

DOI: 10.17650/2222-1468-2023-13-2-35-43



# Пембролизумаб в лечении плоскоклеточного рака головы и шеи: клинические исследования и реальная практика

Ю.В. Алымов<sup>1</sup>, И.С. Романов<sup>1, 2</sup>, А.В. Игнатова<sup>1, 3</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24;

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1;

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

**Контакты:** Юрий Владимирович Алымов [hnonco@yvalymov.ru](mailto:hnonco@yvalymov.ru)

Рецидивный и метастатический плоскоклеточный рак головы и шеи – патология, плохо поддающаяся лечению. Медиана общей выживаемости при использовании стандартных химиотерапевтических режимов не превышает 11 мес. Одним из факторов, снижающих эффективность лечения, является частота развития тяжелых нежелательных явлений, которые при применении стандартных режимов терапии отмечаются у каждого второго пациента. Более того, даже при достижении выраженной регрессии опухоли при использовании стандартной химиотерапии эффект кратковременен. Появление иммуноонкологических препаратов, в частности пембролизумаба, способствует решению этих проблем. Клинические исследования и практическое применение данного препарата демонстрируют, что в 1-й или 2-й линии лекарственной терапии рецидивного и метастатического плоскоклеточного рака головы и шеи пембролизумаб позволяет добиться стойкого ответа на лечение, повысить показатели общей выживаемости и снизить частоту развития побочных эффектов.

**Ключевые слова:** иммунотерапия, лекарственное лечение, пембролизумаб, пемброриа, карцинома, голова и шея, плоскоклеточный рак

**Для цитирования:** Алымов Ю.В., Романов И.С., Игнатова А.В. Пембролизумаб в лечении плоскоклеточного рака головы и шеи: клинические исследования и реальная практика. Опухоли головы и шеи 2023;13(2):35–43. DOI: 10.17650/2222-1468-2023-13-2-35-43

## Pembrolizumab in treatment of head and neck squamous cell carcinoma: clinical cases and real-world practice

Yu. V. Alymov<sup>1</sup>, I. S. Romanov<sup>1, 2</sup>, A. V. Ignatova<sup>1, 3</sup>

<sup>1</sup>N.N. Blokhin National Research Institute of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;

<sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia;

<sup>3</sup>Peoples' Friendship University of Russia; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia

**Contacts:** Yuri Vladimirovich Alymov [hnonco@yvalymov.ru](mailto:hnonco@yvalymov.ru)

Recurrent and metastatic head and neck squamous cell carcinoma is a hard-to-treat pathology. Median overall survival for standard chemotherapy regimens does not exceed 11 months. One of the factors decreasing treatment effectiveness frequency of severe adverse events which are observed in every 2<sup>nd</sup> patient during standard therapy regimens. Moreover, even if notable tumor regression is achieved, this effect is transient. Development of immunotherapy drugs, namely pembrolizumab, helps solve these problems. Clinical trials and real-world use of the drug show that in the 1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> therapy lines for recurrent and metastatic head and neck squamous cell carcinoma, pembrolizumab allows to achieve persistent treatment response, increase overall survival, and decrease the frequency of adverse events.

**Keywords:** immunotherapy, drug treatment, pembrolizumab, pembroria, carcinoma, head and neck, squamous cell carcinoma

**For citation:** Alymov Yu.V., Romanov I.S., Ignatova A.V. Pembrolizumab in treatment of head and neck squamous cell carcinoma: clinical cases and real-world practice. Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2023;13(2):35–43. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2023-13-2-35-43

## Введение

На долю впервые выявленных злокачественных опухолей головы и шеи приходится около 6,3 % случаев всех впервые обнаруженных злокачественных новообразований. В структуре заболеваемости рак головы и шеи занимает 6-е место после рака кожи, молочной железы, легкого, ободочной кишки и предстательной железы [1].

Следует отметить, что, несмотря на существенное гистологическое разнообразие злокачественных новообразований головы и шеи, 90 % опухолей представлены плоскоклеточным раком [2, 3]. Новообразования головы и шеи чаще всего локализуются в доступных визуализации анатомических зонах, но в 50 % случаев они выявляются на запущенных стадиях (III–IV стадии). В первую очередь это связано с недостаточной образованностью и ответственностью населения, страхом перед онкологической патологией, поздней обращаемостью к врачам. После первичного лечения рецидивы заболевания зачастую оказываются нерезектабельными и отмечаются примерно у 50 % пациентов с местно-распространенными процессами [4–6]. Для данной когорты больных единственной возможной опцией является лекарственное лечение. В связи с этим анализ эффективности и безопасности существующих и новых схем лекарственной терапии, в том числе в реальной клинической практике, крайне актуален.

## Лекарственное лечение рецидивного неоперабельного или метастатического плоскоклеточного рака головы и шеи

**Химиотерапия и ингибитор рецепторов эпидермального фактора роста.** Лечение рецидивного неоперабельного и метастатического плоскоклеточного рака головы и шеи (ПРГШ) остается значимой проблемой современной онкологии. Это связано со сложностью выбора схем лекарственной терапии данной категории больных с учетом проведенного ранее лечения, зачастую неудовлетворительным общим состоянием, обусловленным им, а также непосредственно опухолевой патологией, низкой эффективностью существующих схем лечения (на терапию отвечают примерно 1/3 пациентов) [7].

В качестве монокимиотерапии используются цисплатин, таксаны, метотрексат, фторурацил и капецитабин [8–12], а в качестве полихимиотерапии – сочетание препаратов платины и фторурацила, а также платины и таксанов. Однако, по результатам различных исследований, на фоне этого лечения медиана времени до прогрессирования составляет 3,3–3,5 мес, медиана общей выживаемости (ОВ) – 7,4–10,7 мес [13–15].

В связи с низкой эффективностью цитотоксической химиотерапии в клиническую практику был внедрен цетуксимаб, представляющий собой химерные моноклональные антитела к рецепторам эпидермального фактора роста [16]. Монотерапия цетуксимабом была изучена в 3 клинических исследованиях II фазы при платинорезистентном ПРГШ [17–19]. В 2 исследованиях цетуксимаб сочетали с препаратом платины, в 1 он использовался в монорежиме. Исходы лечения во всех 3 исследованиях оказались одинаковыми. Объективные ответы на лечение наблюдались в 10–13 % случаев, контроль над заболеванием варьировал от 46 до 55 % случаев, а медиана ОВ составила 5,2–6,1 мес. Схожесть результатов независимо от использования цетуксимаба в монорежиме или в сочетании с препаратами платины объяснялась непосредственным эффектом данного лекарственного средства, а не добавлением препаратов платины. Более того, медиана ОВ была сопоставима с этим показателем в рандомизированных исследованиях по оценке эффективности химиотерапии 1-й линии рецидивного неоперабельного и метастатического ПРГШ и была на 2,5 мес выше, чем в группе пациентов исторического контроля, получавших химиотерапевтическое лечение во 2-й линии по поводу платинорезистентного рака головы и шеи [20].

Применение цетуксимаба в составе полихимиотерапии в 1-й линии было изучено в исследовании EXTREME, включавшем 442 пациента [15]. Добавление этого препарата к химиотерапии позволило существенно увеличить медиану ОВ (в группе цитотоксической химиотерапии она составила 7,4 мес, в группе цетуксимаба – 10,1 мес; отношение рисков (ОР) 0,80; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,64–0,99;  $p = 0,04$ ), выживаемости без прогрессирования (3,3 и 5,6 мес соответственно; ОР 0,54;  $p < 0,001$ ) и частоту ответов (20 и 36 % соответственно;  $p < 0,001$ ). Немаловажно, что частота возникновения тяжелых побочных эффектов III–IV степени тяжести достоверно не различалась между группами. Частота развития анемии в группе химиотерапии составила 19 %, в группе цетуксимаба с химиотерапией – 3 %, нейтропении – 23 и 22 % соответственно, тромбоцитопении – по 11 % в обеих группах.

В дальнейшем была предпринята попытка снижения токсичности схемы полихимиотерапии с цетуксимабом путем замены фторурацила на доцетаксел. В рандомизированном открытом исследовании пациенты контрольной группы с неоперабельным рецидивным или метастатическим раком головы и шеи получали цетуксимаб в сочетании с цисплатином и фторурацилом (режим EXTREME), а пациенты исследуемой

группы —цетуксимаб с цисплатином и доцетакселом (режим ТРЕх) [21]. Замена фторурацила на доцетаксел в действительности показала свой эффект: частота побочных эффектов IV степени тяжести в исследуемой и контрольной группах составила 34 и 50 % соответственно ( $p < 0,001$ ). В результате в исследуемой группе 6 циклов лечения смогли завершить 73 % больных, а в контрольной группе — 53 %. Онкологическая эффективность достоверно не различалась между группами. Медиана выживаемости в исследуемой группе оказалась равной 14,5 мес против 13,4 мес в контрольной группе ( $p = 0,15$ ); показатели 2-летней ОВ составили 28,6 и 21,0 % соответственно.

Несмотря на достигнутые успехи в снижении токсичности и повышении эффективности химиотерапевтического лечения, результаты оказались далеки от идеальных.

**Иммунотерапия в лечении плоскоклеточного рака органов головы и шеи.** В 2018 г. американский ученый J.P. Allison и японский исследователь Т. Honjo получили Нобелевскую премию за разработку методики иммунотерапии злокачественных опухолей. Эта методика основана на блокировании опухолевых клеток от ускользания от иммунной системы человека. Данное открытие послужило стимулом к развитию новой эры лечения злокачественных новообразований человека, в том числе ПРГШ.

Феномен ускользания опухоли от иммунного ответа объясняется гиперэкспрессией лигандов программируемой клеточной гибели 1 (programmed cell death 1, PD-1) на опухолевых клетках, которые подавляют активацию цитотоксических Т-лимфоцитов. При ПРГШ гиперэкспрессия этих лигандов встречается часто (до 80 % случаев) [22, 23]. Именно для данной контрольной точки был разработан новый класс противоопухолевых препаратов, которые получили название иммунотерапевтических. Одним из них является пембролизумаб, препятствующий взаимодействию лиганда PD-L на опухолевых клетках с рецептором PD-1 цитотоксических Т-лимфоцитов, благодаря чему происходит активация иммунного противоопухолевого ответа в организме человека.

Впервые эффективность пембролизумаба была оценена в многоцентровом рандомизированном исследовании III фазы KEYNOTE-040. В группу пембролизумаба вошли 247 пациентов, в контрольную группу — 248 пациентов, получавших метотрексат, доцетаксел или цетуксимаб в монорежиме [24]. Следует отметить, что в исследование были включены больные, которые ранее получили платиносодержащие химиотерапевтические комбинации по поводу нерезектабельных рецидивов или отдаленных метастазов ПРГШ. Таким образом, пембролизумаб использовался во 2-й и последующих линиях терапии, когда обычно ожидается менее значимый ответ по сравнению с 1-й линией химиотерапии. Этот препарат

достоверно повышал медиану ОВ до 8,4 мес по сравнению со стандартной терапией (6,9 мес) ( $p = 0,016$ ). При экспрессии PD-L1 в опухоли более 50 % различие в медиане выживаемости возрастало еще больше (11,6 мес против 6,6 мес;  $p = 0,0014$ ). Несмотря на отсутствие прямого сравнения, анализ данных литературы показал, что у определенной когорты пациентов эффективность пембролизумаба в монорежиме во 2-й линии была выше, чем при стандартной цитотоксической химиотерапии 1-й линии — цетуксимабом в монорежиме. Более того, апостериорный анализ продемонстрировал, что в группе больных, которые в рамках исследования были переведены на пембролизумаб в связи с прогрессированием заболевания, возникшим на фоне стандартной химиотерапии, медиана ОВ увеличивалась до 20,1 мес. Отмечались разнообразные нежелательные явления, такие как гипотиреоз, общая слабость, диарея, кожная сыпь, анемия, тошнота, мукозит, алопеция, нейтропения, пневмонит, колит, гепатит, синдром Гийена—Барре, инфузионные реакции (63 % случаев). Однако частота развития тяжелых нежелательных явлений (III степени и выше) была достоверно ниже в группе пембролизумаба (13 % против 36 %), в связи с чем большинство пациентов получали иммунотерапию в непрерывном режиме.

Снижение частоты возникновения нежелательных явлений не могло не сказаться положительно на качестве жизни пациентов в группе пембролизумаба. Так, в исследовании KEYNOTE-40 проводилась оценка таких параметров, как физическая, социальная, рабочая активность, эмоциональное и когнитивное состояния, степень снижения либидо. Было установлено, что в группе пембролизумаба ухудшение качества жизни наблюдалось у 24,9 % больных, в то время как в группе стандартных режимов лечения — у 42,5 % [25].

На текущий момент доступны данные о 6-летних результатах исследования KEYNOTE-040. По прошествии времени эффект от использования пембролизумаба сохранялся: показатели ОВ были практически в 3 раза выше, чем в группе стандартной химиотерапии (6,5 % против 2,4 %). При этом в подгруппе пациентов с показателем доли опухоли (tumor proportion score, TPS)  $\geq 50$  % этот показатель возрастал до 8,9 %. За 6-летний период наблюдения частота развития нежелательных явлений сохраняла тенденцию, отмеченную при первичном анализе. Так, в группе пембролизумаба они отмечались гораздо реже, чем в контрольной группе (13,4 % против 36,8 %) [26].

В дальнейшем пембролизумаб был включен в терапию 1-й линии рецидивного или метастатического нерезектабельного ПРГШ. Данная рекомендация основывалась на многоцентровом клиническом исследовании III фазы (KEYNOTE-048) с участием 882 пациентов [27]. В его рамках 301 больной получил пембролизумаб в монорежиме, 281 — в сочетании

с химиотерапией (цисплатин/карбоплатин с фторурацилом) и 300 — химиотерапию по схеме EXTREME (цетуксимаб с цисплатином/карбоплатином и фторурацилом). При анализе данных было установлено, что использование пембролизумаба в монорежиме повышало показатель ОВ по сравнению со схемой EXTREME в группе пациентов с комбинированным показателем позитивности (Combined Positive Score, CPS — количество окрашенных PD-L1-клеток (опухолевых и лимфоидных) по отношению к общему числу жизнеспособных опухолевых клеток, умноженное на 100)  $\geq 20$  (медиана выживаемости 14,9 мес против 10,7 мес; ОР 0,61; 95 % ДИ 0,45–0,83;  $p = 0,0007$ ) и в группе больных с CPS от 1 до 20 (12,3 мес против 10,3 мес; ОР 0,78; 95 % ДИ 0,64–0,96;  $p = 0,0086$ ). Кроме того, в общей группе пациентов без учета показателя CPS достоверных различий в показателях выживаемости отмечено не было (11,6 мес против 10,7 мес; ОР 0,85; 95 % ДИ 0,71–1,03).

Частота объективных ответов в группе монотерапии пембролизумабом была ниже по сравнению с группой цетуксимаба (16,9 % против 36 %). Однако применение пембролизумаба позволило практически в 2 раза увеличить частоту полных ответов на лечение (4,7 % против 2,7 %) и значимо повышало длительность ответа на терапию: медиана длительности ответа в группе пембролизумаба в монорежиме составила 22,6 мес, а в группе цетуксимаба — всего лишь 4,5 мес [28].

Достоверное увеличение медианы ОВ также было отмечено в группе больных, получавших пембролизумаб в сочетании с химиотерапией. Улучшение показателей ОВ было зафиксировано в общей группе больных на фоне пембролизумаба с химиотерапией (13,0 мес против 10,7 мес; ОР 0,77; 95 % ДИ 0,63–0,93;  $p = 0,0034$ ), у пациентов с CPS  $\geq 20$  (14,7 мес против 11,0 мес; ОР 0,60; 95 % ДИ 0,45–0,82;  $p = 0,0004$ ) и в группе пациентов с CPS от 1 до 20 (13,6 мес против 10,4 мес; ОР 0,65; 95 % ДИ 0,53–0,80;  $p < 0,0001$ ) [27].

Одновременное применение полихимиотерапии и пембролизумаба позволило достичь частоты объективных ответов, аналогичной той, что наблюдалась в группе EXTREME (36,3 % против 36,3 %), а также в 2 раза увеличить частоту полных ответов (6,0 % против 2,9 %). Помимо прочего, эффект данного препарата, как и в случае его использования в монорежиме, выражался в удлинении интервала сохранения ответа на лечение (медиана составила 6,7 мес против 4,3 мес). При этом в подгруппе пациентов с CPS  $\geq 20$  добавление пембролизумаба к химиотерапии увеличивало частоту объективных ответов до 43,7 % [29]. Важно отметить, что на фоне таксансодержащих схем время от рандомизации до прогрессирования на терапии в рамках исследования плюс время до последующей терапии, плюс время до прогрессирования на последующей терапии (ВБП-2) после завершения лечения пембролизумабом в сочетании с химиотерапией было выше,

чем после полихимиотерапии по схеме EXTREME (ОР 0,67; 95 % ДИ 0,48–0,93;  $p = 0,00788$ ).

Результаты отсроченного анализа также продемонстрировали увеличение показателей ОВ на фоне применения пембролизумаба (табл. 1, 2).

Частота развития нежелательных явлений любой степени тяжести при использовании пембролизумаба в сочетании с химиотерапией и схемы EXTREME была сопоставимой: 95,7 % против 96,9 %. При этом применение пембролизумаба в монорежиме позволило достоверно уменьшить данный показатель (до 58,3 % случаев). Аналогичная картина наблюдалась при оценке частоты развития нежелательных явлений III степени тяжести и выше: 71,7 % против 69,3 %. При использовании пембролизумаба в монорежиме данный показатель оказался равен 17,0 %.

В 2022 г. были представлены результаты анализа 5-летней эффективности пембролизумаба в 1-й линии лекарственного лечения ПРГШ. Несмотря на длительность наблюдения, показатели в группе пембролизумаба оказались ошеломляющими. В общей группе на фоне применения пембролизумаба в монорежиме 5-летняя ОВ составила 14,4 %, в группе EXTREME — 6,5 %. По мере увеличения CPS его эффективность нарастала: при CPS  $\geq 1$  показатели 5-летней ОВ в группе пембролизумаба составили 15,4 %, в группе EXTREME — 5,5 %, а при CPS  $\geq 20$  — 19,9 и 7,4 % соответственно. При сочетании данного препарата с химиотерапией в группе CPS  $\geq 20$  эти показатели оказались равными 23,9 %, в группе EXTREME — 6,4 %; при CPS  $\geq 1$  — 18,2 и 4,3 % соответственно; в общей популяции — 16,0 и 5,2 % соответственно. Частота развития нежелательных явлений III–V степени тяжести при сочетании пембролизумаба с химиотерапией достоверно не различалась с контрольной группой (71,6 % против 69,3 %), однако при использовании пембролизумаба в монорежиме существенно уменьшалась (до 17,0 %) [30].

На сегодняшний день в реальной клинической практике и в ходе систематических обзоров получены немногочисленные данные об эффективности и безопасности пембролизумаба. Так, в несравнительное исследование W.C. Chen и соавт. были включены 22 больных рецидивным/метастатическим ПРГШ [31]. Большинство пациентов ( $n = 17$ ) получали пембролизумаб во 2-й и последующих линиях после предшествующей лекарственной терапии, и лишь 5 пациентам препарат был назначен в 1-й линии. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 140 дней, ОВ — 169 дней. Контроль над заболеванием зафиксирован в 59,1 % случаев, при этом полный ответ отмечался у 9,1 % пациентов, частичный — у 22,7 %, стабилизация — у 27,3 %. В представленном исследовании наблюдался хороший профиль безопасности препарата. Так, частота развития нежелательных явлений составила 27,27 %, при этом лишь в 4,54 % случаев отмечались нежелательные



**Таблица 1.** Четырехлетняя общая выживаемость в группах EXTREME и пембролизумаба в монорежиме в зависимости от комбинированного показателя позитивности (Combined Positive Score, CPS)

**Table 1.** Four-year overall survival in the EXTREME and pembrolizumab as monotherapy groups depending on the Combined Positive Score (CPS)

Популяция Population	Общая выживаемость, % Overall survival, %		Прибавка к выживаемости, % Survival improvement, %
	Пембролизумаб Pembrolizumab	EXTREME	
CPS ≥20	21,6	8	13,6
CPS >1	16,7	5,9	10,8
Общая группа Total group	15,4	6,6	8,8

**Таблица 2.** Четырехлетняя общая выживаемость в группах EXTREME и пембролизумаба в сочетании с химиотерапией в зависимости от комбинированного показателя позитивности (Combined Positive Score, CPS)

**Table 2.** Four-year overall survival in the EXTREME and pembrolizumab in combination with chemotherapy groups depending on the Combined Positive Score (CPS)

Популяция Population	Общая выживаемость, % Overall survival, %		Прибавка к выживаемости, % Survival improvement, %
	Пембролизумаб + химиотерапия Pembrolizumab + chemotherapy	EXTREME	
CPS ≥20	28,6	6,6	22
CPS >1	21,8	4,1	17,7
Общая группа Total group	19,4	4,5	14,9

явления III степени тяжести. Нежелательные явления IV–V степени зафиксированы не были.

В 2022 г. был опубликован метаанализ, посвященный оценке эффективности различных режимов лекарственного лечения, применяемых во 2-й линии при рецидивном и/или метастатическом ПРГШ [32]. В анализ были включены 23 исследования, в которых анализировался эффект различных препаратов и их комбинаций (стандартная химиотерапия — доцетаксел, метотрексат или цетуксимаб); ингибиторы PD-1; палбоциклиб, тивантиниб, сорафениб, вандетаниб, гефитиниб, дурвалумаб, фторурацил со стандартной химиотерапией, афатиниб и др.). Лишь афатиниб и ингибиторы PD-1 увеличивали показатели ОВ и выживаемости без прогрессирования по сравнению со стандартными режимами терапии. Выживаемость без прогрессирования на фоне применения ингибиторов PD-1 была несколько ниже, чем в группе афатиниба (ОР 1,1; 95 % ДИ 1,0–1,2). Однако в группе PD-1-ингибиторов наблюдались лучшие показатели ОВ (ОР 0,92; 95 % ДИ 0,83–1,0) и значимое снижение вероятности развития тяжелых нежелательных явлений (≥III степени тяжести) (ОР 0,39; 95 % ДИ 0,28–0,53).

В ретроспективном исследовании, проведенном в Австралии с участием 78 пациентов, получавших ингибиторы PD-1 в 1-й линии, медиана выживаемости без прогрессирования составила 4 мес, а медиана ОВ — 11 мес [33].

Ретроспективный анализ данных, проведенный японскими коллегами, показал, что на фоне пембролизумаба в 1-й линии показатели общей и безрецидивной 1-летней выживаемости составили 64,5 и 54,9 % соответственно [34]. Следует отметить, что 50 % пациентов получали этот препарат в монорежиме, в то время как остальные 50 % — в сочетании с химиотерапией. Полученные результаты соответствовали данным исследования KEYNOTE-048. Частота полных ответов составила 15,6 %, частичных ответов — 40,6 %, стабилизации болезни — 31,3 %. Нежелательные явления были зафиксированы у 50 % пациентов, однако лишь в 9,4 % случаев они соответствовали III степени тяжести и выше.

Учитывая редкость публикации о применении пембролизумаба в реальной клинической практике, которая, как правило, отличается от клинических исследований менее строгим отбором пациентов к назначению терапии по соматическому статусу и иным показателям, мы

приводим клинический случай использования данного препарата при ПРГШ.

### Клинический случай

В январе 2021 г. в Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России обратилась пациентка К., 1979 года рождения, с диагнозом «рак слизистой оболочки альвеолярного края нижней челюсти слева, T4aN0M0, IVA стадия». Состояние после лучевой терапии по месту жительства, проведенной в 2020 г. Гистологическое строение опухоли по данным биопсии соответствовало высокодифференцированному плоскоклеточному ороговевающему раку. По месту жительства в ноябре 2020 г. больной проведена дистанционная лучевая терапия в суммарной очаговой дозе (СОД) 42 Гр. На этом фоне зафиксирован продолженный рост опухоли. В феврале 2021 г. пациентке проведено хирургическое лечение: сегментарная резекция нижней челюсти слева, замещение дефекта реваскуляризированным малоберцовым аутоперитрансплантатом, фасциально-футлярное иссечение клетчатки шеи слева. По данным планового гистологического исследования опухоль имеет строение инвазивного высокодифференцированного ороговевающего плоскоклеточного рака с врастанием в кость, без достоверных признаков лечебного патоморфоза; в крае опиала — комплексы рака, 32 лимфатических узла — без признаков метастатического поражения.

В связи с положительным краем резекции в марте 2021 г. проведена ререзекция нижней челюсти. По данным планового гистологического исследования характер лечения радикальный.

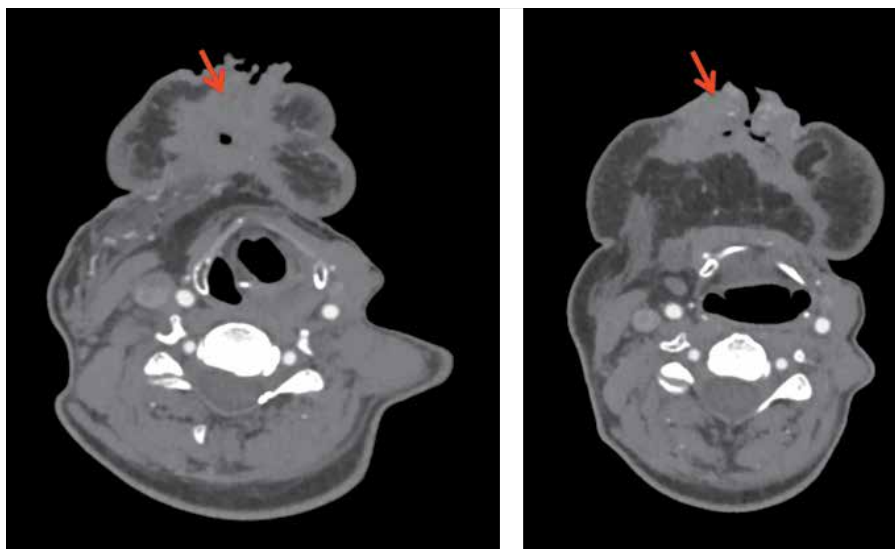
В октябре 2021 г. пациентке выполнена операция по поводу локального рецидива заболевания в объеме сегментарной резекции нижней челюсти, замещения дефекта кожно-мышечным лоскутом с включением большой грудной мышцы. В послеоперационном периоде проведена адъювантная лучевая терапия до СОД 60 Гр с еженедельным введением цетуксимаба.

В феврале 2023 г. в ходе контрольного обследования диагностирован рецидив опухоли в подбородочно-подчелюстной области (рис. 1).

В связи с ранее проведенным лечением и объемом опухолевого поражения процесс признан нерезектабельным. Пациентке на архивных блоках опухолевой ткани проведена оценка PD-L-статуса на иммуностейнере Link48 (DAKO, США) клоном 22C3. Были получены данные о положительном статусе опухоли: CPS — 50, TPS — 30. В связи с тем, что пациентка ранее не получала химиотерапевтическое лечение по поводу рецидива заболевания, а также в связи с высоким показателем CPS (>20) было принято решение о назначении пембролизумаба в монорежиме в дозировке 200 мг 1 раз в 3 нед [35]. Следует отметить, что в декабре 2022 г. в РФ был зарегистрирован первый в мире биоаналог пембролизумаба — пемброриа. Мы публикуем первый клинический опыт терапии этим препаратом. Режимы дозирования пемброриа и схема терапии аналогичны пембролизумабу.

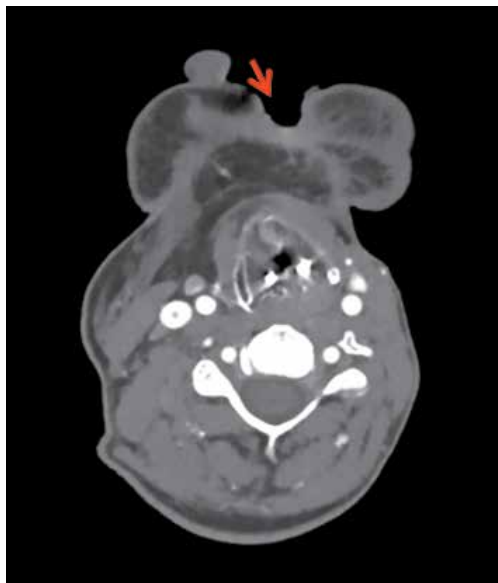
При контрольном осмотре в мае 2023 г. опухоль достоверно не определяется. Зафиксирован полный ответ на терапию (рис. 2).

Терапия пембролизумабом продолжена, нежелательных явлений за период наблюдения не отмечено.



**Рис. 1.** Магнитно-резонансная томография подбородочно-подчелюстной области. Опухоль подбородочной области (отмечена красными стрелками) размерами 5,6 × 4,7 см, распространяющаяся в левую и правую подчелюстные зоны, инфильтрирующая мышцы тканей дна полости рта и прилежащая к фрагменту нижней челюсти с участком некроза в центре

**Fig. 1.** Magnetic resonance imaging of the submandibular region. Tumor of the chin (red arrows), 5.6 × 4.7 cm in size, advancing into the left and right submandibular areas, infiltrating tissues of the oral floor, adjacent to the mandibular fragment, with necrotic area in the center



**Рис. 2.** Магнитно-резонансная томография подбородачно-подчелюстной области. Состояние спустя 3 мес после начала терапии пембролизумабом. Опухоль достоверно не определяется. В области ранее локализовавшегося новообразования — дефект мягких тканей (отмечен красной стрелкой)

*Fig. 2. Magnetic resonance imaging of the submandibular region. Condition 3 months after pembrolizumab therapy. Tumor cannot be reliably identified. In the area where tumor was previously located a soft tissue defect is visible (red arrow)*

Представленный клинический случай демонстрирует эффективность и безопасность пембролиума и целе-

сообразность применения этого отечественного биоаналога пембролизумаба в клинической практике.

### Заключение

Несмотря на сложность лечения рецидивирующего нерезектабельного и метастатического ПРГШ, на сегодняшний день отмечена положительная тенденция в данном вопросе. В первую очередь это связано с разработкой иммуноонкологических препаратов, к которым относится пембролизумаб. Исследования KEYNOTE-040 и KEYNOTE-048 показали преимущества пембролизумаба над стандартной химиотерапией данного заболевания и позволили зарегистрировать препарат для лечения плоскоклеточного рецидивного неоперабельного и метастатического рака головы и шеи в 1-й и 2-й линиях в мире и РФ. Эти преимущества выражались в улучшении показателей ОВ больных и снижении частоты развития тяжелых нежелательных явлений. При использовании пембролизумаба во 2-й линии при CPS  $\geq 20$  прибавка к медиане ОВ составила 4,2 мес. В 1-й линии препарат продемонстрировал прибавку к медиане ОВ во всех подгруппах больных с положительным CPS-статусом. При использовании пембролизумаба в монорежиме она была максимальной при CPS  $\geq 20$  и составила 8 мес, а в сочетании с химиотерапией — 6,6 мес. Не менее значимо то, что положительные эффекты пембролизумаба, отмеченные в регистрационных исследованиях, повторяются в реальной клинической практике, о чем свидетельствуют данные литературы и представленный клинический случай.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. Malignant neoplasms in Russia in 2017 (morbidity and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Moscow: P.A. Herzen Moscow State Medical Research Institute — branch of the Federal State Budgetary Institution "NMIC of Radiology" of the Ministry of Health of Russia, 2018. (In Russ.).
2. El-Naggar A.K., Chan J.K.C., Grandis J.R., Slootweg P.J. WHO classification of head and neck tumours. 2017. Available at: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/WHO-Classification-Of-Head-And-Neck-Tumours-2017>
3. Sanderson R.J., Ironside J.A. Squamous cell carcinomas of the head and neck. BMJ 2002;325(7368):822–7. DOI: 10.1136/bmj.325.7368.822
4. Pignon J.P., le Maître A., Maillard E., Bourhis J. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. Radiother Oncol 2009;92(91):4–14. DOI: 10.1016/j.radonc.2009.04.014
5. Bernier J., Dometge C., Ozsahin M. et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. N Engl J Med 2004;350:1945–52. DOI: 10.1056/NEJMoa032641
6. Cooper J.S., Pajak T.F., Forastiere A.A. et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med 2004;350(19):1937–44. DOI: 10.1056/NEJMoa032646
7. Reeves T.D., Hill E.G., Armeson K.E., Gillespie M.B. Cetuximab therapy for head and neck squamous cell carcinoma: a systematic review of the data. Otolaryngol Head Neck Surg 2011;144(5):676–84. DOI: 10.1177/0194599811399559
8. Jacobs C., Lyman G., Velez-García E. et al. A phase III randomized study comparing cisplatin and fluorouracil as single agents and in combination for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. J Clin Oncol 1992;10(2):257–63. DOI: 10.1200/JCO.19
9. Grau J.J., Caballero M. et al. Weekly paclitaxel for platinum-resistant stage IV head and neck cancer patients. Acta Otolaryngol 2009;129(11):1294–9. DOI: 10.3109/00016480802590451
10. Catimel G., Verweij J., Mattijssen V. et al. Docetaxel (Taxotere®): An active drug for the treatment of patients with advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. Ann Oncol 1994;5(6):533–7. DOI: 10.1093/oxfordjournals.annonc.a058908
11. Guardiola E., Peyrade F., Chaigneau L. et al. Results of a randomised phase II study comparing docetaxel with methotrexate in patients with recurrent head and neck cancer. Eur J Cancer 2004;40(14):2071–6. DOI: 10.1016/j.ejca.2004.05.019
12. Martinez-Trufero J., Isla D., Adansa J.C. et al. Phase II study of capecitabine as palliative treatment for patients with recurrent

- and metastatic squamous head and neck cancer after previous platinum-based treatment. *Br J Cancer* 2010;102(12):1687–91. DOI: 10.1038/sj.bjc.6605697
13. Guntinas-Lichius O., Appenrodt S., Veelken F., Krug B. Phase II study of weekly docetaxel and cisplatin in patients with advanced recurrent and metastatic head and neck cancer. *Laryngoscope* 2006;116(4):613–8. DOI: 10.1097/01.mlg.0000208366.34683.58
  14. Gibson M.K., Li Y., Murphy B. et al. Randomized phase III evaluation of cisplatin plus fluorouracil versus cisplatin plus paclitaxel in advanced head and neck cancer (E1395): an intergroup trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2005;23(15):3562–7. DOI: 10.1200/JCO.2005.01.057
  15. 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
  16. Grandis J., Tweardy D. Elevated levels of transforming growth factor  $\alpha$  and epidermal growth factor receptor messenger RNA are early markers of carcinogenesis in head and neck cancer. *Cancer Res* 1993;53(15):3579–84.
  17. Baselga J., Trigo J.M., Bourhis J. et al. Phase II multicenter study of the antiepidermal growth factor receptor monoclonal antibody cetuximab in combination with platinum-based chemotherapy in patients with platinum-refractory metastatic and/or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 2005;23(24):5568–77. DOI: 10.1200/JCO.2005.07.119
  18. Herbst R.S., Arquette M., Shin D.M. et al. Phase II multicenter study of the epidermal growth factor receptor antibody cetuximab and cisplatin for recurrent and refractory squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 2005;23(24):5578–87. DOI: 10.1200/JCO.2005.07.120
  19. Vermorken J.B., Trigo J., Hitt R. et al. Open-label, uncontrolled, multicenter phase II study to evaluate the efficacy and toxicity of cetuximab as a single agent in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck who failed to respond to platinum-based therapy. *J Clin Oncol* 2007;25(16):2171–7. DOI: 10.1200/JCO.2006.06.7447
  20. León X., Hitt R., Constenla M. et al. A retrospective analysis of the outcome of patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck refractory to a platinum-based chemotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2005;17(6):418–24. DOI: 10.1016/j.clon.2005.02.014
  21. Guigay J., Fayette J., Mesia R. et al. TPEX randomized trial: TPEX versus extreme regimen in 1st line recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma (R/M HNSCC). *J Clin Oncol* 2019;37(15):6002.
  22. Badoual C., Hans S., Merillon N. et al. PD-1-expressing tumor-infiltrating T cells are a favorable prognostic biomarker in HPV-associated head and neck cancer. *Cancer Res* 2013;73(1):128–38. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-2606
  23. Zandberg D.P., Strome S.E. The role of the PD-L1: PD-1 pathway in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Oral Oncol* 2014;50:627–32. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2014.04.003
  24. 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):156–67. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31999-8
  25. Harrington K.J., Soulières D., Le Tourneau C. et al. Quality of Life with pembrolizumab for recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: KEYNOTE-040. *J Natl Cancer Inst* 2021;113(2):171–81. DOI: 10.1093/jnci/djaa063
  26. Soulières D., Harrington K.J., Le Tourneau C. et al. 658MO Pembrolizumab (pembro) vs standard-of-care (SOC) in previously treated recurrent/metastatic (R/M) head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC): 6-year follow-up of KEYNOTE-040. *Ann Oncol* 2022;33(7):S843.
  27. 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;23;394(10212):1915–28. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32591-7
  28. Rischin D., Harrington K.J., Greil R. et al. Protocol-specified final analysis of the phase 3 KEYNOTE-048 trial of pembrolizumab (pembro) as first-line therapy for recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma (R/M HNSCC). *J Clin Oncol* 2019;37(Suppl. 15):6000. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.15\_suppl.6000
  29. Harrington K.J., Burtneß B., Greil R. et al. Pembrolizumab with or without chemotherapy in recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: updated results of the phase III KEYNOTE-048 study. *J Clin Oncol* 2023;41(4):790–802. DOI: 10.1200/JCO.21.02508
  30. Tahara M., Greil R., Rischin D. et al. 659MO Pembrolizumab with or without chemotherapy for first-line treatment of recurrent/metastatic (R/M) head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC): 5-year results from KEYNOTE-048. *Ann Oncol* 2022;33(Suppl. 7):S295–322. DOI: 10.1016/annonc/annonc1056
  31. Chen W.C., Chu P.Y., Lee Y.T. et al. Pembrolizumab for recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma in an Asian population. *Medicine (Baltimore)* 2017;96(52):e9519. DOI: 10.1097/MD.00000000000009519
  32. He Y., Zeng J., Wei Z. et al. Comparison of second-line treatments for patients with platinum-resistant recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: a systematic review and bayesian network meta-analysis. *Cancers (Basel)* 2022;14(18):4472. DOI: 10.3390/cancers14184472
  33. Wäagner S.M., Magnes T., Melchardt T. et al. Real-world data of palliative first-line checkpoint inhibitor therapy for head and neck cancer. *Anticancer Res* 2023;43(3):1273–82. DOI: 10.21873/anticancer.16274
  34. Sano D., Tokuhisa M., Takahashi H. et al. Real-world therapeutic outcomes of the pembrolizumab regimen as first-line therapy for recurrent/metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: a single-center retrospective cohort study in Japan. *Anticancer Res* 2022;42(9):4477–84. DOI: 10.21873/anticancer.15948
  35. Болотина Л.В., Владимирова Л.Ю., Деньгина Н.В. и др. Практические рекомендации по лечению злокачественных опухолей головы и шеи. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2. 2022;12:94–112. Bolotina L.V., Vladimirova L.Yu., Dengina N.V. et al. Practical recommendations for the treatment of malignant tumors of the head and neck. Zlokachestvennyye opuholi: Prakticheskie rekomendacii RUSSCO = Malignant Tumors: Practical Recommendations of RUSSCO #3s2. 2022;12:94–112. (In Russ.).

#### Вклад авторов

Ю.В. Алымов: анализ научной литературы, написание текста статьи;  
И.С. Романов: сбор клинических данных, научное редактирование;  
А.В. Игнатова: обзор литературы по теме статьи, научное редактирование.

#### Authors' contribution

Yu.V. Alymov: analysis of scientific literature, article writing;  
I.S. Romanov: clinical data collection, scientific editing;  
A.V. Ignatova: literature review on the topic of the article, scientific editing.



**ORCID авторов / ORCID of authors**

Ю.В. Алымов / Yu.V. Alymov: <https://orcid.org/0000-0002-6851-9867>

И.С. Романов / I.S. Romanov: <https://orcid.org/0000-0002-5421-5985>

А.В. Игнатова / A.V. Ignatova: <https://orcid.org/0000-0002-6796-0968>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

**Финансирование.** Публикация подготовлена при спонсорской поддержке компании BIOCAD.

**Funding.** The publication was prepared with the sponsorship of BIOCAD.

**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики**

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

**Compliance with patient rights and principles of bioethics**

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of N.N. Blokhin National Research Institute of Oncology, Ministry of Health of Russia.

The patients gave written informed consent to the publication of their data.

**Статья поступила:** 05.06.2023. **Принята к публикации:** 22.06.2023.

**Article submitted:** 05.06.2023. **Accepted for publication:** 22.06.2023.