечения многих злокачественных новообразований, таких как рак толстой кишки, яичников, легкого, молочной железы.

Цель использования таргетной терапии — блокирование ряда рецепторов, которые имеются на поверхности опухолевой клетки и ассоциируются с плохим прогнозом заболевания. Наиболее

Таблица 1. Эффективность цитостатиков при РШМ (монотерапия)

Автор, год	Цитостатик	Эффективность, %
L. Baker и соавт. (1985, 1994)	Цисплатин	23
C. Lhomme и соавт. (2000)	Иринотекан	24
G. Sutton и соавт. (1989)	Ифосфамид	22
T. Wasserman и соавт. (1977)	5-фторурацил	20
S. Calvin, H. Geiser и соавт. (1979)	Метотрексат	18
W. McGuire (1997)	Паклитаксел	17
K. Bouzid и соавт. (2003)	Доксорубин	17
W. McGuire, J. Arseneau (1997)	Карбоплатин	15
M. Muscato, M. Perry и соавт. (1982)	Циклофосфамид	15
L. Goedhals (1999)	Гемцитабин	11

Таблица 2. *Спектр молекулярно-биологических маркеров при РШМ (n=21)*

Маркер	Позитивные опухоли (%)
ER	5 (24)
PR	5 (24)
Her-2/neu	4 (19)
c-KIT	0 (0)
PDGFR-b	21 (100)

*Примечание.* ER — рецепторы эстрогена, PR — рецепторы прогестерона, PDGFR-b — фактор роста тромбоцитов, Her-2/neu — рецептор фактора роста.

изучено семейство ингибиторов эпидермального фактора роста (EGFR). Одним из свойств опухолевой ткани является наличие патологической кровеносной системы, питающей клетку. За рост сосудов отвечает сосудистый фактор роста — VEGFR. Высокий уровень этого фактора также часто встречается в опухоли и характеризуется неблагоприятным прогнозом.

В последнее время стали появляться работы по определению маркеров при РШМ, предсказывающих течение заболевания, ответ на лечение и чувствительность опухоли к ХТ и лучевой терапии (ЛТ). Впервые в исследовании D.K. Gaffney и соавт. [3] проанализирован опухолевый материал 55 больных РШМ и показано, что высокая экспрессия VEGFR, EGFR, COX-II, CD34 коррелируется с плохим прогнозом и снижением общей и безрецидивной выживаемости. Экспрессия EGFR не связана с такими признаками, как возраст больной, статус ECOG, гистологический тип и размер опухоли, стадия процесса, наличие метастазов в регионарные лимфоузлы. Вместе с тем показано, что EGFR-позитивные опухоли статистически достоверно ассоциируются с высокой частотой рецидивов в малом тазу и обладают резистентностью к ЛТ, а также низкой чувствительностью к цисплатину. Из 112 исследованных биопсий больных РШМ Ib—IV стадии у 32 (28%) выявлен отрицательный EGFR, у 80 (71%) — положительный [4].

На ASCO 2007 г. представлены данные исследования GOG, в котором были изучены образцы

опухолевой ткани у 176 больных РШМ. Обнаружено, что низкая концентрация белка тромбоспондина (TSP-1) и высокая экспрессия CD105 соответствуют высокому риску метастазирования в лимфатические узлы. Высокий уровень VEGFR в сочетании с неплоскоклеточным типом РШМ определял степень распространенности и глубину инвазии опухоли, а высокий уровень экспрессии CD31 — метастазирование в параметральную клетчатку [5].

По данным D.R. Crotzer и соавт. (2005), при иммуногистохимическом исследовании образцов злокачественных смешанных мезодермальных опухолей шейки матки выявлен широкий спектр экспрессии целого ряда молекулярно-биологических маркеров (табл. 2) [6].

Как видно из представленных данных, экспрессия рецептора тромбоцитарного фактора роста (PDGFR)-b наблюдалась во всех изученных образцах — 21 (100%), рецепторы эстрогена и прогестерона встречались одинаково часто — 5 (24%), Her-2/neu обнаруживался в каждом 5-м (19%) образце ткани РШМ. Насколько эти данные могут быть использованы при назначении таргетных препаратов, мишенями которых являются указанные биологические маркеры, будет выявлено в процессе дальнейших исследований.

В 2005 г. представлены данные по изучению ингибиторов VEGFR и VEGFR-c, играющих важную роль в опухолевом росте и процессе метастазирования. Авторами изучена корреляция между уровнем маркеров в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа до начала лечения и через 2 нед после него. Установлено влияние уровня экспрессии указанных маркеров на клинико-морфологические особенности опухоли, ответ на лечение и выживаемость больных РШМ (табл. 3) [7].

При плоскоклеточном типе РШМ уровни VEGFR, VEGFR-c перед началом лечения значительно коррелируют со стадией процесса и большой массой опухоли. В то же время данная корреляция не прослеживается по отношению к метастазам в регионарные лимфатические узлы. Высокая экспрессия VEGFR-c также ассоциируется с частотой рецидивирования опухоли и низким ответом на химиолучевую терапию, причем чем выше экспрессия указанных маркеров, тем ниже

Таблица 3. *Уровень маркеров в сыворотке крови больных РШМ*

Показатель	Число больных	VEGFR-уровень	VEGFR-соотношение	p	VEGFR-c-уровень	VEGFR-c-соотношение	p
Здоровая группа	30	256			9594		
РШМ:	78	434	1,7	0,0002	11885	1,2	0,0007
плоскоклеточный	57	492	1,9	<0,0001	12589	1,3	0,0001
аденокарцинома	21	306	1,2	0,2982	10139	1,1	0,7766

эффективность ХТ. Отмечено, что концентрация VEGFR, VEGFR-с существенно снижается в сы-воротке крови после проведенного лечения [7].

В настоящее время изучению таргетных препаратов при РШМ посвящены немногочисленные данные литературы, которые в основном базируются на малом числе больных, в связи с чем их результаты являются недостоверными и делать какие-либо выводы преждевременно.

#### **Ингибиторы EGFR**

Наиболее изученным таргетным препаратом из группы ингибиторов EGFR для лечения РШМ является эрлотиниб (Тарцева, «Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.», Швейцария).

Эрлотиниб представляет собой молекулу, способную обратимо блокировать тирозинкиназный участок EGFR. В результате происходит подавление пролиферации клетки, ангиогенеза, опухолевой инвазии и метастазирования с одновременной стимуляцией апоптоза и повышением чувствительности клетки к ЛТ.

C.G. Ferreira и соавт. [8] на ASCO-2006 представили результаты клинического исследования I фазы по определению максимально переносимой дозы эрлотиниба в комбинации с химиолучевой терапией при РШМ. В 6 проанализированных случаях у больных с III стадией РШМ добавление эрлотиниба в дозе 50 или 100 мг/сут в комбинации с химиолучевой терапией (цисплатин — 40 мг/м<sup>2</sup> внутривенно еженедельно на протяжении 5 нед + дистанционная ЛТ, суммарная очаговая доза — СОД 50,4 Гр за 28 фракций + 4 фракции по 7 Гр в виде брахитерапии) не привело к усилению токсичности. При этом выявлена высокая эффективность указанной комбинации: у 5 из 6 пациенток достигнут полный эффект, еще у 1 — частичная регрессия опухоли. Максимально переносимая доза эрлотиниба в комбинации с представленной химиолучевой терапией составила 150 мг/сут.

В последующем, в исследовании II фазы C.G. Ferreira и соавт. [9] на ASCO-2008 были представлены данные по эффективности комбинации эрлотиниба в дозе 150 мг/сут за неделю до начала лечения и далее в сочетании с химиолучевой терапией (цисплатин — 40 мг/м<sup>2</sup> еженедельно — 5 циклов + наружное облучение таза 45 Гр + брахитерапия). У 23 из 37 больных РШМ II—III стадии оценена эффективность лечения, у 25 — токсичность. Из общего числа пациенток 12 получают лечение по настоящее время, 2 — не закончили курс в связи с развитием тяжелых осложнений (тяжелая периферическая нейротоксичность IV степени, гепатотоксичность IV степени) Результаты данного исследования представлены в табл. 4.

Эффективность лечения и токсичность эрлотиниба в комбинации с химиолучевой терапией представлены в табл. 5.

Длительность химиолучевого лечения в комбинации с тарцевой (эрлотиниб) составила 64—106 (в среднем 77) дней. Медиана времени до прогрессирования — 9 (от 3 до 5) мес. Полная регрессия опухоли была достигнута у 21 (91,3%) больной, что достоверно статистически выше, чем при использовании только ЛТ (38—75%,  $p < 0,01$ ). Частичная регрессия отмечена у остальных 2 пациенток, причем в указанный период времени не зафиксировано ни прогрессирования, ни стабилизации заболевания.

На основании полученных данных можно предположить перспективность применения комбинации эрлотиниба с химиолучевым лечением при местно-распространенном плоскоклеточном РШМ IIb—IIIb стадии.

Не меньший интерес представляет ингибитор тирозинкиназы рецептора EGFR гефитиниб (Иресса, ZD 1839, «Астра Зенека», Великобритания). Механизм действия препарата основан на способности конкурентно связываться с активными точками тирозинкиназы С EGFR и тем самым препятствовать фосфорилированию белков — переносчиков сигналов. Таким образом, прерывается процесс транскрипции в клетке, происходит остановка клеточного деления и усиливается апоптоз. В открытом несравнительном мультицентровом исследовании II фазы A. Goncalves и соавт. [10] проанализированы данные 30 больных с местно-распространенным/метастатическим РШМ из 6 лечебных центров Франции. Были оценены 28 пациенток с плоскоклеточным РШМ и аденокар-

Таблица 4. *Характеристика больных РШМ (n=23; средний возраст — 43 года)*

Стадия заболевания	Число больных (%)
IIb	11 (47,8)
IIIa	1 (4,3)
IIIb	11 (47,8)

Таблица 5. *Эффективность лечения и токсичность эрлотиниба в комбинации с химиолучевой терапией (n=23)*

Показатель	Число больных (%)
Полный ответ	21 (91,3)
Частичный ответ	2 (8,7)
Стабилизация	0
Прогрессирование	0
Диарея III—IV степени	3 (12)
Сыпь III—IV степени	5 (20)

циномой цервикального канала. Все больные получали гефитиниб 500 мг/сут внутрь после отсутствия эффекта от проведения предыдущих линий ХТ. Полной и частичной регрессии опухоли не отмечено. У 6 (21%) пациенток зарегистрирована стабилизация процесса, медиана времени до прогрессирования составила 37 дней. Медиана общей выживаемости в этой группе — 107 дней. Авторы делают вывод о том, что при неэффективности 3 линий ХТ гефитиниб может быть использован как альтернатива лечения, хотя и обладает минимальной противоопухолевой активностью.

Ярким представителем ингибиторов EGFR является цетуксимаб (Эрбитукс, «Мерк», Германия), который представляет собой рекомбинантное гуманизованное моноклональное антитело к рецептору ERB-1 EGFR. Препарат связывается с рецептором EGFR, вследствие чего угнетается аутофосфорилирование и подавляются митогенные сигналы, вовлеченные в процессы роста и пролиферации клеток.

Исследовательской группой GINECO на ASCO-2007 [11] представлены данные по изучению цетуксимаба при распространенном РШМ в сочетании с топотеканом и цисплатином.

В исследование включены 44 больные с аденокарциномой цервикального канала и плоскоклеточным РШМ. Лечение проводилось по схеме: цисплатин — 50 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно в 1-й день + топотекан — 0,75 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно в 1–3-й дни + цетуксимаб — 400 мг/м<sup>2</sup> в виде внутривенной инфузии (1-й цикл) далее по 250 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в неделю.

Возраст больных составлял 28–68 (в среднем 49) лет. Преобладало число пациенток с плоскоклеточным РШМ — 68%. Рецидив опухоли в малом тазу выявлен у 79%. Сочетанная химиолучевая терапия предшествовала изученной схеме у 56% пациенток. Более распространены были IIIb–IV стадии РШМ — 11 (61%) больных. Среднее число циклов лечения — 3. Частичная регрессия и стабилизация присутствовали в 41% случаев (контроль роста опухоли). Время до прогрессирования составило 4,3 мес.

Следует отметить высокую токсичность предложенной схемы лечения: нейтропения IV степени зафиксирована у 53% пациенток, у 7 выявлена фебрильная нейтропения, в 53% случаев — тромбоцитопения IV степени, в 16% — анемия III–IV степени. Также наблюдалась высокая (III–IV) степень нефротоксичности, которая развилась у 33% больных, причем у 1 пациентки — со смертельным исходом [11]. Результаты лечения цетуксимабом нельзя назвать столь же удовлетворительными, как при использовании Тарцевы и Ирессы. Вероятно, это связано с применением комбинации цетуксимаба и высокотоксичной схемы ХТ.

### Ингибиторы VEGFR

Еще одним таргетным препаратом, изучение которого продолжается в нашей стране и за рубежом, является бевацизумаб (Авастин, «Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.», Швейцария). Данный препарат представляет собой рекомбинантное гуманизованное моноклональное антитело, которое ингибирует EGFR, что в свою очередь блокирует образование ангиогенного сигнала.

В работе J.D. Wright и соавт. [12] представлен первый опыт использования Авастина в комбинации с ХТ у 6 больных плоскоклеточным рецидивирующим РШМ. Все пациентки ранее получали не менее 2–3 линий комбинированной ХТ. В данном исследовании 5 больным РШМ проводилось лечение 5-фторурацилом в дозе 1000 мг/м<sup>2</sup> в виде внутривенной суточной инфузии с 1-го по 4-й день — 5 циклов, 1 больная получала Кселоду — 2000 мг/м<sup>2</sup> с 1-го по 14-й день в сочетании с Авестином — 7,5 мг/кг 1 раз в 21 день. Полный эффект отмечался у 1 (17%) больной, частичный — также у 1 (17%), стабилизация — у 2 (33%). Медиана времени до прогрессирования составила 4,3 мес. Нейтропения IV степени зафиксирована у 1 пациентки.

Одним из ингибиторов тирозинкиназ является сорафениб (Нексавар, «Bayer HealthCare», Германия). Препарат ингибирует связанные с рецепторами участки тирозинкиназы, которая участвует в ангиогенезе, росте и метастазировании. Кроме того, сорафениб — мощный ингибитор внутриклеточных киназ, включая Raf-1 и B-Raf. Нексавар нарушает ангиогенез, действуя на рецепторы Kdr и Flt-1 EGFR, а также на PDGFR.

Препарат был одобрен для лечения метастазирующего рака почки, гепатоцеллюлярного рака, однако его изучение известно и при других опухолях, например при распространенном РШМ.

H.S. Nimeiri и соавт. [13] провели исследование по изучению эффективности и токсичности сорафениба у больных рецидивирующим/распространенным РШМ после ХТ с использованием таксанов и цисплатина. Было набрано 39 больных, средний возраст которых составил 65 (44–83) лет. Доза сорафениба — 400 мг 2 раза в день. Среднее число лечебных циклов составило 3 (1–30, 11 пациенток до сих пор получают лечение). Частичный ответ зафиксирован у 2 (5%) больных, у 19 (50%) — зарегистрирована стабилизация опухолевого процесса, продолжавшаяся у всех пациенток в течение 2 мес с момента окончания лечения, а у 4 больных — в течение 4 мес. Средний период без прогрессирования составил 3,4 мес (95% доверительный интервал — ДИ 2,8–4,5), средняя безрецидивная выживаемость — 10,1 мес (95% ДИ 6,9 не достигнута). Среди токсических проявлений в 13% случаев отмечены гипертензия и ладонно-подошвенный синдром, гипофосфатемия и ане-



мия были в 8 и 6% случаев соответственно, реже наблюдались кожная сыпь (4%), диарея (4%), слабость (2%), кровотечения (2%). Авторами сделано предположение о том, что сорафениб может быть эффективным при лечении распространенного РШМ, резистентного к платиносодержащей ХТ.

### Заключение

Существующие в настоящее время стандарты ХТ диссеминированного РШМ нуждаются в дальнейшем совершенствовании путем более широкого изучения и внедрения новой группы таргетных препаратов, таких как эрлотиниб, бевацизумаб, gefитиниб, цетуксимаб. Учитывая высокий уровень экспрессии PDGFR, EGFR, VEGFR в опухоли РШМ, представляется перспективным изуче-

ние лекарственных средств, блокирующих одновременно несколько путей передачи сигнала, — так называемые мультитаргетные препараты (Сунитиниб, Пазопаниб). Хотелось бы подчеркнуть, что будущее в лечении больных распространенным РШМ видится в дальнейшем использовании таргетных препаратов как в монорежиме, так и в комбинации с ХТ и ЛТ. Более широкое использование возможностей молекулярно-генетического анализа опухоли позволит не только определить прогноз заболевания, но и повысить эффективность лечения этой категории больных. Кроме того, перспективным может быть также применение таргетной терапии на этапе поддерживающего лечения больных РШМ [13]

## ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М., Аксель Е. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2004 г. М., 2006.
2. Ременник Л.В., Новикова Е.Г., Мокина В.Д. и др. Злокачественные новообразования женских половых органов. Рос онкол журн 1997;(6):4—8.
3. Gaffney D.K., Haslam D., Tsodikov A. et al. Epidermal growth factor receptor (EGFR) and vascular endothelial growth factor (VEGF) negatively affect overall survival in carcinoma of the cervix treated with radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56(4):922—8.
4. Perez-Regadera J. et al. Impact of epidermal growth factor (EGFR) expression in disease free survival and rate of pelvic recurrences in advanced cervix cancer patients treated with chemoradiotherapy. *ECCO, 2005;13:abstr. 925.*
5. Randall-Whitis L., Monk B.J., Han E.S. et al. Markers of angiogenesis in cervical cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2007, ASCO Annual Meeting Proceedings;25(18S):5536.
6. Ramondetta et al. *Gyn Onc* 2003, P.259-536
7. Mitsuhashi A., Suzuka K., Seki K. et al. Serum vaskular endothelial growth factor (VEGF) and VEGF-c levels as tumor markers in patients with cervical cancer. *J Clin Oncol* 2005;ASCO Annual Meeting Proceedings;23(16S):5075.
8. Ferreira C.G., Salgado M., Lima R. et al. A phase I trial of erlotinib (E), cisplatin (C) and radiotherapy (RT) for patients with locally advanced squamous cell cervical cancer. *ASCO, 2006; abstr. 13081.*
9. Ferreira C.G. et al. *Journal of Clinical Oncology* 26,2008 ASCO (May 20 Supplement),abstr:5511
10. Goncalves A. et al *Institut Paoli Calmettes Gynecol Oncol* 2008 Jan;108(1):42-6.Epub 2007 Nov 5.
11. Kurtz E. et al. *J Clin Oncol* 26:2008 May 20 suppl; 5512
12. Wright J.D. et al. *Journal of Clinical Oncology* 2006 Nov;103(2):489-93.Epub 2006 May 2.
13. Nimeiri H.S., Oza A.M., Mergan R.J. et al. Sorafenib in patients with advanced uterine carcinoma or carcinosarcoma: a phase II trial of the University of Chicago, PMH, and California Phase II Consortia. *J Clin Oncol* 2008;26:abstr 5585.