

DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-4-58-63



К вопросу об оптимальной последовательности терапии пациентов с рецидивирующим/метастатическим плоскоклеточным раком головы и шеи в свете результатов исследования TPExtreme (GORTEC 2014–01)

А.М. Мудунов*Клинический госпиталь «Лапино»; Россия, 143081 Московская обл., Одинцовский р-н, д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, 111***Контакты:** Али Мурадович Мудунов ali.mudunov@inbox.ru

Результаты исследования KEYNOTE-048 стали основанием для смены стандарта терапии 1-й линии рецидивирующего/метастатического плоскоклеточного рака головы и шеи (ПРГШ) с включением пембролизумаба. Однако данное исследование не показало заметного повышения показателей безрецидивной выживаемости у пациентов, получавших данный препарат в качестве монотерапии или в комбинации с химиотерапией как при наличии экспрессии PD-L (CPS >1), так и при ее отсутствии (CPS <1). Последнее обуславливает необходимость оценки существующих в настоящее время опций в лечении ПРГШ.

В 2014 г. стартовало открытое мультицентровое рандомизированное исследование TPExtreme II фазы по изучению эффективности нового режима 1-й линии терапии неоперабельного местнорецидивирующего и метастатического ПРГШ. Пациенты исследуемой группы получали химиотерапию по схеме TPEX: доцетаксел в дозе 75 мг/м², цисплатин в дозе 75 мг/м², цетуксимаб в дозе 400 мг/м² в 1-й день (далее еженедельно 250 мг/м²). Всего выполняли 4 цикла химиотерапии с последующей поддержкой цетуксимабом каждые 2 нед в дозе 500 мг/м², вплоть до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности. Группа контроля получала химиотерапию в режиме EXTREME. Эффект противоопухолевого лечения оценивали каждые 8 нед. В исследование был включен 541 пациент (271 больной – в группу TPEX, 270 больных – в группу EXTREME). Медиана времени наблюдения составила 34,4 мес в группе TPEX и 30,2 мес в группе EXTREME, медиана общей выживаемости – 14,5 мес (95 % доверительный интервал (ДИ) 12,5–15,7) и 13,4 мес (95 % ДИ 12,2–15,4) соответственно (отношение рисков (ОР) 0,89; 95 % ДИ 0,74–1,08; $p = 0,23$). Показатели выживаемости без прогрессирования в группах TPEX и EXTREME значимо не различались (ОР 0,9; 95 % ДИ 0,75–1,07). Также не было выявлено значимых различий в частоте объективных ответов. Переносимость лечения и качество жизни пациентов были значительно лучше в исследуемой группе. Авторы сделали вывод, что режим TPEX может быть альтернативой режиму EXTREME в 1-й линии терапии пациентов с рецидивным/метастатическим ПРГШ. Согласно результатам исследования KEYNOTE-048, частота прогрессирования заболевания у пациентов, получавших пембролизумаб в качестве монотерапии (общая популяция), была намного больше, чем в группе больных, которым проводили терапию в режиме EXTREME (41 % против 12 %). Это, в свою очередь, ассоциировалось с ухудшением выживаемости без прогрессирования в исследуемой группе. Применение ингибиторов контрольных точек в качестве монотерапии в общей популяции пациентов с ПРГШ дает положительный эффект только в определенной подгруппе: при CPS >20. Post-hoc-анализ данных исследования TPExtreme продемонстрировал самые лучшие на сегодня результаты по показателям медианы общей выживаемости у пациентов, получавших последовательно терапию с применением режимов химиотерапии с включением цетуксимаба в 1-й линии и ингибиторов контрольных точек во 2-й линии терапии после развития прогрессирования заболевания на фоне предшествующей линии лечения (19,4 мес для режима EXTREME и 21,9 мес для режима TPEX).

Данные исследования TPExtreme демонстрируют возможность более продолжительного контроля над заболеванием в общей популяции пациентов в случае последовательного применения режимов с включением цетуксимаба в 1-й линии и ингибиторов контрольных точек во 2-й линии терапии прогрессирующего/метастатического плоскоклеточного рака головы и шеи.

Ключевые слова: опухоли головы и шеи, иммунотерапия, химиотерапия, 1-я линия терапии, прогрессирующий плоскоклеточный рак

Для цитирования: Мудунов А.М. К вопросу об оптимальной последовательности терапии пациентов с рецидивирующим/метастатическим плоскоклеточным раком головы и шеи в свете результатов исследования TPEXtreme (GORTEC 2014–01). Опухоли головы и шеи 2021;11(4):58–63. DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-4-58-63.

Choice of optimal therapeutic sequence in treatment of patients with progressive/metastatic squamous cell cancer of the head and neck in the light of TPEX study results

A.M. Mudunov

Lapino Clinical Hospital; 111 1st Uspenskoe Shosse, Lapino Village, Odintsovo Dist., Moscow Region 143081, Russia

Contacts: Ali Muradovich Mudunov aly.mudunov@inbox.ru

KEYNOTE-048 study results became basis for changing standard of care in the 1st line treatment of patients with recurrent/metastatic squamous cell cancer of the head and neck (SCCHN). However, there were no significant improvement in the progression free survival for patients receiving pembrolizumab as a monotherapy or in combination with chemotherapy in both group of patients, with PD-L expression (CPS >1) and without it (CPS <1). The latter lead to reassess existing treatment options for patients with progressive recurrent/metastatic SCCHN.

TPEXtreme study started in 2014 as an open multicenter randomized II phase trial to assess efficacy of a new chemotherapy regimen for the treatment of inoperable recurrent/metastatic SCCHN. Patients in the experimental arm received TPEX regimen: docetaxel 75 mg/m², cisplatin 75 mg/m² and cetuximab 400 mg/m² on the 1st day (further 250 mg/m² weekly). Four cycles of TPEX were planned totally with further cetuximab maintenance every 2 week (500 mg/m²) until progression or unfit toxicity. Control arm received EXTREME regimen. Therapeutical effect assessed every 8 weeks. 541 patients were enrolled in study totally (271 patients TPEX arm and 270 patients EXTREME arm). Median follow-up were 34.4 months in the TPEX arm and 30.2 months in the EXTREME arm, overall survival 14.5 months (95 % confidence interval (CI) 12.5–15.7) and 13.4 months (95 % CI 12.2–15.4) respectively (hazard ratio (HR) 0.89, 95 % CI 0.74–1.08; *p* = 0,23). Progression-free survival didn't differ significantly in both groups (HR 0.9, 95 % CI 0.75–1.07). There was no significant difference in objective response rate in both treatment groups. TPEX regimen had favorable safety profile. Quality of life was better in experimental arm also. Authors made conclusion that TPEX regimen could provide an alternative to standard of care with the EXTREME regimen in the first-line treatment of patients with recurrent or metastatic SCCHN, especially for those who might not be good candidates for up-front pembrolizumab treatment. According to KEYNOTE-048 study results, the rate of progression was much higher in patients who received pembrolizumab as a monotherapy (total population) compared to patients received EXTREME (41 % vs 12 %). As a result, the latter led to worsening of progression-free survival in pembrolizumab arm. Pembrolizumab as a monotherapy gives positive effect only in patients with certain level of PD-L expression (CPS >20) in total population. Post-hoc analysis of TPEXtreme study demonstrated the most benefit results until now for patients who received consequently cetuximab contained chemotherapy regimens as a first line followed by immunotherapy for the second line in this patients group (overall survival 19.4 months for EXTREME arm and 21.9 months for TPEX arm).

Thus TPEXtreme study results demonstrates opportunity for better disease control in patients receiving cetuximab in first line and immunotherapy as second line treatment in total population for patients with recurrent/metastatic SCCHN.

Key words: head and neck tumors, immunotherapy, chemotherapy, 1st line therapy, progressive squamous cell carcinoma

For citation: Mudunov A.M. Choice of optimal therapeutic sequence in treatment of patients with progressive/metastatic squamous cell cancer of the head and neck in the light of TPEX study results. Опухоли головы и шеи = Head and Neck Tumors 2021;11(4):58–63. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-4-58-63.

Введение

Лечение пациентов с неоперабельным рецидивирующим/метастатическим плоскоклеточным раком головы и шеи (ПРГШ) — сложная проблема современной онкологии. Показатель 1-летней смертности пациентов с данной патологией достигает 45 %, что свидетельствует о крайне агрессивном течении этого заболевания [1]. Современные рекомендации по лечению пациентов с рецидивирующим/метастатическим ПРГШ предполагают возможность проведения 2 последовательных линий лекарственной терапии с учетом

прогрессирования заболевания после предшествующего лечения [2].

Стандартом 1-й линии лечения пациентов с рецидивирующим/метастатическим ПРГШ до появления иммунотерапии был режим EXTREME (цисплатин, 5-фторурацил, цетуксимаб с еженедельной поддержкой после окончания основного курса). Несмотря на хороший непосредственный эффект этой схемы, медиана общей выживаемости (ОВ) при использовании данной тактики составляет 10,1 мес, а выживаемости без прогрессирования (ВБП) — 5,6 мес. К тому же наблюдается

выраженная токсичность проводимого лечения [3]. В связи с этим продолжается поиск более эффективных режимов лекарственной терапии, имеющих меньшую токсичность.

На основании результатов исследования KEY-NOTE-048 в 2020 г. режим EXTREME был заменен на режимы терапии, включающие применение пембролизумаба, которые стали новым стандартом терапии 1-й линии в связи с улучшением показателей ОВ. В то же время не было отмечено заметного повышения показателей безрецидивной выживаемости у пациентов, получавших пембролизумаб в качестве монотерапии или в комбинации с препаратами платины и фторурацила, при наличии экспрессии PD-L по показателю комбинированного уровня экспрессии (CPS >1). Та же картина наблюдалась у больных с отсутствием экспрессии PD-L (CPS <1) [4, 5]. Это обуславливает необходимость оценки существующих в настоящее время опций в лечении прогрессирующего/метастатического ПРГШ.

В 2014 г. стартовало открытое мультицентровое рандомизированное исследование TPExtreme II фазы по изучению эффективности нового режима 1-й линии терапии неоперабельного местнорецидивирующего и метастатического ПРГШ. В эксперименте приняли участие 68 центров Испании, Франции и Германии [6].

Материалы и методы

Основными критериями включения пациентов в исследование были: возраст 18–70 лет, наличие гистологически подтвержденного диагноза «ПРГШ» (рак полости рта, ротоглотки, гортани и гортаноглотки), неоперабельного местнорегионарного рецидива и/или отдаленных метастазов, не более 1 балла по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group, Восточной кооперативной онкологической группы), сохранная функция внутренних органов. Из исследования исключались пациенты с ранним рецидивом после проведенного первичного лечения (химиотерапии (ХТ), лучевой терапии или операции, проведенных в течение последних 6 мес).

Пациенты исследуемой группы получали ХТ по схеме TPEX: доцетаксел в дозе 75 мг/м² в качестве 1-часовой внутривенной инфузии в 1-й день, цисплатин в дозе 75 мг/м² также в качестве 1-часовой внутривенной инфузии в 1-й день, цетуксимаб в дозе 400 мг/м² в 1-й день (внутривенная инфузия со скоростью не более 5 мг/мин, далее еженедельно в дозе 250 мг/м² со скоростью не более 10 мг/м²) в 1, 8 и 15-й дни. Введение цетуксимаба прекращалось за 1 ч до введения цисплатина, после которого проводилась инфузия доцетаксела. Всего выполняли 4 цикла ХТ с интервалом в 21 день с системной поддержкой гранулоцитарными колониестимулирующими факторами (Г-КСФ) после каждого курса. В случае достижения контроля над заболеванием про-

водилась поддержка цетуксимабом каждые 2 нед в дозе 500 мг/м² вплоть до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности.

Группа контроля получала ХТ в режиме EXTREME (фторурацил в дозе 4000 мг/м² в качестве внутривенной 96-часовой непрерывной инфузии в 1–4-й дни, цисплатин в дозе 100 мг/м² в качестве 1-часовой внутривенной инфузии в 1-й день, цетуксимаб в режиме, аналогичном исследуемой группе). Всего в контрольной группе было проведено 6 курсов ХТ с интервалом в 21 день (поддержка Г-КСФ не являлась стандартом сопроводительной терапии для режима EXTREME). В контрольной группе, в отличие от исследуемой группы, поддержка цетуксимабом выполнялась еженедельно в дозе 250 мг/м² также до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности.

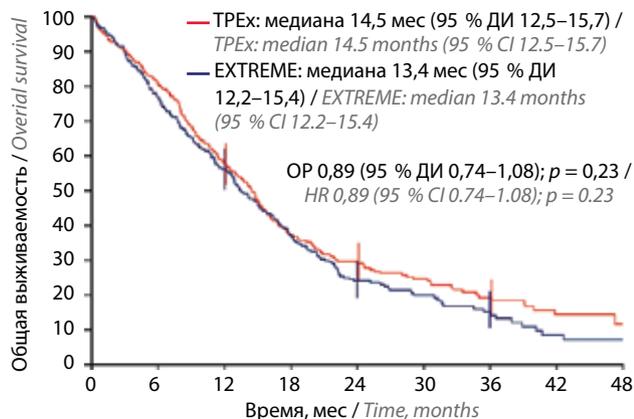
Эффект противоопухолевой терапии оценивали каждые 8 нед с помощью компьютерной и магнитно-резонансной томографии области шеи, грудной клетки и брюшной полости. У пациентов с первичной локализацией опухоли в области ротоглотки определяли наличие вируса папилломы человека в опухолевой ткани (с помощью хромогенной гибридизации *in situ* ДНК вируса папилломы человека 16, 18, 33-го типов). Также в ходе исследования оценивали качество жизни пациентов с помощью опросника качества жизни EORTC QLQ-C30 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire core 30-questions) перед началом лечения и на 12, 18 и 26-й неделях терапии.

Первичной конечной точкой считалась ОВ в качестве вторичных конечных точек выбраны ВВП, время до прогрессирования, частота объективного ответа на 12-й неделе лечения, качество жизни, приверженность к проводимой терапии и безопасность лечения.

Результаты

С октября 2014 г. по ноябрь 2017 г. в исследование был включен 541 пациент (271 больной – в группу TPEX, 270 – в группу EXTREME). Окончательный анализ проведен в декабре 2019 г. Медиана времени наблюдения за пациентами составила 34,4 мес в группе TPEX и 30,2 мес в группе EXTREME, медиана ОВ – 14,5 мес (95 % доверительный интервал (ДИ) 12,5–15,7) и 13,4 мес (95 % ДИ 12,2–15,4) соответственно (отношение рисков (ОР) 0,89; 95 % ДИ 0,74–1,08; $p = 0,23$) (рис. 1).

Выживаемость без прогрессирования в группах TPEX и EXTREME значимо не различалась (ОР 0,9; 95 % ДИ 0,75–1,07) (рис. 2). Также не было выявлено значимых различий в частоте объективных ответов. Этот показатель составил 57 % в группе TPEX и 59 % в группе EXTREME ($p = 0,64$). Переносимость лечения была значительно лучше в исследуемой группе. Так, число пациентов, получивших полностью запланированное



Число лиц, подверженных риску (число цензурированных) /
 Number at risk (number censored)

TPEX	269 (0)	215 (2)	155 (2)	96 (20)	64 (20)	42 (32)	24 (42)	12 (49)	3 (57)
EXTREME	270 (0)	205 (3)	150 (3)	95 (8)	51 (21)	27 (38)	17 (42)	7 (46)	2 (50)

Рис. 1. Медиана общей выживаемости пациентов, получавших лечение в ходе исследования TPEX [6]. ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал

Fig. 1. Median overall survival of patients treated during the TPEX study [6]. OR – risk coefficient; CI – confidence interval

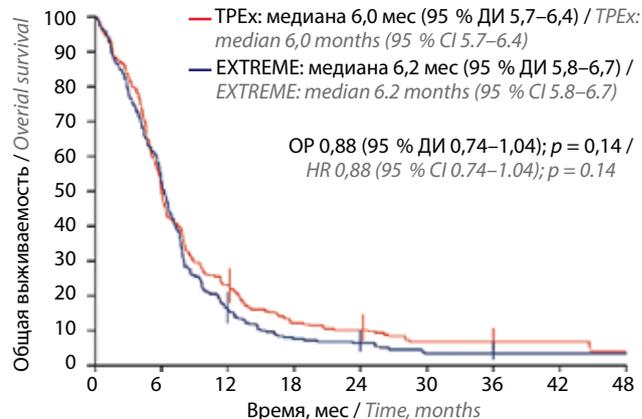
число курсов ХТ, в группе TPEX было значительно выше, чем в контрольной группе (72 против 44 %; $p < 0,0001$). Качество жизни, оцениваемое по таким показателям, как общее состояние здоровья, физическая активность, способность выполнять работу, также оказалось лучше в исследуемой группе.

Режим TPEX отличался меньшей токсичностью по сравнению с режимом EXTREME. При этом основным побочным эффектом лечения была гематологическая токсичность. Частота нежелательных явлений III степени или выше (NCI–CTCAE version 4.03) регистрировалась в 81 % случаев в группе TPEX и в 93 % случаев в группе EXTREME ($p < 0,0001$). Кроме того, схема TPEX предполагает простой режим введения препаратов (1-дневная инфузия с последующей поддержкой цетуксимабом 1 раз в 2 нед после окончания 4 курсов основного лечения), что выгодно отличает ее от схемы EXTREME.

На основе результатов исследования авторы сделали вывод о том, что ХТ в режиме TPEX может быть альтернативой режиму EXTREME в 1-й линии лечения пациентов с рецидивным/метастатическим ПРГШ. Особенно это касается больных с негативным PD-L-статусом и сопутствующими аутоиммунными заболеваниями, которые не могут перенести иммунотерапию, а также больных с большой опухолевой массой или резко нарастающей симптоматикой, требующих быстрого противоопухолевого ответа, и с непереносимостью фторурацила.

Обсуждение

С учетом вышесказанного следует отметить, что выбор оптимальной схемы лекарственного лечения 1-й



Число лиц, подверженных риску (число цензурированных) /
 Number at risk (number censored)

TPEX	269 (0)	215 (2)	62 (2)	32 (3)	24 (6)	13 (10)	9 (14)	6 (17)	1 (20)
EXTREME	270 (0)	141 (3)	15 (6)	20 (4)	6 (9)	5 (10)	17 (42)	4 (11)	1 (14)

Рис. 2. Медиана выживаемости без прогрессирования пациентов, получавших лечение в ходе исследования TPEX [6]. ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал

Fig. 2. Median progression-free survival of patients treated during the TPEX study [6]. OR – risk ratio; CI – confidence interval

линии рецидивирующего/метастатического ПРГШ является сложной задачей. При этом необходимо учитывать следующие факторы: скорость развития противоопухолевого ответа, чувствительность к препаратам платины, соматический статус пациента, возможную последовательность терапии при возникновении резистентности к препаратам в 1-й линии и наличие экспрессии рецепторов PD-L-звена.

При применении ингибиторов контрольных точек (ИКТ) следует отметить также возможное развитие феномена гиперпрогрессии, который, по данным литературы, регистрируется у 29 % пациентов с ПРГШ, особенно в зоне, предшествующей радикальной лучевой терапии [7].

Согласно результатам исследования KEYNOTE-048, частота прогрессирования заболевания у пациентов, получавших пембролизумаб в качестве монотерапии, в общей популяции была намного выше, чем у больных, которым проводили терапию в режиме EXTREME (41 % против 12 %). Это, в свою очередь, ассоциировалось с ухудшением ВБП в исследуемой группе [4]. Таким образом, применение ИКТ в качестве монотерапии в общей популяции пациентов с ПРГШ дает положительный эффект только в определенной подгруппе: при CPS >20 (медиана ОБ в группе пембролизумаба в качестве монотерапии 14,5 мес, в группе терапии в режиме EXTREME – 10,7 мес; ОР 0,61, 95 % ДИ 0,45–0,83; $p = 0,0007$) [4].

В то же время подгрупповой анализ, проведенный в ходе исследования KEYNOTE-048, продемонстрировал худшие результаты в отношении пациентов с исключительно местно-регионарными рецидивами

(30 % всех пациентов) в группе монотерапии пембролизумабом как в общей популяции, так и в популяции больных с экспрессией PD-L (CPS >1) [4].

Анализ применения пембролизумаба в комбинации с ХТ показал отсутствие различий в показателях ВБП и частоты объективных ответов в сравнении с группой пациентов, получающих лечение в режиме EXTREME. Это дает основание предположить, что ХТ лишь компенсирует эффективность лечения пациентов, не отвечающих на монотерапию пембролизумабом.

К сожалению, в исследовании KEYNOTE-048 не было предусмотрено сравнение эффективности лечения в группах монотерапии пембролизумабом и его комбинации с ХТ. Прямое же сравнение кривых ОВ в этих группах демонстрирует выраженное сходство. Таким образом, можно предположить, что ХТ и лечение пембролизумабом могут лишь дополнять друг друга, не проявляя истинный синергизм.

Как уже отмечалось ранее, эффективность применения пембролизумаба в монорежиме зависит от выраженности экспрессии PD-L. Особенно актуален этот вопрос в группе пациентов в так называемой серой зоне с уровнем CPS от 1 до 19 (40 % всей популяции пациентов в исследовании KEYNOTE-048). В этой группе использование пембролизумаба в комбинации с ХТ показало значимое улучшение ОВ (12,7 мес против 9,9 мес; ОР 0,71; 95 % ДИ 0,54–0,94). В то же время применение пембролизумаба в качестве монотерапии в этой группе не продемонстрировало такого улучшения (10,8 мес против 10,1 мес, ОР 0,86; 95 % ДИ 0,66–1,12) [5].

Результаты еще одного исследования – SHECKMATE-141, – проведенного ранее, показали эффективность другого подхода, предполагающего проведение последовательной терапии с включением режима EXTREME в 1-й линии лечения у пациентов с рецидивирующим/метастатическим ПРГШ и ИКТ (ниволумаба) во 2-й линии. Медиана ОВ (от начала 2-й линии терапии) в группе пациентов, получавших ниволумаб, составила 7,1 мес против 5,1 мес у больных, получавших альтернативную монотерапию цитостатиками (ОР 0,84; 95 % ДИ 0,62–1,15) [8].

Подобная тактика применялась и у 17 % пациентов контрольной группы в исследовании KEYNOTE-048. Они получали терапию в режиме EXTREME в 1-й линии с последующим переходом на ИКТ. Однако отдаленные результаты в этой группе пока не опубликованы. Интересно, что 2-ю линию терапии после прогрессирования на фоне 1-й линии в группе EXTREME смогли получить гораздо больше пациентов по сравнению с больными, получавшими в 1-й линии пембролизумаб в комбинации с ХТ (53 % против 41 %) [4].

В этом же исследовании оценивали показатель ВБП-2 (общее время от рандомизации пациента до развития рецидива или прогрессирования заболевания на фоне 2-й линии терапии). Так, ВБП-2 у пациентов,

получавших в 1-й линии пембролизумаб в комбинации с ХТ, в общей популяции сильно не отличалась от аналогичного показателя у пациентов, которым ранее проводилась ХТ в режиме EXTREME (10,3 мес против 9,0 мес; ОР 0,74; 95 % ДИ (0,62–0,88)). К сожалению, данные по ОВ больных этой группы также пока не опубликованы.

В то же время post-hoc-анализ данных исследования TPEXtreme продемонстрировал самые лучшие на сегодня результаты по показателям медианы ОВ у пациентов, получавших последовательно терапию с применением цетуксимабсодержащих режимов ХТ в 1-й линии и ИКТ – во 2-й линии после развития прогрессирования заболевания на фоне предшествующей линии лечения (19,4 мес для режима EXTREME и 21,9 мес для режима TPEX) [6].

Интересно, что показатели 2-летней ОВ в исследовании TPEXtreme также были максимальными в группе пациентов, получавших ИКТ во 2-й линии после предшествующей терапии, включающей цетуксимаб (37 % в группе ИКТ во 2-й линии против 27 % в группе другой ХТ в качестве 2-й линии) [9].

В своей обзорной статье, комментирующей результаты исследования KEYNOTE-048, P. Szturz и соавт. отметили, что в настоящее время появляется много данных, свидетельствующих о большей эффективности последовательного применения химио- и иммунотерапии по сравнению с их комбинированным применением. Это может значительно снизить риск гиперпрогрессии и развития иммуноопосредованных нежелательных явлений в ходе 1-й линии терапии. Таким образом, включение в 1-ю линию терапии режимов с использованием таксанов может стать оптимальным выбором [10].

Вышесказанное позволяет сделать вывод, что пациенты с массивным распространенным, быстро прогрессирующим ПРГШ являются однозначными кандидатами на проведение ХТ в качестве самостоятельного или комбинированного лечения в 1-й линии. При этом режимы полихимиотерапии, включающие цетуксимаб (EXTREME и TPEX), демонстрируют высокую частоту объективного ответа (до 59 %, по данным исследования TPEXtreme) и относительно низкую частоту прогрессирования заболевания [6]. К тому же частота ответа не зависит от уровня экспрессии PD-L1 и остается предсказуемой для всей популяции пациентов [4]. В то же время у больных с медленно развивающимся опухолевым процессом, наличием преимущественно отдаленных метастазов ПРГШ, пожилого возраста, с пониженным общесоматическим статусом более предпочтительным является проведение иммунотерапии.

Заключение

Данные исследования TPEXtreme демонстрируют возможность более продолжительного контроля над

заболеванием в общей популяции пациентов в случае последовательного применения режимов с включени-

ем цетуксимаба в 1-й линии и ИКТ во 2-й линии терапии прогрессирующего/метастатического ПРГШ.

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

1. Argiris A., Harrington K.J., Tahara M. et al. Evidence-based treatment options in recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Front Oncol* 2017;7:72. DOI: 10.3389/fonc.2017.00072.
2. NCCN Guidelines Version 1.2021. Available at: <https://www.nccn.org/guidelines>.
3. Vermorken J.B., Mesia R., Rivera F. et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2008;359(11):1116–27. DOI: 10.1056/NEJMoa0802656.
4. Burtneš 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.
5. European Medicines Agency. Assessment report EMA/CHMP/591139/2019. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-hc-3820-ii-0065-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
6. Guigay J., Aupérin A., Fayette J. et al. Cetuximab, docetaxel, and cisplatin versus platinum, fluorouracil, and cetuximab as first-line treatment in patients with recurrent or metastatic head and neck squamous-cell carcinoma (GORTEC 2014-01 TPExtreme): a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2021;22(4):463–75. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30755-5.
7. Saàda-Boužid E., Defaucheux C., Karabajakian A. et al. Hyperprogression during anti-PD-1/PD-L1 therapy in patients with recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma. *Ann Oncol* 2017;28(7):1605–11. DOI: 10.1093/annonc/mdx178.
8. Ferris R.L., Licitra L., Fayette J. et al. Nivolumab in patients with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: efficacy and safety in CheckMate 141 by prior cetuximab use. *Clin Cancer Res* 2019;25(17):5221–30. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-3944.
9. Guigay J., Fayette J., Mesia R. et al. TPExtreme randomized trial: Quality of Life (QoL) and survival according to second-line treatments in patients with recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma (R/M HNSCC). *J Clin Oncol* 2020;38(15):6507. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.6507.
10. Szturcz P., Vermorken J.B. Translating KEYNOTE-048 into practice recommendations for head and neck cancer. *Ann Transl Med* 2020;8(15):975. DOI: 10.21037/atm.2020.03.164.

ORCID автора / ORCID of author

А.М. Мудунов / A.M. Mudunov: <https://orcid.org/000-0003-1255-5700>

Конфликт интересов. Автор заявляет 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

Статья поступила: 29.11.2021. Принята к публикации: 26.12.2021.

Article submitted: 29.11.2021. Accepted for publication: 26.12.2021.