

Влияние результатов международных исследований на выбор лечебной тактики при нерезектабельных формах плоскоклеточного рака головы и шеи

Л.В. Болотина¹, Т.И. Дешкина¹, А.Л. Корниецкая¹, С.А. Кравцов², Т.В. Устинова¹, А.А. Пайчадзе¹,
А.Д. Каприн¹, А.А. Феденко¹

¹Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3;

²ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница №1 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 105005 Москва, ул. Бауманская, 17/1

Контакты: Лариса Владимировна Болотина lbolotina@yandex.ru

Результаты исследований оказывают прямое влияние на клиническую практику. Основными критериями эффективности тех или иных методов лечения остаются увеличение общей продолжительности жизни и улучшение ее качества. При лечении распространенных форм плоскоклеточного рака органов головы и шеи может использоваться индукционная химиотерапия, в том числе препаратами платины предпочтительно в комбинации с цетуксимабом. В дальнейшем должны назначаться иммуноонкологические препараты. В перспективе в 1-й линии терапии возможна замена цетуксимаба на пембролизумаб или монотерапия пембролизумабом, что позволяет повысить эффективность лечения и снизить его токсичность. В статье представлены 3 клинических наблюдения, демонстрирующие возможность внедрения результатов клинических исследований в практику.

Ключевые слова: плоскоклеточный рак головы и шеи, платиносодержащая химиотерапия, иммуноонкологические препараты, ниволумаб, пембролизумаб, лекарственная терапия 1-й линии, экспрессия PD-L1

Для цитирования: Болотина Л.В., Дешкина Т.И., Корниецкая А.Л. и др. Влияние результатов международных исследований на выбор лечебной тактики при нерезектабельных формах плоскоклеточного рака головы и шеи. Опухоли головы и шеи 2020;10(2):10–21.

DOI: 10.17650/2222-1468-2020-10-2-10-21



Influence of the results of international studies on the choice of treatment tactics for unresectable forms of squamous cell carcinoma of the head and neck

L. V. Bolotina¹, T. I. Deshkina¹, A. L. Kornietskaya¹, S. A. Kravtsov², T. V. Ustinova¹,
A. A. Paychadze¹, A. D. Kaprin¹, A. A. Fedenko¹

¹P.A. Hertzen Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinsky Dr., Moscow 125284, Russia;

²City Clinical Hospital No. 1, Moscow Healthcare Department; 17/1 Baumanskaya St., Moscow 105005, Russia

The results of the clinical studies have a direct impact on clinical practice. The main criteria for the effectiveness of treatment method are increasing the overall life expectancy and improving its quality. In the treatment of common forms of squamous cell carcinoma of the head and neck, induction chemotherapy can be used, including platinum drugs, preferably in combination with cetuximab. Next immuno-oncological drugs should be prescribed. In the future, in the 1st line of therapy, it is possible to replace cetuximab with pembrolizumab or monotherapy with pembrolizumab, which allows to increase the effectiveness of treatment and reduce its toxicity. The article presents 3 clinical observations that demonstrate the possibility of integration the results of clinical research in practice.

Key words: squamous cell carcinoma of the head and neck, platinum-based chemotherapy, immuno-oncological drugs, nivolumab, pembrolizumab, 1st line drug therapy, PD-L1 expression

For citation: Bolotina L.V., Deshkina T.I., Kornietskaya A.L. et al. Influence of the results of international studies on the choice of treatment tactics for unresectable forms of squamous cell carcinoma of the head and neck. Opuholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2020;10(2):10–21. (In Russ.).

Введение

Наши представления об оптимальных вариантах лечебных стратегий при всех злокачественных новообразованиях базируются на результатах рандомизированных клинических исследований, которые дают возможность оценить рациональность использования тех или иных лекарственных средств в сравнении с существующими стандартами. В работах последних лет, так же как и на конференциях международного масштаба, не раз поднимался вопрос о том, какой именно показатель целесообразно рассматривать в качестве «золотого стандарта» критериев эффективности? В одной из статей, опубликованных в журнале *CancerWorld* в 2018 г., обсуждается неоднозначность показателей общей выживаемости (ОВ) и качества жизни как основных критериев эффективности инновационной терапии при принятии компетентными органами решения о регистрации новых противоопухолевых лекарственных средств [1]. В частности, автор статьи подчеркивает ограниченность выводов международных исследований: жесткие критерии отбора участников не позволяют в полной мере экстраполировать результаты на реальных пациентов в широкой клинической практике. Отмечено, что из имеющихся в настоящее время на рынке противоопухолевых лекарственных средств лишь 15 % вошли в широкий оборот, обеспечив достижение в исследованиях одной из вышеуказанных целей. В статье также ставится вопрос о необходимости совершенствования процесса регистрации лекарств. Одна из проблем заключается в том, что одобрение препарата и отмена его регистрации не соотносятся с фактом включения препарата в международные рекомендации. Например, бевацизумаб сначала был одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (U.S. Food and Drug Administration, FDA) для лечения метастатического рака молочной железы, а затем одобрение было отозвано, но препарат все еще включен в рекомендации Национальной объединенной онкологической сети США (National Comprehensive Cancer Network) [2]. Иногда же препараты одобряют при отрицательных результатах нескольких исследований, включавших большое число пациентов, и лишь положительных результатах единственного исследования с существенно меньшим числом участников. Так произошло с сунитинибом, одобренным FDA для адъювантного применения при раке почки, хотя исследователям удалось продемонстрировать лишь увеличение срока до прогрессирования, но не общей продолжительности жизни, к тому же при существенной токсичности [3]. Дополнительные сложности возникают и с оценкой ОВ в определенный момент времени. В ряде исследований четко прослеживается лишь тенденция к расхождению кривых выживаемости, однако в последующем лишь у небольшой части пациентов регистрируется долго-

срочный эффект с впечатляющей общей продолжительностью жизни. Еще одна проблема — токсичность ряда препаратов, характеризующихся высокой противоопухолевой активностью. К примеру, в исследовании *Volero-2* добавление эверолимуса к эксеместану удвояло выживаемость без прогрессирования при метастатическом раке молочной железы, однако в связи с развитием токсических реакций 25 % женщин прервали терапию, что могло повлиять на анализ общей продолжительности жизни [4]. Возможность использования в клинической практике такого рода препаратов с высоким риском развития непереносимых токсических реакций подвергается еще большему сомнению из-за наличия у части пациентов серьезной сопутствующей патологии.

Вероятно, некоторые из вышеприведенных соображений, а также выявление одинаковых мишеней при различных злокачественных новообразованиях стали поводом к проведению исследований с новой стратегией отбора больных. На международном конгрессе Американского общества клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology, ASCO) в 2018 г. особой наградой был отмечен новый подход, заложенный в 2012 г. и предписывающий разрабатывать протоколы клинических исследований, фокусируясь на анализе содержания биомаркеров в опухолевой ткани, а не на локализации первичной опухоли. Особенность данного подхода заключается в возможности ускоренного одобрения инновационных лекарственных средств. В связи с этим становится еще более важной абсолютная уверенность в том, что проведен правильный отбор пациентов для включения в исследование — без неоправданного риска для них. Авторы нового подхода также отмечают, что увеличение ОВ остается «золотым стандартом» первичной конечной точки клинических исследований, хотя возвращаются к мысли о том, что и возможность отсрочить прогрессирование болезни или добиться существенного уменьшения размеров опухоли на длительный период времени также является значимым результатом применения нового лечебного подхода.

Тем не менее исследования, в которых удается достичь именно увеличения ОВ, представляются наиболее важными для принятия решений об изменении существующей клинической практики. Все это абсолютно справедливо в отношении нерезектабельных форм плоскоклеточного рака головы и шеи (ПРГШ), при котором терапевтическое «окно» для эффективного применения противоопухолевых препаратов невелико, а своевременное и правильное использование режимов с доказанной эффективностью позволяет рассчитывать на максимальный эффект.

На каких же этапах могут использоваться лекарственные средства в лечении ПРГШ? Применение цитостатиков возможно уже в самом начале противоопухолевой терапии. Речь идет о местно-распространенных

первично нерезектабельных опухолях, при которых из локальных методов может быть предложена только лучевая терапия. Добавление к ней цитостатиков — химиолучевая терапия — рассматривается как основной вид лечения большинства пациентов. Однако некоторым пациентам до начала химиолучевой терапии может быть назначено несколько курсов индукционной химиотерапии (ИХТ), что повышает эффективность лечения, в первую очередь увеличивая ОВ. Традиционно как кандидаты для назначения ИХТ рассматривались исключительно пациенты с исходно нерезектабельными опухолями, имеющие при этом хороший функциональный статус (0–1) по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group, Восточная объединенная онкологическая группа), которым благодаря этому может быть предложена интенсивная (и токсичная) терапия. Эта категория пациентов может быть расширена за счет тех, кому при меньшей распространенности процесса первоначально предлагалась лишь оргауноносящая операция. Долгие годы не удавалось доказать оправданность подобной стратегии. Лишь в 2014 г. были опубликованы положительные результаты исследования эффективности ИХТ у пациентов с нерезектабельным местно-распространенным ПРГШ [5]. Введение в лечебный план ИХТ в режиме TRP (доцетаксел, цисплатин/карбоплатин, 5-фторурацил) привело к статистически значимому увеличению медианы ОВ и утверждению данного режима как единственного стандарта ИХТ. Медиана ОВ в основной группе составила 54,7 мес против 31,7 мес в группе сравнения (отношение рисков (ОР) 0,74, 95 % доверительный интервал 0,56–0,97, $p = 0,031$). Трехлетняя ОВ составила 57,5 и 46,5 % соответственно, что позволило достичь первичной конечной точки и убедительно подтвердить целесообразность последовательного лечения у отобранной группы пациентов. Важным результатом исследования стал вывод об отсутствии статистически значимых различий в объеме сопутствующей терапии между группами. Таким образом, на данном этапе можно сделать 2 основных промежуточных вывода:

1. Проведение ИХТ показано правильно отобранной группе больных местно-распространенным ПРГШ (при локализованном процессе — тем пациентам, у которых исходно может быть выполнена только оргауноносящая операция). ИХТ увеличивает частоту полного регресса опухоли (42,5 % против 28 %), медиану срока до прогрессирования (30,5 мес против 18 мес) и медиану ОВ.
2. TRP — единственный режим ИХТ, эффективность которого доказана.

Приведем клиническое наблюдение, иллюстрирующее данные заключения.

Клиническое наблюдение 1

Пациент Д., 1962 года рождения. Диагноз: рак ротоглотки слева, cT3N3M0, III стадия. По данным гисто-

логического исследования верифицирован плоскоклеточный ороговевающий рак слизистой оболочки ротоглотки. При иммуногистохимическом исследовании выявлена положительная реакция с антителами к p16.

При цитологическом исследовании лимфатического узла (ЛУ) шеи слева выявлены признаки метастаза плоскоклеточной карциномы. При исследовании ЛУ шеи справа обнаружены клетки крови, бесструктурные массы, лимфоидные элементы различной степени зрелости, рассеянные лейкоциты, голые ядра разрушенных клеток; опухолевые клетки не обнаружены (картина реактивной лимфоидной гиперплазии).

Анамнез. В сентябре 2019 г. появились жалобы на боли в горле при глотании. При фиброларингоскопии от 22.11.2019 носовые ходы свободны, раковины нормального строения, хоаны не сужены. Просвет носоглотки свободен. Слизистая оболочка носо-, рото-, гортаноглотки гладкая. Мягкое небо эластично. Задние небные дужки симметричны, нормального строения. Небные миндалины при ретроградном осмотре не изменены. Корень языка эластичен, подвижен, без явных признаков инфильтрации. Грушевидные синусы свободны с обеих сторон. Надгортанник обычной формы и размеров. Все элементы гортани сохранены, четко визуализируются. Обе половины гортани подвижны, голосовые складки полностью смыкаются при фонации. Подскладочный отдел свободен. Заключение: на доступных для осмотра участках носо-, рото-, гортаноглотки, гортани опухолевой патологии не выявлено.

При магнитно-резонансной томографии (МРТ) лицевого черепа с внутривенным контрастированием от 18.11.2019 выявлено увеличение всех миндалин глоточного кольца ($16 \times 10 \times 15$ мм с ровными контурами); структура миндалин однородная, кроме левой небной миндалины. Левая небная миндалина увеличена до 15×26 мм, неоднородной структуры, с неровными контурами, левая стенка глотки на этом уровне отечна, просвет деформирован. Ретрофарингеальный ЛУ слева размерами 16×11 мм. В верхней и средней трети шеи слева — увеличенные ЛУ, формирующие конгломерат неоднородной структуры размерами 31×57 мм. В нижней трети шеи слева — ЛУ однородной структуры диаметром 11 мм, расположенные цепочкой (рис. 1).

При ультразвуковом исследовании шеи, органов брюшной полости от 18.11.2019 по ходу сосудистого пучка шеи слева от подчелюстной области до надключичной визуализируются ЛУ гипоехогенной гетерогенной структуры размерами до 34×28 мм, по ходу сосудистого пучка шеи справа визуализируются расположенные цепочкой ЛУ сохранной структуры (максимальные размеры 31×11 мм, периферический слой не более 4 мм). В органах брюшной полости онкологической патологии не обнаружено. Заключение: эхографическая картина метастазов шейных ЛУ II–IV групп, суспензионные ЛУ шеи справа.

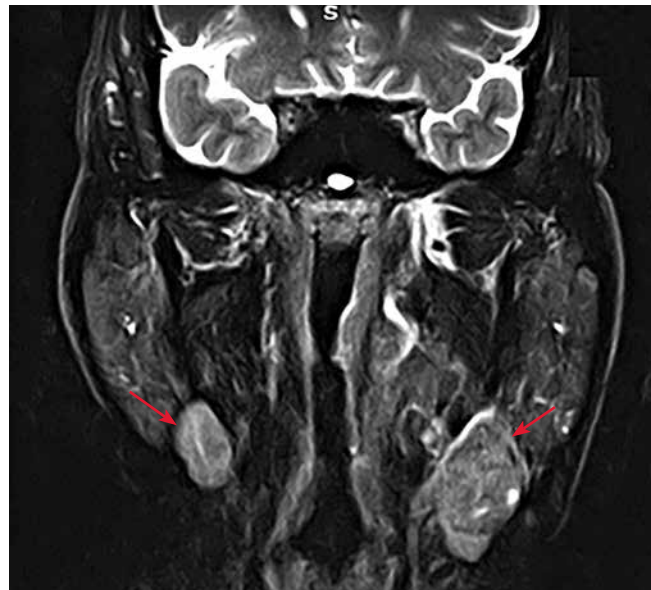
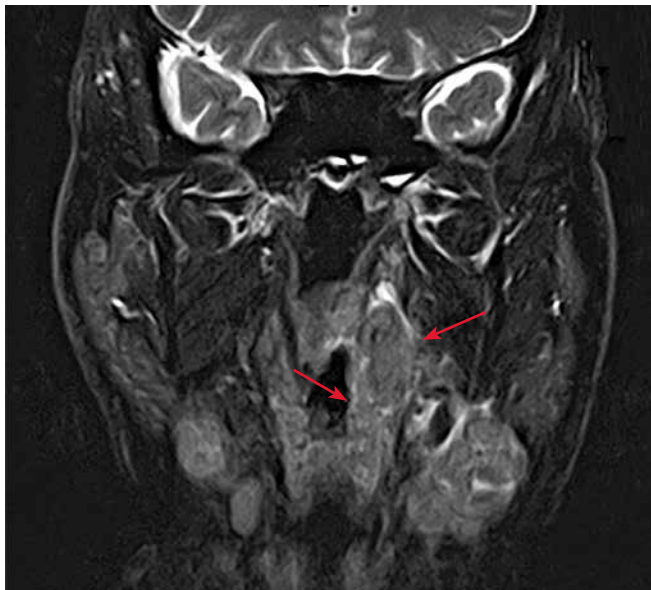


Рис. 1. Магнитно-резонансная томография пациента Д. до начала индукционной химиотерапии, фронтальные срезы. Первичный очаг и увеличенные лимфатические узлы (стрелки)

Fig. 1. Magnetic resonance imaging of patient Д. before induction chemotherapy, frontal sections. Primary focus and enlarged lymph nodes (arrows)

При компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки от 19.11.2019 онкологической патологии не выявлено.

По результатам позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ), совмещенной с КТ (04.12.2019), констатируется гиперметаболическая активность миндалин глоточного кольца (максимальный стандартизированный уровень накопления радиофармпрепарата 16,62) с деформацией левой стенки и сужением глотки. Высокая метаболическая активность конгломерата ЛУ шеи слева (максимальный стандартизированный уровень накопления 4,18), наиболее вероятен вторичный характер.

Ввиду местной распространенности опухолевого процесса и гистологической структуры опухоли с целью органосохраняющего лечения на 1-м его этапе рекомендовано проведение ИХТ в режиме TPF (цисплатин в дозе 75 мг/м² в 1-й день + доцетаксел в дозе 75 мг/м² в 1-й день + 5-фторурацил в дозе 1000 мг/м²/сут в 1–4-й дни). ИХТ проведена с 19.12.2019 по 03.02.2020.

При обследовании после завершения ИХТ наблюдалась положительная динамика — частичный регресс как первичного очага, так и конгломерата измененных ЛУ шеи. При МРТ лицевого черепа с внутривенным контрастированием от 10.02.2020 установлено, что левая небная миндалина не увеличена (8 × 13 мм, ранее 15 × 26 мм), неоднородной структуры, с неровными четкими контурами, левая стенка глотки на этом уровне отека, просвет деформирован, без очагового накопления контрастного вещества. Ретрофарингеальный ЛУ слева размерами 14 × 10 мм (ранее 17 × 15 мм) прилегает к внутренней сонной артерии. В верхней и средней третях шеи слева визуализируются увеличенные ЛУ Па и Pb групп, формирующие

конгломерат размерами до 9 × 24 мм (ранее 31 × 57 мм). В нижней трети шеи слева расположены цепочкой ЛУ Vb группы диаметром до 8 мм (ранее 11 мм), однородной структуры (рис. 2). При ультразвуковом исследовании шеи, брюшной полости от 11.02.2020 по ходу сосудов шеи слева определяется цепочка увеличенных ЛУ: в верхней трети — до 19 × 13 × 21 мм, в средней — до 11 × 6 × 9 мм, в нижней — до 11 × 7 × 12 мм (ранее 34 × 28 мм). В брюшной полости нет признаков очаговых образований.

Таким образом, высокая эффективность ИХТ позволила получить выраженный ответ на 1-м этапе лечения, а в последующем завершить комбинированное консервативное лечение.

Следующая клиническая ситуация, которая определяет показания к проведению лекарственной терапии при ПРГШ, — прогрессирование заболевания после локального лечения. В эту группу входят и те пациенты с обширным распространением опухоли и/или двусторонним вовлечением в процесс лимфоколлекторов, для которых невозможно исходно сформировать безопасные по объему поля облучения, а также немногочисленные пациенты с первично-метастатическим процессом (около 10 %). Среди тех, кто ранее прошел лечение с включением производных платины, необходимо выделить пациентов с платиночувствительными рецидивами. Принято считать, что рецидивы, возникшие через 6 мес и более после применения препаратов платины, должны быть отнесены к платиночувствительным, и для их лечения следует вновь использовать режимы на основе производных платины.

Для определения оптимального режима лекарственной терапии этой группы больных проведено множество

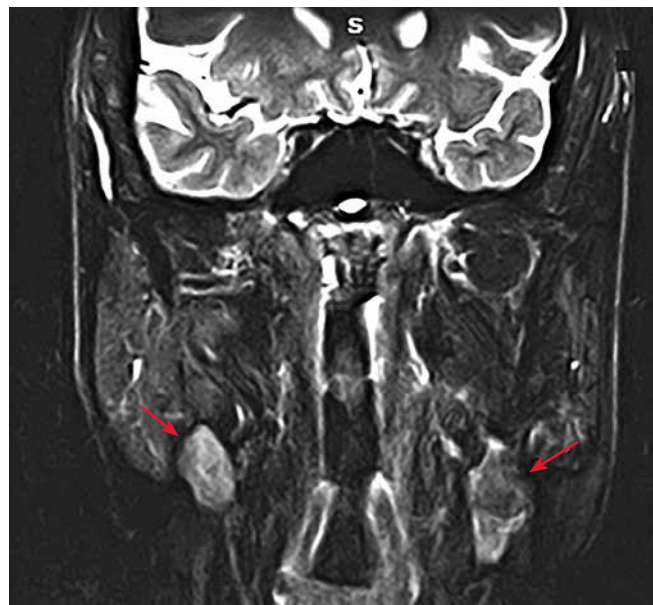
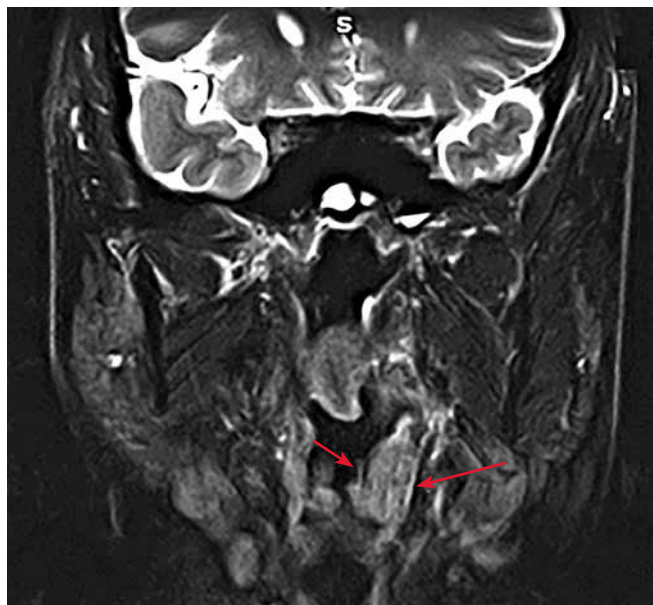


Рис. 2. Магнитно-резонансная томография пациента Д. после 3 курсов индукционной химиотерапии, фронтальные срезы. Уменьшение размеров первичного очага и измененных лимфатических узлов шеи (стрелки)

Fig. 2. Magnetic resonance imaging of patient Д. after 3 courses of induction chemotherapy, frontal sections. Reducing of the primary focus and enlarged neck lymph nodes (arrows)

исследований, которые, однако, не принесли оптимистичных результатов. Начало этим исследованиям было положено еще в 80-х годах прошлого столетия. Авторы изучали монорежимы терапии цитостатиками — метотрексатом, цисплатином, затем пытались повысить эффективность лечения путем использования комбинированных схем [6–9]. Однако медиана ОВ в этих исследованиях варьировала от 3,7 до 7,8 мес. Таким образом, ни один из изученных режимов не дал желаемого результата. Дальнейший поиск возобновился после появления препаратов таксанового ряда. Но проведенное в 2005 г. исследование М.К. Gibson и соавт. по сравнению эффективности 2 режимов терапии: цисплатином в сочетании с 5-фторурацилом и карбоплатином в сочетании с паклитакселом, хотя и позволило достичь 8-месячной медианы ОВ, но не выявило преимуществ одного режима перед другим (8,7 мес против 8,1 мес, $p = 0,49$) [10]. Серьезные надежды на возможность разработки эффективного режима лечения ПРГШ появились после проведения экспериментальных работ, продемонстрировавших синергизм цисплатина и цетуксимаба в отношении угнетения роста опухоли [11]. В серии экспериментов *in vivo* Z. Fan и соавт. сравнили степень уменьшения объема опухоли при использовании цетуксимаба, цисплатина, а также их комбинации. При применении только цетуксимаба или только цисплатина опухоль к 35-му дню терапии продолжала расти, в то время как введение цисплатина в сочетании с цетуксимабом ингибировало ее рост, который не возобновлялся в течение последующих 6 мес наблюдения за животными. На основании этих ре-

зультатов было организовано исследование III фазы EXTREME с участием пациентов с платиночувствительными рецидивами ПРГШ. Это исследование подтвердило возможность увеличения медианы ОВ при добавлении цетуксимаба к платиносодержащему режиму химиотерапии PF (цисплатин/карбоплатин + 5-фторурацил). Более высокая частота ответа на комбинированную терапию с добавлением таргетного препарата привела к статистически значимому увеличению показателей выживаемости: абсолютный прирост медианы ОВ составил 2,7 мес (ОР 0,8, $p = 0,04$), медианы выживаемости без прогрессирования — 2,3 мес (ОР 0,56, $p = 0,001$) [12]. Медиана ОВ в исследовательской группе (10,1 мес) стала на долгие годы ориентиром, с которым сравнивались все новые лечебные комбинации. Это заставило рассматривать режим EXTREME как наилучший вариант 1-й линии терапии платиночувствительных ПРГШ.

Проведенный в последующем дополнительный анализ результатов исследования продемонстрировал преимущество добавления цетуксимаба к химиотерапии как у пациентов с p16-положительными, так и p16-отрицательными опухолями, хотя при ассоциированных с вирусом папилломы человека (ВПЧ) опухолях показатели были ожидаемо лучше [13]. Следует отметить, что инфицирование ВПЧ не только определяет большую вероятность получения непосредственного ответа на лекарственное лечение, но и является предиктором увеличения общей и безрецидивной выживаемости. В исследовании, проведенном американскими авторами с использованием базы данных

программы SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results, «Наблюдение, эпидемиология и исходы»), были оценены показатели выживаемости 4930 пациентов с неметастатическим раком ротоглотки, прошедших лечение в 2013–2014 гг. Среди них 72,2 % имели ВПЧ-ассоциированные опухоли. Двухлетняя опухолеспецифическая смертность оказалась статистически значимо ниже в группе пациентов с инфицированием ВПЧ (4,8 % против 16,3 %, $p < 0,0001$) [14].

Однако неудобство 96-часовых введений 5-фторурацила (режим EXTREME) и высокая частота развития мукозита заставляли исследователей продолжать поиск альтернативных режимов платиносодержащей терапии для этой группы пациентов. Самой привлекательной с этой точки зрения оказалась схема TPE с заменой 5-фторурацила на доцетаксел. Рандомизированное исследование III фазы по прямому сравнению этих режимов, окончательные результаты которого были представлены в 2019 г. на конгрессе ASCO, продемонстрировало возможность снизить частоту развития мукозита, повысить комфортность лечения за счет исключения 96-часовых инфузий цитостатика и увеличить частоту объективного ответа до 46 %. Всего 4 курса терапии в исследуемом режиме (доцетаксел, цисплатин, цетуксимаб) обеспечили получение результатов, сопоставимых с результатами 6 курсов в режиме EXTREME: медиана ВДП составила 6,0 и 6,1 мес соответственно (ОР 0,88, $p = 0,17$), ОВ — 14,5 и 13,4 мес (ОР 0,87, $p = 0,15$). Через 3 года наблюдения оставались живы 20,1 % пациентов, проходивших терапию в исследуемом режиме, и только 12,3 % пациентов, проходивших терапию в режиме EXTREME [15]. Положительные результаты этого сравнительного исследования позволяют внедрить новый режим лечения в клиническую практику как оптимальную альтернативу существующему стандарту.

Для демонстрации высокой эффективности режима TPE приводим собственное клиническое наблюдение.

Клиническое наблюдение 2

Пациент М., 1973 года рождения. Диагноз: рак правой половины языка с распространением на дно полости рта, боковую стенку ротоглотки, сT4aN3M0, IV стадия. При гистологическом исследовании верифицирован плоскоклеточный неороговевающий рак. При цитологическом исследовании ЛУ шеи слева, справа и подчелюстного ЛУ слева выявлены признаки метастазов плоскоклеточного рака.

Анамнез. В июне 2019 г. появились жалобы на затруднения при артикуляции и приеме пищи, которые постепенно усиливались. В августе присоединились боли в правой половине полости рта. При МРТ лицевого черепа с внутривенным контрастированием 13.08.2019 в ротовой полости на фоне артефактов выявлен опухолевый инфильтрат с вовлечением передней и средней трети языка, более выраженным справа. Опухоль распространяется за срединную линию. Отмечается переход на мягкие ткани дна ротовой полости справа, с инфильтрацией подбородочно-язычной, подъязычно-язычной, челюстно-подъязычной мышц. Общие размеры опухоли $43 \times 29 \times 45$ мм. В левой подчелюстной области — измененный ЛУ неоднородной структуры размерами 25×21 мм. По ходу сосудисто-нервных пучков с обеих сторон визуализированы многочисленные ЛУ: слева в верхней трети — диаметром 13 мм, в средней трети — 25 мм, справа в верхней трети — 12 мм, в средней трети — группа ЛУ (в наибольшем измерении 24 мм). Заключение: опухоль языка и мягких тканей дна ротовой полости, множественные вторично измененные ЛУ (рис. 3).

С учетом обширной распространенности процесса с сентября по ноябрь 2019 г. проведено 4 курса лекарственной

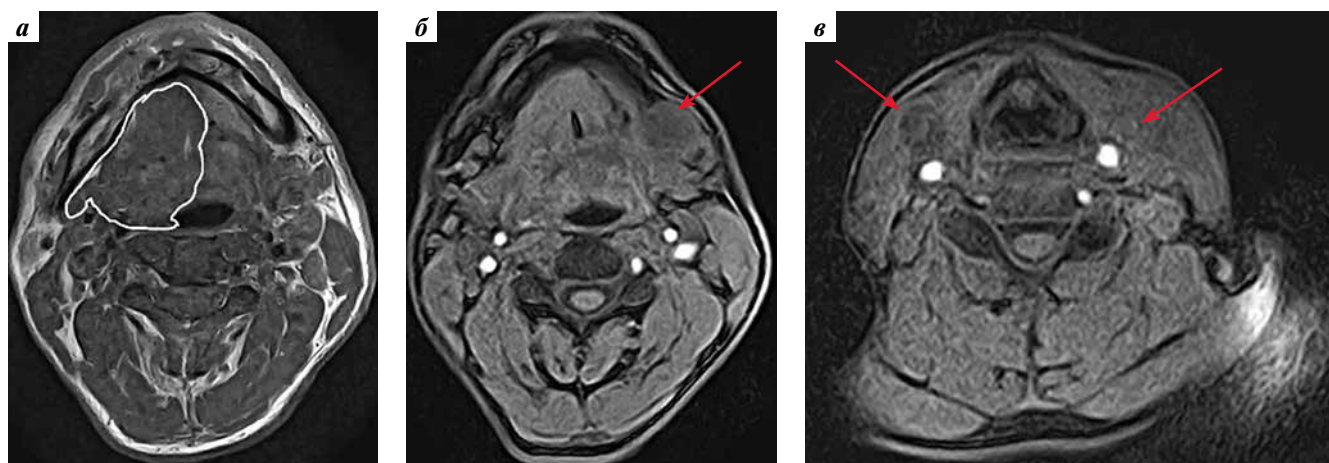


Рис. 3. Магнитно-резонансная томография пациента М. до начала лечения, горизонтальные срезы: а — первичная опухоль (контур); б — метастазы в подчелюстных лимфатических узлах слева (стрелка); в — метастазы в шейных лимфатических узлах справа и слева (стрелки)

Fig. 3. Magnetic resonance imaging of patient M. before treatment, horizontal sections: а — primary tumor (contour); б — metastases in submandibular lymph nodes on the left (arrow); в — metastases in cervical lymph nodes on the right and left (arrows)

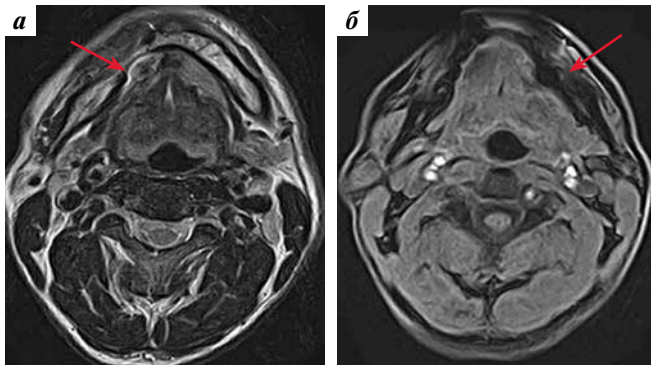


Рис. 4. Магнитно-резонансная томография пациента М. после 4 курсов терапии в режиме ТРЕ, горизонтальные срезы: а — регресс первичного очага; б — полная резорбция метастазов в подчелюстной области слева

Fig. 4. Magnetic resonance imaging of patient M. after 4 courses of therapy in TPE regimen, horizontal sections: a — regression of the primary focus; б — complete resorption of metastases in the submandibular region on the left

терапии в режиме ТРЕ (доцетаксел в дозе 75 мг/м^2 + цисплатин в дозе 75 мг/м^2 + цетуксимаб в дозе 400 мг/м^2 (нагрузочная доза), далее в дозе 250 мг/м^2 еженедельно). Через 12 нед лечения зафиксирована выраженная положительная динамика опухолевого процесса. При сравнении данных МРТ лицевого черепа с динамическим контрастным усилением от 03.12.2019 и 13.08.2019 установлено, что ранее выявленная объемная зона патологического накопления контрастного вещества в правых отделах средней трети языка с переходом на дно и частично корень языка не определяется. В области дна полости рта зон измененного сигнала не обнаружено (ранее была констатирована инвазия опухоли). Отмечено уменьшение размеров ранее выявленных измененных левых подчелюстных ЛУ до $15 \times 8 \text{ мм}$ (ранее $20 \times 25 \text{ мм}$) и исчезновение в них очагов некроза; справа на уровне средней трети шеи визуализирован единственный ЛУ размерами $17 \times 6 \text{ мм}$ неоднородной структуры (ранее были выявлены 2 ЛУ с некрозом размерами 16×16 и $11 \times 12 \text{ мм}$). Слева в средней трети шеи визуализированы ЛУ размерами 16×8 и $16 \times 19 \text{ мм}$ (ранее $33 \times 32 \text{ мм}$ с некрозом). Заключение: выраженная положительная динамика в состоянии измененных ЛУ шеи и подчелюстных зон. Убедительных опухолевых изменений в области языка не выявлено (рис. 4).

Для более точной трактовки характера изменений, выявленных при МРТ, 18.12.2019 выполнена ПЭТ-КТ, в ходе которой выявлена невысокая метаболическая активность радиофармпрепарата в области кончика языка и в единичных подчелюстных ЛУ слева, а также отсутствие признаков объемных образований и структурных изменений. Других очагов метаболической активности при исследовании с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой не обнаружено.

Представленное наблюдение ярко демонстрирует возможность достижения хороших результатов даже при очень обширном местном процессе в случае использования наиболее эффективных режимов терапии,

преимущество которых доказано в клинических исследованиях.

Более сложную проблему представляет лечение пациентов с платинорефрактерными рецидивами, возникающими на фоне платиносодержащей терапии или в течение 6 мес после нее. Все ведущие эксперты рассматривают включение этой категории пациентов в клинические исследования как предпочтительный вариант терапии после возникновения платинорефрактерных рецидивов. Однако число таких исследований в нашей стране крайне ограничено, что, конечно, актуализирует проблему выбора 2-й линии терапии в широкой клинической практике. До недавнего времени варианты 2-й линии терапии были ограничены применением ранее не использованных цитостатиков (доцетаксела, метотрексата) или цетуксимаба в случае неоптимального режима терапии 1-й линии. Сегодня мы можем предложить альтернативу группе пациентов с платинорефрактерными рецидивами. (К этой категории также должны быть отнесены и те, у кого рецидив возник на фоне химиолучевой терапии с радиомодификацией производными платины или в течение 6 мес после ее завершения.) Речь идет об использовании лекарственных препаратов особой группы, воздействующих на рецепторы сигналов программируемой клеточной смерти, расположенных на поверхности опухолевых и ряда иммунных клеток (PD-L1). Исходно идея применения иммуноонкологических препаратов при ПРГШ опиралась на два основных факта, которые позволяли предположить, что оно будет эффективным. Наиболее частой причиной ВПЧ-отрицательных опухолей считается курение, которое усугубляет мутационную нагрузку, что приводит к образованию большого числа неоантигенов. Высокая иммуногенность ВПЧ-ассоциированных опухолей обусловлена наличием вирусной инфекции. Дополнительная возможность подавления иммуносупрессивного микроокружения позволяет усиливать противоопухолевый эффект иммунных препаратов.

Эффективность иммунотерапии платинорефрактерного ПРГШ доказана в 2 ключевых исследованиях — CheckMate 141 [16] и Keynote 040 [17]. Необходимо сразу подчеркнуть, что, несмотря на кажущуюся схожесть популяций больных в этих исследованиях, имеются некоторые различия, которые, как оказалось позже, сыграли ключевую роль при статистическом анализе результатов в исследовании пембролизумаба. В обоих исследованиях принимали участие пациенты с нерезектабельным рецидивным или метастатическим ПРГШ; выборку пациентов не делили на группы по уровню экспрессии PD-L1, однако гистологические блоки должны были быть доступными для последующего анализа. Различия в выборках были связаны с возможностью включения в CheckMate пациентов ($n = 141$), у которых прогрессирование заболевания наблюдалось

на фоне платиносодержащей терапии или в течение 6 мес после нее. В отличие от этого в Keynote 040 участвовали только пациенты с прогрессированием через 3 мес и более после завершения терапии препаратами платины. Вероятно, сейчас мы могли бы отнести эти рецидивы к потенциально платиночувствительным. Еще одним существенным отличием было то, что в Keynote 040 участвовали пациенты, у которых объем предшествующей терапии была меньшим: только у 6 (1,2 %) из 495 пациентов она включала 3 или более линии (в CheckMate 141 таких пациентов было 72 (19,9 %) из 361). Группы сравнения в обоих исследованиях получали единообразную терапию по выбору исследователя — доцетаксел, метотрексат или цетуксимаб. Первичная цель также была одинаковой и подразумевала оценку ОВ. Однако в исследовании ниволумаба было продемонстрировано статистически значимое преимущество исследуемого режима, тогда как в исследовании пембролизумаба различия с результатами группы сравнения оказались статистически незначимыми. При этом у пациентов, в опухоли у которых выявлена экспрессия PD-L1 (combined positive score (CPS) >1), порог статистической значимости был достигнут. Последующий анализ позволил установить увеличение эффективности терапии пембролизумабом и преимущества его применения перед терапией цитостатиками или цетуксимабом при росте уровня экспрессии PD-L1. Так, при CPS >1 медиана ОВ на фоне монотерапии пембролизумабом составила 8,7 мес с абсолютным увеличением числа больных, проживших более 1 года, на 13 %, а при CPS >50 медиана ОВ возросла до 11,6 мес с абсолютным приростом числа проживших более 1 года до 21 %. Кроме того, авторы проанализировали влияние последующей терапии на ОВ, а также оценили вклад использования ингибиторов PD1 в лечение пациентов с ПРГШ. И оказалось, что медиана ОВ

пациентов группы контроля из исследования Keynote 040 без последующего лечения составила 4,5 мес, при любом последующем лечении, кроме терапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа, — 9,7 мес, при терапии иммуноонкологическими препаратами — 20,1 мес [17]. Таким образом, серьезная заслуга этого исследования состоит в том, что было установлено нарастание эффективности иммунотерапии ПРГШ в монорежиме при увеличении уровня экспрессии PD-L1. Это свидетельствует о важности использования данной группы препаратов на одном из этапов лечения. Результаты этих двух важнейших исследований позволили утвердить ниволумаб и пембролизумаб как препараты выбора для пациентов с отсутствием ответа на терапию препаратами платины.

В качестве иллюстрации приводим клинический случай эффективного применения иммуноонкологических препаратов.

Клиническое наблюдение 3

Больной К., 1966 года рождения. Диагноз: рак ротоглотки, уТхN3M0, p16-отрицательный.

Анамнез. В июне 2017 г. по поводу предполагаемой боковой кисты шеи слева (рис. 5) в отделении челюстно-лицевой хирургии проведена операция. При гистологическом исследовании высказано предположение о наличии плоскоклеточного рака. С учетом нерадикального характера первой операции 01.08.2017 выполнена расширенная лимфаденэктомия слева с резекцией мягких тканей шеи и внутренней яремной вены и реконструктивно-пластическим компонентом. При гистологическом исследовании верифицирован плоскоклеточный рак. Рекомендовано динамическое наблюдение, однако в онкологическом диспансере по месту жительства проведены 3 курса полихимиотерапии (карбоплатином в сочетании с 5-фторурацилом) из запланированных 6 (в связи с лейкопенией)



Рис. 5. Компьютерная томография пациента К. до выполнения расширенной лимфаденэктомии слева

Fig. 5. Computed tomography of patient K. before performing an extended lymphadenectomy on the left

и лучевая терапия (суммарная очаговая доза 50 Гр на шею и надключичную зону справа, 64 Гр на шею слева, 58 Гр на носо-, рото- и гортаноглотку). Лечение завершено в декабре 2017 г. Через 3 мес, в марте 2018 г., зафиксировано прогрессирование заболевания — метастатическое поражение ЛУ паратрахеальной области слева (рис. 6). Проведено удаление ЛУ и клетчатки паратрахеальной области слева 04.04.2018 и 3 курса полихимиотерапии цисплатином в сочетании с гемцитабином. В феврале 2019 г. зарегистрирована генерализация процесса — поражение ЛУ средостения (рис. 7). Пациент по собственной инициативе отдал материал на иммуногистохимическое исследование, в результате которого выявлена экспрессия PD-L1 более чем в 60 % клеток.

С учетом предшествующего использования препаратов платины пациенту назначена с 19.03.2019 терапия пембролизумабом в дозе 200 мг каждые 3 нед. При обследовании 12.04.2019 выявлен первичный очаг на левой боковой стенке ротоглотки, что могло быть «эффектом» иммунотерапии (рис. 7).

Пациент продолжает лечение по настоящее время, переносит хорошо, токсические реакции не наблюдались. Таким образом, длительность иммунотерапии пембролизумабом составляет 12 мес, обеспечивая длительный контроль над заболеванием (рис. 8).

Следующее исследование, меняющее взгляд на 1-ю линию терапии пациентов с нерезектабельным ПРГШ, — Keynote 048. Это уникальное исследование с довольно сложным дизайном, в котором поставлено несколько принципиально важных для клинической практики задач: определить возможность полной замены тяжелого режима 1-й линии химиотерапии с включением цетуксимаба (режима EXTREME) на монотерапию пембролизумабом в зависимости от уровня экспрессии лиганда PD-L1, а также оценить целесообразность замены цетуксимаба на пембролизумаб в данной лечебной схеме [18]. В исследование разрешалось включать пациентов независимо от наличия данных об уровне экспрессии PD-L1, однако образцы опухоли должны были быть доступными для анализа. ОВ последовательно

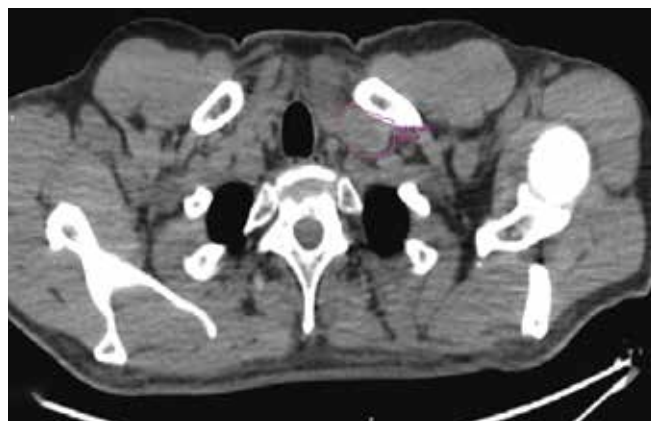
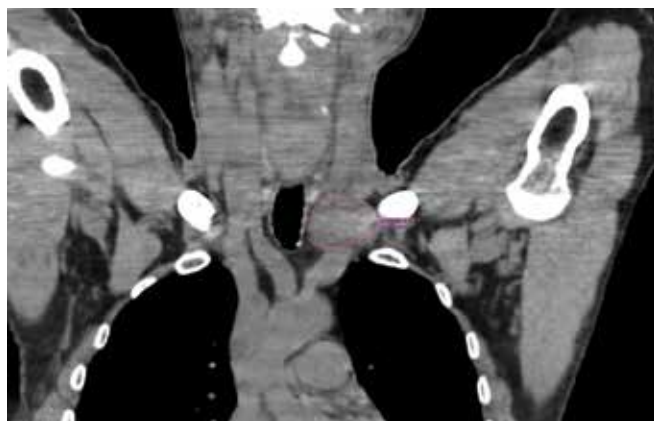


Рис. 6. Компьютерная томография пациента К. через 3 мес после лечения. Метастазы в лимфатических узлах паратрахеальной области слева
Fig. 6. Computed tomography of patient K. 3 months after treatment. Metastases in the lymph nodes of the left paratracheal region

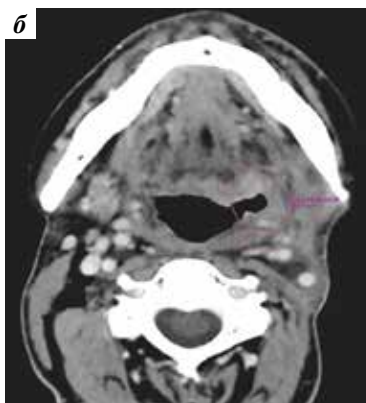


Рис. 7. Компьютерная томография пациента К.: а — генерализация процесса. Метастазы в лимфатических узлах средостения; б — на фоне терапии пембролизумабом. Первичный очаг на левой боковой стенке ротоглотки — «эффект» терапии
Fig. 7. Computed tomography of patient K: a — generalization of the process. Metastases in the mediastinal lymph nodes; б — during the pembrolizumab therapy. Primary focus on the left side wall of the oropharynx — “effect” of therapy

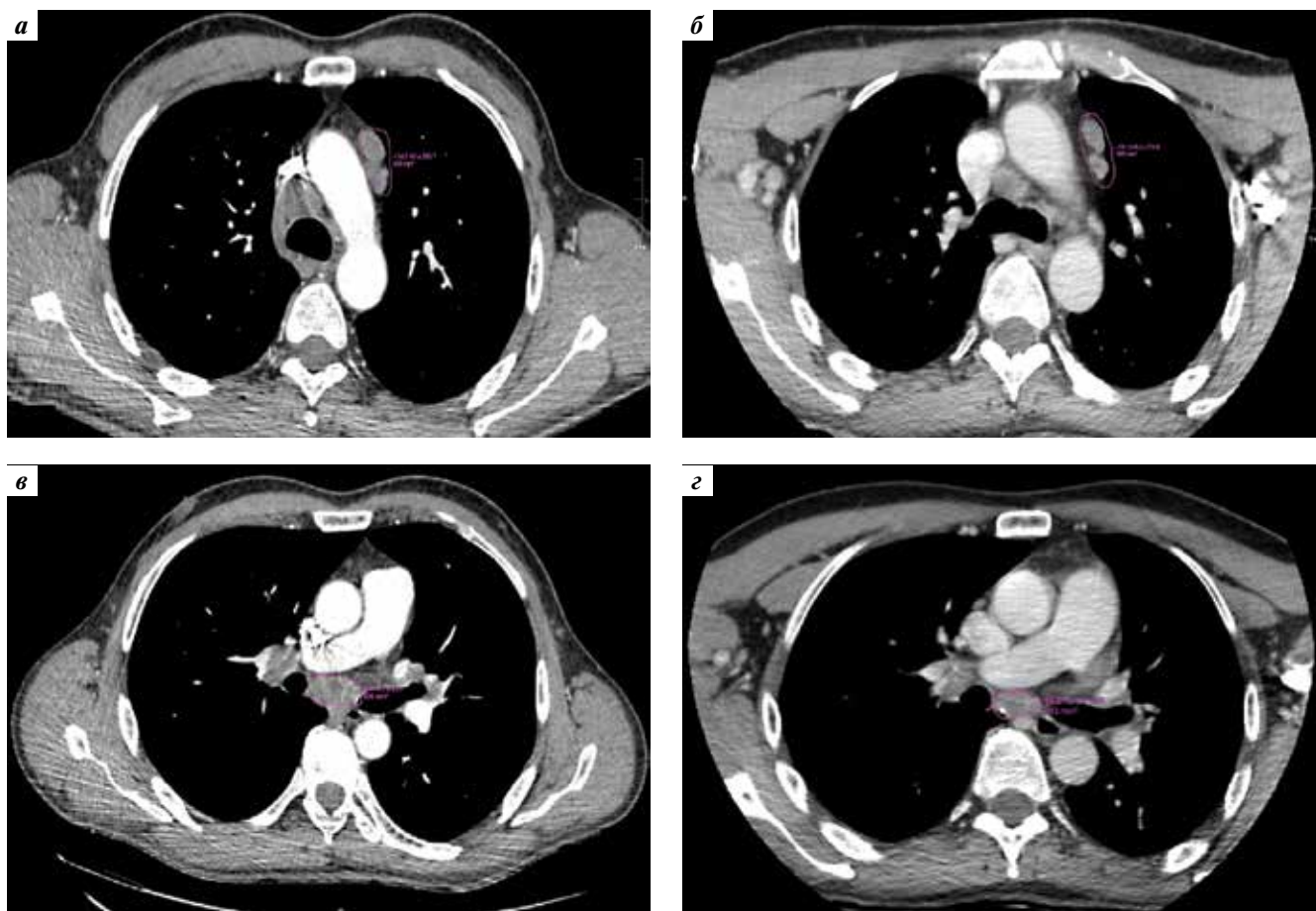


Рис. 8. Компьютерная томография пациента К. Динамика на фоне терапии пембролизумабом: уменьшение размеров лимфатических узлов в средостении: а, в – в мае 2019 г.; б, г – в январе 2020 г.

Fig. 8. Computed tomography of patient K. Dynamics during the pembrolizumab therapy: reduction of the lymph nodes in the mediastinum: а, в – in May 2019; б, г – in January 2020

изучалась в подгруппах пациентов с $CPS \geq 20$, $CPS \geq 1$ и в общей выборке. Первые результаты сравнения монотерапии пембролизумабом и режима EXTREME были доложены на конгрессе ESMO 2018. Статистически значимого увеличения ОБ удалось достичь в подгруппах с $CPS \geq 20$ и $CPS \geq 1$, но не в общей выборке. На конгрессе ASCO в 2019 г. были обнародованы результаты сравнения химиотерапии с включением пембролизумаба и аналогичного режима с включением цетуксимаба (EXTREME). Оказалось, что при замене цетуксимаба на пембролизумаб лучшие результаты получены как при $CPS \geq 20$, так и при $CPS \geq 1$, а главное – в общей выборке пациентов, проходивших терапию в исследуемом режиме. Однако некоторые вопросы остались без ответа. В частности, почему не наблюдалось статистически значимых различий в частоте объективного ответа и выживаемости без прогрессирования в группе монотерапии пембролизумабом и в группе комбинированной терапии? На фоне монотерапии пембролизумабом частота объективного ответа была ниже, чем на фоне химиотерапии с включением цетук-

симаба (16,9 % против 36 %), однако длительность ответа при терапии пембролизумабом была статистически значимо больше (22,6 мес против 4,5 мес). Этот факт важен для выбора варианта лечения, в особенности при наличии выраженных симптомов заболевания, когда достижение объективного ответа является одной из основных целей терапии. Химиотерапия с добавлением пембролизумаба обеспечила частоту объективного ответа, сопоставимую с таковой при использовании режима EXTREME, хотя длительность ответа при добавлении пембролизумаба оказалась больше. Таким образом, для пациентов с выраженными симптомами болезни комбинация химиотерапии с применением пембролизумаба может рассматриваться как оптимальный вариант 1-й линии лечения. Токсичность монотерапии оказалась ниже, чем токсичность режима EXTREME, но сопоставимой с токсичностью химиотерапии с включением цетуксимаба и пембролизумаба. Полученные результаты стали основанием для того, чтобы FDA одобрила применение пембролизумаба в сочетании с химиотерапией в качестве

1-й линии лечения больных рецидивным неоперабельным и метастатическим ПРГШ, что может поменять в ближайшем будущем клиническую практику и в нашей стране. В настоящее время нам, пожалуй, следует взять на заметку, что определение уровня экспрессии PD-L1 должно стать обязательным для всех больных ПРГШ, у которых невозможно проведение локального лечения.

Заключение

Итак, успехи, которых нам удастся достичь в лечении рецидивного неоперабельного и метастатического ПРГШ, опираются на данные хорошо спланированных рандомизированных исследований, убедительно доказавших возможность увеличения продолжительности жизни пациентов и улучшения ее качества.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Beishon M. Too high or too low? ESMO's clinical benefit scale fuels debate over approval thresholds. *CancerWorld* 2018;(81):5–11.
2. Breast Cancer. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Version 3.2019. P. 68.
3. Ravaud A., Motzer R.J., Pandha H.S. et al. Adjuvant sunitinib in high risk renal-cell carcinoma after nephrectomy. *N Engl J Med* 2016;375(23):417–27. DOI: 10.1056/NEJMoa1611406.
4. Baselga J., Campone M., Piccart M. et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012;366(6):520–9. DOI: 10.1056/NEJMoa1109653.
5. Ghi M.G., Paccagnella A., Ferrari D. et al. Concomitant chemoradiation (CRT) or cetuximab/RT (CET/RT) *versus* induction docetaxel/cisplatin/5-fluorouracil (TPF) followed by CRT or CET/RT in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of head and neck (LASCCHN). A randomized phase III factorial study (NCT01086826). *J Clin Oncol* 2014;32(15 Suppl):6004. DOI: 10.1200/jco.2014.32.15_suppl.6004.
6. Grose W.E., Lehane D.E., Dixon D.O. et al. Comparison of methotrexate and cisplatin for patients with advanced squamous cell carcinoma of the head and neck region: a southwest oncology group study. *Cancer Treat Rep* 1985;69(6):577–81.
7. Williams S.D., Velez-García E., Essessee I. et al. Chemotherapy for head and neck cancer: comparison of cisplatin + vinblastine + bleomycin *versus* methotrexate. *Cancer* 1986;57(1):18–23.
8. Forastiere A., Metch B., Schuller D.E. et al. Randomized comparison of cisplatin plus fluorouracil and carboplatin plus fluorouracil *versus* methotrexate in advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck. Southwest Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1992;10(8):1245–51. DOI: 10.1200/JCO.1992.10.8.1245.
9. Jacobs C., Lyman G., Velez-García E. et al. A phase III randomized study comparing cisplatin and fluorouracil as single agents and in combination for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 1992;10(2):257–63. DOI: 10.1200/JCO.1992.10.2.257.
10. Gibson M.K., Li Y., Murphy B. et al. Randomized phase III evaluation of cisplatin plus fluorouracil *versus* cisplatin plus paclitaxel in advanced head and neck cancer (E1395): an intergroup trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2005;23(15):3562–7. DOI: 10.1200/JCO.2005.01.057.
11. Fan Z., Baselga J., Masui H., Mendelsohn J. Antitumor effect of anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies plus cis-diamminedichloroplatinum on well established A431 cell xenografts. *Cancer Res* 1993;53(19):4637–42.
12. Vermorken J.B., Mesia R., Rivera F. et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2008;359:1116–27. DOI: 10.1056/NEJMoa0802656.
13. Vermorken J.B., Psyrri A., Mesia R. et al. Impact of tumor HPV status on outcome in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck receiving chemotherapy with or without cetuximab: retrospective analysis of the phase III EXTREME trial. *Ann Oncol* 2014;25(4):801–7. DOI: 10.1093/annonc/mdt574.
14. Fullerton Z.H., Butler S.S., Mahal B.A. et al. Short-term mortality risks among patients with oropharynx cancer by human papillomavirus status. *Cancer* 2020;126(7):1424–33. DOI: 10.1002/encr.32652.
15. Guigay J., Mesia R., Bourhis J. et al. TPEX extreme randomized trial: TPEX *versus* EXTREME regimen in 1 line recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2015;33(15 Suppl):TPS6087. DOI: 10.1200/jco.2015.33.15_suppl.tps6087.
16. Ferris R.L., Blumenschein G. Jr, Fayettee 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.
17. Cohen E.E.W., Harrington K.J., Tournear C.L. 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.
18. Rischin D., Harrington K.J., Greil R. et al. Protocol-specified final analysis of the phase 3 KEYNOTE-048 trial of pembrolizumab (pembro) as first-line therapy for recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma (R/M HNSCC). *J Clin Oncol* 2019;37(suppl):6000.

Вклад авторов

Л.В. Болотина: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;
Т.И. Дешкина: проведение лекарственной терапии, описание клинического наблюдения;
А.Л. Корниенская: описание клинического наблюдения;
С.А. Кравцов: выполнение операций, описание клинического наблюдения, редактирование иллюстраций;
Т.В. Устинова, А.А. Пайчадзе: сбор данных для анализа;
А.Д. Каприн, А.А. Феденко: анализ полученных данных.

Authors' contributions

L.V. Bolotina: reviewing of publications on the article's theme, article writing;

T.I. Deshkina: conducting drug therapy, case review;

A.L. Kornetskaya: case review;

S.A. Kravtsov: performing operations, case review, editing illustrations;

T.V. Ustinova, A.A. Paychadze: obtaining data for analysis;

A.D. Kaprin, A.A. Fedenko: analysis of the obtained data.

ORCID авторов / ORCID of authors

Л.В. Болотина / L.V. Bolotina: <https://orcid.org/0000-0003-4879-2687>

Т.И. Дешкина / T.I. Deshkina: <https://orcid.org/0000-0002-3371-7548>

А.Л. Корниетская / A.L. Kornetskaya: <https://orcid.org/0000-0003-0092-0459>

С.А. Кравцов / S.A. Kravtsov: <https://orcid.org/0000-0002-0681-8976>

Т.В. Устинова / T.V. Ustinova: <https://orcid.org/0000-0002-2061-0522>

А.А. Пайчадзе / A.A. Paychadze: <https://orcid.org/0000-0001-7912-8055>

А.Д. Каприн / A.D. Kaprin: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights. The patients gave written informed consent to the publication of their data.

Статья поступила: 09.03.2020. **Принята к публикации:** 10.06.2020.

Article submitted: 09.03.2020. **Accepted for publication:** 10.06.2020.