

# Клинический случай успешного применения ниволумаба в лечении рецидивного диссеминированного рака носоглотки

Ю.М. Бычков<sup>1</sup>, А.М. Мудунов<sup>2</sup>, И.М. Гельфанд<sup>2</sup>, Б.Г. Пхешхова<sup>2</sup>, О.Д. Рыжова<sup>2</sup>, А.А. Ахундов<sup>2</sup>,  
В.З. Доброхотова<sup>3</sup>, М.Н. Нариманов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Профсоюзная, 86;

<sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;  
Россия, 115478 Москва, Каширское ш., 24;

<sup>3</sup>ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России;  
Россия, 119991 Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 4

**Контакты:** Игорь Михайлович Гельфанд igorgelf@yandex.ru

**Цель исследования** – демонстрация клинического случая успешного лечения диссеминированного рака носоглотки с применением препарата ниволумаб.

**Материалы и методы.** Больной Ч., 22 лет, поступил в Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина с диагнозом рака носоглотки с метастазами в кости (Т3N3M1, IV стадия). После курса радикальной химиолучевой терапии выявлено прогрессирование опухолевого процесса. С сентября 2016 г. по июль 2017 г. была проведена химиотерапия 3 линиями препаратов, без эффекта. Консилиум принял решение начать лечение ингибиторами рецепторов PD-1. С июля 2017 г. по март 2018 г. пациент получал ниволумаб в дозе 3 мг/кг каждые 2 нед.

**Результаты.** По данным позитронной эмиссионной томографии (сентябрь 2018 г.) в ранее выявленных опухолевых очагах патологическое накопление <sup>18</sup>F-фтордезоксиглюкозы не обнаружено. С сентября 2018 г. по настоящее время наблюдается стойкая ремиссия при отсутствии какой-либо терапии.

**Заключение.** Представленный клинический случай демонстрирует высокую эффективность ингибиторов рецепторов PD-1 в терапии диссеминированного рецидивирующего плоскоклеточного рака носоглотки, не поддающегося стандартному лучевому и лекарственному воздействию.

**Ключевые слова:** рак носоглотки, метастазы, химиотерапия, ниволумаб

**Для цитирования:** Мудунов А.М., Бычков Ю.М., Гельфанд И.М. и др. Клинический случай успешного применения ниволумаба в лечении рецидивного диссеминированного рака носоглотки. Опухоли головы и шеи 2019;9(2):99–104.

DOI: 10.17650/2222-1468-2019-9-2-99-104

## Successful treatment of recurrent metastatic nasopharyngeal carcinoma with nivolumab: a case report

Yu. M. Bychkov<sup>1</sup>, A. M. Mudunov<sup>2</sup>, I. M. Gelfand<sup>2</sup>, B. G. Pkheskhova<sup>2</sup>, O. D. Ryzhova<sup>2</sup>,  
A. A. Akhundov<sup>2</sup>, V. Z. Dobrokhotova<sup>3</sup>, M. N. Narimanov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Russian Scientific Center of Roentgenoradiology, Ministry of Health of Russia; 86 Profsoyuznaya St., Moscow 117997, Russia;

<sup>2</sup>N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

<sup>3</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; Bld. 4, 2 Bol'shaya Pirogovskaya St., Moscow 119991, Russia

**The study objective** is to report a case of successful treatment of disseminated nasopharyngeal carcinoma with nivolumab.

**Materials and methods.** A 22-year-old male patient was admitted to N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology with a diagnosis of T3N3M1 stage IV nasopharyngeal carcinoma with bone metastasis. After a course of radical chemoradiotherapy, the patient was found to have cancer progression. Between September 2016 and July 2017, the patient received chemotherapy with 3 lines of drugs, but with no effect. We decided to initiate treatment with PD-1 inhibitors. The patient received nivolumab 3 mg/kg every 2 weeks between July 2017 and March 2018.

**Results.** Positron emission tomography (September 2018) demonstrated no increased uptake of [<sup>18</sup>F]-fluorodeoxyglucose in earlier identified cancer foci. Since September 2018, the patient has been in persistent remission without any therapy.

**Conclusion.** This case report demonstrates high efficacy of PD-1 inhibitors in the treatment of disseminated recurrent nasopharyngeal squamous cell carcinoma, resistant to standard radiotherapy and chemotherapy.

**Key words:** nasopharyngeal carcinoma, metastases, chemotherapy, nivolumab

**For citation:** Bychkov Yu. M., Mudunov A. M., Gelfand I. M. et al. Successful treatment of recurrent metastatic nasopharyngeal carcinoma with nivolumab: a case report. Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2019;9(2):99–104.

## Введение

Рак носоглотки — достаточно редко встречающаяся патология, доля которой в структуре опухолей головы и шеи составляет около 1 %. В России заболеваемость раком носоглотки мужчин в 2 раза выше, чем женщин (соответственно 0,18 и 0,09 % от общего числа пациентов с онкологическими заболеваниями). Чаще всего заболевают лица в возрасте от 40 до 60 лет. Основными факторами риска рака носоглотки считают курение, употребление алкоголя и инфицирование вирусом Эпштейна–Барр. Отмечено, что высокий уровень ДНК этого вируса в крови ассоциирован с большим объемом опухоли и, соответственно, с поздними стадиями опухолевого процесса и худшим прогнозом.

Ассоциированный с вирусом Эпштейна–Барр рак носоглотки является заболеванием, эндемичным для Юго-Восточной Азии, в частности Китая. В России высокая заболеваемость наблюдается на Северном Кавказе. Заболеваемость мужского населения Гонконга составляет около 20 случаев на 100 тыс. человек, в то время как в России этот показатель равняется 0,41 случая на 100 тыс. человек. Во всем мире ежегодно регистрируется приблизительно 80 тыс. новых случаев рака носоглотки и более 50 тыс. вызванных им летальных исходов [1].

Всемирная организация здравоохранения выделяет 3 основных типа рака носоглотки: ороговевающая плоскоклеточная карцинома, неороговевающая плоскоклеточная карцинома и недифференцированная или низкодифференцированная плоскоклеточная карцинома (этот тип включает лимфоэпителиому и анапластические опухоли). Согласно данным исследований неороговевающий тип рака чаще всего связан с инфицированием вирусом Эпштейна–Барр и характеризуется лучшим прогнозом, тогда как пациенты с низкодифференцированными и недифференцированными опухолями имеют худший прогноз.

Несмотря на широкие возможности современных методов диагностики, большинство пациентов обращаются к врачу, когда опухоль уже перешла на стадию местного распространения. Кроме того, для рака носоглотки характерно довольно раннее регионарное метастазирование, зарегистрированное примерно у 80 % пациентов. Около 15 % пациентов на этапе постановки диагноза имеют и отдаленные метастазы, что значительно ухудшает прогноз. Так, 5-летняя выживаемость у пациентов с I и II стадиями составляет 70–80 %, при стадиях III, IVa и IVb этот показатель падает до 30–40 %, и лишь 10 % пациентов со стадией IVc, т. е. с отдаленными метастазами, переживают 5-летний рубеж [2–4].

Близкое расположение жизненно важных анатомических структур и быстрое распространение опухоли по ним ограничивает возможности хирургического лечения рака носоглотки. Согласно современным

рекомендациям основной метод лечения — конкурентная химиолучевая терапия по радикальной схеме; применяют также различные комбинации лучевой терапии с индукционной и/или адъювантной химиотерапией. Препаратами 1-й линии при раке носоглотки считаются препараты платины в комбинации с таксанами и 5-фторурацилом, 2-й линии — гемцитабин, цетуксимаб, метотрексат. Однако такое лечение бывает низкоэффективным и часто не позволяет добиться выраженного клинического ответа при диссеминированных и рецидивирующих формах заболевания. Кроме того, данные препараты имеют довольно серьезные побочные эффекты [5].

Не так давно стал известен феномен ускользания опухоли от иммунного ответа, который объясняют способностью опухолевой клетки продуцировать на своей поверхности лиганды программируемой клеточной смерти (programmed cell death ligand) PD-L1, PD-L2, которые ингибируют действие рецепторов программируемой клеточной смерти (PD-1) на поверхности активированных Т-лимфоцитов. Это приводит к подавлению иммунного ответа, апоптозу иммунных клеток и делает опухолевую клетку «невидимой» для иммунной системы [6–10].

Эффективность иммунотерапии в лечении резистентного к действию препаратов платины рецидивного рака головы и шеи продемонстрирована в клиническом исследовании III фазы (CheckMate 141), в котором оценивалась возможность применения ниволумаба (ингибитора PD-1) у 361 пациента с рецидивами плоскоклеточного рака головы и шеи, выявленными в течение 6 мес после окончания лечения, в том числе после терапии препаратами платины. Пациенты 1-й группы ( $n = 240$ ; 66,5 %) получали ниволумаб (3 мг/кг каждые 2 нед), пациенты 2-й группы ( $n = 121$ ; 33,5 %) — стандартную монотерапию по выбору исследователя: метотрексатом (40–60 мг/м<sup>2</sup>), доцетакселом (30–40 мг/м<sup>2</sup>) или цетуксимабом (1-я доза 400 мг/м<sup>2</sup>, затем 250 мг/м<sup>2</sup>). Прием препаратов продолжался до возникновения выраженных токсических реакций либо до решения исследователя прекратить лечение. Средняя длительность лечения составила 1,9 мес в каждой группе. На момент проведения анализа 41 (17,4 %) пациент все еще получал ниволумаб, а 3 (2,7 %) пациента — стандартную терапию. Медиана общей выживаемости в группе пациентов, принимавших ниволумаб, составила 7,5 мес, а в группе стандартной терапии — 5,1 мес. Медиана выживаемости без прогрессирования в группе ниволумаба составила 2 мес (95 % доверительный интервал (ДИ) 1,9–2,1 мес), а в группе стандартной терапии — 2,3 мес (95 % ДИ 1,9–3,1 мес). Ответ опухоли на лечение наблюдался у 13,3 % (95 % ДИ 9,3–18,3 %) пациентов, получавших ниволумаб: зарегистрировано 6 случаев полного и 26 случаев частичного ответа. В группе стандартной терапии ответ опухоли на лечение

наблюдался в 5,8 % (95 % ДИ 2,4–11,6 %) случаев, включая 1 случай полного ответа и 6 случаев частичного. При этом у пациентов, получающих иммунотерапию, была ниже, чем при применении стандартных режимов терапии, частота развития выраженных токсических реакций (соответственно 53,8 и 59,5 %) и остальных побочных эффектов (85,6 и 94,6 %) [5].

Представляем клинический случай, демонстрирующий эффективность регуляторов иммунного ответа в лечении диссеминированного плоскоклеточного рака носоглотки.

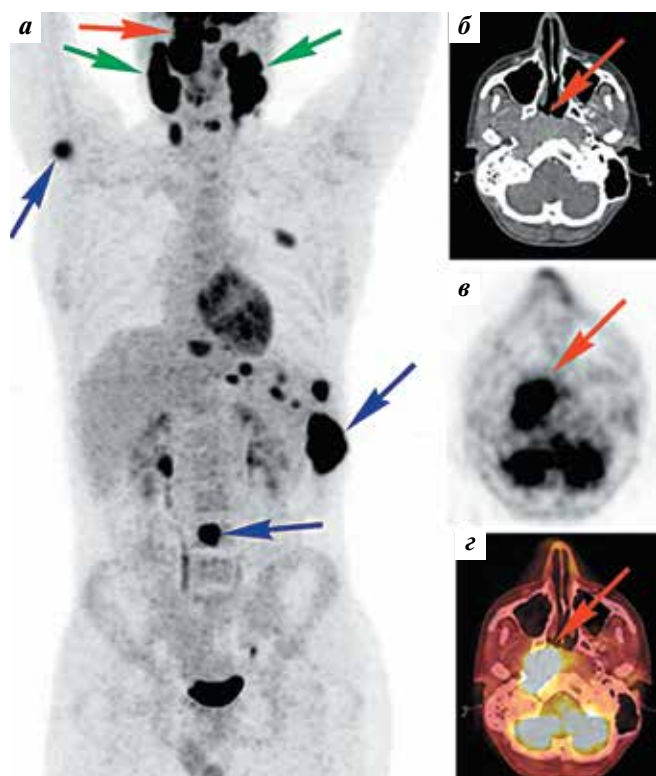
### Клиническое наблюдение

**Пациент Ч.,** 22 лет, в декабре 2015 г. обратился в клинику с диагнозом: рак носоглотки с метастазами в кости (Т3N3M1, IV стадия). Выполнена биопсия шей-

ного лимфатического узла (ЛУ). Гистологическое заключение: метастаз рака солидного строения. Иммуногистохимическое заключение: картина плоскоклеточного неороговевающего назофарингеального рака.

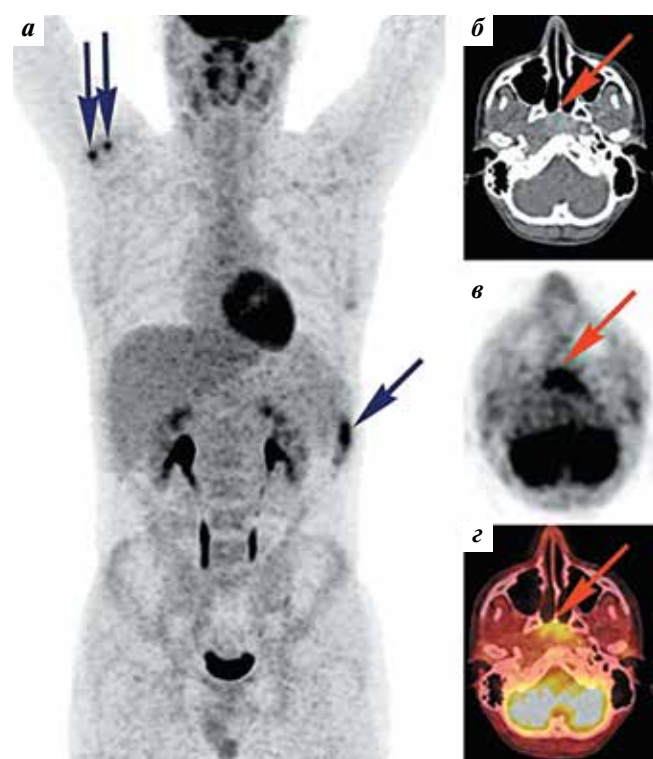
При позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), в декабре 2015 г. выявлены очаги патологического накопления  $^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкозы в носоглотке, в ретрофарингеальных, шейных ЛУ, плевре слева, паракостальных тканях и костях, в том числе в клювовидном отростке правой лопатки (рис. 1).

Инфицированность вирусом Эпштейна–Барр не оценивали в связи с техническими сложностями и необходимостью быстрого начала лечения. На 1-м этапе провели

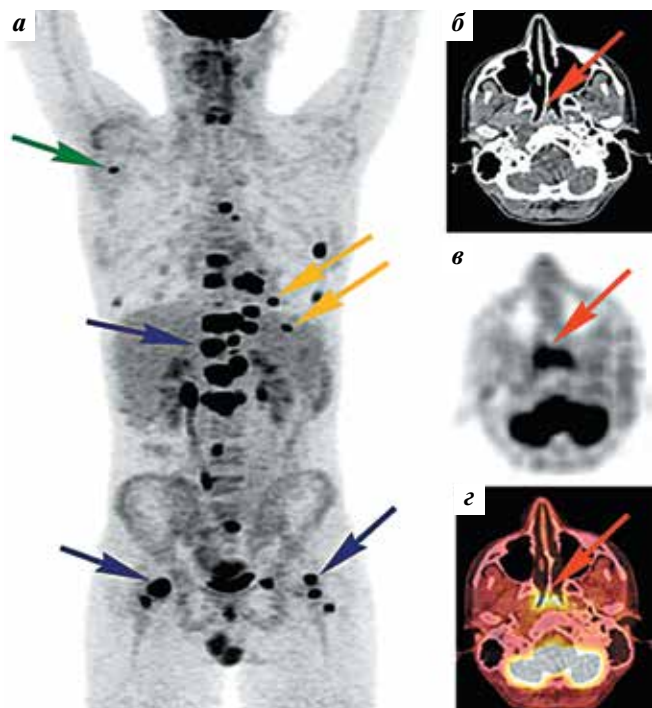


**Рис. 1.** Пациент Ч. Результаты обследования до лечения: а – позитронная эмиссионная томография (ПЭТ), проекция максимальной интенсивности (maximum intensity projection), фронтальная плоскость. Очаги патологического накопления  $^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкозы в ретрофарингеальных, шейных лимфатических узлах (зеленые стрелки), в плевре слева, в костях и паракостальных тканях (синие стрелки); б–г – аксиальные срезы опухоли в носоглотке (красные стрелки); б – компьютерная томография с внутривенным контрастированием; в – ПЭТ; г – ПЭТ, совмещенная с компьютерной томографией

**Fig. 1.** Patient examination results before treatment: а – positron emission tomography (PET) maximum intensity projection image, frontal plane. Focal  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose uptake in the retropharyngeal and cervical lymph nodes (green arrows), in the pleura on the left, bones, and paracostal tissues (blue arrows); б–г – axial sections of the tumor in the nasopharynx (red arrows); б – contrast enhanced computed tomography (CT) scan; в – PET scan; г – PET/CT scan



**Рис. 2.** Пациент Ч. Состояние после 6 курсов химиотерапии цисплатином и доцетакселом, терапии бисфосфонатами: а – позитронная эмиссионная томография (ПЭТ), проекция максимальной интенсивности (maximum intensity projection), фронтальная плоскость. Значительное уменьшение размеров очагов и уровня патологического накопления  $^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкозы в регионарных лимфатических узлах, костях и паракостальных мягких тканях (синие стрелки), свидетельствующее о снижении метаболической активности метастазов; б–г – аксиальные срезы опухоли в носоглотке (красные стрелки), положительная динамика: б – компьютерная томография с внутривенным контрастированием; в – ПЭТ; г – ПЭТ, совмещенная с компьютерной томографией **Fig. 2.** Patient examination results after 6 courses of chemotherapy with cisplatin and docetaxel plus bisphosphonate therapy: а – positron emission tomography (PET) maximum intensity projection image, frontal plane. Significant reduction of accumulation of  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose in regional lymph nodes, bones, and paracostal soft tissues (blue arrows), indicating decreased metabolic activity of metastases; б–г – axial sections of the tumor in the nasopharynx (red arrows), positive dynamics: б – contrast enhanced computed tomography (CT) scan; в – PET scan; г – PET/CT scan



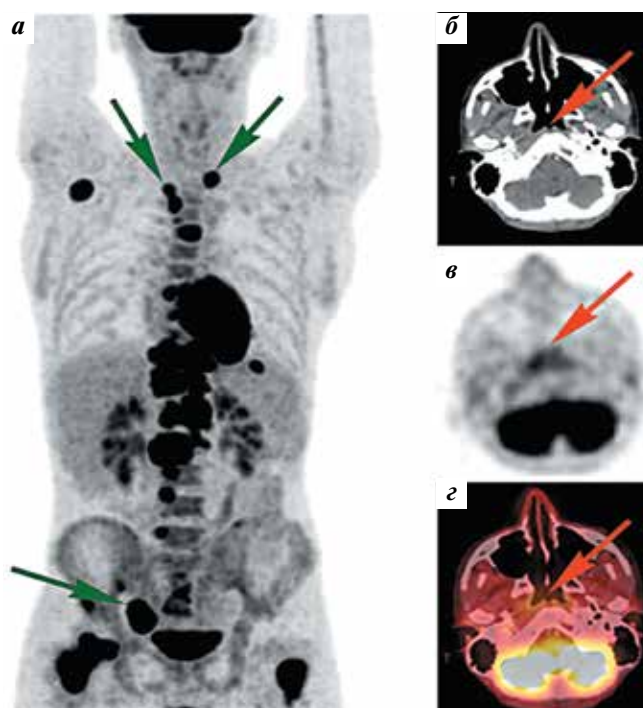
**Рис. 3.** Пациент 4. Состояние после дистанционной лучевой терапии (облучения опухоли носоглотки, регионарных лимфатических узлов): а – позитронная эмиссионная томография (ПЭТ), проекция максимальной интенсивности (maximum intensity projection), фронтальная плоскость. Появление новых очагов патологического накопления радиофармпрепарата в костях (синие стрелки), шейных и правом подмышечном лимфатических узлах (зеленая стрелка), паравerteбральных мягких тканях и плевре слева (желтые стрелки), оболочках спинного мозга в грудном и поясничном отделах. В ранее выявленных очагах – положительная динамика; б–г – аксиальные срезы опухоли в носоглотке (красные стрелки), дальнейшая положительная динамика: б – компьютерная томография с внутривенным контрастированием; в – ПЭТ; г – ПЭТ, совмещенная с компьютерной томографией

**Fig. 3.** Patient examination results after external beam radiotherapy (for the nasopharyngeal tumor and regional lymph nodes): а – positron emission tomography (PET) maximum intensity projection image, frontal plane. New hypermetabolic lesions in the bones (blue arrows), cervical lymph nodes and right axillary lymph node (green arrow), paravertebral soft tissues, pleura on the left (yellow arrows), and spinal meninges in the thoracic and lumbar regions. Positive dynamics in the lesions identified earlier; б–г – axial sections of the tumor in the nasopharynx (red arrows), further positive dynamics: б – contrast enhanced computed tomography (CT) scan; в – PET scan; г – PET/CT scan

индукционную химиотерапию препаратами платины с добавлением бисфосфонатов. С декабря 2015 г. по апрель 2016 г. пациент прошел 6 курсов химиотерапии по схеме: цисплатин (75 мг/м<sup>2</sup>) + доцетаксел (75 мг/м<sup>2</sup>). Терапия бисфосфонатами длилась до апреля 2016 г.

На фоне химиотерапии в апреле 2016 г. по данным контрольной ПЭТ/КТ зарегистрировано уменьшение первичного очага и регионарных метастазов более чем на 75 % (см. рис. 2).

На 2-м этапе согласно клиническим рекомендациям проведена радикальная лучевая терапия. С мая по июль 2016 г. осуществляли дистанционное облучение зоны первичной опухоли носоглотки, зон регионарного метаста-



**Рис. 4.** Пациент 4. Состояние после полихимиотерапии (5 курсов по схеме карбоплатин + гемцитабин + цетуксимаб и 4 курсов по схеме паклитаксел + винорелбин): а – позитронная эмиссионная томография (ПЭТ), проекция максимальной интенсивности (maximum intensity projection), фронтальная плоскость. Увеличение ранее выявленных очагов патологического накопления радиофармпрепарата и появление новых в надключичных лимфатических узлах и лимфатических узлах средостения, наружном подвздошном лимфатическом узле справа (зеленые стрелки), паравerteбральных тканях, оболочках спинного мозга; б–г – аксиальные срезы на уровне носоглотки (красные стрелки), без отрицательной динамики: б – компьютерная томография с внутривенным контрастированием; в – ПЭТ; г – ПЭТ, совмещенная с компьютерной томографией

**Fig. 4.** Patient examination results after polychemotherapy (5 courses of carboplatin + gemcitabine + cetuximab and 4 courses of paclitaxel + vinorelbine): а – positron emission tomography (PET) maximum intensity projection image, frontal plane. Increase of the earlier detected lesions of focal [18F]-fluorodeoxyglucose uptake and emergence of new lesions in the supraclavicular lymph nodes and mediastinal lymph nodes, right external iliac lymph node (green arrows), paravertebral tissues, and spinal meninges; б–г – axial sections at the level of nasopharynx (red arrows), no negative dynamics: б – contrast enhanced computed tomography (CT) scan; в – PET scan; г – PET/CT scan

зирования с обеих сторон, ретрофарингеальных ЛУ, метастаза в области клювовидного отростка правой лопатки и X ребра слева.

В сентябре 2016 г. при контрольной ПЭТ/КТ выявлено прогрессирование заболевания: рост опухоли носоглотки и метастазов в ЛУ шеи, появление метастазов в плевре и коже волосистой части головы (рис. 3).

В связи с прогрессированием опухолевого процесса и хорошим первичным ответом опухоли на 1-ю линию химиотерапии было принято решение о проведении 2-й линии адъювантной химиотерапии. С сентября 2016 г. по февраль 2017 г. пациент прошел 5 курсов полихимиотерапии по схеме: карбоплатин (AUC 6) + гемцитабин



**Рис. 5.** Пациент Ч. Состояние после терапии ниволумабом: а – позитронная эмиссионная томография (ПЭТ), проекция максимальной интенсивности (maximum intensity projection), фронтальная плоскость. Появление очага повышенного накопления  $^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкозы книзу от рога подъязычной кости слева (желтая стрелка). Полный регресс метастазов в кости. Сохраняются очаги низкого накопления радиофармпрепарата в лимфатических узлах шеи (больше справа); б–г – аксиальные срезы на уровне носоглотки (красные стрелки), без отрицательной динамики; б – компьютерная томография с внутривенным контрастированием; в – ПЭТ; г – ПЭТ, совмещенная с компьютерной томографией

**Fig. 5.** Patient examination results after therapy with nivolumab: a – positron emission tomography (PET) maximum intensity projection image, frontal plane. New hypermetabolic lesion below the horn of the hyoid bone on the left (yellow arrow). Complete regression of bone metastases. There are still several lesions with lower metabolic activity in cervical lymph nodes (mainly on the right); б–г – axial sections at the level of nasopharynx (red arrows), no negative dynamics; б – contrast enhanced computed tomography (CT) scan; в – PET scan; г – PET/CT scan

( $1000\text{ мг}/\text{м}^2$ ) + цетуксимаб ( $450\text{ мг}/\text{м}^2$  в 1-й день, далее  $250\text{ мг}/\text{м}^2$  еженедельно).

По данным контрольной ПЭТ/КТ в мае 2017 г. зарегистрирована отрицательная динамика – рост метастазов в шейных ЛУ. Было принято решение о продолжении химиотерапии. Проведено 4 курса полихимиотерапии по схеме: паклитаксел ( $175\text{ мг}/\text{м}^2$ ) + винорелбин ( $25\text{ мг}/\text{м}^2$ ).

В июле 2017 г. при контрольной ПЭТ/КТ отмечено прогрессирование опухолевого процесса – появление метастатических очагов в подмышечных областях, ЛУ средостения, паравerteбральных и лептоменингеальных ЛУ (см. рис. 4).

Ввиду отсутствия эффекта стандартных схем химиотерапии и прогрессирования процесса консилиум принял решение о назначении таргетной иммунотерапии ингибиторами PD-1. С июля по сентябрь 2017 г. было проведено 6 введений препарата ниволумаб в дозе  $3\text{ мг}/\text{кг}$  с интервалом в 2 нед.

В ходе контрольной ПЭТ/КТ в октябре 2017 г. выявлен полный регресс метастазов в костях, сохранение очагов гиперметаболической активности в носоглотке, яремных ЛУ (рис. 5). В связи с выраженным ответом опухоли терапия ниволумабом продолжена до апреля 2018 г.

По данным контрольной ПЭТ/КТ в мае 2018 г. установлено, что сохраняются очаги накопления  $^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкозы с низкой метаболической активностью в носоглотке и ЛУ шеи. Принято решение о динамическом наблюдении.

При контрольной ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкозой в сентябре 2018 г. активной опухолевой ткани не обнаружено. С сентября 2018 г. по настоящее время состояние пациента характеризуется как стойкая ремиссия при отсутствии какой-либо терапии.

### Заключение

Этот клинический случай демонстрирует высокую эффективность терапии диссеминированного плоскоклеточного рака носоглотки ингибиторами контрольных точек иммунного ответа.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R. et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015;136(5):E359–86. DOI: 10.1002/ijc.29210.
2. Pignon J.P., le Maître A., Maillard E., Bourhis J. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol* 2009;92(1):4–14. DOI: 10.1016/j.radonc.2009.04.014.
3. Cooper J.S., Pajak T.F., Forastiere A.A. et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2004;350(19):1937–44. DOI: 10.1056/NEJMoa032646.
4. Saloura V., Cohen E.E., Licitra L. et al. An open-label single-arm, phase II trial of zalutumumab, a human monoclonal anti-EGFR antibody, in patients with platinum-refractory squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Chemother Pharmacol* 2014;73(6):1227–39. DOI: 10.1007/s00280-014-2459-z.
5. Мудунов А.М., Нариманов М.Н., Сафаров Д.А. Новые возможности иммунотерапии в лечении распространенного рецидивного плоскоклеточного рака органов головы и шеи. *Опухоли головы и шеи* 2017;7(2):99–105. [Mudunov A.M., Narimanov M.N., Safarov D.A. New opportunities for immune therapy in patients with disseminated recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *Opukholi*

- golovy i shei = Head and Neck Tumors 2017;7(2):99–105. (In Russ.)).  
DOI: 10.17650/2222-1468-2017-7-2-99-105.
6. Ferris R.L. Immunology and immunotherapy of head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2015;33(29):3293–304. DOI: 10.1200/JCO.2015.61.1509.
7. Topalian S.L., Drake C.G., Pardoll D.M. Immune checkpoint blockade: a common denominator approach to cancer therapy. *Cancer Cell* 2015;27(4):450–61. DOI: 10.1016/j.ccell.2015.03.001.
8. Li J., Jie H.B., Lei Y. et al. PD-1/SHP-2 inhibits Tc1/Th1 phenotypic responses and the activation of T cells in the tumor microenvironment. *Cancer Res* 2015;75(3):508–18. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-1215.
9. Badoual C., Hans S., Merillon N. et al. PD-1-expressing tumor-infiltrating T cells are a favorable prognostic biomarker in HPV-associated head and neck cancer. *Cancer Res* 2013;73(1):128–38. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-2606.
10. Concha-Benavente F., Srivastava R.M., Trivedi S. et al. Identification of the cell-intrinsic and -extrinsic pathways downstream of EGFR and IFN $\gamma$  that induce PD-L1 expression in head and neck cancer. *Cancer Res* 2016;76(5):1031–43. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-15-2001.

#### Вклад авторов

Ю.М. Бычков: написание текста статьи;  
А.М. Мудунов: написание текста статьи;  
И.М. Гельфанд: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;  
Б.Г. Пхешхова: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;  
О.Д. Рыжова: интерпретация результатов позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией;  
А.А. Ахундов: обзор публикаций по теме статьи;  
В.З. Доброхотова: обзор публикаций по теме статьи;  
М.Н. Нариманов: обзор публикаций по теме статьи.

#### Authors' contributions

Yu.M. Bychkov: article writing;  
A.M. Mudunov: article writing;  
I.M. Gelfand: reviewing of publications of the article's theme, article writing;  
B.G. Pkheshkhova: reviewing of publications of the article's theme, article writing;  
O.D. Ryzhova: interpretation of the results of positron emission tomography combined with computed tomography;  
A.A. Akhundov: reviewing of publications of the article's theme,  
V.Z. Dobrokhotova: reviewing of publications of the article's theme,  
M.N. Narimanov: reviewing of publications of the article's theme.

#### ORCID авторов/ORCID of authors

Ю.М. Бычков/Yu.M. Bychkov: <https://orcid.org/0000-0002-0309-639X>  
А.М. Мудунов/A.M. Mudunov: <https://orcid.org/0000-0003-1255-5700>  
И.М. Гельфанд/I.M. Gelfand: <https://orcid.org/0000-0002-4496-6128>  
Б.Г. Пхешхова/B.G. Pkheshkhova: <https://orcid.org/0000-0003-1448-1733>  
О.Д. Рыжова/O.D. Ryzhova: <https://orcid.org/0000-0002-8483-0081>  
А.А. Ахундов/A.A. Akhundov: <https://orcid.org/0000-0002-9543-990X>  
В.З. Доброхотова/V.Z. Dobrokhotova: <https://orcid.org/0000-0001-5889-392X>  
М.Н. Нариманов/M.N. Narimanov: <https://orcid.org/0000-0003-1806-8401>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.  
**Financing.** The study was performed without external funding.

**Информированное согласие.** Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.  
**Informed consent.** The patient gave written informed consent to the publication of his data.

**Статья поступила:** 16.04.2019. **Принята к публикации:** 10.06.2019.  
**Article received:** 16.04.2019. **Accepted for publication:** 10.06.2019.