



ОПТИМАЛЬНАЯ ЛЕЧЕБНАЯ СТРАТЕГИЯ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ С ПРОГРЕССИРУЮЩИМ ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ОРГАНОВ ГОЛОВЫ И ШЕИ

Л.В.Болотина¹, С.А.Кравцов², Т.В.Устинова¹, Е.Ю.Карпенко¹, А.Л.Корниецкая¹,
А.А.Пайчадзе¹, В.Н.Галкин², А.Д.Каприн¹, А.А.Феденко¹

1. Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125284, Российская Федерация, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3
2. ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница №1» Департамента здравоохранения г. Москвы, 105005, Российская Федерация, г. Москва, ул. Бауманская, д. 17/1

Резюме

Лечение распространенных форм плоскоклеточного рака органов, локализующихся на голове и шее, не подлежащих хирургическому лечению, ограничено использованием химиолучевой терапии с платиновыми производными или лекарственной терапии платиносодержащими режимами. При прогрессии заболевания назначались малоэффективные цитостатики 2-й линии, принципиально не меняющие течение опухолевого процесса. Внедрение в клиническую практику препаратов оригинального механизма действия позволило существенно увеличить эффективность лекарственной терапии при прогрессировании после платиносодержащей химиотерапии. В статье представлены два клинических наблюдения, демонстрирующих актуальность стратегии использования ингибиторов контрольных точек иммунного ответа после препаратов платины.

Ключевые слова:

плоскоклеточный рак головы и шеи, платиносодержащая химиотерапия, иммуноонкологические препараты, лекарственная терапия 2-й линии, экспрессия PD-L1

Оформление ссылки для цитирования статьи

Болотина Л.В., Кравцов С.А., Устинова Т.В., Карпенко Е.Ю., Корниецкая А.Л., Пайчадзе А.А., Галкин В.Н., Каприн А.Д., Феденко А.А. Оптимальная лечебная стратегия терапии больных с прогрессирующим плоскоклеточным раком органов головы и шеи. Исследования и практика в медицине. 2019; 6(3): 115-128. DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-3-11

Для корреспонденции

Болотина Лариса Владимировна, д.м.н., руководитель отделения химиотерапии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес: 125284, Российская Федерация, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3
E-mail: lbolotina@yandex.ru
ORCID <https://orcid.org/0000-0003-4879-2687>

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 05.07.2019 г., принята к печати 08.08.2019 г.

OPTIMAL TREATMENT STRATEGY FOR PATIENTS WITH PROGRESSIVE SQUAMOUS CELL CARCINOMA OF THE HEAD AND NECK

L.V.Bolotina¹, C.A.Kravtsov², T.V.Ustinova¹, E.Yu.Karpenko¹, A.L.Kornietskaya¹,
A.A.Paichadze¹, V.N.Galkin², A.D.Kaprin¹, A.A.Fedenko¹

1. P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, 3, 2nd Botkinskiy proezd, Moscow, 125284, Russian Federation
2. City Clinical Oncology Hospital No. 1, Moscow Department of Health, 17/1 Baumanskaya str., Moscow 105005, Russian Federation

Abstract

The treatment of common forms of squamous cell carcinoma of the organs located on the head and neck that are not subject to surgical treatment is limited to the use of chemoradiotherapy with platinum derivatives or drug therapy with platinum-containing regimens. With the progression of the disease, ineffective 2-line cytostatics were prescribed that did not fundamentally change the course of the tumor process. The introduction into clinical practice of drugs of the original mechanism of action has significantly increased the effectiveness of drug therapy during progression after platinum-containing chemotherapy. The article presents two clinical observations that demonstrate the relevance of the strategy of using inhibitors of immune response control points after platinum preparations.

Keywords:

squamous cell carcinoma of the head and neck, platinum-containing chemotherapy, immuno-oncological drugs, 2-line drug therapy, expression of PD-L1

For citation

Bolotina L.V., Kravtsov C.A., Ustinova T.V., Karpenk E.Yu., Kornietskaya A.L., Paichadze A.A., Galkin V.N., Kaprin A.D., Fedenko A.A. Optimal treatment strategy for patients with progressive squamous cell carcinoma of the head and neck. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2019; 6(3): 115-128. DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-3-11

For correspondence

Larisa V. Bolotina, MD, PhD, DSc, head of chemotherapy department, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation
Address: 3, 2nd Botkinskiy proezd, Moscow, 125284, Russian Federation
E-mail: lbolotina@yandex.ru
ORCID <https://orcid.org/0000-0003-4879-2687>

Information about funding. No funding of this work has been held.

Conflict of interest. Authors report no conflict of interest.

The article was received 05.07.2019, accepted for publication 08.08.2019

Несмотря на то что на последних международных конгрессах доложены результаты исследований, продемонстрировавших преимущество добавления иммуноонкологических препаратов в режимы 1-й линии терапии распространенного плоскоклеточного рака органов головы и шеи, способных изменить клиническую практику, в настоящее время использование препаратов данной группы в большинстве стран, в том числе и в России, одобрено лишь при прогрессии опухоли после платиносодержащих режимов лечения [1, 2]. Наиболее оптимальным вариантом стартового лечения рассматривается комбинация из исследования EXTREME (цетуксимаб, цисплатин/карбоплатин, 5-ФУ), с продолжением поддерживающей терапии цетуксимабом после завершения 6 циклов цитостатической терапии [1, 2]. Пожалуй, весьма сомнительным представляется применение данного режима лечения в качестве 1-й линии терапии у больных с прогрессией заболевания в ближайшие полгода после завершения локального лечения с применением платины (химиолучевой терапии). Для этой категории пациентов, как и для тех, которые получали лекарственную терапию как 1-ю линию, но у них наступило прогрессирование, возможности последующего лечения были крайне малы. Спектр активных цитостатиков при прогрессировании заболевания ограничен препаратами таксанового ряда и метотрексатом, которые не давали возможности рассчитывать на увеличение показателя продолжительности жизни [3–5]. Попытки использования таргетных препаратов ингибиторов тирозинкиназ, в частности афатиниба, хоть и позволили превзойти показатель медианы времени без прогрессирования (ВБП) в сравнении с метотрексатом, но медиана общей выживаемости (ОВ) оказалась схожей, однако явились поводом для внесения афатиниба в рекомендации NCCN как возможного варианта 2-й линии лечения [6]. Хочется подчеркнуть, что полученные J. P. Machiels результаты лишь подтвердили крайне низкую эффективность любых лекарственных препаратов у пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи при прогрессировании после платиновых производных. Так, медиана ВБП составила 2,6 мес при применении афатиниба и 1,7 мес на фоне метотрексата (HR 0,80, 0,65–0,98; $p = 0,03$), а медиана ОВ — 6,8 мес и 6,0 мес соответственно (HR 0,96, 0,77–1,19; $p = 0,70$).

С момента выявления новых мишеней и разработки препаратов иного противоопухолевого действия, а также установления факта высокой мутационной нагрузки, характерного для опухолей головы и шеи, были изучены возможности применения ингибиторов контрольных точек иммунного

ответа у этой категории пациентов. Часто развитие плоскоклеточного рака органов, локализующихся на голове и шее (ПРГШ), связывают с курением и употреблением алкоголя. Эти факторы рассматриваются как значимо влияющие на повышение мутационной нагрузки опухоли. Помимо этого, для ПРГШ характерно создание высоко иммуносупрессивного микроокружения. Дополнительно была подтверждена роль онкогенных вирусов в развитии опухолей, в первую очередь у лиц молодого возраста, женщин, а также пациентов, не употребляющих табак и алкоголь (HPV-16, EBV) [7–9]. Фактически это два разных типа опухолей, первый из которых (ассоциированный с табаком и алкоголем) имеет исходно весьма неблагоприятный прогноз с развитием рецидива болезни или появлением отдаленных метастазов примерно у половины больных [9]. Второй вариант — HPV-ассоциированные раки орофарингеальной зоны — в экономически развитых странах в настоящее время имеют темпы роста, характерные для эпидемии. Для данного типа ПРГШ характерно обширное локальное распространение, массивное поражение лимфоколлекторов, быстрые темпы роста, но при этом высокий уровень ответа на консервативное лечение [8]. Было отмечено, что общим для этих двух типов опухолей является наличие у 10–40% больных оккультных метастазов в лимфоузлах при клиническом и инструментальном заключении об отсутствии их вовлечения [10, 11]. Рациональность смены стратегии с применением при прогрессировании после цитостатиков иммуноонкологических препаратов теоретически поддерживается представлениями о том, что использование цитостатических агентов, приводя к гибели опухолевые клетки, увеличивает презентацию антигенов, губит иммуносупрессивные миелоидные клетки, а также, возможно, приводит к повышению экспрессии PD-L1.

Из проведенных в предшествующие годы исследований известен факт, что у пациентов с признаками иммуносупрессии злокачественные новообразования различных локализаций развиваются чаще и хуже отвечают на противоопухолевое лечение [12–14]. Взаимодействия между иммунной системой и опухолью при ПРГШ изучены не полностью, а результаты различных исследований зачастую весьма противоречивы. Так, 10 лет назад D. Pretscher и соавт. было показано, что инфильтрация лимфоузлов лимфоцитами является прогностическим фактором для рака ротоглотки и гортаноглотки. В то же время лимфоидная инфильтрация первичной опухоли у этих же больных не имела прогностического значения [15]. При опухолях полости рта перитуморальная инфильтрация CD8 Т-лимфоцитами имела

связь с метастатическим поражением лимфоузлов, размером первичной опухоли и клинической стадией процесса [16]. Также нет однозначного понимания роли экспрессии лиганда PD-L1 при различных видах ПРГШ. Одно из исследований определяет экспрессию данного биомаркера как фактор благоприятного прогноза при HPV-ассоциированном раке ротоглотки [17]. В других исследованиях как для рака ротоглотки, так и для опухолей полости рта уровень экспрессии не имел прогностической значимости или соотносился с появлением отдаленных метастазов, но не с возникновением локального рецидива и общей выживаемостью [16, 18]. В абстракте, представленном на конгрессе ASCO в 2017 г., были опубликованы результаты ОВ у больных ПРГШ в зависимости от уровня экспрессии лиганда [19]. Авторами было продемонстрировано отсутствие каких-либо различий в данном показателе у больных с высокой экспрессией в сравнении с низкой или ее полным отсутствием. Медиана ОВ составила соответственно 8,2 мес (95% CI 5,3–14,7) и 8,8 мес (95% CI, 6,8–10,8), $P = 0,94$. Однако большинство исследователей склоняются к тому, что высокий уровень экспрессии PD-L1 может предсказывать ответ на терапию анти-PD или анти-PD-L1 агентами [20–22]. Так, в ранних исследованиях 1b фазы с пембролизумабом оказалось, что при высоком уровне экспрессии на лечение ответили 46% больных в сравнении с 11% при низком. Ответы регистрировались как у больных с HPV-положительными, так и HPV-негативными опухолями [21]. Близкие результаты были представлены Segal с коллегами, которые продемонстрировали ответ на PD-L1 ингибитор в неоперабельной популяции больных ПРГШ на уровне 14%, в то время как у подгруппы больных с экспрессией рецептора объективный ответ был зарегистрирован у половины (50%) [22].

Как уже упоминалось, высокая мутационная нагрузка, связанная с курением, экспрессия HPV-ассоциированных антигенов, а также более высокая инфильтрация опухоли цитотоксическими лимфоцитами при HPV-инфекции повышают иммуногенность ПРГШ, давая основания рассчитывать на потенциальную эффективность препаратов из группы ингибиторов точек иммунного контроля, позволяющих клеткам иммунной системы легче распознавать злокачественные клетки. Дополнительно, ориентируясь на результаты проведенных исследований, можно предполагать и более благоприятный профиль безопасности препаратов данной группы в сравнении с цитостатиками, что делает их использование еще более привлекательным для реальной клинической практики.

Ключевыми для возможностей сегодняшне-

го применения ингибиторов контрольных точек иммунитета у пациентов с прогрессирующим ПРГШ являются два исследования — CheckMate 141 и KEYNOTE-040. Первое из них посвящено изучению применения ниволумаба в сравнении с любым альтернативным вариантом терапии 2-й линии (метотрексат, доцетаксел или цетуксимаб). Первичной целью являлась сравнительная оценка ОВ. Исследование оказалось успешным, было продемонстрировано достоверное увеличение ОВ (7,5 мес vs 5,1 мес, $p = 0,01$) [23]. При увеличении сроков наблюдения было показано, что практически в 3 раза больше больных из группы ниволумаба оставались живы к 2-летнему рубежу [24]. Также в этой группе в 2 раза чаще регистрировался объективный ответ на лечение, и медиана длительности достигнутого ответа была в 2 раза больше (13,3% vs 5,8% и 9,7 мес vs 4,0 мес). Но, пожалуй, самыми интригующими оказались сведения об общей выживаемости при достижении объективного ответа. Так, в этой подгруппе 86% больных пережили 1,5 года. В группе сравнения даже при достижении объективного ответа к этому сроку оставались живы лишь 38%. Удивительно, но уровень экспрессии PD-L1 в данном исследовании не коррелировал с ОВ. Преимущество от монотерапии ниволумабом имели в том числе больные с отсутствием PD-L1 (6,5 мес vs 5,5 мес, HR 0,73). Также более высокая эффективность ниволумаба в сравнении с цитостатиками или цетуксимабом была зафиксирована независимо от наличия или отсутствия HPV-инфекции. Дальнейший анализ полученных результатов позволил выявить другую закономерность эффективности ниволумаба, в частности предпочтительность пациентов цетуксимабом. У больных без предшествующего использования цетуксимаба препарат оказывался эффективнее альтернативного лечения во всех подгруппах независимо от экспрессии PD-L1 и наличия вируса. Напротив, в группе больных, ранее получавших цетуксимаб, преимущества отмечены лишь у пациентов с наличием экспрессии PD-L1 и отсутствием HPV-инфекции.

Второй препарат данной группы — пембролизумаб — был исследован у аналогичной популяции больных. Препаратами сравнения являлись те же лекарственные средства (метотрексат, доцетаксел, цетуксимаб), и основной конечной точкой вновь была выбрана ОВ [25]. В исследовании исходно был заложен последующий анализ эффекта терапии в зависимости от уровня экспрессии PD-L1. И, в отличие от CheckMate 141, было отмечено достоверное преимущество от применения монотерапии пембролизумабом лишь у больных с экспрессией PD-L1. Причем при повышении экспрессии эффек-

тивность терапии увеличивалась. Медианы ОВ для общей популяции, $CPS > 1\%$ и $TPS > 50\%$ составили 8,4 мес, 8,7 мес и 11,6 мес соответственно. В такой же зависимости от уровня PD-L1 находились медиана ВБП и общая частота ответа на лечение (2,1 мес, 2,2 мес, 3,5 мес и 14,6%, 17,3% и 26,6% соответственно).

С момента одобрения ниволумаба в 2017 г. для применения у больных ПРГШ, прогрессирующих после или на фоне платиносодержащей терапии, сложился четкий алгоритм преимущественной последовательности использования лекарственных средств [2, 26]. Так, для 1-й линии характерно назначение режимов на основе платиновых производных, оптимально с добавлением цетуксимаба и его дальнейшего поддерживающего введения. В качестве 2-й линии терапии рекомендуется назначение ниволумаба или пембролизумаба, при прогрессии на которых в случае сохранного общего состояния пациента могут использоваться любые препараты, которые не применялись ранее (таксаны, гемцитабин, капецитабин и т.д.)

Для иллюстрации эффективности препаратов иммунологической направленности при прогрессировании после платиносодержащих вариантов консервативного лечения приводим несколько клинических наблюдений.

Клиническое наблюдение 1

Больной К., 62 лет, обратился в Городскую клиническую онкологическую больницу № 1 ДЗ г. Москвы,

где при обследовании установлен диагноз: Рак гортаноглотки Т3N1M0. Гистологическое исследование № 2051–52 (гортаноглотка) — плоскоклеточный неороговевающий рак. На консилиуме выработан, а в последующем реализован план комбинированного консервативного лечения с проведением 2 курсов полихимиотерапии (ПХТ) (с 06.07.17 фторурацил + цисплатин) и дистанционной гамма-терапии (ДГТ) суммарной очаговой дозой (СОД) 70 Гр (завершена в октябре 2017 г.). В результате зафиксирована полная регрессия первичного очага, однако сохранялся остаточный метастаз в подчелюстной области слева (частичная регрессия — 60%). От предложенного хирургического вмешательства пациент отказался, избрана тактика активного наблюдения. При очередном обследовании в феврале 2018 г. отмечено увеличение лимфоузла подчелюстной области слева, а также выявлен рак слизистой преддверия левой половины полости носа Т1N1M0.

При мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) в феврале 2018 г.: ткани полости рта, языка и ротоглотки структурны. Отмечается увеличение границ и уплотнение тканей правого густовидного синуса, без признаков патологического накопления контрастного препарата (КП). В тканях гортаноглотки и гортани объемные образования не визуализируются. В подчелюстной области слева определяется конгломерат, неоднородно накапливающий КП, размером $29 \times 26 \times 23$ мм, вовлекающий прилежащий контур и структуру подчелюстной слюнной железы, клетчатка инфильтративно уплот-

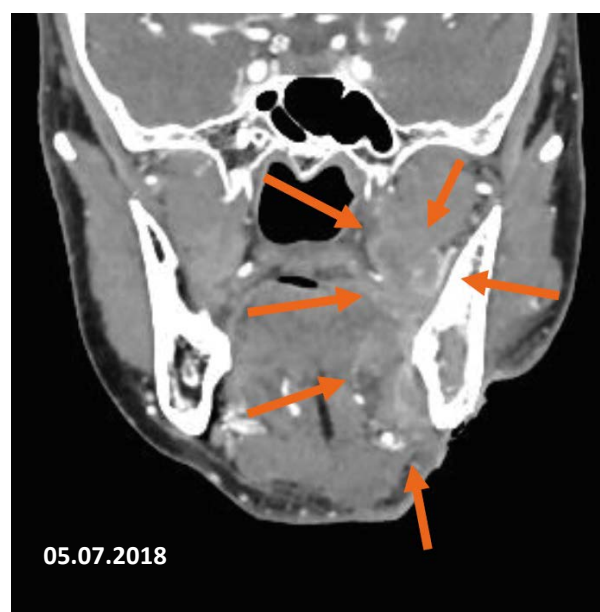
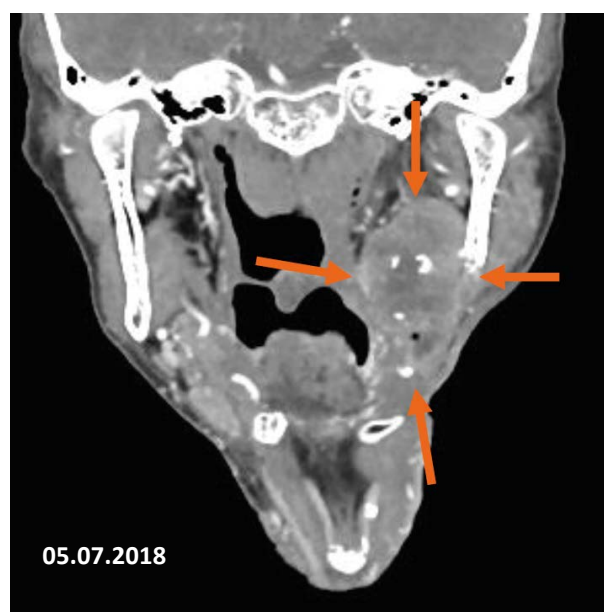


Рис. 1. КТ-граммы больного К. до начала терапии ниволумабом, фронтальная проекция. Стрелками указаны границы опухоли.

Fig. 1. CT scans of patient K. before starting nivolumab therapy, frontal projection. Arrows indicate the tumor boundaries.

нена. УЗИ гортаноглотки, лимфоузлов шеи: в подчелюстной области слева определяется гетерогенное узловое образование в виде конгломерата $23 \times 17 \times 19$ мм. В проекции гортаноглотки — без очаговых изменений. Эхографическая картина метастазов в мягких тканях подчелюстной области слева. Та-

ким образом, был сформулирован окончательный диагноз: ПМСР: 1. Рак гортаноглотки T3N1M0. Состояние после 2 курсов ПХТ (06.07.17 фторурацил + цисплатин), ДГТ СОД 70 Гр (завершена в октябре 2017 г.). Регрессия первичного очага. Остаточный метастаз подчелюстной области слева. 2. Рак сли-

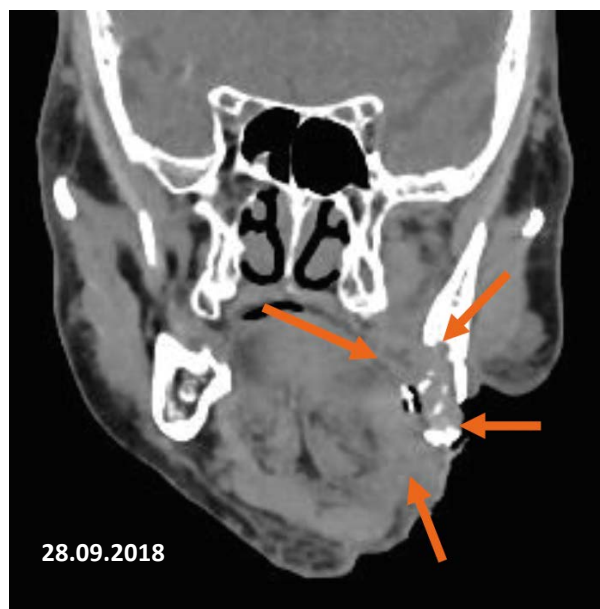
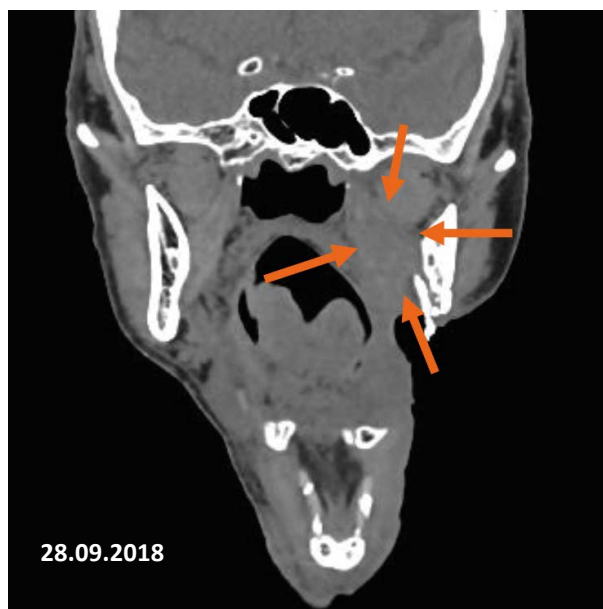


Рис. 2. КТ-граммы больного К. через 2,5 месяца терапии ниволумабом. Положительная динамика, фронтальная проекция. Стрелками указаны границы опухоли.

Fig. 2. CT scans of patient K. after 2.5 months of nivolumab therapy. Positive dynamics, frontal projection. Arrows indicate the tumor boundaries.

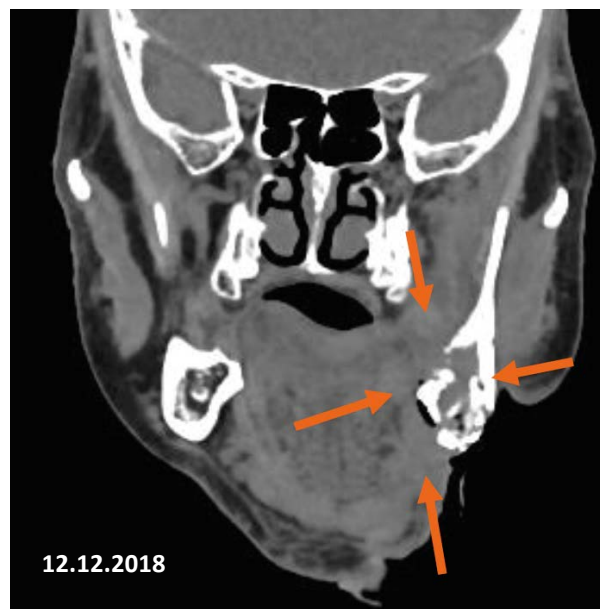
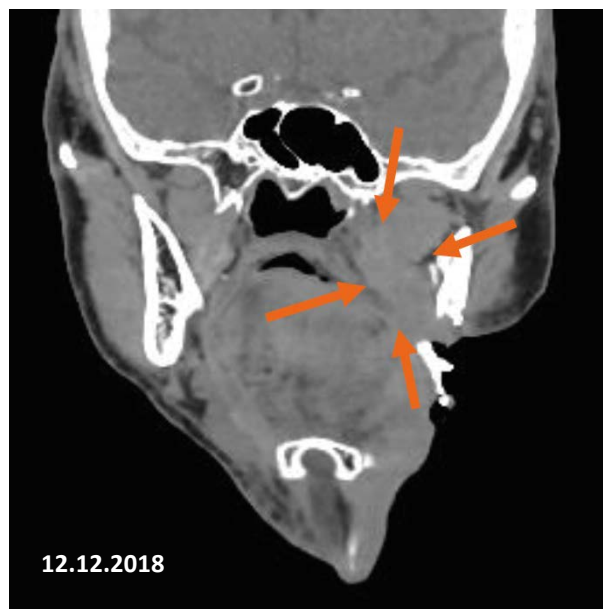


Рис. 3. КТ-граммы больного К. через 5 месяцев терапии ниволумабом. Нарастающая положительная динамика. Регрессия на 50%, фронтальная проекция. Стрелками указаны границы опухоли.

Fig. 3. CT scans of patient K. after 5 months of nivolumab therapy. Increasing positive dynamics. 50% regression, frontal projection. Arrows indicate the tumor boundaries.

зистой преддверия левой половины полости носа T1N1M0. 27.02.2018 проведено хирургическое лечение: лимфаденэктомия шейная расширенная с фрагментарной резекцией внутренней яремной вены, кивательной мышцы, нижней челюсти и мягких тканей подчелюстной области с реконструктивно-пластическим компонентом. Ринотомия. Септэктомия. Реконструкция покровных тканей носа перемещенным кожно-жировым лоскутом. Плановое гистологическое исследование № 8204–23 (27.02.18): в шейных лимфатических узлах — вы-

сокодифференцированный плоскоклеточный рак с минимальным лечебным патоморфозом и экстранодальным распространением. В мягких тканях лица — высокодифференцированный плоскоклеточный ороговевающий рак слизистой оболочки преддверия полости носа. В краях резекции без опухолевого роста. Проводилось динамическое наблюдение, при котором в июле 2018 г. выявлены парафарингеальные метастазы плоскоклеточного рака с распространением к основанию черепа (рис. 1).

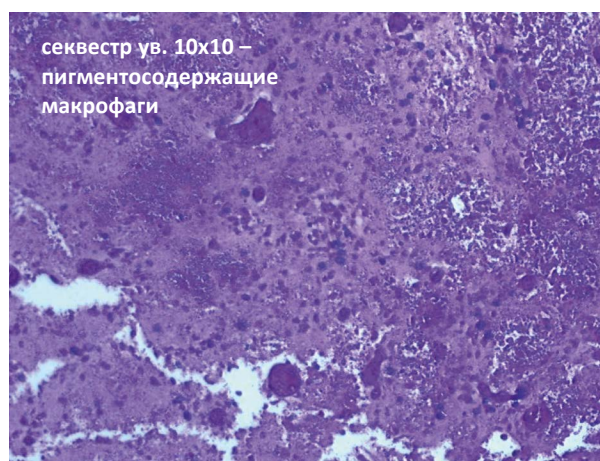
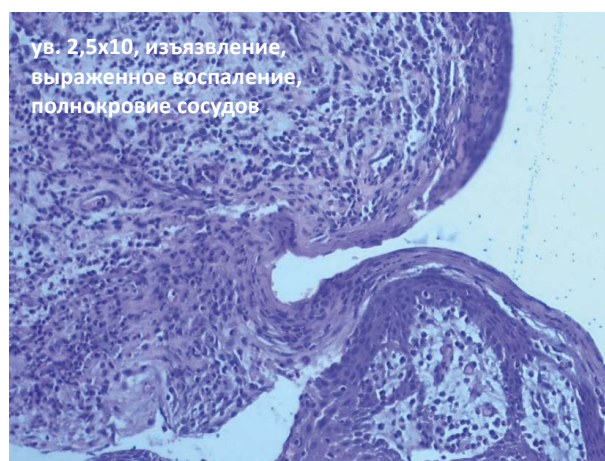


Рис. 4. Гистопрепараты удаленного секвестра нижней челюсти больного К., окраска гематоксилин-эозином.

Fig. 4. Histological preparations of the removed sequestration of the lower jaw of patient K, hematoxylin eosin staining.



Рис. 5. МРТ больного К. Через 10 месяцев терапии ниволумабом — полная резорбция опухоли.

Fig. 5. MRI of patient K. After 10 months of treatment with nivolumab, complete tumor resorption.



Рис. 6. Больной К. Внешний вид через 12 месяцев после начала иммунотерапии. Отсутствие тризма.

Fig. 6. Patient K. Appearance 12 months after the start of immunotherapy. The lack of trismus.

Учитывая предшествующее лечение с включением цисплатина, пациенту с 1 августа 2018 г. начата иммунотерапия ниволумабом 3 мг/кг в/в каждые 2 нед. При первой оценке эффекта через 2,5 мес зафиксирована регрессия опухоли (рис. 2). Через 5 мес лечения отмечена регрессия опухоли на 50% (рис. 3). Клинически диагностировано формирование секвестра, в связи с чем 27.12.2018 выполнена секвестрэктомия нижней челюсти слева, биопсия мягких тканей парафарингеальной области слева. При гистологическом исследовании № 11588–93: хронический воспалительный процесс нижней челюсти и окружающих тканей. Без признаков наличия опухоли (рис. 4).

Учитывая отсутствие токсических реакций, нарастающий положительный эффект, продолжена терапия ниволумабом в фиксированной дозе 240 мг в/в каждые 2 нед. При очередном обследовании в апреле 2019 г. документирована полная регрессия опухоли, которая подтверждена при контрольной КТ в июне 2019 г. (рис. 5). В настоящее время продолжается проведение иммунотерапии, пациент ведет активный образ жизни, за последние 2 мес прибавил в весе 2 кг. Питается естественным путем, тризма нет (рис. 6). Эстетический результат лечения пациент и его родственники оценивают как хороший (рис. 7).

Данное клиническое наблюдение является яркой иллюстрацией необходимости своевременного

назначения современных лекарственных средств, имеющих оригинальный механизм действия и способных оказать эффект в случае, казалось бы, весьма ограниченных лечебных возможностей.

Клиническое наблюдение 2

Второе клиническое наблюдение касается еще более молодого пациента М., 1972 г.р., которому в ноябре 2017 г. в онкологическом диспансере (ОД) по месту жительства установлен диагноз: Рак дна полости рта IV стадии cT4N3M0, гистологическое заключение — плоскоклеточный рак G2. Лечение начато с проведения 2 курсов химиотерапии комбинацией цисплатина и доцетаксела с декабря 2017 г. На фоне проводимого лечения субъективно отметил увеличение размеров образования, в связи с чем обратился на консультацию в МНИОИ.

На момент обращения по данным УЗИ (25.01.2018): в подчелюстных областях, преимущественно справа, определяется объемное образование гетерогенной структуры с неровным нечетким контуром ориентировочными размерами 132 × 68 × 68 мм, распространяющееся на подбородочную область, нижнюю челюсть с признаками ее деструкции, дно полости рта, на основание и подвижную часть языка, вовлекающее правую лицевую артерию. В правой подчелюстной области (группа IIB) определяется гетерогенный измененный лимфоузел 22 × 17 мм. Аналогичный лимфоузел определяется в левой подчелюстной области (группа IIB) размерами 36 × 18 × 36 мм.

MPT от 25.01.2018: в подчелюстных и подбородочных областях с обеих сторон выявляются опухолевые конгломераты с вовлечением мягких тканей дна ротовой полости, передней трети языка, ветви нижней челюсти справа. Правая подчелюстная слюнная железа на фоне опухоли не дифференцируется, левая железа компримирована. Общие размеры опухоли 110 × 92 мм (в правой подчелюстной области конгломерат 90 × 66 мм, в левой — 60 × 38 мм, по нижней поверхности языка в области уздечки 21 × 28 мм). Мягкие ткани ротовой полости деформированы и компримированы опухолью. В верхней трети шеи справа по ходу сосудистого пучка визуализируется увеличенный неоднородный лимфоузел 26 × 22 мм, слева — аналогичный узел 31 × 23 мм. Отдельно расположенные измененные подбородочные лимфоузлы до 10 мм (рис. 8).

Прогрессирование процесса сопровождалось увеличением размеров первичной опухоли с угрозой развития кровотечения. В связи с осложненным течением заболевания 12.03.2018 в МНИОИ выполнена химиоэмболизация правой наружной коронарной артерии с введением цисплатина



Рис. 7. Больной К. Эстетический результат лечения через 2 года от начала лечения.

Fig. 7. Patient K. The ethic result of treatment after 2 years from the start of treatment.

и 5-фторурацила. Эффект от проведенной процедуры выражался лишь в виде ликвидации угрозы развития фатального кровотечения, однако продолжало отмечаться увеличение объема опухолевого поражения.

МРТ от 04.04.2018: в сравнении с МРТ от 25.01.2019 отмечается отрицательная динамика за счет увеличения аксиальных размеров опухолевых конгломератов в подчелюстных областях с двух сторон и подбородочной области с распространением и вовлечением мягких тканей дна ротовой полости, уздечки и передней трети языка до 117×100 мм, в правой подчелюстной области конгломерат 98×66 мм, в левой подчелюстной области — 56×39 мм, в мягких тканях дна ротовой полости справа — 66×27 мм, по нижней поверхности языка в области уздечки — 23×36 мм. Ветвь нижней челюсти вовлечена в процесс с признаками контактной деструкции. Появилась зона деструкции альвеолярной дуги нижней челюсти на уровне подбородочного выступа (3.1, 3.2, 3.3, 4.1, 4.2 зубы). Правая подчелюстная слюнная железа на фоне опухоли не дифференцируется, левая железа компримирована. Мягкие ткани ротовой полости, язык деформированы опухолью и отечны. В верхней трети шеи справа по ходу сосудистого пучка визуализируется увеличенный неоднородный лимфоузел 26×22 мм (без динамики), слева — аналогичный узел 31×23 мм. Отдельно расположенные измененные подбородочные лимфоузлы до 10 мм.

С учетом предлеченности цисплатином и сохранным общим состоянием пациента (функциональный статус ECOG 1) с апреля 2018 г. назначена иммунотерапия ниволумабом 3 мг/кг внутривенно каждые 2 нед. При обследовании через 3 мес лечения зафиксирована положительная динамика процесса.

УЗИ 13.07.2018: в подчелюстной области справа с распространением на мягкие ткани дна полости рта и корня языка визуализируется инфильтрат без четких контуров неправильной формы размерами $68 \times 39 \times 45$ мм. В проекции инфильтрата отдельно определяются две зоны $18 \times 14 \times 15$ мм и $14 \times 9 \times 11$ мм, более вероятно, измененные лимфоузлы (I группа). Справа лимфоузлы II группы $26 \times 15 \times 26$ мм и 12×14 мм. В средней трети шеи справа (III группа) определяется суспензионный узел 9×5 мм. В левой подчелюстной области (II группа) визуализируется аналогичный лимфоузел $25 \times 10 \times 19$ мм. Заключение: картина положительной динамики со стороны первичной опухоли (уменьшение размеров, изменение эхоструктуры) и со стороны лимфоузлов с обеих сторон (II группа) (уменьшение размеров, изменение эхоструктуры, начинает прослеживаться центр); дополнительно суспензионный узел на шее справа (III группа).

МРТ от 12.07.2018: в сравнении с МРТ от 04.04.2018 отмечается положительная динамика в виде уменьшения размеров опухолевых конгломератов в подчелюстных областях с двух сторон и подбородочной области. В настоящее время изменения представлены увеличенными лимфоузлами в правой подчелюстной области 17×12 мм (ранее 98×66 мм), в левой подчелюстной области — 10×10 мм (ранее 56×39 мм), в мягких тканях ротовой области справа не визуализируется (ранее 66×27 мм), по нижней поверхности языка, в области уздечки не визуализируется (ранее 23×36 мм). Ветвь нижней челюсти справа вовлечена в процесс, с контактной деструкцией. После введения контрастного вещества выявляется зона его активного накопления без четких контуров в правой подчелюстной области размерами 61×27 мм без ограничения диффузии. Сохраняется зона деструкции альвеолярной дуги нижней челюсти справа на уровне подбородочного выступа. В верхней трети шеи справа по ходу сосудистого пучка сохраняется увеличенный лимфоузел размерами 27×17 мм (ранее 27×28 мм), слева аналогичный узел размерами 19×15 мм (ранее 30×24 мм), отдельно расположенные подбородочные лимфоузлы до 7 мм (ранее 10 мм). Заключение: положительная динамика.

Учитывая достигнутый эффект, отсутствие каких-либо токсических реакций, пациенту продолжено лечение ниволумабом в фиксированной дозе

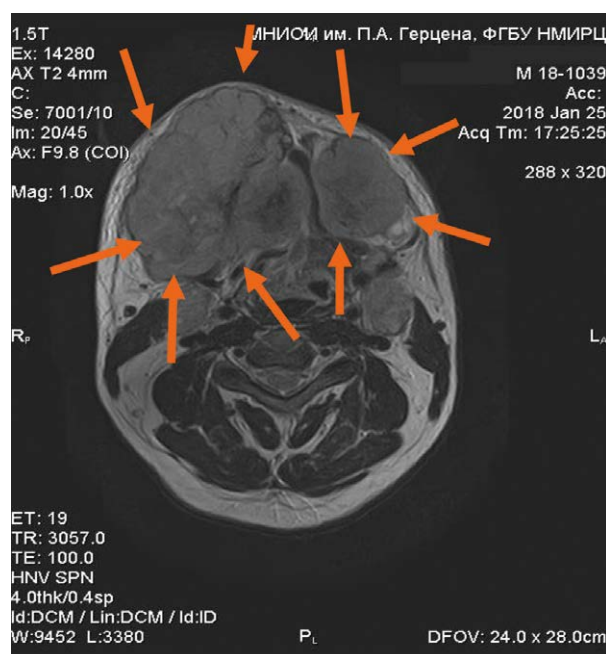


Рис. 8. МРТ больного М. до начала терапии ниволумабом, фронтальная проекция. Стрелками указаны границы опухоли.

Fig. 8. MRI of patient M. before starting nivolumab therapy, frontal projection. Arrows indicate the tumor boundaries.

240 мг каждые 2 нед. При очередном обследовании в ноябре 2018 г. зафиксирован очевидный ответ на терапию.

УЗИ от 14.11.2018: в подчелюстной области справа визуализируются два сливающихся узла общими размерами 24 × 26 мм. Описанные ранее suspicious узел в средней трети шеи справа имеет неизмененную структуру размерами 6 × 3 мм. В подчелюстной области слева и по ходу сосудов шеи справа патологические образования не определяются. В верхней и средней третях шеи слева — единичные гиперплазированные лимфоузлы размерами 11 × 6 мм и 18 × 8 мм. Заключение: картина положительной динамики — дальнейшее уменьшение размеров первичной опухоли. Все лимфоузлы значительно уменьшились, по структуре гиперплазированные.

MPT от 14.11.2018: в сравнении с MPT от 12.07.2018 отмечается дальнейшая положительная динамика в виде уменьшения размеров пораженных лимфоузлов в подчелюстных областях с двух сторон и подбородочной области: в правой подчелюстной области размерами 11 × 9 мм (ранее 17 × 12 мм), в левой подчелюстной области — 10 мм (без динамики), в мягких тканях дна ротовой полости справа и по нижней поверхности языка, в области уздечки не визуализируется. Ветвь нижней челюсти справа с участком контактной деструкции; зона интенсивного контрастирования без четких контуров

в правой подчелюстной области уменьшилась в размерах до 56 × 17 мм (ранее 61 × 27 мм), без признаков ограничения диффузии. Сохраняется зона деструкции альвеолярной дуги нижней челюсти справа на уровне подбородочного выступа. В верхней трети шеи справа по ходу сосудистого пучка сохраняется увеличенный лимфоузел размерами 26 × 17 мм (без динамики), слева аналогичный узел размерами 11 × 6 мм (ранее 19 × 15 мм), отдельно расположенные подбородочные лимфоузлы до 7 мм (без динамики). Заключение: положительная динамика за счет уменьшения размеров (рис. 9).

Пациенту продолжена терапия ниволумабом с контрольными обследованиями каждые 3 мес.

MPT лицевого отдела черепа с контрастированием от 14.05.2019: в сравнении с MPT от 26.03.19 — картина стабильна. Ранее выявленные измененные лимфоузлы шеи прежних размеров и структуры: в верхней трети шеи справа наибольший узел размерами 34 × 22 мм, в средней трети — 23 × 16 мм. Ранее выявленные два узловых образования правой подчелюстной области, визуализируемые на фоне массивной зоны уплотнения размерами 50 × 17 мм (без динамики), прежними размерами 11 × 8 мм и 7 мм. В ветви нижней челюсти справа отека костного мозга не выявлено. Сохраняется зона деструкции альвеолярной дуги нижней челюсти на уровне подбородочного выступа. В мягких тканях дна ротовой полости, в том числе справа и по нижней поверхности языка, в области уздечки дополнительные образования и участки инфильтрации не визуализируются.

Данное клиническое наблюдение позволяет еще раз обратить внимание на особенности оценки ответа на проводимое лечение препаратами этой группы. В частности, при первом обследовании через 3 мес по данным УЗИ отмечено появление «новых» очагов на шее справа. Из опубликованных ранее исследований известно, что при проведении иммунотерапии опухолевые очаги могут уменьшаться в размерах, что соответствует общепринятому объективному ответу на проводимое лечение. Может наблюдаться их увеличение, что при проведении стандартной химиотерапии было бы отражением прогрессирования процесса, однако при использовании иммунологических препаратов связано с инфильтрацией опухоли лимфоцитами и получило название «псевдопрогрессирования» [27]. Более того, при констатации частичного ответа или стабилизации процесса допускается появление новых очагов [28, 29]. Все это потребовало даже введения особых критериев оценки эффективности иммунотерапии, о чем необходимо помнить во избежание преждевременной отмены лечения.

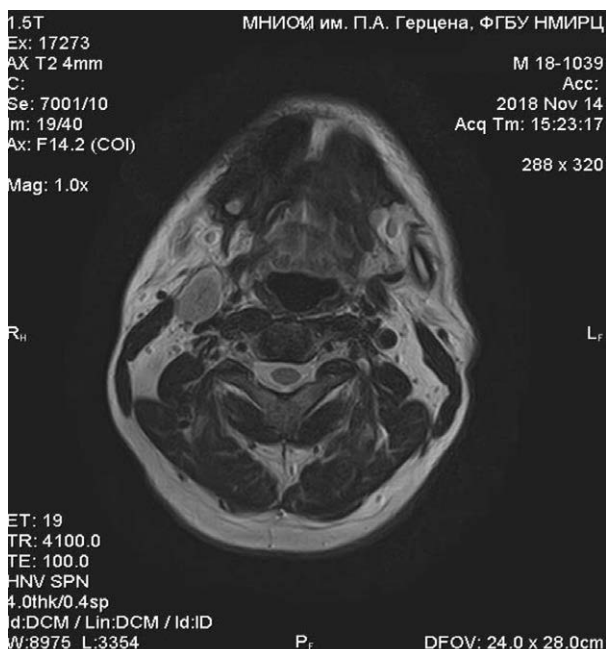


Рис. 9. МРТ больного М. через 6 месяцев терапии ниволумабом, фронтальная проекция.

Fig. 9. MRI of patient M. after 6 months of nivolumab therapy, frontal projection.

В заключение хочется вновь подчеркнуть, что иммунная система играет важную роль в развитии ПРГШ, и выявление иммунологических маркеров может играть предсказывающую роль и помогать определять наиболее оптимальную лечебную стратегию. Полученные позитивные результаты исследования KN 048 позволили передвинуть ингибиторы контрольных точек иммунного ответа в 1-ю линию лечения, что в настоящее время уже получило одобрение FDA [30]. Однако остаются вопросы для после-

дующих исследований: является ли PD- L1 наилучшим маркером для предсказания чувствительности опухоли к данному виду лечения; какие препараты более эффективны — PD- или PD-L1-ингибиторы; какова роль лиганда PD-L2 и взаимодействия между двумя видами лигандов? Ответы хотя бы на некоторые из этих вопросов, вероятнее всего, помогут более точно определить популяцию больных, которые получают максимальную пользу от применения иммуноонкологических препаратов.

Список литературы

1. 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 Sep 11;359 (11):1116–27. DOI: 10.1056/NEJMoa0802656
2. Болотина Л. В., Владимирова Л. Ю., Деньгина Н. В., Новик А. В., Романов И. С. Практические рекомендации по лечению злокачественных опухолей головы и шеи. Злокачественные опухоли. 2017;7 (3 S2):66–76. DOI: 10.18027/2224–5057–2017–7-3s2–66–76
3. Grose WE, Lehane DE, Dixon DO, Fletcher WS, Stuckey WJ. Comparison of methotrexate and cisplatin for patients with advanced squamous cell carcinoma of the head and neck region: a southwest oncology group study. *Cancer Treat Rep*. 1985 Jun;69 (6):577–81.
4. Williams SD, Velez-Garcia E, Essessee I, Ratkin G, Birch R, Einhorn LH. Chemotherapy for head and neck cancer: comparison of cisplatin + vinblastine + bleomycin versus methotrexate. *Cancer*. 1986 Jan 1;57 (1):18–23. DOI: 10.1002/1097–0142 (19860101)57:1<18::aid-cnrc2820570106>3.0.co;2-v
5. Forastiere A, Metch B, Schuller DE, Ensley JF, Hutchins LF, Triozzi P, et al. Randomized comparison of cisplatin plus fluorouracil and carboplatin plus fluorouracil versus methotrexate in advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck. A Southwest Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 1992 Aug;10 (8):1245–51. DOI: 10.1200/JCO.1992.10.8.1245
6. Machiels JP, Haddad RI, Fayette J, Licitra LF, Tahara M, Vermorken JB, et al. Afatinib versus methotrexate as second-line treatment in patients with recurrent or metastatic squamous-cell carcinoma of the head and neck progressing on or after platinum-based therapy (LUX-Head & Neck 1): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015 May;16 (5):583–94. DOI: 10.1016/S1470–2045 (15)70124–5.
7. Franceschi S, Munoz N, Bosch XF, Snijders PJ, Walboomers JM. Human papillomavirus and cancers of the upper aerodigestive tract: a review of epidemiological and experimental evidence. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1996 Jul;5 (7):567–75.
8. Ang KK, Sturgis EM. Human papillomavirus as a marker of the natural history and response to therapy of head and neck squamous cell carcinoma. *Semin Radiat Oncol*. 2012 Apr;22 (2):128–42. DOI: 10.1016/j.semradonc.2011.12.004.
9. Raab-Traub N. Epstein-Barr virus in the pathogenesis of NPC. *Semin Cancer Biol*. 2002 Dec;12 (6):431–41.
10. Amini A, Jasem J, Jones BL, Robin TP, McDermott JD, Bhatia S, et al: Predictors of overall survival in human papillomavirus-associated oropharyngeal cancer using the National Cancer Data Base. *Oral Oncol*. 2016 May;56:1–7. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2016.02.011
11. Kuo P, Mehra S, Sosa JA, Roman SA, Husain ZA, Burtneess BA, et al. Proposing prognostic thresholds for lymph node yield in clinically lymph node-negative and lymph node-positive cancers of the oral cavity. *Cancer*. 2016 Dec 1;122 (23):3624–3631. DOI: 10.1002/cncr.30227
12. Engels EA, Pfeiffer RM, Fraumeni JF, Kasiske BL, Israni AK, Snyder JJ, et al. Spectrum of cancer risk among US solid organ transplant recipients. *JAMA*. 2011 Nov 2;306 (17):1891–901. DOI: 10.1001/jama.2011.1592.
13. Deeb R, Sharma S, Mahan M, Al-Khudari S, Hall F, Yoshida A, Schweitzer V. Head and neck cancer in transplant recipients. *Laryngoscope*. 2012 Jul;122 (7):1566–9. DOI: 10.1002/lary.23328
14. Kruse ALD, Gratz KW. Oral carcinoma after hematopoietic stem cell transplantation — a new classification based on a literature review over 30 years. *Head Neck Oncol*. 2009 Jul 22;1:29. DOI: 10.1186/1758–3284–1-29.
15. Pretscher D, Distel LV, Grabenbauer GG, Wittlinger M, Buettner M, Niedobitek G. Distribution of immune cells in head and neck cancer: CD8+ T cells and CD20+ B cells in metastatic lymph nodes are associated with favourable outcome in patients with oro- and hypopharyngeal carcinoma. *BMC Cancer*. 2009 Aug 22;9:292. DOI: 10.1186/1471–2407–9-292
16. Cho Y-A, Yoon H-J, Lee J-I, Hong S-P, Hong S-D. Relationship between the expressions of PD-L1 and tumor-infiltrating lymphocytes in oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol*. 2011 Dec;47 (12):1148–53. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2011.08.007
17. 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 Jan 1;73 (1):128–38. DOI: 10.1158/0008–5472.CAN-12–2606.
18. Ukpo OC, Thorstad WL, Lewis JS. B7-H1 expression model for immune evasion in human papillomavirus-related oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Head Neck Pathol*. 2013 Jun;7 (2):113–21. DOI: 10.1007/s12105–012–0406-z.
19. ASCO 2017: Abstracts Head and Neck Pai et al. #6040

20.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 Jun 28;366 (26):2443–54. DOI: 10.1056/NEJMoa1200690.

21.Seiwert T, Burtneß B, Weiss J, Gluck I, Eder JP, Pai SI, et al. A phase Ib study of MK-3475 in patients with human papillomavirus (HPV)-associated and non-HPV-associated head and neck (H/N) cancer. *J Clin Oncol*. 2014;32 (5S) (suppl; abstr 6011).

22.Segal NH, Antonia SJ, Brahmer JR, Maio M, Blake-Haskins A, Li X, et al. Preliminary data from a multi-arm expansion study of MEDI4736, an anti- PD-L1 antibody. *J Clin Oncol*. 2014;32 (5s) (suppl; abstr 3002).

23.Ferris RL, Blumenschein G Jr, Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra L, et al. Nivolumab for recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med*. 2016 Nov 10;375 (19):1856–1867. DOI: 10.1056/NEJMoa1602252

24.Robert L, Ferris et al. Presented at ASTRO, Feb 2017, abstract LBA10.

25.Cohen EE, et al. ESMO 2017 (Abstract LBA45).

26.NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Head and Neck Cancers. Version 2.2018.

27.Ribas A, et al. Do We Need a Different Set of Response Assessment Criteria for Tumor Immunotherapy? *Clin Cancer Res*. 2009 Dec 1;15 (23):7116–8. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-2376.

28.Wolchok JD, Hoos A, O'Day S, Weber JS, Hamid O, Lebbé C, et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. *Clin Cancer Res*. 2009 Dec 1;15 (23):7412–20. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-1624

29.Lynch T, et al. Overall survival and progression free survival results for a randomized phase 2 trial of Ipilimumab and Paclitaxel/Carboplatin in first-line stage IIIB/IV NSCLC. Presented at: ESMO, 2010; poster 375PD.

30.Rischin D, Harrington KJ, Greil R, Soulieres D, Tahara M, de Castro G. Protocol-specified final analysis of the phase 3 KEY-NOTE-048 trial of pembrolizumab (pembro) as first-line therapy for recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma (R/M HNSCC). *J Clin Oncol*. 2019; 37 (suppl; abstr 6000).

References

1. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, Remenar E, Kaweckí A, Rottey S, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med*. 2008 Sep 11;359 (11):1116–27. DOI: 10.1056/NEJMoa0802656

2. Bolotina LV, Vladimirova LYu, Dengina NV, Novik AV, Romanov IS. Practical recommendations for the treatment of malignant tumors of the head and neck. *Malignant Tumours*. 2017;7 (3 S2):66–76. DOI: 10.18027/2224-5057-2017-7-3s2-66-76 (In Russian).

3. Grose WE, Lehane DE, Dixon DO, Fletcher WS, Stuckey WJ. Comparison of methotrexate and cisplatin for patients with advanced squamous cell carcinoma of the head and neck region: a southwest oncology group study. *Cancer Treat Rep*. 1985 Jun;69 (6):577–81.

4. Williams SD, Velez-Garcia E, Essessee I, Ratkin G, Birch R, Einhorn LH. Chemotherapy for head and neck cancer: comparison of cisplatin + vinblastine + bleomycin versus methotrexate. *Cancer*. 1986 Jan 1;57 (1):18–23. DOI:10.1002/1097-0142 (19860101)57:1<18::aid-cnrcr2820570106>3.0.co;2-v,

5. Forastiere A, Metch B, Schuller DE, Ensley JF, Hutchins LF, Triozzi P, et al. Randomized comparison of cisplatin plus fluorouracil and carboplatin plus fluorouracil versus methotrexate in advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck. A Southwest Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 1992 Aug;10 (8):1245–51. DOI: 10.1200/JCO.1992.10.8.1245

6. Machiels JP, Haddad RI, Fayette J, Licitra LF, Tahara M, Vermorken JB, et al. Afatinib versus methotrexate as second-line treatment in patients with recurrent or metastatic squamous-cell carcinoma of the head and neck progressing on or after platinum-based therapy (LUX-Head & Neck 1): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015 May;16 (5):583–94. DOI: 10.1016/S1470-2045 (15)70124-5.

7. Franceschi S, Munoz N, Bosch XF, Snijders PJ, Walboomers JM. Human papillomavirus and cancers of the upper aerodigestive tract: a review of epidemiological and experimental evidence. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1996 Jul;5 (7):567–75.

8. Ang KK, Sturgis EM. Human papillomavirus as a marker of the natural history and response to therapy of head and neck squamous cell carcinoma. *Semin Radiat Oncol*. 2012 Apr;22 (2):128–42. DOI: 10.1016/j.semradi.2011.12.004.

9. Raab-Traub N. Epstein-Barr virus in the pathogenesis of NPC. *Semin Cancer Biol*. 2002 Dec;12 (6):431–41.

10. Amini A, Jasem J, Jones BL, Robin TP, McDermott JD, Bhatia S, et al. Predictors of overall survival in human papillomavirus-associated oropharyngeal cancer using the National Cancer Data Base. *Oral Oncol*. 2016 May;56:1–7. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2016.02.011

11. Kuo P, Mehra S, Sosa JA, Roman SA, Husain ZA, Burtneß BA, et al. Proposing prognostic thresholds for lymph node yield in clinically lymph node-negative and lymph node-positive cancers of the oral cavity. *Cancer*. 2016 Dec 1;122 (23):3624–3631. DOI: 10.1002/cncr.30227

12.Engels EA, Pfeiffer RM, Fraumeni JF, Kasiske BL, Israni AK, Snyder JJ, et al. Spectrum of cancer risk among US solid organ transplant recipients. *JAMA*. 2011 Nov 2;306 (17):1891–901. DOI: 10.1001/jama.2011.1592.

13.Deeb R, Sharma S, Mahan M, Al-Khudari S, Hall F, Yoshida A, Schweitzer V. Head and neck cancer in transplant recipients. *Laryngoscope*. 2012 Jul;122 (7):1566–9. DOI: 10.1002/lary.23328

14.Kruse ALD, Gratz KW. Oral carcinoma after hematopoietic stem cell transplantation — a new classification based on a literature review over 30 years. *Head Neck Oncol*. 2009 Jul 22;1:29. DOI: 10.1186/1758-3284-1-29.

15.Pretschner D, Distel LV, Grabenbauer GG, Wittlinger M,

- Buettner M, Niedobitek G. Distribution of immune cells in head and neck cancer: CD8+ T cells and CD20+ B cells in metastatic lymph nodes are associated with favourable outcome in patients with oro- and hypopharyngeal carcinoma. *BMC Cancer*. 2009 Aug 22;9:292. DOI: 10.1186/1471-2407-9-292
- 16.Cho Y-A, Yoon H-J, Lee J-I, Hong S-P, Hong S-D. Relationship between the expressions of PD-L1 and tumor-infiltrating lymphocytes in oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol*. 2011 Dec;47 (12):1148–53. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2011.08.007
- 17.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 Jan 1;73 (1):128–38. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-2606.
- 18.Ukpo OC, Thorstad WL, Lewis JS. B7-H1 expression model for immune evasion in human papillomavirus-related oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Head Neck Pathol*. 2013 Jun;7 (2):113–21. DOI: 10.1007/s12105-012-0406-z.
- 19.ASCO 2017: Abstracts Head and Neck Pai et al. #6040
- 20.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 Jun 28;366 (26):2443–54. DOI: 10.1056/NEJMoa1200690.
- 21.Seiwert T, Burtneß B, Weiss J, Gluck I, Eder JP, Pai SI, et al. A phase Ib study of MK-3475 in patients with human papillomavirus (HPV)-associated and non-HPV-associated head and neck (H/N) cancer. *J Clin Oncol*. 2014;32 (5S) (suppl; abstr 6011).
- 22.Segal NH, Antonia SJ, Brahmer JR, Maio M, Blake-Haskins A, Li X, et al. Preliminary data from a multi-arm expansion study of MEDI4736, an anti- PD-L1 antibody. *J Clin Oncol*. 2014;32 (5S) (suppl; abstr 3002).
- 23.Ferris RL, Blumenschein G Jr, Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra L, et al. Nivolumab for recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med*. 2016 Nov 10;375 (19):1856–1867. DOI: 10.1056/NEJMoa1602252
- 24.Robert L, Ferris et al. Presented at ASTRO, Feb 2017, abstract LBA10.
- 25.Cohen EE, et al. ESMO 2017 (Abstract LBA45).
- 26.NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Head and Neck Cancers. Version 2.2018.
- 27.Ribas A, et al. Do We Need a Different Set of Response Assessment Criteria for Tumor Immunotherapy? *Clin Cancer Res*. 2009 Dec 1;15 (23):7116–8. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-2376.
- 28.Wolchok JD, Hoos A, O'Day S, Weber JS, Hamid O, Lebbé C, et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. *Clin Cancer Res*. 2009 Dec 1;15 (23):7412–20. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-1624
- 29.Lynch T, et al. Overall survival and progression free survival results for a randomized phase 2 trial of Ipilimumab and Paclitaxel/Carboplatin in first-line stage IIIB/IV NSCLC. Presented at: ESMO, 2010; poster 375PD.
- 30.Rischin D, Harrington KJ, Greil R, Soulieres D, Tahara M, de Castro G. Protocol-specified final analysis of the phase 3 KEYNOTE-048 trial of pembrolizumab (pembro) as first-line therapy for recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma (R/M HNSCC). *J Clin Oncol*. 2019; 37 (suppl; abstr 6000).

Информация об авторах:

Болотина Лариса Владимировна, д.м.н., руководитель отделения химиотерапии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кравцов Сергей Анатольевич, д.м.н., заведующий отделением хирургии опухолей головы и шеи ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница № 1» Департамента здравоохранения г. Москвы

Устинова Татьяна Васильевна, врач-онколог отделения химиотерапии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-2061-0522>

Карпенко Елена Юрьевна, младший научный сотрудник отделения химиотерапии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Корниенко Анна Леонидовна, к.м.н., старший научный сотрудник отделения химиотерапии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID <https://orcid.org/0000-0003-0092-0459>

Пайчадзе Анна Александровна, к.м.н., научный сотрудник отделения химиотерапии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Галкин Всеволод Николаевич, д.м.н., профессор, главный врач ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница № 1» Департамента здравоохранения г. Москвы

Каприн Андрей Дмитриевич, академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии Медицинского института РУДН, генеральный директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>

Феденко Александр Александрович, д.м.н., руководитель отдела лекарственного лечения опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Information about authors:

Larisa V. Bolotina, MD, PhD, DSc, head of chemotherapy department, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID <https://orcid.org/0000-0003-4879-2687>

Sergey A. Kravtsov, MD, PhD, DSc, head of the head and neck tumor surgery department, City Clinical Oncology Hospital No. 1, Moscow Department of Health
Tatyana V. Ustinova, oncologist, chemotherapy department, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-2061-0522>

Elena Yu. Karpenko, junior researcher, chemotherapy department, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

Anna L. Kornetskaya, MD, PhD, senior researcher, department of chemotherapy, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID <https://orcid.org/0000-0003-0092-0459>

Anna A. Paichadze, MD, PhD, researcher, department of chemotherapy, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

Vsevolod N. Galkin, MD, PhD, DSc, professor, head physician, City Clinical Oncology Hospital No. 1, Moscow Health Department

Andrey D. Kaprin, Academician of RAS, PhD, MD, Prof.; Corr. member of the Russian Academy of Education; Honored Physician of the Russian Federation; General Director of National Medical Research Radiological Centre, Head of Department of Urology with Course of Urological Oncology, Faculty for Postgraduate Training, Peoples' Friendship University of Russia. ORCID <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>

Aleksandr A. Fedenko, MD, PhD, DSc, head of tumor drug treatment department, National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation