

Современные тенденции в иммунотерапии метастатического и рецидивного плоскоклеточного рака головы и шеи

Ю.В. Косталанова¹, К.А. Ганина², А.А. Махонин^{1,2}, А.Г. Габриелян^{1,2}

¹ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер»; Россия, 443031 Самара, ул. Солнечная, 50;

²ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 443099 Самара, ул. Чапаевская, 89

Контакты: Юлия Владимировна Косталанова kostalanova@yandex.ru

Иммунная система играет ключевую роль в возникновении и прогрессировании плоскоклеточного рака головы и шеи. Понимание механизмов нарушения функционирования иммунной системы при развитии злокачественных опухолей данной локализации может улучшить результаты лечения. Особую группу составляют пациенты с распространенным процессом и рецидивами после терапии препаратами платины, потому что для них характерен очень плохой прогноз и возможности их дальнейшего лечения крайне ограничены. На сегодняшний день наиболее перспективны препараты, действующие на контрольные точки иммунитета PD-1 (белок программируемой клеточной смерти 1) и PD-L1 (лиганд белка программируемой клеточной смерти 1), которые используются опухолью для блокирования иммунной системы. Эти препараты позволили увеличить эффективность лечения пациентов. В статье описан клинический случай, демонстрирующий эффективность применения ингибиторов иммунных контрольных точек после применения препаратов платины.

Ключевые слова: иммунотерапия, пембролизумаб, ниволумаб, белок программируемой клеточной смерти PD-1, лиганд белка запрограммированной клеточной смерти PD-L1, биомаркеры

Для цитирования: Косталанова Ю.В., Ганина К.А., Махонин А.А., Габриелян А.Г. Современные тенденции в иммунотерапии метастатического и рецидивного плоскоклеточного рака головы и шеи. Опухоли головы и шеи 2020;10(3):41–7.

DOI: 10.17650/2222-1468-2020-10-3-41-47



Current trends in the immunotherapy of metastatic and recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck

Yu. V. Kostalanova¹, K. A. Ganina², A. A. Makhonin^{1,2}, A. G. Gabrielyan^{1,2}

¹Samara Regional Clinical Oncology Dispensary; 50 Solnechnaya St., Samara 443031, Russia;

²Samara State Medical University, Ministry of Health of Russia; 89 Chapaevskaya St., Samara 443099, Russia

The immune system plays a key role in the development and progression of head and neck squamous cell carcinoma. Understanding the dysregulation and blockage of the immune system of malignant tumors in this location can improve treatment outcomes. A special group is made up of patients who have a widespread process and relapse after chemotherapy with platinum drugs, because they have a very poor prognosis and limitations in the possibilities of further treatment. To date, the most important data relate to drugs acting on the PD-1 (programmed cell death protein 1)/PD-L1 (programmed death ligand 1) immune checkpoints, which are used by the tumor to block the immune system, which have allowed to increase the effectiveness of treatment. The article presents a clinical case demonstrating the effectiveness of the use of checkpoint inhibitors after the use of platinum preparations.

Key words: immunotherapy, pembrolizumab, nivolumab, programmed cell death protein 1, PD-1, programmed cell death ligand 1, PD-L1, biomarkers

For citation: Kostalanova Yu. V., Ganina K. A., Makhonin A. A., Gabrielyan A. G. Current trends in the immunotherapy of metastatic and recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2020;10(3):41–7. (In Russ.).

Введение

Плоскоклеточные карциномы головы и шеи занимают 7-е место в мире по распространенности и составляют 3 % от общего числа опухолей всех локализаций. В 2018 г. в мире зарегистрировано 890 тыс. новых

случаев плоскоклеточного рака головы и шеи (ПРГШ), 450 тыс. человек погибли от этого заболевания [1]. Несмотря на наличие агрессивных мультимодальных стратегий лечения ПРГШ, включающих хирургические вмешательства, химио- и лучевую терапию, 5-летняя

общая выживаемость пациентов с ПРГШ составляет всего 40–50 % [2].

Диагноз ПРГШ объединяет опухоли разного происхождения. Наиболее распространенные причины ПРГШ – употребление алкоголя и табака, действие которых является синергическим. Эти факторы ответственны за 70–75 % случаев ПРГШ [3]. Инфекция, вызванная вирусом папилломы человека (ВПЧ), также была идентифицирована как причина развития ПРГШ, особенно рака ротоглотки у молодых пациентов. Прогноз при ПРГШ и тактика лечения зависят от ВПЧ-статуса: опухоли головы и шеи подразделяются на 2 большие группы: ВПЧ-положительный и ВПЧ-отрицательный плоскоклеточный рак [4, 5]. Прогноз при ВПЧ-положительном ПРГШ более благоприятный, чем при ВПЧ-отрицательном [2]. В первом случае 3-летняя общая выживаемость составляет 82 %, во втором – 57 % [6].

У пациентов с ранней стадией заболевания прогноз относительно благоприятный: 5-летняя общая выживаемость составляет 83 %, но диагностируют ПРГШ на этой стадии, к сожалению, только приблизительно у 1/3 пациентов [7]. При этом 60–80 % опухолей выявляют на III–IV стадиях, т. е. при местно-распространенном и/или метастатическом процессе, хотя это опухоли наружной локализации [8]. Более чем у половины пациентов с ПРГШ наблюдаются рецидивы [9]. При рецидивах прогноз, как правило, плохой: медиана общей выживаемости составляет 5–10 мес [10].

Пациенты с рецидивирующим или метастатическим ПРГШ составляют крайне сложную для лечения группу, и цели лечения в этих условиях заключаются в задержке прогрессирования заболевания и увеличении продолжительности жизни при сохранении ее качества. Химиотерапия считается стандартным вариантом для большинства пациентов. Однако у пациентов, состояние организма которых позволяет, можно провести химиотерапию с применением препаратов платины в сочетании с цитотоксической терапией цетуксимабом [11]. На данный момент в 1-й линии химиотерапии используется режим EXTREME (препарат платины и 5-фторурацил в комбинации с цетуксимабом), при этом медиана общей выживаемости составляет 10,1 мес. Однако после лечения препаратами платины и цетуксимабом встает вопрос о выборе тактики лечения при прогрессировании заболевания. Потребность в новых методах лечения делает крайне актуальным исследование возможностей относительно нового направления онкологии – иммунотерапии. Первые результаты воздействия на иммунную систему при ПРГШ были получены уже более 20 лет назад, когда группа итальянских ученых продемонстрировала в исследовании III фазы временный регресс рецидивных и метастатических плоскоклеточных карцином головы и шеи после внутриопухолевых инъекций низких доз рекомбинантного интерлейкина 2 [12–14].

Как и многие опухоли других локализаций, ПРГШ развивается на фоне иммуносупрессии, причем изменения, происходящие в иммунной системе при ПРГШ, считаются ключевым фактором в развитии опухоли. Опухолевые клетки стремятся избежать иммунного ответа и блокируют его, «прячась» от иммунной системы. Активизация ингибирующих рецепторов (включая иммунные контрольные точки) и накопление иммуносупрессивных и регуляторных иммунных клеток в конечном итоге сводит на нет противоопухолевый иммунный ответ и в значительной степени способствует прогрессированию заболевания [15]. Основную роль в иммунном ответе играют цитотоксические Т-лимфоциты, которые способны различать собственные и чужие клетки благодаря взаимодействию с дендритными клетками, обрабатывающими антигены и предъявляющими их Т-лимфоцитам для дальнейшего распознавания опухолевых клеток [16]. Опухолевые клетки образуются внутри организма, поэтому к ним должна развиваться иммунная толерантность. Однако из-за внутренней генетической нестабильности в этих клетках могут происходить мутации с образованием «неоантигенов», которые уже могут быть распознаны иммунной системой как чужеродные. Хотя опухоли с высокой частотой мутаций демонстрируют повышенную плотность инфильтрирующих CD8⁺-лимфоцитов, что ассоциировано с лучшими результатами лечения [17], только небольшая часть этих мутаций приводит к продукции «неоантигенов» и только часть из «неоантигенов» позволяют Т-лимфоцитам распознавать клетки опухоли [18]. При исследовании опухолей различных типов путем РНК-секвенирования установлено, что не полная мутационная нагрузка, а именно иммуногенные мутации ассоциированы с более высокой выживаемостью и приводят к повышенной экспрессии CD8⁺-лимфоцитов и формированию маркеров иммунного истощения (CTLA-4), что создает благоприятные условия для иммунотерапии [17]. Нужно отметить, что помимо «неоантигенов», ПРГШ может быть распознан по антигену ВПЧ [19]. К тому же, по данным проекта Cancer Genome Atlas («Атлас ракового генома»), как ВПЧ-положительные, так и ВПЧ-отрицательные опухоли характеризуются выраженной инфильтрацией иммунными клетками с самыми высокими уровнями CD8⁺-лимфоцитов и активированных естественных киллеров, что сопровождается выраженной экспрессией путей регуляции, включая активацию регуляторных Т-лимфоцитов и связанных с ними иммунных контрольных точек, таких как CTLA-4, GITR, ICOS, IDO, KIR, TIGIT, 4-1BB и VEGFA, в дополнение к PD-1 (programmed cell death protein 1, белок программируемой клеточной смерти 1) [20].

В России зарегистрированы 2 препарата для лечения метастатического и рецидивного ПРГШ – ниволумаб и пембролизумаб. Это моноклональные

антитела, которые избирательно блокируют контакт между PD-1 на Т-лимфоцитах и его лигандами PD-L1 и PD-L2 на опухолевых и иммунных клетках. При связывании PD-1 с лигандами PDL-1 и PDL-2 на поверхности опухолевой клетки она получает возможность становиться «невидимой» для иммунной системы. Экспрессия PD-L1 на иммунных клетках при иммуногистохимическом исследовании биоптатов опухоли до лечения свидетельствует о противоопухолевом адаптивном иммунном ответе [21] и ассоциируется с лучшими результатами лечения [22].

Остается множество вопросов об ингибиторах иммунных контрольных точек, и один из самых главных — это вопрос о предикторах эффективности лечения этими препаратами, в том числе обсуждается необходимость оценки уровня экспрессии PD-L1, мутационной нагрузки, количества инфильтрирующих опухоль Т-лимфоцитов [23]. Причем нужно помнить о том, что мутационная нагрузка зачастую не коррелирует с наличием ВПЧ-положительного ПРГШ, а наибольший уровень мутационной нагрузки наблюдается при ороговевающем плоскоклеточном раке, основными причинами развития которого считаются табакокурение и употребление алкоголя. ВПЧ-положительный плоскоклеточный рак характеризуется более высоким уровнем экспрессии PD-L1, вероятно потому, что данные опухоли развиваются из эпителия органов, которые имеют лимфоидную строму.

Определение уровня экспрессии PD-L1 во многих учреждениях не входит в рутинную практику и не рассматривается как исследование, необходимое для назначения ингибиторов иммунных контрольных точек. Уровень экспрессии PD-L1 более значим для прогноза лечения: чем выше уровень экспрессии PD-L1, тем более выраженным будет ответ на лечение. Экспрессию данного рецептора оценивают иммуногистохимическим методом [24, 25]. При этом важны такие показатели, как CPS (combined positive score) — отношение количества клеток (лимфоцитов, макрофагов, опухолевых клеток), которые имеют на своей поверхности PD-L1, к общему количеству опухолевых клеток, а также TPS (tumor positive score) — отношение количества опухолевых клеток с экспрессией PD-L1 к общему количеству опухолевых клеток (выраженное в процентах). Современные данные о ПРГШ позволяют предположить, что показатель CPS более эффективен в оценке ответа на лечение, чем показатель TPS [26].

Исследование KEYNOTE-012 было исследованием фазы Ib и включало 60 пациентов с рецидивирующим или метастатическим ПРГШ (из них 38 % — с ВПЧ-положительным ПРГШ), у которых выявлена экспрессия PD-L1 на уровне 1 % или более. Пациенты получали пембролизумаб в дозе 10 мг/кг каждые 2 нед или 200 мг 1 раз в 3 нед. В исследование вошли как пациенты, ранее не проходившие лечение, так и пациенты,

перенесшие предшествующую противоопухолевую терапию (без ограничений по количеству курсов). В этом исследовании впервые продемонстрирован длительный ответ на применение пембролизумаба у пациентов с резистентностью к препаратам платины и уровнем экспрессии PD-L1 ≥ 1 %. Частота объективного ответа составила 18 % [27, 28], при режиме EXTREME она варьировала от 4 до 14 %. Нужно отметить, что ответ на терапию не был связан с ВПЧ-статусом [29, 30].

Вскоре после этого в рандомизированном исследовании III фазы CheckMate 141, проведенном с участием 361 пациента, продемонстрировано улучшение общей выживаемости и качества жизни по сравнению с таковыми при стандартной системной терапии препаратами платины [31]. В исследовании CheckMate 141, согласно оценке исследователей, 42 % пациентов, получавших ниволумаб, проходили иммунотерапию после прогрессирования заболевания [32]. Все пациенты этой подгруппы имели хороший статус по шкале Восточной объединенной онкологической группы (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) (0–1 балл), при этом у большинства из них (61,3 %) прогрессирование было медленным с увеличением только одного целевого очага. У 24 % пациентов отмечалось уменьшение опухоли более чем на 20 %, только 3 пациента имели частичный ответ по RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, критерии оценки ответа солидных опухолей). В исследовании CheckMate 141 не было описано случаев псевдопрогрессирования, что подтверждает внутреннее различие ПРГШ и меланомы, при которой ответ получен у 6,7–12,0 % пациентов [32]. Это означает, что важно изменить терапию, если у пациента отсутствует клинический ответ. Ниволумаб способен удвоить 1-летнюю общую выживаемость (36 % против 17 % при химиотерапии, 0,70, 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,51–0,96), это соотношение сохранялось как минимум в течение 2 лет наблюдения [31]. На основании этих данных пембролизумаб и ниволумаб одобрены Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration) США в августе и ноябре 2016 г. соответственно.

На конгрессе Европейского общества клинической онкологии (European Society of Medical Oncology) в 2017 г. были представлены предварительные результаты исследования KEYNOTE-040 [33]. В него были включены 495 пациентов с ПРГШ, у которых прогрессирование зарегистрировано в течение 6 мес с момента последнего применения препаратов платины. После рандомизации одна группа пациентов получала пембролизумаб (200 мг каждые 3 нед), другая — препарат по выбору исследователя (доцетаксел, или метотрексат, или цетуксимаб).

У пациентов, получавших пембролизумаб, медиана общей выживаемости (8,4 мес), 1-летняя выживаемость (37,3 %) и частота общего ответа (14,6 %) были лучше,

чем у пациентов, которые получали препарат по выбору исследователя (7,1 мес, 27,2 и 10,1 % соответственно), но различия не достигали уровня статистической значимости. Эти результаты оказались очень схожи с результатами применения ниволумаба в тех же условиях [34].

Данные об эффективности пембролизумаба (200 мг в течение 24 мес) у пациентов с платинорезистентным раком головы и шеи были получены в исследовании KEYNOTE-055. В исследовании участвовал 171 пациент. Частота общего ответа составила 16 %, медиана общей выживаемости – 8 мес, 6-месячная общая выживаемость – 59 %, при этом у 82 % пациентов выявлена экспрессия PD-L1 на клетках опухоли. Ответ на лечение пембролизумабом также не зависел от ВПЧ-статуса. Вследствие таких блестящих результатов долгое время ставился вопрос о возможности применения пембролизумаба в 1-й линии химиотерапии [35].

Недавно были опубликованы результаты рандомизированного 3-этапного исследования III фазы KEYNOTE-048. В исследовании приняли участие 882 пациента с распространенным рецидивным ПРГШ, которые проходили монотерапию пембролизумабом (1-я группа), или терапию комбинацией пембролизумаба, 5-фторурацила и цисплатина или карбоплатина (2-я группа), или лечение по схеме EXTREME (цисплатином или карбоплатином, 5-фторурацилом и цетуксимабом) – в качестве группы контроля [17]. Химиотерапия в комбинации с анти-PD-1-терапией – это рациональная комбинированная стратегия. Химиотерапия нарушает строение микроокружения опухоли, что может помочь преодолеть иммунное исключение и спровоцировать продукцию антигена. Химиотерапия также вызывает быстрый ответ, в том числе у пациентов, у которых отсутствует ответ на лечение иммунопрепаратами или наблюдается прогрессирование. К тому же частота ответа на монотерапию пембролизумабом ниже при больших опухолях, и в данном случае вызванное химиотерапией уменьшение объема опухоли может улучшить ее чувствительность [18]. Химиотерапия продолжалась не более 6 циклов, прием пембролизумаба – не более 24 мес, цетуксимаба – неопределенный срок, пока лечение не было завершено из-за прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности. Приблизительно у 25 % пациентов был рак, ассоциированный с ВПЧ (p16+). В этом исследовании у пациентов с рецидивирующим и метастатическим ПРГШ при анализе первичной конечной точки проспективно используется как биомаркер уровень экспрессии PD-L1, а именно показатель CPS. Основными критериями оценки были общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования, при анализе которых пациенты были разделены на подгруппы с CPS ≥ 20 , CPS ≥ 1 [31, 35].

В общей выборке частота объективного ответа составила 36 % при использовании режима EXTREME,

36 % при применении пембролизумаба в сочетании с химиотерапией и 16 % при монотерапии пембролизумабом. У пациентов CPS ≥ 20 , получавших пембролизумаб в сочетании с химиотерапией, частота общего ответа составила 43 %, у проходивших терапию по схеме EXTREME – 38 %. Выживаемость без прогрессирования в общей выборке составила 2,3 мес против 5,2 мес в 1-й группе. При использовании пембролизумаба в сочетании с химиотерапией выживаемость без прогрессирования была выше, чем при монотерапии пембролизумабом, из чего следует, что эффект химиотерапии является ранним, но не длительным и что химиотерапия не сокращает продолжительность действия пембролизумаба.

Окончательный анализ этого исследования показал, что пембролизумаб в сочетании с химиотерапией значительно повышает общую выживаемость в сравнении с режимом EXTREME у пациентов с CPS ≥ 20 (14,7 мес против 11,0 мес, отношение рисков (ОР) 0,60, ДИ 0,45–0,82, $p = 0,0004$), с CPS ≥ 1 (13,6 мес против 10,4 мес, ОР 0,65 ДИ 0,53–0,80, $p < 0,0001$) и в общей выборке (13,0 мес против 10,7 мес, ОР 0,72, ДИ 0,60–0,87). Монотерапия пембролизумабом в сравнении с режимом EXTREME также значительно повышала общую выживаемость у пациентов с CPS ≥ 20 (14,8 мес против 10,7 мес) и CPS ≥ 1 (12,3 мес против 10,3 мес, ОР 0,74) и не уступала EXTREME в общей выборке (11,5 мес против 10,7 мес, ОР 0,83, ДИ 0,70–0,99, $p = 0,0199$).

Нежелательные явления во время приема препаратов наблюдались у 71 % пациентов, получавших пембролизумаб в сочетании с химиотерапией, у 69 % пациентов, прошедших лечение по схеме EXTREME, и у 17 % пациентов, которым была назначена монотерапия пембролизумабом. Следовательно, пембролизумаб можно безопасно добавлять к комбинированной химиотерапии на основе препаратов платины с таким же профилем безопасности, что и в режиме EXTREME.

Исследование KEYNOTE-048 доказало, что воздействие ингибитора PD-1 продлевает жизнь пациентов с рецидивирующим и метастатическим ПРГШ. Ясно, что такие агенты следует использовать при лечении всех пациентов, у которых нет противопоказаний к их применению. У 85 % пациентов с рецидивным ПРГШ на клетках опухоли выявляют экспрессию PD-L1 (CPS ≥ 1) [31]. Эти результаты также ставят вопрос о том, что более целесообразно в качестве терапии 1-й линии – монотерапия пембролизумабом или терапия пембролизумабом в сочетании с химиотерапией. При выборе лечения у пациентов с рецидивирующим и метастатическим ПРГШ следует учитывать следующие факторы: предшествующая системная терапия, локализация опухоли, время развития симптомов, экспрессия PD-L1. Это может быть важно для пациентов с более низкой экспрессией PD-L1, поскольку установлена

несколько более низкая частота ответа на монотерапию пембролизумабом у таких пациентов.

Эти рекомендации должны быть адаптированы под предпочтения пациента и индивидуальные обстоятельства.

Исследование KEYNOTE-048 позволило Управлению по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США одобрить пембролизумаб в качестве 1-й линии лечения распространенного рецидивного ПРГШ в комбинации с терапией препаратами платины и 5-фторурацилом при любом CPS или в качестве монотерапии опухолей с CPS ≥ 1 .

На конгрессе Европейского общества клинической онкологии в 2020 г. были впервые озвучены данные исследования KN-048 по 4-летней общей выживаемости. Результаты исследования свидетельствуют о том, что общая выживаемость значительно выше при использовании пембролизумаба (как в режиме монотерапии, так и в комбинации с химиотерапией, независимо от уровня экспрессии PD-L1), чем при использовании режима EXTREME. Так, 4-летний рубеж в группе монотерапии пембролизумабом пережили 15,4 % пациентов в общей популяции, 16,7 % пациентов с CPS ≥ 1 и 21,6 % с CPS ≥ 20 . Прирост данного показателя в сравнении с его значением при режиме EXTREME составил 8,8; 10,8 и 13,6 % соответственно в указанных группах пациентов. В группе комбинированной терапии (пембролизумаб + химиотерапия) 4-летняя общая выживаемость составила 19,4 % в общей популяции, 21,8 % у пациентов с CPS ≥ 1 и 28,6 % у пациентов с CPS ≥ 20 . Прирост данного показателя по сравнению с его значениями при режиме EXTREME составил 14,9; 17,7 и 22,0 % соответственно в указанных группах пациентов. Таким образом, отдаленные результаты исследования KN-048 свидетельствуют о том, что пембролизумаб в комбинации с химиотерапией или в режиме монотерапии на сегодняшний день является наиболее эффективной опцией в терапии 1-й линии у пациентов с распространенным ПРГШ [36].

Для демонстрации эффективности применения иммунопрепаратов у пациентов с распространенным рецидивным ПРГШ представляем собственный клинический случай.

Клиническое наблюдение

Пациентка К., 65 лет, обратилась в Самарский областной клинический онкологический диспансер, где при обследовании поставлен диагноз рака левой небной миндалины, cT1N1M0, III стадия. Гистологическое заключение (ротоглотка): плоскоклеточный рак G₃. По решению врачебной комиссии проведена лучевая терапия (70 Гр на первичную опухоль и 50 Гр на зону регионарного метастазирования). По данным компьютерной томографии (КТ) от 18.09.2020 по сравнению с данными КТ от 17.07.2020 констатирован полный регресс первичного

очага в области ротоглотки, однако на II уровне наблюдался лимфатический узел размерами 26,5 × 16,0 мм (ранее 30,0 × 22,0 мм). Выполнена модифицированная радикальная шейная диссекция слева (24.11.2015).

При контрольном осмотре 26.09.2016 выявлены клинические признаки опухоли в ротоглотке. При гистологическом исследовании биоптатов диагностирован плоскоклеточный рак G₂. Выполнена операция (30.11.2016) в объеме роботассистированного удаления опухоли левой небной миндалины. Консилиум 09.12.2016 принял решение о проведении химиотерапии по схеме ТРФ. Врачебная комиссия Самарского областного клинического онкологического диспансера 25.01.2017 приняла решение о проведении 2 циклов полихимиотерапии по схеме РF с оценкой эффекта и возможным продлением до 6 циклов. С января по март 2017 г. проведено 6 циклов полихимиотерапии.

По данным КТ от 13.06.2017 в области левой небной миндалины выявлено патологическое образование размерами до 21 × 19 мм, в нижней трети шеи слева — лимфатический узел размерами 10 × 6 мм с четким ровным контуром (больше данных, указывающих на лимфаденопатию шеи слева). 08.09.2017 проведена роботассистированная орофациальная резекция с замещением дефекта большой грудной мышцей. По данным позитронной эмиссионной томографии от 15.05.2018 выявлены признаки очагового гиперметаболического образования ротоглотки, солидного гиперметаболического образования в IIb зоне слева (метастаз). 06.06.2018 выполнена нервосберегающая шейная лимфаденэктомия.

По данным позитронной эмиссионной томографии от 23.07.2018 выявлены признаки очагового образования в ротоглотке, солидное метаболическое образование на шее слева (больше данных, указывающих на метастаз). Проведена расширенная биопсия послеоперационного рубца в ротоглотке, опухоли мягких тканей подчелюстной области слева. При гистологическом исследовании (14.11.2018) биоптата образования в ротоглотке диагностирован плоскоклеточный рак G₃ с выраженной периферической интратуморозной лимфоидной инфильтрацией, при исследовании биоптата мягких тканей подчелюстной области слева наблюдались фрагменты грануляционной ткани с густой воспалительной инфильтрацией; частично покрытые многослойным плоским эпителием с псевдоэпителиоматозной гиперплазией. При иммуногистохимическом исследовании от 20.11.2018 признаки экспрессии PD-L1 не обнаружены. 14.11.2018 выполнена радиочастотная абляция опухоли в ротоглотке, опухоли мягких тканей подчелюстной области слева. 21.01.2019 осуществлена пункционная гастростомия под контролем КТ, имплантация венозного порта в правую подключичную вену. С 29.01.2019 по 29.03.2019 проведено 4 цикла полихимиотерапии (наклитаксел, карбоплатин), 6 введений цетуксимаба. В ходе КТ 23.04.2019 выявлено уменьшение размеров опухоли. С 25.04.2019 проведено 8 циклов полихимиотерапии (наклитаксел + карбоплатин)

и 10 введений панитумумаба. По данным КТ от 24.07.2019 констатируется прогрессирование заболевания: выявлено увеличение размеров метастазов в лимфатических узлах шеи слева. С 05.08.2019 проведено 10 введений цетуксимаба. По данным КТ от 09.10.2019 выявлены признаки прогрессирования процесса в лимфатических узлах шеи слева — распространение в рото- и гортаноглотку, левую долю щитовидной железы. С 18.10.2019 начата терапия пембролизумабом. По данным КТ от 18.12.2019 в зоне ПА/ПВ сохраняются увеличенные лимфатические узлы с изменениями инфильтративного характера (общими размерами до 44 × 31 мм (ранее 48 × 37 мм)). Инфильтрация распространяется в ротоглотку и гортаноглотку в виде неравномерного утолщения стенки максимально до 24 мм (ранее 21 мм). В области левой доли щитовидной железы определяется инфильтративного характера образование размерами около 21 × 17 мм (ранее 32 × 21 мм) с вовлечением подкожно-жировой клетчатки. По данным КТ после 3, 9, 12 циклов констатируется стабилизация заболевания.

Заключение

Появление иммунотерапии ознаменовало начало новой эры в лечении ПРГШ. Результаты исследований KEYNOTE-012, KEYNOTE-055, KEYNOTE-040 подтверждают эффективность применения пембролизумаба и ниволумаба во 2-й линии лечения у пациентов

с платинорезистентным ПРГШ. Кроме того, исследования выявили корреляцию частоты ответа и уровня экспрессии PD-L1. Существенных различий между пациентами с ВПЧ-положительным и ВПЧ-отрицательным ПРГШ не выявлено, несмотря на большую частоту лимфоидной инфильтрации опухоли и более высокую экспрессию PD-L1 при ВПЧ, показанную в исследованиях KEYNOTE-012, KEYNOTE-055. Действие пембролизумаба было сопоставимым при разном уровне экспрессии PD-L1.

Наше клиническое наблюдение демонстрирует возможности применения пембролизумаба при отсутствии экспрессии PD-L1. Однако нужно отметить, что в исследовании KEYNOTE-040 установлено, что эффективность действия пембролизумаба зависит от уровня экспрессии PD-L1. Данный показатель рассматривается как предиктор исхода терапии в исследовании KEYNOTE-048, в котором оценивалась возможность применения пембролизумаба в 1-й линии.

Эффективность и безопасность пембролизумаба в сочетании с химиотерапией препаратами платины и 5-фторурацилом дает возможность считать его препаратом, подходящим для 1-й линии лечения рецидивирующего или метастатического ПРГШ, а монотерапия пембролизумабом может быть лечением 1-й линии PD-L1-положительного рецидивирующего или метастатического ПРГШ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68(6):394–424. DOI: 10.3322/caac.21492.
- Leemans C.R., Braakhuis B.J., Brakenhoff R.H. The molecular biology of head and neck cancer. *Nat Rev Cancer* 2011;11:9–22. DOI: 10.1038/nrc2982.
- Hashibe M., Brennan P., Chuang S.C. et al. Interaction between tobacco and alcohol use and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18(2):541–50. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-08-0347.
- Pan C., Issaeva N., Yarbrough W.G. HPV-driven oropharyngeal cancer: current knowledge of molecular biology and mechanisms of carcinogenesis. *Cancers Head Neck* 2018;3:12. DOI: 10.1186/s41199-018-0039-3.
- Gameiro S.F., Ghasemi F., Barrett J.W. et al. Treatment-naïve HPV+ head and neck cancers display a T-cell-inflamed phenotype distinct from their HPV-counterparts that has implications for immunotherapy. *Oncimmunology* 2018;7:e1498439. DOI: 10.1080/2162402x.2018.1498439.
- Kian Ang K., Harris J., Wheeler R. et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 2010;363(1):24–35. DOI: 10.1056/NEJMoa0912217.
- Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* 2017; 67(1):7–30. DOI: 10.3322/caac.21387.
- Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2019. 236 с. [State of cancer care in Russia in 2018. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Moscow, 2019. 236 p. (In Russ.)].
- Denaro N., Russi E.G., Adamo V., Merlano M.C. State-of-the-art and emerging treatment options in the management of head and neck cancer: news from 2013. *Oncology* 2014;86:212–29. DOI: 10.1159/000357712.
- Haddad R.I., Shin D.M. Recent advances in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2008;359:1143–54. DOI: 10.1056/NEJMra0707975.
- Guigay J., Fayette J., Dillies A.F. et al. Cetuximab, docetaxel, and cisplatin as first-line treatment in patients with recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: a multicenter, phase II GORTEC study. *Ann Oncol* 2015;26(9):1941–7. DOI: 10.1093/annonc/mdv268.
- De Stefani A., Forni G., Ragona R. Improved survival with perilymphatic interleukin 2 in patients with resectable squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx. *Cancer* 2002;95(1):90–7. DOI: 10.1002/cncr.10654.
- Whiteside T.L., Letessier E., Hirabayashi H. et al. Evidence for local and systemic activation of immune cells by peritumoral injections of interleukin 2 in patients with advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Res* 1993;53(23):5654–62.
- Dadian G., Riches P., Henderson D. et al. Immune changes in peripheral blood resulting from locally directed interleukin-2 therapy in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Eur J Cancer Part B Oral Oncol* 1993;29B(1):29–34. DOI: 10.1016/0964-1955(93)90007-2.
- Fridman W.H., Zitvogel L., Sautès-Fridman C., Kroemer G. The immune

- contexture in cancer prognosis and treatment. *Nat Rev Clin Oncol* 2017;14(12): 717–34. DOI: 10.1038/nrclinonc.2017.101.
16. Burnet F.M. Immunological Recognition of Self: Such recognition suggests a relationship with processes through which functional integrity is maintained. *Science* 1961;133(3449):307–11. DOI: 10.1126/science.133.3449.307.
 17. Burtneß B., Harrington K.J., Greil R. et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2019;394(10212):1915–28. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32591-7.
 18. Economopoulou P., Agelaki S., Perisanidis C. et al. The promise of immunotherapy in head and neck squamous cell carcinoma. *Ann Oncol* 2016;27:1675–85. DOI: 10.1093/annonc/mdw226.
 19. Schumacher T.N., Schreiber R.D. Neoantigens in cancer immunotherapy. *Science* 2015;348(6230):69–74. DOI: 10.1126/science.aaa4971.
 20. Mandal R., Şenbabaoğlu Y., Desrichard A. et al. The head and neck cancer immune landscape and its immunotherapeutic implications. *JCI Insight* 2016;1(17). DOI: 10.1172/jci.insight.89829.
 21. Tumeß P.C., Harview C.L., Yearley J.H. et al. PD-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance. *Nature* 2014;515:568–71. DOI: 10.1038/nature13954.
 22. Herbst R.S., Soria J.C., Kowanzet M. et al. Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients. *Nature* 2014;515:563–7. DOI: 10.1038/nature14011.
 23. Samstein R.M., Lee C.-H., Shoushtari A.N. et al. Tumor mutational load predicts survival after immunotherapy across multiple cancer types. *Nat Genet* 2019;51(2):202–6. DOI: 10.1038/s41588-018-0312-8.
 24. Lawrence M.S., Stojanov P., Polak P. et al. Mutational heterogeneity in cancer and the search for new cancer-associated genes. *Nature* 2013;499:214–8. DOI: 10.1038/nature12213.
 25. Alexandroff A.B., Nicholson S., Patel P.M., Jackson A.M. Recent advances in bacillus Calmette–Guerin immunotherapy in bladder cancer. *Immunotherapy* 2010;2:551–60. DOI: 10.2217/imt.10.32.
 26. Cohen E.E.W., Bell R.B., Bifulco C.B. et al. The society for immunotherapy of cancer consensus statement on immunotherapy for the treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck (HNSCC). *J Immunother Cancer* 2019; 7:184. DOI: 10.1186/s40425-019-0662-5.
 27. Seiwert T.Y., Burtneß B., Mehra R. et al. Safety and clinical activity of pembrolizumab for treatment of recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-012): an open-label, multicentre, phase 1b trial. *Lancet Oncol* 2016;17:956–65. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30066-3.
 28. Mehra R., Seiwert T.Y., Gupta S. et al. Efficacy and safety of pembrolizumab in recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma: pooled analyses after long-term follow-up in KEYNOTE-012. *Br J Cancer* 2018;119:153–9. DOI: 10.1038/s41416-018-0131-9.
 29. Leon X., Hitt R., Constenla M. et al. A retrospective analysis of the outcome of patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck refractory to a platinum-based chemotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2005;17:418–24. DOI: 10.1016/j.clon.2005.02.014.
 30. Lala M., Chirovsky D., Cheng J.D. et al. Clinical outcomes with therapies for previously treated recurrent/metastatic head-and-neck squamous cell carcinoma (R/M HNSCC): a systematic literature review. *Oral Oncol* 2018;84:108–20. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2018.07.005.
 31. Ferris R.L., Blumenschein G. Jr, Fayette J. et al. Nivolumab for Recurrent Squamous Cell Carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2016;375:1856–67. DOI: 10.1056/nejmoa1602252.
 32. Baxi S.S., Dunn L.A., Burtneß B.A. Amidst the excitement: a cautionary tale of immunotherapy, pseudoprogression and head and neck squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 2016;62:147–8. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2016.10.007.
 33. Cohen E., Harrington K.J., Le Tourneau C. et al. Pembrolizumab (pembro) vs standard of care (SOC) for recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma (R/M HNSCC): phase 3 KEYNOTE-040 trial. *Ann Oncol* 2017;28(Suppl 5):v605–49. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31999-8.
 34. Alfieri S., Cavalieri S., Licitra L. Immunotherapy for recurrent/metastatic head and neck cancer. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2018;26(2):152–6. DOI: 10.1097/MOO.0000000000000448.
 35. Brower V. Pembrolizumab in advanced head and neck cancer. *Lancet Oncol* 2017;18(5):e248. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30245-0.
 36. Greil R., Rischin D., Harrington K.J. et al. Long-term outcomes from KEYNOTE-048: Pembrolizumab (pembro) alone or with chemotherapy (pembro+C) vs EXTREME (E) as first-line (1L) therapy for recurrent/metastatic (R/M) head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). *Ann Oncol* 2020;31(S4):S660–1. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.08.1030.

Вклад авторов

Ю.В. Косталанова, А.А. Махонин: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста статьи; К.А. Ганина, А.Г. Габриелян: описание клинического случая, написание текста статьи.

Authors' contributions

Yu.V. Kostalanova, A.A. Makhonin: reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data, article writing; K.A. Ganina, A.G. Gabrielyan: case report, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

К.А. Ганина / K.A. Ganina: <https://orcid.org/0000-0003-4944-2507>

А.А. Махонин / A.A. Makhonin: <https://orcid.org/0000-0002-2182-5429>

А.Г. Габриелян / A.G. Gabrielyan: <https://orcid.org/0000-0002-5321-6070>

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. Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

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

Статья поступила: 10.08.2020. Принята к публикации: 22.09.2020.

Article submitted: 10.08.2020. Accepted for publication: 22.09.2020.