



З.А.-Г. Раджабова



М.А. Котов



А.С. Митрофанов



З.С. Бекашева



Е.В. Левченко

Иммунотерапия при местнораспространенном, рецидивном и метастатическом раке головы и шеи: последние достижения и будущие направления

З.А.-Г. Раджабова, к.м.н., зав. хирургическим отделением опухолей головы и шеи
М.А. Котов, врач-онколог хирургического отделения опухолей головы и шеи
А.С. Митрофанов, ординатор хирургического отделения опухолей головы и шеи
З.С. Бекашева, ординатор хирургического отделения опухолей головы и шеи
Е.В. Левченко, д.м.н., член-корр. РАН, зав. хирургическим отделением торакальной онкологии

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

Immunotherapy for regional, recurrent and metastatic head and neck cancer: recent advances and future directions

Z.A.-G. Radzhabova, M.A. Kotov, A.S. Mitrofanov, Z.S. Bekyasheva, E.V. Levchenko

National Medical Research Centre of Oncology n.a. N.N. Petrov, Saint Petersburg, Russia

Резюме

Три рандомизированных исследования III фазы в настоящее время убедительно доказали, что применение ингибиторов PD-1 увеличивает общую выживаемость при рецидивирующей / метастатической форме (Р/М) плоскоклеточного рака головы и шеи, и что данные препараты должны использоваться в лечении всех пациентов, у которых нет противопоказаний к их применению. Два из этих рандомизированных исследований показали, что антиPD-1-антитела ниволумаб и пембролизумаб превосходят по эффективности терапию по выбору исследователя во второй линии терапии при платинорезистентном Р/М плоскоклеточном раке головы и шеи. Третье рандомизированное исследование III фазы, KEYNOTE-048, показало, что пембролизумаб в комбинации с химиотерапией превосходит по эффективности режим EXTREME (цис- или карбоплатин, 5-фторурацил [5-ФУ] и цетуксимаб) у всех пациентов независимо от экспрессии PD-L1, а монотерапия пембролизумабом, по сравнению с режимом EXTREME, достоверно увеличивает показатели ОВ у пациентов, у которых опухоли экспрессируют PD-L1 в первой линии терапии при Р/М плоскоклеточном раке головы и шеи. Пембролизумаб в настоящее время одобрен Управлением по санитарному контролю за продуктами и медикаментами США в первой линии в качестве монотерапии при наличии экспрессии PD-L1 (CPS ≥ 1) или в комбинации с химиотерапией независимо от статуса PD-L1. Таким образом, тестирование биомаркера PD-L1 с использованием комбинированного показателя позитивности (CPS) будет использоваться при Р/М плоскоклеточном раке головы и шеи. Кроме того, для 85% пациентов с экспрессией PD-L1 (CPS ≥ 1) клинически будет необходимо определять выбор между монотерапией пембролизумабом или пембролизумабом в комбинации с химиотерапией до тех пор, пока не появятся более дополнительные клинические данные. В статье обсуждаются клинические исследования, которые привели к этим терапевтическим достижениям. Рассмотрены предварительные результаты клинических исследований при ранее не леченном местнораспространенном раке и те, в которых оцениваются новые комбинации ингибиторов иммунных контрольных точек, костимулирующих агонистов и терапевтических вакцин.

Ключевые слова: плоскоклеточный рак головы и шеи, местнораспространенный рак, метастатический рак, иммунотерапия, ингибиторы иммунных контрольных точек, ингибиторы PD-1, ингибиторы PD-L1, ингибиторы CTLA-4.

Summary

Three randomized phase III trials have now conclusively proven that exposure to a PD-1 inhibitor prolongs survival in recurrent/metastatic (R/M) HNSCC, and it is clear that such agents should be used in the management of all patients who do not have contraindications to their use. Two of these phase III randomized trials showed that the antiPD-1 antibodies nivolumab and pembrolizumab were superior to investigator's choice chemotherapy in second-line platinum-refractory R/M HNSCC. Recently, a third phase III randomized trial, KEYNOTE-048, showed that pembrolizumab with chemotherapy was superior to the EXTREME regimen (cis- or carboplatin, 5-fluorouracil [5-FU] and cetuximab) in all patients, and pembrolizumab monotherapy was superior in patients whose tumors express PD-L1 in first-line R/M HNSCC. Pembrolizumab is now approved by FDA as a monotherapy in PD-L1 expressing disease (combined positive score [CPS] ≥ 1) or in combination with chemotherapy for all patients with R/M HNSCC. Thus, PD-L1 biomarker testing will be routinely used in R/M HNSCC, and this employs a scoring system that incorporates immune cell staining, referred to as CPS. Additionally, for the 85% of patients with PD-L1 (CPS ≥ 1), clinical judgment will guide the choice of pembrolizumab monotherapy or pembrolizumab plus chemotherapy, until more detailed clinical data are forthcoming to better inform this decision. In this article we discuss the clinical trials leading to these therapeutic advances and we will review initial results from clinical trials in previously untreated, locally advanced disease, and those using novel combinations of checkpoint inhibitors, co-stimulatory agonists, and therapeutic vaccines.

Key words: squamous cell carcinoma, head and neck cancer, immunotherapy.

Введение

Во всем мире примерно 830 тысяч пациентов ежегодно заболевают раком головы и шеи. Приблизительно 430 тысяч умирают от данного заболевания в течение года [1]. Несмотря на агрессивные комбинированные стратегии лечения плоскоклеточного рака головы и шеи (ПРГШ) с использованием комбинаций хирургического метода, лучевой терапии (ЛТ) и химиотерапии, 5-летняя общая выживаемость пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи составляет всего 40–50 % [2]. Для рецидивирующего / метастатического (Р/М) заболевания медиана выживаемости составляет всего 10,1 месяца даже при использовании в первой линии терапии стандартного режима EXTREME, включающего три препарата: цис- или карбоплатин, 5-фторурацил и цетуксимаб [3]. При этом токсичность режима EXTREME является значительной, с 82 %-ной частотой нежелательных явлений (НЯ) III–IV степени [3]. При распространенном плоскоклеточном раке головы и шеи существует значительная потребность в улучшении показателей выживаемости без дальнейшего усиления токсичности. В процессе канцерогенеза происходят адаптация опухоли к иммунному надзору и создание опухолью иммуносупрессивного микроокружения, что позволяет ей избежать иммунного ответа. Биологическое обоснование противоопухолевой иммунотерапии, особенно при плоскоклеточном раке головы и шеи, основано на нескольких наблюдениях.

Во-первых, плоскоклеточный рак головы и шеи обладает высокой частотой соматических мутаций [4]. Это имеет важное клиническое значение, поскольку было показано, что высокая мутационная нагрузка опухоли (tumor mutation burden, TMB) является предиктивным фактором эффективности ингибиторов иммунных контрольных точек (ИИКТ), предположительно из-за мутаций в ДНК, приводящих к продукции измененных белков, которые являются антигенными и служат опухолевыми мишенями для иммунитета [5]. Мутагенез при ВПЧ-опосредованных

опухолевых заболеваниях связан с активностью редактирующих каталитических полипептидподобных белков и ген-редактирующих мРНК аполипопротеина В (АРОВЕС). Это известные гены противовирусного ответа, и экспрессия АРОВЕС 3В, АРОВЕС 3С, АРОВЕС 3Д, АРОВЕС 3Е, АРОВЕС 3Г и АРОВЕС 3Н, как было показано, повышена при ВПЧ-ассоциированном плоскоклеточном раке головы и шеи в сравнении с ВПЧ (–) опухолями [6, 7]. Ферментативная активность АРОВЕС приводит к кластерной картине мутаций С → Т и С → G, классифицируемых как сигнатуры 2 и 13 в базе данных COSMIC. Неопептиды, транслированные из мутированных последовательностей АРОВЕС, обладают более высокой степенью гидрофобности, что, по прогнозам, повышает иммуногенность и коррелирует с реакцией на терапию ИИКТ [8]. С другой стороны, сигнатуры мутагенеза и метилирования, связанные с воздействием табака, также связаны с повышенной чувствительностью к ИИКТ. Во-вторых, в то время как хроническое воспаление может способствовать развитию плоскоклеточного рака головы и шеи [9], оно может оказывать иммуносупрессивные эффекты: у многих пациентов наблюдаются нарушения функции опухолеинфильтрирующих Т-лимфоцитов вследствие сверхэкспрессии PD-1 и других ИКТ [10], функции естественных клеток-киллеров [10, 11] и сниженная функция антиген-презентирующих клеток [12]. В-третьих, плоскоклеточные раки головы и шеи часто инфильтрированы иммунными клетками-супрессорами, действие которых может быть направлено против противоопухолевых цитотоксических Т-лимфоцитов. В-четвертых, увеличение доли плоскоклеточного рака головы и шеи, вызванного вирусом папилломы человека (ВПЧ), свидетельствует о недостаточном иммунологическом контроле этой хронической вирусной инфекции, а также обеспечивает удобную терапевтическую и антигенную мишень.

Сигнальный путь PD-1/PD-L1 является одним из ключевых механизмов ускользания опухоли от иммунного ответа. АнтиPD-1/PD-L1-

агенты блокируют передачу иммуносупрессивных сигналов опухоли и усиливают противоопухолевый иммунный ответ [13]. Биологические обоснования для ингибирования сигнального пути PD-1/PD-L1 при плоскоклеточном раке головы и шеи были подкреплены результатами крупных клинических исследований, демонстрирующих улучшенные результаты лечения при использовании терапии ингибиторами ИКТ по сравнению со стандартной терапией. В этом обзоре мы обсудим последние достижения иммунотерапии для плоскоклеточного рака головы и шеи. Фокус будет направлен на рак полости рта, ротоглотки, гортани и гортаноглотки.

Обсуждение

Платинорезистентный, рецидивный / метастатический плоскоклеточный рак головы и шеи.

До появления ингибиторов ИКТ варианты лечения второй линии для Р/М плоскоклеточного рака головы и шеи, резистентного к химиотерапии на основе препарата платины, включали цетуксимаб, таксаны или метотрексат [14, 15]. Частота ответов, достигнутых на терапии этими агентами, варьирует от 4 до 14 %, при этом медиана выживаемости без прогрессирования заболевания (ВБП) составляет всего 2–3 месяца [14, 15].

В исследовании Ib фазы KEYNOTE-012 было впервые продемонстрировано развитие длительных ответов на терапию ингибитором PD-1 пембролизумабом у пациентов с Р/М плоскоклеточным раком головы и шеи с резистентностью к препаратам платины с частотой ответа 16 % у пациентов с экспрессией PD-L1 ≥ 1 % [16, 17].

Вскоре после этого данные рандомизированного исследования III фазы CheckMate-141, проведенного с участием 361 пациента, показали улучшение общей выживаемости (ОВ) и качества жизни (КЖ) по сравнению с терапией по выбору исследователя (ТВИ) – стандарта системной терапии для лечения резистентного к препарату платины ПРГШ [18]. В этом исследовании ниволумаб удвоил годовую ОВ (36 % на терапии ниволумабом против

17 % на ТВИ; ОР = 0,70; 95 % ДИ: 0,51–0,96), результат сохранялся как минимум 2 года наблюдения [18]. На основании полученных данных пембролизумаб и ниволумаб были одобрены Управлением по санитарному контролю за продуктами и медикаментами США (US Food and Drug Administration, FDA) в августе и ноябре 2016 года соответственно.

Активность пембролизумаба при платинорезистентном Р/М плоскоклеточном раке головы и шеи была впоследствии подтверждена в исследованиях II фазы KEYNOTE-055 [19] и III фазы KEYNOTE-040 [20]. Важно отметить, что в регистрационном исследовании KEYNOTE-040 было рандомизировано 495 пациентов в группы пембролизумаба и сравнения со стандартной терапией по выбору врача [20]. Данное исследование продемонстрировало улучшение медианы ОВ до 8,4 месяца в группе пембролизумаба по сравнению с 6,9 месяца в группе терапии по выбору врача (ОР = 0,80, ДИ: 0,65–0,98; $p = 0,0161$). Таким образом, при финальном анализе был достигнут заданный показатель достоверности различий в сравниваемых группах $p < 0,0175$ [21].

В современных исследованиях в области иммуноонкологии, в том числе KEYNOTE-040, при оценке общей выживаемости необходимо учитывать эффект последующего применения ингибиторов ИКТ в группе стандартного лечения (13 против 5 % в группе терапии пембролизумабом), что могло снизить величину выгоды в ОВ, наблюдаемую в группе пембролизумаба. Кроме того, для контрольной группы в этом исследовании была показана более высокая медиана общей выживаемости, чем ранее описанная для платинорезистентного ПРГШ. Возможные объяснения: исключение пациентов, которые имели прогрессирование в течение первых 3 месяцев после применения препарата платины и повышение однократной дозы доцетаксела, применяемого в данном исследовании каждые 3 недели. Кроме того, в исследовании KEYNOTE-040 исследователи с большей частотой выбирали доцетаксел в качестве стандарта терапии

в исследовании, чем в исследовании Checkmate-141, что позволило получить контрольную группу с гораздо более высокой выживаемостью, чем в группе ТВИ в исследовании Checkmate-141, хотя противоопухолевые агенты, разрешенные в качестве ТВИ, были идентичны в обоих исследованиях. Имеющиеся данные долгосрочного наблюдения как для ниволумаба, так и для пембролизумаба, по-видимому, демонстрируют хвост кривой выживаемости с длительным преимуществом у части пролеченных пациентов [16, 18]. Анализ исследования CheckMate-141 с минимальным периодом наблюдения 2 года показывает, что ниволумаб продолжал улучшать показатели ОВ, по сравнению с химиотерапией, с почти трехкратным увеличением показателя 2-годовой ОВ (17 против 6 %) [22]. Интересно, что долгосрочные результаты наблюдения для ниволумаба демонстрируют, что польза для ОВ сохраняется независимо от экспрессии PD-L1 (определяемой только на опухолевых клетках), поддерживая динамический эффект этого типа терапии с течением времени, дополнительно дифференцируя механизм действия ингибиторов ИКТ от химиотерапии, где преимущества часто бывают статичны и недолговечны [22].

Оценка ответа и продолжительность лечения

Одной из проблем при интерпретации данных клинических исследований ИИКТ в сравнении со стандартной терапией является оценка ответа на терапию. Частота ответа ранее оценивалась с использованием критериев оценки ответа при солидных опухолях (RECIST) 1.1, разработанных для химиотерапии [23]. Рекомендации RECIST предполагают, что ранний рост опухоли при лечении указывает на прогрессирование заболевания. Кинетика измерений RECIST может первоначально благоприятствовать химиотерапии. Использование стандартных критериев RECIST для оценки ответа на терапию ингибиторами ИКТ может привести к неправильному выводу о прогрессировании заболевания

и преждевременному прекращению лечения. В то время как ИИКТ могут демонстрировать отчетливый паттерн ответа с развитием раннего псевдопрогрессирования в результате инфильтрации опухолей иммунными клетками и последующим объективным ответом, рентгенологически подтвержденная псевдопрогрессия при плоскоклеточном раке головы и шеи встречается редко [24].

В исследовании CheckMate-141 пациентам с прогрессированием, определенным с использованием критериев RECIST 1.1, но со стабильным общим состоянием, было разрешено получать лечение после прогрессирования. Эти пациенты получали ниволумаб до дальнейшего прогрессирования, что определялось дополнительным более чем 10 % увеличением объема опухоли [25]. Сто сорок шесть пациентов имели определяемое по критериям RECIST прогрессирование на терапии ниволумабом, и 62 из них продолжили получать лечение, несмотря на прогрессирование [25]. Из 60 оцениваемых пациентов 25 % не имели изменений в размере опухоли, у 25 % в дальнейшем размер уменьшился на 10–30 %, а у 5 % уменьшение размеров опухоли составило более 30 %. Эти результаты указывают на то, что значительная часть пациентов, продолжающих лечение после прогрессирования на терапии ингибиторами ИКТ, получает клиническую пользу. Большая доля пациентов, которые не продолжили получать ниволумаб после прогрессирования, свидетельствует о важном элементе отбора пациентов, поскольку ниволумаб в меньшей степени подходит при развитии токсичности или быстро прогрессирующем заболевании. Клиницисты должны знать об измененной кинетике ответа на ИИКТ, и что отсроченный ответ может наблюдаться даже у пациентов с первоначальным отрицательным статусом PD-L1.

Подгруппа пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи, получавших ингибиторы PD-1 или PD-L1, может демонстрировать ускоренный рост опухоли по механизму, называемому гиперпрогрессией [26]. Было предложено несколько определений для гиперпрогрессии, включая удво-

ение скорости роста, по сравнению с документированным при последней терапии перед назначением ИИКТ, или 50%-ное увеличение опухолевых очагов в течение 4 недель. Как правило, гиперпрогрессия – это усиление роста существующих очагов, а не развитие новых, хотя такая схема также описана. При плоскоклеточном раке головы и шеи данная модель преимущественно наблюдается у пациентов с местным рецидивом, а не у тех, кто получает лечение по поводу отдаленных метастазов [27], и частота гиперпрогрессии для терапии только ингибиторами ИКТ может достигать 29%. Эффекты гиперпрогрессии могут быть разрушительными, когда анатомическое расположение прогрессирующего поражения приводит к компрометации соседних структур, как, например, в недавнем сообщении о случаях слепоты в результате гиперпрогрессии рака носовой пазухи после однократного введения ниволумаба [28].

Доклиническое моделирование этого феномена при немелкоклеточном раке легкого указывает на роль репрограммирования макрофагов, связанных с опухолью, после вовлечения рецептора PD-1 с помощью ингибитора иммунной контрольной точки, что является областью для дальнейшего изучения при плоскоклеточном раке головы и шеи. Наиболее важно то, что комбинация ингибиторов ИКТ с химиотерапией, антиангиогенной или другой противоопухолевой терапией, которые исключают риск гиперпрогрессии, заслуживает быстрого развития (исследования).

Токсичность

Ингибиторы PD-1 демонстрируют различные паттерны токсичности и улучшения показателей качества жизни по сравнению со стандартной цитотоксической химиотерапией [29]. Токсичность была сопоставимой в исследованиях ниволумаба и пембролизумаба. Как в исследовании CheckMate-141, так и в KEYNOTE-040 нежелательные явления (НЯ) III–IV степени отмечались у 13 % пациентов, получавших ингибиторы PD-1, по сравнению с 35–36 % пациентов, получавших

терапию по выбору исследователя [18, 30]. Ингибиторы ИКТ потенциально могут оказывать иммуноопосредованные НЯ в отношении любых тканей и органов [16, 18, 30]. При плоскоклеточном раке головы и шеи неоднократно сообщалось об иммуноопосредованных НЯ, включая сыпь, гепатит, пневмонит, колит и эндокринопатии, в частности гипотиреоз. При анализе качества жизни было показано, что ниволумаб улучшил разные его параметры, включая социальную функцию, глотание, разговор, прием пищи и ксеростомию. Напротив, стандартная противоопухолевая терапия приводила к ухудшению качества жизни [29]. Аналогично данные исследования KEYNOTE-040 показали, что пембролизумаб стабилизировал качество жизни, в то время как при использовании химиотерапии отмечалось его ухудшение [31].

Первая линия при Р/М

плоскоклеточном раке головы и шеи

На ESMO-2018 впервые были представлены результаты рандомизированного трехрукавного исследования III фазы KEYNOTE-048, оценивающего эффективность и безопасность терапии первой линии при Р/М плоскоклеточном раке головы и шеи (NCT02358031) [32, 33]. В исследовании приняли участие 882 пациента, которые получали: а) монотерапию пембролизумабом, или б) пембролизумаб в комбинации с 5-FU и цисплатином или карбоплатином, или в) терапию в режиме EXTREME (цисплатин или карбоплатин, 5-FU и цетуксимаб) в качестве группы сравнения [32]. Химиотерапия в комбинации с антиPD-1-терапией – это рациональная противоопухолевая стратегия. Химиотерапия нарушает архитектуру самой опухоли, а также ее микроокружение, что может помочь преодолеть иммунное избегание за счет выделения большого числа опухолевых антигенов [34]. Химиотерапия также приводит к быстрым ответам и может быть применена у пациентов, которые не отвечают на терапию или имеют прогрессирование заболевания при использовании ингибиторов ИКТ. Учитывая, что частота ответов при монотерапии пембро-

лизумабом ниже при более объемных опухолях, вызванное химиотерапией уменьшение объема опухоли может улучшить чувствительность, просто основываясь на этом наблюдении [35]. Химиотерапия назначалась до шести циклов, пембролизумаб – максимально на срок до 24 месяцев, для цетуксимаба максимальная длительность терапии не была определена. Лечение проводилось до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности. Приблизительно у 25 % пациентов был диагностирован плоскоклеточный рак головы и шеи, ассоциированный с ВПЧ (p16+). Это исследование – первое при плоскоклеточном раке головы и шеи для перспективного использования биомаркера (уровня экспрессии PD-L1) при анализе первичной конечной точки (ОВ, ВБП). В этом исследовании в качестве биомаркера использовался комбинированный показатель позитивной экспрессии PD-L1 (CPS). CPS определяется как сумма окрашенных (PD-L1-позитивных) опухолевых клеток и иммунных клеток (лимфоцитов и макрофагов), поделенная на общее количество жизнеспособных опухолевых клеток, умноженное на 100 [36].

Первичными конечными точками в исследовании были общая выживаемость (ОВ) и выживаемость без прогрессирования заболевания (ВБП), протестированные последовательно для CPS ≥ 20 , CPS ≥ 1 и общей популяции пациентов. Результаты второго промежуточного анализа и окончательного анализа уже опубликованы [32, 33]. Частота объективного ответа (ЧОО) составляла 36 % на терапии EXTREME, 36 % – на терапии пембролизумабом в комбинации с химиотерапией и 16 % при использовании монотерапии пембролизумабом в общей популяции пациентов (ITT). В популяции пациентов с CPS ≥ 20 ЧОО была несколько выше для пембролизумаба в комбинации с химиотерапией (43 %) по сравнению с режимом EXTREME (38 %). Отношение рисков (ОР) для ВБП при сравнении режима «пембролизумаб + химиотерапия» и режима EXTREME в группе с CPS ≥ 20 составило 0,76 (ДИ: 0,58–1,01), а при CPS ≥ 1 –0,84 (0,69–1,02), при этом в общей популяции ОР составило 0,92 (ДИ:

0,77–1,10). Медиана ВБП для монотерапии пембролизумабом в общей популяции составила 2,3 против 5,2 месяца для режима EXTREME (ОР = 1,34; ДИ: 1,13–1,59). Хотя в группе комбинированного режима «пембролизумаб плюс химиотерапия» была отмечена более длительная медиана ВБП, чем при монотерапии пембролизумабом, через 2 года идентичный процент пациентов не имели прогрессирования, что указывает на то, что эффект химиотерапии является ранним, но не длительным, и, кроме того, химиотерапия не ухудшает длительную эффективность пембролизумаба. Окончательный анализ этого исследования показал, что пембролизумаб в комбинации с химиотерапией значительно улучшил медиану ОВ в популяции пациентов с CPS $\geq$ 20 (14,7 против 11,0 месяца; ОР = 0,60; ДИ: 0,45–0,82; $p = 0,0004$), CPS $\geq$ 1 (13,6 против 10,4 месяца; ОР = 0,65; ДИ: 0,53–0,80; $p < 0,0001$) и в общей популяции (13,0 против 10,7 месяца; ОР = 0,72; ДИ: 0,60–0,87) по сравнению с EXTREME. Монотерапия пембролизумабом также значительно улучшила медиану ОВ для CPS $\geq$ 20 (14,8 против 10,7 месяца) и CPS $\geq$ 1 (12,3 против 10,3 месяца; ОР = 0,74) и не уступала режиму EXTREME в общей популяции (11,5 против 10,7 месяца; ОР = 0,83; ДИ: 0,70–0,99, $p = 0,0199$). Несмотря на низкое значение ЧОО, выгода для ОВ обусловлена большей продолжительностью ответа в когорте пембролизумаба (медиана 20,9 против 4,5 месяца). Кроме того, кривая ОВ для когорты пембролизумаба продолжает значительно превышать кривую ВБП в течение 3 лет, что указывает на то, что некоторые пациенты, которые не соответствуют объективным критериям ВБП, продолжают получать выгоду от пембролизумаба в отношении ОВ. НЯ III–V степени, связанные с лечением, наблюдались у 71 % пациентов, получавших пембролизумаб в комбинации с химиотерапией, у 69 % – режим EXTREME и у 17 % пациентов, получавших монотерапию пембролизумабом. Эти данные показывают, что пембролизумаб в комбинации с химиотерапией на основе препарата платины обладает сопоставимым с режимом EXTREME про-

филем безопасности. О применении после завершения лечения в рамках протокола в последующих линиях терапии ингибиторов ИКТ еще не сообщалось, однако можно ожидать, что любое воздействие последующего лечения ингибиторами ИКТ у пациентов, получавших лечение в рамках режима EXTREME, будет способствовать уменьшению разницы в ОВ, наблюдаемой в данном исследовании. Результаты данного исследования послужили одобрению FDA пембролизумаба в качестве терапии первой линии для Р/М плоскоклеточного рака головы и шеи в комбинации с препаратом платины и 5-FU у всех пациентов (независимо от статуса экспрессии PD-L1) или в качестве монотерапии при опухолях с экспрессией PD-L1 при CPS $\geq$ 1.

Таким образом, три рандомизированных исследования III фазы в настоящее время убедительно доказали, что воздействие ингибитора PD-1 увеличивает общую выживаемость при Р/М плоскоклеточном раке головы и шеи, и ясно, что такие агенты следует использовать при лечении всех пациентов, у которых нет противопоказаний к их применению. В 85 % случаев Р/М плоскоклеточного рака головы и шеи, опухоли которых являются PD-L1-положительными (CPS $\geq$ 1) [32], эти результаты также ставят новые вопросы о том, следует ли выбирать монотерапию пембролизумабом или комбинацию пембролизумаба с химиотерапией в качестве терапии первой линии. Важные факторы, которые следует учитывать при выборе лечения у пациентов с Р/М плоскоклеточным раком головы и шеи, включают в себя предшествующее применение системной терапии, размер и локализацию опухоли, выраженность симптомов, экспрессию PD-L1 и токсичность. Комбинацию пембролизумаба с химиотерапией следует рассматривать в тех случаях, когда частота ответа является критичной, например при выраженных симптомах заболевания или у пациентов с крупными локально-регионарными рецидивами с риском развития обструкции дыхательных путей или кровотечений. Этот вариант может быть предпочтительным для пациентов с более низкой экспрессией PD-L1, учитывая несколь-

ко более низкую частоту ответа на монотерапию пембролизумабом в этой группе. Однако у пациентов с менее выраженными симптомами заболевания, имеющих только метастазы в легкие и высокий уровень экспрессии PD-L1, монотерапия пембролизумабом будет очень привлекательной, так как для этих пациентов медиана ОВ на монотерапии пембролизумабом была аналогичной по сравнению с комбинацией пембролизумаба с химиотерапией (14,8 против 14,7 месяца) и была достигнута при значительно меньшей токсичности.

Тем не менее остается много нерешенных вопросов относительно преимущества использования этих препаратов в первой линии или в случае резистентности к препаратам платины, роли химиотерапии в повышении вероятности объективного ответа и ценности новых комбинаций иммунотерапевтических препаратов в клинических исследованиях. Алгоритм лечения, представленный на рис. 1, отражает одобренные FDA показания для ингибиторов ИКТ при Р/М плоскоклеточном раке головы и шеи. Эти рекомендации по лечению должны быть адаптированы с учетом предпочтений пациента и его индивидуальных особенностей. Кроме того, рекомендации, разработанные Обществом по иммунотерапии рака головы и шеи, содержат некоторые положения для принятия решений о лечении [37].

Биомаркеры ответа на терапию ИКТ

Экспрессия PD-L1

Согласно полученным в исследовании KEYNOTE-048 результатам более высокие уровни экспрессии PD-L1 связаны с более высокой вероятностью ответа на терапию антиPD-1 [16, 18]. Около 50–60 % опухолевых клеток при ПРГШ экспрессируют PD-L1 (измеренный с использованием показателя TPS) [38], но это значение увеличивается до 85 % при оценке экспрессии PD-L1 на опухолевых и иммунных клетках в опухолевом микроокружении (показатель CPS) [32]. Прогностическая ценность экспрессии PD-L1 увеличивается при рассмотрении комбинированной

экспрессии на опухолевых клетках и опухоль-инфильтрующих иммунных клетках (лимфоцитах, макрофагах). В исследовании KEYNOTE-012 частота ответов составила 21 % при PD-L1 (+) против 6 % при PD-L1 (–) опухолях при оценке по показателю CPS, в то время как при оценке экспрессии PD-L1 только на опухолевых клетках (TPS) ЧОО практически не различалась: 18 % при PD-L1 (+) против 19 % при PD-L1 (–) опухолях PS [16]. В исследовании CheckMate-141 было показано, что присутствие экспрессирующих PD-L1 иммунных клеток в микроокружении опухоли было более прогностически важным в отношении ответа на терапию ниволумабом, чем экспрессия PD-L1 на опухолевых клетках [39].

Способность прогнозировать ответ на антиPD-1-терапию может быть дополнительно улучшена путем рассмотрения других биомаркеров. Экспрессия PD-L2 (второго лиганда рецептора PD-1) является другим потенциальным биомаркером ответа на антиPD-1 терапию. Данные исследования KEYNOTE-012 показали, что экспрессия белка PD-L2 является биомаркером-предиктором ответа на терапию ингибитором PD-1 пембролизумабом независимо от экспрессии PD-L1 [40].

Интерпретация статуса экспрессии PD-L1 (или PD-L2) как биомаркера в разных исследованиях является сложной задачей, за исключением диагностического теста-компаньона, одобренного в первой линии Р/М плоскоклеточного рака головы и шеи для терапии пембролизумабом. В разных исследованиях используются различные методы оценки и уровни экспрессии, что затрудняет сравнение между исследованиями. Важно, что проблема интерпретации экспрессии PD-L1 в разных исследованиях привела к тому, что регулирующие органы и научное сообщество разработали проекты по гармонизации анализов PD-L1 при немелкоклеточном раке легкого [41, 42]. Эти исследования показали, какие диагностические антигены к PD-L1 в значительной степени взаимозаменяемы. Поскольку в будущих исследованиях сообщается об использовании множества новых аген-

тов, аналогичное понимание анализов в диагностике экспрессии PD-L1 будет необходимо и при плоскоклеточном раке головы и шеи. Соответственно одобрение FDA монотерапии пембролизумабом только у пациентов с показателем CPS ≥ 1 представляет собой первое обязательное биомаркерное тестирование для выбора иммунотерапии при плоскоклеточном раке головы и шеи в США [32]. Одновременно с одобрением терапии пембролизумабом в первой линии FDA также расширило использование набора PharmDx PD-L1 IHC 22C3 в качестве дополнительного диагностического метода для измерения CPS и помощи в выборе пациентов для монотерапии пембролизумабом. В настоящее время большинство лабораторий обычно не используют CPS при регистрации экспрессии PD-L1. Согласно одобрению FDA монотерапии пембролизумабом только в отобранных с помощью биомаркеров популяциях будет крайне важно расширить доступность тестирования экспрессии PD-L1 с использованием показателя CPS в повседневной практике.

В то время как уровень экспрессии PD-L1 может помочь отбору пациентов в первой линии Р/М ПРГШ для использования пембролизумаба в комбинации с химиотерапией по сравнению с монотерапией пембролизумабом, некоторые пациенты с плоскоклеточным раком головы и шеи с отрицательным статусом PD-L1 в опухоли также получают выгоду от ингибиторов PD-1. У пациентов, принимавших участие в исследовании KEYNOTE-012 с экспрессией PD-L1 $< 1\%$ и получавших пембролизумаб, частота ответа составила 4 % по сравнению с 22 % для пациентов с наличием экспрессии PD-L1 $\geq 1\%$ [43]. У 141 пациента в исследовании Checkmate-141 с экспрессией PD-L1 $< 1\%$ (показатель TPS) отношение рисков составило 0,89 (ДИ: 0,54–1,45) и наблюдалась тенденция к повышению показателей выживаемости при TPS $\geq 1\%$ (ОР = 0,55; ДИ: 0,36–0,83) [18]. Доля пациентов с PD-L1-отрицательными опухолями, которые отвечают на терапию, значительно меньше, но даже при отсутствии экспрессии PD-L1 пациентам, не полу-

чавшим ингибиторы ИКТ в первой линии, следует назначать лечение ИИКТ в качестве второй линии уже одобренным ингибитором PD-1 или в рамках проводящихся клинических исследований в качестве новой стратегии иммунотерапии.

ВПЧ статус

При ВПЧ-ассоциированном плоскоклеточном раке головы и шеи с большей частотой выявляется иммунологически активное микроокружение опухоли [44], что подчеркивает потенциал для лучшего эффекта иммунотерапии в этой популяции пациентов. Некоторые данные свидетельствуют о том, что статус ВПЧ является предиктором ответа на антиPD-1-терапию. В исследовании KEYNOTE-012 было продемонстрировано улучшение частоты объективного ответа при ВПЧ (+) (24%) по сравнению с ВПЧ (–) (16%) статусом ПРГШ [16]. В исследовании CheckMate-141 пациенты с ВПЧ (+), получавшие ниволумаб, имели больше шансов достигнуть эффекта (ОР = 0,56; ДИ: 0,32–0,99) по сравнению с пациентами с ВПЧ (–) (ОР = 0,73; ДИ: 0,42–1,25) статусом [18]. Напротив, в исследовании KEYNOTE-040 было показано, что пациенты с ВПЧ (–) статусом, по-видимому, имеют большую выгоду от пембролизумаба (ОР = 0,77; ДИ: 0,61–0,97) по сравнению с ВПЧ (+) (ОР = 0,97; ДИ: 0,63–1,49). В целом пациенты как ВПЧ (+), так и ВПЧ (–) ПРГШ, по-видимому, получают эффект от терапии ингибиторами ИКТ. В KEYNOTE-048 отношение рисков составило 0,54 для комбинации пембролизумаба с химиотерапией, и данный показатель был достоверно выше для ВПЧ (+) пациентов, что делало их потенциально лучшими кандидатами для комбинированной терапии [45]. Некоторые схемы лечения ВПЧ с использованием ДНК-иммунотерапии, нацеленные на ВПЧ-16 / –18, Е6 / Е7 с плазмидами IL-12 или вакцинами NPV-16, показали многообещающие результаты в небольших исследованиях Ib / II фазы [46, 47]. За пределами научных исследований статус ВПЧ не рекомендуется выбирать в качестве фактора для назначения пациентам лечения ингибиторами ИКТ.

Мутации опухоли

Высокая мутационная нагрузка опухоли была тесно связана с эффективностью терапии ингибиторами ИКТ при лечении других солидных опухолей [5]. Плоскоклеточный рак головы и шеи проявляет умеренную и высокую мутационную нагрузку, как описано выше. Оценка профиля (количественный анализ экспрессии генов – gene expression profiling, GEP), анализируемого с помощью матричной РНК, была использована для прогнозирования эффективности антиPD-1-терапии при плоскоклеточном раке головы и шеи [16, 48]. В настоящее время эти биомаркеры являются исследовательскими и не должны использоваться для отбора пациентов для терапии ИИКТ.

Важные подгруппы пациентов

Пациенты, получавшие лечение цетуксимабом

По мере накопления данных, поддерживающих использование ИИКТ при плоскоклеточном раке головы и шеи, появилось несколько важных подгрупповых характеристик, которые могут повлиять на эффективность терапии. Так, запланированный анализ подмножеств в рандомизированном исследовании CheckMate-141 выявил существенные различия в частоте ответов в зависимости от предыдущего применения цетуксимаба, что было заранее определенным фактором стратификации в этом исследовании [49]. Ниволумаб снижал риск смерти на 16 % у пациентов с предшествующим применением цетуксимаба и на 48 % у пациентов без предшествующего применения цетуксимаба [49]. Как было показано ранее, цетуксимаб подавляет интерферон γ -индуцированную экспрессию PD-L1 в клеточных линиях плоскоклеточного рака головы и шеи [38], что может помочь объяснить эти различия. Снижение эффективности ниволумаба у пациентов с предшествующим применением цетуксимаба также может быть связано с особенностями пациента или заболевания. Тем не менее показатели ECOG были одинаковыми среди пациентов с и без предварительного применения цетуксимаба.

В более крупном исследовании KEYNOTE-040 предшествующая терапия цетуксимабом не была столь значимым предиктором ответа на терапию пембролизумабом. В этом исследовании у пациентов без предшествующей терапии цетуксимабом медиана ОВ составляла 8,2 месяца для пембролизумаба по сравнению с 6,9 месяца при стандартной терапии (ОР = 0,78; ДИ 0,56–1,07) [50]. У пациентов, у которых ранее применялся цетуксимаб, медиана ОВ была 8,4 месяца в группе пембролизумаба по сравнению с 7,1 месяца при стандартном лечении (ОР = 0,89; ДИ 0,68–1,16) [35]. Поскольку в исследовании KEYNOTE-040 предшествующая терапия цетуксимабом не являлась фактором стратификации, на сегодняшний день неясно, объясняют ли различия в дизайне исследования или в популяциях пациентов данное отличие в результатах указанных исследований, или эта находка из исследования Checkmate-141 была случайным эффектом [50]. Исследования, проводящиеся в настоящее время, оценивают стратегии комбинирования ингибиторов антиPD-1 с цетуксимабом и ЛТ (проспективный дизайн [NCT03258554]).

Подгрупповой анализ, основанный на возрасте пациента

Поскольку высокая доля пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи старше 65 лет [51], важный вопрос заключается в том, варьирует ли эффективность ИИКТ в разных возрастных группах. Подгрупповой анализ в исследовании CheckMate-141 показал, что ниволумаб улучшал ОВ, по сравнению с химиотерапией, как у более молодых (до 65 лет; ОР = 0,63; ДИ: 0,47–0,84), так и у более возрастных пациентов (старше 65 лет; ОР = 0,75; ДИ: 0,51–1,12) [52]. Это исследование также показало, что частота связанных с лечением НЯ была одинаковой в разных возрастных группах.

Пациенты, не включенные в исследование

Проспективные клинические исследования ИИКТ при плоскоклеточном раке головы и шеи в значительной степени исключали пациентов

с ECOG ≥ 2 или аутоиммунными заболеваниями в анамнезе, ВИЧ-позитивностью или с трансплантацией органов. Стратегии по расширению терапии ИИКТ для этих групп пациентов тщательно изучаются. У пациентов с наличием ВИЧ-инфицирования в исследовании различных типов опухолей лечение с помощью ИИКТ было безопасным и связано с частотой частичного ответа 22 %, частотой стабилизации заболевания 22 % [53]. В то же время в другом исследовании с различными типами злокачественных опухолей опыт применения ИИКТ у реципиентов с пересадкой органов был связан с высокой частотой отторжения аллотрансплантата (41 %) и высокой смертностью [54].

Стратегии комбинации иммунотерапии, находящиеся в стадии исследования

В то время как ингибиторы ИКТ, как было продемонстрировано в ряде клинических исследований, обеспечивают значительный прогресс в лечении пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи, только часть из них получает долгосрочный клинический эффект от монотерапии антиPD-1. В целях уменьшения частоты рецидивирующего течения заболевания ингибиторы ИКТ применяются в адъювантном режиме при местнораспространенных заболеваниях. Многочисленные клинические исследования оценивают ИИКТ в комбинации с различными иммуностимулирующими средствами. В этом обзоре мы сконцентрировались на комбинированных стратегиях в исследованиях II и III фаз.

Комбинированная терапия антиPD-L1 и антиCTLA-4

Дурвалумаб, антитело к PD-L1, было тщательно исследовано, но не одобрено FDA для лечения плоскоклеточного рака головы и шеи [55, 56]. В исследованиях II фазы CONDOR [57] и III фазы EAGLE [56] изучались как монотерапия дурвалумабом, так и комбинированная терапия дурвалумабом в сравнении с терапией по выбору исследователя (ТВИ). В исследование EAGLE были рандомизированы 736 пациентов с платино-

резистентным Р/М плоскоклеточным раком головы и шеи [56]. Монотерапия дурвалумабом показала сопоставимую частоту (18 %) ответа по сравнению с другими ИИКТ [56]. Однако монотерапия дурвалумабом не улучшала ОВ по сравнению со стандартной терапией (ОР = 0,88; ДИ: 0,72–1,08) [56].

Одним из наиболее ожидаемых препаратов для комбинации с ингибиторами PD 1/PD-L1 при плоскоклеточном раке головы и шеи была антиCTLA-4-терапия. Ингибиторы CTLA-4 оказывают принципиально отличающееся от ингибиторов PD 1/PD-L1 действие на Т-клетки [58], и существовала надежда, что комбинация антиCTLA-4 и антиPD-1/PD-L1-агентов будет вызывать синергизм при лечении плоскоклеточного рака головы и шеи, как это было показано ранее при распространенной меланоме [59]. Клинические исследования по добавлению ингибитора CTLA-4 к терапии антиPD 1/PD-L1 при плоскоклеточном раке головы и шеи проходили быстро, несмотря на ограниченные доказательства активности монотерапии ингибитором CTLA-4. В обоих исследованиях, CONDOR [57] и EAGLE [56], дурвалумаб изучали в комбинации с антиCTLA-4-антителом тремелиумабом. К сожалению, дурвалумаб в комбинации с тремелиумабом не улучшал показатели ОВ (ОР = 1,04; ДИ: 0,85–1,26) по сравнению с химиотерапией в исследовании III фазы EAGLE [56]. Частота ответа на терапию дурвалумабом в комбинации с тремелиумабом составила 18 %, что аналогично достигнутой на монотерапии дурвалумабом. При этом комбинированная терапия увеличивала токсичность. Удивительно, но эффективность терапии по выбору исследователя (ТВИ) превзошла исторические результаты в этой популяции пациентов. Последующее использование ИИКТ чаще встречалось в группе ТВИ (15 против 2–5 % в группах монотерапии дурвалумабом или дурвалумабом в комбинации с тремелиумабом) и могло привести к полученным результатам в оценке ОВ. Кроме того, в статусе ECOG наблюдался дисбаланс в пользу рукава исследования с ТВИ, что создавало дополнительный потенциал для искажения полученных

результатов. Однако эти потенциально искаженные переменные не могут объяснить отсутствие повышенной эффективности при добавлении антител против CTLA-4. Исследование II фазы CheckMate-714 по оценке эффективности другой комбинации антиCTLA-4 и антиPD-1 препаратов (монотерапии ниволумабом в сравнении с комбинацией ниволумаба с ипилимумабом) не достигло своей первичной конечной точки в платинорезистентной группе пациентов согласно пресс-релизу от апреля 2019 года [60]. В текущих исследованиях III фазы изучаются альтернативные комбинации терапии антиCTLA-4 и антиPD-1 при плоскоклеточном раке головы и шеи (NCT02741570, NCT02551159).

Оценка использования ИИКТ в неоадьювантном режиме была также проведена в нескольких небольших исследованиях с многообещающей эффективностью. Uppaluri и др. сообщили о предварительных результатах исследования II фазы с участием 21 пациента, получавших неоадьювантно с пембролизумабом до операции [61]. Они обнаружили, что неоадьювантная терапия пембролизумабом является безопасной и возможной опцией, а также что у 43 % пациентов наблюдается патоморфологический ответ на лечение после однократного введения пембролизумаба в неоадьювантном режиме. Проведено исследование CIAO по неоадьювантному применению дурвалумаба в сравнении с дурвалумабом и тремелиумабом, каждый из которых назначался на два цикла до операции у 28 пациентов, страдающих раком ротоглотки [62]. Промежуточные результаты, представленные на заседании Американского общества клинической онкологии 31 мая 2019 года, показали частоту объективного ответа 43 % с эквивалентной эффективностью с тремелиумабом или без него [62]. Лечебный патоморфоз наблюдался у 19 из 24 пациентов (79 %), а 57 % пациентов не получали адьювантную ЛТ после операции [62]. Другое небольшое исследование II фазы показало аналогичный уровень ответа (44 %) с использованием в неоадьювантном режиме ниволумаба с последующей хирургической резекцией [63].

Агонисты Toll-подобных рецепторов

Toll-подобные рецепторы (ТПР) представляют собой семейство рецепторов врожденного и адаптивного иммунитета, которые помогают бороться с вирусными и другими патогенными микроорганизмами. Исследование Active8 было рандомизированным исследованием II фазы агониста TLR 8 мотолимода с режимом EXTREME или без него у 195 пациентов с Р/М плоскоклеточным раком головы и шеи [65]. Добавление мотолимода в режим EXTREME не улучшило ОВ в общей популяции. Тем не менее предварительный анализ подгрупп показал, что мотолимод улучшал медиану ОВ (15,2 против 12,6 месяца) у ВПЧ-положительных пациентов и у пациентов с реакциями в месте инъекции, указывающими на потенциальную активность в определенных группах пациентов [65].

Альтернативные стратегии комбинированной иммунотерапии

Разнообразные новые стратегии комбинации ИИКТ и других иммуностимулирующих агентов находятся в стадии реализации. Небольшие исследования I–II фаз показали обнадеживающие ответы на терапию ингибиторами ИКТ в комбинации с такими опциями, как агонистами TLR9 [66], различными терапевтическими вакцинами [67–69], антиEGFR-антителом цетуксимаб [70] или с мультикиназным антиVEGF-ингибитором ленватинибом [71]. Другие исследуемые костимулирующие агонисты включают ингибиторы OX40, CD 40L, CD 137, STING, IDO1 и STAT3 [64, 72].

Иммунотерапия в сочетании с облучением

Взаимодействие ЛТ с микроокружением опухоли является сложным и может как усиливать, так и подавлять иммунную систему. В некоторых случаях ЛТ может усиливать противоопухолевый иммунный ответ путем высвобождения цитокинов и опухолевых антигенов. Ингибиторы ИКТ исследуются в различных сочетаниях с излучением как при локальных рецидивах, так

и при метастатическом ПРГШ. К сожалению, в настоящее время данных об эффективности антиPD-1 и антиPD-L1-антител в сочетании с ЛТ мало.

В условиях Р/М ПРГШ, ЛТ в сочетании с ингибиторами ИКТ может вызывать реакцию как в облученных участках опухоли, так и в отдаленных необлученных участках [73]. Этот так называемый абскопальный эффект излучения возникает, когда излучение создает иммуностимулирующее микроокружение опухоли, за счет чего улучшаются системные противоопухолевые эффекты. При Р/М плоскоклеточном раке головы и шеи абскопальный эффект был оценен в рандомизированном исследовании II фазы с участием 53 пациентов, получающих ниволумаб с или без стереотаксической ЛТ (СЛТ) [74]. Добавление СЛТ не улучшило эффективность. Частота объективного ответа при применении только ниволумаба составляла 27% по сравнению с 22% при сочетанном применении ниволумаба и СЛТ [74].

Ингибиторы ИКТ тестируются в различных сочетаниях с хирургическим вмешательством, ЛТ и химиотерапией при местнораспространенных процессах. По результатам исследования I фазы NRG-HN003 было показано, что добавление пембролизумаба к адъювантному сочетанному режиму «цисплатин / ЛТ» было возможно с управляемой токсичностью [75]. Данные по безопасности исследования I–II фазы GORTEC 2015–01 PembroRad и RTOG-3504 показали, что добавление антител против PD-1 к терапии цетуксимабом / ЛТ было возможно с управляемой токсичностью [76, 77]. Многочисленные продолжающиеся исследования III фазы оценивают возможное комбинирование ингибиторов PD-1 с ЛТ при местнораспространенном плоскоклеточном раке головы и шеи (NCT02952586, NCT3040999, NCT02999087, NCT03349710, NCT03258554). Среди этих исследований недавно завершилось включение пациентов в Javelin Head and Neck 100 с добавлением авелумаба к ЛТ при плоскоклеточном раке головы и шеи высокого риска, и результаты ожидаются в течение следующих 2 лет (NCT02952586).

KEYNOTE-412 / МК-3475–412 – другое рандомизированное исследование III фазы по добавлению пембролизумаба в неоадъювантном и адъювантном режиме по сравнению с плацебо к адъювантной ЛТ, в которое также недавно завершился набор пациентов (NCT03040999). Еще одно исследование, относящееся к нескольким типам местнораспространенного плоскоклеточного рака головы и шеи, CheckMate-358, также недавно завершило набор пациентов (NCT02488759). В нем оценивается неоадъювантное применение ниволумаба или комбинированной терапии ниволумабом и ингибитором CTLA-4 в сравнении с антиLAG3-терапией и антиCD-38-терапией при вирус-ассоциированных опухолевых заболеваниях, включая ВПЧ-ассоциированные и ВЭБ-ассоциированные опухоли.

Заключение

Иммунотерапия быстро меняет терапевтический ландшафт при плоскоклеточном раке головы и шеи, улучшая выживаемость и снижая токсичность по сравнению со стандартными методами лечения. В настоящее время ингибиторы ИКТ перешли из препаратов второй линии для Р/М плоскоклеточного рака головы и шеи в препараты первой линии. ИИКТ исследуются при ранних стадиях плоскоклеточного рака головы и шеи, чтобы определить, может ли большее число пациентов получить эффект от лечения ими. Появляются данные об использовании ИИКТ при местнораспространенных заболеваниях в качестве интенсификации при заболеваниях с высоким риском или в качестве деинтенсификации для обеспечения снижения дозы или отмены химиотерапии или радиотерапии, и, возможно, проходящие сейчас исследования III фазы смогут вскоре изменить существующую практику.

Список литературы

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68: 394–424.
2. Leemans CR, Braakhuis BJ, Brakenhoff RH. The molecular biology of head and neck cancer. *Nat Rev Cancer* 2011; 11: 9–22.
3. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, et al. Plati-

num-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2008; 359: 1116–27.

4. Lawrence MS, Stojanov P, Polak P, et al. Mutational heterogeneity in cancer and the search for new cancer-associated genes. *Nature* 2013; 499: 214–8.
5. Rizvi NA, Hellmann MD, Snyder A, et al. Cancer immunology. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer. *Science* 2015; 348: 124–8.
6. Cannataro VL, Gaffney SG, Sasaki T, et al. APOBEC-induced mutations and their cancer effect size in head and neck squamous cell carcinoma. *Oncogene* 2019; 38: 3475–87.
7. Pan C, Issaeva N, Yarbrough WG. HPV-driven oropharyngeal cancer: current knowledge of molecular biology and mechanisms of carcinogenesis. *Cancers Head Neck* 2018; 3: 12.
8. Boichard A, Pham TV, Yeerna H, et al. APOBEC-related mutagenesis and neo-peptide hydrophobicity: implications for response to immunotherapy. *Oncotarget* 2019; 8: 1550341.
9. Cottin SC, Turcotte S, Douville P, et al. Predictors of circulating interleukin-6 levels in head and neck cancer patients. *Cancers Head Neck* 2018; 3: 3.
10. Whiteside TL. Immune cells in the tumor microenvironment. Mechanisms responsible for functional and signaling defects. *Adv Exp Med Biol* 1998; 451: 167–71.
11. Bauernhofer T, Kuss I, Henderson B, et al. Preferential apoptosis of CD56 dim natural killer cell subset in patients with cancer. *Eur J Immunol* 2003; 33: 119–24.
12. Ferris RL, Whiteside TL, Ferrone S. Immune escape associated with functional defects in antigen-processing machinery in head and neck cancer. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 3890–5.
13. Ferris RL. Immunology and immunotherapy of head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2015; 33: 3293–304.
14. Leon X, Hitt R, Constenla M, et al. A retrospective analysis of the outcome of patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck refractory to a platinum-based chemotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2005; 17: 418–24.
15. Lala M, Chirovsky D, Cheng JD, et al. Clinical outcomes with therapies for previously treated recurrent/metastatic head-and-neck squamous cell carcinoma (R/M HNSCC): a systematic literature review. *Oral Oncol* 2018; 84: 108–20.
16. Seiwert TY, Burtneis 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: 956–65.
17. Mehra R, Seiwert TY, Gupta S, et al. Efficacy and safety of pembrolizumab in recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma: pooled analyses after long-term follow-up in KEYNOTE-012. *Br J Cancer* 2018; 119: 153–9.
18. Ferris RL, Blumenschein Jr. G, Fayette J, et al. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2016; 375: 1856–67.
19. Baum J, Seiwert TY, Pfister DG, 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: 1542–9.
20. Cohen EEW, Soulieres 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: 156–67.
21. Cohen E, Harrington K, Tourneau C, et al. Pembrolizumab (pembro) vs standard of care (SOC) for recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma (R/M HNSCC): phase 3 KEYNOTE-040 trial. Madrid, Spain: European Society of Medical Oncology; 2017.
22. Ferris RL, Blumenschein Jr. G, Fayette J, et al. Nivolumab vs investigator's choice in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: 2-year long-term survival update of CheckMate 141 with analyses by tumor PD-L1 expression. *Oral Oncol* 2018; 81: 45–51.
23. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Danciey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J. New response

- evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009; 45(2): 228–47. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.10.026>.
24. Baxi SS, Dunn LA, Burtress BA. Amidst the excitement: a cautionary tale of immunotherapy, pseudoprogression and head and neck squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 2016; 62: 147–8.
 25. Haddad R, Concha-Benavente F, Blumenschein Jr G, et al. Nivolumab treatment beyond RECIST-defined progression in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck in CheckMate 141: a subgroup analysis of a randomized phase 3 clinical trial. *Cancer* 2019.
 26. Champiat S, Dercle L, Ammari S, et al. Hyperprogression Disease is a new pattern of progression in cancer patients treated by anti-PD-1/PD-L1. *Clin Cancer Res* 2017; 23: 1920–8.
 27. Saada-Bouzd E, Defaucheux C, Karabadjian A, et al. Hyperprogression during anti-PD-1/PD-L1 therapy in patients with recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma. *Ann Oncol* 2017; 28: 1605–11.
 28. Xiang JJ, Uy NF, Minja FJ, et al. Hyperprogression after one dose of nivolumab in sinonasal cancer: a case report. *Laryngoscope* 2019.
 29. Harrington KJ, Ferris RL, Blumenschein Jr G, et al. Nivolumab versus standard, single-agent therapy of investigator's choice in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (CheckMate 141): health-related quality-of-life results from a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18: 1104–15.
 30. Cohen EEW, Soulieres 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* 2018.
 31. Cohen EEW, Soulieres D, Tourneau CL, et al. Health-related quality of life (HRQoL) of pembrolizumab (pembro) vs standard of care (SOC) for recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma (R/M HNSCC) in KEYNOTE-040. *J Clin Oncol* 2018; 36: 6013–6013.
 32. Rischin D, Harrington KJ, Greil R, et al. Protocol-specified final analysis of the phase 3 KEYNOTE-048 trial of pembrolizumab (pembro) as first-line therapy for recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma (R/M HNSCC). *J Clin Oncol* 2019; 37: 6000–6000.
 33. Burtress B, Harrington K, Greil R, et al. KEYNOTE-048: Phase III study of first-line pembrolizumab (P) for recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma (R/M HNSCC). Germany: European Society of Medical Oncology. Munich; 2018.
 34. Economopoulou P, Agelaki S, Perisanidis C, et al. The promise of immunotherapy in head and neck squamous cell carcinoma. *Ann Oncol* 2016; 27: 1675–85.
 35. Chow LQ, Burtress B, Weiss J, et al. LBA31A phase IB study of pembrolizumab (Pembro; MK-3475) in patients (PTs) with human papilloma virus (HPV)-positive and negative head and neck cancer (HNC). *Ann Oncol* 2014; 25.
 36. Roach C, Zhang N, Corigliano E, et al. Development of a Companion Diagnostic PD-L1 Immunohistochemistry assay for pembrolizumab therapy in non-small-cell lung cancer. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2016; 24: 392–7.
 37. Cohen EEW, Bell RB, Bifulco CB, et al. The Society for Immunotherapy of Cancer consensus statement on immunotherapy for the treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck (HNSCC). *J Immunother Cancer* 2019; 7: 184.
 38. Concha-Benavente F, Srivastava RM, Trivedi S, et al. Identification of the cell-intrinsic and extrinsic pathways downstream of EGFR and Irf3 that induce PD-L1 expression in head and neck cancer. *Cancer Res* 2016; 76: 1031–43.
 39. Ferris RL, Blumenschein G, Harrington K, et al. Abstract CT021: tumor-associated immune cell PD-L1 expression and peripheral immune profiling: analyses from CheckMate 141. *Cancer Res* 2017; 77: CT021–CT021.
 40. Yearley JH, 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: 3158–67.
 41. Ratcliffe MJ, Sharpe A, Midha A, et al. Agreement between Programmed Cell Death Ligand-1 diagnostic assays across multiple protein expression cutoffs in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2017; 23: 3585–91.
 42. Tsao MS, Kerr KM, Kockx M, et al. PD-L1 immunohistochemistry comparability study in real-life clinical samples: results of blueprint phase 2 project. *J Thorac Oncol* 2018; 13: 1302–11.
 43. Chow LQM, 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: 3838–45.
 44. Gameiro SF, Ghasemi F, Barrett JW, et al. Treatment-naïve HPV+ head and neck cancers display a T-cell-inflamed phenotype distinct from their HPV- counterparts that has implications for immunotherapy. *Oncoimmunology* 2018; 7: e1498439.
 45. Burtress B, Goldwasser MA, Flood W, et al. Phase III randomized trial of cisplatin plus placebo compared with cisplatin plus cetuximab in metastatic/recurrent head and neck cancer: an eastern cooperative oncology group study. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8646–54.
 46. 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: 67–73.
 47. Aggarwal C, Cohen RB, Morrow MP, et al. Immunotherapy targeting HPV16/18 generates potent immune responses in HPV-associated head and neck cancer. *Clin Cancer Res* 2019; 25: 110–24.
 48. Prat A, Navarro A, Pare L, et al. Immune-Related Gene Expression Profiling After PD-1 Blockade in Non-Small Cell Lung Carcinoma, Head and Neck Squamous Cell Carcinoma, and Melanoma. *Cancer Res* 2017; 77: 3540–50.
 49. Ferris RL, Licitra L, Fayette J, et al. Nivolumab in patients with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: efficacy and safety in CheckMate 141 by Prior cetuximab use. *Clin Cancer Res* 2019.
 50. Le Tourneau C, Cohen EE, Harrington KJ, et al. Pembrolizumab for recurrent head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC): post-hoc analyses of treatment options from the phase 3 KEYNOTE-040 trial. Germany: European Society for Medical Oncology. Munich; 2018.
 51. Argiris A, Li Y, Murphy BA, et al. Outcome of elderly patients with recurrent or metastatic head and neck cancer treated with cisplatin-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004; 22: 262–8.
 52. Saba NF, Blumenschein GR, Guigay J, et al. Nivolumab (nivo) vs investigator's choice (IC) in patients (pts) with recurrent or metastatic (R/M) squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN): analysis of CheckMate 141 by age. *J Clin Oncol* 2018; 36: 6028–6028.
 53. Spano JP, Veyri M, Gobert A, et al. Immunotherapy for cancer in people living with HIV: safety with an efficacy signal from the series in real life experience. *AIDS* 2019; 33: F13–9.
 54. Abdel-Wahab N, Safa H, Abudayyeh A, et al. Checkpoint inhibitor therapy for cancer in solid organ transplantation recipients: an institutional experience and a systematic review of the literature. *J Immunother Cancer* 2019; 7: 106.
 55. Segal NS, Ou SH, Balmanoukian AS, et al. Safety and efficacy of MEDI4736, an anti-PD-L1 antibody, in patients from a squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN) expansion cohort. *J Clin Oncol* 2015; 33: 3011–3011.
 56. Licitra LF, Haddad RI, Even C, et al. EAGLE: a phase 3, randomized, open-label study of durvalumab (D) with or without tremelimumab (T) in patients (pts) with recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma (R/M HNSCC). *J Clin Oncol* 2019; 37: 6012–6012.
 57. Siu LL, Even C, Mesia R, et al. Safety and efficacy of durvalumab with or without tremelimumab in patients with PD-L1-low/negative recurrent or metastatic HNSCC: the phase 2 CONDOR randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2018.
 58. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2012; 12: 252–64.
 59. Wolchok JD, Kluger H, Callahan MK, et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2013; 369: 122–33.
 60. Squibb B-M. Bristol-Myers Squibb reports first quarter financial results; 2019.
 61. Uppaluri R, Zolkind P, Lin T, et al. Neoadjuvant pembrolizumab in surgically resectable, locally advanced HPV negative head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). *J Clin Oncol* 2017; 35: 6012.
 62. Ferrarotto R, Bell D, Rubin ML, et al. Checkpoint inhibitors assessment in oropharynx cancer (CIAO): safety and interim results. *J Clin Oncol* 2019; 37: 6008–6008.
 63. Horton JD, Knochelmann H, Armeson K, et al. Neoadjuvant presurgical PD-1 inhibition in oral cavity squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2019; 37: 2574–2574.
 64. Hamid O, Bauer TM, Spira AI, et al. Epacadostat plus pembrolizumab in patients with SCCHN: preliminary phase I/II results from ECHO-202/KEYNOTE-037. *J Clin Oncol* 2017; 35: 6010–6010.
 65. Ferris RL, Saba NF, Gillitz BJ, et al. Effect of adding motolimod to standard combination chemotherapy and cetuximab treatment of patients with squamous cell carcinoma of the head and neck: the active8 randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2018; 4: 1583–8.
 66. Cohen E, Bishnoi S, Laux DE, et al. Abstract CT098: phase Ib/II, open label, multicenter study of intratumoral SD-101 in combination with pembrolizumab in anti-PD-1 treatment naïve patients with recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). *Cancer Res* 2018; 78: CT098–CT098.
 67. 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* 2018.
 68. Schuler PJ, Harasymczuk M, Visus C, et al. Phase I dendritic cell p53 peptide vaccine for head and neck cancer. *Clin Cancer Res* 2014; 20: 2433–44.
 69. Harrington KJ, Hingorani M, Tanay MA, et al. Phase I/II study of oncolytic HSV GM-CSF in combination with radiotherapy and cisplatin in untreated stage III/IV squamous cell cancer of the head and neck. *Clin Cancer Res* 2010; 16: 4005–15.
 70. Sacco AG, Chen R, Ghosh D, et al. An open label, nonrandomized, multi-arm, phase II trial evaluating pembrolizumab combined with cetuximab in patients with recurrent/metastatic (R/M) head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC): results of cohort 1 interim analysis. *J Clin Oncol* 2019; 37: 6033–6033.
 71. Taylor MH, Rasco DW, Brose MS, et al. A phase Ib/2 trial of enbavirib plus pembrolizumab in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 2018; 36: 6016–6016.
 72. Davis RJ, Ferris RL, Schmitt NC. Costimulatory and coinhibitory immune checkpoint receptors in head and neck cancer: unleashing immune responses through therapeutic combinations. *Cancers of the Head Neck* 2016; 1: 12.
 73. Demaria S, Kawashima N, Yang AM, et al. Immune-mediated inhibition of metastases after treatment with local radiation and CTLA-4 blockade in a mouse model of breast cancer. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 728–34.
 74. McBride SM, Sherman EJ, Tsai CJ, et al. A phase II randomized trial of nivolumab with stereotactic body radiotherapy (SBRT) versus nivolumab alone in metastatic (M1) head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). *J Clin Oncol* 2018; 36.
 75. Bauman JE, Harris J, Uppaluri R, et al. NRG-HN003: phase I and expansion cohort study of adjuvant cisplatin, intensity-modulated radiation therapy (IMRT), and MK-3475 (Pembrolizumab) in high-risk head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). *J Clin Oncol* 2019; 37: 6023–6023.
 76. Sun XS, Sire C, Tao Y, et al. A phase II randomized trial of pembrolizumab versus cetuximab, concomitant with radiotherapy (RT) in locally advanced (LA) squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN): first results of the GORTEC 2015-01 'PembroRad' trial. *J Clin Oncol* 2018; 36: 6018–6018.
 77. Ferris RL, Gillison ML, Harris J, et al. Safety evaluation of nivolumab (Nivo) concomitant with cetuximab-radiotherapy for intermediate (IR) and high-risk (HR) locally-advanced head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC): RTOG 3504. *J Clin Oncol* 2018; 36: 6010–6010.

Для цитирования: Раджабова З.А.-Г., Котов М.А., Митрофанов А.С., Бекяшева З.С., Левченко Е.В. Иммуноterapia при местнораспространенном, рецидивном и метастатическом раке головы и шеи: последние достижения и будущие направления. Медицинский алфавит. 2020; (20): 60–69. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-20-60-69>.

For citation: Radzhabova Z.A.-G., Kotov M.A., Mitrofanov A.S., Bekyasheva Z.S., Levchenko E.V. Immunotherapy for regional, recurrent and metastatic head and neck cancer: recent advances and future directions. Medical alphabet. 2020; (20): 60–69. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-20-60-69>.