

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-1-39-48>

Влияние ассоциированности опухоли с вирусом папилломы человека на результаты иммунотерапии у пациентов с рецидивным и метастатическим плоскоклеточным раком головы и шеи

А.В. Игнатова^{1, 2}, Ю.В. Алымов¹¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24;²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6**Контакты:** Анастасия Валерьевна Игнатова annasurge@gmail.com

Вирус папилломы человека (ВПЧ), преимущественно 16-го (реже 18-го) типа, ассоциирован с развитием плоскоклеточного рака ротоглотки (ПРР). Согласно данным литературы, от 25 до 70 % всех случаев данного заболевания связаны с ВПЧ-инфекцией. В США и некоторых странах Европейского Союза частота ВПЧ-ассоциированного ПРР достигает 60–70 % всех случаев плоскоклеточного рака головы и шеи. Для ВПЧ-положительного ПРР характерны благоприятный прогноз и более высокие показатели выживаемости по сравнению с ВПЧ-отрицательным ПРР. Эти варианты данной патологии по-разному классифицируются в Tumor, Nodus and Metastasis (TNM) 8-го издания. Значительная разница в показателях выживаемости и прогнозе заболевания стала причиной проведения исследований, направленных на изучение возможности деинтенсификации стандартного лечения ПРР с целью минимизации нежелательных явлений без потери эффективности. Несмотря на более благоприятное клиническое течение, у 15 % пациентов с ВПЧ-ассоциированным ПРР даже после стандартной терапии развиваются рецидивы и/или регионарные/отдаленные метастазы, что связано с неблагоприятным прогнозом. Современные схемы лечения рецидивного/метастатического плоскоклеточного рака головы и шеи включают иммунотерапию, результаты которой также могут зависеть от ВПЧ-статуса опухоли. Несмотря на то что в клинические исследования, посвященные изучению эффективности иммунопрепаратов, входят пациенты с ВПЧ-положительными опухолями, данные о результатах лечения являются неоднозначными, к тому же молекулярные механизмы влияния ВПЧ на иммунный ответ в полной мере не изучены. В статье обобщены данные о влиянии положительного ВПЧ-статуса на эффективность иммунотерапии пациентов с прогрессирующим/метастатическим плоскоклеточным раком головы и шеи.

Ключевые слова: вирус папилломы человека, плоскоклеточный рак головы и шеи, плоскоклеточный рак ротоглотки, таргетная терапия, иммунотерапия, лиганд рецептора программируемой клеточной гибели 1, пембролизумаб, ниволумаб

Для цитирования: Игнатова А.В., Алымов Ю.В. Влияние ассоциированности опухоли с вирусом папилломы человека на результаты иммунотерапии у пациентов с рецидивным и метастатическим плоскоклеточным раком головы и шеи. Опухоли головы и шеи 2024;14(1):39–48. DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-1-39-48>

The results of immunotherapy in patients with recurrent and metastatic human papilloma virus positive head and neck squamous cell carcinoma

A. V. Ignatova^{1, 2}, Yu. V. Alymov¹¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;²Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University); 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia**Contacts:** Anastasia Valeryevna Ignatova annasurge@gmail.com

Human papilloma virus (HPV), primarily type 16 (less commonly type 18), is associated with oropharyngeal squamous cell carcinoma (OPSCC). According to literature data, between 25 and 70 % of all cases of this cancer are linked to HPV infection. In the USA and some countries of the European Union, HPV-associated OPSCC comprises 60–70 % of all cases of head and neck squamous cell carcinoma. HPV-associated OPSCC is characterized by more favorable prognosis and higher survival compared to HPV-negative OPSCC. These types of this pathology are differently characterized in the 8th edition Tumor, Nodus and Metastasis (TNM). Significant differences in survival and disease prognosis led to studies aimed at deintensification of standard OPSCC treatment to minimize adverse events without the loss of effectiveness. Despite more favorable clinical progression, in 15 % of patients with HPV-associated OPSCC even after standard therapy recurrences and/or regional/distant metastases are observed which lead to unfavorable prognosis. Modern treatment schemes for recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma include immunotherapy, results of which also depend on HPV-status of the tumor. While clinical trials studying effectiveness of immune drugs include patients with HPV-positive tumors, data on treatment outcomes are contradictory, and molecular mechanisms of HPV effect on the immune response are not fully understood.

The article summarizes the data on the effect of positive HPV status on the effectiveness of immunotherapy in patients with progressing/metastatic head and neck squamous cell carcinoma.

Keywords: human papillomavirus, head and neck squamous cell carcinoma, oropharyngeal squamous cell carcinoma, targeted therapy, immunotherapy, programmed death-ligand 1, pembrolizumab, nivolumab

For citation: Ignatova A.V., Alymov Yu.V. The results of immunotherapy in patients with recurrent and metastatic human papilloma virus positive head and neck squamous cell carcinoma. *Opukholi golovy i shei* = Head and Neck Tumors 2024;14(1):39–48. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-1-39-48>

Введение

Вирус папилломы человека (ВПЧ), преимущественно 16-го (реже 18-го) типа, ассоциирован с развитием плоскоклеточного рака ротоглотки (ПРР) и рака шейки матки. При ПРР чаще выявляют онкогенный ВПЧ 16-го типа, при раке шейки матки – 18-го типа [1]. Согласно данным литературы, от 25 до 70 % всех случаев ПРР связаны с ВПЧ-инфекцией. В США и некоторых странах Европейского Союза частота ВПЧ-ассоциированного ПРР достигает 60–70 % всех случаев плоскоклеточного рака головы и шеи (ПРГШ) [2–5].

Наиболее часто ВПЧ-ассоциированный ПРР локализуется в области миндалин и корня языка [6]. Опухоли с ВПЧ-положительным и ВПЧ-отрицательным статусами имеют разные молекулярно-биологические характеристики, что объясняет различия в клиническом течении и прогнозе [7]. При ВПЧ-положительном ПРР наблюдаются более благоприятный прогноз и высокие показатели выживаемости по сравнению с ВПЧ-отрицательным ПРР. Эти варианты данной патологии по-разному классифицируются в Tumor, Nodus and Metastasis (TNM) 8-го издания [8–10]. Портрет пациента с ВПЧ-положительным ПРР значительно отличается от портрета пациентов с ВПЧ-отрицательным ПРР. Опухоли, ассоциированные с ВПЧ, чаще встречаются у некурящих молодых мужчин (соотношение мужчин и женщин составляет 3:1). Прогноз заболевания у пациентов с данным типом новообразований более благоприятный: риск опухолеспецифической смерти у них на 60 % меньше, чем у больных с ПРР, не ассоциированным с ВПЧ, что может быть связано с молодым возрастом и отсутствием вредных привычек [11].

Имеются данные о большей чувствительности к лечению пациентов с ВПЧ-положительным ПРР. У боль-

ных с данным типом опухолей отмечается лучший ответ на лучевую (ЛТ) или химиолучевую терапию, что может быть связано как с отсутствием сопутствующей соматической патологии ввиду молодого возраста, низкой частотой мутаций в гене-супрессоре *TP53*, экспрессией дикого типа белка p53 (под воздействием ЛТ активируется p53-связанный проапоптотический ген *BCL2*), так и с высоким показателем оксигенации опухоли (под воздействием ЛТ образуются активные свободные радикалы, обладающие повреждающим действием) [12].

Согласно данным исследования К.К. Ang и соавт., посвященного изучению эффективности химиолучевого лечения ПРР, 3-летняя общая выживаемость (ОВ) пациентов с ВПЧ-положительными опухолями составила 82,4 %, с ВПЧ-отрицательными – 57,1 %. Трехлетняя ОВ больных с ВПЧ-ассоциированным ПРР при условии отсутствия курения в анамнезе и регионарном статусе N0–N2a достигала 93 %, у больных группы курящих (с более распространенными стадиями T и N) она была ниже – 71 %. Таким образом, курящие пациенты с положительным ВПЧ-статусом находятся в промежуточной прогностической группе – между некурящими пациентами с ВПЧ-положительными опухолями и пациентами с ВПЧ-отрицательными опухолями [13]. Показатели 5-летней выживаемости в группах в зависимости от ВПЧ-статуса также значительно различаются: 82 % в группе ВПЧ+ против 35 % в группе ВПЧ– [14].

Стандартное лечение ПРР на ранних стадиях может включать ЛТ или хирургическое вмешательство (преимущественно трансоральные лазерные резекции при малых размерах опухоли и возможности малоинвазивного хирургического лечения), но нельзя исключить

риск развития послеоперационных осложнений, приводящих к снижению качества жизни больных [15]. Большинство пациентов на момент установления диагноза имеют местно-распространенные формы заболевания с регионарными метастазами, для лечения которых используется мультимодальный подход, включающий ЛТ или химиолучевую терапию на основе препаратов платины [16, 17]. Консервативная терапия позволяет избежать рисков, связанных с хирургическим вмешательством, однако для нее характерны другие осложнения, в том числе лучевое повреждение тканей с развитием мукозитов, эпителиитов, нарушения глотания и боли при глотании, а также повышенный риск возникновения вторичных (радиоиндуцированных) злокачественных новообразований и токсичность, обусловленная химиотерапевтическими препаратами [18]. По данным исследования EXTREME, при рецидивирующем/метастатическом ПРГШ добавление к стандартной схеме терапии цисплатином (карбоплатином) и 5-фторурацилом (5-FU) цетуксимаба — моноклонального антитела против рецептора эпидермального фактора роста (epidermal growth factor receptor, EGFR) — в качестве терапии 1-й линии показало увеличение показателей ОВ и частоты ответа на лечение с 20 до 36 % без повышения токсичности [19].

Значительная разница в показателях выживаемости и прогнозе заболевания в зависимости от ВПЧ-статуса стала причиной проведения различных исследований, направленных на изучение возможности деинтенсификации стандартного лечения с целью минимизации нежелательных явлений без потери эффективности.

Согласно данным клинических исследований III фазы RTOG 1016 и De-ESCALaTE HPV, в группе замены цисплатина на цетуксимаб отмечена аналогичная токсичность химиолучевой терапии, однако показатели выживаемости пациентов в группе цетуксимаба оказались ниже [11, 20]. В настоящее время проводится много исследований, направленных на изучение возможностей деэскалации терапии, однако в большинстве из них отмечается необходимость следовать стандартным схемам и дозам лечения в связи с их наибольшей эффективностью. Таким образом, деинтенсификация лечения возможна только в рамках клинических испытаний, в рутинной практике следует придерживаться стандартов терапии.

Несмотря на более благоприятное клиническое течение заболевания, у 15 % пациентов с ВПЧ-ассоциированным ПРР даже после стандартного лечения развиваются рецидивы и/или регионарные/отдаленные метастазы, что связано с неблагоприятным прогнозом [21].

Согласно проведенным исследованиям, ВПЧ-положительные и ВПЧ-отрицательные опухоли имеют разные молекулярно-генетические характеристики и разный набор мутаций [22]. В 2015 г. в «Атласе онкологической геномной сети» (Cancer Genome Atlas

Network) были опубликованы молекулярно-генетические характеристики ПРГШ. В 36 из 279 образцов (в большинстве случаев ПРР) отмечена ассоциация с ВПЧ. Таким образом, в ВПЧ-ассоциированных опухолях часто встречаются мутации в генах *E6/E7*, *PIK3CA*, *PTEN*, *E2F1*, *Let-7c*, *TRAF*, *TP63*, *NOTCH1–3*, *KRAS* и *HRAS*, большинство из которых связаны с внутриклеточными сигнальными путями RTK/RAS/PI3K. Для ВПЧ-отрицательных опухолей характерны мутации в генах *TP53*, *CDKN2a*, *CCND1*, *Let-7c*, *PIK3CA*, *FAT1*, *FADD*, *TP63*, *NOTCH1*, *EGFR*, *MYC*, *PTEN* и *FGFR1* [23]. Интересно, что только у пациентов с развившимися рецидивами/метастазами после проведенного лечения были выявлены мутации в генах *TSC2*, *BRIP1*, *NBN*, *TACC3*, *NFE2L2*, *STK11*, *HRAS*, *PIK3R1*, *TP63* и *FAT1*. У больных, у которых после терапии не возникли рецидивы, обнаружены мутации в генах *FGFR3*, *B2M*, *TRAF3*, *SMAD2*, *ARID*, *MAPK1* и *MAPK2K2* [24, 25]. Таким образом, ведущая роль в патогенезе ВПЧ-ассоциированного ПРР отводится сигнальным путям PI3K/PTEN/AKT/mTOR, активация которых приводит к онкогенным трансформациям и нарушению множества функций клетки, таких как клеточный рост, дифференцировка, выживание, пролиферация и миграция [26].

Разница в ответе на терапию может быть также обусловлена разными механизмами иммунной регуляции. У пациентов с ВПЧ-ассоциированными опухолями отмечается большее число опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов: CD8⁺-Т-клеток, экспрессирующих рецептор программируемой клеточной гибели 1 (programmed cell death 1, PD-1), и CD4⁺-Т-клеток [27]. Исследования также показали, что в периферической крови больных с ВПЧ-положительными опухолями больше эффекторных Т-клеток памяти [20]. По данным исследования R. Kagee и соавт., при ПРР наблюдается положительная корреляция между уровнем экспрессии лиганда PD-1 (programmed cell death-ligand 1, PD-L1) и p16 [29].

Несмотря на различия в молекулярно-генетических характеристиках и эффективности ответа на противоопухолевую терапию, в отечественных и зарубежных клинических рекомендациях нет разницы между схемами лечения ВПЧ-положительных и ВПЧ-отрицательных опухолей. Таким образом, ВПЧ-статус в настоящее время не влияет на выбор метода лечения [30].

Особенности иммунного ответа при плоскоклеточном раке головы и шеи, ассоциированном с вирусом папилломы человека

Согласно данным «Атласа ракового генома» (The Cancer Genome Atlas, TCGA), ПРГШ занимает 3-е место среди наиболее иммунологически активных опухолей после аденокарциномы легкого и почечно-клеточного рака [31–33]. При ПРГШ наблюдается развитие

иммунодефицита, включающее дисфункцию иммунных клеток, снижение секреции цитокинов и нарушение процессов антигенпрезентации [34]. Таким образом, активация противоопухолевого иммунного ответа с помощью иммунотерапии ингибиторами контрольных точек является наиболее перспективным направлением лечения этой патологии [35].

Согласно данным исследования К. Clancy и соавт., положительный p16-статус является благоприятным независимым прогностическим биомаркером ответа на иммунотерапию пациентов с ПРР (отношение рисков (ОР) 7,67 (1,23–47,8); $p = 0,029$) [36]. Различия в эффективности иммунотерапии ВПЧ-положительных новообразований в основном связаны с такими характеристиками, как иммуногенность опухоли, ее инфильтрация иммунными клетками и экспрессия рецепторов-мишеней для ингибиторов контрольных точек [37].

В 2013 г. впервые сообщено о различной инфильтрации иммунными клетками ВПЧ-положительного и ВПЧ-отрицательного ПРГШ. Исследования подтвердили большую долю опухоль-инфильтрирующих, CD8⁺-Т- и В-лимфоцитов и NK-клеток (NK — естественные киллеры) в ВПЧ-положительных опухолях [38, 39]. С этими особенностями, вероятно, связаны более благоприятный прогноз и высокие показатели выживаемости при ВПЧ-положительном ПРР [40].

Кроме того, согласно данным ряда исследований, выявлены ВПЧ-специфические Т-клетки, которые присутствуют в ВПЧ-положительных опухолях и периферической крови пациентов с ПРГШ и положительным ВПЧ-статусом (*in vitro*), что ассоциировано с лучшими показателями выживаемости [41, 42].

Анализ экспрессии генов О. Wood и соавт. показал повышение уровней экспрессии PD-1, CTLA-4, Т-клеточного иммуноглобулина и муцинового домена-3 (TIM-3) в ВПЧ-положительных опухолях [33]. В ВПЧ+-образцах ПРР обнаружены наиболее высокие (более 70 %) экспрессия PD-L1 и инфильтрация PD-1-положительными опухоль-инфильтрирующими лимфоцитами, что связано с лучшим прогнозом [44–46]. Также высокие уровни экспрессии PD-1, PD-L1 и CTLA-4 могут обуславливать высокую эффективность терапии ингибиторами иммунных контрольных точек у пациентов с ВПЧ-положительным ПРР [31, 46].

Возможности и перспективы иммунотерапии при плоскоклеточном раке головы и шеи

Иммунные контрольные точки являются частью рецепторной системы, которая контролирует активацию Т-клеток. Применение ингибиторов иммунных контрольных точек может способствовать реактивации иммунного противоопухолевого ответа. Рецептор программируемой клеточной гибели представляет собой трансмембранный белок семейства CD28 рецепторов Т-лимфоцитов, который экспрессируется в различных

иммунных клетках, особенно в цитотоксических Т-лимфоцитах [47]. При связывании рецептора PD-1 с лигандами 1 (PD-L1) и 2 (PD-L2) происходит блокирование активности цитотоксических Т-клеток. Таким образом, связывание терапевтических моноклональных антител с PD-1 или PD-L1 может восстанавливать активность противоопухолевого Т-клеточного иммунного ответа [48].

Исследование CheckMate 141 было первым опубликованным клиническим исследованием III фазы ингибитора PD-1 ниволумаба, в котором оценивалась эффективность этого препарата по сравнению со стандартными режимами монокимиотерапии рецидивного/метастатического ПРГШ у пациентов с прогрессированием заболевания после платиносодержащей химиотерапии (ХТ) [49]. Результаты показали, что медиана ОВ при терапии ниволумабом была выше на 2,4 мес (7,5 мес против 5,1 мес) по сравнению со стандартной ХТ/таргетной терапией, а показатели 1-летней выживаемости — на 20 % (36 % против 16 %) при меньшей частоте развития побочных эффектов [49]. На основании данных этого исследования Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных США (Food and Drug Administration, FDA) в 2016 г. одобрило ниволумаб в качестве терапии 2-й линии для лечения рецидивного/метастатического ПРГШ. Интересно, что при наличии экспрессии PD-L1 ≥ 1 % медианы ОВ в группе ниволумаба достоверно не различались у пациентов с ВПЧ-положительным (9,1 мес) и ВПЧ-отрицательным (9,6 мес) статусами, а при экспрессии PD-L1 < 1 % медиана ОВ оказалась выше в группе ВПЧ-отрицательных опухолей (13 мес).

Согласно последним исследованиям, показана эффективность ниволумаба в комбинации с лирилумабом — антителом, нацеленным на NK-клетки, с частотой объективного ответа 24 % и снижением опухолевой нагрузки на 80 % у пациентов с ПРГШ [50, 51]. Интересно, что в комбинации с вакциной против ВПЧ (ISA101) ниволумаб продемонстрировал значительное повышение показателей активации Т-лимфоцитов и противоопухолевого ответа у пациентов с ПРР [52].

Согласно результатам исследования KEYNOTE-012, частота объективного ответа на терапию пембролизумабом — первым зарегистрированным ингибитором PD-1, используемым для лечения рецидивного/метастатического ПРГШ, — в общей группе пациентов составила 18 %. При подгрупповом анализе частота ответа на терапию оказалась равной 25 % в группе ВПЧ-положительных опухолей и 14 % — в группе ВПЧ-отрицательных опухолей. Тенденция к увеличению эффективности пембролизумаба при ВПЧ-ассоциированных новообразованиях в последующем подтверждена в исследовании KEYNOTE-055 [53].

По данным исследования KEYNOTE-040, медиана ОВ в группе пембролизумаба была выше по сравнению

с группой стандартной терапии (доцетаксел, метотрексат, цетуксимаб — по выбору врача): 8,4 и 6,9 мес соответственно. Подгрупповой анализ показал, что достоверные различия ОВ (оценка по ОР) между группами монотерапии пембролизумабом и стандартной терапии достигнуты только у пациентов с ВПЧ-отрицательными опухолями [54]. Долгосрочный анализ результатов 6-летнего исследования продемонстрировал, что показатели ОВ пациентов в группе пембролизумаба были в 2 раза выше и составили 6,5 % против 2,4 % в группе стандартной терапии. Нежелательные явления наблюдались у 64,2 % пациентов в группе пембролизумаба по сравнению с 83,3 % в группе стандартной терапии; серьезные осложнения (III–V степени) наблюдались почти в 3 раза реже: в 13,4 и 36,8 % случаев соответственно [55].

В исследовании KEYNOTE-048 сравнивалась эффективность пембролизумаба в монорежиме, пембролизумаба в комбинации с ХТ (препарат платины + 5-FU) и стандартного режима EXTREME (препарат платины + 5-FU + цетуксимаб) в 1-й линии терапии рецидивирующего/метастатического ПРГШ. Согласно полученным результатам комбинация пембролизумаба с ХТ значительно улучшила показатели 4-летней ОВ в общей группе пациентов по сравнению с химиотаргетной терапией в режиме EXTREME: 19,4 % против 4,5 %. В группе пациентов с CPS (combined positive score — отношение количества клеток, имеющих на своей поверхности PD-L1, к общему количеству опухолевых клеток) ≥ 20 показатели 4-летней ОВ при использовании комбинации пембролизумаб + ХТ достигли 28,6 % [56, 57]. Применение пембролизумаба в качестве монотерапии также позволило улучшить показатели 4-летней ОВ по сравнению с терапией в режиме EXTREME. При этом максимальные различия были достигнуты в подгруппах пациентов с гиперэкспрессией PD-L1 (CPS ≥ 20): данный показатель составил 21,6 % при использовании пембролизумаба и 8 % — при использовании режима EXTREME. Таким образом, применение пембролизумаба в качестве монотерапии и в комбинации с препаратом платины и 5-FU является наиболее эффективной схемой лекарственного лечения 1-й линии при рецидивном/метастатическом ПРГШ, которая включена в отечественные и зарубежные клинические рекомендации.

В связи с эффективностью иммунотерапии пембролизумабом в настоящее время проводятся дополнительные клинические исследования, посвященные сравнению результативности комбинации этого препарата с ЛТ и ХТ, а также использованию пембролизумаба в комбинации с другими агентами: ингибиторами киназы рецептора колониестимулирующего фактора, ингибиторами гистондеацетилазы, онколитическими вирусами.

Кроме того, последовательно изучались другие иммунотерапевтические препараты, такие как атезолизу-

маб [58], мотелимод и ингибиторы индоламин-2,3-диоксигеназы 1 (IDO1) навоксимод и эпакадостат. Фермент IDO1 играет иммуносупрессивную роль в иммунном микроокружении опухоли [59]. Ингибиторы IDO1 могут восстанавливать функцию Т-лимфоцитов, что приводит к повышению иммуногенности микроокружения опухоли [60]. В ходе клинического исследования I фазы навоксимод показал хорошую эффективность у 36 % пациентов [61]. Исследование KEYNOTE-037 также продемонстрировало, что комбинация эпакадостата с пембролизумабом обладает хорошим противоопухолевым эффектом [62].

Также в настоящее время проводятся исследования иммунотерапии агонистами низкомолекулярных рецепторов, таких как CD137 иммуноглобулин 2 (IgG2) и толл-подобный рецептор 8 (TLR8).

Благодаря иммунотерапии в последние годы удалось значительно улучшить показатели выживаемости пациентов с рецидивным и метастатическим ПРГШ. Комбинация иммунотерапии с различными противоопухолевыми препаратами позволяет ожидать еще больших успехов в лечении больных данной группы. Определение маркеров-предикторов ответа на иммунотерапию является крайне важной и актуальной задачей. Лиганд PD-1 (PD-L1) был изучен как потенциальный биомаркер в исследованиях CheckMate 141, KEYNOTE-040 и KEYNOTE-048 [63, 64]. Кроме того, новой мишенью иммунотерапии ПРГШ (преимущественно ПРП) может стать ВПЧ в клетках опухоли, что повысит эффективность лечения.

Эффективность иммунотерапии при плоскоклеточном раке головы и шеи, ассоциированном с вирусом папилломы человека

При ВПЧ-положительных опухолях (преимущественно ПРП) отмечается высокий процент инфильтрации опухоли иммунными клетками, что способствует лучшему противоопухолевому ответу на лечение [65]. Существует мнение, что ВПЧ-отрицательные опухоли характеризуются относительно более низким иммунным ответом. Следовательно, влияние связи ПРГШ с ВПЧ на эффективность иммунотерапии может иметь большое клиническое и прогностическое значение [66, 67].

В исследованиях KEYNOTE оценивалась подгруппа пациентов с ВПЧ-положительными опухолями, получавших пембролизумаб, для выявления взаимосвязи ВПЧ-статуса опухоли и эффективности ответа на иммунотерапию. В KEYNOTE-012 у больных с ВПЧ-положительным статусом наблюдались более высокие частота ответа на пембролизумаб, выживаемость без прогрессирования в фазе Ib (4 мес по сравнению с 2 мес у больных с ВПЧ-отрицательным статусом) и частота объективного ответа (в 2 раза выше) (32 % против 14 %) [68]. По данным исследования KEYNOTE-055,

медианы ОВ и выживаемости без прогрессирования были сопоставимы в группах независимо от ВПЧ-статуса: 6-месячная ОВ в общей группе составила 59 %. При подгрупповом анализе наилучшие результаты 6-месячной ОВ отмечены в группе ВПЧ-положительных опухолей (75 %), в то время как при ВПЧ-отрицательных опухолях данный показатель составил 55 % [69, 70].

Эти результаты были подтверждены исследованием KEYNOTE-055. Несмотря на сопоставимые частоту объективного ответа и выживаемость без прогрессирования в двух группах, показатели ОВ у пациентов с ВПЧ-положительным статусом оказались несколько выше [69, 70]. Также в исследовании CheckMate 141 при подгрупповом анализе группа ниволумаба продемонстрировала лучшие показатели ОВ при ВПЧ-положительных опухолях по сравнению с группой стандартной терапии: медиана ОВ составила 9,1 и 4,4 мес соответственно (ОР 0,56; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,32–0,99). При ВПЧ-отрицательных опухолях медианы ОВ в этих группах оказались равными 7,5 и 5,8 мес соответственно (ОР 0,73; 95 % ДИ 0,42–0,25) [49].

Подгрупповой анализ показателей ОВ в зависимости от ВПЧ-статуса в исследовании KEYNOTE-048 продемонстрировал, что достоверные различия ОВ (ОР 0,81; 95 % ДИ 0,67–0,99) между группами монотерапии пембролизумабом и стандартной терапии в режиме EXTREME достигнуты только у пациентов с ВПЧ-отрицательными опухолями (ОР 0,81; 95 % ДИ 0,67–0,99). Максимальная польза от назначения монотерапии пембролизумабом отмечена у пациентов с ВПЧ-отрицательным статусом при наличии гиперэкспрессии PD-L1 (CPS ≥ 20) (ОР 0,57; 95 % ДИ 0,42–0,77). Результаты исследования KEYNOTE-048, показавшие большую эффективность монотерапии пембролизумабом у пациентов с ВПЧ-отрицательными опухолями, коррелируют с ранее приведенными данными исследования KEYNOTE-040, в котором этот препарат назначали больным, ранее получавшим платиносодержащую ХТ. Интересно, что комбинированный режим пембролизумаб + ХТ оказался эффективнее режима EXTREME по показателям ОВ независимо от ВПЧ-статуса в общей популяции пациентов, без учета экспрессии PD-L1: ОР при ВПЧ-положительном статусе – 0,56 (0,36–0,87), при ВПЧ-отрицательном статусе – 0,76 (0,62–0,94). Во всех оцениваемых группах (общая популяция, пациенты с CPS ≥ 20 , пациенты с CPS ≥ 1) различия в показателях ОВ между комбинациями лечения (пембролизумаб + ХТ и цетуксимаб + ХТ) были достоверны, но максимальные различия зафиксированы у пациентов с ВПЧ-позитивными опухолями [56]. Таким образом, прослеживается тенденция к большей эффективности монотерапии пембролизумабом при ВПЧ-отрицательном ПРР и комбинации пембролизумаб + ХТ при ВПЧ-положительном ПРР.

Различия в эффективности монотерапии пембролизумабом и комбинированной терапии (пембролизумаб + ХТ), по-видимому, можно объяснить молекулярными особенностями и своеобразием микроокружения ВПЧ-положительных и ВПЧ-отрицательных опухолей. Ранее было показано, что ВПЧ-отрицательный ПРГШ ассоциирован с высоким уровнем мутаций [71], а ВПЧ-положительный – с низким уровнем мутаций. Таким образом, при ВПЧ-отрицательном статусе опухоли являются более иммуногенными, что способствует их лучшему распознаванию клетками иммунной системы. При этом для ВПЧ-положительного ПРГШ характерна более частая встречаемость экспрессии PD-L1, наличие которой в большинстве злокачественных опухолей (например, в немелкоклеточном раке легкого, меланоме) служит фактором неблагоприятного прогноза, а при ПРГШ, напротив, определяет более благоприятный прогноз [72]. Возможно, при использовании комбинированного режима терапии (пембролизумаб + ХТ) классические цитостатики и оказываемые ими противоопухолевые эффекты повышают иммуногенность ВПЧ-положительных опухолей, за счет чего увеличивается эффективность пембролизумаба и данной комбинации в целом.

Метаанализ, включающий 11 исследований, показал, что у пациентов с ВПЧ-положительным ПРГШ в 1,29 раза лучше ответ на терапию (ОР 1,29; 95 % ДИ 0,85–1,96;) и в 2 раза выше показатели выживаемости по сравнению с больными с ВПЧ-отрицательными опухолями (11,5 мес против 6,3 мес) [73]. Результаты анализа эффективности применения иммунотерапии и выживаемости пациентов на основе данных наиболее крупных исследований в зависимости от ВПЧ-статуса представлены на рис. 1 и 2.

Таким образом, более благоприятный прогноз при ВПЧ-положительном ПРР может быть обусловлен лучшей эффективностью иммунотерапии.

Несмотря на полученные данные, определение ВПЧ-статуса с целью выбора варианта иммунотерапии при ПРГШ на сегодняшний день не является решающим фактором, поскольку наиболее точным предиктором ответа на лечение остается уровень экспрессии PD-L1 (значение CPS).

Заключение

Иммунотерапия открыла новую эру в лечении рецидивного и метастатического ПРГШ. В настоящее время применение ингибиторов контрольных точек PD-1/PD-L1 как в монорежиме, так и в комбинации с ХТ позволяет значительно улучшить 4-летнюю выживаемость пациентов с 4,5 до 28,6 % (по данным исследования KEYNOTE-048), что подтверждают результаты дальнейших наблюдений: ОВ пациентов группы пембролизумаба с ХТ выше по сравнению с группой терапии в режиме EXTREME (23,9 % против 6,4 %

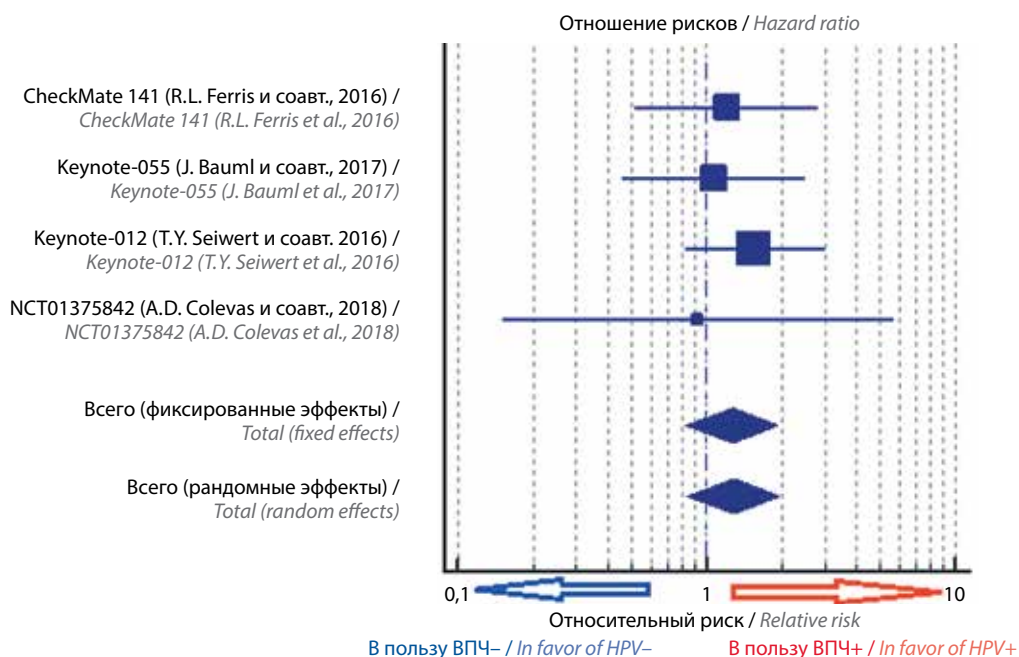


Рис. 1. Результаты анализа эффективности применения иммунотерапии и выживаемости пациентов с положительным статусом вируса папилломы человека

Fig. 1. Results of analysis of effectiveness of immunotherapy and survival in patients with positive status of human papilloma virus

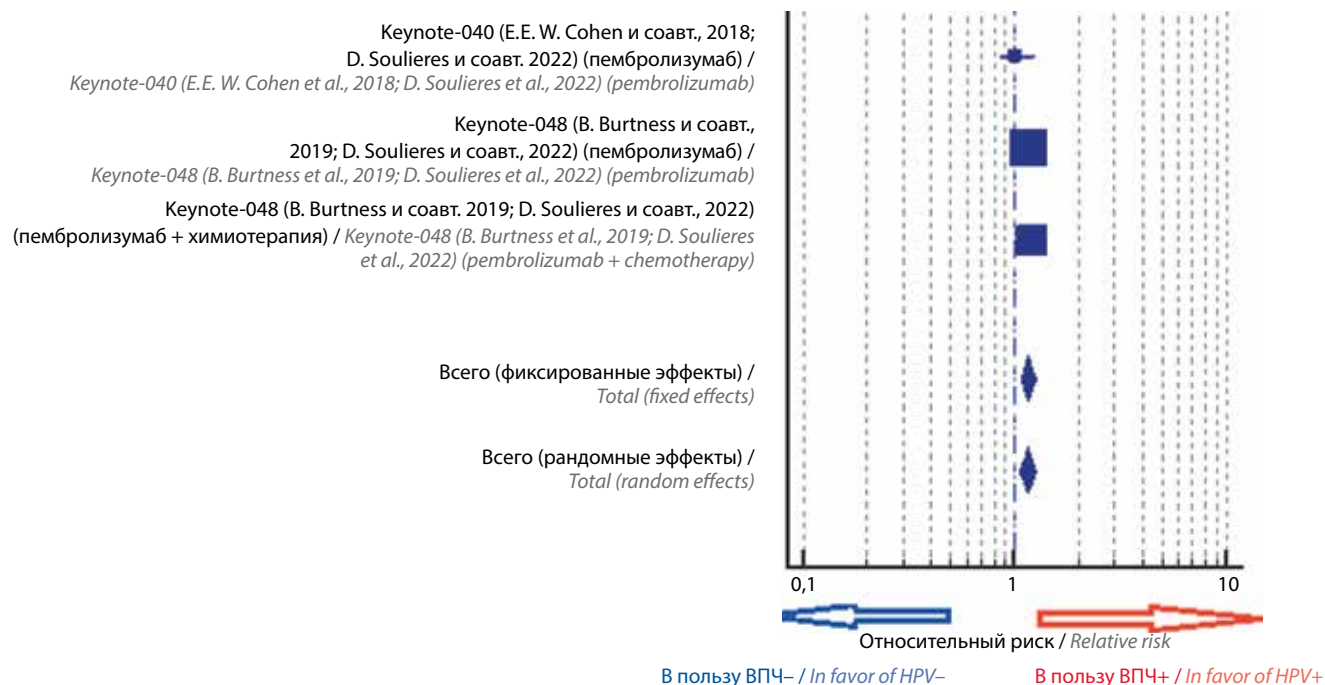


Рис. 2. Результаты выживаемости пациентов в зависимости от статуса вируса папилломы человека

Fig. 2. Patient survival depending on the status of human papilloma virus infection

при CPS ≥ 20 ; 18,2 % против 4,3 % при CPS ≥ 1 и 16 % против 5,2 % в общей группе).

В настоящее время проводятся клинические исследования эффективности иммунотерапии в сочетании с традиционной ЛТ, ХТ и другими ингибиторами

контрольных точек иммунного ответа. Развитие иммунотерапии и понимание роли предикторов ответа на терапию позволяют разработать новые варианты лечения рецидивного/метастатического ПРГШ с целью максимального улучшения показателей выживаемости больных.

Пациенты с ВПЧ-положительными опухолями имеют более благоприятный прогноз по сравнению с пациентами с ВПЧ-отрицательными опухолями, что обусловлено лучшим ответом на лечение: классическую ХТ и таргетную терапию цетуксимабом. Исследования подтвердили более высокие уровни инфильтрации опухоли иммунными клетками, экспрессии PD-1, PD-L1 и других иммунных контрольных точек в ВПЧ-положительных опухолях, что повышает вероятность эффективности иммунотерапии.

В исследованиях KEYNOTE-012 и KEYNOTE-055 у пациентов с положительным ВПЧ-статусом отмечен лучший ответ на терапию пембролизумабом. Показанная эффективность применения иммунотерапии при ВПЧ-ассоциированных опухолях дала начало изучению применения иммунотерапии в комбинации

с новыми иммуномодулирующими вакцинами, ингибиторами киназы рецептора колониестимулирующего фактора, ингибиторами гистондеацетилазы, онколитическими вирусами и другими агентами.

Таким образом, ВПЧ-положительные опухоли представляют особую группу интереса для применения иммунотерапии. Однако некоторые исследования не выявили значительных преимуществ такого лечения у пациентов с ВПЧ-положительным ПРГШ, поэтому необходимо дальнейшее изучение предикторов эффективности иммунного ответа. Исследования иммунной системы и иммунного микроокружения, потенциальных иммунных мишеней в ВПЧ-положительных опухолях могут дать новую теоретическую основу для подбора индивидуальной эффективной схемы иммунотерапии пациентов с ВПЧ-ассоциированными опухолями.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. De Sanjose S., Quint W.G., Alemany L. et al. Human papilloma-virus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol* 2010;11(11):1048–56. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70230-8
2. Chaturvedi A.K., Engels E.A., Pfeiffer R.M. et al. Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. *J Clin Oncol* 2011;29(32):4294–301. DOI: 10.1200/JCO.2011.36.4596
3. Nasman A., Attner P., Hammarstedt L. et al. Incidence of human papillomavirus (HPV) positive tonsillar carcinoma in Stockholm, Sweden: an epidemic of viral-induced carcinoma? *Int J Cancer* 2009;125(2):362–6. DOI: 10.1002/ijc.24339
4. Gillison M.L., Broutian T., Pickard R.K. et al. Prevalence of oral HPV infection in the United States, 2009–2010. *JAMA* 2012;307(7):693–703. DOI: 10.1001/jama.2012.101
5. Mehanna H., Beech T., Nicholson T. et al. Prevalence of human papillomavirus in oropharyngeal and nonoropharyngeal head and neck cancer – systematic review and meta-analysis of trends by time and region. *Head Neck* 2013;35(5):747–55. DOI: 10.1002/hed.22015
6. Marklund L., Holzhauser S., de Flon C. et al. Survival of patients with oropharyngeal squamous cell carcinomas (OPSCC) in relation to TNM 8 – risk of incorrect downstaging of HPV-mediated non-tonsillar, non-base of tongue carcinomas. *Eur J Cancer* 2020;139:192–200. DOI: 10.1016/j.ejca.2020.08.003
7. Gillison M.L., Koch W.M., Capone R.B. et al. Evidence for a causal association between human papillomavirus and a subset of head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(9):709–20. DOI: 10.1093/jnci/92.9.709
8. Amin M., Edge S., Greene F. et al. *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th edn. New York: Springer, 2017.
9. Masterson L., Moualed D., Liu Z.W. et al. De-escalation treatment protocols for human papillomavirus-associated oropharyngeal squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis of current clinical trials. *Eur J Cancer* 2014;50(15):2636–48. DOI: 10.1016/j.ejca.2014.07.001
10. Economopoulou P., Kotsantis I., Psyrri A. Special issue about head and neck cancers: HPV positive cancers. *Int J Mol Sci* 2020;21(9):3388. DOI: 10.3390/ijms21093388
11. Gillison M.L., Trotti A.M., Harris J. et al. Radiotherapy plus cetuximab or cisplatin in human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (NRG Oncology RTOG 1016): a randomised, multicentre, non-inferiority trial. *Lancet* 2019;393(10166):40–50. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32779-x
12. Liu C., Mann D., Sinha U.K., Kokot N.C. The molecular mechanisms of increased radiosensitivity of HPV-positive oropharyngeal squamous cell carcinoma (OPSCC): an extensive review. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2018;47(1):59. DOI: 10.1186/s40463-018-0302-y
13. Ang K.K., Harris J., Wheeler R. et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 2010;363(1):24–35. DOI: 10.1056/NEJMoa0912217
14. Posner M.R., Lorch J.H., Goloubeva O. et al. Survival and human papillomavirus in oropharynx cancer in TAX 324: a subset analysis from an international phase III trial. *Ann Oncol* 2011;22(5):1071–7. DOI: 10.1093/annonc/mdr006
15. Roselló À., Albuquerque R., Roselló-Lladrés X. et al. Transoral robotic surgery vs open surgery in head and neck cancer. A systematic review of the literature. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2020;25(5):e599–607. DOI: 10.4317/medoral.23632
16. Economopoulou P., De Bree R., Kotsantis I., Psyrri A. Diagnostic tumor markers in head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) in the clinical setting. *Front Oncol* 2019;9:827. DOI: 10.3389/fonc.2019.00827
17. Bossi P., Miceli R., Benasso M. et al. Impact of treatment expertise on the outcome of patients with head and neck cancer treated within 6 randomized trials. *Head Neck* 2018;40(12):2648–56. DOI: 10.1002/hed.25389
18. Stutz P., Wouters K., Kiyota N. et al. Weekly low-dose versus three-weekly high-dose cisplatin for concurrent chemoradiation in locoregionally advanced non-nasopharyngeal head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis of aggregate data. *Oncologist* 2017;22(9):1056–66. DOI: 10.1634/theoncologist.2017-0015
19. 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
20. Mehanna H., Robinson M., Hartley A. et al. On behalf of the de-escalate hpv trial group. Radiotherapy plus cisplatin or cetuximab in low-risk human papillomavirus – positive oropharyngeal cancer (De-ESCALaTE HPV): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2019;393(10166):51–60. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32752-1
21. Gleber-Netto F.O., Rao X., Guo T. et al. Variations in HPV function are associated with survival in squamous cell carcinoma. *JCI Insight* 2019;4(1):e124762. DOI: 10.1172/jci.insight.124762

22. Brennan S., Baird A.M., O'Regan E., Sheils O. The role of human papilloma virus in dictating outcomes in head and neck squamous cell carcinoma. *Front Mol Biosci* 2021;8:677900. DOI: 10.3389/fmolb.2021.677900
23. Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive genomic characterization of head and neck squamous cell carcinomas. *Nature* 2015;517(7536):576–82. DOI: 10.1038/nature14129
24. Reder H., Wagner S., Gamberdinger U. et al. Genetic alterations in human papillomavirus-associated oropharyngeal squamous cell carcinoma of patients with treatment failure. *Oral Oncol* 2019;93:59–65. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2019.04.013
25. Harbison R.A., Kubik M., Konnick E.Q. et al. The mutational landscape of recurrent *versus* nonrecurrent human papillomavirus-related oropharyngeal cancer. *JCI Insight* 2018;3(14):e99327. DOI: 10.1172/jci.insight.99327
26. Isaacsson Velho P.H., Castro G., Chung C.H. Targeting the PI3K pathway in head and neck squamous cell carcinoma. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2015:123–8. DOI: 10.14694/EdBook_AM.2015.35.123
27. Lechien J.R., Seminerio I., Descamps G. et al. Impact of HPV infection on the immune system in oropharyngeal and non-oropharyngeal squamous cell carcinoma: a systematic review. *Cells* 2019;8(9):1061. DOI: 10.3390/cells8091061
28. Turksma A.W., Bontkes H.J., van den Heuvel H. et al. Effector memory T-cell frequencies in relation to tumour stage, location and HPV status in HNSCC patients. *Oral Dis* 2013;19(6):577–84. DOI: 10.1111/odi.12037
29. Kareer R., Ahuja S., Chaudhary N., Arora R. Association of PD-L1 and p16 expression with clinicopathological parameters in oral cavity and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Pathol Res Pract* 2023;241:154266. DOI: 10.1016/j.prp.2022.154266
30. Machiels J.P., René Leemans C., Golusinski W. et al. Squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx, oropharynx and hypopharynx: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2020;31(11):1462–75. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.07.011
31. Mandal R., Şenbabaoglu Y., Desrichard A. et al. The Head and Neck Cancer Immune Landscape and its Immunotherapeutic Implications. *JCI Insight* 2016;1(17):e89829. DOI: 10.1172/jci.insight.89829
32. Wang Y., Xu Y., Hua Q. et al. Novel prognostic model based on immune signature for head and neck squamous cell carcinoma. *BioMed Res Int* 2020;2020:4725314. DOI: 10.1155/2020/4725314
33. Zhang F., Liu Y., Yang Y., Yang K. Development and Validation of a fourteen-innate immunity-related gene pairs signature for predicting prognosis head and neck squamous cell carcinoma. *BMC Cancer* 2020;20(1):1015. DOI: 10.1186/s12885-020-07489-7
34. Varilla V., Atienza J., Dasanu C.A. Immune alterations and immunotherapy prospects in head and neck cancer. *Expert Opin Biol Ther* 2013;13(9):1241–56. DOI: 10.1517/14712598.2013.810716
35. Wang H., Zhao Q., Zhang Y. et al. Immunotherapy advances in locally advanced and recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma and its relationship with human papillomavirus. *Front Immunol* 2021;12:652054. DOI: 10.3389/fimmu.2021.652054
36. Clancy K., Hamill C.S., O'Neill W.Q. et al. Impact of p16 status and anatomical site in anti-PD-1 immunotherapy-treated recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma patients. *Cancers (Basel)* 2021;13(19):4861. DOI: 10.3390/cancers13194861
37. Kanaan H., Kourie H.R., Awada A.H. Are virus-induced cancers more sensitive to checkpoint inhibitors? *Future Oncol* 2016;12(23):2665–8. DOI: 10.2217/fon-2016-028
38. Näsman A., Romanitan M., Nordfors C. et al. Tumor infiltrating CD8+ and Foxp3+ lymphocytes correlate to clinical outcome and human papillomavirus (HPV) status in tonsillar cancer. *PLoS One* 2012;7(6):e38711. DOI: 10.1371/journal.pone.0038711
39. Green V.L., Michno A., Stafford N.D., Greenman J. Increased prevalence of tumour infiltrating immune cells in oropharyngeal tumours in comparison to other subsites: relationship to peripheral immunity. *Cancer Immunol Immunother* 2013;62(5):863–73. DOI: 10.1007/s00262-013-1395-9
40. Matlung S.E., Wilhelmina van Kempen P.M., Bovenschen N. et al. Differences in T-cell infiltrates and survival between HPV+ and HPV– oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Future Sci OA* 2016;2(1):Fso88. DOI: 10.4155/fso.15.88
41. Welters M.J.P., Ma W., Santegoets S. et al. Intratumoral HPV16-specific T cells constitute a type i-oriented tumor microenvironment to improve survival in HPV16-driven oropharyngeal cancer. *Clin Cancer Res* 2018;24(3):634–47. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-2140
42. Heusinkveld M., Goedemans R., Briet R.J. et al. Systemic and local human papillomavirus 16-specific T-cell immunity in patients with head and neck cancer. *Int J Cancer* 2012;131(2):E74–85. DOI: 10.1002/ijc.26497
43. Wood O., Woo J., Seumois G. et al. Gene expression analysis of TIL rich HPV-driven head and neck tumors reveals a distinct B-cell signature when compared to HPV independent tumors. *Oncotarget* 2016;7(35):56781–97. DOI: 10.18632/oncotarget.10788
44. Schoenfeld J.D., Gjini E., Rodig S.J. et al. Evaluating the PD-1 axis and immune effector cell infiltration in oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018;102(1):137–45. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2018.05.002
45. Oliveira-Costa J.P., de Carvalho A.F., da Silveira G.G. et al. Gene expression patterns through oral squamous cell carcinoma development: PD-L1 expression in primary tumor and circulating tumor cells. *Oncotarget* 2015;6(25):20902–20. DOI: 10.18632/oncotarget.3939
46. Lyford-Pike S., Peng S., Young G.D. et al. Evidence for a Role of the PD-1:PD-L1 pathway in immune resistance of HPV-associated head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Res* 2013;73(6):1733–41. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-2384
47. Green S.E., McCusker M.G., Mehra R. Emerging immune checkpoint inhibitors for the treatment of head and neck cancers. *Expert Opin Emerg Drugs* 2020;25(4):501–14. DOI: 10.1080/14728214.2020.1852215
48. Sunshine J., Taube J.M. PD-1/PD-L1 inhibitors. *Curr Opin Pharmacol* 2015;23:32–8. DOI: 10.1016/j.coph.2015.05.011
49. Ferris R.L., Blumenschein G., Fayette J. et al. Nivolumab for recurrent squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2016;375(19):1856–67. DOI: 10.1056/NEJMoa1602252
50. Gulley J.L., Repasky E.A., Wood L.S., Butterfield L.H. Highlights of the 31st Annual Meeting of the Society for Immunotherapy of Cancer (Site), 2016. *J Immunother Cancer* 2017;5(1):55. DOI: 10.1186/s40425-017-0262-1
51. Adusumilli P.S., Cha E., Cornfeld M. et al. New cancer immunotherapy agents in development: a report from an associated program of the 31st annual meeting of the Society for Immunotherapy of Cancer, 2016. *J Immunother Cancer* 2017;5:50. DOI: 10.1186/s40425-017-0253-2
52. Massarelli E., William W., Johnson F. et al. Combining immune checkpoint blockade and tumor-specific vaccine for patients with incurable human papillomavirus 16-related cancer: a phase 2 clinical trial. *JAMA Oncol* 2019;5(1):67–73. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.4051
53. Seiwert T.Y., Burtneß B., Mehra R. et al. Safety and clinical activity of pembrolizumab for treatment of recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-012): an open-label, multicentre, phase 1b trial. *Lancet Oncol* 2016;17(7):956–65. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30066-3
54. 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

55. Soulieres D., Harrington K.J., Le Tourneau C. et al. 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(Suppl_7):S295–322. DOI: 10.1016/annonc/annonc1056
56. Burtneß B., Harrington K.J., Greil R. et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy *versus* cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2019;394(10212):1915–28. DOI: 10.1016/s0140-6736(19)32591-7
57. 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. *JCO* 2023;41(4):790–802. DOI: 10.1200/JCO.21.02508.
58. Colevas A.D., Bahleda R., Braiteh F. et al. Safety and clinical activity of atezolizumab in head and neck cancer: results from a phase I trial. *Ann Oncol*. 2018;29(11):2247–53. DOI: 10.1093/annonc/mdy411
59. Prendergast G.C., Malachowski W.J., Mondal A. et al. Indoleamine 2,3-dioxygenase and its therapeutic inhibition in cancer. *Int Rev Cell Mol Biol* 2018;336:175–203. DOI: 10.1016/bs.ircmb.2017.07.004
60. Godin-Ethier J., Hanafi L.A., Piccirillo C.A., Lapointe R. Indoleamine 2,3-dioxygenase expression in human cancers: clinical and immunologic perspectives. *Clin Cancer Res* 2011;17(22):6985–91. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-1331
61. Nayak-Kapoor A., Hao Z., Sadek R. et al. Phase Ia study of the indoleamine 2,3-dioxygenase 1 (IDO1) inhibitor navoximod (GDC-0919) in patients with recurrent advanced solid tumors. *J Immunother Cancer* 2018;6(1):61. DOI: 10.1186/s40425-018-0351-9
62. Mitchell T.C., Hamid O., Smith D.C. et al. Epcadostat plus pembrolizumab in patients with advanced solid tumors: phase I results from a multicenter, open-label phase i/ii trial (ECHO-202/KEYNOTE-037). *J Clin Oncol* 2018;36(32):3223–30. DOI: 10.1200/JCO.2018.78.9602
63. Outh-Gauer S., Alt M., Le Tourneau C. et al. Immunotherapy in head and neck cancers: a new challenge for immunologists, pathologists and clinicians. *Cancer Treat Rev* 2018;65:54–64. DOI: 10.1016/j.ctrv.2018.02.008
64. Yearley J., Gibson C., Yu N. et al. PD-L2 expression in human tumors: relevance to anti-PD-1 therapy in cancer. *Clin Cancer Res* 2017;23(12):3158–67. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-1761
65. Stanley M. HPV-immune response to infection and vaccination. *Infect Agent Cancer* 2010;5:19. DOI: 10.1186/1750-9378-5-19
66. Whiteside T.L. Immune responses to cancer: are they potential biomarkers of prognosis? *Front Oncol* 2013;3:107. DOI: 10.3389/fonc.2013.00107
67. Nguyen N., Bellile E., Thomas D. et al. Tumor infiltrating lymphocytes and survival in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2016;38(7):1074–84. DOI: 10.1002/hed.24406
68. Chow L.Q.M., Haddad R., Gupta S. et al. Antitumor activity of pembrolizumab in biomarker-unselected patients with recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: results from the phase Ib KEYNOTE-012 expansion cohort. *J Clin Oncol* 2016;34(32):3838–45. DOI: 10.1200/jco.2016.68.1478
69. Bauml J., Seiwert T.Y., Pfister D.G. et al. Pembrolizumab for platinum- and cetuximab-refractory head and neck cancer: results from a single-arm, phase II study. *J Clin Oncol* 2017;35(14):1542–9. DOI: 10.1200/JCO.2016.70.1524
70. Pfister D.G., Haddad R.I., Worden F.P. et al. Biomarkers predictive of response to pembrolizumab in head and neck cancer. *Cancer Med* 2023;12(6):6603–14. DOI: 10.1002/cam4.5434
71. Kumar B., Cordell K.G., Leeet J.S. al. EGFR, p16, HPV titer, Bcl-xL and p53, sex, and Smoking as indicators of response to therapy and survival in oropharyngeal cancer. *JCO* 2008;26(19):3128–37. DOI: 10.1200/JCO.2007.12.7662
72. Sato F., Ono T., Kawahara A. et al. Prognostic impact of p16 and PD-L1 expression in patients with oropharyngeal squamous cell carcinoma receiving a definitive treatment. *J Clin Pathol* 2019;72(8):542–9. DOI: 10.1136/jclinpath-2019-205818
73. Galvis M.M., Borges G.A., Oliveira T.B. et al. Immunotherapy improves efficacy and safety of patients with HPV positive and negative head and neck cancer: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2020;150:102966. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2020.102966

Вклад авторов

А.В. Игнатова: написание текста статьи, обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, редактирование;

Ю.В. Алымов: анализ полученных данных, редактирование.

Authors' contribution

A.V. Ignatova: article writing, reviewing publications on the topic of the article, analyzing the data obtained, editing;

Yu.V. Alymov: analysis of the received data, editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

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

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

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.

Статья поступила: 04.04.2024. **Принята к публикации:** 25.04.2024.

Article submitted: 04.04.2024. **Accepted for publication:** 25.04.2024.