

ІМУНОТЕРАПІЯ РАКУ ПОРОЖНИНИ РОТА І РОТОГЛОТКИГ.А. Гірна¹, І.Д. Костишин¹, М.М. Рожко¹, Р.А. Левандовський²¹Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ, Україна²ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна**Ключові слова:**

рак, порожнина рота, ротоглотка, імунотерапія.

Буковинський медичний вісник. Т.24, № 1 (93). С. 227-233.

DOI:

10.24061/2413-0737.XXIV.1.93.2020.32

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

Мета роботи — провести огляд наукових робіт, в яких висвітлювалися види, способи, методи імунотерапії хворих на рак порожнини рота і ротоглотки. Аналізувати результати досліджень у лікуванні раку порожнини рота і ротоглотки з використанням імунопрепаратів та можливості їх застосування.**Висновки**

1. Імуномодуючі методи лікування, які долають імуносупресивні сигнали у хворих на рак порожнини рота і ротоглотки, є науково і терапевтично обґрунтованими.
2. Імунологічна терапія має потенціал для вирішення клінічних проблем у хворих на рак порожнини рота і ротоглотки шляхом поєднання із специфічними методами лікування.
3. Включення імунотерапевтичних препаратів до схеми комплексного лікування хворих на рак порожнини рота і ротоглотки значно покращує показники виживаності.

Ключевые слова:

рак, полость рта, ротоглотка, иммунотерапия.

Буковинский медицинский вестник. Т.24, № 1 (93). С. 227-233.

ИММУНОТЕРАПИЯ РАКА ПОЛОСТИ РТА И РОТОГЛОТКИ

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

Цель работы — провести обзор научных исследований, в которых освещались виды, способы, методы иммунотерапии больных раком полости рта и ротоглотки. Анализировать результаты исследований в лечении рака полости рта и ротоглотки с использованием иммунопрепаратов и возможности их применения.**Выводы**

1. Иммуномодулирующие методы лечения, которые преодолевают иммуносупрессивные сигналы у больных раком полости рта и ротоглотки, являются научно и терапевтически обоснованными.
2. Иммунологическая терапия имеет потенциал для решения клинических проблем у больных раком полости рта и ротоглотки путем объединения со специфическими методами лечения.
3. Включение иммунотерапевтических препаратов в схему комплексного лечения больных раком полости рта и ротоглотки значительно улучшает показатели выживаемости.

Keywords: cancer, oral cavity, oropharynx, immunotherapy.

Bukovinian Medical Herald. V.24, № 1 (93). P. 227-233.

IMMUNOTHERAPY FOR CANCER OF THE ORAL CAVITY AND OROPHARYNX

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

Purpose: To review the scientific articles which cover types and methods of immunotherapy of patients with oral cancer and oropharynx. Analyze the research results in treatment of oral and oropharyngeal cancer using immunopreparations and their feasibility.**Conclusions**

1. Immunomodulatory therapies that overcome immunosuppressive signals in patients with oral and oropharyngeal cancer are scientifically and therapeutically reasonable.

2. *Immunological therapy has the potential to solve clinical problems in patients with oral and oropharynx cancer by combination with specific therapies.*

3. *The inclusion of immunotherapeutic drugs in the scheme of complex treatment of patients with oral and oropharynx cancer significantly improve survival rates.*

Вступ. Значний прогрес у розділі імунології в онкології спричинив розробку таких нових методів і способів лікування, як терапія цитокинами і дендритними клітинами, імунна блокада контрольних точок, прийомна передача Т-клітин, лікування моноклональними антитілами та пептидними вакцинами. Багато із цих імунотерапевтичних препаратів були протестовані в доклінічних дослідженнях та продовжують вивчатися у хворих на рак порожнини рота і ротоглотки, деякі з них впроваджені в лікарську практику.

Мета роботи — провести огляд наукових робіт, в яких висвітлювалися види, способи, методи імунотерапії хворих на рак порожнини рота і ротоглотки. Аналізувати результати досліджень у лікуванні раку порожнини рота і ротоглотки з використанням імунопрепаратів та можливості їх застосування.

Основна частина. Із поглибленням знань про імунні дефекти у хворих на рак порожнини рота (РПР) і ротоглотки (РРГ), а також більш ширше розуміння основних механізмів імунної системи в канцерогенезі, частіше і якісніше розробляються обґрунтовані імунотерапевтичні методи і способи лікування РПР і РРГ у комплексі з іншими спеціальними методами [1].

Є кілька класифікацій імунотерапії. Одна з них — це поділ на пасивну та активну імунотерапію. Пасивна включає в себе введення терапевтичних антитіл або специфічних Т-клітин для підвищення імунопов'язаного лізису пухлинних клітин. Активна імунотерапія передбачає введення вакцин, цитокинів, тобто терапія, що активізує існуючі імунні клітини пацієнта, щоб знищити ракові клітини [2].

Інша класифікація [1] поділяє імунотерапію на антиген-неспецифічну і антиген-специфічну. Антиген-неспецифічні методи лікування розроблені для посилення імунної відповіді шляхом стимулювання протипухлинних посередників або шляхом зміни імуносупресії в ділянці пухлини, тобто має широкий вплив. Антиген-специфічні методи лікування викликають фокусовану імунну відповідь по відношенню до пухлинних клітин безпосередньо. Але в більшості випадків для кожної існують певні обмеження. Для антиген-неспецифічного методу — це системна токсичність, а для антиген-специфічного — сильне імунодепресивне середовище пухлини. До антиген-неспецифічної імунотерапії відносять цитокинову терапію та відновлення імуносупресії, до антиген-специфічної — терапію антитілами та пухлинні вакцини.

Беручи до уваги ці класифікації, сформовано п'ять основних шляхів імунотерапії раку голови і шиї [1]:

- I. Терапія цитокинами;
- II. Протиракові вакцини;
- III. Т-клітинна терапія;

IV. Імунологічне орієнтування стовбурових клітин раку голови і шиї;

V. Терапія моноклональними антитілами.

I. Імунна стимуляція цитокинами. Пухлина використовує цитокини, з метою імуносупресії, і створює пропухлинне середовище. Лікування з допомогою цитокинів спрямоване на зміну балансу від пропухлинного, Т-хелпер-2 цитокін переважаючого на антипухлинне Т-хелпер-1/цитотоксичне.

Відновлення імуносупресії в пухлині спрямоване на відновлення мікро- і макросередовища, сприятливого для імунологічного нагляду.

Хворі на рак порожнини рота і ротоглотки мають підвищений рівень імуносупресивних цитокинів, включаючи TGF- β 1, IL-6, IL-10 і VEGF [3]. Це призводить до дисфункції NK клітин, дозрівання DC і активації CTL [4, 5]. Лікування з допомогою цитокинів спрямоване на зміну балансу із пропухлинного, Т-хелпер-2 цитокін переважаючого на антипухлинне Т-хелпер-1 цитотоксичне [6].

Інтерлейкін-2 (IL-2). Найкраще вивченим цитокином, що використовується у хворих на плоскоклітинний рак голови і шиї, є IL-2. Основна його функція полягає в антиген-специфічному клональному поширенню Т-клітин, а також потенціювання неспецифічної активності NK-клітин і LAK [1]. Вперше у 1992 р. високі дози внутрішньовенного введення IL-2 були використані та затверджені [7] у хворих на пухлини голови і шиї різними дослідними центрами з різним успіхом.

Рекомбінантний IL-2 використовують перитуморально, [8] інтранодально або внутрішньоартеріально [9], що викликає збільшення внутрішньопухлинних NK-клітин і підвищує активність пухлинно-інфільтруючих лімфоцитів (Tіls). Це спостереження може бути клінічно значущим, якщо введення IL-2 є місцевим, що значно збільшує безрецидивну і загальну виживаність [10]. Як правило, місцеве застосування IL-2 добре переноситься, у той час як системне введення викликає системну токсичність: гіпотензія, синдром капілярного витoku (капілярна гіперпроницність) і олігурія [9]. Відповідь пухлини є частковою, близько 18% [11].

В окремому дослідженні показано, що перитуморальна і внутрішньонодальна ін'єкції IL-2 збільшують кількість Т-клітин і NK-клітин у пухлинній стромі, а також підвищують цитолітичну активність Tіls. Цікаво, що такі шляхи введення IL-2 також підвищують кількість NK-клітин системно та активують їх і підвищують активність лімфокіну [12].

Відповідно проводилося рандомізоване дослідження хворих на рак порожнини рота і ротоглотки, які отримували перилімфатично IL-2 та операцію з подальшою променевою терапією. Отримані результати — по-

Наукові огляди

ліпшення загальної 5-річної виживаності більше ніж на 25% [13].

Розроблено препарат ALT-801, що складається з IL-2 та T-клітинних рецепторів, специфічних до комплексу p53/HLA-A для цілеспрямованого введення в пухлину з позитивною експресією p53. Це сприяє більш високій ефективності і меншій токсичності [8].

Интерлейкін-12 (IL-12) використовується з аналогічною метою — імуностимуляції у хворих на рак порожнини рота і ротоглотки. Внутрішньопухлинні ін'єкції IL-12 призводять до зростання інфільтрації В-клітин у пухлині і лімфатичних вузлах і їх активації [14]. IL-12 збільшує NK клітини в пухлині, а також 128-кратно збільшує IFN- γ mRNA в лімфатичних вузлах [15]. На даний час IL-12 не є одобренний FDA, адже потрібні подальші дослідження механізму його дії, аналіз ускладнень його використання, зокрема для раку порожнини рота і ротоглотки [16].

Интерферон-гамма (IFN- γ). Системна IFN- γ терапія була проведена у двох незалежних дослідженнях у хворих на рак порожнини рота, ротоглотки, носоглотки. Хворим протягом 24 годин вводили 0,25 мг/м² IFN- γ 1 раз на тиждень, у загальному — 4 рази. У першому — 37,5% осіб і в другому — 44,5% пацієнтів мали мінімальну токсичність [17]. Імунологічні реакції підтвердили стабілізацію захворювання у 50% пацієнтів [17].

IFN- γ також застосовували у кількох невеликих дослідженнях у комбінації із цисплатином/5-фторурацилом [18], ізотретиноїном/вітамін Е [19] та IL-2 [20]. Результати були також неоднозначними. Інші дослідження не дали об'єктивних результатів [21].

Интерферон-альфа (IFN- α) у поєднанні з IL-12 у хворих на рак порожнини рота і ротоглотки викликає значний регрес пухлини у 2 з 11 випадків [20]. У другому дослідженні IFN- α окремо поєднувався з ізотретиноїном або вітаміном Е. Результатом його — 5-річна виживаність без прогресування захворювання і в цілому коефіцієнт виживання 80 і 81,3%, відповідно [14].

IFN- γ та IFN- α вивчалися в невеликих дослідженнях не тільки окремо, а і з іншими методами лікування, і їх результати також є неоднозначними [19, 20].

Комбінована терапія може бути більш ефективною, ніж однокомпонентна. Розроблено препарат під назвою IRX-2, який містить суміш протипухлинних цитокінів IFN- γ , IL-2, IL-6, IL-8, IL-1 β , G-CSF, GM-CSF і TNF- α , а також агенти, які змінюють імуносупресію, а саме індометацин і циклофосфамід [22]. Із досліджень відомо, що дефіцит цинку спостерігається у 50% хворих на рак порожнини рота і ротоглотки та корелює із стадіями раку [23]. Тому цинк також включений до складу препарату, оскільки це необхідний мінерал для розвитку клітинного імунітету. Проходили клінічні дослідження IRX-2 у 27 хворих з II–IVa стадіями раку порожнини рота і ротоглотки. Протягом 21 дня до операції вони отримували IRX-2, після операції — променеви чи хіміопроменеви терапію.

Результати були позитивними: регресія пухлини — у 16% пацієнтів, 74% мали дещо зменшення розмірів

пухлини або її стабілізацію до операції [23]. Токсичність її виявилася мінімальною. Крім того, загальна виживаність за 2 роки становить 73%, загальна 3 - річна виживаність становила 69%, а 5 - річна — 65% [23].

Важливо відзначити, що визначалося значне збільшення пухлинної та регіонарної лімфоцитарної інфільтрації у тих хворих, що отримували IRX-2.

Визначається значне зменшення кількості циркулюючих В-клітин у крові на фоні збільшення інфільтрації пухлини В-клітинами і активації хемокінів. Це підтверджує теорію, IRX-2 сприяє міграції В-клітин із крові в місце пухлини і в регіонарні лімфатичні вузли. Також виявлено, що загальна кількість Т-лімфоцитів не змінюється, але середнє число циркулюючих у периферичній крові naïve Т-клітин (CD3+ CD45RA+ CCR7+) і Т-клітин центральної пам'яті (CD3+ CD45RA- CCR7+ CD27+) зменшилася, а середня кількість ефекторних Т-клітин пам'яті (CD3+ CD45RA+ CCR7-CD27-) збільшилася помірно. Отже, можна вважати, що IRX-2 бере участь у стимулюванні і диференціації naïve Т-клітин у Т-клітини пам'яті [24]. Поліпшення 5-річного виживання корелює з високою загальною інфільтрацією лімфоцитів у зразках пухлини [24]. Для підтвердження цих даних проводиться велике міжнародне дослідження (фаза ІІВ), результати яких ще не опубліковані.

Оцінка впливу IRX-2 на NK-клітини показала покращену цитотоксичність NK-клітин, відновлення активізуючих NK-клітинних рецепторів та захист NK-клітин від пригнічення TGF- β [25]. Додаткові експерименти виявили, що дендритні клітини можуть дозрівати з допомогою IRX-2, і вони мають більш високу щільність пухлинного антигену, а цитотоксичні Т-клітини, захоплені цими дендритними клітинами, мали більш високі рівні цитотоксичності [26].

II. Вакцини

Вакцини є двох видів: профілактичні та лікувальні. Профілактичні вакцини були використані для профілактики раку, викликані вірусами. Але успішного застосування цих вакцин для лікування раку порожнини рота і ротоглотки не виявлено [27, 28].

Метою ракових вакцин є створення клінічно значущої регресії пухлини шляхом активації адаптивної імунної системи з презентацією пухлино-специфічних антигенів (TSA) або асоційованих із пухлинами антигенів (TAA) з основним пептидним комплексом гістосумісності (MHC) для розпізнавання Т-клітин або на поверхні пухлинної клітини для розпізнавання В-клітин [1, 30].

TAA наявні в нормальних тканинах, на відміну від TSA, які є унікальними для пухлини, і тому, як правило, є тільки тиждень імуногенними. Ракові вакцини прагнуть порушити цей толерантний фенотип кількома різними шляхами, які були випробувані в клінічних дослідженнях. Це презентація пептидів або білків з імуногенними рекомбінантними вірусами, або бактерій, чи дріжджів, цілих пухлинних клітин, або це доставка пептидно-активованих DCs [30]. Також це застосування ДНК-вакцин, які кодують TAA, доставку цілих

вбитих пухлинних клітин або пептидних дендритних клітин [30].

Використання вакцин на основі ДНК включає в себе доставку кодованих конструкцій ТАAs, які потім приймаються та експресуються APCs [31] для активації адаптивної імунної системи. Проте в даному методі тільки обмежена кількість ТАА може бути доставленою для орієнтації, і таким чином, пухлини без цільових антигенів можуть уникнути виявлення за допомогою цього методу. Доставка цілих інактивованих пухлинних клітин вирішує цю проблему, презентуючи всі ТАА як можливі імуногенні, однак, це може зменшити експресію конкретної мішені і тим самим зменшити його обробку та подання APCs [31].

HPV є ще однією ціллю ракової вакцини у хворих на рак голови і шиї. Пептидна вакцина, одержана з вірусних онкопротеїнів HPV-16 E6 та E7, була нещодавно протестована у дослідженні і показала імунологічну відповідь [29]. Вважається, що HPV відіграє важливу роль у патогенезі РРР і РРГ та його виявлено в багатьох цих пухлинах, хоч і не у всіх [32]. Онкопротеїни E6 та/або E7 були мішенями у пухлинах порожнини рота і ротоглотки з HPV+. У п'яти пацієнтів [33] проведено вивчення доцільності вакцини проти пептиду HPV 16. Чотири пацієнти мали помірну імунну відповідь на пептид HLA-II, але до HLA-I обмежену.

Доклінічні дані підтверджують доцільність поєднання вакцин проти HPV з антитілами проти PD-1 для посилення відповіді на імунотерапію [34].

Жодна пептидна вакцина для раку порожнини рота чи ротоглотки на даний час ще не була затверджена FDA, хоча більш ніж 500 пептидів пройшли стадії доклінічних випробувань [35]. Мультипептидна вакцина на даний час протестована і покращує прогноз пацієнтів із прогресуючим раком голови і шиї [36].

Моноцити хворих на рак порожнини рота і ротоглотки I–IVa стадій використовувалися для створення аутологічних DC *in vitro*. Пацієнти були проліковані, після чого їм проводилася вакцинація аутологічними DC, з p53 та допоміжним пептидом, отриманим із правця. У клінічному дослідженні фази I [37] продемонстрована безпека цієї вакцини та збільшення p53-специфічних Т-клітин в 11 із 16 пацієнтів. Абсолютна кількість Tregs значно зменшена після вакцинації. Дворічна виживаність без ознак рецидиву виявилася вищою порівняно з невакцинованими пацієнтами.

В іншому дослідженні хворих на рак порожнини рота і ротоглотки використовували DC-вакцини як ад'ювантну терапію. DC-вакцини використовують сильну антигенну здатність представлення DC для стимуляції первинних та вторинних імунних реакцій Т- та В-клітинами. У 16 хворих тричі проводилися ін'єкції дендритних клітин із певним інтервалом з p53 пептидом [38]. Токсичності II–IV ступеня не виявлено, а виживання без прогресування протягом двох років становила 88%. Вакциновані пацієнти мали зменшення Treg.

III. Прийомна Т-клітинна імунотерапія у хворих на рак порожнини рота і ротоглотки

Прийомна Т-клітинна імунотерапія (ACT) — це один із методів імунотерапії, що активує існуючі імунні клітини пацієнта для розпізнавання і усунення пухлинних клітин, з кінцевою метою — вироблення клітин пам'яті, які теоретично створюватимуть довготривалі протипухлинні імунні реакції [7]. Така терапія передбачає, що пацієнтам уводять (шляхом ін'єкції) Т-клітини, які були зовнішньо зміненими специфічно до антиген-мішені пухлини.

Ці Т-клітини можуть бути похідними пухлини пацієнта, що проникають в інфільтруючі лімфоцити (TIL) або периферичні клітини кісткового мозку (PBMCS), які потім оброблені *ex vivo*, і вводяться пацієнту [1]. Однак для цього потрібна добре обладнана лабораторія і цей метод є досить трудомістким. Тому досліджувалися інші підходи [7], до яких належать: використання генетично модифікованих Т-клітин, що експресують специфічні для пухлини антигенні рецептори, а також використання химерних антигенних рецепторів (CARs), які поєднують позаклітинне антитіло з Т-клітинним рецептором. CARs забезпечують антиген-специфічну активацію за допомогою високоафінних позаклітинних антитіл та поєднують це з ефектами цитотоксичної Т-клітини [7]. Зокрема, у 43 хворих на рак порожнини рота і ротоглотки використовувалася методика «прийомного Т-клітинного трансферу» у поєднанні з радикальною операцією та хіміотерапією. У цих пацієнтів досліджено, що більше лімфоцитів проникали в місце пухлини, а загальна виживаність та регресія були покращені порівняно з пацієнтами, які отримували лише хіміотерапію. Ця терапія добре переносилася, при цьому ускладнення відповідали побічним ефектам хіміотерапевтичних препаратів [39].

IV. Імунологічне орієнтування стовбурових клітин раку порожнини рота і ротоглотки

Одним із перспективних напрямків імунотерапії є орієнтація на ракові стовбурові клітини (CSCs). CSC — клітини, що ініціюють рак, відіграють важливу роль в ініціації пухлини, рецидиві, метастазуванні та резистентності до традиційної терапії [40, 41]. Є багато теоретичних причин, які дають підстави для розробки імунних підходів до цільових CSC [42]. Маркери CSC, включаючи ALDH, CD44, CD133 і HER2, можуть надавати специфічні цілі для імунотерапії CSC.

Маркер клітинної поверхні CD44 може бути використаний для ідентифікації високоонкогенної популяції клітин у хворих на рак порожнини рота і ротоглотки [43]. Згодом було визначено, що високий рівень альдегіддегідрогенази (ALDH) ще більш специфічний маркер для визначення популяції CSCs у хворих на рак порожнини рота і ротоглотки [44]. Важливо відзначити, що *in vitro* CSCs закріплені Т-клітинами, спеціально орієнтовані на CSCs *in vivo* [45]. Вони продемонстрували, що перенесення ALDH1A1-специфічних CD8+ Т-клітин усуває стовбурові клітини раку ALDH1A1 плоскоклітинної карциноми порожнини рота і ротоглотки, пригнічує ріст і метастази пухлини (експериментально на тваринах) [46, 47].

Наукові огляди

У 2013 році група дослідників генерувала анти-CD3/анти-CD133-біспецифічне антитіло (BsAb) і зв'язала його з клітинами індукованими цитокинами (CIK), як ефекторними клітинами (BsAb-CIK) для цілеспрямованого виявлення CD133 високих CSC. Вбивство ракових стовбурових клітин CD133 клітинами BsAb-CIK були значно вищі, ніж вбивство CIK хазяїна чи клітинами CIK, зв'язаними з анти-CD3 (CD3-CIK) без CD133 [48]. Разом ці дослідження показують, що потенційні CSC-специфічні Т-клітини можуть бути сформовані *in vitro* для подальшого прийомного перенесення пацієнту з пухлиною, щоб орієнтувати CSC *in vivo* та ліквідувати пухлину, включаючи РРР і РРГ.

Т-клітини, специфічні для CSC, можуть бути сформовані *in vitro* для подальшої прийомної передачі в пухлині хазяїна, що містять пухлини, для цільових CSC та ліквідації пухлин *in vivo* [46, 47]. Використання природних клітин, що представляють антиген, таких, як дендритні клітини, для ініціювання специфічних для пухлини Т-клітинних реакцій, є перспективним стратегічним підходом до вакцинації раку. Запропоновано оцінити вплив CSC-дендритних клітин як вакцини [49].

Відновлення імуносупресії, індукованої пухлиною, відноситься до антиген-неспецифічної імунотерапії, що може використовуватися у хворих на рак порожнини рота і ротоглотки. Ці стратегії спрямовані на відновлення мікро- і макросередовища, сприятливого для імунологічного нагляду; виснажують супресивні популяції, які є в пухлині; блокують молекулярний механізм негативних регуляторів адекватної імунної відповіді.

Тирозинкіназа сприяє імуносупресії, зазвичай надмірно експресується і активується в багатьох пухлинах, включаючи пухлини порожнини рота і ротоглотки [50]. Похідні пухлини сприяють також аберантній активації тирозинкінази в кровотворній системі, що призводить до накопичення супресорних клітин мієлоїдного походження (MDSCs). Сутен (сунітиніб) — синтетичний препарат, який пригнічує множинні тирозинкінази (VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR, c-kit, ret, STAT3 і т. д.) і показує сильні ефекти проти MDSCs, тобто перешкоджає накопиченню MDSCs та індукує апоптоз пухлинних клітин. Клінічні випробування сутену у хворих на рак порожнини рота і ротоглотки продемонстрували значні ускладнення, серед яких лімфопенія, нейтропенія і тромбоцитопенія [51] та погана терапевтична ефективність [52, 53]. Ряд інших селективних інгібіторів тирозинкінази знаходяться в стадії розробки [50]. Деякі інгібіторами тирозинкінази можна вважати моноклональні антитіла.

Вітамін D діє на MDSCs. Він індукує дозрівання MDSCs в імуностимулюючі DCs [54, 55], а також пригнічує вироблення пухлиною VEGF і фактора гіпоксії 1 (HIF-1a) [56], які беруть участь в індукції MDSCs пухлиною. Незважаючи на те, що не ясно, чи вітамін D діє на MDSCs прямо чи через додаткові механізми, проведено дослідження, в якому хворі на рак порожнини рота і ротоглотки отримували вітамін D у передопераційному періоді. Це дозволило зменшити кількість

MDSCs у пухлині і збільшити кількість зрілих DC та активованих Т-клітин (CD4+ і CD8+) [57]. Це має велике значення, оскільки період ремісії тривав вдвічі довше, ніж у пацієнтів, які не отримували вітамін D. Необхідні подальші дослідження для характеристики впливу вітаміну D на пухлину порожнини рота і ротоглотки і виживаність хворих.

Інгібітори циклооксигенази-2 (COX-2) призупиняють надмірну експресію PGE2 пухлиною, і таким чином, дають можливість блокувати диференціацію та активацію MDSC [58]. Целекоксиб — специфічний інгібітор COX-2, при застосуванні в поєднанні з променевою терапією та ерлотинібом (Erlotinib), блокує рецептор EGFR, призвів до безрецидивного виживання 60% хворих протягом одного року [59]. У поєднанні з блокує рецепторів EGFR — гефітинібом, 22% неоперабельних хворих або хворих з віддаленими метастазами раку порожнини рота чи ротоглотки мали часткову регресію [60]. Хоча переносимість целекоксибу добра в періоді дослідження, його використання в тривалому лікуванні — обмежене внаслідок впливу на серцево-судинну систему [61].

Інгібітори фосфодіестерази. Фосфодіестераза-5 (PDE-5) спрямовує свій вплив на пригнічення MDSC. Їх інгібування, шляхом регулювання внутрішньоклітинної концентрації cGMP, є достатньою для пригнічення аргінази 1, NOS2 і IL4a на MDSCs, тим самим зменшуючи їх супресивний вплив [62]. Досліджено введення PDE5 (силденафіл або тадалафіл) у хворих на рак порожнини рота і ротоглотки перед хімотерапевтичним або хірургічним лікуванням. Результати показують, що блокада PDE5 знижує концентрацію MDSC та Treg у крові та пухлинній тканині, відновлює проліферацію Т-клітин в анти-CD3/анти-CD28 стимульованих мононуклеарних клітинах периферичної крові (PBMCs) [63] та збільшує пул пухлинно-специфічних CD8+ клітин.

Алкілувальні агенти можуть проявляти імунотерапевтичний вплив. Дійсно, циклофосфамід або іфосфамід у низьких дозах можуть знизити концентрацію Treg у крові [64]. Цікаво, що при комбінуванні циклофосфаміду із цисплатиною і 13-цисретиноевою кислотою, позитивна реакція пухлини на таку терапію спостерігалася у 72% хворих на рак порожнини рота і ротоглотки з віддаленими метастазами [65].

Висновки

1. Імуномодулюючі методи лікування, які долають імуносупресивні сигнали у хворих на рак порожнини рота і ротоглотки, є науково і терапевтично обґрунтованими.

2. Імунологічна терапія має потенціал для вирішення клінічних проблем у хворих на рак порожнини рота і ротоглотки шляхом поєднання із специфічними методами лікування.

3. Включення імунотерапевтичних препаратів у схему комплексного лікування хворих на рак порожнини рота і ротоглотки значно покращує показники виживаності.

Список літератури

- Li Q, Prince ME, Moyer JS. Immunotherapy for head and neck squamous cell carcinoma. *Oral Oncol.* 2015;51(4):299–304.
- Bell RB, Leidner R, Feng Z, Crittenden M.R, Gough MJ, Fox BA. Developing an Immunotherapy Strategy for the Effective Treatment of Oral, Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *J Oral Maxillofac Surg.* 2015;73:107-S15.
- Siveen KS, Kuttan G. Role of macrophages in tumor progression. *Immunol Lett.* 2009;123:97–102.
- Wang T, Niu G, Kottylewski M, Burdelya L, Shain K, Zhang S, et al. Regulation of the innate and adaptive immune responses by stat-3 signaling in tumor cells. *Nat Med.* 2004;1:48–54.
- Kortylewski M, Kujawski M, Wang T, Wei S, Zhang S, Pilon-Thomas S, et al. Inhibiting STAT3 signalling in the hematopoietic system elicits multicomponent antitumor immunity. *Nat Med.* 2005; 12:1314–21.
- Agada FO, Alhamarneh O, Stafford ND, Greenman J. Immunotherapy in head and neck cancer: current practice and future possibilities. *J Laryngol Otol.* 2009; 123(1):19–28. DOI:10.1017/S0022215108003356.
- 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.
- Fishman MN, Thompson JA, Pennock GK, Gonzalez R, Diez LM, Daud AI, et al. Phase I trial of ALT-801, an interleukin-2/T-cell receptor fusion protein targeting p53 (aa264–272)/HLAA*0201 complex, in patients with advanced malignancies. *Clin Cancer Res.* 2011;17(24):7765–75. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-11-1817.
- Rosenberg SA, Lotze MT, Yang JC, Aebersold PM, Linehan WM, Seipp CA, et al. Experience with the use of high-dose interleukin-2 in the treatment of 652 cancer patients. *Ann Surg.* 1989;210(4):474–84.
- Rossig C, Brenner MK. Genetic modification of T lymphocytes for adoptive immunotherapy. *Mol Ther.* 2004;10(1):5–18. DOI:10.1016/j.yimthe.2004.04.014.
- Shirakura Y, Mizuno Y, Wang L, Imai N, Amaike C, Sato E, et al. T-cell receptor gene therapy targeting melanoma-associated antigen-A4 inhibits human tumor growth in non-obese diabetic/SCID/gammacnull mice. *Cancer Sci.* 2012; 103(1):17–25. dDOI:10.1111/j.1349-7006.2011.02111.x
- Whiteside TL, Letessier E, Hirabayashi H, Vitolo D, Bryant J, Barnes L, et al. Evidence for local and systemic activation of immune cells by peritumoral injections of interleukin 2 in patients with advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Res.* 1993;53:5654–62.
- De Stefani A, Forni G, Ragona R, et al. Improved survival with perilymphatic interleukin 2 in patients with resectable squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx. *Cancer.* 2002;95:90–7.
- Rapidis AD, Wolf GT. Immunotherapy of head and neck cancer: current and future considerations. *J Oncol.* 2009;2009: Article ID 346345. DOI:10.1155/2009/346345.
- Van Herpen CM, Looman M, Zonneveld M, et al. Intratumoral administration of recombinant human interleukin 12 in head and neck squamous cell carcinoma patients elicits a T-Helper 1 profile in the locoregional lymph nodes. *Clinical Cancer Research.* 2004;10(8):2626–635.
- Tugues S, Burkhard SH, Ohs I, et al. New insights into IL-12-mediated tumor suppression. *Cell Death Differ.* 2015;22(2):237–46. DOI:10.1038/cdd.2014.134
- Richtsmeier WJ, Koch WM, McGuire WP, Poole ME, Chang EH. Phase I-II study of advanced head and neck squamous cell carcinoma patients treated with recombinant human interferon gamma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1990; 116(11):1271–77.
- Bazarbashi S, Rahal M, Raja MA, et al. A pilot trial of combination cisplatin, 5-fluorouracil and interferon-alpha in the treatment of advanced esophageal carcinoma. *Chemotherapy.* 2002;48:211–16.
- Seixas-Silva JA, Richards T, Khuri FR, et al. Phase 2 bioadjuvant study of interferon alfa-2a, isotretinoin, and vitamin E in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: long-term follow-up. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005;131:304–307.
- Urba SG, Forastiere AA, Wolf GT, Amrein PC. Intensive recombinantinterleukin-2 and alpha-interferon therapy in patients with advanced head and neck squamous carcinoma. *Cancer.* 1993;71:2326–31.
- Mahjoubi R, Bachouchi M, Munck JN, Busson P, Gasmi J, Azli N, et al. Phase II trial of recombinant interferon gamma in refractory undifferentiated carcinoma of the nasopharynx. *Head Neck.* 1993;15(2):115–18.
- Czystowska M, Han J, Szczepanski MJ, Szajnuk M, Quadrini K, Brandwein H, et al. IRX-2, a novel immunotherapeutic, protects human T cells from tumor-induced cell death. *Cell Death Differ.* 2009;16(5):708–18. DOI:10.1038/cdd.2008.197.
- Wolf GT, Fee WE, Dolan RW, et al. Novel neoadjuvant immunotherapy regimen safety and survival in head and neck squamous cell cancer. *Head Neck.* 2011;33:1666–74.
- Wolf GT, Moyer JS, Kaplan MJ, Newman JG, Egan JE, Bernstein NL, & Whiteside TL. IRX-2 natural cytokine biologic for immunotherapy in patients with head and neck cancers. *OncoTargets and therapy* 2018;11:3731–746. DOI:10.2147/OTT.S165411.
- Schilling B, Halstead ES, Schuler P, Harasymczuk M, Egan JE, Whiteside TL. IRX-2, a novel immunotherapeutic, enhances and protects NK-cell functions in cancer patients. *Cancer Immunol Immunother.* 2012;9:1395–405.
- Schilling B, Harasymczuk M, Schuler P, Egan J, Ferrone S, Whiteside TL. IRX-2, a novel immunotherapeutic, enhances functions of human dendritic cells. *PLoS One.* 2013;2:e7234.
- Yewdell JW. DRiPs solidify: progress in understanding endogenous MHC class I antigen processing. *Trends Immunol.* 2011;32:548.
- Turcotte S, Rosenberg SA: Immunotherapy for metastatic solid cancers. *Adv Surg.* 2011;45:341.
- Kenter GG, Welters MJ, Valentijn AR, et al: Vaccination against HPV-16 oncoproteins for vulvar intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med.* 2009;361:1838.
- Schlom J, Hodge JW, Palena C, et al. Therapeutic cancer vaccines. *Adv Cancer Res.* 2014;121:67–124.
- Bauman JE, Gooding WE, Clump DA, et al. 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.
- D'Souza G, Kreimer AR, Viscidi R, et al. Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. *N Engl J Med.* 2007;356:1944–56.
- Voskens CJ, Sewell D, Hertzano R, et al. Induction of MAGE-A3 and HPV-16 immunity by Trojan vaccines in patients with head and neck carcinoma. *Head Neck.* 2012;34:1734–46.
- Pai S, Smith D, Peng S, et al. Therapeutic HPV vaccine increases sensitivity of poorly immunogenic tumor to anti-PD-1 monotherapy. Presented at: fifth international conference on innovative approaches in head and neck oncology; February 2015; Nice, France; (abstr 0058); n.d.
- Li W, Joshi MD, Singhania S, Ramsey KH, Murthy AK. Peptide vaccine: progress and challenges. *Vaccines (Basel).* 2014;2:515–36. <http://dx.doi.org/10.3390/vaccines2030515>
- Yoshitake Y, Fukuma D, Yuno A, Hirayama M, Nakayama H, Tanaka T, et al. Phase II clinical trial of multiple peptide vaccination for advanced head and neck cancer patients revealed induction of immune responses and improved OS. *Clin Cancer Res.* 2015;21:312–21. <http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432>.

Наукові огляди

- CCR-14-0202
37. Andrade P, Deleo A, Visus C, Butterfield L, Argiris A, Ferris RL. Phase I adjuvant trial of multi-epitope p53 vaccine for patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol.* 2009;27:15.
 38. Schuler PJ, Harasymczuk M, Visus C, et al. Phase I dendritic cell p53 peptide vaccine for head and neck cancer. *Clin Cancer Res.* 2014;20:2433–44.
 39. Jiang P, Zhang Y, Archibald SJ, Wang H. Adoptive cell transfer after chemotherapy enhances survival in patients with resectable HNSCC. *Int Immunopharmacol.* 2015;28:208–14.
 40. Croker AK, Allan AL. Cancer stem cells: implications for the progression and treatment of metastatic disease. *J Cell Mol Med.* 2008;1:374–90. DOI.org/10.1111/j.1582-4934.2007.00211.x.
 41. Mery B, Guy J-B, Espenel S, Wozny A-S, Simonet S, Vallard A, et al. Targeting head and neck tumoral stem cells: From biological aspects to therapeutic perspectives. *World J Stem Cells.* 2016;8:13–21. DOI.org/10.4252/wjcs.v8.i1.13
 42. Hirohashi Y, Torigoe T, Tsukahara T, Kanaseki T, Kochin V, Sato N. Immune responses to human cancer stem-like cells/cancer-initiating cells. *Cancer Sci* 2016; 107:12–17. DOI.org/10.1111/cas.12830
 43. Prince ME, Sivanandan R, Kaczorowski A, et al. Identification of a subpopulation of cells with cancer stem cell properties in head and neck squamous cell carcinoma. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007;104:973–78.
 44. Clay MR, Tabor M, Owen JH, et al. Single-marker identification of head and neck squamous cell carcinoma cancer stem cells with aldehyde dehydrogenase. *Head Neck.* 2010;32:1195–201.
 45. Bonnet D, Warren EH, Greenberg PD, Dick JE, Riddell SR. CD8(+) minor histocompatibility antigen-specific cytotoxic T lymphocyte clones eliminate human acute myeloid leukemia stem cells. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1999;96: 8639–44.
 46. Visus C, Wang Y, Lozano-Leon A, et al. Targeting ALDH (bright) human carcinoma-initiating cells with ALDH1A1-specific CD8+ T cells. *Clin Cancer Res.* 2011;17:6174–84.
 47. Visus C, Ito D, Amoscato A, et al. Identification of human aldehyde dehydrogenase 1 family member A1 as a novel CD8+ T-cell-defined tumor antigen in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Res.* 2007;67:10538–45.
 48. Huang J, Li C, Wang Y, et al. Cytokine-induced killer (CIK) cells bound with anti-CD3/anti-CD133 bispecific antibodies target CD133(high) cancer stem cells in vitro and in vivo. *Clin Immunol.* 2013;149:156–68.
 49. Ning N, Pan Q, Zheng F, Teitz-Tennenbaum S, Egenti M, Yet J, et al. Cancer stem cell vaccination confers significant anti-tumor immunity. *Cancer Res* 2012;72: 1853–64. <http://dx.doi.org/10.1158/0008-472.CAN-11-1400>
 50. Burtess B, Bauman JE, Galloway T. Novel targets in HPV-negative head and neck cancer: overcoming resistance to EGFR inhibition. *Lancet Oncol.* 2013;14(8): e302–9. DOI:10.1016/s1470-2045(13)70085-8.
 51. Choong NW, Kozloff M, Taber D, Hu HS, Wade J 3rd, Ivy P, et al. Phase II study of sunitinib malate in head and neck squamous cell carcinoma. *Invest New Drugs.* 2010;28(5): 677–83. DOI:10.1007/s10637-009-9296-7.
 52. Fountzilias G, Fragkoulidi A, Kalogera-Fountzila A, Nikolaidou M, Bobos M, Calderaro J, et al. A phase II study of sunitinib in patients with recurrent and/or metastatic non-nasopharyngeal head and neck cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2010;65(4):649–60. DOI:10.1007/s00280-009-1070-1.
 53. Machiels JP, Henry S, Zanetta S, Kaminsky MC, Michoux N, Rommel D, et al. Phase II study of sunitinib in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: GORTEC 2006-01. *J Clin Oncol.* 2010;28(1):21–8. DOI:10.1200/JCO.2009.23.8584
 54. Garrity T, Pandit R, Wright MA, Benefield J, Keni S, Young MR. Increased presence of CD34+ cells in the peripheral blood of head and neck cancer patients and their differentiation into dendritic cells. *Int J Cancer.* 1997;73(5): 663–69.
 55. Young MR, Wright MA, Vellody K, Lathers DM. Skewed differentiation of bone marrow CD34 cells of tumor bearers from dendritic toward monocytic cells, and the redirection of differentiation toward dendritic cells by 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3. *Int J Immunopharmacol.* 1999;21(10):675–88.
 56. Ben-Shoshan M, Amir S, Dang DT, Dang LH, Weisman Y, Mabjeesh NJ. 1alpha,25-Dihydroxyvitamin D3 (Calcitriol) inhibits hypoxia-inducible factor-1/vascular endothelial growth factor pathway in human cancer cells. *Mol Cancer Ther.* 2007;6(4):1433–9. DOI:10.1158/1535-7163.MCT-06-0677
 57. Walsh JE, Clark AM, Day TA, Gillespie MB, Young MR. Use of alpha,25-dihydroxyvitamin D3 treatment to stimulate immune infiltration into head and neck squamous cell carcinoma. *Hum Immunol.* 2010;71(7):659–65. DOI:10.1016/j.humimm.2010.04.008
 58. Ochoa AC, Zea AH, Hernandez C, Rodriguez PC. Arginase, prostaglandins, and myeloid-derived suppressor cells in renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2007;13(2 Pt 2):721s–6s. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-06-2197.
 59. Kao J, Genden EM, Chen CT, Rivera M, Tong CC, Misiukiewicz K, et al. Phase I trial of concurrent erlotinib, celecoxib, and reirradiation for recurrent head and neck cancer. *Cancer.* 2011;117(14):3173–81. DOI:10.1002/cncr.25786.
 60. Wirth LJ, Haddad RI, Lindeman NI, Zhao X, Lee JC, Joshi VA, et al. Phase I study of gefitinib plus celecoxib in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol.* 2005;23(28):6976–81. DOI:10.1200/JCO.2005.02.4182.
 61. Dajani EZ, Islam K. Cardiovascular and gastrointestinal toxicity of selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors in man. *J Physiol Pharmacol.* 2008;59(Suppl 2):117–33.
 62. Serafini P, Meckel K, Kelso M, Noonan K, Califano J, Koch W, et al. Phosphodiesterase-5 inhibition augments endogenous antitumor immunity by reducing myeloid-derived suppressor cell function. *J Exp Med.* 2006;203(12): 2691–702.
 63. Serafini P, Mgebhoff S, Noonan K, Borrello I. Myeloid-derived suppressor cells promote cross-tolerance in B-cell lymphoma by expanding regulatory T cells. *Cancer Res.* 2008;68(13):5439–49. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-07-6621
 64. Ghiringhelli F, Menard C, Puig PE, Ladoire S, Roux S, Martin F, et al. Metronomic cyclophosphamide regimen selectively depletes CD4 CD25 regulatory T cells and restores T and NK effector functions in end stage cancer patients. *Cancer Immunol Immunother.* 2007;56(5):641–48. DOI:10.1007/s00262-006-0225-8.
 65. Recchia F, Lalli A, Lombardo M, De Filippis S, Saggio G, Fabbri F, et al. Ifosfamide, cisplatin, and 13-Cis retinoic acid for patients with advanced or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck: a phase I-II study. *Cancer.* 2001;92(4):814–21.

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.мед.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 ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Сведения об авторах

Гирна Г. А. — соискатель, стоматолог-хирург, ассистент кафедры онкологии Ивано-Франковского национального медицинского университета, г. Ивано-Франковск, Украина.

Костышин И. Д. — онкохирург, к.мед. н., доцент кафедры онкологии Ивано-Франковского национального медицинского университета, г. Ивано-Франковск, Украина.

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, г. Ивано-Франковск, Украина.

Левандовский Р. А. — д.мед. н., доцент кафедры ортопедической стоматологии ВДНЗ Украины «Буковинский государственный медицинский университет», 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. — Surgical oncologist, PhD, Associate Professor of the Department of Oncology, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine.

Rozhko M. M. — Honored Science and Technology Worker 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. — DSc, Department of Orthopedic Dentistry, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Надійшла до редакції 20.01.2020

Рецензент — проф. Годованець О.І.

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