

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-1-16-30>

# Химиотерапия на фоне таргетной терапии цетуксимабом при плоскоклеточном раке органов головы и шеи: иммунологические аспекты и маркеры эффективности в клинической практике

А.И. Стукань<sup>1,2</sup>, С.И. Кутукова<sup>3,4</sup>, Е.А. Нефедова<sup>1,5</sup>, В.А. Порханов<sup>1,6</sup>, В.Н. Бодня<sup>1,6</sup>, Т.Ю. Семиглазова<sup>2,7</sup>, Н.А. Цыган<sup>5</sup>, В.В. Кудрина<sup>1,5</sup>, И.И. Асеева<sup>5</sup>, Ю.Ю. Стефанова<sup>1,5</sup>, А.А. Курманалиев<sup>5</sup>, М.А. Чагиев<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 350063 Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4;

<sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68;

<sup>3</sup>СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»; Россия, 191023 Санкт-Петербург, ул. Малая Садовая, 1;

<sup>4</sup>ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8;

<sup>5</sup>ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер №1» Минздрава Краснодарского края; Россия, 350040 Краснодар, ул. Димитрова, 146;

<sup>6</sup>Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского; Россия, 350086 Краснодар, ул. 1 Мая, 167;

<sup>7</sup>ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; Россия, 191015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

**Контакты:** Анастасия Игоревна Стукань [jolie86@bk.ru](mailto:jolie86@bk.ru)

**Введение.** Химиотерапия с таргетной терапией (ХТ + ТТ) с использованием моноклонального антитела к рецептору эпидермального фактора роста (epidermal growth factor receptor, EGFR) цетуксимаба и последующей поддерживающей таргетной терапией (ХТ + ТТ/ТТ) занимает лидирующие позиции в 1-й линии терапии рецидивирующего/метастатического плоскоклеточного рака головы и шеи. Такое лечение применяется при необходимости достижения объективного ответа независимо от уровня экспрессии лиганда рецептора программируемой клеточной гибели (programmed death-ligand 1, PD-L1). Однако зачастую в клинической практике «портрет» пациента не соответствует характеристикам больных, включенных в регистрационные исследования. Выбор терапии основывается на массивной распространенности опухолевого процесса, низком общесоматическом статусе больного, применении различных химиотерапевтических режимов, что зачастую снижает результативность лечения. Это диктует необходимость поиска возможных клинических маркеров эффективности терапии, основанных на фармакодинамических особенностях препарата и реализации механизма его действия.

**Цель исследования** – анализ влияния клинических характеристик, показателей периферической крови и системной воспалительной реакции на отдаленные результаты ХТ + ТТ/ТТ с использованием цетуксимаба при раке слизистой оболочки органов головы и шеи.

**Материалы и методы.** В проспективное наблюдательное исследование, проведенное на кафедре онкологии с курсом торакальной хирургии Кубанского государственного медицинского университета, включены 52 больных плоскоклеточным раком головы и шеи, получивших ХТ + ТТ/ТТ с 2020 по 2023 г. Ретроспективно проанализированы клинические характеристики и данные общего анализа периферической крови пациентов, рассчитаны индексы системной воспалительной реакции до начала лечения и через 12–16 нед после ХТ + ТТ/ТТ с использованием цетуксимаба. Статистический анализ выполнен с помощью программ Med Calc ver. 20.218 и IBM SPSS Statistics 22.

**Результаты.** Проведение ХТ + ТТ/ТТ с использованием цетуксимаба привело к статистически значимому увеличению абсолютного числа эритроцитов (АЧЭ), повышению лимфоцитарно-моноцитарного индекса (lymphocyte-monocyte ratio, LMR) и снижению индекса системных воспалительных маркеров (systemic inflammatory markers, SIM) ( $p < 0,05$ ) через 12–16 нед от момента начала лечения. Выявлено статистически значимое снижение показателей выживаемости без прогрессирования при исходном АЧЭ  $< 3,9 \times 10^{12}/л$  (площадь под ROC-кривой (area under curve, AUC) = 0,780; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,616–0,944;  $p = 0,0008$ ), АЧЭ  $\leq 3,8 \times 10^{12}/л$  через 12–16 нед после терапии (AUC = 0,748; 95 % ДИ 0,554–0,941;  $p = 0,0120$ ). На ухудшение показателей выживаемости без прогрессирования близко

к статистической значимости оказывал влияние индекс LMR >3,27 через 12–16 нед терапии (AUC = 0,685; 95 % ДИ 0,486–0,885;  $p = 0,0691$ ). Медиана продолжительности жизни пациентов с момента начала ХТ + ТТ/ТТ с использованием цетуксимаба составила 28 мес (95 % ДИ 17–48), а выживаемости без прогрессирования – 8 мес (95 % ДИ 5–36). При АЧЭ >3,8 × 10<sup>12</sup>/л через 12–16 нед от момента начала терапии наблюдалось снижение риска прогрессирования на 79 % (отношение рисков 0,21; 95 % ДИ 0,07–0,62;  $p = 0,0047$ ). Достижение частичного ответа через 12–16 нед на фоне ХТ + ТТ/ТТ уменьшило риск прогрессирования более чем в 4 раза ( $p < 0,05$ ). Модель, снижающая показатели выживаемости без прогрессирования, включала АЧЭ ≤3,9 × 10<sup>9</sup>/л до лечения, АЧЭ ≤3,8 × 10<sup>9</sup>/л через 12–16 нед ХТ + ТТ/ТТ с применением цетуксимаба и отсутствие частичного ответа на терапию по критериям оценки ответа солидных опухолей (Response evaluation criteria in solid tumors 1.1, RECIST 1.1) (AUC = 0,792; 95 % ДИ 0,706–0,877;  $p = 0,0079$ ).

**Заключение.** Для прогнозирования эффективности ХТ + ТТ/ТТ с применением цетуксимаба у больных плоскоклеточным раком головы и шеи можно использовать исходные показатели периферической крови и индексы системной воспалительной реакции. Кроме того, обнаружены корреляции этих показателей через 12–16 нед от начала терапии с эффективностью лечения. Увеличение АЧЭ как маркера анемии можно рассматривать в качестве опосредованного механизма блокирования сигнального пути EGFR цетуксимабом путем снижения концентрации маркера системного воспаления интерлейкина-6 и, соответственно, фактора анемии хронических заболеваний гепсидина. Для достижения максимальной эффективности ХТ + ТТ/ТТ с использованием цетуксимаба необходима не только персонализация терапии, но и коррекция анемии у больных плоскоклеточным раком головы и шеи.

**Ключевые слова:** химиотерапия, таргетная терапия, цетуксимаб, системная воспалительная реакция, плоскоклеточный рак головы и шеи

**Для цитирования:** Стукань А.И., Кутукова С.И., Нefeldова Е.А. и др. Химиотерапия на фоне таргетной терапии цетуксимабом при плоскоклеточном раке органов головы и шеи: иммунологические аспекты и маркеры эффективности в клинической практике. Опухоли головы и шеи 2024;14(1):16–30.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-1-16-30>

## Chemotherapy with cetuximab in head and neck squamous cell carcinoma: immunological aspects and markers of treatment effectiveness in clinical practice

A. I. Stukan<sup>1,2</sup>, S. I. Kutukova<sup>3,4</sup>, E. A. Nefedova<sup>1,5</sup>, V. A. Porkhanov<sup>1,6</sup>, V. N. Bodnya<sup>1,6</sup>, T. Yu. Semiglazova<sup>2,7</sup>, N. A. Tsygan<sup>5</sup>, V. V. Kudrina<sup>1,5</sup>, I. I. Aseeva<sup>5</sup>, Yu. Yu. Stefanova<sup>1,5</sup>, A. A. Kurmanaliev<sup>5</sup>, M. A. Chagiev<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Kuban State Medical University, Ministry of Health of Russia; 4 Mitrofana Sedina St., Krasnodar 350063, Russia;

<sup>2</sup>N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochny Settlement, Saint Petersburg 197758, Russia;

<sup>3</sup>City Clinical Oncological Dispensary; 1 Malaya Sadovaya St., Saint Petersburg 191023, Russia;

<sup>4</sup>Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia; 6–8 L'va Tolstogo St., Saint Petersburg 197022, Russia;

<sup>5</sup>Clinical Oncological Dispensary No. 1, Ministry of Health of the Krasnodar Territory; 146 Dimitrova St., Krasnodar 350040, Russia;

<sup>6</sup>Scientific Research Institute – Regional Clinical Hospital No. 1 named after Prof.S. V. Ochapovsky; 167 1<sup>st</sup> May St., Krasnodar 350086, Russia;

<sup>7</sup>I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia; 41 Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015, Russia

**Contacts:** Anastasia Igorevna Stukan [jolie86@bk.ru](mailto:jolie86@bk.ru)

**Introduction.** Chemotherapy in combination with targeted therapy (CT + TT) using a monoclonal antibody against epidermal growth factor receptor (EGFR) cetuximab and subsequent maintenance targeted therapy (CT + TT/TT) is the leading 1<sup>st</sup> line therapy of recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma to achieve objective response irrespective of programmed cell death-ligand 1 (PD-L1) expression level. However, often in clinical practice patient profile does not match characteristics of patients included in registration studies. Therapy selection is based on massive advancement of the tumor, low performance status of the patient, use of various chemotherapy regimes which often decreases therapy effectiveness. This creates a necessity of identification of clinical markers of effectiveness based on the drug's pharmacodynamics and mechanism of action.

**Aim.** To analyze the effect of clinical characteristics, peripheral blood markers, and systemic inflammation on long-term results of CT + TT/TT with cetuximab in cancer of the mucosa of the head and neck.

**Materials and methods.** The prospective observational study performed at the Oncology Department with a course on thoracic surgery of the Kuban State Medical University, included 52 patients with head and neck squamous cell carcinoma receiving CT + TT/TT between 2020 and 2023. Clinical characteristics and results of peripheral blood tests were retrospectively analyzed, indices of inflammatory reaction prior to treatment and 12–16 weeks after CT + TT/TT with cetuximab were calculated. Statistical analysis was performed using the Med Calc ver. 20.218 and IBM SPSS Statistics 22 software.

**Results.** CT + TT/TT with cetuximab significantly increased red blood cell count (RBC), lymphocyte-monocyte ratio (LMR), and decreased systemic inflammatory markers (SIM) ( $p < 0.05$ ) 12–16 weeks after the start of treatment. Statistically significant decrease in progression-free survival for baseline RBC  $< 3.9 \times 10^{12}/L$  (area under the ROC-curve, AUC) = 0.780; 95 % confidence interval (CI) 0.616–0.944;  $p = 0.0008$ , RBC  $\leq 3.8 \times 10^{12}/L$  12–16 weeks after the start of therapy (AUC = 0.748; 95 % CI 0.554–0.941;  $p = 0.0120$ ) was observed. Survival was negatively affected by LMR  $> 3.27$  after 12–16 weeks of therapy (AUC = 0.685; 95 % CI 0.486–0.885;  $p = 0.0691$ ). Median survival of patients after the start of CT + TT/TT with cetuximab was 28 months (95 % CI 17–48), progression-free survival was 8 months (95 % CI 5–36). For RBC count  $> 3.8 \times 10^{12}/L$  12–16 weeks after the start of therapy, risk of progression decreased by 79 % (hazard ratio 0.21; 95 % CI 0.07–0.62;  $p = 0.0047$ ). Partial response after 12–16 weeks of CT + TT/TT decreased progression risk more than 4-fold ( $p < 0.05$ ). The model decreasing progression-free survival includes baseline RBC  $\leq 3.9 \times 10^9/L$ , RBC  $\leq 3.8 \times 10^9/L$  after 12–16 weeks of CT + TT/TT with cetuximab and absence of partial response per the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors 1.1 (RECIST 1.1) (AUC = 0.792; 95 % CI 0.706–0.877;  $p = 0.0079$ ).

**Conclusion.** For prediction of CT + TT/TT with cetuximab effectiveness in patients with head and neck squamous cell carcinoma, baseline characteristics of the peripheral blood and systemic inflammation can be used. Additionally, correlations between these characteristics 12–16 weeks after the start of therapy and treatment effectiveness were observed. Increased RBC as an anemia marker can be considered an indirect mechanism of EGFR signaling pathway blocking by cetuximab through decreased level of interleukin 6, marker of systemic inflammation, and factor of chronic disease anemia hepcidin. In patients with head and neck squamous cell carcinoma, maximal effectiveness of CT + TT/TT with cetuximab requires not only therapy personalization but also anemia correction.

**Keywords:** chemotherapy, targeted therapy, cetuximab, systemic inflammation, head and neck squamous cell carcinoma

**For citation:** Stukan A.I., Kutukova S.I., Nefedova E.A. et al. Chemotherapy with cetuximab in head and neck squamous cell carcinoma: immunological aspects and markers of treatment effectiveness in clinical practice. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2024;14(1):16–30. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-1-16-30>

## Введение

Несмотря на достижения в терапии плоскоклеточного рака головы и шеи (ПРГШ), в том числе внедрение иммуноонкологических стратегий, 5-летняя выживаемость пациентов с данной патологией составляет не более 50 %. Химиотерапия с таргетной терапией (ХТ + ТТ) с использованием моноклонального антитела к рецептору эпидермального фактора роста (epidermal growth factor receptor, EGFR) цетуксимаба и последующей поддерживающей таргетной терапией (ХТ + ТТ/ТТ) занимает лидирующие позиции в 1-й линии терапии рецидивирующего/метастатического заболевания. Такое лечение применяется при необходимости достижения объективного ответа независимо от уровня экспрессии лиганда рецептора программируемой клеточной гибели (programmed death-ligand 1, PD-L1) — значения отношения количества клеток, которые имеют на своей поверхности PD-L1, к общему количеству опухолевых клеток (combined positive score, CPS).

Рандомизированные клинические исследования продемонстрировали, что сочетание цетуксимаба с ХТ значительно улучшает результаты лечения пациентов с ПРГШ [1, 2]. В исследовании EXTREME использование комбинации данного лекарственного средства с препаратами платины и 5-фторурацилом привело к снижению риска смерти на 20 %, риска прогрессирования заболевания — на 36 %. Исследование TPRExtreme показало, что применение цетуксимаба в сочетании с доцетакселом и цисплатином обеспечивает достижение аналогичных показателей общей выжива-

емости и выживаемости без прогрессирования (ВБП) с частотой объективного ответа 57 % [3, 4]. Однако зачастую в клинической практике «портрет» пациента не соответствует характеристикам больных, включенных в регистрационные исследования, что обусловлено распространенностью заболевания, общесоматическим статусом, отсутствием альтернативы в поздних линиях лечения, а также экономическим фактором. Вероятно, именно в связи с этими особенностями не у всех больных наблюдается ответ на терапию. К тому же еще не до конца изучены механизм действия цетуксимаба и маркеры эффективности терапии. Как известно, EGFR является рецептором тирозинкиназы и принадлежит к семейству ErbB [5, 6]. Связывание этого рецептора с лигандом обеспечивает его димеризацию, активируя множество сигнальных каскадов, включая MAPK, сигнальный путь фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K)/протеинкиназы В (АКТ) и сигнальный каскад фосфолипазы С (PLC)/протеинкиназы С (PKC) [7–9]. Эти сигналы влияют на функционирование клеток — пролиферацию, дифференцировку, выживание и подвижность, что при гиперэкспрессии EGFR или его мутации приводит к прогрессированию опухоли.

Интересен факт наличия дополнительного иммуноопосредованного противоопухолевого действия цетуксимаба при активации механизма антителозависимой клеточной цитотоксичности путем связывания Fc-фрагмента гуманизированного антитела IgG1 с рецептором FcγR NK-клеток (NK — естественные киллеры) [10, 11]. При этом активированные NK-клетки

обладают способностью осуществлять комплементзависимый лизис опухолевых клеток [12]. Это, в свою очередь, приводит к дополнительной антигенной презентации дендритными клетками и активации адаптивного опухолеспецифичного иммунного ответа [13].

Рецепторы FcγR экспрессированы не только на NK-клетках, но и на антигенпрезентирующих клетках миелоидного происхождения. Очевидно, что цетуксимаб способен модулировать их фенотип и функцию. Миелоидные антигенпрезентирующие клетки с потенциальной иммуносупрессивной активностью – супрессивные клетки миелоидного происхождения (myeloid-derived suppressor cells, MDSCs), поляризованные макрофаги 2-го фенотипа (M2), моноциты – активируются факторами опухолевого микроокружения и используются опухолевыми клетками для ускользания от иммунологического контроля и промотирования опухолевой прогрессии, что негативно влияет на прогноз заболевания [14–20]. Эти клетки представляют собой перспективную терапевтическую мишень для модулирования иммунного ответа. Супрессивные MDSCs представляют собой довольно гетерогенную популяцию клеток врожденного иммунного ответа, экспрессирующих маркеры CD11b<sup>+</sup>Gr-1<sup>+</sup>. Гранулоцитарные MDSCs с фенотипом LIN<sup>-</sup>CD11b<sup>+</sup>CD15<sup>+</sup> ингибируют T-клеточный ответ с помощью свободных радикалов кислорода (reactive oxygen species, ROS) [21–23]. Моноцитарные MDSCs с фенотипом CD11b<sup>+</sup>CD14<sup>+</sup>HLA-DR<sup>lo/-</sup> блокируют иммунный ответ при снижении уровня L-аргинина с помощью аргиназы-I и индуцируемой синтазы оксида азота (inducible nitric oxide synthase, iNOS) [24–26].

Тканевая поляризация макрофагов в M1- и M2-фенотипы играет важную роль модулирования противоопухолевых иммунных ответов. Макрофаги 1-го фенотипа поляризуются при воздействии интерферона γ (IFN-γ) и бактериальных продуктов, демонстрируя антигенпрезентирующий потенциал в связи с экспрессией главного комплекса гистосовместимости класса II (HLA-DR) и костимулирующих молекул (CD80 и CD86). При этом высокий уровень интрелейкина-12 (IL-12) и низкий уровень интерлейкина-10 (IL-10) активируют Tc1/Th1-направленный противоопухолевый ответ. M2-поляризованные макрофаги индуцированы противовоспалительными цитокинами. Они секретируют высокий уровень IL-10 и низкий уровень IL-12, тем самым ингибируя образование Th1 и реализацию цитотоксического ответа, что приводит к опухолевому прогрессированию [25]. Таким образом, поляризация макрофагов в M1-фенотип способна повысить эффективность противоопухолевой терапии. По данным исследований, при связывании Fc-фрагмента цетуксимаба с рецептором CD16 (FcγR) на миелоидных и NK-клетках внутриклеточный рецептор ITAM (tyrosine-based activation motif) индуцирует привлечение дендритных кле-

ток [27]. Вероятно, этот препарат влияет на переключение фенотипа миелоидных клеток с иммуносупрессивных MDSCs и M2-поляризованных макрофагов на M1-фенотип. Это показано в исследовании с участием больных местно-распространенным ПРГШ, которым до хирургического лечения назначали цетуксимаб в монорежиме. До и после применения данного препарата определено количество моноцитарных MDSCs (CD11b<sup>+</sup>CD14<sup>+</sup>HLA-DR<sup>lo/-</sup>), гранулоцитарных MDSCs (LIN<sup>-</sup>CD11b<sup>+</sup>CD15<sup>+</sup>) и CD11b<sup>+</sup>CD14<sup>+</sup>HLA-DR<sup>hi</sup>-моноцитов с помощью проточной цитофлуориметрии. Кроме того, методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) выполнен анализ транскриптов IL-10 и интрелейкина-12B (L-12B) моноцитов с фенотипом CD11b<sup>+</sup>CD14<sup>+</sup>HLA-DR<sup>hi</sup>. Наивные моноциты больных ПРГШ сокультивированы с опухолевыми клеточными линиями *in vitro* в присутствии цетуксимаба или hIgG1. Выявлено увеличение уровня моноцитарных MDSCs у больных, не ответивших на терапию этим препаратом, и снижение уровня гранулоцитарных MDSCs у пациентов, ответивших на нее. В случае эффективности терапии циркулирующие CD11b<sup>+</sup>CD14<sup>+</sup>HLA-DR<sup>hi</sup>-моноциты имели слабую M2-поляризацию со снижением экспрессии CD163<sup>+</sup> и транскриптов IL-10, что является FcγR-зависимым событием. При этом связывание *in vitro* CD16 приводило к реверсии иммунной супрессии, вызванной MDSCs [28].

Данные литературы демонстрируют влияние эпидемиологических характеристик – пола, возраста и методов консервативной терапии – на иммунологические особенности опухолевого процесса при ПРГШ [29]. Таким образом, в представленном исследовании было решено оценить показатели периферической крови. Это наиболее простой способ анализа иммунного статуса и системной воспалительной реакции [30]. Кроме того, динамика показателей периферической крови может отражать изменения иммунологической реакции при условии отсутствия повторной биопсии в случае рецидивирующего течения заболевания.

**Цель исследования** – анализ влияния клинических характеристик и показателей системной воспалительной реакции (СВР) на отдаленные результаты ХТ + ТТ/ТТ с использованием цетуксимаба при раке слизистой оболочки органов головы и шеи.

### Материалы и методы

В проспективное наблюдательное исследование, проведенное с 2020 по 2023 г. на кафедре онкологии с курсом торакальной хирургии Кубанского государственного медицинского университета, включены 52 больных плоскоклеточным раком головы и шеи, получавших в любой линии терапии ХТ + ТТ/ТТ с использованием цетуксимаба в монорежиме. С целью оценки общих реакций организма пациентов до начала лечения и через 12–16 нед после его старта определены

абсолютные числа лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов (АЧЛ), моноцитов, эритроцитов (АЧЭ) и тромбоцитов периферической крови. Для определения СВР на основании данных общего анализа периферической крови на этих этапах рассчитаны следующие индексы:

- нейтрофильно-лимфоцитарный индекс (neutrophil-lymphocyte ratio, NLR): отношение абсолютного числа нейтрофилов к АЧЛ;
- тромбоцитарно-лимфоцитарный индекс (platelet-lymphocyte ratio, PLR): отношение абсолютного числа тромбоцитов к АЧЛ;
- лимфоцитарно-моноцитарный индекс (lymphocyte-monocyte ratio, LMR): отношение АЧЛ к абсолютному числу моноцитов;
- индекс системного воспаления (systemic inflammation index SII): отношение произведения абсолютного числа нейтрофилов и абсолютного числа тромбоцитов к АЧЛ;
- индекс маркеров системного воспалительного (systemic inflammatory markers, SIM): отношение произведения абсолютного числа нейтрофилов и абсолютного числа моноцитов к АЧЛ.

Статистический анализ выполнен с использованием программ Med Calc ver. 20.218 и IBM SPSS Statistics version 22. Количественные характеристики оценены с помощью методов описательной статистики. В зависимости от вида распределения результаты представлены как средневыворочное значение или медиана с интерквартильным размахом (25-й и 75-й процентиля). В случае отсутствия нормальности распределения признака применен сравнительный метод непараметрического анализа (U-критерий Манна–Уитни). С помощью анализа таблиц сопряженности оценена связь номинальных величин – зависимость исходов от факторов риска. Статистическую достоверность корреляции определяли с использованием критерия  $\chi^2$ . Различия считали значимыми при  $p < 0,05$ .

С целью определения прогностической значимости и пороговых значений (cut-off) показателей периферической крови выполнен ROC-анализ. Для оценки значимости влияния клинических параметров и показателей периферической крови на ВБП проведены однофакторный и многофакторный регрессионные анализы пропорциональных рисков Кокса (proportional hazard regression model). Для определения ВБП построены кривые Каплана–Майера. Достоверность различий между сравниваемыми группами оценена с помощью логрангового теста.

## Результаты

В исследование включены 36 (69,23 %) мужчин и 16 (30,77 %) женщин. Возраст больных варьировал от 33 до 73 лет; средний возраст составил  $54,75 \pm 9,54$  года (95 % доверительный интервал (ДИ) 52,06–57,43). У большинства пациентов первичный опухолевый очаг

локализовался в области ротоглотки (48,08 % случаев) и на слизистой оболочке полости рта (28,85 % случаев) ( $p = 0,0001$ ). У 7,69 % больных он располагался на слизистой оболочке гортани и гортаноглотки, у 3,85 % – на слизистой оболочке носоглотки; у 1,92 % – в структуре околоушной слюнной железы. В 1,92 % случаев первичный очаг при обследовании обнаружен не был, но метастатическое поражение лимфатических узлов шеи расценено как опухоль органов головы и шеи.

У 59,62 % пациентов при первом обращении диагностировано заболевание IVA стадии ( $p = 0,0001$ ), у 21,15 % – III стадии. Локализованные стадии заболевания (I и II) выявлены у 9,62 % больных (3,85 и 5,77 % случаев соответственно). У 5,77 % пациентов первичная опухоль признана нерезектабельной, или размер поражения регионарных лимфатических узлов был  $>6$  см (N3) (IVB стадия). В 1,92 % случаев при первичной диагностике процесс уже был диссеминированным (M1), в 1,92 % – без выявленного первичного очага, TxN1M0.

У 50 % пациентов определен уровень экспрессии суррогатного маркера ассоциации опухоли с вирусом папилломы человека 16-го типа – белка p16<sup>INK4a</sup>. В 69,23 % случаев его экспрессия оказалась положительной (окрашивание  $\geq 70$  % клеток). У 94,44 % пациентов наблюдалась опухоль орофарингеальной зоны, у 1 (5,56 %) – p16-положительная опухоль с неопределенным первичным очагом. У 62,5 % больных выявлена p16<sup>INK4a</sup>-отрицательная опухоль орофарингеальной зоны, у 1/4 (25 %) больных первичный опухолевый очаг располагался в области слизистой оболочки полости рта, у 12,5 % – в гортаноглотке.

Характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

При назначении ХТ + ТТ/ТТ проводили 4–6 курсов полихимиотерапии или 10–16 еженедельных введений химиопрепаратов с учетом наступления непереносимой токсичности или биолучевой терапии с радиомодификацией цетуксимабом. Лечебные подходы представлены в табл. 2.

В ходе анализа динамики показателей периферической крови до начала ХТ + ТТ/ТТ с использованием цетуксимаба и через 12–16 нед от момента старта терапии с помощью критерия Уилкоксона установлено статистически значимое изменение АЧЭ ( $p = 0,047$ ). При сравнении показателей СВР на этапе исходной оценки и через 12–16 нед от начала ХТ + ТТ/ТТ с использованием цетуксимаба выявлены значимое повышение LMR ( $p = 0,0105$ ) и уменьшение значения SIM ( $p = 0,0291$ ) (табл. 3).

Также определено влияние факторов системного воспаления на показатели выживаемости больных плоскоклеточным раком головы и шеи, получающих химиотерапию на фоне таргетной терапии с использованием цетуксимаба. У пациентов с ПРГШ, получающих

**Таблица 1.** Характеристика пациентов, включенных в исследование (n = 52)

**Table 1.** Characteristic of the patients included in the study (n = 52)

Показатель Parameter	Число пациентов, абс. (%) Number of patients, abs. (%)
Пол: Sex:	
мужской male	36 (69,23)
женский female	16 (30,77)
Локализация первичного очага: Primary lesion location:	
полость рта oral cavity	15 (28,85)
ротоглотка oropharynx	25 (48,08)
гортань larynx	4 (7,69)
гортаноглотка laryngopharynx	4 (7,69)
носоглотка nasopharynx	2 (3,85)
околоушная слюнная железа parotid gland	1 (1,92)
метастазы в лимфатические узлы без первичного очага lymph node metastases without primary lesion	1 (1,92)
Стадия опухолевого процесса: Tumor stage:	
I (T1N0M0)	2 (3,85)
II (T2N0M0)	3 (5,77)
III (T1N1M0, T2N1M0, T3N0M0, T3N1M0)	11 (21,15)
IVA (T1N2M0, T2N2M0, T3N2M0, T4aN0–2M0)	31 (59,62)
IVB (TN3M0, T4b <sup>любая</sup> NM0)	3 (5,77)
IVC (T <sup>любая</sup> N <sup>любая</sup> M1)	1 (1,92)
IVC (T <sup>любая</sup> N <sup>любая</sup> M1)	1 (1,92)
TxN1M0	1 (1,92)
Статус экспрессии белка p16ink4a: p16ink4a protein expression status:	
положительный positive	18 (34)
отрицательный negative	8 (15)
неизвестный unknown	26 (51)

ХТ + ТТ/ТТ с применением цетуксимаба, статистически значимыми предикторами прогрессирования заболевания являлись исходное значение АЧЭ  $< 3,9 \times 10^{12}/л$  (AUC  $0,780 \pm 0,084$ ; 95 % ДИ  $0,616–0,944$ ;  $p = 0,0008$ ) и АЧЭ  $\leq 3,8 \times 10^{12}/л$  периферической крови через 12–16 нед от начала терапии (AUC  $0,748 \pm 0,097$ ; 95 % ДИ  $0,554–0,941$ ;  $p = 0,0120$ ) (табл. 4; рис. 1).

**Таблица 2.** Лечебные подходы, применяемые в исследуемой когорте пациентов с эпителиальными новообразованиями органов головы и шеи (n = 52)

**Table 2.** Treatment approaches used in the study cohort with epithelial tumors of the head and neck organs (n = 52)

Показатель Parameter	Число пациентов, абс. (%) Number of patients, abs. (%)
Хирургическое лечение первичного очага: Surgical treatment of the primary lesion:	
проводилось performed	14 (26,92)
не проводилось not performed	38 (73,08)
ЛТ/ХЛТ до ХТ + ТТ/ТТ: RT/CRT prior to CT + TT/TT:	
проводилась performed	34 (65,38)
не проводилась not performed	18 (34,62)
ХТ + ТТ/ТТ с использованием цетуксимаба: CT + TT/TT with cetuximab:	
индукционная induction	10 (19,23)
адьювантная adjuvant	2 (3,85)
в 1-й линии 1 <sup>st</sup> line	18 (34,62)
во 2-й линии 2 <sup>nd</sup> line	15 (28,85)
в 3-й и дальнейших линиях 3 <sup>rd</sup> and subsequent lines	7 (13,45)
Схема ХТ: CT scheme:	
цисплатин/карбоплатин + 5-фтор-урацил cisplatin/carboplatin + 5-fluorouracil	11 (21,2)
паклитаксел + карбоплатин (1 раз в 21 день или еженедельно) paclitaxel + carboplatin (1 time in 21 days or every week)	27 (51,9)
доцетаксел + цисплатин docetaxel + cisplatin	4 (7,7)
цетуксимаб в монорежиме cetuximab monotherapy	3 (5,8)
другие режимы монокимиотерапии (капецитабин/метотрексат/ цисплатин) other monochemotherapy regimens (capecitabine/methotrexate/cisplatin)	7 (13,5)
ЛТ с радиомодификацией цетуксимабом после ХТ + ТТ/ТТ: RT with radiomodification using cetuximab after CT + TT/TT:	
проводилась performed	10 (19,2)
не проводилась not performed	42 (80,8)

Окончание табл. 2

The end of table 2

Показатель Parameter	Число пациентов, абс. (%) Number of patients, abs. (%)
Причина прекращения терапии: Reason for therapy cancellation:	
прогрессирование заболевания disease progression	32 (61,5)
проведение радикальной ЛТ radical RT	4 (7,7)
полный ответ complete response	6 (11,5)
летальный исход death	7 (13,5)
Эффект лечения спустя 12–14 нед от начала терапии по критериям оценки ответа солидных опухолей (Response evaluation criteria in solid tumors 1.1, RECIST 1.1): Treatment outcome 12–14 weeks after the start of therapy per the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors 1.1 (RECIST 1.1):	
полный ответ complete response	1 (1,92)
частичный ответ partial response	8 (15,38)
стабилизация процесса stable disease	26 (50,00)
прогрессирование процесса progression	12 (23,07)
не оценен not evaluated	5 (9,62)
Реиндукция терапии с использованием цетуксимаба: Re-induction of cetuximab therapy:	
проводилась performed	5 (9,62)
не проводилась not performed	47 (90,38)
Схема при реиндукции ХТ + ТТ: Re-induction of CT + TT scheme:	
паклитаксел + карбоплатин (еженедельно) paclitaxel + carboplatin (weekly)	2/5 (40,00)
доцетаксел + цисплатин (цикл 21 день) docetaxel + cisplatin (21-day cycle)	2/5 (40,00)
метотрексат methotrexate	1/5 (20,00)

**Примечание.** ЛТ – лучевая терапия; ХЛТ – химиолучевая терапия; ХТ – химиотерапия; ТТ – таргетная терапия.  
*Note.* RT – radiotherapy; CRT – chemoradiotherapy; CT – chemotherapy; TT – targeted therapy.

По результатам ROC-анализа значение индексов СВР (NLR, PLR, LMR, SII, SIM) до лечения и через 12–14 нед от его начала не влияли на прогрессирование заболевания ( $p > 0,05$ ). Тем не менее близко к статистической значимости на ВБП влиял  $LMR > 3,27$  через

12–16 нед от начала ХТ + ТТ/ТТ ( $AUC = 0,685$ ; 95 % ДИ 0,486–0,885; чувствительность – 55 %, специфичность – 83 %;  $p = 0,0691$ ).

Показатели периферической крови и индексы СВР на исходном этапе и через 12–16 нед от момента старта терапии не влияли на продолжительность жизни больных ПРГШ ( $p > 0,05$ ). Ее медиана с момента начала ХТ + ТТ/ТТ составила 28 мес (95 % ДИ 17,0–48,0), а ВБП – 8 мес (95 % ДИ 5,0–36,0). Однофакторный анализ показал, что только при  $АЧЭ > 3,8 \times 10^{12}/л$  через 12–16 нед от начала терапии отмечалось снижение риска прогрессирования заболевания на 79 % (отношение рисков 0,21; 95 % ДИ 0,07–0,62;  $p = 0,0047$ ; логранговый тест) (табл. 5; см. рис. 1).

По результатам однофакторного анализа с учетом клинических характеристик пациентов не выявлено влияния на ВБП локализации опухоли, пола, наличия/отсутствия хирургического лечения в анамнезе, лучевой терапии до ХТ + ТТ/ТТ, линии назначения ХТ + ТТ/ТТ и схемы ХТ ( $p > 0,05$ ). Однако значимое воздействие на ВБП оказывало достижение частичного ответа на ХТ + ТТ/ТТ с использованием цетуксимаба ( $p = 0,0065$ ) (табл. 6; рис. 2).

Согласно данным многофакторного анализа с оценкой пропорциональных рисков Кокса единственным независимым показателем, значимо снижающим риск прогрессирования заболевания, явилось достижение частичного ответа в первые 12–16 нед от момента старта ХТ + ТТ/ТТ с использованием цетуксимаба (табл. 7; рис. 3).

Разработана модель, позволяющая оценить влияние рассматриваемых факторов на ВБП с включением следующих показателей: АЧЭ до лечения ( $\leq 3,9 \times 10^9/л$ ) и через 12–16 нед от момента начала терапии с использованием цетуксимаба ( $\leq 3,8 \times 10^9/л$ ); ответ опухоли на терапию по критериям оценки ответа солидных опухолей (Response evaluation criteria in solid tumors 1.1, RECIST 1.1). В целом построенная модель обладала статистической значимостью ( $p = 0,0079$ ), а ее качество было хорошим ( $AUC = 0,792$ ; 95 % ДИ 0,706–0,877).

## Обсуждение

В представленном исследовании ХТ + ТТ/ТТ с использованием цетуксимаба привела к статистически значимому увеличению АЧЭ, что может быть косвенно связано с ингибированием сигнального пути EGFR. Установлено, что побочным эффектом активации EGFR лигандами (эпидермальный фактор роста (EGF) и трансформирующий фактор роста  $\alpha$  (TGF- $\alpha$ )) является повышенная выработка интерлейкина-6 (IL-6). Его секреция также увеличивается при проведении лучевой терапии и ХТ из-за реализации воспалительной реакции. Интерлейкин-6 вызывает повышенную выработку гепсидина – ключевого белка регуляции метаболизма железа. Гепсидин приводит к перераспределению железа

**Таблица 3.** Показатели периферической крови и индексов системной воспалительной реакции больных плоскоклеточным раком органов головы и шеи, получающих химиотерапию на фоне таргетной терапии с использованием цетуксимаба ( $n = 52$ )

**Table 3.** Peripheral blood and inflammatory characteristics in patients with head and neck squamous cell carcinoma receiving chemotherapy in combination with cetuximab targeted therapy ( $n = 52$ )

Показатель Parameter	До лечения Prior to treatment	Через 12–16 нед от начала терапии 12–16 weeks after therapy start	$p$ (критерий Уилкоксона) $p$ (Wilcoxon test)
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л: Leukocytes, $\times 10^9$ /L: Me/M $\pm$ SD квартили [Q <sub>25</sub> –Q <sub>75</sub> ]/95 % ДИ quartiles [Q <sub>25</sub> –Q <sub>75</sub> ]/95 % CI min–max	7,79 $\pm$ 2,99 6,63–8,75 2,59–13,54	6,09 [5,44–7,50] 3,5–14,0	0,2139
Нейтрофилы, $\times 10^9$ /л: Neutrophils, $\times 10^9$ /L: Me/M $\pm$ SD квартили [Q <sub>25</sub> –Q <sub>75</sub> ]/95 % ДИ quartiles [Q <sub>25</sub> –Q <sub>75</sub> ]/95 % CI min–max	5,44 $\pm$ 2,55 4,54–6,34 1,40–11,40	3,95 [3,16–4,80] 1,70–11,10	0,2068
Лимфоциты, $\times 10^9$ /л: Lymphocytes, $\times 10^9$ /L: Me/M $\pm$ SD квартили [Q <sub>25</sub> –Q <sub>75</sub> ]/95 % ДИ quartiles [Q <sub>25</sub> –Q <sub>75</sub> ]/95 % CI min–max	1,30 [1,08–1,73] 0,70–3,30	1,55 $\pm$ 0,49 1,36–1,73 0,60–3,00	0,4484
Моноциты, $\times 10^9$ /л: Monocytes, $\times 10^9$ /L: Me/M $\pm$ SD квартили [Q <sub>25</sub> –Q <sub>75</sub> ]/95 % ДИ quartiles [Q <sub>25</sub> –Q <sub>75</sub> ]/95 % CI min–max	0,61 [0,46–0,78] 0,27–1,59	0,58 $\pm$ 0,29 0,47–0,68 0,10–1,40	0,1528
Эритроциты, $\times 10^{12}$ /л: Red blood cells, $\times 10^{12}$ /L: Me/M $\pm$ SD квартили [Q <sub>25</sub> –Q <sub>75</sub> ]/95 % ДИ quartiles [Q <sub>25</sub> –Q <sub>75</sub> ]/95 % CI min–max	3,90 [3,58–4,53] 3,10–5,80	3,91 $\pm$ 0,73 3,64–4,19 2,50–5,50	<b>0,0407</b>
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л: Platelets, $\times 10^9$ /L: Me/M $\pm$ SD квартили [Q <sub>25</sub> –Q <sub>75</sub> ]/95 % ДИ quartiles [Q <sub>25</sub> –Q <sub>75</sub> ]/95 % CI min–max	265,85 $\pm$ 85,05 235,69–296,01 26,00–495,00	247,00 [212,00–297,00] 151,00–428,00	0,8314
Нейтрофильно-лимфоцитарный индекс: Neutrophil-to-lymphocyte ratio: Me/M $\pm$ SD квартили [Q <sub>25</sub> –Q <sub>75</sub> ]/95 % ДИ quartiles [Q <sub>25</sub> –Q <sub>75</sub> ]/95 % CI min–max	3,31 [2,56–5,27] 1,56–10,36	2,63 [1,17–3,75] 1,23–15,83	0,2181
Тромбоцитарно-лимфоцитарный индекс: Platelet-to-lymphocyte ratio: Me/M $\pm$ SD квартили [Q <sub>25</sub> –Q <sub>75</sub> ]/95 % ДИ quartiles [Q <sub>25</sub> –Q <sub>75</sub> ]/95 % CI min–max	205,26 $\pm$ 97,86 170,56–239,96 21,67–450,00	160,41 [120,83–212,00] 108,75–713,33	0,3029



Окончание табл. 3

The end of table 3

Показатель Parameter	До лечения Prior to treatment	Через 12–16 нед от начала терапии 12–16 weeks after therapy start	<i>p</i> (критерий Уилкоксона) <i>p</i> (Wilcoxon test)
Лимфоцитарно-моноцитарный индекс: Lymphocyte-to-monocyte ratio: Me/M ± SD квартили [Q <sub>25</sub> –Q <sub>75</sub> ]/95 % ДИ quartiles [Q <sub>25</sub> –Q <sub>75</sub> ]/95 % CI min–max	2,47 ± 0,98 2,13–2,82 0,88–5,33	3,12 [2,29–3,71] 0,93–14,00	<b>0,0105</b>
Индекс системного воспаления (systemic inflammation index, SII): Systemic inflammation index (SII): Me/M ± SD квартили [Q <sub>25</sub> –Q <sub>75</sub> ]/95 % ДИ quartiles [Q <sub>25</sub> –Q <sub>75</sub> ]/95 % CI min–max	820,43 [524,53–1185,16] 132,17–5130,0	548,08 [425,50–1044,22] 280,50–6776,67	0,3748
Индекс маркеров системного воспаления (systemic inflammatory markers, SIM): Systemic inflammatory markers (SIM): Me/M ± SD квартили [Q <sub>25</sub> –Q <sub>75</sub> ]/95 % ДИ quartiles [Q <sub>25</sub> –Q <sub>75</sub> ]/95 % CI min–max	2,02 [1,36–2,95] 0,47–10,90	1,27 [0,92–1,91] 0,16–10,35	<b>0,0291</b>

**Примечание.** Здесь и в табл. 5–7: жирным шрифтом выделены статистически значимые значения ( $p < 0,05$ ). Me – медиана; M – среднее значение; SD – стандартное отклонение; min – минимальное значение; max – максимальное значение.

**Note.** Here and in tables 5–7: statistically significant values are shown bold ( $p < 0.05$ ). Me – median; M – mean; SD – standard deviation; min – minimum; max – maximum.

**Таблица 4.** Влияние абсолютного числа эритроцитов периферической крови на прогрессирование заболевания при химиотаргетной/таргетной терапии с использованием цетуксимаба (данные ROC-анализа),  $\times 10^{12}/л$

**Table 4.** Effect of peripheral blood red blood cell count on disease progression during chemo-targeted/targeted therapy with cetuximab (ROC analysis),  $\times 10^{12}/L$

Показатель Parameter	До лечения Prior to treatment	Через 12–14 нед от начала лечения 12–14 weeks after the start of treatment
Порог отсечения (cut-off) Cutoff value	$\leq 3,9$	$\leq 3,8$
Площадь под кривой (AUC – area under curve) (95 % доверительный интервал) Area under the curve (AUC) (95 % confidence interval)	0,780 ± 0,084 (0,654–0,980)	0,748 ± 0,097 (0,554–0,941)
<i>p</i>	0,0008	0,0120
Чувствительность, % Sensitivity, %	71,43	61,11
Специфичность, % Specificity, %	83,33	83,33

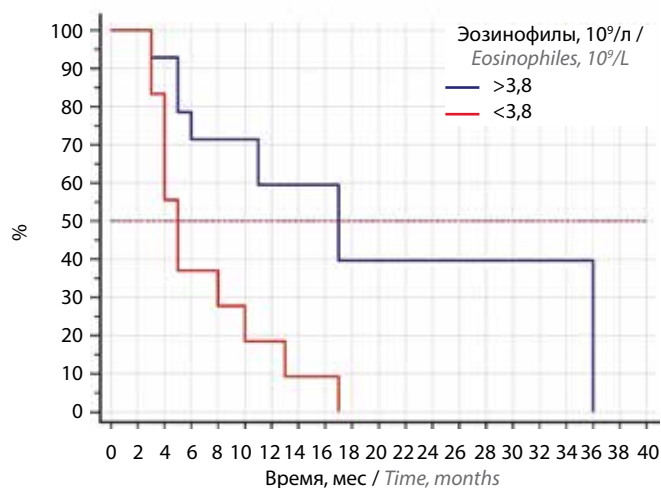
в печени, делая его недоступным для синтеза гемоглобина, что приводит к функциональному дефициту данного микроэлемента [31–33]. Однако в ходе исследований выявлено как снижение частоты развития анемии при лучевой терапии, так и отсутствие влияния

на частоту ее возникновения при назначении радиомодификации с применением цетуксимаба и цисплатина в ходе лучевой терапии [34–36]. Тем не менее при лечении рецидивирующего/метастатического ПРГШ добавление цетуксимаба к ХТ платиной

**Таблица 5.** Влияние показателей периферической крови на выживаемость без прогрессирования больных плоскоклеточным раком головы и шеи, получающих химиотаргетную/таргетную терапию с использованием цетуксимаба

**Table 5.** Effect of peripheral blood characteristics on progression-free survival in patients with head and neck squamous cell carcinoma receiving chemo-targeted/targeted therapy with cetuximab

Показатель Parameter	Медиана, мес (95 % доверительный интервал) Median, months (95 % confidence interval)	Отношение рисков (95 % доверительный интервал) Hazard ratio (95 % confidence interval)	p (логран- говый тест) p (log-rank test)
Абсолютное число эритроцитов до лечения, $\times 10^{12}/л$ : Red blood cell count prior to treatment, $\times 10^{12}/L$ : >3,9 $\leq 3,8$	10,0 (5–10) 5,0 (4–36)	0,48 (0,19–1,23)	0,6867
Абсолютное число эритроцитов через 12–16 нед от начала терапии с использованием цетуксимаба, $\times 10^{12}/л$ : Red blood cell count 12–16 weeks after the start of cetuximab therapy, $\times 10^{12}/L$ : >3,8 $\leq 3,8$	17,0 (5,0–36,0) 5,0 (3,0–17,0)	0,21 (0,07–0,62)	<b>0,0047</b>
Лимфоцитарно-моноцитарный индекс: Lymphocyte-to-monocyte ratio: $\leq 3,27$ >3,27	11 (4–13) 8,0 (4–36)	0,98 (0,34–2,85)	0,9758

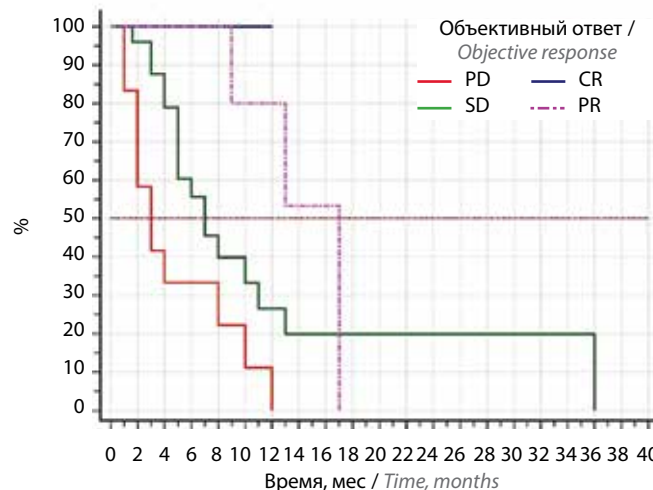


**Рис. 1.** Выживаемость без прогрессирования больных плоскоклеточным раком головы и шеи, получающих химиотаргетную/таргетную терапию с использованием цетуксимаба, в зависимости от абсолютного числа эритроцитов через 12–16 нед после начала лечения (порог отсечения =  $3,8 \times 10^{12}/л$ )

**Fig. 1.** Progression-free survival in patients with head and neck squamous cell carcinoma receiving chemo-targeted/targeted therapy with cetuximab depending on red blood cell count 12–16 weeks after the start of treatment (cut-off =  $3,8 \times 10^{12}/L$ )

и 5-фторурацилом приводило к снижению частоты возникновения анемии [1].

Кроме того, выявленное в нашем исследовании повышение LMR и снижение SIM ( $p < 0,05$ ) через 12–16 нед после начала лечения могут быть связаны как с иммуномодулирующим действием цетуксимаба, так и с эффективностью терапии – уменьшением уровня



**Рис. 2.** Выживаемость без прогрессирования больных плоскоклеточным раком головы и шеи, получающих химиотаргетную/таргетную терапию с использованием цетуксимаба, в зависимости от ответа опухоли на лечение PD – прогрессирование заболевания; SD – стабилизация заболевания; CR – полный ответ; PR – частичный ответ

**Fig. 2.** Progression-free survival in patients with head and neck squamous cell carcinoma receiving chemo-targeted/targeted therapy with cetuximab depending on tumor response to treatment. PD – progressive disease; SD – stable disease; CR – complete response; PR – partial response

СВР. При этом АЧЭ  $< 3,9 \times 10^{12}/л$  как один из маркеров анемии ухудшает показатели ВВП, что, вероятно, обусловлено неблагоприятным влиянием тканевой гипоксии на опухолевый процесс [37]. Однако, если через 12–16 нед сохраняются низкие значения АЧЭ ( $\leq 3,8 \times 10^{12}/л$ ) или значения данного показателя уменьшаются,

то риск прогрессирования заболевания в ходе ХТ + ТТ/ТТ увеличивается. Согласно многофакторному анализу достижение частичного ответа опухоли через 12–16 нед на фоне данной терапии было единственным фактором, снижающим риск прогрессирования.

### Заключение

С учетом крайне разнородной когорты больных ПРГШ для прогнозирования эффективности ХТ + ТТ/ТТ с использованием цетуксимаба можно применять исходные показатели периферической крови

**Таблица 6.** Влияние клинических характеристик на выживаемость без прогрессирования больных плоскоклеточным раком головы и шеи, получающих химиотаргетную/таргетную терапию с использованием цетуксимаба

**Table 6.** Effect of clinical characteristics on progression-free survival in patients with head and neck squamous cell carcinoma receiving chemo-targeted/targeted therapy with cetuximab

Показатель Parameter	Медиана, мес (95 % доверительный интервал) Median, months (95 % confidence interval)	Отношение рисков (95 % доверительный интервал) Hazard ratio (95 % confidence interval)	<i>p</i>
Пол: Sex: мужской male женский female	8 (5–36) 9 (3–17)	0,96 (0,45–2,07)	0,9175
Локализация первичного очага: Primary lesion location: полость рта oral cavity ротоглотка oropharynx гортань larynx гортаноглотка laryngopharynx носоглотка nasopharynx околоушная слюнная железа parotid gland метастазы в лимфатические узлы без первичного очага lymph node metastases without primary lesion	6 (4–10) 12 (4–17) 2 (2–10) 11 (9–11) 3 (3–36) 17 (17–17) 1 (1–1)	—	—
Хирургическое лечение первичного очага: Surgical treatment of the primary tumor: проводилось performed не проводилось not performed	9 (3–17) 7 (5–36)	0,82 (0,38–1,83)	0,6412
Лучевая/химиолучевая терапия до лечения: Radio/chemoradiotherapy prior to treatment: проводилась performed не проводилась not performed	9 (6–12) 5 (2–36)	0,73 (0,31–1,67)	0,4502
Линия терапии с использованием цетуксимаба: Cetuximab therapy line: индукционная induction адьювантная adjuvant 1-я линия 1 <sup>st</sup> line 2-я линия 2 <sup>nd</sup> line 3-я и дальнейшие линии 3 <sup>rd</sup> and subsequent lines	13 (1,6–13) 7 (2–36) 10 (5–13) не достигнута not achieved 4 (3–11)	—	0,5612

Окончание табл. 6

The end of table 6

Показатель Parameter	Медиана, мес (95 % доверительный интервал) Median, months (95 % confidence interval)	Отношение рисков (95 % доверительный интервал) Hazard ratio (95 % confidence interval)	p
Схема лечения: Treatment scheme:			
цетуксимаб в монорежиме cetuximab monotherapy	11 (2–36)		
цисплатин + 5-фторурацил cisplatin + 5-fluorouracil	13 (3–17)		
карбоплатин + 5-фторурацил carboplatin + 5-fluorouracil	4 (4–13)		
паклитаксел + карбоплатин (цикл 21 день) paclitaxel + carboplatin (21-day cycle)	12 (1–12)		
паклитаксел + карбоплатин (еженедельно) paclitaxel + carboplatin (weekly)	8 (5–10)	–	0,6949
доцетаксел + цисплатин (цикл 21 день) docetaxel + cisplatin (21-day cycle)	не достигнута not achieved		
метотрексат methotrexate	8 (8–8)		
капецитабин capecitabine	3 (3–3)		
цисплатин cisplatin	2 (2–10)		
Эффект терапии через 3 мес: Therapy outcome after 3 months:			
полный ответ complete response	не достигнута not achieved		
частичный ответ partial response	17 (9–17)	4,94 (1,58–7,02)	0,0065
стабилизация процесса stable disease	7 (5–36)		
прогрессирование заболевания disease progression	3 (1–12)		

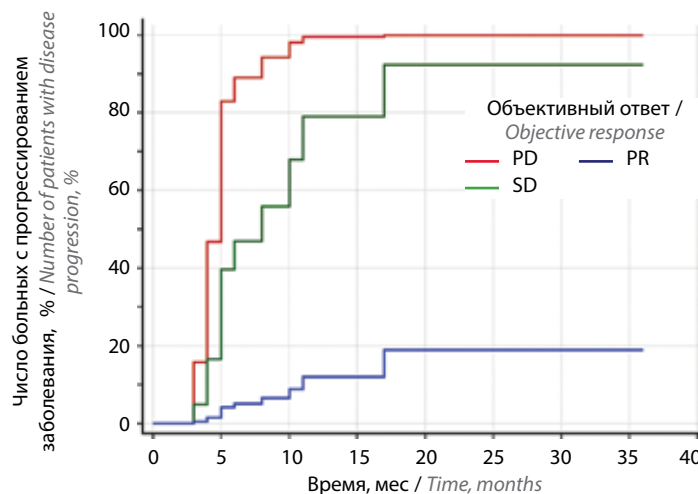
**Таблица 7.** Риск прогрессирования заболевания у больных плоскоклеточным раком головы и шеи, получающих химиотаргетную/таргетную терапию с использованием цетуксимаба, по результатам многофакторного регрессионного анализа Кокса

**Table 7.** Risk of disease progression in patients with head and neck squamous cell carcinoma receiving chemo-targeted/targeted therapy with cetuximab per Cox multivariate regression analysis

Показатель Parameter	Отношение рисков Hazard ratio	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval	p (регрессионный анализ Кокса) p (Cox regression analysis)
Абсолютное число эритроцитов до лечения, $\times 10^{12}/л$ : Red blood cell count before treatment, $\times 10^{12}/L$ :			
>3,9	0,42	0,06–2,79	0,3671
>3,8	0,38	0,13–1,11	0,0062
Ответ опухоли по критериям оценки ответа солидных опухолей (Response evaluation criteria in solid tumor, RECIST 1.1), PD + SD против PR Tumor response per the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, (RECIST 1.1) PD + SD vs PR	0,29	0,10–0,79	0,0156

**Примечание.** PD – прогрессирование заболевания; SD – стабилизация заболевания; PR – частичный ответ.

**Note.** PD – progressive disease; SD – stable disease; PR – partial response.



**Рис. 3.** Модель относительного риска прогрессирования заболевания у больных плоскоклеточным раком головы и шеи, получающих химиотаргетную/таргетную терапию с использованием цетуксимаба, в зависимости от ответа опухоли на лечение по критериям оценки ответа солидных опухолей (Response evaluation criteria in solid tumor, RECIST 1.1). PD – прогрессирование заболевания; SD – стабилизация заболевания; PR – частичный ответ

**Fig. 3.** Relative risk of progression model in patients with head and neck squamous cell carcinoma receiving chemo-targeted/targeted therapy with cetuximab depending on tumor response per the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST 1.1). PD – progressive disease; SD – stable disease; PR – partial response

и индексы СВР. Кроме того, обнаружены корреляции этих параметров периферической крови через 12–16 нед от начала лечения с его эффективностью. Увеличение АЧЭ как маркера анемии описано в качестве опосредованного механизма блокирования сигнального пути EGFR цетуксимабом путем снижения концентрации маркера системного воспаления IL-6, а также, соответственно, и фактора анемии хронического заболевания гепсидина.

На основании выявленных корреляций разработана модель, позволяющая прогнозировать ВБП в ходе

терапии ХТ + ТТ/ТТ с использованием цетуксимаба: исходное АЧЭ  $\leq 3,9 \times 10^9/\text{л}$ , АЧЭ  $\leq 3,8 \times 10^9/\text{л}$  через 12–16 нед лечения и отсутствие частичного ответа на терапию по критериям RECIST 1.1. Данная модель продемонстрировала хорошее качество (AUC = 0,792; 95 % ДИ 0,706–0,877;  $p = 0,0079$ ). Очевидно, что для достижения максимального результата при назначении ХТ + ТТ/ТТ с использованием цетуксимаба необходима не только персонализация терапии, но и увеличение уровня эритроцитов путем коррекции анемии у больных ПРГШ.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- 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
- Langer C.J. Targeted therapy in head and neck cancer: state of the art 2007 and review of clinical applications. *Cancer* 2008;112(12):2635–45. DOI: 10.1002/ncr.23521
- Guigay J., Aupérin A., Fayette J. et al. Cetuximab, docetaxel, and cisplatin versus platinum, fluorouracil, and cetuximab as first-line treatment in patients with recurrent or metastatic head and neck squamous-cell carcinoma (GORTEC 2014-01 TPEXtreme): a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2021;22(4):463–75. DOI: 10.2139/ssrn.3700967
- Mirabile A., Miceli R., Calderone R.G. et al. Prognostic factors in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck* 2019;41(6):1895–902. DOI: 10.1002/hed.25636
- Schlessinger J. Receptor tyrosine kinases: legacy of the first two decades. *Cold Spring Harbor Perspect Biol* 2014;6(3):a008912. DOI: 10.1101/cshperspect.a008912
- Yarden Y., Pines G. The ERBB network: at last, cancer therapy meets systems biology. *Nat Rev Cancer* 2012;12(8):553–63. DOI: 10.1038/nrc3309
- Zhang X., Gureasko J., Shen K. et al. An allosteric mechanism for activation of the kinase domain of epidermal growth factor receptor. *Cell* 2006;125(6):1137–49. DOI: 10.1016/j.cell.2006.05.013
- Lemmon M.A., Schlessinger J., Ferguson K.M. The EGFR family: not so prototypical receptor tyrosine kinases. *Cold Spring Harbor Perspect Biol* 2014;6(4):a020768. DOI: 10.1101/cshperspect.a020768
- Lemmon M.A., Schlessinger J. Cell signaling by receptor tyrosine kinases. *Cell* 2010;141(7):1117–34. DOI: 10.1016/j.cell.2010.06.011
- Trivedi S., Concha-Benavente F., Srivastava R.M. et al. Immune biomarkers of anti-EGFR monoclonal antibody therapy. *Ann Oncol*;41(5):678–84. DOI: 10.1093/annonc/mdu156

11. Li S., Schmitz K.R., Jeffrey P.D. et al. Structural basis for inhibition of the epidermal growth factor receptor by cetuximab. *Cancer Cell* 2005;7(4):301–11. DOI: 10.1016/j.ccr.2005.03.003
12. Bhat R., Watzl C.J.P. Serial killing of tumor cells by human natural killer cells – enhancement by therapeutic antibodies. *PLoS One* 2007;2(3):e326. DOI: 10.1371/journal.pone.0000326
13. Srivastava R.M., Lee S.C., Andrade Filho P.A. et al. Cetuximab-activated natural killer and dendritic cells collaborate to trigger tumor antigen-specific T-cell immunity in head and neck cancer patients. *Clin Cancer Res* 2013;19(7):1858–72. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-12-2426
14. Gabrilovich D.I., Ostrand-Rosenberg S., Bronte V. Coordinated regulation of myeloid cells by tumours. *Nat Rev Immunol* 2012;12(4):253–68. DOI: 10.1038/nri3175
15. Ostrand R.S. Myeloid-derived suppressor cells: more mechanisms for inhibiting antitumor immunity. *Cancer Immunol* 2010;59(10):1593–600. DOI: 10.1007/s00262-010-0855-8
16. Ochando J.C., Chen S.H. Myeloid-derived suppressor cells in transplantation and cancer. *Immunol Res* 2012;54(1–3):275–85. DOI: 10.1007/s12026-012-8335-1
17. Gabitass R.F., Annels N.E., Stocken D.D. et al. Elevated myeloid-derived suppressor cells in pancreatic, esophageal and gastric cancer are an independent prognostic factor and are associated with significant elevation of the Th2 cytokine interleukin-13. *Cancer Immunol* 2011;60(10):1419–30. DOI: 10.1007/s00262-011-1028-0
18. Qian B.Z., Pollard J.W. Macrophage diversity enhances tumor progression and metastasis. *Cell* 2010;141(1):39–51. DOI: 10.1016/j.cell.2010.03.014
19. Mantovani A., Sica A. Macrophages, innate immunity and cancer: balance, tolerance, and diversity. *Curr Opin Immunol* 2010;22(2):231–7. DOI: 10.1016/j.coi.2010.01.009
20. Liu C.Y., Wang Y.M., Wang C.L. et al. Population alterations of L-arginase- and inducible nitric oxide synthase-expressed CD11b+/CD14(-)/CD15+/CD33+ myeloid-derived suppressor cells and CD8+ T lymphocytes in patients with advanced-stage non-small cell lung cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2010;136(1):35–45. DOI: 10.1007/s00432-009-0634-0
21. Kusmartsev S., Nefedova Y., Yoder D., Gabrilovich D.I. Antigen-specific inhibition of CD8+ T cell response by immature myeloid cells in cancer is mediated by reactive oxygen species. *J Immunol* 2004;172(2):989–99. DOI: 10.4049/jimmunol.172.2.989
22. Cheng P., Corzo C.A., Luetette N. et al. Inhibition of dendritic cell differentiation and accumulation of myeloid-derived suppressor cells in cancer is regulated by S100A9 protein. *J Exp Med* 2008;205(10):2235–49. DOI: 10.1084/jem.20080132
23. Brandau S., Trellakis S., Bruderek K. et al. Myeloid-derived suppressor cells in the peripheral blood of cancer patients contain a subset of immature neutrophils with impaired migratory properties. *J Leukoc Biol* 2011;89(2):311–7. DOI: 10.1189/jlb.0310162
24. Gallina G., Dolcetti L., Serafini P. et al. Tumors induce a subset of inflammatory monocytes with immunosuppressive activity on CD8+ T cells. *J Clin Invest* 2006;116(10):2777–90. DOI: 10.1172/jci28828
25. Bronte V., Zanovello P. Regulation of immune responses by L-arginine metabolism. *Nat Rev Immunol* 2005;5(8):641–54. DOI: 10.1038/nri1668
26. Vasquez-Dunddel D., Pan F., Zeng Q. et al. STAT3 regulates arginase-I in myeloid-derived suppressor cells from cancer patients. *J Clin Invest* 2013;123(4):1580–9. DOI: 10.1172/jci60083
27. Williams M., Bruhns P., Saeys Y. et al. The function of Fcγ receptors in dendritic cells and macrophages. *Nat Rev Immunol* 2014;14:94–108. DOI: 10.1038/nri3582
28. Jing L., Srivastava R.V., Etyreddy A. et al. Cetuximab ameliorates suppressive phenotypes of myeloid antigen presenting cells in head and neck cancer patients. *J Immunother Cancer* 2015;3:54. DOI: 10.1186/s40425-015-0097-6
29. Стукань А.И., Мурашко Р.А., Цыган Н.А. и др. Адаптивный иммунный ответ в патогенезе и лечении плоскоклеточного рака головы и шеи: влияние факторов иммуносупрессии и гендерных особенностей. *Опухоли головы и шеи* 2022;12(3):114–26. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-3-114-126
30. Кутукова С.И., Беляк Н.П., Раскин Г.А. и др. Системное воспаление и иммунологическое микроокружение в прогнозе течения солидных опухолей. *Злокачественные опухоли* 2019;9(1):29–37. DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-3-114-126
31. Zimmermann M., Zouhair A., Azria D. et al. The epidermal growth factor receptor (EGFR) in head and neck cancer: its role and treatment implications. *Radiat Oncol* 2006;1:11. DOI: 10.1186/1748-717x-1-11
32. Ray K., Ujvari B., Ramana V. et al. Cross-talk between EGFR and IL-6 drives oncogenic signaling and offers therapeutic opportunities in cancer. *Cytokine Growth Factor Rev* 2018;41:18–27. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2018.04.002
33. Grellier N., Deray G., Yousfi A. et al. Carence martiale fonctionnelle, inflammation et fatigue après radiothérapie Functional iron deficiency, inflammation and fatigue after radiotherapy. *Bull Cancer* 2015;102(9):780–5. DOI: 10.1016/j.bulcan.2015.06.001
34. Bonner J.A., Harari P.M., Giralt J. et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2006;354(6):567–78. DOI: 10.1056/nejmoa053422
35. Ang K.K., Zhang Q., Rosenthal D.I. et al. Randomized phase III trial of concurrent accelerated radiation plus cisplatin with or without cetuximab for stage III to IV head and neck carcinoma: RTOG 0522. *J Clin Oncol* 2014;32(27):2940–50. DOI: 1200/jco.2013.53.5633
36. Maahs L., Ghanem A.I., Gutta R. Cetuximab and anemia prevention in head and neck cancer patients undergoing radiotherapy *BMC Cancer* 2022;22:626. DOI: 10.1186/s12885-022-09708-9
37. Horsman M.R., Soresen B.S., Busk M. et al. Therapeutic modification of hypoxia. *Clini Oncol* 2021;33(11):492–509. DOI: 10.1016/j.clon.2021.08.014

**Вклад авторов**

А.И. Стукань: написание текста статьи, сбор данных для первичной документации, статистический анализ данных, ведение пациентов, наблюдение за пациентами;

С.И. Кутукова: написание текста статьи, статистический анализ данных;

В.А. Порханов, В.Н. Бодня: разработка концепции исследования, редактирование;

Т.Ю. Семиглазова: разработка концепции исследования, научное редактирование;

Н.А. Цыган: лабораторный анализ периферической крови;

Е.А. Нefeldова, И.И. Асеева, В.В. Кудрина: сбор данных первичной документации, ведение пациентов, наблюдение за пациентами;

Ю.Ю. Стефанова: обзор литературы по теме статьи, сбор данных первичной документации;

А.А. Курманалиев, М.А. Чагиев: формирование базы данных пациентов, сбор результатов лабораторных исследований.

**Authors' contribution**

A.I. Stukan: article writing, collecting data for primary documentation, statistical analysis of data, patient management, patient monitoring;

S.I. Kutukova: article writing, statistical analysis of data;

V.A. Porkhanov, V.N. Bodnya: development of the research concept, editing;

T.Yu. Semiglazova: development of the research concept, scientific editing;

N.A. Tsygan: laboratory analysis of peripheral blood;

E.A. Nefeldova, I.I. Aseeva, V.V. Kudrina: collection of primary documentation data, patient management, patient monitoring;

Yu.Yu. Stefanova: literature review on the topic of the article, collection of primary documentation data;

A.A. Kurmanaliev, M.A. Chagiev: formation of a patient database, collection of laboratory results.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

А.И. Стукань / A.I. Stukan: <https://orcid.org/0000-0002-0698-7710>

Е.А. Нefeldова / E.A. Nefeldova: <https://orcid.org/0000-0002-5035-4486>

В.А. Порханов / V.A. Porkhanov: <https://orcid.org/0000-0003-0572-1395>

В.Н. Бодня / V.N. Bodnya: <https://orcid.org/0000-0003-3169-9558>

В.В. Кудрина / V.V. Kudrina: <https://orcid.org/0000-0002-0006-3306>

Т.Ю. Семиглазова / T.Yu. Semiglazova: <https://orcid.org/0000-0002-4305-6691>

М.А. Чагиев / M.A. Chagiev: <https://orcid.org/0009-0002-5890-3467>

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

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

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.

**Funding.** The work was performed without external funding.

**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики**

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» (протокол № 87 от 24.03.2020 г.).

Пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

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

The study protocol was approved by the biomedical ethics committees of Kuban State Medical University, Ministry of Health of Russia (protocol No. 87 dated 24.03.2020).

The patients signed an informed consent to participate in the study.

**Статья поступила:** 20.03.2024. **Принята к публикации:** 23.04.2024.

**Article submitted:** 20.03.2024. **Accepted for publication:** 23.04.2024.