

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-4-125-138>

Возможности комбинированной иммунотаргетной терапии в лечении платинорезистентного рецидивирующего/метастатического плоскоклеточного рака головы и шеи

А.М. Мудунов^{1,2}, М.Б. Пак³, А.М. Хабазова³¹Клинический госпиталь «Лاپино» группы компаний «Мать и дитя»; Россия, 143081 Московская обл., д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, 111;²ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;³Многопрофильный медицинский центр Банка России; Россия, 116152 Москва, Севастопольский пр-кт, 66**Контакты:** Максим Бокманович Пак mbpak@yandex.ru

Лечение плоскоклеточного рака головы и шеи остается глобальной проблемой онкологии. Эта патология и занимает 7-е место по распространенности в мире. По данным глобального канцер-регистра Cancer Statistics 2024, ежегодно регистрируют более 900 тыс. новых случаев этого заболевания и около 450 тыс. смертей, связанных с ним, что подчеркивает высокую агрессивность опухоли и трудности в лечении. Несмотря на достижения в диагностике злокачественных опухолей, по-прежнему более чем у 80 % больных по всему миру плоскоклеточный рак головы и шеи выявляют на III–IV стадии, что связано с неспецифическими симптомами заболевания на I–II стадии. Традиционные методы лечения (хирургическое вмешательство, лучевая терапия и химиотерапия) нередко позволяют добиться полного излечения пациентов с заболеванием ранних стадий. Однако в большинстве случаев при рецидивах опухоли эффективность таких подходов ограничена и их применение сопряжено со значительными побочными эффектами. С учетом высокой частоты прогрессирования рецидивирующего платинорезистентного плоскоклеточного рака головы и шеи на фоне стандартных схем противоопухолевой терапии сохраняется необходимость в поиске новых, более эффективных подходов к лечению данной патологии.

В статье представлен собственный клинический опыт успешного лечения пациентов с рецидивирующим платинорезистентным плоскоклеточным раком головы и шеи с использованием комбинированной иммунотаргетной терапией цетуксимабом и анти-PD-1-ингибитором (PD-1 – рецептор программируемой клеточной гибели 1).

Ключевые слова: плоскоклеточный рак головы и шеи, иммунотерапия, таргетная терапия, комбинированная иммунотаргетная терапия, эпидермальный фактор роста, рецептор эпидермального фактора роста

Для цитирования: Мудунов А.М., Пак М.Б., Хабазова А.М. Возможности комбинированной иммунотаргетной терапии в лечении платинорезистентного рецидивирующего/метастатического плоскоклеточного рака головы и шеи. Опухоли головы и шеи 2025;15(4):125–38.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-4-125-138>

Combined immunotargeted therapy as an effective treatment of platinum-resistant recurrent/metastatic squamous cell head and neck cancer

A.M. Mudunov^{1,2}, M.B. Pak³, A.M. Khabazova³¹Clinical Hospital “Lapino” of the “Mother and Child” Group of companies; 111 1st Uspenskoe Shosse, Lapino, Moscow Region 143081, Russia;²Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Bld. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;³Specialized Medical Center of the Bank of Russia; 66 Sevastopolsky Prospekt, 116152 Moscow, Russia**Contacts:** Maksim Bokmanovich Pak mbpak@yandex.ru

Treatment of head and neck squamous cell carcinoma remains a global oncological problem. This pathology is the 7th most common oncological disease in the world. According to the Cancer Statistics 2024 global registry, more than 900,000 new cases of this disease and approximately 450,000 associated deaths are registered annually which highlights tumor aggressiveness and treatment difficulty. Despite the successes in diagnosis of malignant tumors, in more than 80 % of patients head and neck squamous cell carcinoma is diagnosed at stages III–IV because of non-specific disease symptoms at stages I–II. Traditional treatment methods (surgical intervention, radiotherapy, and chemotherapy) often allow to achieve complete recovery in patients with early-stage disease. However, in the majority of tumor recurrences, efficacy of these approaches is limited, and their use is associated with significant adverse events. Considering the high rate of progression of recurrence platinum-refractory head and neck squamous cell carcinoma after standard antitumor regimens, the search for new, more effective approaches to treatment remain necessary.

The article presents our own clinical experience of successful treatment of patients with recurrent platinum-refractory head and neck squamous cell carcinoma using combination immunotherapy and targeted therapy with cetuximab and anti-PD-1 inhibitor (PD-1 – programmed cell death receptor 1).

Keywords: head and neck squamous cell carcinoma, immunotherapy, targeted therapy, combination immunotherapy and targeted therapy, epidermal growth factor, epidermal growth factor receptor

For citation: Mudunov A.M., Pak M.B., Khabazova A.M. Combined immunotargeted therapy as an effective treatment of platinum-resistant recurrent/metastatic squamous cell head and neck cancer. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2025;15(4):125–38. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-4-125-138>

Введение

Лечение плоскоклеточного рака головы и шеи (ПРГШ) остается сложной проблемой современной онкологии. Эта патология занимает 7-е место по распространенности в мире. По данным глобального канцер-регистра Cancer Statistics 2024, ежегодно в мире регистрируется более 900 тыс. новых случаев ПРГШ и около 450 тыс. смертей, связанных с ним, что подчеркивает высокую агрессивность опухоли и трудности в лечении [1]. Смертность на 1-м году жизни после установления диагноза ПРГШ по-прежнему остается высокой и составляет 40–50 %. В основном это связано с диагностикой заболевания на поздних стадиях (III–IV стадиях), высокой частотой развития локорегионарных рецидивов (до 50 % случаев) и отдаленных метастазов (10–15 % случаев), что демонстрирует необходимость использования принципиально новых подходов в лечении, особенно платинорезистентных форм рака головы и шеи [2–5].

Платинорезистентность – одна из главных проблем в лечении ПРГШ. У более 60 % пациентов прогрессирование заболевания отмечается в срок менее 6 мес после терапии с включением препаратов платины. Результаты исследования, посвященного анализу результатов лечения пациентов с рецидивирующим или метастатическим ПРГШ, которым планировалось проведение иммунотерапии, показали, что у большинства больных (61,5 % случаев) наблюдалась непереносимость препаратов платины, или платинорезистентность [6].

В ходе исследования, проведенного в 2020 г., с помощью новой методики в режиме реального времени *in vitro* у 252 пациентов изучалась приобретенная резистентность циркулирующих опухолевых клеток ПРГШ (C-TACs) к основным противоопухолевым агентам, используемым в лечении этого вида рака (препараты

платины, таксаны и антиметаболиты). Было обнаружено, что в 40 % случаев больные с впервые выявленным ПРГШ (ранее не леченным) уже изначально имели резистентность к любому из исследуемых химиотерапевтических агентов: в 44 % случаев – к препаратам платины (цисплатину и карбоплатину), в 37,7 % – к таксанам (наклитаксел и доцетаксел), в 41 % – к антиметаболитам (5-фторурацил, метотрексат, гемцитабин). Это означает, что более чем у 4 из 10 пациентов имелась первичная резистентность к данным препаратам. В том же исследовании показано, что среди больных, ранее получавших первичное лечение, устойчивость к предварительно использованным препаратам платины встречалась уже в 90,5 % случаев. Полученные данные демонстрируют, что практически у всех пациентов, в лечении которых ранее использовали препараты платины, достаточно быстро развивается резистентность [7].

На этом фоне таргетная терапия, направленная на ключевые молекулярные драйверы онкогенеза, открыла новую эру в лечении прогрессирующего ПРГШ. Ингибиторы рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), прежде всего цетуксимаб, стали первыми таргетными агентами, способствующими повышению общей выживаемости (ОВ) в комбинации с лучевой терапией (ЛТ) при местно-распространенном и в комбинации с химиотерапией (ХТ) при рецидивирующем/метастатическом опухолевых процессах, особенно в случаях, когда нет возможности применять препараты платины [8]. Механизм действия цетуксимаба, основанный на блокировании пролиферативных и антиапоптотических сигнальных путей, а также на индукции антителозависимой клеточной цитотоксичности (ADCC), заложил основу для биологического подхода в лечении ПРГШ.

В 2008 г. были опубликованы результаты рандомизированного, многоцентрового открытого исследования III фазы, в котором впервые продемонстрировано повышение выживаемости без прогрессирования на 70 % в группе прогрессирующего ПРГШ (выше на 2,3 мес) при использовании режима EXTREME [9]. Добавление цетуксимаба к стандартной платиносодержащей схеме ХТ (PF) также значительно улучшило показатели ОВ (больше почти на 3 мес) – таким образом был достигнут значительный прогресс в лечении заболевания с неблагоприятным прогнозом. Режим EXTREME был признан мировым стандартом лечения в 1-й линии при рецидивирующем/метастатическом ПРГШ, что проложило путь для дальнейших исследований в этом направлении.

В 2021 г. J. Guigay и соавт. опубликовали результаты исследования II фазы, посвященного анализу эффективности модифицированной схемы с включением цетуксимаба в комбинации с ТРЕх (цетуксимаб, цисплатин/карбоплатин, доцетаксел), которая явилась альтернативой более токсичному режиму EXTREME. Модифицированная схема ТРЕх продемонстрировала ОВ, сопоставимую с ОВ при использовании режима EXTREME: медиана ОВ составила ~14,5 и ~10–13 мес соответственно. Частота ответов на терапию также была схожей с режимом EXTREME – ~40–45 %. Однако главным преимуществом схемы ТРЕх стала большая безопасность: наблюдалось значительно меньше тяжелых (III–IV степени) нежелательных явлений (НЯ), чем при применении режима EXTREME. Отмечалось меньше случаев тяжелых нейтропении, мукозитов, тромбоцитопении, а также стоматитов и инфекций, реже возникала необходимость в установке центрального венозного катетера, поскольку при использовании режима ТРЕх не требуется непрерывная инфузия 5-фторурацила [10]. Таким образом, новая схема стала менее токсичным стандартом лечения пациентов с прогрессирующим ПРГШ.

Последнее десятилетие ознаменовано настоящей революцией, связанной с внедрением иммуноонкологических препаратов – ингибиторов иммунных контрольных точек (чек-пойнт-ингибиторов анти-PD-1) (PD-1 – рецептор программируемой клеточной гибели). Пембролизумаб и ниволумаб кардинально изменили стандарты лечения рецидивирующего и/или метастатического ПРГШ [11].

Результаты клинических исследований KEYNOTE-048 и KEYNOTE-040 изменили стандарты лечения рецидивирующего/метастатического ПРГШ [12, 13]. В ходе рандомизированного открытого исследования III фазы KEYNOTE-048 сравнивали 3 схемы лечения: пембролизумаб в монотерапии, пембролизумаб + ХТ (карбоплатин/цисплатин + 5-фторурацил), стандартную терапию EXTREME. При использовании пембролизумаба в монотерапии медиана ОВ составила 14,9 мес, при применении стандартной схемы EXTREME –

10,7 мес; при этом частота развития НЯ III–V степени тяжести была существенно ниже в группе иммунотерапии: 55 % против 83 %. Сравнение эффективности пембролизумаба + ХТ и стандартной схемы EXTREME также показало значимое улучшение показателей ОВ (13 мес против 10,7 мес), профиль безопасности в обеих группах был сопоставим. Однако в последующем было показано, что больные с TPS <1 не получили преимущества от использования пембролизумаба в сравнении с цетуксимабсодержащими схемами. И применение иммуноонкологических схем ограничено в инструкции PDL-экспрессией.

Также в 2019 г. были представлены результаты исследования III фазы KEYNOTE-040, посвященного оценке эффективности пембролизумаба в монорежиме в качестве препарата 2-й линии терапии рецидивирующего/метастатического ПРГШ при прогрессировании заболевания после лечения препаратами платины. Наблюдалась тенденция к повышению ОВ в группе пембролизумаба по сравнению со стандартной терапией (метотрексат, доцетаксел или цетуксимаб) (медиана ОВ 8,4 мес против 6,9 мес). Пембролизумаб продемонстрировал значительно лучший профиль безопасности (НЯ III–V степени тяжести в группе пембролизумаба составила 13 % против 36 % в контрольной группе). Несмотря на формальное отсутствие статистически значимых различий по первичной точке, результаты исследования подтвердили клинически значимую эффективность пембролизумаба во 2-й линии терапии и его более благоприятный профиль токсичности, особенно у пациентов с высоким значением CPS (combined positive score; количество окрашенных PD-L1 клеток по отношению к общему количеству жизнеспособных опухолевых клеток, умноженное на 100).

Результаты исследований KEYNOTE-048 и KEYNOTE-040 показали, что иммунотерапия с применением пембролизумаба является высокоэффективным методом лечения рецидивирующего/метастатического ПРГШ, в связи с чем этот препарат стал стандартом 1-й линии терапии для большинства пациентов с данной патологией (пембролизумаб как монотерапия в группе гиперэкспрессии PD-L1 (CPS >20), в комбинации с химиотерапией (PF) в общей популяции опухолей экспрессирующих PD-L1 (CPS >1) был изменен: стали использовать анти-PD-1-ингибитор пембролизумаб как в монотерапии в группе гиперэкспрессии лиганда PD-1 (PD-L1) (CPS >20), так и в комбинации с ХТ (PF) при опухолях, экспрессирующих PD-L1 (CPS ≥1).

Несмотря на вышесказанное, примерно у 85 % пациентов с рецидивирующим ПРГШ наблюдается дальнейшее прогрессирование заболевания после применения стандартных схем лечения с включением иммунной или таргетной терапии. Таким образом, продолжается поиск новых подходов в лечении данной патологии.

В 2021 г. С.Н. Chung и соавт. представили результаты клинического исследования II фазы эффективности комбинации ниволумаб в дозе 240 мг/м² + цетуксимаб в дозе 500 мг/м². В этом исследовании проанализированы данные 45 пациентов, общий ответ на лечение в группе платиночувствительных опухолей составил 37 %, а в группе платинорезистентных – 22,2 % (табл. 1) [14].

Также в 2021 г. А.С. Sacco и соавт. опубликовали результаты другого открытого многоуровневого нерандомизированного многоцентрового исследования II фазы эффективности схемы пембролизумаб + цетуксимаб у пациентов с рецидивирующим или метастатическим ПРГШ, в котором приняли участие 33 пациента. Частота объективного ответа в этом исследовании составила 45 %, медиана длительности ответа – 13,1 мес (см. табл. 1) [15].

Результаты исследования Х. Tian и соавт., посвященного анализу эффективности различных комбинаций иммунных препаратов с таргетными препаратами, продемонстрировали, что именно комбинация классических анти-PD-1-ингибиторов (пембролизумаба и ниволумаба) с цетуксимабом обеспечивает самые высокие «исторические» показатели медианы ОВ (18,4–20,2 мес), в том числе в группе платинорезистентного ПРГШ (медиана ОВ – 11,4 мес) (см. табл. 1) [16].

Таким образом, в настоящее время методы терапии ПРГШ совершенствуются – от унифицированных схем к сложной, многоуровневой персонализации, предполагающей учет как классических прогностических факторов (статуса вируса папилломы человека, экспрессии PD-L1, статуса по шкале Восточной кооперативной онкологической группы (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)), так и более специфических показателей (общей иммунной сигнатуры и генетического профиля пациента).

В этой статье мы представляем клинические случаи успешного лечения пациентов с рецидивирующим, в том числе платинорезистентным, ПРГШ с использованием комбинированной иммунотаргетной терапии цетуксимабом и анти-PD-1-ингибиторами.

Клинический случай 1

Пациентка А., 77 лет, в декабре 2020 г. обратилась в клинический госпиталь «Лапино» с жалобами на болезненное новообразование в области нижней челюсти слева. Из анамнеза известно, что по поводу рака слизистой оболочки полости рта Т3N0M0, III степени по месту жительства больной проведено комплексное лечение в объеме 2 курсов полихимиотерапии (ПХТ) по схеме PF, 1 курса ЛТ в разовой очаговой дозе (РОД) 2 Гр и суммарной очаговой дозе (СОД) 60 Гр. С июля 2017 г. по сентябрь 2019 г. выполнены неоднократные хирургические вмешательства по поводу местных рецидивов.

В октябре 2019 г. в ходе контрольного обследования по месту жительства диагностирована опухоль слизи-

стой оболочки альвеолярного края нижней челюсти слева. По данным патоморфологического исследования выявлен плоскоклеточный рак. В декабре 2020 г. пациентка обратилась в клинический госпиталь «Лапино», где диагностирован рецидив в полости рта с двусторонним поражением лимфатических узлов (ЛУ) шеи.

Выполнена тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ) ЛУ шеи на контралатеральной стороне справа. По данным цитологического исследования выявлен метастаз плоскоклеточного ороговевающего рака с полным замещением лимфоидной ткани. Также выполнен пересмотр готовых гистологических препаратов и диагностирован плоскоклеточный ороговевающий рак.

В декабре 2020 г. проведено хирургическое лечение в объеме операции Крайла слева, фасциально-фулярного иссечения клетчатки шеи справа, краевой резекции нижней челюсти, резекции тканей дна полости рта слева, атипичной резекции языка слева, резекции мягких тканей левой щеки с пластикой дефекта правым мышечно-слизистым щечным лоскутом.

Через 6 мес, в июне 2021 г., отмечено дальнейшее прогрессирование заболевания в виде появления локального рецидива в области левой щеки. С учетом предшествующей химиолучевой терапии, проведенной в 2017 г., возраста пациентки (77 лет), оценки по шкале ECOG 1 балл, частого рецидивирования опухоли диагностирован платинорезистентный ПРГШ.

В июне 2021 г. проведен онкологический консилиум. С учетом клинического диагноза, стадии и распространенности заболевания, гистологического типа опухоли и ранее проведенного лечения рекомендована лекарственная противоопухолевая терапия I-й линии по схеме: ниволумаб в дозе 480 мг внутривенно 1 раз в 28 дней с контрольной компьютерной томографией (КТ) через 3 мес. Следует отметить, что в 2021 г. определение экспрессии PD-L1 в опухоли не являлось стандартом при назначении иммунотерапии, в связи с чем данных о PD-L1-статусе нет, хотя это представляло бы большой клинический интерес.

Пациентке проведены 3 курса иммунотерапии. В августе 2021 г. выполнена контрольная позитронная эмиссионная томография, совмещенная с КТ (ПЭТ/КТ) с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой (рис. 1). Отмечена выраженная отрицательная динамика в виде увеличения размеров рецидивной опухоли в полости рта (рис. 2).

Клинический случай обсужден на междисциплинарном консилиуме. Принято решение о добавлении цетуксимаба к текущей терапии ниволумабом. В сентябре 2021 г. начата 2-я линия терапии по схеме ниволумаб в дозе 480 мг внутривенно 1 раз в 28 дней + цетуксимаб в дозе 500 мг/м² 1 раз в 14 дней. Проведены 3 курса комбинированной иммунотаргетной терапии.

В декабре 2021 г. (через 3 мес от начала терапии) клинически выявлена стабилизация опухолевого процесса (рис. 3). Проведены еще 3 курса терапии по вышеуказанной схеме. В марте 2022 г. (через 6 мес от начала лечения)

Таблица 1. Результаты исследований, посвященных оценке эффективности иммунотаргетной терапии плоскоклеточного рака головы и шеи (ПРГШ) [16]**Table 1.** Results of studies on the efficacy of immunotherapy and targeted therapy in head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) [16]

Клиническое испытание Trial	Фаза Phase	Вмешательство Interventions	Клиническая база Setting	Результаты Results
NCT03691714	II	Цетуксимаб + дурвалумаб Cetuximab + durvalumab	R/M	ЧОО – 27 % ORR – 27 %
NCT03494322	II	Цетуксимаб + авелумаб Cetuximab + avelumab	R/M	ЧОО – 50 %; ЧКЗ – 90 % ORR – 50 %; DCR – 90 %
NCT03082534	II	Цетуксимаб + пембролизумаб Cetuximab + pembrolizumab	R/M	ЧОО – 45 %; ЧКЗ – 61 %; ОВ – 18,4 мес; медиана ВБП – 6,5 мес ORR – 45 %; DCR – 61 %; OS – 18.4 months; PFS median – 6.5 months
NCT03695510	II	Афатиниб + пембролизумаб Afatinib + pembrolizumab	R/M	ЧОО – 41 %; ЧКЗ – 66 %; медиана – ОВ 8,9 мес; медиана ВБП – 4,1 мес ORR – 41 %; DCR – 66 %; OS median – 8.9 months; PFS median – 4.1 months
NCT03370276	II	Цетуксимаб + ниволумаб Cetuximab + nivolumab	R/M	Платинорефрактерная группа: ЧОО – 22 %; ЧКЗ – 67 %; медиана ОВ – 11,4 мес; платиночувствительная группа: ЧОО – 37 %; ЧКЗ – 63 %; медиана ОВ – 20,2 мес Platinum refractory group: ORR – 22 %; DCR – 67 %; OS median – 11.4 months; platinum sensitive group: ORR – 37 %; DCR – 63 %; OS median – 20.2 months
NCT04856631	Ib	Цетуксимаб + торипалимаб Cetuximab + toripalimab	R/M	ЧОО – 50 %; ЧКЗ – 100 % ORR – 50 %; DCR – 100 %
NCT02938273	Ib	Авелумаб + цетуксимаб + ЛТ Avelumab + cetuximab + RT	LA	У 40 % пациентов через 10 мес (медиана срока) после ЛТ был зарегистрирован рецидив 40 % patients had a recurrence after a median of 10 months following RT
NCT01935921	Ib	Ипилимумаб + цетуксимаб + ЛТ Ipilimumab + cetuximab + RT	LA	3-летняя ВБП – 61 %; 3-летняя ОВ – 71 % 3-year PFS – 61 %; 3-year OS – 71 %
NCT02764593	I	Ниволумаб + цетуксимаб + ЛТ Nivolumab + cetuximab + RT	LA	Дозолимитирующая токсичность – 10 % Dose-limiting toxicity – 10 %
NCT03498378	I	Цетуксимаб + авелумаб + палбоциклиб Cetuximab + avelumab + palbociclib	R/M	ЧОО – 42 %; медиана ВБП – 6,5 мес ORR – 42 %; PFS median – 6.5 months
NCT02643550	I/II	Монализумаб + цетуксимаб Monalizumab + cetuximab	R/M	Когорта 1 (≤ 2 линий терапии рецидивирующего и/или метастатического ПРГШ): ЧОО – 27,5 %; когорта 2 (≤ 2 линий терапии рецидивирующего и/или метастатического ПРГШ, ранее не проводилась терапия анти-PD-(L)1-ингибиторами контрольных точек) ЧОО – 20 % Cohort 1: ORR – 27.5 %; cohort 2: ORR – 20 % Cohort 1 (≤ 2 therapy lines for recurrent and/or metastatic HNSCC): ORR – 27.5 %; cohort 2 (≤ 2 therapy lines for recurrent and/or metastatic HNSCC, no previous therapy with anti-PD-(L)1 checkpoint inhibitors): ORR – 20 %
NCT01836029	Ib	Мотолимод + цетуксимаб Motolimod + cetuximab	R/M	ЧОО – 15 %; ЧКЗ – 54 % ORR – 15 %; DCR – 54 %

Примечание. Цветом обозначены анализируемые в статье исследования. ЧОО – частота объективного ответа; ОВ – общая выживаемость; ВБП – выживаемость без прогрессирования; ЧКЗ – частота контроля над заболеванием; ЛТ – лучевая терапия, НЯ – нежелательные явления; LA – местно-распространенный процесс; R – рецидивирующий рак; M – метастатический рак; PD-1 – рецептор программируемой клеточной гибели 1; PD-L1 – лиганд PD-1.

Note. The studies analyzed in the article are highlighted in color. ORR – objective response rate; OS – overall survival; PFS – progression-free survival; DCR – disease control rate; RT – radiotherapy, AE – adverse events; LA – locally advanced process; R – recurrent cancer; M – metastatic cancer; PD-1 – programmed cell death receptor 1; PD-L1 – PD-1 ligand.

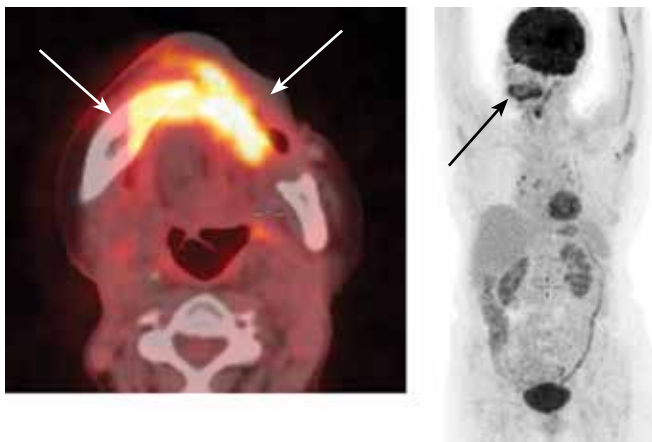


Рис. 1. Позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой от августа 2021 г. Локальный рецидив на фоне проводимой иммунотерапии. Стрелками указана рецидивная опухоль в полости рта

Fig. 1. Positron emission tomography/computed tomography with ^{18}F -fluorodeoxyglucose dated August 2021. Local recurrence during immunotherapy. Arrows show a recurrent tumor in the oral cavity



Рис. 3. Внешний вид пациентки А. через 3 мес после начала иммунотаргетной терапии (декабрь 2021 г.). Стабилизация заболевания на фоне проводимого лечения

Fig. 3. Appearance of female patient A. 3 months after the start of targeted therapy with immunotherapy (December of 2021). Disease stabilization during treatment



Рис. 2. Внешний вид пациентки А. через 3 мес от начала иммунотерапии (сентябрь 2021 г.). Выраженное прогрессирование заболевания на фоне проводимого лечения

Fig. 2. Appearance of female patient A. 3 months after the start of immunotherapy (September of 2021). Marked disease progression during treatment



Рис. 4. Внешний вид пациентки А. через 6 мес после начала иммунотаргетной терапии (март 2022 г.). Частичный ответ на лечение

Fig. 4. Appearance of female patient A. 6 months after the start of targeted therapy with immunotherapy (March of 2022). Complete response to treatment

отмечен частичный ответ на терапию (рис. 4). В апреле 2022 г. в связи с непереносимой токсичностью цетуксимаба (кожная токсичность III степени тяжести по Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE 5.0)) этот препарат был отменен, продолжена монотерапия ниволумабом. К апрелю 2022 г. (через 7 мес от начала терапии) зарегистрирована полная клиническая регрессия опухоли (рис. 5). Далее продолжена монотерапия ниволумабом, которая проводилась до мая 2024 г. (2 года и 8 мес).

По данным контрольной ПЭТ/КТ от августа 2024 г. рецидив не выявлен. Сохраняется полная ПЭТ-ремиссия

(рис. 6), в связи с чем лечение прекращено. Пациентка находится под динамическим наблюдением. Последний контакт с ней был в декабре 2025 г. — признаков прогрессирования заболевания через 4 года и 6 мес после начала терапии не обнаружено.

Клинический случай 2

Пациент Ч., 45 лет, в марте 2023 г. обратился к врачу по месту жительства с жалобами на опухолевое образование в области дна полости рта. Из анамнеза известно, что впервые он консультировался с врачом в октябре 2019 г., когда появилась язва под языком.



Рис. 5. Внешний вид пациентки А. через 7 мес от начала иммунотаргетной терапии (апрель 2022 г.). Полный клинический ответ на лечение
Fig. 5. Appearance of female patient A. 7 months after the start of targeted therapy with immunotherapy (April of 2022). Complete clinical response to treatment

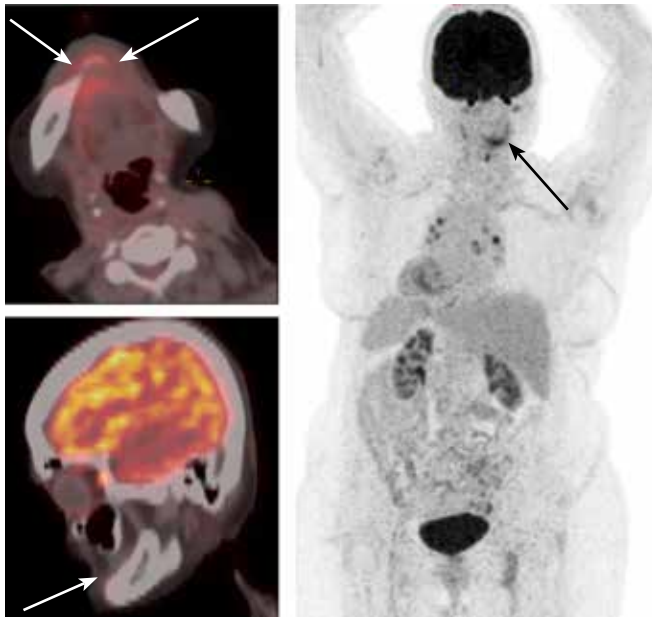


Рис. 6. Контрольная позитронная эмиссионная томография (ПЭТ), совмещенная с компьютерной томографией от августа 2024 г. Сохраняется полная ПЭТ-ремиссия. Стрелками указаны области, в которых ранее определялась рецидивная опухоль
Fig. 6. Control positron emission tomography (PET)/computed tomography dated August of 2024. Complete PET remission persists. Arrows show areas where the tumor was previously

Консервативное лечение, назначенное стоматологом, эффекта не дало.

В декабре 2019 г. пациент получил консультацию челюстно-лицевого хирурга Мордовской республиканской центральной клинической больницы (г. Саранск). Выявлена опухоль слизистой оболочки дна полости рта, выполнена биопсия. Гистологическое заключение: плоскоклеточный рак со слабо выраженным ороговеением G₂. Диагностирован

рак слизистой оболочки полости рта T3N2M0, IV стадии. В Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Блохина проведено комплексное лечение: 3 курса неoadъювантной ПХТ по схеме DCF. В апреле 2020 г. выполнено расширенно-комбинированное хирургическое вмешательство. По данным гистологического исследования послеоперационного материала установлены плоскоклеточный ороговевающий рак, метастазы в ЛУ шеи с обеих сторон.

В июле-августе 2020 г. проведен курс адъювантной ЛТ (РОД – 2 Гр, СОД – 66 Гр). В сентябре 2020 г. выявлено прогрессирование заболевания в виде рецидива метастазов на шее справа, околоушной области справа, подмышечных ЛУ, поражения мягких тканей яремной области, передней грудной стенки. Выполнена ТАБ ЛУ. По данным цитологического исследования от сентября 2020 г. установлен плоскоклеточный рак.

В Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Блохина проведен онкологический консилиум. Рекомендована лекарственная противоопухолевая терапия 1-й линии по схеме: паклитаксел в дозе 200 мг/м² в 1-й день + карбоплатин (площадь под кривой (AUC) 5) в 1-й день + пембролизумаб в дозе 200 мг внутривенно 1 раз в 3 нед. С сентября 2020 г. по январь 2021 г. проведены 6 курсов иммунохимиотерапии по вышеописанной схеме. Через 2 мес, в ноябре 2020 г., выполнена промежуточная ПЭТ/КТ (baseline) – выявлена отрицательная динамика (увеличение размеров ЛУ и повышение метаболизма в них) (рис. 7). Продолжена терапия по вышеописанной схеме. Всего проведено 6 курсов иммунохимиотерапии. В ходе контрольной ПЭТ/КТ от января 2021 г (через 4 мес от начала терапии) выявлена выраженная отрицательная динамика в виде увеличения размеров и количества метастатических опухолевых очагов (рис. 8).

В январе 2021 г. пациент обратился в клинический госпиталь «Лапино». Принято решение о проведении лекарственной терапии 2-й линии по схеме: пембролизумаб в дозе 400 мг внутривенно 1 раз в 42 дня + цетуксимаб в дозе 500 мг/м² внутривенно 1 раз в 14 дней. С февраля 2021 г. по сентябрь 2021 г. выполнены 6 курсов иммуно-терапии пембролизумабом и 18 курсов иммуно-терапии цетуксимабом.

Пациент переносил лечение удовлетворительно – отмечалась кожная токсичность II степени тяжести по СТСАЕ 5.0. По данным контрольной ПЭТ/КТ от сентября 2021 г. (через 8 мес от начала терапии) отмечена полная ПЭТ-ремиссия (рис. 9). Пациент продолжил терапию по вышеуказанной схеме. В сентябре 2022 г. (через 20 мес от начала терапии) по данным контрольной ПЭТ/КТ отмечены ПЭТ-ремиссия в отношении таргетных очагов и появление увеличенных метаболически активных подмышечных ЛУ справа размером 29 × 8 мм (максимальный стандартизированный уровень захвата (SUV_{max}) = 9,53). С учетом смешанной динамики

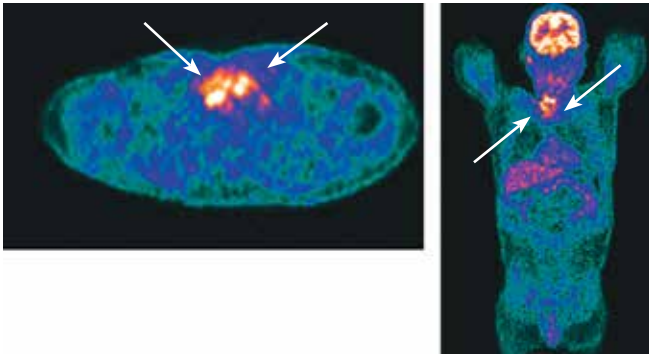


Рис. 7. Промежуточная позитронная эмиссионная томография от ноября 2020 г. (через 2 мес от начала терапии). Отрицательная динамика — увеличение размеров и повышение метаболизма лимфатических узлов верхнего средостения. Стрелками указано увеличение размеров нижних яремных лимфатических узлов справа, с повышением метаболизма в них, а также мягких тканях яремной области и передней грудной стенке

Fig. 7. Interim positron emission tomography dated November 2020 (2 months after the start of therapy). Negative dynamics: increase in size and metabolism of the lymph nodes. Arrows show an increase in the size of the lower jugular lymph nodes on the right, with an increase in metabolism in them, as well as in the soft tissues of the jugular region and the anterior chest wall

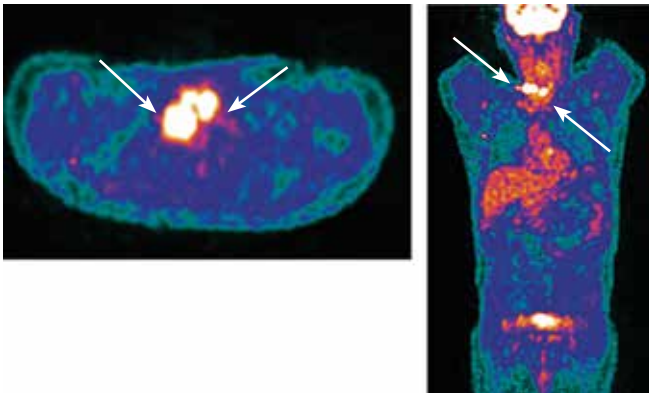


Рис. 8. Контрольная позитронная эмиссионная томография от января 2021 г. (через 4 мес от начала терапии). Отрицательная динамика — увеличение размеров и повышение метаболизма таргетных лимфатических узлов. Стрелками указано увеличение размеров и количества метастатических опухолевых очагов, с повышением их метаболической активности

Fig. 8. Control positron emission tomography dated January 2021 (4 months since the start of therapy). Negative dynamics is an increase in the size and metabolism of targeted lymph nodes. Arrows show an increase in the size and number of metastatic tumor foci, with an increase in their metabolic activity

противоопухолевого ответа решено продолжить иммунотаргетную терапию.

В марте 2023 г. (через 26 мес от начала терапии) по данным контрольного ПЭТ/КТ выявлена отрицательная динамика в виде увеличения размеров и метаболической активности ЛУ правой подмышечной области (размер 43×10 мм; $SUV_{max} = 14,25$). С учетом нарастания метаболической активности правых подмышечных ЛУ и отсутствия отрицательной динамики по другим таргетным очагам принято решение о выполнении биопсии

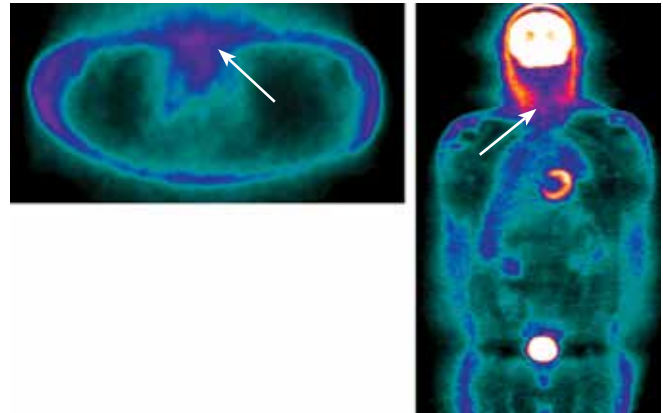


Рис. 9. Контрольная позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) от сентября 2021 г. (через 9 мес от начала терапии). Полный клинический ответ на фоне лечения. Зафиксирована полная ПЭТ-ремиссия. Стрелками указаны зоны, где ранее определялся опухолевый процесс

Fig. 9. Control positron emission tomography (PET) dated September of 2021 (9 months since the start of therapy). Complete clinical response during treatment. A complete PET remission was recorded. Arrows show the areas where the tumor process was previously detected

подмышечных ЛУ. Гистологическое заключение: метастазы плоскоклеточной карциномы в ЛУ подмышечной клетчатке. По данным иммуногистохимического исследования от мая 2023 г. выявлено, что опухоль PD-L1-положительная ($CPS > 20$) (доля экспрессирующих PD-L1 жизнеспособных опухолевых клеток (tumor proportion score, (TPS)) = 40, $CPS = 60$).

С учетом повышенной экспрессии PD-L1 в опухоли решено продолжить комбинированную иммунотаргетную терапию. Такое лечение пациент получал на протяжении следующих 4 лет. Всего проведено 33 курса иммунотерапии и 98 курсов таргетной терапии. В ходе контрольной ПЭТ/КТ от февраля 2025 г. отрицательная динамика не выявлена, сохраняется полная ПЭТ-ремиссия (рис. 10). Продолжена терапия по вышеуказанной схеме.

В июне 2025 г. по месту жительства проведен онкологический консилиум, принято решение об отмене иммунотаргетной терапии в связи с наличием продолжительной ремиссии (4 года и 4 мес от начала терапии). В октябре 2025 г. (через 4 мес от начала лечения) пациент умер по причине, не связанной с прогрессированием онкологического процесса.

Клинический случай 3

Пациентка Ф., 47 лет, в мае 2022 г. обратилась к врачу по месту жительства с жалобами на распирание в проекции гайморовой пазухи слева. Выполнена ТАБ левой верхнечелюстной пазухи, цитологически — плоскоклеточный рак. По данным КТ лицевого скелета и шеи с контрастным усилением от мая 2022 г. выявлена опухоль левой верхнечелюстной пазухи с прорастанием в глазницу. Установлен диагноз «рак левой верхнечелюстной пазухи T3N0M0, III стадия». В июле 2022 г. по месту жительства проведено нерадикальное хирургическое лечение в объеме

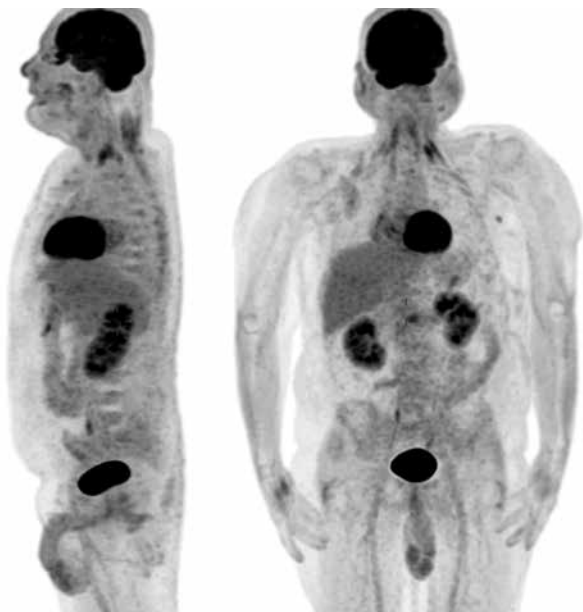


Рис. 10. Контрольная позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) от февраля 2025 г. (через 4 года от начала терапии). Сохраняется полная ПЭТ-ремиссия

Fig. 10. Control positron emission tomography (PET) dated February 2025 (4 years since the start of therapy). Complete PET-remission persists

резекции левой верхней челюсти с одномоментной реконструкцией реваascularизованным костно-мышечным малоберцовым аутопериплантатом. По данным послеоперационного патоморфологического исследования — вертеноклеточный плоскоклеточный рак.

С августа 2022 г. по сентябрь 2022 г. проведена ЛТ на ложе удаленной опухоли верхней челюсти слева (РОД — 2 Гр, СОД — 60 Гр). После ее окончания развились постлучевой некроз перемещенного трансплантата

и остеомиелит. В декабре 2022 г. проведено санитрующее хирургическое вмешательство. В феврале 2023 г. по данным КТ выявлен местный рецидив. С февраля 2023 г. по июнь 2023 г. по месту жительства проведены 6 курсов химиотаргетной терапии по схеме ТРЕх: доцетаксел в дозе 75 мг/м² в 1-й день внутривенно, цикл 21 день + цисплатин в дозе 75 мг/м² в 1-й день внутривенно, цикл 21 день + цетуксимаб в дозе 250 мг/м² внутривенно еженедельно (нагрузочная доза — 400 мг/м²).

По критериям оценки ответа солидных опухолей (Response evaluation criteria in solid tumours 1.1, RECIST 1.1) выявлена отрицательная динамика. По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) лицевого скелета с контрастным усилением от июля 2023 г. визуализированы обширный послеоперационный дефект в левой щечно-глазничной области, зона патологического сигнала в лицевой области слева (вовлекает крылонебную, подвисочную ямки, жевательный аппарат, боковое окологлоточное и околоушное пространства, ретробульбарную клетчатку), без четких границ, неоднородной структуры, с активным гетерогенным накоплением контрастного препарата, приближенными поперечными размерами 80 × 37 мм. В динамике отмечаются уменьшение участка патологического накопления контрастного препарата, дифференцировка анатомических структур затруднена, ретробульбарная клетчатка слева — с признаками отека. Также выявлен обширный дефект нижней стенки левой верхнечелюстной пазухи, в динамике — увеличение его размеров до 67 × 40 × 57 мм (ранее — 43 × 40 × 52 мм). Левая ветвь нижней челюсти вовлечена в патологический процесс, подкожно-жировая клетчатка на этом уровне инфильтрирована. С июля 2023 г. по август 2023 г. по месту жительства проведены 2 курса иммунотерапии по схеме DC + пембролизумаб 200 мг внутривенно, цикл



Рис. 11. Внешний вид пациента Ч., февраль 2025 г. (4 года от начала терапии). Без признаков прогрессирования

Fig. 11. Appearance of patient Ch., February of 2025 (4 years from the start of therapy). No signs of progression

21 день. На этом фоне по данным КТ отмечен слабовыраженный эффект (рис. 12).

В сентябре 2023 г. пациентка обратилась в клинический госпиталь «Лапино». Проведен онкологический консилиум. С учетом слабовыраженного эффекта на фоне предшествующего лечения рекомендована модификация схемы лечения: пембролизумаб в дозе 400 мг внутривенно 1 раз в 42 дня + цетуксимаб в дозе 500 мг/м² внутривенно 1 раз в 14 дней. С сентября 2023 г. по февраль 2024 г. проведены 3 курса иммунотерапии и 8 курсов таргетной терапии (через 4 мес от начала лечения).

В ходе контрольной ПЭТ/КТ от февраля 2024 г. выявлена выраженная регрессия опухолевого процесса в виде резкого снижения метаболической активности в тканях по периферии послеоперационного дефекта (рис. 13). С учетом значительного противоопухолевого эффекта решено продолжить иммунотаргетную терапию. До августа 2024 г. проведены 7 курсов иммунотерапии и 22 курса таргетной терапии (через 11 мес от начала терапии). С учетом сохраняющейся клинической ремиссии на фоне лечения и наличия обширного послеоперационного дефекта средней зоны лица принято решение о проведении реконструктивной операции. В августе 2024 г. выполнено хирургическое вмешательство в объеме реконструкции верхней челюсти, скуло-орбитального комплекса слева с использованием торакодорзального аутотрансплантата на микрососудистых анастомозах с установкой имплантата (рис. 14, 15).



Рис. 12. Компьютерная томография лицевого скелета от августа 2023 г. В левой щечно-глазничной области определяется обширный послеоперационный дефект с инфильтративными изменениями тканей по периферии, отмечен слабовыраженный противоопухолевый эффект на фоне проводимой иммунохимиотерапии (указано стрелками)

Fig. 12. Computed tomography of the facial skeleton dated August 2023. In the left buccal-orbital area, large postoperative defect with infiltrative tissue changes on the periphery is visualized, weak antitumor effect of immunotherapy (arrows)

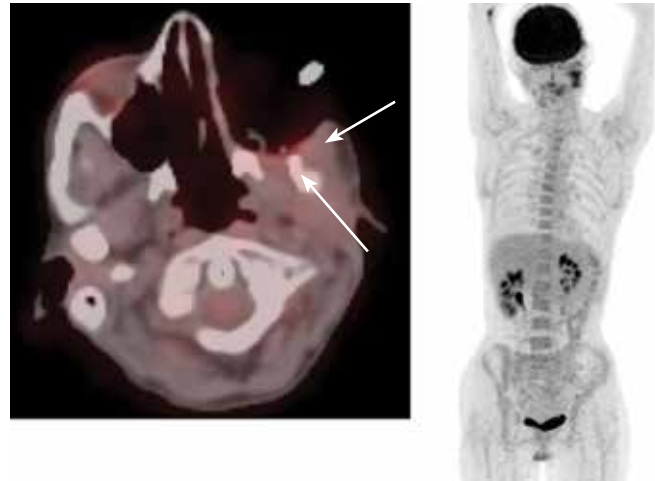


Рис. 13. Промежуточная позитронная эмиссионная томография от февраля 2024 г. Выявлена выраженная регрессия опухоли

Fig. 13. Interim positron emission tomography dated February 2024. Marked tumor regression



Рис. 14. Реконструктивный этап с пластикой дефекта левой щечно-глазничной области лоскутом с использованием торакодорзального аутотрансплантата

Fig. 14. Reconstructive stage with plasty of the defect of the left buccal-orbital region with a flap using a thoracodorsal autograft

В послеоперационном периоде продолжена противоопухолевая терапия по схеме цетуксимаб + пембролизумаб. Всего проведено 10 курсов иммунотерапии и 30 курсов таргетной терапии. По данным контрольной ПЭТ/КТ от декабря 2024 г. (через 15 мес от начала лечения) выявлена полная ПЭТ-ремиссия (рис. 16). Пациентка продолжает получать комбинированную иммунотаргетную терапию. Последний контакт с пациенткой был в феврале 2026 г. — признаков прогрессирования заболевания через 2 года и 5 мес после начала терапии не отмечено.

Клинический случай 4

Пациент X., 57 лет, обратился к врачу по месту жительства с жалобами на опухоль в правой половине



Рис. 15. Внешний вид пациентки Ф. через 1 год после проведенного реконструктивного этапа

Fig. 15. Appearance of patient F. 1 year after the reconstruction stage

языка. Из анамнеза известно, что в октябре 2023 г. больному выполнено хирургическое вмешательство в объеме гемирезекции языка с фасциально-фулярным иссечением клетчатки шеи справа по поводу рака языка T2N0M0, II стадии. По данным гистологического исследования послеоперационного материала выявлен ороговевающий плоскоклеточный рак языка G₃.

В ноябре 2023 г. по месту жительства проведены 2 курса адьювантной ПХТ по схеме: наб-паклитаксел + карбоплатин. После 2 курсов ПХТ развились гематологическая токсичность II–III степени тяжести (лейко-, нейтро-, лимфоцитопения) и гепатологическая токсичность II степени (повышение уровней аланинаминотрансферазы и аспаратаминотрансферазы) (по СТСАЕ 5.0). С декабря 2023 г. по февраль 2024 г. на фоне еженедельного введения цисплатина проведена одновременная химиолучевая терапия (РОД – 2 Гр, СОД – 50 Гр).

Пациент находился под динамическим наблюдением. В мае 2024 г. у больного появились боль в области ранее проведенной операции, отечность правой половины шеи и нижней челюсти, ухудшение голоса и выраженное затруднение глотания. По данным контрольной ПЭТ/КТ от июня 2024 г. в правой половине резецированного языка выявлена опухоль размером до 84 × 57 мм (ранее – 62 × 54 мм), высотой до 53 мм (ранее – до 98 мм), распространяющаяся на язычную миндалину, дно полости рта справа ($SUV_{max} = 26,8$; ранее – $SUV_{max} = 29,2$), с деструкцией подъязычной кости (рис. 17). На консилиуме по месту жительства принято решение о проведении иммунохимо-терапии.

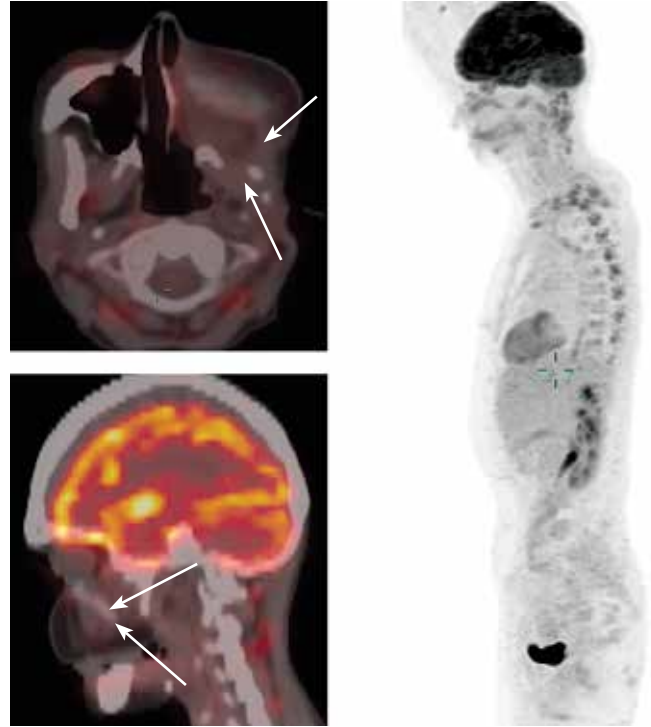


Рис. 16. Позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) от декабря 2024 г. (через 15 месяцев от начала лечения). Полная ПЭТ-ремиссия. Стрелками указаны послеоперационная рана и локализации рецидивного опухолевого процесса

Рис. 16. Positron emission tomography (PET) dated December 2024 (15 months since the start of treatment). Complete PET-remission. Arrows show the postoperative wound and the location of the recurrent tumor process

С июня по август 2024 г. проводилась иммунохимо-терапия по схеме: ниволумаб в дозе 3 мг/кг внутривенно капельно 1 раз в 14 дней + паклитаксел в дозе 75 мг/м² внутривенно капельно 1 раз в 7 дней + карбоплатин (AUC 2) внутривенно капельно 1 раз в 7 дней. Всего проведено 5 курсов ниволумаба и 10 еженедельных введений паклитаксела и карбоплатина (3 мес терапии). За время лечения отмечалась гематологическая токсичность II–III степени тяжести (панцитопения) (СТСАЕ 5.0), в связи с чем выполнена стимуляция гемопоэза, дважды проведены инфузии плазмы и эритроцитарной массы – без осложнений. Химиотерапевтический компонент схемы отменен в связи с развитием приступа острого холецистита в конце августа 2024 г. Пациент продолжил получать иммуно-терапию в монорежиме (проведен 1 курс).

По данным контрольной МРТ лицевого скелета с контрастным усилением от сентября 2024 г. в правой половине языка определено объемное образование неправильной формы, местами без четких контуров, размером 64 × 50 × 62 мм, прорастающее в корень языка, подчелюстную слюнную железу и мягкие ткани подчелюстной области справа (рис. 18). Левая половина языка и надгортанник частично смещены влево. Выявлена стабилизация опухолевого процесса. Крылонебная ямка

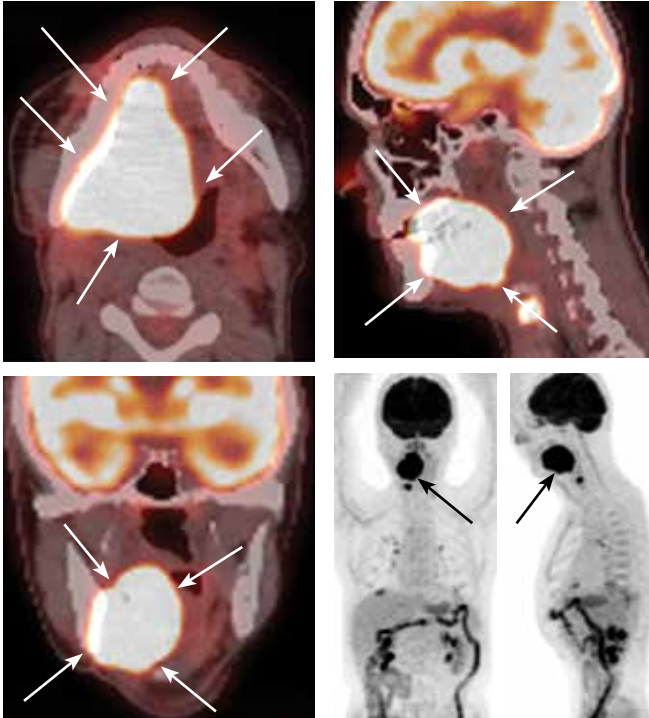


Рис. 17. Позитронная эмиссионная томография от июня 2024 г. Массивная рецидивная опухоль языка справа размером 84 × 57 × 53 мм с распространением на окружающие структуры (указана стрелками)

Fig. 17. Positron emission tomography dated January 2024. Massive recurrent tumor on the right, size 84 × 57 × 53 mm with growth into the surrounding structures (arrows)

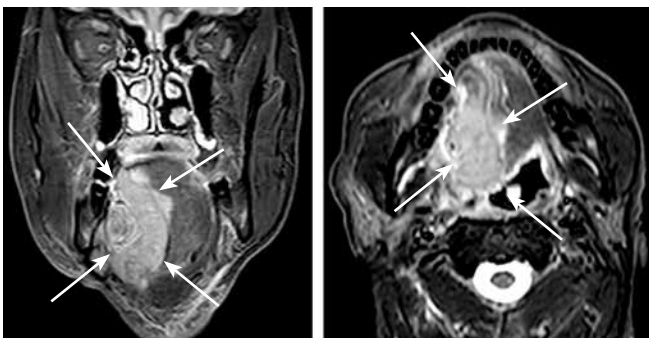


Рис. 18. Магнитно-резонансная томография лицевого скелета от сентября 2024 г. (baseline; через 3 мес от начала иммунохимиотерапии). Опухоль правой половины языка размерами 64 × 50 × 62 мм с распространением на окружающие структуры, стабилизация опухолевого процесса

Fig. 18. Magnetic resonance tomography of the facial skeleton dated September of 2024 (baseline; 3 months since the start of immunotherapy). Tumor of the right half of the tongue, size 64 × 50 × 62 mm with growth into the surrounding structures, tumor stabilization

справа и стенки гортаноглотки инфильтрированы. Принято решение о продолжении иммунотерапии в монорежиме.

В октябре 2024 г. проведено вскрытие абсцесса мягких тканей правой подчелюстной области с эвакуацией гноя и продуктов распада опухоли (70–80 мл), выявлена

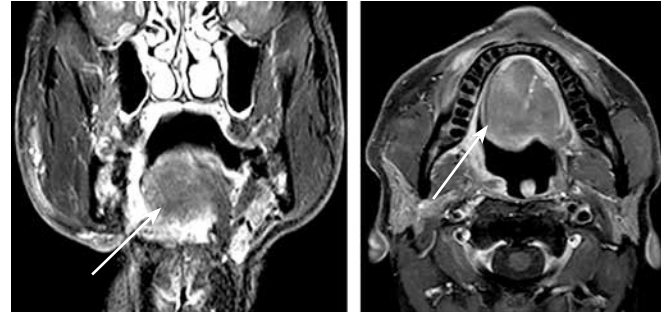


Рис. 19. Магнитно-резонансная томография лицевого скелета от июня 2025 г. (через 7 мес от начала иммунотаргетной терапии). Рубцовые изменения в области языка справа, полная клиническая регрессия опухоли. Стрелками указаны зоны, где ранее была опухоль

Fig. 19. Magnetic resonance tomography of the facial skeleton dated June 2025 (7 months since the start of immunotherapy). Scarring in the tongue area on the right, complete clinical regression of the tumor. Arrows show areas where the tumor was previously

оростомы, проведена санация полости рта. Установлен назогастральный зонд.

В ноябре 2024 г. после проведения 3 курсов иммунотерапии в монорежиме отмечено ухудшение клинической симптоматики в виде нарастания отека тканей в полости рта, болевого синдрома и увеличения размеров оростомы в подчелюстной области. Пациент получил консультацию д.м.н., профессора РАН А.М. Мудунова. Клиническая ситуация расценена как прогрессирование опухолевого процесса. Рекомендована модификация схемы лечения: к текущей иммунотерапии ниволумабом добавлен цетуксимаб.

В декабре 2024 г. начато комбинированное лечение по схеме: ниволумаб в дозе 480 мг внутривенно 1 раз в 28 дней + цетуксимаб в дозе 400 мг/м² в 1-й день, далее – в дозе 250 мг/м² внутривенно еженедельно.

После проведения 6 курсов комбинированной иммунотаргетной терапии отмечено выраженное улучшение клинической симптоматики в виде полного регресса болевого синдрома, спонтанного закрытия оростомы, полной клинической регрессии опухолевого очага в полости рта, нормализации питания.

По данным контрольной МРТ лицевого скелета с контрастным усилением от июня 2025 г. (через 7 мес от начала терапии) в полости рта справа, вероятно исходя из культуры языка, выявлен неправильной формы участок патологической интенсивности, с нечеткими, неровными контурами, максимальным размером 18 × 12 × 18 мм – рубцовая ткань (полный клинический патоморфоз) (рис. 19). В настоящее время (через 14 мес от начала иммунотаргетной терапии) пациент продолжает лечение по вышеуказанной схеме, признаков прогрессирования заболевания не отмечено.

Заключение

Прогрессирование ПРГШ после использования стандартных линий лекарственной терапии представляет

серьезную проблему в связи с наличием крайне агрессивного опухолевого процесса, нередко сочетающегося с приобретенной платинорезистентностью. Современные режимы иммунотерапии, являясь высокоэффективной опцией лечения рецидивирующего ПРГШ, часто обладают ограниченным противоопухолевым эффектом из-за выраженной иммунорезистентности, развившейся после предшествующих линий лекарственной терапии. Поиск более оптимальных схем лечения, способных преодолеть иммунорезистентность, в случаях исчерпания возможностей стандартных линий терапии является крайне актуальной задачей.

В последнее время стали накапливаться данные об эффективности комбинированной иммунотаргетной терапии с использованием классических анти-PD-1-ингибиторов (пембролизумаба и ниволумаба) с цетуксимабом, которые демонстрируют самые высокие показатели медианы ОВ (18,4–20,2 мес) у пациентов с рецидивирующим/метастатическим ПРГШ, в том числе в группе платинорефрактерного ПРГШ (медиана ОВ – 11,4 мес).

Представленная серия клинических случаев рецидивирующего, рефрактерного к стандартным линиям лекарственной терапии ПРГШ, демонстрирует возможность высокоэффективного лечения данной патологии с использованием комбинации ингибиторов иммунных

контрольных точек (анти-PD-1) с цетуксимабом, в том числе после неудачного применения как моноиммунотерапии, так и иммунохимиотерапии. Дополнительным преимуществом указанного подхода является возможность достижения выраженного эффекта у возрастных пациентов, в том числе с высоким ECOG-статусом. Кроме того, мы продемонстрировали возможность полной хирургической реабилитации пациентов после достижения ПЭТ-ремиссии в срок до 1 года от начала иммунотаргетной терапии. Также следует отметить, что в первом клиническом случае удалось отменить иммунотаргетную терапию при достижении полной ПЭТ-ремиссии спустя 2 года и 8 мес от начала лечения. Последний клинический случай демонстрирует высокую эффективность комбинированной иммунотаргетной терапии у пациентов с агрессивными формами рецидивирующего платинорефрактерного ПРГШ.

Нами представлена выборка исключительно успешных исходов лечения ПРГШ после применения комбинированной иммунотаргетной терапии у пациентов с рецидивирующим, рефрактерным к стандартным линиям лекарственной терапии ПРГШ, что, конечно, не отражает всю сложность проблемы лечения этого заболевания и требует накопления дополнительного клинического опыта с целью оценки отдаленных онкологических результатов при использовании данного подхода.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bray F., Laversanne M., Sung H. et al. Global Cancer Statistics 2024: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2024;74(3):229–63.
2. Какурина, Г.В. Кондакова И.В., Чойнзоннов Е.Л. Прогнозирование метастазирования плоскоклеточных карцином головы и шеи. *Вопросы онкологии* 2012;58(1):26–32. Kakurina G.V., Kondakova I.V., Choizonov E.L. Prognosis for the metastasis of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Voprosy onkologii = Voprosy Onkologii* 2012;58(1):26–32. (In Russ.).
3. Bernier J., Cooper J.S., Pajak T.F. et al. Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: a comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (#9501). *Head Neck* 2005;27(10):843–50. DOI: 10.1002/hed.20279
4. Machiels J.P., René Leemans C., Golusinski W. et al. Squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx, oropharynx and hypopharynx: EHNS–ESMO–ESTRO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2020;31(11):1462–75. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.07.011
5. Leon X., Quer M., Orus C. et al. Distant metastases in head and neck cancer patients who achieved loco-regional control. *Head Neck* 2000;22(7):680–6. DOI: 10.1002/1097-0347(200010)22:7<680::aid-hed7>3.0.co;2-j
6. Al Maqrashi Z., Bradbury M., Chan S.W.S. et al. Prognostic factors in advanced incurable HNSCC patients on palliative-intent immunotherapy-based regimen. *Future Sci OA* 2025;11(1):2552067. DOI: 10.1080/20565623.2025.2552067
7. Akolkar D., Patil D., Crook T. et al. Circulating tumor associated cells in head and neck cancers are resistance educated per previous chemotherapy treatments. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2020;106(5):1121. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2019.11.375
8. Bonner J.A., Harari P.M., Giralt J. et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2006;354(6):567–78. DOI: 10.1056/NEJMoa053422
9. Vermorken J.B., Mesia R., Rivera F. et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2008;359(11):1116–27. DOI: 10.1056/NEJMoa0802656
10. Guigay I., Anne Aupérin A., Fayette J. et al. Cetuximab, docetaxel, and cisplatin versus platinum, fluorouracil, and cetuximab as first-line treatment in patients with recurrent or metastatic head and neck squamous-cell carcinoma (GORTEC 2014-01 TPEXtreme): a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2021;22(4):463–75. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30755-5
11. Ferris R.L., Blumenschein G. Jr, Fayette J. et al. Nivolumab for recurrent squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2016;375(19):1856–67. DOI: 10.1056/NEJMoa1602252
12. Burtneß B., Harrington K.J., Greil R. et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2019;394(10212):1915–28. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32591-7

13. Cohen E.E.W., Soulières D., Le Tourneau C. et al. Pembrolizumab *versus* methotrexate, docetaxel, or cetuximab for recurrent or metastatic head-and-neck squamous cell carcinoma (KEYNOTE-040): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2019;393(10167):156–67. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31999-8
14. Chung C.H., Bonomi M., Steuer C.E. et al. Concurrent cetuximab and nivolumab as a second-line or beyond treatment of patients with recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: results of phase I/II study. *Cancers* 2021;13:1180. DOI: 10.3390/cancers13051180
15. Sacco A.G., Ruifeng Chen R., Worden F.P. et al. *Lancet Oncol* 2021;22(6):883–92. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00136-4
16. Tian X., Zhang H., Han Y. et. al. Current status and future prospects of combined immunotherapy and epidermal growth factor receptor inhibitors in head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Treat Rev* 2025;132:102864. DOI: 10.1016/j.ctrv.2024.102864

Вклад авторов

А.М. Мудунов: получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи, редактирование;
М.Б. Пак: получение данных для анализа, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи, редактирование;

А.М. Хабазова: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, редактирование.

Authors' contributions

A.M. Mudunov: obtaining data for analysis, analyzing of the data obtained, article writing, editing;

M.B. Pak: obtaining data for analysis, analyzing of the data obtained, reviewing publications on the topic of the article, article writing, editing;

A.M. Khabazova: review of publications on the topic of the article, analysis of the data obtained, editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.М. Мудунов / A.M. Mudunov: <https://orcid.org/0000-0002-0918-3857>

М.Б. Пак / M.B. Pak: <https://orcid.org/0000-0003-4546-0011>

А.М. Хабазова / A.M. Khabazova: <https://orcid.org/0000-0001-9372-3328>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The patients signed informed consent for the publication of their data.

Статья поступила: 03.02.2025. Принята к публикации: 26.02.2025. Опубликовано онлайн: 18.03.2026.

Article submitted: 03.02.2025. Accepted for publication: 26.02.2025. Published online: 18.03.2026.