

Новые возможности иммунотерапии в лечении распространенного рецидивного плоскоклеточного рака органов головы и шеи

А.М. Мудунов, М.Н. Нариманов, Д.А. Сафаров

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Мехти Нариманович Нариманов mehtin@mail.ru

Пациенты с плоскоклеточным раком в области головы и шеи, у которых диагностированы рецидивные опухоли или отдаленные метастазы, имеют наихудший прогноз при данном заболевании. Возможности современной химиотерапии весьма ограничены у пациентов этой группы с перспективой постепенного развития резистентности к проводимой терапии. В связи с этим продолжается поиск более эффективных и менее токсичных препаратов.

В статье приводится анализ последних рандомизированных исследований по эффективности противоопухолевых препаратов нового поколения иммунотерапевтической направленности — ингибиторов PD-1 рецепторов у пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи. Полученные данные открывают новые возможности в лечении этой сложной группы пациентов.

Ключевые слова: опухоли головы и шеи, плоскоклеточный рак, PD-1, иммунотерапия, ниволумаб, пембролизумаб

DOI: 10.17650/2222-1468-2017-7-2-99-105

New opportunities for immune therapy in patients with disseminated recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck

A.M. Mudunov, M.N. Narimanov, D.A. Safarov

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russia

Patients with head and neck squamous cell carcinoma diagnosed with recurrent tumor or distant metastases usually have the worst prognosis. Chemotherapeutic options are very limited in these patients; there is a probability of drug resistance development. The researchers continue to search more effective and less toxic drugs. In the current article, we analyze the results of the latest randomized clinical trials devoted to the assessment of novel antitumor immunotherapeutic drugs — PD-1 inhibitors — in patients with head and neck squamous cell carcinoma. This studies reveal new possibilities for the treatment of these patients.

Key words: head and neck tumors, squamous cell carcinoma, PD-1, immune therapy, nivolumab, pembrolizumab

Плоскоклеточный рак (ПКР) органов головы и шеи (ОГШ) занимает 7-е место в структуре общей заболеваемости злокачественными опухолями в мире [1]. Пациенты, у которых диагностированы рецидивные опухоли или отдаленные метастазы, имеют наихудший прогноз при данном заболевании, что обусловлено ограниченными возможностями лечебного воздействия [2, 3]. Основными препаратами, выступающими в качестве 1-й линии терапии, у таких пациентов, как правило, являются цетуксимаб, платиносодержащие производные и фторурацил, в то время как 2-я линия включает чаще всего таксаны и метотрексат [3]. Эффективность такого лечения остается ограниченной и позволяет добиться выраженного клинического эффекта (в виде полной или частичной регрессии опухоли) не чаще чем в 15 % случаев, при этом применяющиеся в настоящее время противоопухолевые препараты обладают достаточно серьезным профилем токсичности

[3]. В связи с этим продолжается поиск более эффективных и менее токсичных препаратов.

Плоскоклеточный рак, не ассоциированный с вирусом папилломы человека (ВПЧ), обладает высокой мутационной нагрузкой, чаще всего связанной с курением табака, и крайне плохим прогнозом в отличие от ВПЧ-ассоциированного рака, у которого прогноз значительно лучше [4, 5].

У пациентов с плоскоклеточным раком ОГШ часто наблюдаются мутации в генах, регулирующих иммунитет и воспалительную реакцию, в таких как *HLA-A* и *-B*, а также в *nuclear factor-κB pathway* (ядерный фактор транскрипции *nf-κB*) [4, 6]. Нарушение регуляции этих генов связывают с увеличением лимфоидной инфильтрации опухоли при плоскоклеточном раке ОГШ почти в 40 % случаев, что в свою очередь открывает возможности для проведения иммунотерапии [5].

В норме в организме человека существует защитный механизм, препятствующий чрезмерному аутоиммунному воспалительному ответу в отношении здоровых тканей, в частности, благодаря экспрессии рецепторов программируемой клеточной смерти 1 (Programmed cell death 1, PD-1) на поверхности активированных Т-лимфоцитов, которые взаимодействуют со своими лигандами PD-L1 и PD-L2 на поверхности других клеток организма [7, 8]. В связи с наличием такого феномена, как опухольассоциированная регуляция, а также в связи с подавлением иммунного ответа через PD-1-связанную реакцию, опухоль становится невидимой для иммунной системы организма. Подобный механизм реализуется благодаря тому, что опухолевые клетки, экспрессирующие PD-L1, могут значительно снижать активность Т-эффекторных клеток и приводить к блокаде иммунного ответа [9, 10]. В свою очередь, Т-лимфоциты, инфильтрирующие опухоль, опосредованно усиливают экспрессию PD-L1 через секрецию гамма-интерферона [5, 11, 12].

На сегодняшний день уже есть клинические данные по применению 2 анти-PD-1 препаратов при плоскоклеточном раке ОГШ — ниволумаб и пембролизумаб. Нам представляется интересным проанализировать результаты исследований этой группы препаратов.

Среди крупных исследований в области иммунотерапии одним из первых было открытое клиническое исследование III фазы (CheckMate 141) [13], в котором оценивались возможности применения ниволумаба (ингибитор PD-1) у 361 пациента с рецидивами плоскоклеточного рака ОГШ, реализовавшимися в течение первых 6 мес после окончания предшествующего лечения, в том числе после химиотерапии на основе препаратов платины (табл. 1). Пациенты 1-й группы ($n = 240$; 66,5 %) получали лечение ниволумабом по схеме 3 мг/кг каждые 2 нед, пациенты 2-й группы ($n = 121$; 33,5 %) — стандартную монотерапию в зависимости от выбора исследователя: метотрексат в дозе 40–60 мг/м², доцетаксел — от 30 до 40 мг/м² или цетуксимаб в первой дозе 400 мг/м² и в последующем 250 мг/м². Лечение продолжалось вплоть до достижения недопустимых уровней нежелательных явлений либо до решения исследователя прекратить лечение. Средняя продолжительность лечения составила 1,9 мес в каждой группе. Во время анализа 41 (17,4 %) пациент все еще получал ниволумаб, а 3 (2,7 %) пациента — стандартную терапию.

По результатам исследования, медиана общей выживаемости (ОВ) в группе пациентов, получавших ниволумаб, была на уровне 7,5 мес, а в группе стандартной терапии — 5,1 мес. Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) составила 2,0 мес (95 % доверительный интервал (ДИ) — от 1,9 до 2,1) в группе ниволумаба в сравнении с 2,3 мес (95 % ДИ 1,9–3,1) в группе стандартной терапии. Частота ответа опухоли на лечение среди пациентов, получавших ниволумаб,

равнялась 13,3 % (95 % ДИ 9,3–18,3), включая 6 случаев полного и 26 случаев частичного ответа опухоли на лечение. В группе стандартной терапии частота ответа составила 5,8 % (95 % ДИ 2,4–11,6), включая 1 полный ответ и 6 частичных.

Частота нежелательных явлений терапии у пациентов, включенных в исследование CheckMate 141 (табл. 2), была одинаковой в обеих группах, но в группе ниволумаба было зарегистрировано меньше нежелательных явлений III и IV степеней, чем в группе стандартной терапии (13,1 % против 35,1 %). В группе ниволумаба наиболее частыми нежелательными явлениями были тошнота, сыпь, снижение аппетита и зуд. Желудочно-кишечные расстройства чаще имели место у пациентов в группе стандартной терапии (6,8 % против 14,4 %), тогда как от различных кожных проявлений (прежде всего сыпи и зуда) больше страдали пациенты, получавшие лечение ниволумабом (15,7 % против 12,6 %). В 1-й группе (ниволумаб) сообщалось о 2 летальных исходах во время лечения (по причине пневмонита и гиперкальциемии), во 2-й группе (стандартная терапия) зарегистрирован 1 летальный исход (легочная инфекция).

Таким образом, ниволумаб показал значимое улучшение показателей выживаемости у пациентов с плоскоклеточным раком ОГШ, резистентным к химиотерапии на основе препаратов платины.

Другим, на наш взгляд, более перспективным препаратом в иммунотерапии плоскоклеточного рака ОГШ является ингибитор рецепторов PD-1 пембролизумаб — моноклональное антитело (IgG4-k), обладающее высоким сродством к рецептору PD-1. В клинических исследованиях пембролизумаб показал высокую эффективность у пациентов с различными распространенными злокачественными опухолями и впервые был зарегистрирован для применения в лечении распространенной меланомы [14, 15]. Также получены данные, что высокая экспрессия PD-L1 коррелирует с усилением клинического ответа при анти-PD1 терапии в отношении PD1-рецепторов при различных злокачественных опухолях. Тем не менее клиническая эффективность ингибиторов PD-1 наблюдается в том числе у пациентов с отсутствием экспрессии PD-L1, но с гораздо меньшей частотой, чем при наличии экспрессии этого вида рецепторов [15, 16].

В I фазе клинического исследования KEYNOTE-012 [17] проводился анализ эффективности 2 режимов дозирования пембролизумаба: 10 мг/кг каждые 2 нед и фиксированной дозы, которая составила 200 мг 1 раз в 3 нед. В данном исследовании впервые продемонстрирована высокая эффективность препарата у пациентов с рецидивным и метастатическим ПКР ОГШ. В исследование были включены 192 пациента с ранее леченным (несколько курсов стандартной химиотерапии, лучевая терапия и операция) рецидивным

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование CheckMate 141 (адаптировано из [13])

Table 1. Characteristics of patients included in the CheckMate 141 study (adapted from [13])

Характеристика Parameter	1-я группа (ниволумаб), N = 240 1 st group (nivolumab), N = 240	2-я группа (стандартная терапия), N = 121 2 nd groups (standard therapy), N = 121	Общее число пациентов, N = 361 total number of patients, N = 361
Возраст, лет Age, years			
Медиана (диапазон) Median (range)	59 (29–83)	61 (28–78)	60 (28–83)
Не менее 75 лет, n (%) Over 75 years, n (%)	12 (5,0)	6 (5,0)	18 (5,0)
Мужчины, n (%) Males, n (%)	197 (82,1)	103 (85,1)	300 (83,1)
Отношение к табакокурению, n (%) Smoking, n (%)			
Курили раньше или курят в настоящий момент, Currently smoke or smoked in the past	191 (79,6)	85 (70,2)	276 (76,5)
Не курили никогда Never smoked	39 (16,2)	31 (25,6)	70 (19,4)
Неизвестно) No data	10 (4,2)	5 (4,1)	15 (4,2)
Статус по ECOG*, n (%) Performance status according to the ECOG* scale, n (%)			
0 баллов 0 points	49 (20,4)	23 (19,0)	72 (19,9)
1 балл 1 point	189 (78,8)	94 (77,7)	283 (78,4)
≥2 балла ≥2 points	1 (0,4)	3 (2,5)	4 (1,1)
Локализация первичной опухоли, n (%) Localization of the primary tumor, n (%)			
Гортань Larynx	34 (14,2)	15 (12,4)	49 (13,6)
Полость рта Oral cavity	108 (45,0)	67 (55,4)	175 (48,5)
Глотка Pharynx	92 (38,3)	36 (29,8)	128 (35,5)
Другое Other	6 (2,5)	3 (2,5)	9 (2,5)
Количество курсов предшествующей системной химиотерапии, n (%) Number of prior chemotherapy cycles, n (%)			
1	106 (44,2)	58 (47,9)	164 (45,4)
2	80 (33,3)	45 (37,2)	125 (34,6)
≥3	54 (22,5)	18 (14,9)	72 (19,9)
Предшествующее лечение цетуксимабом, n (%) Previous treatment with cetuximab, n (%)	150 (62,5)	72 (59,5)	222 (61,5)

*Четырехбалльная шкала Восточной кооперативной группой исследования рака (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG, США) для оценки общего состояния больных при тяжелых хронических заболеваниях, в том числе онкологических.

*The four-point Scale (developed by the Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG, USA) for the evaluation of overall performance of patients with severe chronic diseases, including cancer

Таблица 2. Нежелательные явления терапии у пациентов, включенных в исследование CheckMate 141 (адаптировано из [13]), n (%)

Table 2. Treatment-related adverse events in patients included in the CheckMate 141 study (adapted from [13]), n (%)

Нежелательное явление Side effects	1-я группа (ниволумаб), N = 236 1 st group (nivolumab), N = 236		2-я группа (стандартная терапия), N = 111 2 nd groups (standard therapy), N = 111	
	Любая степень Any degree	III и IV степени III and IV degree	Любая степень Any degree	III и IV степени, III and IV degree
Астения, слабость Asthenia, weakness	33 (14,0)	5 (2,1)	19 (17,1)	3 (2,7)
Тошнота Nausea	20 (8,5)	0	23 (20,7)	1 (0,9)
Сыпь Rash	18 (7,6)	0	5 (4,5)	1 (0,9)
Диарея Diarrhea	16 (6,8)	0	15 (13,5)	2 (1,8)
Анемия Anemia	12 (5,1)	3 (1,3)	18 (16,2)	5 (4,5)
Стоматиты Stomatitis	5 (2,1)	1 (0,4)	10 (9,0)	3 (2,7)
Потеря веса Weight loss	4 (1,7)	0	6 (5,4)	0
Алопеция Alopecia	0	0	14 (12,6)	3 (2,7)
Нейтропения Neutropenia	0	0	9 (8,1)	8 (7,2)
Всего Total	139 (58,9)	31 (13,1)	86 (77,5)	39 (35,1)

и метастатическим ПКР ОГШ, с наличием экспрессии PD-L1 (≥ 1 %). При этом частота объективных ответов (полная + частичная регрессия опухоли) составила 18 %, медиана ВБП и ОВ – 2 мес (95 % ДИ 2–4) и 13 мес (95 % ДИ 5 – не достигнуто) соответственно, медиана продолжительности ответа на терапию – 53 нед. Интересно, что нежелательные явления III–IV степени наблюдались только в 17 % случаев. Важно отметить, что эффективность лечения была одинакова вне зависимости от ассоциации с ВПЧ.

Следующим значимым исследованием, показавшим эффективность пембролизумаба при рефрактерном ПКР ОГШ, стало исследование KEYNOTE-055, проведенное в Пенсильванском университете (Филадельфия, США) [17]. В исследование был включен 171 пациент с рецидивным или метастатическим ПКР ОГШ, рефрактерным к предыдущему лечению препаратами платины или цетуксимабом (табл. 3).

Лечение проводилось пембролизумабом в режиме фиксированного дозирования – 200 мг 1 раз в 3 нед и продолжалось до прогрессирования заболевания (но не более 24 мес) либо до возникновения неконтролируемой токсичности. Общая частота нежелательных явлений, как и в предыдущем исследовании, состави-

ла 64 %, при этом III и IV степени их выраженности (повышение уровня аспаратаминотрансферазы в крови, диарея, слабость, анемия, гипонатриемия, сыпь, пневмонит и др.) наблюдались только в 15 % случаев ($n = 26$).

По результатам анализа у 1 (1 %) из 171 пациента отмечалась полная регрессия опухоли, у 27 (16 %) – частичный ответ. При этом частота объективных ответов в группах пациентов с положительным и отрицательным ВПЧ-статусами практически не различалась (16 и 15 % соответственно). Частота объективных ответов у пациентов с экспрессией PD-L1 оказалась незначительно выше, чем в случае ее отсутствия (18 % против 12 %), что представлено в табл. 4. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что эффективность иммунотерапии на самом деле не сильно зависит от выраженности экспрессии PD-L1 в опухолевой ткани. Следует также отметить, что в группе пациентов с наблюдаемой регрессией опухоли в 75 % случаев ответ на лечение продолжался более 6 мес, т. е. полученные объективные ответы были стойкими.

Медиана ОВ составила 8 (6–11) мес, 6-месячной ОВ – 59 % (рис. 1). Медиана ВБП равнялась 2,1 (2,1–2,1) мес, а 6-месячной ВБП – 24 % (рис. 2).

Таблица 3. Характеристика пациентов, включенных в исследование KEYNOTE-055 (адаптировано из [17]) N = 171

Table 3. Characteristics of patients included in the KEYNOTE-055 study (adapted from [17]), N = 171

Показатель Parameter	Число пациентов, n (%) Number of patients, n (%)
Средний возраст (диапазон), лет Mean age (range), years	61 (33–90)
Мужчины Males	138 (81)
Статус по ECOG*: Performance status according to the ECOG* scale:	
0 баллов 0 points	48 (28)
1 балл 1 point	120 (70)
2 балла 2 points	3 (2)
Статус по ВПЧ: HPV status:	
положительный positive	37 (22)
отрицательный negative	131 (77)
Предшествующее количество линий системной терапии: Number of prior chemotherapy cycles:	
1	28 (16)
2	71 (42)
≥3	72 (42)

*Четырехбалльная шкала Восточной кооперативной группой исследования рака (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG, США) для оценки общего состояния больных при тяжелых хронических заболеваниях, в том числе онкологических.

*The four-point Scale (developed by the Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG, USA) for the evaluation of overall performance of patients with severe chronic diseases, including cancer

Примечание. ВПЧ – вирус папилломы человека.

Note. HPV – human papillomavirus.

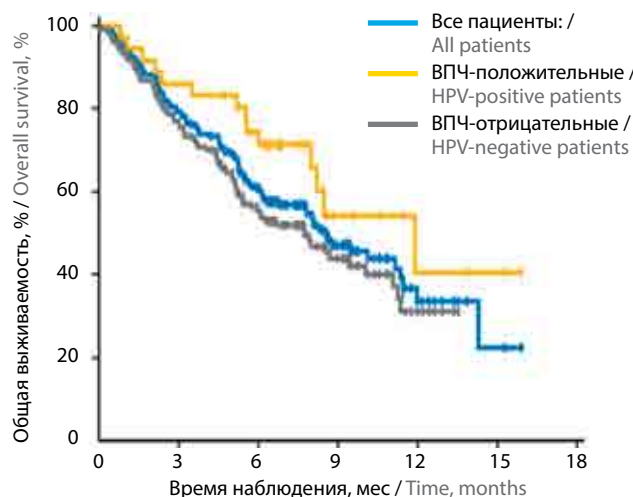


Рис. 1. Общая выживаемость пациентов в исследовании KEYNOTE-055 (адаптировано из [17]). ВПЧ – вирус папилломы человека

Fig. 1. Overall survival of patients in the KEYNOTE-055 study (adapted from [17]). HPV – virus human papilloma

Основываясь на результатах проведенных исследований, можно с уверенностью говорить о том, что иммунотерапия является новой эффективной методикой лечения ПКР ОГШ. Монотерапия новым ингибитором

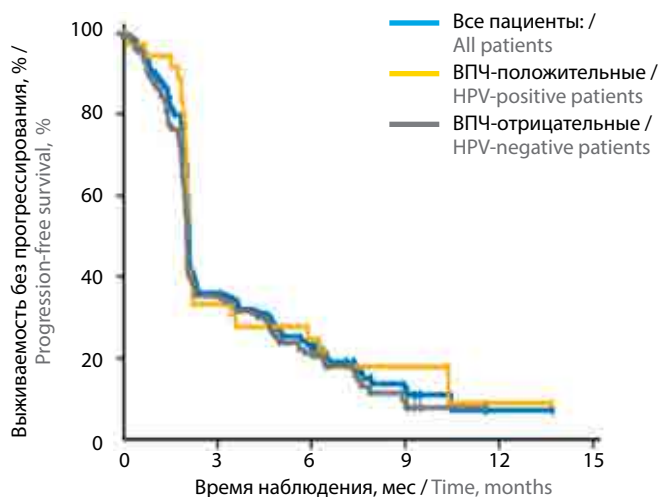


Рис. 2. Выживаемость без прогрессирования пациентов в исследовании KEYNOTE-055 (адаптировано из [17])

Fig. 2. Progression-free survival of patients in the KEYNOTE-055 study (adapted from [17])

PD-1 рецепторов пембролизумабом дает выраженную противоопухолевую активность, которая превосходит по своей эффективности противоопухолевые препараты предыдущего поколения даже в группе предвари-

Таблица 4. Частота объективного ответа на лечение пембролизумабом в исследовании KEYNOTE-055 (адаптировано из [17]), N = 171

Table 4. Objective response rate in patients receiving pembrolizumab in the KEYNOTE-055 study (adapted from [17]), N = 171

Показатель Parameter	Число пациентов, n (%) Number of patients, n (%)
Общая частота ответов Overall response rate	28 (16)
Полный ответ Complete response	1 (1)
Частичная регрессия опухоли Partial tumor regression	27 (16)
Стабилизация процесса Stabilization of the process	33 (19)
Прогрессирование Progression	87 (51)
Статус по ВПЧ: HPV status:	
положительный, n = 37 positive, n = 37	6 (16) *
отрицательный, n = 131 negative, n = 131	20 (15) *
Экспрессия PD-L1: PD-L1 expression:	
положительная, n = 140 positive, n = 140	25 (18) *
отрицательная, n = 26 negative, n = 26	3 (12) *

*Частота общих ответов.

*Overall response rate.

тельно пролеченных пациентов с рефрактерными к стандартной химиотерапии рецидивными и метастатическими опухолевыми процессами [18, 19]. Следует отметить, что существенных различий в группах больных ВПЧ-положительным и ВПЧ-отрицательным раком не выявлено, несмотря на большую частоту лимфоидной инфильтрации опухоли и экспрессию PD-L1 ВПЧ-ассоциированного ПКР ОГШ в обоих исследованиях (KEYNOTE 012 и KEYNOTE-055). Также интересно то, что в исследовании KEYNOTE 055 авторы не рекомендуют в дальнейшем проводить селекцию пациентов в зависимости от уровня экспрессии PD-L1 в опухоли, так как этот фактор не сильно влиял на выраженность противоопухолевой активности препарата, гораздо важнее, как было показано, определять уро-

вень экспрессии PD-1 в инфильтрирующих опухоль лимфоцитах [20].

Токсический профиль — еще один положительный фактор, выгодно отличающий группу иммуноонкологических препаратов от стандартных химиотерапевтических агентов, обладающих кумулятивным свойством в отношении нежелательных явлений и дозолимитированным сроком применения, что крайне важно для пациентов, получающих терапию в пролонгированные сроки. В настоящее время известно, что стандартные методы лечения ПКР ОГШ (химио- и/или лучевая терапия) влияют на изменение иммунологического состояния в области опухолевого микроокружения и опосредованно могут увеличивать эффективность иммунотерапевтического воздействия. В связи с этим представляется необходимым проведение исследований по изучению комбинации этих методов лечения в конкурентном или последовательном режиме.

Таким образом, на сегодняшний день исследования эффективности терапии пембролизумабом являются перспективным направлением в клинической онкологии для лечения ПКР ОГШ. Следует отметить, что пембролизумаб одобрен Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов (Food and Drug Administration, FDA, США) для лечения рецидивного или метастатического ПКР ОГШ в качестве препарата 2-й линии при прогрессировании опухоли на платиносодержащих режимах химиотерапии. В настоящее время проводится ряд исследований пембролизумаба при опухолях с локализацией в области головы и шеи. Так, продолжается клиническое исследование III фазы (KEYNOTE-040) по анализу эффективности пембролизумаба в сравнении со стандартными линиями химиотерапии (метотрексат, доцетаксел или цетуксимаб). Ведется исследование III фазы KEYNOTE-048 по изучению эффективности пембролизумаба в качестве препарата 1-й линии терапии при рецидивном или метастатическом ПКР ОГШ. В данной работе предусмотрены 3 группы исследования: 1) монотерапии пембролизумабом в фиксированной дозировке 200 мг/кг каждые 3 нед, 2) терапии пембролизумабом + фторурацилом + препаратом платины, 3) цетуксимабом + фторурацилом + препаратом платины. Предварительные результаты исследования ожидаются уже к концу этого года.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2012: estimated cancer incidence, mortality, and prevalence worldwide in 2012. Available at: <http://globocan.iarc.fr> (accessed Jan 13, 2016).
2. Seiwert T.Y., Salama J.K., Vokes E.E. The chemoradiation paradigm in head and neck cancer. *Nat Clin Pract Oncol* 2007;4(3):156–71. DOI: 10.1038/ncponc0750. PMID: 17327856.
3. 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. PMID: 18784101.

4. Seiwert T.Y., Zuo Z., Keck M.K. et al. Integrative and comparative genomic analysis of HPV-positive and HPV-negative head and neck squamous cell carcinomas. *Clin Cancer Res* 2015;21(3):632–41. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-3310. PMID: 25056374.
5. Keck M.K., Zuo Z., Khattri A. et al. Integrative analysis of head and neck cancer identifies two biologically distinct HPV and three non-HPV subtypes. *Clin Cancer Res* 2015;21(4):870–81. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2481. PMID: 25492084.
6. The Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive genomic characterization of head and neck squamous cell carcinomas. *Nature* 2015;517(7536):576–82. DOI: 10.1038/nature14129. PMID: 25631445.
7. Keir M.E., Butte M.J., Freeman G.J., Sharpe A.H. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. *Annu Rev Immunol* 2008;26:677–704. DOI: 10.1146/annurev.immunol.26.021607.090331. PMID: 18173375.
8. Latchman Y., Wood C.R., Chernova T. et al. PD-L2 is a second ligand for PD-1 and inhibits T cell activation. *Nat Rev Immunol* 2001;2(3):261–68. DOI: 10.1038/85330. PMID: 11224527.
9. Pardoll D.M. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2012;12(4):252–64. DOI: 10.1038/nrc3239. PMID: 22437870.
10. McDermott D. F., Atkins M.B. PD-1 as a potential target in cancer therapy. *Cancer Med* 2013;2(5):662–73. DOI: 10.1002/cam4.106. PMID: 24403232.
11. Lyford-Pike S., Peng S., Young G.D. et al. Evidence for a role of the PD-1: PD-L1 pathway in immune resistance of HPV-associated head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Res* 2013;73(6):1733–41. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-2384. PMID: 23288508.
12. Saloura V., Zou Z., Koeppen H. Correlation of T-cell inflamed phenotype with mesenchymal subtype, expression of PD-L1, and other immune checkpoints in head and neck cancer. *Proc Soc Am Clin Oncol* 2014;32(5s): 6009 (abstr).
13. Ferris R., Blumenschein G., 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. PMID: 27718784.
14. Hamid O., Robert C., Daud A. et al. Safety and tumor responses with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma. *N Engl J Med* 2013;369(2):134–44. DOI: 10.1056/NEJMoa1305133. PMID: 23724846.
15. Garon E.B., Rizvi N.A., Hui R. et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;372(21):2018–28. DOI: 10.1056/NEJMoa1501824. PMID: 25891174.
16. Topalian S.L., Hodi F.S., Brahmer J.R. et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med* 2012;366(26):2443–54. DOI: 10.1056/NEJMoa1200690. PMID: 22658127.
17. Bauml J., Siewert T., Pfister D.G. et al. Preliminary results from KEYNOTE-055: Pembrolizumab after Cisplatin and Cetuximab failure in Head and Neck squamous cell carcinoma. ASCO Annual Meeting, Best of ASCO designation: 2016. *J Clin Oncol* 2016;34 (suppl): abstr 6011.
18. Machiels J.P., Haddad R.I., Fayette J. 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;16(5):583–94. DOI: 10.1016/S1470-2045(15) 70124-5. PMID: 25892145.
19. Seiwert T.Y., Fayette J., Cupissol D. et al. A randomized, phase II study of afatinib versus cetuximab in metastatic or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *Ann Oncol* 2014;25(9):1813–20. DOI: 10.1093/annonc/mdu216. PMID: 24928832.
20. Chow L.Q. M., Haddad R., Gupta S. et al: Antitumor activity of pembrolizumab in biomarker-unselected patients with recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma: Results from the phase 1b KEYNOTE-012 expansion cohort. *J Clin Oncol* 2016;34:3838–45.