

DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-1-35-52



# Рациональная последовательность моноклональных антител в лечении нерезектабельного плоскоклеточного рака головы и шеи

Л.В. Болотина<sup>1</sup>, Т.В. Устинова<sup>1</sup>, Т.И. Дешкина<sup>1</sup>, П.В. Голубев<sup>1</sup>, Н.Н. Любавина<sup>1</sup>, А.А. Феденко<sup>1</sup>, А.Д. Каприн<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 3; <sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

**Контакты:** Лариса Владимировна Болотина [lbolotina@yandex.ru](mailto:lbolotina@yandex.ru)

В статье рассматриваются современные подходы к лекарственной терапии 1-й линии нерезектабельного плоскоклеточного рака головы и шеи, а также описываются факторы, влияющие на выбор предпочтительного режима лечения и определенные на основе анализа результатов рандомизированных клинических исследований. Приводятся основания для выстраивания долгосрочной стратегии лекарственной терапии в различных клинических ситуациях. В качестве примера высокой эффективности моноклональных антител описываются 2 клинических наблюдения применения цетуксимаба в сочетании с платиносодержащей химиотерапией.

**Ключевые слова:** опухоли головы и шеи, химиотерапия, моноклональные антитела, цетуксимаб, иммунотерапия

**Для цитирования:** Болотина Л.В., Устинова Т.В., Дешкина Т.И. и др. Рациональная последовательность моноклональных антител в лечении нерезектабельного плоскоклеточного рака головы и шеи. Опухоли головы и шеи 2022;12(1):35–52. DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-1-35-52.

## Rational sequence of monoclonal antibodies in the treatment of non-resectable head and neck squamous cell carcinoma

L.V. Bolotina<sup>1</sup>, T.V. Ustinova<sup>1</sup>, T.I. Deshkina<sup>1</sup>, P.V. Golubev<sup>1</sup>, N.N. Lyubavina<sup>1</sup>, A.A. Fedenko<sup>1</sup>, A.D. Kaprin<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute – a branch of the National Medical Radiology Research Center, Ministry of Health of Russia; 3 2<sup>nd</sup> Botkinsky proezd, Moscow 125284, Russia;

<sup>2</sup>Peoples' Friendship University of Russia; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia

**Contacts:** Larisa Vladimirovna Bolotina [lbolotina@yandex.ru](mailto:lbolotina@yandex.ru)

This article discusses current approaches to first-line chemotherapy for non-resectable head and neck squamous cell carcinoma and describes factors affecting the choice of treatment regimen according to the results of randomized clinical trials. We provide a rationale for creating a long-term strategy of chemotherapy in different clinical situations. We also report two cases of concomitant administration of cetuximab and platinum-based therapy as an example of high efficacy of monoclonal antibodies.

**Key words:** head and neck tumors, chemotherapy, monoclonal antibodies, cetuximab, immunotherapy

**For citation:** Bolotina L.V., Ustinova T.V., Deshkina T.I. et al. Rational sequence of monoclonal antibodies in the treatment of non-resectable head and neck squamous cell carcinoma. *Opuholi golovy i shei* = Head and Neck Tumors 2022;12(1):35–52. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-1-35-52.

### Введение

Для злокачественных опухолей головы и шеи характерны поздняя диагностика (несмотря на визуальную локализацию некоторых из них), а также сильная

зависимость результатов лечения от распространенности процесса. Ограничение возможностей применения методов локального лечения (операций, лучевой терапии) резко снижает вероятность достижения

высоких показателей общей продолжительности жизни больных (ОПЖ). К тому же в странах с разным уровнем экономического развития отмечаются существенные различия в доступе к адекватной медицинской помощи, что оказывает влияние на результаты лечения.

Согласно данным R. H. Patterson и соавт., опубликованным в 2020 г., в странах со средним и низким экономическим уровнем в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями данная патология составляет 67 %, а в структуре смертности от этих заболеваний – 82 % [1]. В Индии 2/3 больных на момент постановки диагноза «плоскоклеточный рак органов головы и шеи» имеют распространенный процесс [2]. В Южной Африке в связи с массивностью первичной опухоли для выполнения ларингэктомии требуется проведение экстренной трахеостомии [3]. В 2017 г. лишь 24 из 52 африканских стран имели доступ к радиотерапевтической помощи [4]. В странах с высоким уровнем экономического развития за прошедшие 2 года тоже произошли негативные изменения в оказании адекватной онкологической помощи, что в первую очередь связано с влиянием пандемии COVID-19. Дефицит коечного фонда, нехватка аппаратов искусственной вентиляции легких, а также медицинских работников привели к резкому ограничению помощи больным злокачественными опухолями головы и шеи [5, 6].

### Моноклональные антитела различных классов в лечении неоперабельного плоскоклеточного рака головы и шеи

Несмотря на сложности лечения пациентов с онкологической патологией в период пандемии, 2020 г. был ознаменован значимым событием в лечении распространенного плоскоклеточного рака головы и шеи (ПРГШ), не подлежащего локальному лечению. Впервые более чем за 10 лет произошло обновление клинических рекомендаций, что принципиально изменило подход к стратегии лечения опухолей головы и шеи. В них были включены новые варианты 1-й линии терапии, предполагающие использование ингибиторов контрольных точек иммунного ответа (ИКТ) – препаратов, ранее применявшихся во 2-й линии терапии [7]. Эффективность иммуноонкологических препаратов в различных линиях терапии была изучена в ряде клинических исследований, и они показали эффективность в отношении ПРГШ. Однако для клинического применения одобрены только 2 анти-PD-1-агента: пембролизумаб и ниволумаб (табл. 1).

Следует отметить, что эффективность препаратов данной группы имеет прямую зависимость от уровня экспрессии лиганда рецептора программируемой клеточной гибели 1 (PD-L1). Первые данные о значении этого биомаркера были получены в ходе мультикогортного исследования 1b фазы KEYNOTE-012, включавшего пациентов с ПРГШ [8]. В 1-ю когорту, которой

**Таблица 1.** Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа, используемые в лечении плоскоклеточного рака головы и шеи

Table 1. Immune checkpoint inhibitors used for head and neck squamous cell carcinomas

Препарат Drug	Показания Indications	Мишень Target
Ниволумаб Nivolumab	2-я линия рецидивного/метастатического ПРГШ, прогрессирующего в ходе/после платиносодержащей химиотерапии Second-line therapy for recurrent/metastatic HNSCC progressing during/after platinum-based chemotherapy	PD-1
Пембролизумаб Pembrolizumab	2-я линия рецидивного/метастатического ПРГШ, прогрессирующего в ходе/после платиносодержащей химиотерапии; 1-я линия рецидивного/метастатического ПРГШ с экспрессией CPS $\geq 1$ в монотерапии или в комбинации с химиотерапией (препараты платины + 5-фторурацил) Second-line therapy for recurrent/metastatic HNSCC progressing during/after platinum-based chemotherapy; first-line therapy for recurrent/metastatic HNSCC with CPS $\geq 1$ as monotherapy or in combination with chemotherapy (platinum-based drugs + 5-fluorouracil)	PD-1
Атезолизумаб Atezolizumab	Не одобрен для лечения ПРГШ Not approved for HNSCC	PD-L1
Дурвалумаб Durvalumab	Не одобрен для лечения ПРГШ Not approved for HNSCC	PD-L1
Авелумаб Avelumab	Не одобрен для лечения ПРГШ Not approved for HNSCC	PD-L1

**Примечание.** PD-1 – белок программируемой клеточной гибели 1; PD-L1 – лиганд рецептора программируемой клеточной гибели 1; CPS – combined positive score, комбинированный показатель позитивности, ПРГШ – плоскоклеточный рак головы и шеи.

Note. PD-1 – programmed cell death protein; PD-L1 – programmed death-ligand 1; CPS – combined positive score; HNSCC – head and neck squamous cell carcinoma.

Таблица 2. Частота объективного ответа в зависимости от PD-L1-статуса (по данным исследования KEYNOTE-012)

Table 2. Objective response rate depending on PD-L1 status (KEYNOTE-012 trial)

Зона экспрессии PD-L1 PD-L1 expression	PD-L1-статус PD-L1 status	Не ответившие на лечение, n Non-responders, n	Ответившие на лечение, n Responders, n	Частота объективного ответа, % (95 % ДИ) Objective response rate, % (95 % CI)	p
TPS (опухолевые клетки) TPS (tumor cells)	Положительный Positive	101	22	17,9 (11,6–25,8)	0,461
	Отрицательный Negative	53	12	18,5 (9,9–30,0)	
CPS (опухолевые и иммунные клетки) CPS (tumor and immune cells)	Положительный Positive	120	32	21,1 (14,9–28,4)	0,023
	Отрицательный Negative	34	2	5,6 (0,7–18,7)	

**Примечание.** PD-L1 – лиганд рецептора программируемой клеточной гибели 1; ДИ – доверительный интервал; CPS – combined positive score, комбинированный показатель позитивности; TPS – tumor proportion score, показатель позитивности опухоли.

**Note.** PD-L1 – programmed death-ligand 1; CI – confidence interval; CPS – combined positive score; TPS – tumor proportion score.

назначался пембролизумаб в дозе 10 мг/кг 1 раз в 2 нед, вошли 60 пациентов с PD-L1-положительным ПРГШ и разным количеством предшествующих линий терапии. В последующем в исследование были включены 132 больных, как с PD-L1-положительным, так и с PD-L1-отрицательным ПРГШ, которые получали этот препарат в дозе 200 мг каждые 3 нед. Максимальная продолжительность иммунотерапии составила 2 года. Главной целью исследования была оценка частоты объективного ответа (ЧОО) на лечение. Авторы убедительно продемонстрировали зависимость ЧОО от наличия лиганда PD-L1 (значения комбинированного показателя позитивности – combined positive score, CPS) при монотерапии пембролизумабом (табл. 2). Его обнаружение на опухолевых и иммунокомпетентных клетках было предиктором ответа на терапию этим препаратом.

Последующие рандомизированные клинические исследования показали, что у всех пациентов, независимо от уровня экспрессии PD-L1, применение во 2-й линии монотерапии ИКТ было более эффективным, чем использование других препаратов. Также было продемонстрировано улучшение результативности лечения ИКТ при увеличении уровня экспрессии данного лиганда (рис. 1, 2) [9, 10].

Еще большая роль экспрессии PD-L1 была продемонстрирована при назначении иммунотерапевтического средства в качестве инициальной терапии [11]. Результаты рандомизированного клинического исследования III фазы KEYNOTE-048 легли в основу пересмотра существовавших ранее стандартов лечения нерезектабельных/метастатических форм ПРГШ. Было предложено ввести режим на основе пембролизумаба в качестве предпочтительной схемы 1-й линии терапии [7]. Для пациентов с высоким уровнем экспрессии

PD-L1 (CPS >20) данный препарат может использоваться в режиме монотерапии, тогда как для остальной популяции рекомендуется применять комбинацию пембролизумаба с цитостатиками (цисплатин/карбоплатин + 5-фторурацил). Анализ характеристик опухолей пациентов, включенных во все исследования, позволил заключить, что экспрессия PD-L1 наблюдалась приблизительно в 80 % образцов, высокий уровень PD-L1 (CPS >20 %) – примерно в 40 %. Гиперэкспрессоры PD-L1 (TPS >50 %) были обнаружены в 20 % случаев.

Американские исследователи считают, что цетуксимабсодержащие режимы EXTREME (цисплатин/карбоплатин + 5-фторурацил + цетуксимаб) и TPEX (цисплатин + доцетаксел + цетуксимаб), считавшееся «золотым стандартом», в качестве 1-й линии терапии ПРГШ следует применять лишь в особых обстоятельствах, когда использование иммунотерапевтического агента абсолютно невозможно. Примерами противопоказаний являются аутоиммунные заболевания, а также лечение сопутствующей патологии глюкокортикоидами.

В этой ситуации возникает вопрос: «Насколько справедливы такие безальтернативные рекомендации?» Чтобы ответить на него, следует обратиться к результатам клинических исследований, на основании которых был зарегистрирован тот или иной режим для клинического применения. Также важно понять, какие параметры следует учитывать при сравнительной оценке различных схем лечения и какие характеристики опухоли и течения процесса необходимо брать в расчет. По сравнению с рекомендациями Национальной комплексной онкологической сети (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) европейские рекомендации предлагают более детальный анализ факторов при вы-

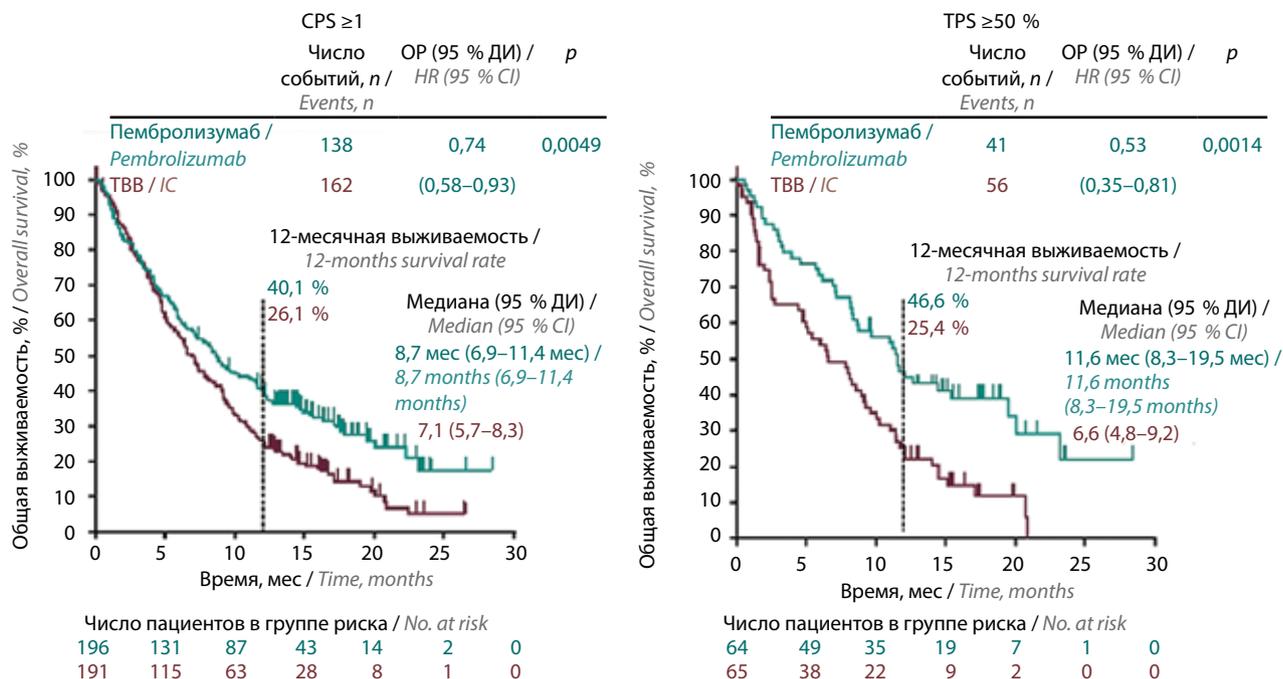


Рис. 1. Зависимость общей выживаемости пациентов, получающих терапию пембролизумабом, от уровня экспрессии лиганда рецептора программируемой клеточной гибели 1 (PD-L1) (адаптировано из [9]). CPS – combined positive score, комбинированный показатель позитивности; TPS – tumor proportion score, показатель позитивности опухоли; TBB – терапия по выбору врача; ДИ – доверительный интервал; ОР – отношение рисков

Fig. 1. Association between overall survival of patients receiving pembrolizumab and the level of programmed death-ligand 1 (PD-L1) expression (adapted from [9]). CPS – combined positive score; TPS – tumor proportion score; IC – investigator's choice; CI – confidence interval; HR – hazard ratio

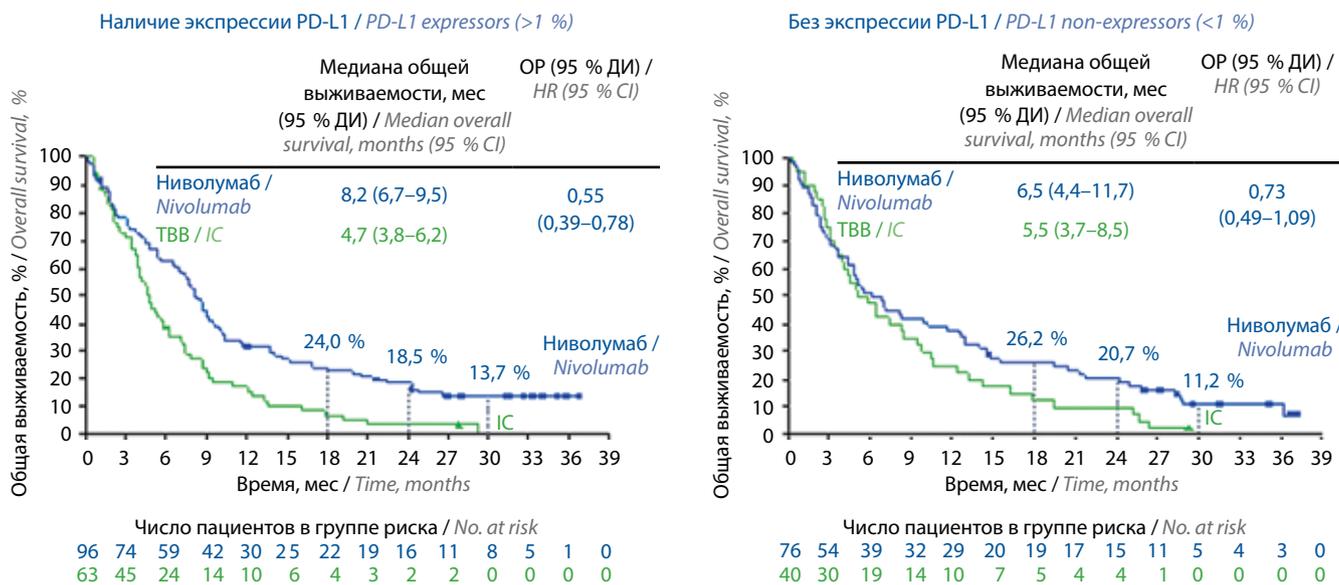


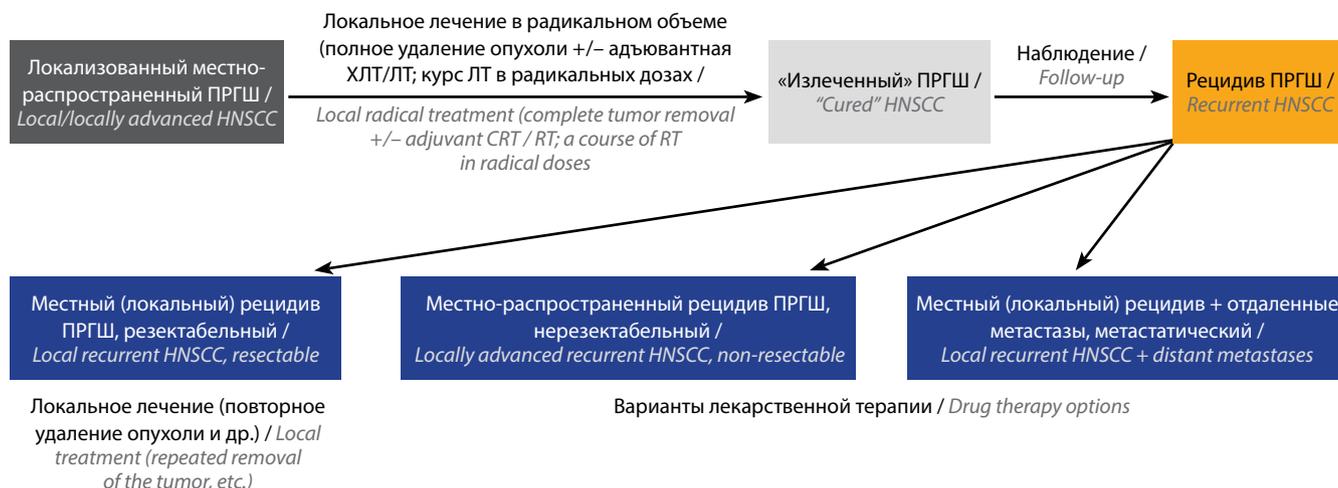
Рис. 2. Зависимость общей выживаемости пациентов, получающих терапию ниволумабом, от уровня экспрессии лиганда рецептора программируемой клеточной гибели 1 (PD-L1) (адаптировано из [10]). ДИ – доверительный интервал; ОР – отношение рисков; TBB – терапия по выбору врача

Fig. 2. Association between overall survival of patients receiving nivolumab and the level of programmed death-ligand 1 (PD-L1) expression (adapted from [10]). CI – confidence interval; HR – hazard ratio; IC – investigator's choice

боре режима лечения в каждом конкретном случае. Среди них: объем опухолевой нагрузки и необходимость получения быстрого противоопухолевого ответа; потенциальная чувствительность к препаратам платины и иммуноонкологическим препаратам; функциональ-

ный статус пациента; возможные резервные линии терапии [12, 13].

Необходимо отметить, что терапевтические цели в отношении ПРГШ имеют свои особенности, поскольку локализация опухоли при ее большом объеме может



**Рис. 3.** Алгоритм лечения пациентов с рецидивами плоскоклеточного рака головы и шеи. ПРГШ – плоскоклеточный рак головы и шеи; ЛТ – лучевая терапия; ХЛТ – химиолучевая терапия

**Fig. 3.** Treatment algorithm for patients with recurrent head and neck squamous cell carcinoma. HNSCC – head and neck squamous cell carcinoma; RT – radiotherapy; CRT – chemoradiotherapy

приводить к нарушению дыхательной и пищеварительной функций и, как результат, к быстрому ухудшению функционального статуса пациента, увеличению нутритивного дефицита, что будет ограничивать возможности любого противоопухолевого лечения [14]. Вот почему в ряде случаев крайне важен выбор эффективного режима терапии с высокой вероятностью достижения объективного ответа.

Перед детальным рассмотрением критериев выбора того или иного варианта лекарственного лечения 1-й линии необходимо остановиться на некоторых вопросах, связанных с определением термина «рецидивный ПРГШ», и с тем, что должно рассматриваться как 1-я линия терапии. Около 10 лет назад был предложен алгоритм лечения пациентов с рецидивами ПРГШ. Он предусматривает применение лекарственной терапии 1-й линии при нерезектабельном рецидиве или появлении отдаленных метастазов (рис. 3). Однако во всех ли ситуациях мы можем считать такое лечение рецидива 1-й линией терапии? Как оценить ситуацию, когда при первичном лечении пациент уже получал препараты платины при проведении химиолучевой терапии?

Конечно, препараты платины остаются основой 1-й линии терапии при этой патологии. Однако в случае последующего прогрессирования заболевания крайне важными являются вопросы: «Можно ли использовать препараты платиновой группы повторно?», «Как спрогнозировать платиновую резистентность?» Четкое определение понятия «платинорезистентность» сформулировано только в отношении рака яичников. Те женщины, у которых рецидив заболевания регистрируется в течение первых 6 мес после завершения платиносодержащей химиотерапии, относятся к платинорезистентным.

В случае ПРГШ понятие «платинорезистентность» не является общеупотребимым. Однако на основе результатов исследования японских авторов, опубликованных в 2020 г., был сделан вывод о том, что повторное использование препаратов платины при рецидивах ПРГШ, которые развились в течение первых 6 мес после их предшествующего применения, является неэффективным [15]. Исследователи проанализировали истории болезни 31 489 пациентов, получавших лечение в 2013–2016 гг. После постановки диагноза в зависимости от стадии процесса использовались как локальные методы терапии, так и сочетание лучевой терапии с химиотерапией или химиотерапия в самостоятельном варианте. Из них 1313 пациентам назначалось лекарственное лечение. Варианты 1-й линии терапии включали монотерапию цисплатином (CDDP) и комбинированное лечение: цисплатин + 5-фторурацил (PF), доцетаксел + цисплатин + 5-фторурацил (TPF), цисплатин/карбоплатин + 5-фторурацил + цетуксимаб (EXTREME), надаплатин + 5-фторурацил (5-FU + NDP) (рис. 4).

У 842 пациентов прогрессирование заболевания было отмечено в течение 6 мес. Им была проведена реиндукция препаратов платины. Схемы 1-й линии терапии, применяемые в данной популяции, представлены на рис. 5. При прогрессировании заболевания в качестве 2-й линии повторно использовались препараты платины (в 36 % случаев) или режимы, не содержащие их (в 64 % случаев) (рис. 6). Медиана повторного применения платины составила лишь 1 цикл (рис. 7).

Через 6 мес платиносодержащую терапию продолжали получать лишь 20,1 % пациентов, тогда как режимы, не включающие препараты платины, – 32,8 % (рис. 8).

Полученные результаты позволили авторам сделать убедительный вывод о нецелесообразности повторного

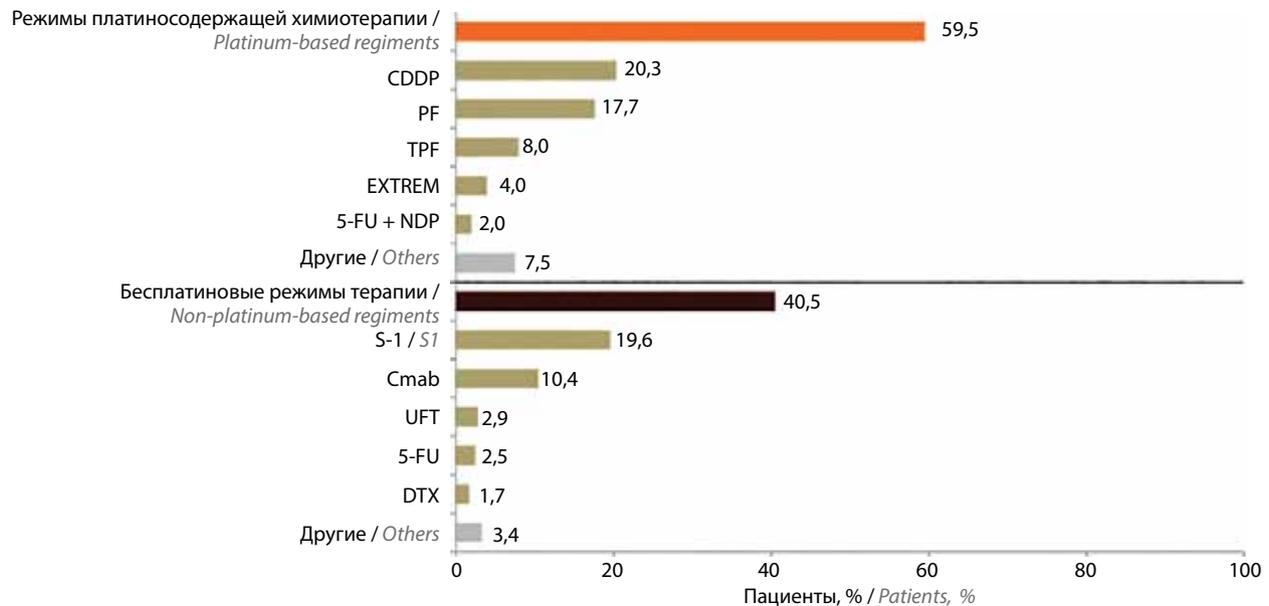


Рис. 4. Режимы 1-й линии платиносодержащей терапии (адаптировано из [15])

Fig. 4. Regimens of first-line platinum-based therapy (adapted from [15])

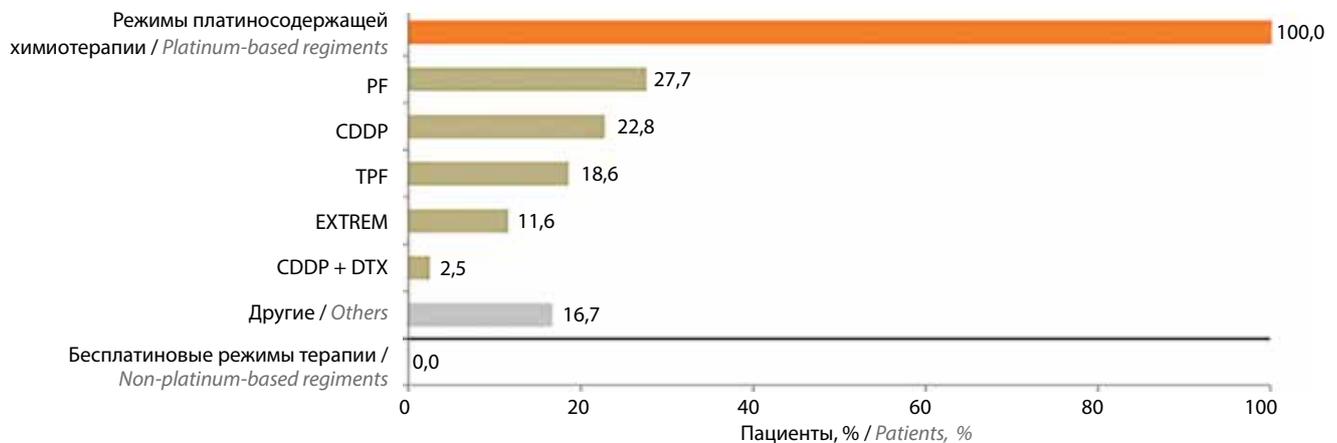


Рис. 5. Режимы 1-й линии платиносодержащей химиотерапии у больных с платинорефрактерными опухолями ( $n = 842$ ) (адаптировано из [15])

Fig. 5. Regimens of first-line platinum-based chemotherapy for patients with platinum-refractory tumors ( $n = 842$ ) (adapted from [15])

использования препаратов платины в случае прогрессирования ПРГШ в течение 6 мес после применения схем, содержащих их. Таким пациентам необходимо назначать иммунотерапевтические средства, которые будут представлять собой 2-ю линию терапии.

Известно, что с 2008 г. наиболее эффективным режимом 1-й линии терапии нерезектабельного ПРГШ считалась комбинация препаратов платины и 5-фторурацила с цетуксимабом. Основанием для этого послужили результаты исследования EXTREME, которые показали, что такое сочетание цитостатиков с анти-EGFR-агентом увеличивает показатели как выживаемости без прогрессирования (ВБП), так и общей выживаемости по сравнению с применением одних цитостатиков. Так, по данным рандомизированного

клинического исследования, медиана общей выживаемости в 2 группах (химиотерапия + цетуксимаб и химиотерапия) составила 10,1 и 7,4 мес (ОР 0,80;  $p = 0,04$ ) соответственно.

На протяжении 10 лет комбинация препаратов, продемонстрировавшая эффективность в ходе исследования EXTREME, оставалась предпочтительным выбором 1-й линии терапии. Однако этот режим оказался довольно токсичным: отмечалась высокая частота возникновения мукозитов, что связано с использованием длительных инфузий 5-фторурацила. В связи с этим предпринимались неоднократные попытки разработки альтернативного режима химиотерапии, который был бы столь же эффективным, но менее токсичным, чем режим PF.

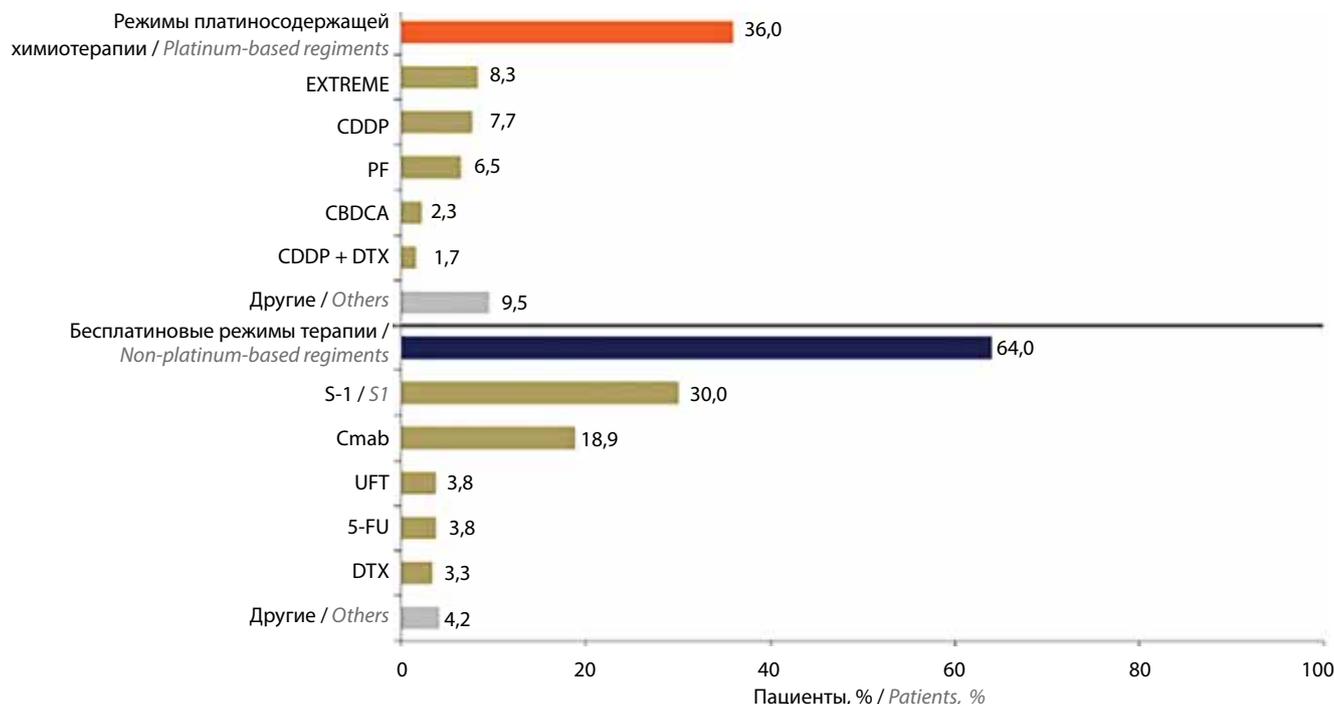


Рис. 6. Режимы 2-й линии лечения больных с платинорефрактерными опухолями ( $n = 842$ ) (адаптировано из [15])

Fig. 6. Regimens of second-line therapy for patients with platinum-refractory tumors ( $n = 842$ ) (adapted from [15])

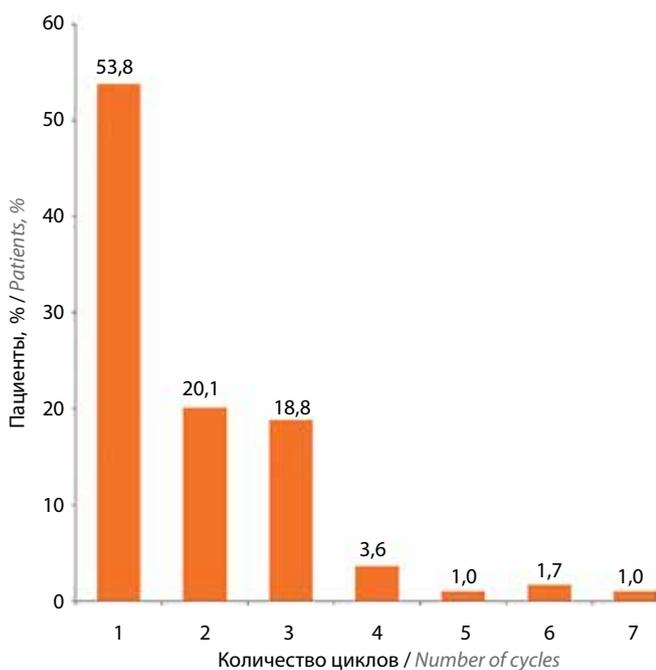


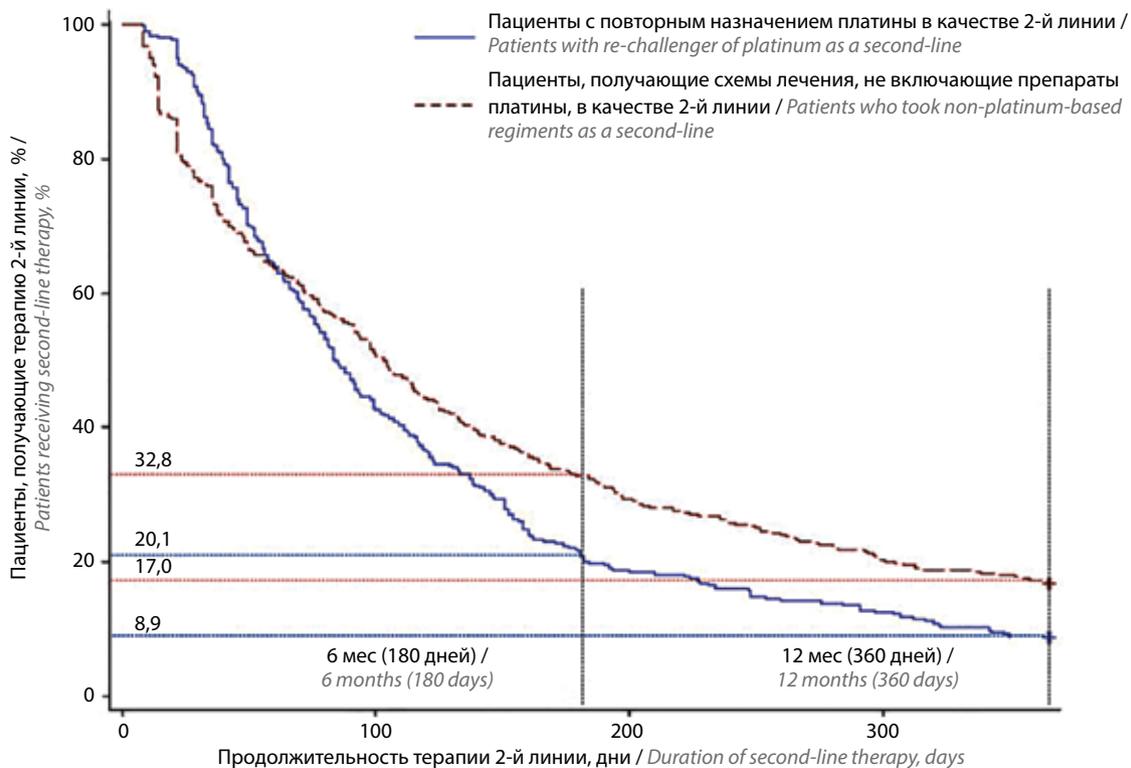
Рис. 7. Количество циклов реиндукции препаратов платины при платинорефрактерных опухолях ( $n = 303$ )

Fig. 7. Number of reinduction cycles with platinum-based drugs in patients with platinum-refractory tumors ( $n = 303$ )

В 2019 г. стали доступны результаты рандомизированного клинического исследования II фазы, где сравнивались режимы PF + цетуксимаб и TPEX, в котором инфузии 5-фторурацила заменены на доцетаксел. Сначала они были сообщены на ежегодном конгрессе Американского общества клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology, ASCO), а затем опубликованы в журнале *Frontiers in Oncology* [16]. Помимо модификации схемы лекарственной терапии, в исследовательском режиме проводились не 6, а 4 курса лечения с последующим продолжением введения цетуксимаба с более удобным для клинического использования интервалом в 2 нед\*.

Главной целью исследования была оценка ОПЖ пациентов. Несмотря на то что, по сути, оно не продемонстрировало преимущества режима TPEX по сравнению с режимом EXTREME, при применении этих цетуксимабсодержащих лекарственных схем наблюдались схожие значения медиан ВБП (около 6 мес: 6,0 мес против 6,1 мес; ОР 0,88;  $p = 0,17$ ), ОБ (более 1 года: 14,5 мес против 13,4 мес; ОР 0,87;  $p = 0,18$ ) и ЧОО (46 % против 40 %). Однако авторы отметили, что предложенная схема TPEX требует меньшего числа циклов лечения и обладает более благоприятным профилем безопасности (нежелательные явления IV степени

\*Схема введения цетуксимаба 1 раз в 2 нед не предусмотрена инструкцией по медицинскому применению препарата, однако содержится в практических рекомендациях Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) по лечению опухолей головы и шеи.



**Рис. 8.** Продолжительность реиндукции платиносодержащих режимов химиотерапии, и режимов, не включающих препараты платины при платинорефрактерных опухолях. Кривые Каплана–Майера ( $n = 303$ )

**Fig. 8.** Duration of reinduction of platinum-based and non-platinum-based chemotherapy in patients with platinum-refractory tumors. Kaplan–Meier curves ( $n = 303$ )

и выше встречались в 36 % случаев, тогда как при использовании режима EXTREME – в 51 %,  $p < 0,001$ ). Такие высокие показатели эффективности позволили утвердить в 2019 г. оба цетуксимабсодержащих режима как наиболее оптимальный вариант 1-й линии терапии неоперабельного ПРГШ.

Большой интерес вызывают данные обновленного анализа рандомизированного клинического исследования TPEX, представленного на конгрессе ASCO в 2020 г., касающиеся эффективности последующей (2-й) линии терапии [17]. После завершения исследования 17 и 16 % больных, которым назначали в 1-й линии схемы TPEX и EXTREME соответственно, получили в качестве 2-й линии терапии один из иммуноонкологических препаратов. Оказалось, что при использовании в 1-й линии терапии режима TPEX и/или EXTREME с последующим применением во 2-й линии ИКТ медиана общей выживаемости составила 21,9 мес после схемы TPEX и 19,4 мес после схемы EXTREME соответственно.

Однако говорить о смене лидера в терапии нерезектабельного ПРГШ заставили только результаты рандомизированного клинического исследования III фазы KN048 [18]. Необходимо отметить, что в него не вошли пациенты, у которых в первые 6 мес после ранее проведенной химиолучевой терапии на основе

препаратов платины фиксировался рецидив заболевания, что не позволяет судить об эффективности изучаемых режимов у пациентов с платинорефрактерным ПРГШ. Согласно результатам исследования, при монотерапии пембролизумабом наблюдаются лучшие показатели общей выживаемости по сравнению с использованием режима EXTREME у больных с наличием экспрессии PD-L1, но не в общей популяции, куда входили также пациенты без нее (11,5 мес против 10,7 мес; OR 0,83). А вот комбинация цитостатиков, аналогичных тем, что используются в режиме EXTREME (цисплатин/карбоплатин + 5-фторурацил), с пембролизумабом показала преимущество у всех пациентов, получивших лечение (13,0 мес против 10,7 мес; OR 0,77;  $p = 0,0034$  для популяции в соответствии с назначенным вмешательством (intention-to-treat population, ITT)). Необходимо отметить, что комбинация цитостатиков с пембролизумабом повысила эффективность лечения в группах пациентов, у которых CPS >1 и >20, и обеспечила сопоставимые результаты в отношении медианы ОВ в группе больных, у которых CPS <1.

Полученные данные легли в основу того, что в терапии 1-й линии в 2021 г. произошли принципиальные изменения. Как уже упоминалось выше, согласно рекомендациям NCCN, для лечения нерезектабельного и/или метастатического ПРГШ следует использовать

**Таблица 3.** Рекомендации Национальной комплексной онкологической сети (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) по лечению опухолей головы и шеи (2021)

**Table 3.** National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines for head and neck tumors (2021)

Предпочтительные режимы Preferable regimens	Другие рекомендованные режимы (1-я и последующие линии) Other recommended regimens (first and subsequent lines)
<p><b>1-я линия терапии:</b> First-line therapy: пембролизумаб, препараты платины (цисплатин или карбоплатин/5-фторурацил (категория 1) pembrolizumab, platinum-based drugs (cisplatin or carboplatin/5-fluorouracil (category 1) пембролизумаб (для опухолей с экспрессией PD-L1, CPS &gt;1 %) (категория 1, если CPS &gt;20 %). pembrolizumab (for tumors with PD-L1, CPS &gt;1 %) (category 1 if CPS &gt;20 %).</p> <p><b>Последующие линии терапии (если ранее не использовались):</b> Subsequent lines of therapy (if not administered earlier): ниволумаб (при прогрессировании заболевания во время или после платиносодержащей терапии) (категория 1) nivolumab (in case of disease progression during or after platinum-based therapy) (category 1) пембролизумаб (при прогрессировании заболевания во время или после платиносодержащей терапии) (категория 1) pembrolizumab (in case of disease progression during or after platinum-based therapy) (category 1)</p>	<p><b>Комбинированные режимы:</b> Combination regimens: цетуксимаб/препараты платины (цисплатин или карбоплатин/5-фторурацил (категория 1) cetuximab/platinum-based drugs (cisplatin or carboplatin/5-fluorouracil (category 1) цисплатин/цетуксимаб cisplatin/cetuximab цисплатин или карбоплатин/доцетаксел или паклитаксел cisplatin or carboplatin/docetaxel or paclitaxel цисплатин/5-фторурацил cisplatin/5-fluorouracil цисплатин или карбоплатин/доцетаксел/цетуксимаб cisplatin or carboplatin/docetaxel/cetuximab пембролизумаб/препараты платины (цисплатин или карбоплатин)/паклитаксел (категория 2B) pembrolizumab/platinum-based drugs (cisplatin or carboplatin)/paclitaxel (category 2B) пембролизумаб/препараты платины (цисплатин или карбоплатин)/доцетаксел (категория 2B). pembrolizumab/platinum-based drugs (cisplatin or carboplatin)/docetaxel (category 2B).</p> <p><b>Монотерапия:</b> Monotherapy: цисплатин cisplatin карбоплатин carboplatin паклитаксел paclitaxel доцетаксел docetaxel 5-фторурацил 5-fluorouracil метотрексат methotrexate цетуксимаб cetuximab капецитабин capecitabine афатиниб (только последующие линии при прогрессировании во время или после платиносодержащей терапии) (категория 2B) afatinib (only subsequent lines of treatment in case of disease progression during or after platinum-based therapy) (category 2B)</p>

**Примечание.** PD-L1 – лиганд рецептора программируемой клеточной гибели 1; CPS – combined positive score, комбинированный показатель.

**Note.** PD-L1 – programmed death-ligand 1; CPS – combined positive score.

исключительно монотерапию пембролизумабом или комбинированный режим PF + пембролизумаб (в зависимости от уровня экспрессии PD-L1). Схемы же EXTREME и TPEX теперь в американских руководствах отнесены к «другим режимам», которые рекомендовано применять в 1-й линии терапии при особых обстоятельствах, когда нельзя назначать оптимальные режимы на основе пембролизумаба (табл. 3). Но все ли так очевидно или есть нюансы, которые следует учитывать в клинической практике, назначая лечение такой гетерогенной группе больных?

Результаты клинических исследований дали нам понимание того, что оценка такого биомаркера, как уровень CPS (число клеток, имеющих на поверхности PD-L1, включающих, помимо опухолевых клеток, иммунокомпетентные клетки, такие как лимфоциты и макрофаги), позволяет разработать алгоритм выбора варианта 1-й линии терапии, в том числе с учетом основных целей, которых мы стремимся достичь в определенный момент времени.

Несмотря на то что речь идет о терапии неизлечимого заболевания и основными целями являются

увеличение ОПЖ и сохранение или улучшение ее качества, существуют клинические ситуации, когда для пациентов с опухолями головы и шеи также крайне важна возможность достижения быстрого объективного ответа. В этой ситуации мы можем использовать комбинации цитостатиков с одним из биологических агентов — цетуксимабом или пембролизумабом, которые в общей популяции позволяют достичь одинакового уровня объективного ответа (36 %). При этом режимы с включением цетуксимаба демонстрируют устойчиво высокие показатели ЧОО, которые в различных клинических исследованиях в европейской и азиатской популяциях колеблются от 40 до 60 %. Особое внимание хочется обратить на лечебные режимы из исследования TRExTreme: по результатам первичного анализа ЧОО на терапию по схеме TREx составила 40 %, с использованием комбинации EXTreme — 46 %, а по результатам обновленного анализа возросла до 57 и 59 % соответственно. Также исследования реальной клинической практики подтверждают возможность достижения близких показателей объективного ответа, в том числе у ослабленных и пожилых пациентов.

Для подтверждения высокой эффективности режима TREx в 1-й линии терапии метастатического ПРГШ ниже приведено клиническое наблюдение.

### Клиническое наблюдение 1

**Пациент М., 40 лет.** Диагноз: рак ротоглотки IV стадии (сT4N3M1, p16+), метастазы в лимфатических узлах (ЛУ) средостения, костях. Гистологическое заключение и иммуногистохимическое исследование: неороговевающий плоскоклеточный рак, ассоциированный с вирусом папилломы человека (ВПЧ) (p16+), без признаков микросателлитной нестабильности, Ki67 — 100 %. Результаты цитологического исследования образца из подчелюстного ЛУ: плоскоклеточный рак.

Из анамнеза: в мае 2021 г. больной отметил дискомфорт при глотании, к врачам не обращался. В течение 2 последующих месяцев стал ощущать боль при глотании и увеличение ЛУ подчелюстной области, в связи с чем обратился в поликлинику по месту жительства, где проводилась симптоматическая терапия, которая не дала эффекта. Рекомендовано дополнительное обследование (магнитно-резонансная томография (МРТ) головы и шеи, ультразвуковое исследование (УЗИ) и пункция периферических ЛУ).

По данным видеоларингоскопии от 19.08.2021 в проекции язычной миндалины (с распространением на небную миндалину) визуализируется опухолевая инфильтрация с минимальным экзофитным компонентом. Отмечается незначительная отечность надгортанника.

При МРТ от 25.08.2021 обнаружена массивная опухолевая инфильтрация стенок глотки от уровня носоглотки до гортаноглотки включительно с признаками

инвазии всей толщи стенки глотки и вовлечением парафарингеального пространства (на уровне носоглотки с вовлечением левой длинной мышцы шеи, слухового валика, внутренней сонной артерии, частично ската и тела позвонка С<sub>7</sub>). В латеральном положении опухолевая инфильтрация достигает и тотально инфильтрирует структуры правой крылонебной ямки, глоточный отросток правой околоушной слюнной железы, каудальнее сливаясь с массивными метастатически измененными ЛУ.

На уровне ротоглотки инфильтрат поражает обе миндалины, характеризуется парафарингеальным ростом, преимущественно в правую миндалину, распространяется на правые отделы языка (корень и вентральную часть) с инвазией в полость рта на 27 мм. На уровне левой небной миндалины в краниальном направлении он разрушает крыловидный отросток, левые отделы небной кости и частично пролабирует в задненижние отделы левой верхнечелюстной пазухи. На уровне гортаноглотки визуализируется каудальный полюс основного массива по левой боковой стенке, также с признаками инфильтрации всей толщи органа. Отмечается двустороннее множественное поражение ЛУ на уровне верхней и нижней трети шеи, сливающихся с ЛУ подчелюстной и заднешейной группы (справа размерами 100 × 36 × 100 мм, слева — 100 × 46 × 110 мм).

По данным позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с КТ (ПЭТ-КТ), от 22.08.2021 отмечается выраженный гиперметаболизм фтордезоксиглюкозы (максимальный стандартизированный уровень захвата (standardized uptake value, SUV<sub>max</sub>) — 19,7) в увеличенных (до 29 мм) сливающихся в конгломераты глубоких и поверхностных ЛУ шеи субтотально (до уровня надключичных ЛУ) с распространением на небные, глоточные, и язычную миндалины (рис. 9, 10).

Метаболическая активность распространяется в полость левой верхнечелюстной пазухи и в нижний носовой ход, в которых наблюдается мягкотканное гиперваскулярное содержимое с гиперметаболизмом фтордезоксиглюкозы (SUV — 10,6). Отмечаются разрушение заднемедиальной стенки левой верхнечелюстной пазухи, изменения в крылонебной ямке и правой поднижнечелюстной слюнной железе, структура которой неоднородна (SUV — 10,5).

Левая поднижнечелюстная слюнная железа и околоушные железы с обеих сторон сдавлены окружающими их конгломератами ЛУ. Правая внутренняя сонная артерия также сдавлена ими и сужена до 3 мм. Верхние паратрахеальные ЛУ не увеличены (SUV — 4,7). В правых боковых отделах тела, правом поперечном отростке, правой дужке и остистом отростке позвонка С<sub>6</sub> визуализируется зона выраженной остеолитической деструкции с мягкотканым компонентом (SUV — 12,8). Аналогичная зона отмечается в правых задних отделах тела позвонка Th<sub>4</sub> (SUV — 13,6).

По данным УЗИ от 18.08.2021 в мягких тканях шеи отмечаются множественные измененные ЛУ, сливающиеся



**Рис. 9.** Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, пациента М. Первичная опухоль до лечения. Стрелками показаны границы опухоли

**Fig. 9.** Positron emission tomography/computed tomography of patient M. Primary tumor before treatment. The arrows show the boundaries of the tumor



**Рис. 10.** Компьютерная томография пациента М. Измененные лимфатические узлы шеи до лечения. Стрелками показаны границы опухоли

**Fig. 10.** Computed tomography of patient M. Altered cervical lymph nodes before treatment. The arrows show the boundaries of the tumor

в конгломераты (на уровне верхней трети — толщиной справа до 3,6 см и слева — до 3,0 см). Справа определяется муфтообразная инфильтрация вокруг бифуркации и ветвей сонной артерии. Также имеется инфильтрация вокруг нижней челюсти протяженностью до 3,5 см и толщиной до 0,8–1,5 см. Патологически изменены все группы ЛУ шеи: поверхностные, глубокие, надключичные, паратрахеальные и передневерхнего средостения. Помимо

этого, имеется очаг в подчелюстной слюнной железе справа (размерами 1,4 × 0,9 см).

Учитывая распространенность процесса, хороший функциональный статус пациента (0 баллов по шкале Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG), с 08.09.2021 г. начата лекарственная терапия 1-й линии в режиме ТРЕх: доцетаксел в дозе 75 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день + цисплатин в дозе 75 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день + цетуксимаб в дозе 400 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день (нагрузочная доза), далее — в дозе 250 мг/м<sup>2</sup> еженедельно) в сочетании с деносуабом. При обследовании после 2 и 4 курсов лечения отмечена нарастающая положительная динамика. Токсических проявлений не наблюдалось, в связи с чем общее количество циклов химиотерапии доведено до 6, далее продолжена поддерживающая терапия цетуксимабом.

Контрольное обследование проведено 22.10.2021 г. По данным МРТ лицевого отдела черепа с внутривенным контрастированием отмечена выраженная положительная динамика по сравнению с данными от 25.08.2021 г. Массивная опухолевая инфильтрация от носо- до гортаноглотки не определяется. На месте ранее массивных инфильтратов наблюдается фиброз. Сохраняются инфильтраты, расположенные на уровне ротоглотки по правой боковой стенке размерами до 11 × 13 мм и в области мягкого и твердого неба слева толщиной до 9 мм. Визуализируются подчелюстные ЛУ слева размерами 8 × 21 мм, справа — 10 мм (ранее по данным МРТ от 25.08.2021 определялись массивные инфильтраты). Лимфатические узлы в верхней трети шеи справа — размером 10 мм, подпаяны к правой околоушной слюнной железе, слева — размером 5 мм (ранее отмечались массивные инфильтраты). Справа в верхней трети шеи визуализируется образование размерами 22 × 16 мм низкого сигнала на Т2-взвешенных изображениях (зона фиброза?). Контуры языка ровные, четкие, участков ограничения диффузии и патологического накопления контрастного вещества не обнаружено.

По данным МРТ лицевого отдела черепа с внутривенным контрастированием от 08.12.2021 сохраняется опухолевый инфильтрат, расположенный на уровне ротоглотки по правой боковой стенке (размерами 11 × 13 мм, протяженностью 33 мм). Опухолевая инфильтрация глотки от носо- до гортаноглотки в области мягкого и твердого неба слева при исследованиях не определяется. Подчелюстные ЛУ слева — размерами 8 × 21 мм, справа — 10 мм. Лимфатические узлы в верхней трети шеи справа — размером 10 мм, слева — 5 мм. Справа в верхней трети шеи над бифуркацией сонной артерии визуализируется образование размерами 22 × 16 мм низкого сигнала на Т2-взвешенных изображениях (зона фиброза?). Контуры языка ровные, четкие, участков ограничения диффузии и патологического накопления контрастного вещества не выявлено. В левой верхнечелюстной пазухе наблюдаются единичные кисты размером до 9 мм.

По результатам УЗИ от 19.10.2021 в толще правой слюнной железы определяются гипозоногенные ЛУ

размерами  $15 \times 10$  мм, под правым углом нижней челюсти — множественные гипоэхогенные ЛУ размерами от  $9 \times 9$  мм до  $12 \times 6$  мм, в правой подчелюстной области — гипоэхогенные ЛУ размерами до  $38 \times 18$  мм. В правой подчелюстной области визуализируется умеренная инфильтрация клетчатки протяженностью 35 мм и толщиной до 8 мм. В заушной области справа определяются увеличенные гипоэхогенные ЛУ размерами  $13 \times 10$  мм. Отмечается муфтообразное уплотнение клетчатки вокруг бифуркации и ветвей правой сонной артерии. Справа по ходу сосудов шеи по сравнению с данными от 18.08.2021 измененные ЛУ стали изо- и гиперэхогенными (размерами от  $10 \times 5$  до  $12 \times 7$  мм). По медиальному краю левой слюнной железы визуализируются ЛУ размерами  $5 \times 8$  мм. По ходу сосудов шеи слева определяется цепочка умеренно гиперэхогенных ЛУ размерами  $19 \times 8$  мм. В надключичных зонах, брюшной полости и забрюшинном пространстве очаговых зон не обнаружено.

По данным УЗИ от 08.12.2021 в проекции ротоглотки определяются изменения практически всех стенок пониженной эхогенности. Справа они утолщены (до 4–9 мм) на протяжении 41 мм. На шее (с обеих сторон) от средней до верхней трети и в обеих подчелюстных областях определяются ЛУ размерами  $22 \times 16$  мм. Пре- и паратрахеально, в надключичных областях, брюшной полости и забрюшинном пространстве очаговая патология не выявлена.

По сравнению с ПЭТ/КТ (частью КТ) от 23.08.2021 при КТ грудной полости от 19.10.2021 отмечается уменьшение размеров верхнего паратрахеального ЛУ. В задних правых отделах позвонка  $Th_4$  определяется очаг остеолитической деструкции размерами  $18 \times 11 \times 17$  мм с наличием перелома и снижением высоты тела в задних отделах до 1/3.

По данным ПЭТ/КТ от 02.02.2022 (рис. 11, 12) отмечаются снижение уровня гликолитической активности и уменьшение размеров всех ранее выявленных очагов: в задних верхних яремных ЛУ слева (до 10 мм;  $SUV - 12,6$ ) (ранее конгломерат до 37 мм,  $SUV - 18,2$ ); в затылочном ЛУ слева ( $SUV - 7,5$ , ранее 14,3); в язычной миндалине справа ( $SUV - 10,6$ , ранее 17,4). Сохраняется умеренная метаболическая активность ( $SUV - 4,0$ ) по ходу резидуальной ткани в глубоких и поверхностных ЛУ с обеих сторон. Отмечается субтотальный регресс мягкотканного компонента в области нижнего носового хода и заднемедиальной стенки левого верхнечелюстного синуса ( $SUV - 3,3$ ).

Патологической метаболической активности в паренхиме щитовидной железы не выявлено. По нижнему контуру ее левой доли сохраняется округлое образование (вероятнее всего, лимфатический узел) размером 7 мм ( $SUV - 5$ ) (ранее 12 мм,  $SUV - 14,3$ ). Отмечается уменьшение метаболической активности в ЛУ яремной вырезки слева: размер 7 мм,  $SUV - 3,1$  (9 мм,  $SUV - 9,1$ ). Наблюдается склерозирование мягкотканного компонен-

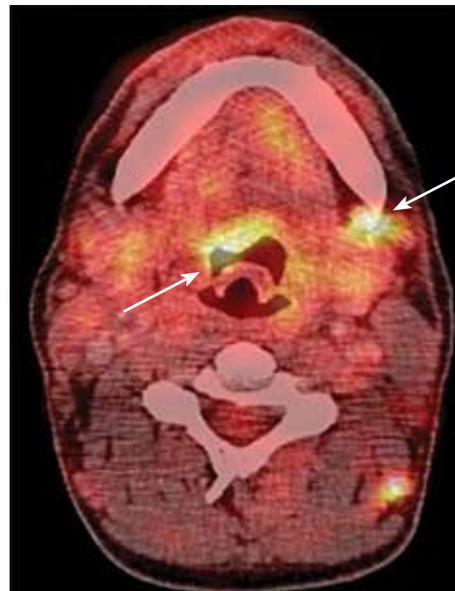


Рис. 11. Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, всего тела пациента М. Первичная опухоль после 6 курсов химиотерапии в режиме ТРЕх. Стрелками показаны границы опухоли

Fig. 11. Positron emission tomography/computed tomography of patient M. Primary tumor after 6 courses of TPEX. The arrows show the boundaries of the tumor



Рис. 12. Компьютерная томография пациента М. Измененные лимфатические узлы шеи после 6 курсов химиотерапии в режиме ТРЕх. Стрелками показаны границы опухоли

Fig. 12. Computed tomography of patient M. Altered cervical lymph nodes after 6 courses of TPEX. The arrows show the boundaries of the tumor

та зоны выраженной остеолитической деструкции в правых боковых отделах тела, правом поперечном отростке, правой дужке и остистом отростке позвонка  $C_6$  ( $SUV - 2,8$ , ранее 12,8). Аналогичные изменения определяются

в зоне ранее выявляемой остеолитической перестройки в правых задних отделах тела позвонка Th<sub>4</sub>.

Таким образом, применение режима TREx обеспечило достижение в кратчайшие сроки от начала терапии выраженного ответа, позволило провести оптимальное число циклов комбинированного лечения, а также в дальнейшем использовать как иммунные препараты, так и фторпиримидины. Следует оговориться, что при назначении в 1-й линии терапии комбинации препаратов с цетуксимабом мы имеем четкое понимание последующей линии лечения, которая будет представлена иммунотерапевтическим агентом. Данные об этом можно найти в проведенных клинических исследованиях. В первую очередь следует обратиться к подгрупповому анализу рандомизированного клинического исследования CheckMate 141, в котором одна часть пациентов до назначения ниволумаба получала лечение с включением цетуксимаба, а другая – без использования анти-EGFR-агента. Медиана ОПЖ больных, получавших ранее цетуксимаб ( $n = 147$ , 61,3 %), составила 7,1 мес, что сопоставимо с этим показателем, достигнутым у пациентов, которым ранее не назначался этот препарат (8,2 мес). Также весьма схожими оказались показатели 1-летней выживаемости, независимо от предшествующего применения цетуксимаба: 31,3 и 38,5 % соответственно [19].

Интересные данные были получены нашими французскими коллегами, проанализировавшими медиану ОПЖ пациентов, включенных в рандомизированные клинические исследования и проходивших лечение в 4 исследовательских центрах Франции. В различных международных протоколах больные получали моноиммунотерапию в качестве 1-й ( $n = 57$ ) или 2-й ( $n = 135$ ) линии терапии. Оказалось, что медиана ОПЖ была одинакова, независимо от того, в какой линии использовались иммунные препараты (12,2 мес против 11,6 мес;  $p = 0,7$ ) [20].

На виртуальном конгрессе ASCO, прошедшем в 2020 г., были сообщены результаты анализа использования иммунных препаратов при ПРГШ в 1-й ( $n = 107$ ), 2-й ( $n = 200$ ) и 3-й ( $n = 43$ ) линиях терапии. Эффективность данного вида лечения в отношении медианы ОПЖ оказалась одинаковой при назначении иммунотерапии в 1-й и 2-й линиях (10,4 мес против 10,0 мес) [21]. Интересные данные также были получены при длительном наблюдении за участниками исследования TREx<sup>extreme</sup>, которым в качестве 2-й линии лечения после одного из режимов с включением цетуксимаба назначали иммунные препараты. Авторы проанализировали показатель 2-летней общей выживаемости, который оказался очень впечатляющим – 78 % [22].

Эффективность же применения комбинации препаратов с включением во 2-й линии терапии цетуксимаба при прогрессировании заболевания не совсем очевидна. Так, в рандомизированном клиническом

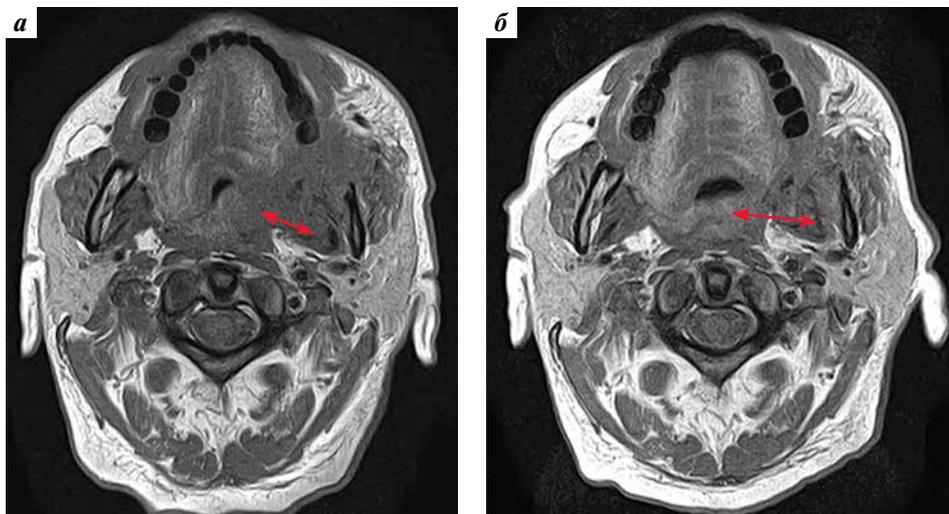
исследовании KN048 19,6 % пациентов, которым назначали в 1-й линии монотерапию пембролизумабом, и 13,2 % больных, исходно получавшим комбинированное лечение в режиме PF + пембролизумаб, при прогрессировании заболевания начинали проводить терапию анти-EGFR-агентом. Однако до сих пор данные о продолжительности жизни пациентов этих подгрупп не опубликованы. Более того, было продемонстрировано, что при использовании режимов PF + пембролизумаб и EXTREME в исследовательской группе прогрессирование заболевания наблюдалось в 1,5–2 раза чаще, чем в контрольной, в том числе в популяции пациентов с CPS >20. Среди больных ИТТ-популяции всех больных, получивших лечение, и при CPS  $\geq 1$  при применении экспериментального и контрольного режимов терапии прогрессирование зафиксировано в 17 и 12 % случаев соответственно, а у пациентов с CPS >20 – в 15 и 8 % случаев соответственно [18]. Эти данные необходимы при выборе схемы лечения для больных с выраженными клиническими симптомами на момент начала терапии.

В настоящее время отсутствуют клинические исследования, результаты которых позволили бы рекомендовать к рутинному использованию те или иные схемы терапии после применения комбинации PF + пембролизумаб. По нашему мнению, следует отдавать предпочтение режимам с включением цетуксимаба. Однако необходимо еще раз подчеркнуть, что максимальную эффективность применения в ранних линиях иммунных препаратов можно ожидать у пациентов с высоким уровнем экспрессии PD-L1. В качестве примера возможности назначения цетуксимаба после исчерпания эффективности ИКТ приводим следующее клиническое наблюдение.

## Клиническое наблюдение 2

**Пациент Ч., 65 лет.** Диагноз: рак слизистой ретро-малярной области слева III стадии, рТЗНОМ0. Хирургическое лечение выполнено 03.04.2020 г. В мае 2020 г. отмечено прогрессирование заболевания: метастазы в легких, мягких тканях дна полости рта. Состояние после: 4 курсов PF – отрицательная динамика; иммунотерапии (с ноября 2020 по май 2021 г.) – отрицательная динамика; 4 курсов TREx – отрицательная динамика. Гистологическое заключение: высокодифференцированный плоскоклеточный ороговевающий рак.

*Из анамнеза: по поводу рака слизистой ретро-малярной области слева (III стадии?, рТЗНОМ0) в Московском научно-исследовательском онкологическом институте им. П.А. Герцена – филиале ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России 03.04.2020 г. проведено хирургическое удаление опухоли с радиочастотной аблацией и профилактической селективной лимфаденэктомией слева. Морфологическое заключение: высокодифференцированный*



**Рис. 13.** Магнитно-резонансная томография лицевого отдела черепа с внутривенным контрастированием пациента Ч.: а — до начала ТРЕх; б — после 4 курсов. Стрелками показаны границы опухоли

**Fig. 13.** Contrast-enhanced magnetic resonance images of the facial skull of patient Ch.: а — before TPEX initiation; б — after 4 courses of TPEX. The arrows show the boundaries of the tumor

плоскоклеточный ороговевающий рак (в 27 ЛУ метастазов не наблюдается).

В ходе ПЭТ/КТ, выполненной через 1,5 мес после операции (18.05.2020), выявлены немногочисленные метастатические очаги в обоих легких, а также 2 очага гиперфиксации радиофармпрепарата размерами  $9 \times 8$  мм в мягких тканях на уровне нижней челюсти. По месту жительства проведено 4 курса полихимиотерапии (карбоплатин + 5-фторурацил). При ПЭТ/КТ от 22.10.2020 отмечена отрицательная динамика: увеличение образования мягких тканей дна полости рта до  $24 \times 8$  мм, поднижнечелюстного ЛУ справа (5 мм). При этом выявлено уменьшение очагов в легких. По месту жительства проведена 2-я линия терапии иммунными препаратами: с 04.11.2020 г. по 25.02.2021 г. выполнено 5 введений ниволумаба (ПЭТ/КТ от 20.03.2021 г. — стабилизация) и с 26.03.2021 г. по 24.05.2021 — дополнительно 4 введения пембролизумаба. По данным ПЭТ/КТ от 25.06.2021 отмечена отрицательная динамика: увеличение образования полости рта до  $50 \times 24$  мм ( $SUV - 18,14$ ) (ранее  $40,23$  мм,  $SUV - 14,98$ ), верхнеяремного ЛУ, а также ЛУ бокового треугольника шеи слева. Ранее определяемые очаги в легких — без фиксации радиофармпрепарата.

По личным обстоятельствам в медицинские учреждения для лечения не обращался до сентября 2021 г. На момент консультации в Московском научно-исследовательском онкологическом институте им. П.А. Герцена — филиале ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России по данным МРТ лицевого отдела черепа с внутривенным контрастированием от 02.09.2021 (рис. 13а): в области ретромалярного треугольника слева визуализируется опухолевый инфильтрат размерами  $66 \times 39 \times 70$  мм, который достигает большого крыла клиновидной кости без убедительных признаков ее деструкции.

Каудальный полюс инфильтрата расположен в подчелюстной области слева, имеются признаки частичной инфильтрации дна полости рта и клетчатки с тотальным вовлечением подчелюстной слюнной железы. Основной массив опухоли располагается в полости рта и ротоглотки с признаками вовлечения медиальной крыловидной мышцы, угла, ветви и тела нижней челюсти с распространением в щечно-десневой карман, тотальным вовлечением жевательной и щечной мышц и инфильтрацией клетчатки щеки. Просвет рото- и носоглотки деформирован. Визуализируется левый парафарингеальный лимфатический узел размером 4 мм, ЛУ по ходу магистральных сосудов размерами до 11 мм справа и до 8 мм слева. Отмечается локальное прилегание наружной сонной артерии к инфильтрату по его заднему контуру.

По данным УЗИ ЛУ шеи от 02.09.2021 слева в подчелюстной области определяется гипоехогенное образование с неровными нечеткими контурами размерами  $38 \times 19 \times 26$  мм. Образование прилежит к поверхности нижней челюсти, есть признаки нарушения ее целостности. Выше и ниже челюсти визуализируется его вторая часть (размерами  $30 \times 19 \times 36$  мм). Латеральнее отмечаются ЛУ размерами  $10 \times 7$  мм, справа в подчелюстной области и по ходу сосудов — ЛУ размерами  $10 \times 6$  мм.

Учитывая распространенность процесса, ранее использованные режимы лечения и время, прошедшее после завершения препаратов платины, 09.09.2021 начата терапия по схеме ТРЕх (доцетаксел в дозе  $75 \text{ мг/м}^2$  в 1-й день + цисплатин в дозе  $75 \text{ мг/м}^2$  в 1-й день + цетуксимаб в дозе  $400 \text{ мг/м}^2$  в 1-й день (нагрузочная доза), далее — в дозе  $250 \text{ мг/м}^2$  еженедельно).

В ходе МРТ, проведенной после 2 курсов лечения (07.10.2021), зафиксирована стабилизация процесса.

Лечение продолжено в прежнем режиме. Однако после проведения дополнительных 2 курсов зафиксировано прогрессирование заболевания. По данным МРТ лицевого отдела черепа с внутривенным контрастированием от 02.12.2021 (рис. 13б) отмечается увеличение размеров опухоли ретроалярного треугольника слева до  $40 \times 45$  мм (ранее  $30 \times 35$  мм), общие линейные размеры инфильтрата —  $66 \times 40$  мм, протяженность до 80 мм (ранее 70 мм). Отмечается увеличение латерального околоушного ЛУ слева до  $9 \times 13$  мм (ранее 8 мм), левого ретрофарингеального ЛУ до  $8 \times 8$  мм (ранее 4 мм).

По данным КТ органов грудной полости от 02.12.2021 и УЗИ брюшной полости от 02.12.2021 выявлены немногочисленные очаги фиброза в легких, в остальном — без очаговых зон.

### Обсуждение

Таким образом, до получения убедительных данных об отсутствии уменьшения эффективности цетуксимаба после использования ИКТ, как минимум для пациентов с неизвестным или невысоким уровнем экспрессии PD-L1, применение в 1-й линии терапии схем с включением цетуксимаба и переход в последующем на иммунотерапию имеют большую доказательную базу по сравнению с альтернативной последовательностью применения моноклональных антител.

В случае незначительных клинических проявлений заболевания, когда нет необходимости достижения быстрого объективного ответа, прежде всего нужно обеспечить контроль над опухолью и сохранить качество жизни пациента, используя менее токсичные варианты лечения. Лечение больных с высоким уровнем экспрессии PD-L1 (CPS >20) должно быть начато с монотерапии пембролизумабом, а при дальнейшем прогрессировании и сохранном функциональном статусе пациентам нужно применять режимы платиносодержащей химиотерапии в сочетании с цетуксимабом. Использование в 1-й линии монотерапии пембролизумаба обеспечивает в этой подгруппе медиану ОПЖ в 15 мес. Применение комбинации пембролизумаба с платиновым дуплетом у больных с высоким уровнем экспрессии PD-L1 не увеличивает этот показатель (14,9 мес против 14,7 мес), но ожидаемо усиливает токсические проявления.

Необходимо еще раз обратить внимание на то, что перед назначением монотерапии пембролизумабом следует очень тщательно оценить стабильность состояния пациента, поскольку в течение первых 6 мес при применении режима монотерапии наблюдается больший риск прогрессирования заболевания, чем при назначении комбинированного лечения (в том числе с включением цетуксимаба). Медиана ВВП при CPS >20 в случаях использования монотерапии пембролизумабом, комбинации PF + пембролизумаб и режима EXTREME составила 3,4; 5,8 и 5,0–5,2 мес соответственно.

Еще один аспект, на который необходимо обратить внимание, касается эффективности монотерапии пембролизумабом при различной распространенности процесса. Так, оказалось, что у пациентов, у которых выявлен только рецидив заболевания и не было метастатического поражения в сочетании с рецидивом или без него, при использовании иммунного препарата в 1-й линии лечения показатели общей выживаемости были ниже (при применении пембролизумаба — 11,5 мес, режима EXTREME — 12,1 мес), а медиана ВВП почти в 2,5 раза меньше (2,6 и 6,3 мес соответственно).

При планировании долгосрочной лечебной стратегии необходимо учитывать имеющиеся данные для выбора обоснованной последовательности использования различных лечебных режимов при прогрессировании ПРГШ. После применения пембролизумаба (как в моно-, так и в комбинированных режимах) могут быть использованы схемы на основе цетуксимаба. В этой ситуации следует учитывать конкретный вариант 1-й линии. Пациентам, получившим монотерапию пембролизумабом и имеющим хороший функциональный статус, должен быть предложен платиносодержащий режим, например EXTREME или TPEX. А в случае, если в 1-ю линию терапии входила комбинация PF + пембролизумаб, во 2-й линии, несмотря на функциональный статус, больным могут быть назначены только варианты монотерапии таксановыми производными, метотрексатом или цетуксимабом. При этом очень важно включать в схему лечения цетуксимаб.

Ретроспективный анализ данных 4 французских центров, представленный в 2018 и 2019 г., показал, что ЧОО 2-й линии терапии после ИКТ (1-я линия лечения) составила 53 % при добавлении к цитостатикам цетуксимаба, что было достоверно выше эффективности схем без его использования — 25 % ( $p = 0,024$ ) [23]. Авторы собрали сведения о пациентах, получавших лечение с 2014 по 2018 г. У 82 больных в одной из линий использовалась моноиммунотерапия (45 % случаев) или комбинированный режим с цитостатиками (55 % случаев). Медиана предшествующего числа линий до использования иммунного препарата составила 2 (от 1 до 6). При прогрессировании заболевания назначались цитостатики или цитостатики в сочетании с цетуксимабом. Конечно, количество больных невелико, но результаты представляются весьма убедительными.

Следующая популяция, требующая отдельного обсуждения, — пациенты без экспрессии PD-L1 (CPS <1). С точки зрения европейских рекомендаций, для них последовательность терапии представляется довольно очевидной. Лечение целесообразно начинать с цетуксимабсодержащих режимов, а в дальнейшем при прогрессировании заболевания переходить на моноиммунотерапию [24]. Сравнение режимов монотерапии пембролизумабом и EXTREME в качестве инициального лечения

убедительно продемонстрировало преимущество последнего как в отношении ЧОО (4,5 % против 42,2 %), медианы ВБП (2,1 мес против 6,2 мес), так и самое главное – медианы ОПЖ (7,9 мес против 11,3 мес).

Использование комбинированного режима (пембролизумаб + цитостатики) позволяет достичь у таких пациентов показателей, формально сопоставимых с аналогичными показателями при применении режима EXTREME: ЧОО – 30,8 % против 39,5 %), медианы ВБП – 4,7 мес против 6,2 мес (ОР 1,21;  $p = 0,79$ ), ОПЖ – 11,3 мес против 10,7 мес (ОР 1,46;  $p = 0,95$ ). Однако следует отметить, пусть и не достигшие статистической достоверности, но высокие показатели ЧОО и медианы ВБП при назначении режима EXTREME, что является преимуществом для пациентов, имеющих большую опухолевую массу.

Самую сложную для определения оптимальной последовательности лечебных опций группу составляют больные с промежуточным уровнем экспрессии PD-L1 (с CPS от 1 до 20). С какого режима целесообразно начинать лечение в этом случае и на что переключаться в последующем при прогрессировании заболевания? Насколько эффективность терапии ПРГШ в группе пациентов с CPS  $\geq 1$  определяется результативностью лечения в популяции с CPS  $\geq 20$ ? Согласно данным исследования KN048, режим EXTREME демонстрирует стабильные показатели эффективности независимо от уровня экспрессии PD-L1. В популяции больных с промежуточным уровнем экспрессии этого лиганда при применении режима EXTREME по сравнению с монотерапией пембролизумабом и комбинацией PF + пембролизумаб наблюдались более высокие показатели ЧОО (33,6–33,8; 14,5 и 29,3 % соответственно), аналогичные и лучшие показатели медианы ВБП (4,9; 2,2 и 4,9 мес соответственно) и примерно одинаковые значения медианы ОПЖ (9,9–10,1; 10,8 и 12,7 мес соответственно). Также для принятия обоснованного решения о наиболее предпочтительной схеме терапии нам не хватает всего объема данных, полученных в ходе исследования KN048. К настоящему времени авторы представили результаты, в том числе по ВБП2 (на последующей линии терапии, после режима, применяемого в исследовании). Однако не опубликованы данные анализа самой дискуссионной группы больных – с CPS от 1 до 20.

Особенно важны показатели по ВБП2 пациентов, получавших последовательно лечение по схеме EXTREME и ИКТ (17 % случаев). Таким образом, для больных с промежуточным уровнем экспрессии PD-L1 следует учитывать опухолевую нагрузку, потребность в быстром ответе на лечение и риск прогрессирования заболевания в первые месяцы терапии. К сожалению, до настоящего времени не представлены данные рандомизированного клинического исследования KN048 и о количестве больных с прогрессированием заболева-

ния, а они могли бы объяснить разницу в количестве участников, получивших последующую линию терапии. Среди тех, кто начинал лечение с комбинации цитостатиков с пембролизумабом, их оказалось на 12 % меньше по сравнению с теми, кто исходно получал режим EXTREME (41 % против 53 %).

На основе изложенных выше данных можно заключить, что при выборе режима 1-й линии терапии пациентов с нерезектабельным/метастатическим ПРГШ необходимо учитывать характеристики заболевания и основные цели лечения, исходя из поставленных задач планировать стратегию последовательного лечения. Также следует помнить о том, что высокий уровень CPS является предиктором большой эффективности режимов на основе пембролизумаба. При необходимости достижения максимального и быстрого ответа можно использовать схемы на основе цетуксимаба, которые демонстрируют хорошие устойчивые результаты во всех подгруппах больных. На сегодняшний день у нас пока недостаточно данных о наиболее эффективном режиме 2-й линии терапии после использования в начале лечения ИКТ.

Для оценки дальнейших перспектив лечения больных рецидивным и/или метастатическим ПРГШ с учетом высокой эффективности моноклональных антител разных групп (анти-EGFR и анти-PD1) необходимо упомянуть об исследовании 2-й фазы, представленном в 2021 г. в журнале The Lancet Oncology [25]. Авторы изучили эффективность применения комбинации пембролизумаба и цетуксимаба у 33 пациентов с платино-резистентным ПРГШ или противопоказаниями к использованию препаратов платины, которые получали исследуемый режим терапии с марта 2017 г. по июль 2019 г. Основная цель исследования – оценить ЧОО к 6 мес лечения. Частота объективного ответа (во всех случаях достигнут частичный ответ) составила 45 %. В 15 % случаев наблюдалась стабилизация процесса. Очень впечатляющей оказалась длительность достигнутого ответа на лечение: ее медиана составила 13,1 мес (6,5 мес – не достигнута). Также интересен тот факт, что у 1 из 15 больных, к 6 мес достигших частичного ответа, при дальнейшем наблюдении (к 8,2 мес) был зафиксирован полный ответ на проводимое лечение. Кроме того, авторы отметили, что у пациентов с ВПЧ-положительными опухолями ЧОО была ниже, чем у пациентов с ВПЧ-отрицательными новообразованиями (25 % против 57 %), хотя за счет небольшого числа больных разница этих показателей не имела статистической достоверности ( $p = 0,18$ ). В проведенном исследовании не было отмечено взаимосвязи эффективности лечения и уровня CPS ( $p = 0,8$ ).

При увеличении сроков наблюдения удалось также оценить показатели выживаемости. Медиана ВБП составила 6,5 мес, ОПЖ – 18,4 мес. Не было зафиксировано взаимосвязи этих показателей ни с уровнем

экспрессии PD-L1, ни с наличием ВПЧ-инфекции. Изученная комбинация имела приемлемый профиль токсичности, нежелательные реакции III степени были представлены мукозитом (9 %), кожными реакциями, гипомагнемией и колитом (6 %). Реакция IV степени (сепсис) наблюдалась у 1 пациента. Отменить лечение в связи с токсическими проявлениями пришлось в 15 % случаев.

Таким образом, комбинация пембролизумаба и цетуксимаба продемонстрировала высокую эффективность при лечении пациентов с нерезектабельным и/или метастатическим ПРГШ и требует дальнейшего изучения.

### Заключение

На основании анализа доступных клинических исследований, а также опыта, накопленного в реальной

практике, можно заключить, что, выбирая режим 1-й линии терапии, нужно учитывать характеристики болезни и основные цели лечения, а также, исходя из поставленных задач, планировать стратегию последовательного лечения. Важно помнить о том, что высокий уровень CPS является предиктором эффективности режимов на основе пембролизумаба, однако в случае необходимости достижения максимального и быстрого ответа режимы с включением цетуксимаба демонстрируют устойчивые высокие результаты во всех подгруппах больных. Кроме того, на сегодняшний день у нас пока недостаточно данных о наиболее эффективном режиме 2-й линии терапии после использования на старте лечения ИКТ, что позволяет рассматривать цетуксимабсодержащие схемы лечения как максимально приоритетные, позволяющие выстроить стратегию последующего лечения.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Patterson R.H., Fischman V.G., Wasserman I. et al. Global burden of head and neck cancer: economic consequences, health, and the role of surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2020;162(3):296–303. DOI: 10.1177/0194599819897265.
- Joshi P., Dutta S., Chaturvedi P. et al. Head and neck cancers in developing countries. *Rambam Maimonides Med J* 2014;5(2):e0009. DOI: 10.5041/RMMJ.10143.
- Fagan J.J. Semon Lecture, Royal Society of Medicine: laryngectomy practice based on personal research. *J Laryngol Otol* 2021;135(7):E3. DOI: 10.1017/S0022215121001511.
- Fagan J.J., Zafereo M., Aswani J. et al. Head and neck surgical subspecialty training in Africa: sustainable models to improve cancer care in developing countries. *Head Neck* 2017;39(3):605–11. DOI: 10.1002/hed.24591.
- Kiong K.L., Guo T., Yao C.M.K.L. et al. Changing practice patterns in head and neck oncologic surgery in the early COVID-19 era. *Head Neck* 2020;42(6):1179–86. DOI: 10.1002/hed.26202.
- Patil V.M., Srikanth A., Noronha V. et al. The pattern of care in head-and-neck cancer: comparison between before and during the COVID-19 pandemic. *Cancer Res Stat Treat* 2020;3(Suppl S1):7–12.
- NCCN Guidelines Version 1.2021 Head and Neck Cancers. Available at: [www.nccn.org](http://www.nccn.org).
- 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(7):956–65. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30066-3.
- Cohen E.E.W., Soulières D., Le Tourneau C. 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):156–7. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31999-8.
- Nivolumab vs investigator's choice in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: 2-year long-term survival update of CheckMate 141 with analyses by tumor PD-L1 expression. *Oral Oncol* 2018;81:45–51. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2018.
- 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.
- Szturz 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.
- Szturz P., Wouters K., Kiyota N. et al. Cisplatin Eligibility Issues and Alternative Regimens in Locoregionally Advanced Head and Neck Cancer: Recommendations for Clinical Practice. *Front Oncol* 2019;9:464. DOI: 10.3389/fonc.2019.00464.
- 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.
- Tahara M., Doi I., Murata T. et al. Re-challenge of platinum-based chemotherapy for platinum-refractory patients with recurrent or metastatic head and neck cancer: claims data analysis in Japan. *JHEOR* 2020;7(1):43–51. DOI: 10.36469/jheor.2020.12853.
- Guigay J., Tahara M., Licitra L. et al. The evolving role of taxanes in combination with cetuximab for the treatment of recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: evidence, advantages, and future directions. *Front Oncol* 2019;9:668. DOI: 10.3389/fonc.2019.00668.
- 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.
- 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.
- Ferris R., 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.
20. Even C., Torossian N., Ibrahim T. et al. First line versus second line immunotherapy in recurrent/metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Ann Oncol* 2019;30(suppl\_5):v449–74. DOI: 10.1093/annonc/mdz252.
21. Dietz A., Welslau M., Hahn D. et al. Real-world outcomes from an observational study with nivolumab in patients with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck in Germany. *J Clin Oncol* 2020;38(15).
22. Guigay J., Aupérin A., Fayette J. 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 multicenter, open-label, randomized, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2021;22(4):463–75. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30755-5.
23. Saleh K., Daste A., Martin N. et al. Response to salvage chemotherapy after progression on immune checkpoint inhibitors in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *Eur J Cancer* 2019;121:123–9. DOI: 10.1016/j.ejca.2019.08.026.
24. European Medicines Agency: Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Public Assessment Report, Keytruda, October 2019. Available at: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-hc-3820-ii-0065-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-hc-3820-ii-0065-epar-assessment-report-variation_en.pdf).
25. Sacco A.G., Chen R., Worden F.P. et al. Pembrolizumab plus cetuximab in patients with recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: an open-label, multi-arm, non-randomized, multicenter, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2021;22(6):883–92. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00136-4.

#### Вклад авторов

Л.В. Болотина: написание текста статьи, разработка лечебной тактики, анализ полученных данных;  
Т.В. Устинова, Т.И. Дешкина: проведение лечения, получение данных для анализа;  
П.В. Голубев, Н.Н. Любавина: подготовка иллюстративного материала;  
А.А. Феденко, А.Д. Каприн: научное консультирование.

#### Authors' contribution

L.V. Bolotina: article writing, development of therapeutic tactics, analysis of the data obtained;  
T.V. Ustinova, T.I. Dushkina: treatment, obtaining data for analysis;  
P.V. Golubev, N.N. Lyubavina: preparation of illustrative material;  
A.A. Fedenko, A.D. Kaprin: scientific consulting.

#### ORCID авторов / ORCID of authors

Л.В. Болотина / L.V. Bolotina: <https://orcid.org/0000-0003-4879-2687>  
Т.В. Устинова / T.V. Ustinova: <https://orcid.org/0000-0002-2061-0522>  
Т.И. Дешкина / T.I. Dushkina: <https://orcid.org/0000-0002-3371-7548>  
П.В. Голубев / P.V. Golubev: <https://orcid.org/0000-0003-3532-6476>  
А.А. Феденко / A.A. Fedenko: <https://orcid.org/0000-0353-4472-5600>  
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.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Financing.** The study was performed without external funding.

**Статья поступила:** 14.02.2022. **Принята к публикации:** 15.03.2022.

**Article submitted:** 14.02.2022. **Accepted for publication:** 15.03.2022.