

Міністерство охорони здоров'я України  
Вищий державний навчальний заклад України  
«Буковинський державний медичний університет»

# **БУКОВИНСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ВІСНИК**

Український науково-практичний журнал

Заснований у лютому 1997 року

Видається 4 рази на рік

*Включений до Ulrichsweb™ Global Serials Directory, наукометричних і спеціалізованих баз даних Google Scholar, Index Copernicus International (Польща), Scientific Indexing Services (США), Infobase Index (Індія), Ukrainian research & Academy Network (URAN), НБУ ім. Вернадського, “Джерело”*

## **ТОМ 24, № 2 (94)**

---

## **2020**

**Редакційна колегія:**

головний редактор Т.М. Бойчук,  
О.Б. Беліков, О.І. Годованець, І.І. Заморський,  
О.І. Івашук (перший заступник головного редактора),  
Т.О. Ілащук, А.Г. Іфтодій, Г.Д. Коваль, О.К. Колоскова,  
В.В. Кривецький (заступник головного редактора),  
В.В. Максим'юк, Т.В. Мохорт, Н.В. Пашковська, Л.П. Сидорчук,  
С.В. Сокольник, В.К. Тащук (відповідальний секретар), С.С. Ткачук,  
О.І. Федів (відповідальний секретар), О.В. Цигикало

**Наукові рецензенти:**

проф. Т.О. Ілащук, проф. А.Г. Іфтодій, проф. О.В. Цигикало

Редакційна рада:  
К.М. Амосова (Київ), В.В. Бойко (Харків),  
А.І. Гоженко (Одеса), В.М. Запорожан (Одеса),  
В.М. Коваленко (Київ), З.М. Митник (Київ),  
В.І. Паньків (Київ), В.П. Черних (Харків),  
Збігнев Копанські (Польща),  
Дірк Брутцерт (Бельгія),  
Раду Крістіан Дабіша (Румунія)  
Віктор Ботнару (Респ. Молдова)

Рекомендовано до друку та до поширення через мережу Інтернет рішенням вченої ради  
Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний  
університет»  
(протокол № 7 від 04.06.2020 року)

Буковинський медичний вісник  
(Бук. мед. вісник) –  
науково-практичний журнал, що  
рецензується  
Bukovinian Medical Herald  
(Buk. Med. Herald)  
Заснований у лютому 1997 р. Видається 4  
рази на рік  
Founded in February, 1997 Published four  
times annually  
Мова видання: українська, російська,  
англійська  
Сфера розповсюдження загальнодержавна,  
зарубіжна  
Свідоцтво про державну реєстрацію:  
серія КВ №15684-4156 ПР від 21.09.2009

Наказом  
Міністерства освіти і науки України від 17  
березня 2020 року № 409 журнал  
“Буковинський медичний вісник”  
включено до категорії "Б" (медичні  
спеціальності - 222) переліку наукових  
фахових видань України  
Адреса редакції: 58002, Чернівці,  
пл. Театральна, 2  
Тел.: (0372) 55-37-54,  
52-40-78  
Факс: (0372) 55-37-54  
e-mail: bmh@bsmu.edu.ua  
Адреса електронної версії журналу в  
Internet:  
<http://e-bmv.bsmu.edu.ua>  
Секретар редакції  
І.І. Павлуник  
Тел.: (0372) 52-40-78

## ІМУНОТЕРАПІЯ РАКУ ПОРОЖНИНИ РОТА І РОТОГЛОТКИ. ВИКОРИСТАННЯ МОНОКЛОНАЛЬНИХ АНТИТІЛ

Г.А. Гірна<sup>1</sup>, І.Д. Костишин<sup>1</sup>, М.М. Рожко<sup>1</sup>, Р.А. Левандовський<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ, Україна

<sup>2</sup> Вищий державний медичний заклад України "Буковинський державний медичний університет", м. Чернівці, Україна

**Ключові слова:**  
рак, порожнина рота, ротоглотка, імунотерапія.

Буковинський медичний вісник. Т.24, № 2 (94). С. 178-186.

**DOI:**  
10.24061/2413-0737.XXIV.2.94.2020.61

**E-mail:** halynagirna@gmail.com, r.lev@ukr.net

**Мета роботи** – провести огляд джерел літератури і аналізувати використання моноклональних антитіл у лікуванні раку порожнини рота і ротоглотки.

### Висновки

1. Сьогодні цетуксимаб є єдиним із моноклональних антитіл, що отримав FDA схвалення для лікування раку порожнини рота і ротоглотки. Клінічно використовується більше 10 років, і показує добрі результати.

2. Клінічні випробування підтвердили ефективність моAbs, що направляють свою дію на рецептори імунної контрольної точки, включаючи анти-CTLA-4 та анти-PD-1. Блокада імунної контрольної точки може покращити наявні клінічні ефекти терапії на фоні низької токсичності і може сприяти довготривалим ефектам через імунологічну пам'ять.

3. Використання інгібіторів імунних контрольних точок на даний час схвалюються лише в занедбаних стадіях раку.

4. Недостатньо клінічних даних, які можуть засвідчувати про доцільність поєднання кількох різних препаратів моноклональних антитіл, а також поєднання їх із променевою терапією або хіміотерапією.

**Ключевые слова:**  
рак, полость рта, ротоглотка, иммунотерапия.

Буковинский медицинский вестник. Т.24, № 2 (94). С. 178-186.

## ИМУНОТЕРАПИЯ РАКА ПОЛОСТИ РТА И РОТОГЛОТКИ. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ

Г.А. Гирна, И.Д. Костышин, М.М. Рожко, Р.А. Левандовский

**Цель работы** – провести обзор источников литературы и анализировать использование моноклональных антител в лечении рака полости рта и ротоглотки.

### Выводы

1. Сегодня цетуксимаб является единственным из моноклональных антител, получивший FDA одобрение для лечения рака полости рта и ротоглотки. Клинически используется более 10 лет, и показывает хорошие результаты.

2. Клинические испытания подтвердили эффективность моAbs, направляющие свое действие на рецепторы иммунной контрольной точки, включая анти-CTLA-4 и анти-PD-1. Блокада иммунной контрольной точки может улучшить имеющиеся клинические эффекты терапии на фоне низкой токсичности и может способствовать долговременным эффектам через иммунологическую память.

3. Использование ингибиторов иммунных точек в настоящее время одобряются только в запущенных стадиях рака.

4. Недостаточно клинических данных, которые могут свидетельствовать о целесообразности сочетания нескольких различных препаратов моноклональных антител, а также сочетания с лучевой терапией или химиотерапией.

**Key words:** cancer, oral cavity, oropharynx, immunotherapy.

*Bukovinian Medical Herald. V.24, № 2 (94). P. 178-186.*

## **IMMUNOTHERAPY FOR CANCER OF THE ORAL CAVITY AND OROPHARYNX. THE USE OF MONOCLONAL ANTIBODIES**

*H.A. Hirna, I.D. Kostyshyn, M.M. Rozhko, R.A. Levandovskyi*

**The purpose is** to review the literature and analyze the use of monoclonal antibodies in the treatment for cancer of the mouth and oropharynx.

### **Conclusions.**

1. Today, cetuximab is the only monoclonal antibody that has received FDA approval for the treatment for oral and oropharyngeal cancer. Clinically used for more than 10 years, and shows good results.
2. Clinical trials have confirmed the efficacy of moAbs targeting immune checkpoint receptors, including anti-CTLA-4 and anti-PD-1. Immune checkpoint blockade may improve the existing clinical effects of therapy on the background of low toxicity and may contribute to long-term effects through immunological memory.
3. The use of immune checkpoint inhibitors is currently only approved for advanced stages of cancer.
4. There is insufficient clinical data to demonstrate the feasibility of combining several different monoclonal antibody preparations and combining them with radiation therapy or chemotherapy.

**Вступ.** Протягом останніх років плоскоклітинний рак порожнини рота і ротоглотки інтенсивно вивчається через його незадовільний прогноз. Імунотерапія є новим підходом у лікуванні раку порожнини рота і ротоглотки. Вона може діяти різними способами, впливати на різні протипухлинні механізми, щоб блокувати або обмежувати прогресування пухлини. На даний час найбільш широко використовуваною формою імунотерапії в онкохворих є моноклональні антитіла. Вони посилюють пухлинно-специфічні реакції, стимульовані природженою імунною системою. Велика кількість моноклональних антитіл (moAbs) вже доступні для лікування онкологічних хворих, але подальше їх вивчення впливу на організм продовжується.

**Мета роботи.** Провести огляд джерел літератури і аналізувати використання моноклональних антитіл у лікуванні раку порожнини рота і ротоглотки.

**Основна частина.** МоAbs вважаються "пасивною" імунотерапією. Їх перспективна клінічна протипухлинна активність спостерігається при різних злоякісних захворюваннях [1, 2, 3], проте, частота відповіді не завжди є позитивною. Так, лише в 10-20% пацієнтів на рак порожнини рота і ротоглотки, які отримували моAbs, є позитивні зміни в імунітеті [4, 5]. Підвищення нашого розуміння цих клінічних ефектів має вирішальне значення для вибору відповідних пацієнтів та оптимізації протипухлинної дії.

МоAbs діють різними способами, щоб блокувати або обмежувати прогресування пухлини. Вони можуть зробити ракову клітину більш помітною для імунної системи, тобто позначати її для знищення клітинами-кілерами, шляхом формування мосту між пухлинною та імунною клітинами. Ця антитілозалежна клітинна

цитотоксичність (ADCC) призводить до цитотоксичної відповіді [6]. Також моAbs можуть блокувати проліферативні сигнали, що сповільнює або зупиняє ріст ракових клітин [7], можуть зупинити неоангіогенез [8] або ж активувати Т-клітину. Апоптоз пухлинних клітин виникає лише після введення антитіл за наявності лімфоцитів [9]. Конкретний механізм лізису пухлини за участі моAbs не є добре зрозумілим і продовжує вивчатися [9].

До моAbs відносяться: пухлинні антигени (ТА), цільові моAb, цитокін цільові моAb, рецептори сімейства рецепторів фактора некрозу пухлини, ко-стимулюючі цільові моAb або/та імунологічні контрольні точки, орієнтовані на моAb [9].

МоAbs використовуються в різних формах. Першими моAbs були повністю мишачими антитілами, які виявилися неоптимальними для терапевтичного використання тому, що вони розпізнаються як чужорідні імунною системою хазяїна, і швидко виводяться [10]. Через що проводилися пошуки способів подолання цієї проблеми. Перший полягав у розробці химерних антитіл, які сполучають варіабельні ділянки мишачого Fab з постійними ділянками людини [11]. Прикладом є цетуксимаб та ритуксимаб [10]. Далі, гуманізовані антитіла були видозмінені шляхом заміни лише гіперваріабельних комплементарних ділянок комплементарності моAbs людини з їх мишачими аналогами, у результаті чого антитіло на 95% ставало гуманізованим. Трастузумаб і матузумаб є прикладами гуманізованих антитіл [10].

Підкласи IgG1 та IgG3 більш ефективні, ніж IgG2 і IgG4, при опосередкованому лізисі клітин-мішеней [9]. Нормальні клітини також піддаються ризику лізису,

## Наукові огляди

оскільки нормальні клітини містять багато молекул поверхневого антигену, але терапія антитілами зазвичай не призводить до серйозної системної токсичності [9].

### **Цільові моноклональні антитіла до антигену пухлини**

У хворих на РПП і РПГ найпоширенішою мішенню моноклональних антитіл є рецептор фактора росту епідермісу (EGFR), який передає сигнали вздовж RAS/MAPK та PI3K/Akt [12]. Встановлено, що у 80-90% хворих на РПП і РПГ надмірна експресія EGFR [13], що корелюється з поганим прогнозом через його зв'язок з проліферацією клітин, ангиогенезом та виживанням пухлини [14]. Існує ціла низка терапії моноклональними антитілами, включаючи цетуксимаб, німотузумаб, циксутумаб і панітумаб. Для лікування раку порожнини рота і ротоглотки використовують лише один моAbs – цетуксимаб (ербітукс).

**Цетуксимаб** є найбільш вивченим моноклональним антитілом, він являється ізотопом IgG1, що містить константну ділянку людини та змінну ділянку миші, і вважають, що він опосередковує антиген-специфічну протипухлинну активність [6, 15, 16].

Цетуксимаб утворює міст між пухлинною клітиною та імунною клітиною, коли він приєднується до EGFR на поверхні пухлинної клітини. Цей міст призводить до механізму ADCC, а отже до загибелі ракової клітини [6].

Цетуксимаб отримав дозвіл від FDA як єдиного агента у 2006 році для рецидивного/метастатичного раку голови і шиї, у 2006 році – у поєднанні з променевою терапією, та у 2011 році – у поєднанні з хімотерапією. Багато клінічних досліджень вивчають комбінацію цетуксимабу з іншими агентами чи методами лікування [17].

Вивчали 424 пацієнти з раком голови і шиї, які були рандомізовані як для променевої терапії, так і для променевого лікування із цетуксимабом, і виявили суттєве збільшення загальної виживаності від 29 до 49 місяців у групі хворих з додаванням цетуксимабу. Значна частина цієї переваги виживання була виявлена у пацієнтів з ротоглоткою, де статус папіломовірусу людини може відігравати певну роль у ефективності лікування [18].

Рівень відповіді на цетуксимаб все ще низький у рецидивних пухлинах порожнини рота і ротоглотки [19], а гіперекспресія EGFR не прогнозує позитивного ефекту від цетуксимабу [20].

**Німотузумаб** також є химерним моноклональним антитілом людини/миші, орієнтованим на EGFR, і був досліджений у кількох клінічних випробуваннях, де пацієнти отримували хіміопроменеве лікування [21, 22]. У дослідженнях хворих на рак порожнини рота і ротоглотки додавання німотузумабу дало значну перевагу у виживанні [21, 22].

**Панітумаб** повністю гуманізоване моноклональне антитіло, специфічне для EGFR, також вивчався у хворих на рак порожнини рота і ротоглотки і був менш ефективний. У 657 хворих на рецидивний або метастатичний рак голови і шиї визначали ефективність використання панітумабу з цисплатином та фторура-

цилом. Не було поліпшення загальної виживаності, було поліпшення виживання без прогресування тільки у трьох хворих [23]. Ці висновки суперечать іншому дослідженню, де загальна виживаність була покращена у пацієнтів, які отримували цетуксимаб із цисплатином або карбоплатином та фторурацилом [24].

Підсумовуючи результати дослідження, зроблено висновки, що панітумаб не покращує виживаності при рецидивному раку порожнини рота і ротоглотки на відміну від цетуксимабу [25]. Це пов'язано з тим, що панітумаб і цетуксимаб розрізняються за їх спорідненістю до рецепторів НК-клітин, і панітумаб не успішно викликає адаптивну імунну відповідь, що свідчить про те, що імунна відповідь відіграє важливу роль у ефективності цетуксимабу [15].

### **Checkpoint (імунно-контрольні) моноклональні антитіла**

Правильна функція імунної системи потребує ретельного балансу між її активацією та пригніченням, оскільки гіперактивація імунної системи викликає аутоімунні захворювання, а надмірне пригнічення може призвести до опортуністичних інфекцій та небезпечних для життя захворювань. Цей баланс підтримується системами зворотного зв'язку та "імунними контрольними-пропускними пунктами" – immune checkpoints.

Останніми роками впровадження інгібіторів імунної контрольної точки в терапевтичних цілях є революцією в лікуванні раку. Т-клітинне регулювання, і активація або інгібування здійснюється за допомогою ко-стимуляторних чи ко-інгібіторних сигналів. Ця взаємодія здійснюється через взаємодію ліганд/рецептор. Т-клітини мають активні рецептори, такі як OX-40, GITR, або CD28 та інгібіторні рецептори (так звані імунні контрольні точки), такі як запрограмований рецептор смерті 1 (PD-1) або цитотоксичний, асоційований з Т-лімфоцитами білок 4 (CTLA-4) [13]. Активація цих імунних контрольних точок призводить до дезактивації Т-клітин [14].

Immune checkpoints також відіграють важливу роль у мікросередовищі пухлини і можуть бути використані пухлиною для уникнення імунної відповіді [26]. Шляхи імунної контрольної точки опосередковуються взаємодіями лігандів та рецепторів, наприклад, CTLA-4 та його лігандами CD80, CD84 і PD-1 та його лігандами PD-L1 та PD-L2.

Цитотоксичний Т-лімфоцит-асоційований антиген 4 (CTLA4) – це супутній інгібіторний рецептор, який пригнічує активацію Т-клітин після презентації антигену МНС. Він конкурентно-спроможним шляхом зв'язується з лігандами B7, виявленими на клітинах, що представляють антиген, і перешкоджає зв'язуванню з CD28 на Т-клітині, що може призвести до проліферації Т-клітин [27].

PD1 більше синтезується, ніж CTLA4 і наявні на активованих Т-клітинах, НК-клітинах, В-лімфоцитах, моноцитах та DC [28].

PD-1 (CD279), 55-kDa трансмембранний білок I типу, що входить до складу сімейства Т-клітин ко-сти-

муляторних рецепторів CD28. Два ліганди, специфічні для PD-1, були ідентифіковані: PD-L1 (B7-H1 / CD274) і PD-L2 (B7-DC / CD273).

PD-1 є ще одним механізмом імунного уникнення, який зазвичай функціонує, щоб запобігти самоактивації Т-клітин. PD-1, як правило, синтезується на активізованих Т-клітинах, НК-клітинах, В-лімфоцитах, моноцитах і DC, і функціонує для зниження активності Т-клітин під час запальної імунної відповіді з метою запобігання аутоімунітету [28]. Проте, коли цей шлях використовується раковими клітинами, він сприяє імунній втечі та імунній толерантності ракових клітин. Ліганд для PD1, PDL1, знаходиться на поверхні пухлини багатьох солідних пухлин, включаючи рак порожнини рота і ротоглотки [29, 30, 31]. Експресія PD-L2 виявлена на дендритних клітинах і деяких лініях ракових клітин.

Показано, що PD-L1 і PD-L2 знижують активність Т-клітин при зв'язуванні з PD-1 [32]. PD-1 в основному синтезується на активованих Т-клітинах, В-клітинах і мієлоїдних клітинах. Блокада PD-1 має потенціал для активізації протизапальних Т-клітинних реакцій, але ці відповіді є змінні та залежать від різних генетичних факторів хазяїна.

Протипухлинний імунітет може виникнути за рахунок високої пухлинної експресії PD-L1 та/або пухлинної імунної інфільтрації PD-1-позитивними Т-лімфоцитами. Попередні аналізи свідчать про те, що інфільтрація пухлини порожнини рота чи ротоглотки PD-1-позитивними Tregs можуть бути більш поширенішими для HPV-позитивних, ніж HPV-негативних хворих. Автори повідомляють про мембранну та/або інтрацитоплазматичну експресію PD-L1 у 66% (16 з 24) хворих на рак порожнини рота і ротоглотки. Дослідження виявили, що PD-L1 наявний у 66-87% хворих на рак порожнини рота і ротоглотки [29, 33]. Інші дослідники [34] стверджують, що інфільтрація пухлини PD-1-позитивними CD8-лімфоцитами та PD-1-позитивними CD4-лімфоцитами була більш поширеною серед HPV-позитивних, ніж HPV-негативних хворих на рак порожнини рота і ротоглотки. 55% хворих на рак порожнини рота і ротоглотки мали високі рівні експресії PD-L1, але не було зв'язку між експресією PD-L1 і HPV статусом пухлини. Як і інші [35] спостерігали вищу експресію рецепторів імунної контрольної точки (CTLA-4 та PD-1) у клітинах інтрамуральних Treg, ніж у відповідних зразках периферичної крові 27 пацієнтів, хворих на рак порожнини рота і ротоглотки. Ці дані суттєво підтверджують роль інгібіції PD-L1 при терапії раку порожнини рота і ротоглотки.

Встановлено, що хіміотерапія і гамма-промені викликають підвищення регуляції PD-L1 у пацієнтів на рак порожнини рота і ротоглотки, що спостерігається протягом року [36]. Надмірна експресія PD-L1 у пухлинних клітинах індукуються за допомогою зовнішньої гамма-секреції інтерферону НК або CD8+ клітинами або внутрішніми онкогенними драйверами [37]. Нещодавно EGFR/JAK2/STAT-1 було ідентифіковано у хворих на рак порожнини рота ротоглотки, які виступають як

водій такого шляху [37].

Моноклональні антитіла, які блокують CTLA4 та PD-1, були успішно застосовані в кількох клінічних випробуваннях. Інгібітори checkpoint тільки останнім часом протестовані в пацієнтів із раком порожнини рота і ротоглотки [38]. На даний час проводяться десятки клінічних випробувань (з інгібіторами PD-1, PD-L1 та CTLA-4), що оцінюють ефективність та безпечність інгібіторів імунної контрольної точки як монотерапії, так і в комбінації зі спеціальними методами лікування хворих на рак порожнини рота і ротоглотки.

**Пембролізумаб** - гуманізований IgG4 PD-1-блокуючий моAbs. Це перший анти-PD-1, який отримав схвалення FDA для меланоми. На даний час він оцінюється у пацієнтів з раком голови та шиї у 22 клінічних випробуваннях.

Антитіла PD-1 з пембролізумабом можуть бути ефективними у пацієнтів з метастатичним чи рецидивним раком порожнини рота і ротоглотки, які попередньо були пролікованими. Пацієнти отримували пембролізумаб 200 мг кожні три тижні. Об'єктивно відповідь спостерігалася у 24,8% хворих [39]. Пембролізумаб-терапія добре переноситься. Більшість пацієнтів (59,8%) мали 1-2-й ступінь ускладнень, причому найбільш переважаючими була втома. У п'яти пацієнтів (3,8%) зареєстровано тяжкі імуннезалежні ускладнення, такі, як пневмоніт [39].

Попередні результати іншого дослідження пембролізумабу та KEYNOTE-012 анти-PD-1 антитіла, у пацієнтів з рецидивним/метастатичним раком порожнини рота чи ротоглотки показали відповідь у 25% пацієнтів. Крім того, у 86% пацієнтів протягом року після лікування була стабілізація процесу.

Подальші роботи в дослідженні пембролізумабу показали, що він був удвічі ефективнішим порівняно з цетуксимабом у хворих на рак порожнини рота і ротоглотки, зменшення пухлини було у 57% [40]. Тривале дослідження, в якому інтерферон-гамма виступав маркером якості, показало доцільним використання пембролізумабу [41]. На даний час проводяться подальші дослідження, що стосуються застосування анти-PD-1 та анти-PD-L1 [27], і попередні дані очікуються. Токсичність пембролізумабу у хворих на рак голови і шиї незначна [39].

**Ніволумаб** - повністю людський IgG4 PD-1 [42]. Ефективність моноклонального PD-1 антитіла – ніволумаб, визначалася у хворих на рак голови і шиї [43] та порівнювалася із цетуксимабом, метотрексатом або доцетакселом. У 32% пацієнтів, які отримували ніволумаб, середній показник загальної виживаності становив 19,5 місяця, порівняно з 5,1 місяцями у 16,6%, що отримували стандартну терапію [43]. Аналіз дослідження показав, що перевага виживання була більш вираженою у групі з p16+ експресією і особливо у пацієнтів з експресією PD-L1 > 1%.

**Дурвалумаб** - це гуманізований моAb, який блокує PD-L1. Він оцінювався в кількох клінічних випробуваннях, зокрема в комбінації з тремеліумабом (проти

## Наукові огляди

CTLA-4). Дурвалумаб був протестований у хворих з рецидивним чи метастазуючим раком порожнини рота і ротоглотки [44], і 71% хворих мали стабілізацію захворювання протягом року.

**Атезоліумаб** використовується для лікування раку сечового міхура і зараз знаходиться в стані дослідження для кількох онкологічних захворювань, включаючи рак голови і шиї. Аналогічно вивчається авелумаб.

Оскільки пухлини, що експресують PD-L1, показали найкращу реакцію на ніволумаб (анти-PD-1 антитіло) [45], важливо знати частку ракових клітин, які специфічно експресують цей ліганд. Різні незалежні дослідження виявили вищу експресію PD-L1 у хворих на рак голови і шиї з HPV+ статусом порівняно з HPV- [46]. Більша частота експресії PD-1 була на CD8 TIL при HPV+ порівняно з хворими на рак голови і шиї з HPV- [30, 34]. Ці дані дозволяють припустити, що експресія PD-1 на ефекторних Т-клітинах може відігравати ключову роль у захворюванні на HPV+. Тим не менше, Кім та ін. автори описали, що у хворих на рак голови і шиї із HPV- експресії PD-1 у Т-клітинах та експресії PD-L1 є в більшості пухлин. *In vitro* він показав, що блокада PD-1 індукує проліферацію Т-клітин, яка підтримує застосування імунної терапії навіть у такій групі пацієнтів [31]. У пацієнтів з раком голови і шиї і HPV+ більш висока кількість PD-1 позитивних TIL (пул CD4+ і CD8+), що пов'язано із суттєвим покращенням загальної виживаності [34]. Проте Hsu та його колеги показали, що прогностична цінність PD-1 відрізняється між CD4+ і CD8+ Т-клітинами. Вони описали, що експресія PD-1 у клітинах CD8+ значно корелює з низьким прогнозом [47]. PD-L1 був виявлений не тільки на ділянці первинної пухлини, але і в метастатичних ураженнях [46, 48].

У 2010 році іпіліумаб став першим моноклональним антитілом IgG1, затвердженим FDA, який блокує інгібіторний шлях CTLA4 (дія його спрямована на рецептор CTLA4, що дозволяє зв'язувати АРК із стимулюючим CD28 рецептором, викликаючи проліферацію Т-клітин). Рандомізоване дослідження встановило, що іпіліумаб самостійно забезпечує виживання пацієнтів з метастатичною меланою [49]. Довготривале (протягом 2 років) виживання спостерігалось у 18% хворих. Вважається, що такий терапевтичний підхід потенційно може мати тривалий імунний ефект після порівняно короткого курсу лікування [28]. І він також обґрунтований у хворих на рак голови і шиї, враховуючи той факт, що Tregs у мікросередовищі пухлини секретує високий рівень CTLA4 [50, 51].

Вивчається використання іпіліумабу для локально розвиненого раку голови і шиї в поєднанні із променевою терапією і воно є перспективним дослідженням [42].

Ракові клітини порожнини рота і ротоглотки можуть реагувати на лікування цетуксимабом з поповненням CD4+, FOXP3+ внутрішньопухлинних Tregs, що секретують CTLA-4, CD39 і TGFβ, що призводить до пригнічення цетуксимаб-опосередкованої антитіло-залежної клітинної цитотоксичності (ADCC) та сприяють поганому прогнозу [52]. Доклінічні дані свідчать, що

блокада CTLA-4 моноклональним антитілом іпіліумабом може відновити чутливість цетуксимабу [35].

**Тремеліумаб** – це людський IgG2 anti-CTLA4 моAb, вивчався в 7 дослідженнях разом із анти-PDL-1, дурвалумабом [27].

Кілька даних передбачають, що одночасне застосування анти-CTLA4 та анти-PD1/анти-PD-L1 має більш виражений ефект, ніж монотерапія. Доклінічні дані ще незавершених клінічних випробувань дозволяють припустити, що асоціація іпіліумаб (anti-CTLA4)/ніволумаб (анти-PD1) буде сприятливою для зляканих новоутворень порожнини рота і ротоглотки. Більше того, асоціація тремеліумабу (anti-CTLA4) з дурвалумабом (анти-PDL-1) досліджується у п'яти клінічних випробуваннях у хворих на рак голови і шиї.

Розглядається дослідження можливостей використання іпіліумабу та інших інгібіторів CTLA4 у поєднанні з цетуксимабом, що може бути перспективним.

Якщо комбінація може запропонувати синергічні ефекти, зараз необхідно визначити оптимальне поєднання та/або послідовність терапії шляхом відповідної оцінки ефективності та визначити популяції пацієнтів.

### **Checkpoint рецептори цільових моAbs у поєднанні з цетуксимабом**

Лікувальна терапія цетуксимабом змінює експресію рецепторів контрольної точки на циркулюючі та інтратумальні TILs. Зокрема, частота TEG-супресорних клітин, які експресують CTLA-4 та PD-1, збільшується в мікросередовищі пухлини [35]. Крім того, терапія цетуксимабом збільшувала частоту CD4+ CD25 CD39+FOXP3+ Treg, що вказує на те, що це лікування збільшує Treg у хворих на рак порожнини рота і ротоглотки. Рівень CTLA-4+/CD39+ клітин значно зріс у більшості пацієнтів з CD4+ FOXP3+ Treg до і після лікування цетуксимабом, що свідчить про те, що націлювання CTLA-4 може забезпечити покращену користь у пацієнтів, які отримували цетуксимаб [35].

Ці нові дані підтримують включення контрольних точок, що пригнічують моAb у звичайній терапії раку порожнини рота і ротоглотки, щоб виснажити Treg або порушити PD-1(PD-L1 супресивний сигнал до CD8-ефекторних Т-лімфоцитів). Ці пригнічені NK-клітини та Т-клітини експресують негативний регуляторний рецептор PD-1, при більш високих рівнях і більших інгібіторних сигналах у TILs, що забезпечує міцне обґрунтування для комбінування цетуксимабу з анти-PD-1 моAb-терапією в терапевтичній обстановці, в якій традиційна цитотоксична хімотерапія може мати негативні шкідливі ефекти на генерацію та проліферацію корисних протипухлинних лімфоцитів.

Ще один підхід у лікуванні хворих на рак порожнини рота і ротоглотки – це використання ослабленого вірусу простого герпесу – талімоген лагерпарепвек (T-VEC). Він був недавно затверджений для лікування меланоми та сьогодні досліджується в лікуванні раку порожнини рота і ротоглотки в комбінації з інгібіторами контрольних точок [53].

### **Ко-стимуляторні рецептори антагоністи: Anti-**

### **OX40 і анти-41-BB**

Стратегія блокування інгібуючих Т-клітинних шляхів показала клінічну активність і є достатньо доклінічних даних про те, що ко-стимуляція Т-клітин з 4-1BB або OX40 – може викликати імунно-опосередковане відторгнення пухлини [54]. OX40 це потужний ко-стимуляторний шлях, який може посилити пам'ять Т-клітин, проліферацію та протипухлинну активність [55]. Проведена I фаза клінічного дослідження з використанням мишачих IgG1, анти-OX40 моAb, які пригнічують передачу сигналів OX40 у пацієнтів із запущеною формою раку. Хворі, які отримали один курс моAb проти OX40, продемонстрували добрий регрес, тобто хоча б одне метастатичне ураження у 12 пацієнтах із 30 на фоні незначної токсичності препарату. Встановлено, що anti-OX40 має протипухлинну дію, добре переносилося, і посилює гуморальний і клітинний імунітет у пацієнтів з метастатичним раком. OX40-експресується Т-клітинами, які наявні в пухлині хворих з прогресуючою стадією раку порожнини рота і ротоглотки [56]. Мишаче антитіло було гуманізовано і з іншими перспективними модуляторами Т-клітин, такими, як 41-BB (CD137), на даний час проходить клінічне випробування у хворих на рак порожнини рота і ротоглотки.

#### **Цитокін-таргетні моноклональні антитіла**

Є кілька цитокінів, які регулюються у хворих на рак порожнини рота і ротоглотки. Серед них - VEGF, який є фактором, що стимулює ангиогенез, збільшуючи проникність судин і є мітогеном для ендотеліальних клітин [57]. Він бере участь у рості і прогресуванні пухлини [58] і VEGF був виявлений як один із найбільш сильних ангиогенних факторів [59]. Крім того, встановлено, що VEGF збільшує співвідношення незрілих до зрілих дендритних клітин [60], що, як вважають, сприяє дисфункції та інактивуванню Т-клітин [61]. Таким чином, VEGF є перспективною мішенню для моноклональної терапії та добре вивчений, оскільки його підвищений рівень пов'язаний з більш низькою загальною виживаністю і більш агресивним перебігом захворюванням порожнини рота і ротоглотки [62].

У метааналізі з 12 досліджень більш як у 1000 пацієнтів, хворих раку голови і шиї, визначали рівень VEGF у пухлині за допомогою імуногістохімії. Встановлено, що рівні VEGF були вищі в 1,88 раза, і смертність відповідно вища [62].

**Бевацизумаб** є рекомбінантним гуманізованим моноклональним антитілом IgG1, який зв'язує VEGF-A і є першим затвердженим засобом проти цього білка [63, 64, 65].

У хворих на рак порожнини рота і ротоглотки він використовувався в різних дослідженнях у поєднанні з променевою терапією, різними хіміотерапевтичними препаратами та імунотерапевтичними засобами, включаючи цетуксимаб [66, 67].

Дворічне спостереження за хворими на рак порожнини рота і ротоглотки, яким проводилася (ІМРТ) інтенсивно-модульована променева терапія з бевацизу-

мабом та цисплатином, продемонструвало подовження тривалості загальної виживаності у 88% пацієнтів та виживаності без прогресування у 76%. Додавання цетуксимабу до вищенаведеної схеми показало поліпшення показників виживання без прогресування у 89% хворих та загальної виживаності у 93% [68]. Також вивчалася ефективність бевацизумабу в поєднанні зі стандартною променевою терапією та доцетакселом, і результати були обнадійливими. У 30 пацієнтів із середнім періодом спостереження більше як 3 роки загальна виживаність становила 62% та виживаність без прогресування – 68% [74].

Також досліджено комбінацію **бевацизумабу та цетуксимабу** в 46 пацієнтів з рецидивними або метастатичними пухлинами порожнини рота і ротоглотки, в яких була резистентність до стандартної терапії. У них середній показник виживаності без прогресування 2,8 місяця, а середній показник загальної виживаності 7,5 місяця (73% пацієнтів повторювали курс протягом 6 місяців після попередньої терапії) [65].

Цікаво, що доклінічний аналіз попередньої терапії бевацизумабом перед введенням цетуксимабу порівняно з одночасним введенням цих препаратів показав збільшення пухлинспецифічного всмоктування цетуксимабу. Це дає можливість поліпшити результати імунотерапії з цетуксимабом [69].

Незважаючи на зниження рівня VEGF у пацієнтів, які отримували бевацизумаб, фактичні рівні VEGF після лікування не були постійно пов'язані з ефективністю. Як і цетуксимаб, показано, що бевацизумаб має значний вплив на імунологічні показники. Лікування бевацизумабом, хворих на метастатичну меланому та рак яєчників, пов'язане зі значним збільшенням ефекторних клітин CD8+ [70, 71] та зменшенням циркулюючих Treg клітин [70]. Логічно припустити, що подібні механізми можуть бути присутніми і у хворих на рак порожнини рота і ротоглотки.

**Акситиніб** є низькомолекулярний інгібітор мультирецептора тирозинкінази, який пригнічує кілька рецепторів VEGF та c-kit. Нещодавно завершена експериментальна II фаза дослідження акситинібу, яке показало хорошу толерантність до акситинібу, рівень контролю захворювання становив 77% і збільшилася загальна виживаність, яка без прогресування за шість місяців спостереження становила 27% [72].

#### **Висновки**

1. Сьогодні цетуксимаб є єдиним із моноклональних антитіл, що отримав FDA схвалення для лікування раку порожнини рота і ротоглотки. Клінічно використовується більше 10 років, і показує добрі результати.

2. Клінічні випробування підтвердили ефективність моAbs, що направляють свою дію на рецептори імунної контрольної точки, включаючи анти-CTLA-4 та анти-PD-1. Блокада імунної контрольної точки може покращити наявні клінічні ефекти терапії на фоні низької токсичності і може сприяти довготривалим ефектам через імунологічну пам'ять.

3. Використання інгібіторів імунних контрольних



## Наукові огляди

точок на даний час схвалюються лише при занедбаних стадіях раку.

4. Недостатньо клінічних даних, які можуть за-свідчувати про доцільність поєднання кількох різних препаратів монокланальних антитіл а також поєднання їх із променевою терапією або хіміотерапією.

## Список літератури

1. Raval RR, Sharabi AB, Walker AJ, Drake CG, Sharma P. Tumor immunology and cancer immunotherapy: summary of the 2013 SITC primer. *J Immunother Cancer*. 2014;2:14. DOI.org/10.1186/2051-1426-2-14.
2. Lopez-Albaitero A, Ferris RL. Immune activation by epidermal growth factor receptor specific monoclonal antibody therapy for head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007;133(12):1277-81. DOI: 10.1001/archotol.133.12.1277.
3. Moretta L, Ferlazzo G, Bottino C, Vitale M, Pende D, Mingari MC, et al. Effector and regulatory events during natural killer-dendritic cell interactions. *Immunol Rev*. 2006;214:219-28. DOI: 10.1111/j.1600-065X.2006.00450.x.
4. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, Remenar E, Kawecki A, Rottey S, 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.
5. Bonner JA, Harari PM, Giralt J. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med*. 2006;354:567-78.
6. Srivastava RM, Lee SC, Andrade Filho PA, Lord CA, Jie H-B, Davidson HC, et al. Cetuximab-activated natural killer and dendritic cells collaborate to trigger tumor antigen-specific T-cell immunity in head and neck cancer patients. *Clin Cancer Res*. 2013;19(7):1858-72. <http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-12-2426>.
7. Baselga J. The EGFR as a target for anticancer therapy—focus on cetuximab. *Eur J Cancer*. 2001;37(4):16-22. DOI: 10.1016/s0959-8049(01)00233-7.
8. Cohen MH, Gootenberg J, Keegan P, Pazdur R. FDA drug approval summary: bevacizumab plus FOLFOX4 as second-line treatment of colorectal cancer. *Oncologist*. 2007;12(3):356-61. <http://dx.doi.org/10.1634/theoncologist.12-3-356>.
9. Ferris RL, Jaffee EM, Ferrone S. Tumor antigen-targeted, monoclonal antibody-based immunotherapy: clinical response, cellular immunity, and immunoescape. *J Clin Oncol*. 2010;28(28):4390-9. DOI: 10.1200/JCO.2009.27.6360.
10. Weiner LM. Fully human therapeutic monoclonal antibodies. *J Immunother*. 2006;29(1):1-9. DOI: 10.1097/01.cji.0000192105.24583.83.
11. Morrison SL, Johnson MJ, Herzenberg LA, Oi VT. Chimeric human antibody molecules: mouse antigen-binding domains with human constant region domains. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1984;81(21):6851-5. DOI: 10.1073/pnas.81.21.6851.
12. Gildener-Leapman N, Ferris RL, Bauman JE. Promising systemic immunotherapies in head and neck squamous cell carcinoma. *Oral Oncol*. 2013;49(12):1089-96. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2013.09.009.
13. Grandis JR, Tweardy DJ. TGF-alpha and EGFR in head and neck cancer. *J Cell Biochem Suppl*. 1993;17F:188-91. DOI: 10.1002/jcb.240531027.
14. Eisma RJ, Spiro JD, Kreutzer DL. Role of angiogenic factors: coexpression of interleukin-8 and vascular endothelial growth factor in patients with head and neck squamous carcinoma. *Laryngoscope*. 1999;109(5):687-93. DOI: 10.1097/00005537-199905000-00002.
15. Bauman JE, Ferris RL. Integrating novel therapeutic monoclonal antibodies in the management of head and neck cancer. *Cancer*. 2014;120(5):624-32. DOI: 10.1002/ncr.28380.
16. Ferris RL. Immunology and immunotherapy of head and neck cancer. *J Clin Oncol*. 2015;33(29):3293-304. DOI: 10.1200/JCO.2015.61.1509.
17. <https://www.fda.gov>.
18. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Azarnia N, Shin DM, Cohen RB, 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.
19. Vermorken JB, Herbst RS, Leon X, Amellal N, Baselga J. Overview of the efficacy of cetuximab in recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck in patients who previously failed platinum-based therapies. *Cancer*. 2008;112(12):2710-9. DOI: 10.1002/ncr.23442.
20. Licitra L, Storkel S, Kerr KM, Cutsem EV, Pirker R, Hirsch FR, et al. Predictive value of epidermal growth factor receptor expression for first-line chemotherapy plus cetuximab in patients with head and neck and colorectal cancer: analysis of data from the EXTREME and CRYSTAL studies. *Eur J Cancer*. 2013;49(6):1161-8. DOI: 10.1016/j.ejca.2012.11.018.
21. Basavaraj C, Sierra P, Shivu J, Melarkode R, Montero E, Nair P. Nimotuzumab with chemoradiation confers a survival advantage in treatment-naïve head and neck tumors over expressing EGFR. *Cancer Biol Ther*. 2010;10(7):673-81. DOI: 10.4161/cbt.10.7.12793.
22. Reddy BK, Lokesh V, Vidyasagar MS, Shenoy K, Babu KG, Shenoy A, et al. Nimotuzumab provides survival benefit to patients with inoperable advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: a randomized, open-label, phase IIb, 5-year study in Indian patients. *Oral Oncol*. 2014;50(5):498-505. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2013.11.008.
23. Vermorken JB, Stöhlmacher-Williams J, Davidenko I, Licitra L, Winquist E, Villanueva C, et al. Cisplatin and fluorouracil with or without panitumumab in patients with recurrent or metastatic squamous-cell carcinoma of the head and neck (SPECTRUM): an open-label phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(8):697-710. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70181-5.
24. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, Remenar E, Kawecki A, Rottey S, 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.
25. Giralt J, Trigo J, Nuyts S, Ozsahin M, Skiadowski K, Hatoum G, et al. Panitumumab plus radiotherapy versus chemoradiotherapy in patients with unresected, locally advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck (CONCERT-2): a randomised, controlled, open-label phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(2):221-32. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)71200-8.
26. Ramsay AG. Immune checkpoint blockade immunotherapy to activate anti-tumour T-cell immunity. *Br J Haematol*. 2013;162(3):313-25. DOI: 10.1111/bjh.12380.
27. Swanson MS, Sinha UK. Rationale for combined blockade of PD-1 and CTLA-4 in advanced head and neck squamous cell cancer – review of current data. *Oral Oncol*. 2015;51(1):12-5. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2014.10.010.
28. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer*. 2012;12(4):252-64. DOI: 10.1038/nrc3239.
29. Cho YA, Yoon HJ, Lee JI, Hong SP, Hong SD. Relationship between the expressions of PD-L1 and tumor-infiltrating lymphocytes in oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol*. 2011;47(12):1148-53. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2011.08.007.
30. Lyford-Pike S, Peng S, Young GD, Taube JM, Westra WH, Akpeng B, et al. Evidence for a role of the PD-1:PD-L1 pathway in immune resistance of HPV-associated head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Res*. 2013;73(6):1733-41. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-2384.
31. Malm JJ, Bruno TC, Fu J, Zeng Q, Taube JM, Westra W, et al. Expression profile and in vitro blockade of PD-1 in HPV-negative head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck*. 2015; 37(8):1088-95. DOI: 10.1002/hed.23706.
32. Li J, Jie HB, Lei Y, Gildener-Leapman N, Trivedi S, Green T, et al. PD-1/SHP-2 inhibit Tc1/Th1 phenotypic responses and the activation of T cells in the tumor microenvironment. *Cancer Res*. 2015;75(3):508-18. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-1215.
33. Strome SE, Dong H, Tamura H, Voss SG, Flies DB, Tamada K, et al. B7-H1 blockade augments adoptive T-cell immunotherapy for

squamous cell carcinoma. *Cancer Res.* 2003;63(19):6501-5.

34. Badoual C, Hans S, Merillon N, Van Ryswick C, Ravel P, Benhamouda N, et al. PD-1-expressing tumor-infiltrating T cells are a favorable prognostic biomarker in HPV-associated head and neck cancer. *Cancer Res.* 2013;73(1):128-38. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-2606.

35. Jie HB, Schuler PJ, Lee SC, Srivastava RM, Argiris A, Ferrone S, et al. CTLA-4 regulatory T cells increased in cetuximab-treated head and neck cancer patients, suppress NK cell cytotoxicity and correlate with poor prognosis. *Cancer Res.* 2015;75(11):2200-10. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-2788.

36. Parikh F, Duluc D, Imai N, Clark A, Misiukiewicz K, Bonomi M, et al. Chemoradiotherapy-induced upregulation of PD-1 antagonizes immunity to HPV-related oropharyngeal cancer. *Cancer Res.* 2014;74(24): 7205-16. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-1913.

37. Concha-Benavente F, Srivastava RM, Trivedi S, Lei Y, Chandran U, Seethala RR, et al. Identification of the Cell-Intrinsic and -Extrinsic pathways down stream of EGFR and IFN gamma that induce PD-L1 expression in head and neck cancer. *Cancer Res.* 2016;76(5):1031-43. DOI: 10.1158/0008-5472.can-15-2001.

38. Li Y, Wang LX, Yang G, Hao F, Urba WJ, Hu HM. Efficient cross-presentation depends on autophagy in tumor cells. *Cancer Res.* 2008;68(17):6889-95. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-0161.

39. Cheng. ASCO2015, oral presentation.

40. Starr P. Encouraging results for pembrolizumab in head and neck cancer. *Am Health Drug Benefits.* 2015;8:16.

41. Seiwert TY, Burtneß B, Weiss M, Eder JP, Yearley J, Murphy E, et al. Inflamed-phenotype gene expression signatures, and in particular a gamma-interferon signature, predicted benefit from the anti-PD-1 antibody pembrolizumab in PD-L1+ head and neck cancer patients. *J Clin Oncol.* 2015;33(15):6017.

42. Bauman JE, Gooding WE, Clump DA. Phase I trial of cetuximab, intensity modulated radiotherapy (IMRT), and the anti-CTLA-4 monoclonal antibody (mAb) ipilimumab in previously untreated, locally advanced head and neck squamous cell carcinoma (PULA HNSCC). *J Clin Oncol.* 2014;32(15):6104. DOI: 10.1200/jco.2014.32.15\_suppl.tps6104.

43. Ferris RL, Blumenschein G, Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra L, et al. Nivolumab vs investigator's choice in recurrent or metastatic (R/M) head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC): CheckMate-141. Oral presentation at: AACR Annual Meeting 2016; April 16-20, 2016; New Orleans, LA.

44. Balermipas P, Michel Y, Wagenblast J, Seitz O, Weiss C, Rödel F, et al. Tumour-infiltrating lymphocytes predict response to definitive chemoradiotherapy in head and neck cancer. *Br J Cancer.* 2014;110(2):501-9. DOI: 10.1038/bjc.2013.640.

45. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med.* 2012;366:2443-54. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1200690>.

46. Ukpo OC, Thorstad WL, Lewis JS. B7-H1 expression model for immunoevasion in human papillomavirus-related oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Head Neck Pathol.* 2013;7(2):113-21. DOI: 10.1007/s12105-012-0406-z.

47. Hsu MC, Hsiao JR, Chang KC, Wu YH, Su IJ, Jin YT, et al. Increase of programmed death-1-expressing intratumoral CD8 T cells predicts a poor prognosis for nasopharyngeal carcinoma. *Mod Pathol.* 2010;23(10):1393-403. DOI: 10.1038/modpathol.2010.130.

48. Zandberg DP, Strome SE. The role of the PD-L1:PD-1 pathway in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Oral Oncol.* 2014;50(7):627-32. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2014.04.003.

49. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2010;363(8):711-23. DOI: 10.1056/NEJMoa1003466.

50. Strauss L, Bergmann C, Gooding W, Johnson JT, Whiteside TL. The frequency and suppressor function of CD4+CD25highFoxp3+ T cells in the circulation of patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *Clin Cancer Res.* 2007;13(21):6301-11. DOI:

10.1158/1078-0432.CCR-07-1403.

51. Jie HB, Gildener-Leapman N, Li J, Srivastava RM, Gibson SP, Whiteside TL, et al. Intratumoral regulatory T cells upregulate immunosuppressive molecules in head and neck cancer patients. *Br J Cancer.* 2013;109(10):2629-35. DOI: 10.1038/bjc.2013.645.

52. Agrawal N, Frederick MJ, Pickering CR, Bettegowda C, Chang K, Li RJ, et al. Exome sequencing of head and neck squamous cell carcinoma reveals inactivating mutations in NOTCH1. *Science.* 2011;333(6046):1154-7. DOI: 10.1126/science.1206923.

53. Kohlhaup FJ, Kaufman HL. Molecular pathways: mechanism of action for talimogene laherparepvec, a new oncolytic virus immunotherapy. *Clin Cancer Res.* 2016;22(5):1048-54. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-15-2667.

54. Gough MJ, Ruby CE, Redmond WL, Dhungel B, Brown A, Weinberg AD. OX40 agonist therapy enhances CD8 infiltration and decreases immune suppression in the tumor. *Cancer Res.* 2008;68(13):5206-15. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-6484.

55. Curti BD, Kovacsovic-Bankowski M, Morris N, Walker E, Chisholm L, Floyd K, et al. OX40 is a potent immune-stimulating target in late stage cancer patients. *Cancer Res.* 2013;73(24):7189-98. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-4174.

56. Montler R, Bell RB, Leidner R, Crittenden M, Bui T, Cheng A, et al. OX40 and other immunoregulatory molecules are highly expressed on tumor infiltrating lymphocytes in oral, head and neck squamous cell carcinoma. *J Immunother Cancer.* 2014;2(3):113.

57. Dvorak HF, Brown LF, Detmar M, Dvorak AM. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor, microvascular hyperpermeability and angiogenesis. *Am J Pathol.* 1995;146(5):1029-39.

58. Hanahan D, Folkman J. Patterns and emerging mechanisms of the angiogenic switch during tumorigenesis. *Cell.* 1996;86(3):353-64. DOI: 10.1016/s0092-8674(00)80108-7.

59. Teknos TN, Cox C, Yoo S, Chepeha DB, Wolf GT, Bradford CR, et al. Elevated serum vascular endothelial growth factor and decreased survival in advanced laryngeal carcinoma. *Head Neck.* 2002;24(11):1004-11. DOI: 10.1002/hed.10163.

60. Gabrilovich DI, Chen HL, Girgis KR, Cunningham HT, Meny GM, Nadaf S, et al. Production of vascular endothelial growth factor by human tumors inhibits the functional maturation of dendritic cells. *Nat Med.* 1996;2(10):1096-103. DOI: 10.1038/nm1096-1096.

61. Johnson BF, Clay TM, Hobeika AC, Lysterly HK, Morse MA. Vascular endothelial growth factor and immunosuppression in cancer: current knowledge and potential for new therapy. *Expert Opin Biol Ther.* 2007;7(4):449-60. DOI: 10.1517/14712598.7.4.449.

62. Kyzas PA, Cunha IW, Ioannidis JP. Prognostic significance of vascular endothelial growth factor immunohistochemical expression in head and neck squamous cell carcinoma: a meta-analysis. *Clin Cancer Res.* 2005;11(4):1434-40. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-04-1870.

63. Fury MG, Lee NY, Sherman E, Lisa D, Kelly K, Lipson B, et al. A phase 2 study of bevacizumab with cisplatin plus intensity-modulated radiation therapy for stage III/IVB head and neck squamous cell cancer. *Cancer.* 2012;118(20):5008-14. DOI: 10.1002/cncr.27498.

64. Yao M, Galanopoulos N, Lavertu P, Fu P, Gibson M, Argiris A, et al. Phase II study of bevacizumab in combination with docetaxel and radiation in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck.* 2015;37(11):1665-71. DOI: 10.1002/hed.23813.

65. Argiris A, Kotsakis AP, Hoang T, Worden FP, Savvides P, Gibson MK, et al. Cetuximab and bevacizumab: preclinical data and phase II trial in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Ann Oncol.* 2013;24(1):220-5. DOI: 10.1093/annonc/mts245.

66. Argiris A, Karamouzis MV, Gooding WE, Branstetter BF, Zhong S, Raez LE, et al. Phase II trial of pemetrexed and bevacizumab in patients with recurrent or metastatic head and neck cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29(9):1140-5. DOI: 10.1200/

**Наукові огляди**

JCO.2010.33.3591.

67. Yoo DS, Kirkpatrick JP, Craciunescu O, Broadwater G, Peterson BL, Carroll MD, et al. Prospective trial of synchronous bevacizumab, erlotinib, and concurrent chemoradiation in locally advanced head and neck cancer. *Clin Cancer Res.* 2012;18(5):1404-14. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-1982.

68. Fury MG, Xiao H, Sherman EJ, Baxi S, Smith-Marrone S, Schupak K, et al. Phase II trial of bevacizumab + cetuximab + cisplatin with concurrent intensitymodulated radiation therapy for patients with stage III/IVB head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck.* 2016;38(1):566-70. DOI: 10.1002/hed.24041.

69. Chung TK, Warram J, Day KE, Hartman Y, Rosenthal EL. Time-dependent pretreatment with bevacizumab increases tumor specific uptake of cetuximab in preclinical oral cavity cancer studies. *Cancer Biol Ther.* 2015;16(5):790-8. DOI:

10.1080/15384047.2015.1016664.

70. Bellati F, Napoletano C, Ruscito I, Pastore M, Pernice M, Antonilli M, et al. Complete remission of ovarian cancer induced intractable malignant ascites with intraperitoneal bevacizumab. Immunological observations and a literature review. *Invest New Drugs.* 2010;28(6):887-94. DOI: 10.1007/s10637-009-9351-4.

71. Mansfield AS, Nevala WK, Lieser EA, Leontovich AA, Markovic SN. The immunomodulatory effects of bevacizumab on systemic immunity in patients with metastatic melanoma. *Oncoimmunology.* 2013;2(5):e24436. DOI: 10.4161/onci.24436.

72. Swiecicki PL, Zhao L, Belile E, Sacco AG, Chepeha DB, Dobrosotskaya I, et al. A phase II study evaluating axitinib in patients with unresectable, recurrent or metastatic head and neck cancer. *Invest New Drugs.* 2015;33(6):1248-56. DOI: 10.1007/s10637-015-0293-8.

**Відомості про авторів**

Гірна Г.А. – здобувач, стоматолог-хірург, асистент кафедри онкології Івано-Франківського національного медичного університету, м. Івано-Франківськ, Україна.

Костишин І.Д. – онкохірург, к.м.н, доцент кафедри онкології Івано-Франківського національного медичного університету, м. Івано-Франківськ, Україна.

Рожко М.М. – заслужений діяч науки і техніки України, лауреат Державної премії України, д.мед.н., професор кафедри стоматології Навчально-наукового інституту післядипломної освіти Івано-Франківського національного медичного університету, м. Івано-Франківськ, Україна.

Левандовський Р.А. – д.мед.н., доцент кафедри ортопедичної стоматології Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна.

**Сведения об авторах**

Гирна Г.А. – соискатель, стоматолог-хирург, ассистент кафедры онкологии Ивано-Франковского национального медицинского университета.

Костышин И.Д. – онкохирург, к.м.н., доцент кафедры онкологии Ивано-Франковского национального медицинского университета.

Рожко М.М. – заслуженный деятель науки и техники Украины, лауреат Государственной премии Украины, д.м.н., профессор кафедры стоматологии Учебно-научного института последипломного образования Ивано-Франковского национального медицинского университета.

Левандовский Р.А. – д.мед.н., доцент кафедры ортопедической стоматологии Буковинского государственного медицинского университета, г. Черновцы, Украина.

**Information about the authors**

Hirna H.A. – Applicant, Dental Surgeon, Assistant, Department of Oncology, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine.

Kostyshyn I.D. – Oncosurgeon, Candidate of Medical Sciences (Ph.D.), Associate Professor, Department of Oncology, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine.

Rozhko M.M. – Honored Worker of Science and Technology of Ukraine, Laureate of the State Prize of Ukraine, Professor of the Department of Dentistry, Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine.

Levandovskyi R.A. – Doctor of Medical Sciences (Ph. D.), Associate Professor, Department of Orthopedic Dentistry, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

*Надійшла до редакції 19.05.2020  
Рецензент — проф. Годованець О.І.*

*© Г.А. Гірна, І.Д. Костишин, М.М. Рожко, Р.А. Левандовський, 2020*