

## Роль лекарственной терапии в лечении плоскоклеточного рака головы и шеи

И.А. Королева<sup>✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-1836-0851>, korolevaia\_samara@mail.ru

М.В. Копп, <https://orcid.org/0000-0002-2783-9493>, mvkopp@mail.ru

Медицинский университет «Реавиз»; 443001, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 227

### Резюме

Плоскоклеточный рак органов головы и шеи (ПРГШ) является одной из причин смертности среди онкологических заболеваний. Летальность больных в течение года с момента установления диагноза достигает 27% у больных с опухолями полости рта и 35,2% у больных с опухолями глотки. Несмотря на визуальную локализацию ПРГШ более 50% больных на момент установления диагноза не подлежат радикальному хирургическому лечению. Рецидивы ПРГШ развиваются более чем у половины пациентов в течение 3 лет после окончания радикального лечения. Большинство больных ПРГШ получают противоопухолевую лекарственную терапию либо при выявлении нерезектабельной/метастатической опухоли, либо при развитии рецидива после ранее проведенного радикального лечения. Почти в 100% случаев рецептор эпидермального фактора роста (EGFR) экспрессируется клетками ПРГШ, и его экспрессия обычно ассоциируется со снижением общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования. EGFR является рецептором-мишенью для таргетных препаратов. Цетуксимаб – моноклональное антитело, блокирующее EGFR. В обзоре рассмотрена роль цетуксимаба в лечении рецидивирующего и/или метастатического ПРГШ в сочетании с химиотерапией и лучевой терапией. Основным нежелательным явлением цетуксимаба является дерматологическая токсичность: акнеподобная сыпь, сухость кожи, паронихия. Профилактическая терапия, включающая антибиотик доксициклин, позволяет избежать развития дерматологической токсичности 2–3-й степени. Одним из наиболее важных биологических процессов, способствующих прогрессированию ПРГШ, является феномен ускользания опухоли от иммунного ответа, связанного с экспрессией рецепторов программируемой смерти 1 (PD-1), ингибирующих противоопухолевый ответ организма. Иммунотерапия ингибиторами контрольных точек пембролизумабом и ниволумабом показала значительное улучшение выживаемости больных ПРГШ при прогрессировании после ранее проведенной химиотерапии с включением цисплатина. Пембролизумаб в сочетании с цитостатиками является эффективным режимом первой линии терапии ПРГШ при наличии экспрессии PD-L1 (CPS  $\geq$  1). Примерно у 10–20% пациентов эффективная терапия отменяется из-за плохой переносимости. Своевременная профилактика и купирование нежелательных явлений, контроль проявлений болезни, мультидисциплинарный подход к пациенту позволяют достичь оптимальных результатов лечения.

**Ключевые слова:** плоскоклеточный рак головы и шеи (ПРГШ), рецептор эпидермального фактора роста (EGFR), цетуксимаб, пембролизумаб, ниволумаб, таргетная терапия, химиотерапия

**Для цитирования:** Королева ИА, Копп МВ. Роль лекарственной терапии в лечении плоскоклеточного рака головы и шеи. *Медицинский совет*. 2024;18(21):30–40. <https://doi.org/10.21518/ms2024-513>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## The role of cetuximab in treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck

Irina A. Koroleva<sup>✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-1836-0851>, korolevaia\_samara@mail.ru

Mikhail V. Kopp, <https://orcid.org/0000-0002-2783-9493>, mvkopp@mail.ru

Medical University "Reaviz"; 227, Chapaevskaya St., Samara, 443001, Russia

### Abstract

Squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN) is one of the causes of cancer mortality. The mortality rate of patients within a year from the moment of diagnosis reaches 27% in patients with tumors of the oral cavity and 35.2% in patients with tumors of the pharynx. Despite the visual localization of SCCHN more than 50% of patients at the time of diagnosis are not subject to radical surgical treatment. More than half of the patients develop relapses of SCCHN within 3 years after the end of radical treatment. Most patients with SCCHN receive antitumor drug therapy either when an unresectable/metastatic tumor is detected or when a relapse develops after previously performed radical treatment. Epidermal growth factor receptor (EGFR) is expressed in almost 100% SCCHN and its expression is generally associated with decreased overall survival and progression-free survival. EGFR is a target receptor for targeted drugs. Cetuximab is a monoclonal antibody that blocks EGFR. The review examines the role of cetuximab in the treatment of recurrent and/or metastatic SCCHN in combination with chemotherapy and radiation therapy. The main undesirable phenomenon of cetuximab is dermatological toxicity: acne-like rash, dry skin, paronychia. Preventive therapy, including the antibiotic doxycycline, avoids the development of dermatological toxicity of 2–3 degrees. One of the most important biological processes involved in the progression of SCCHN is tumor escape from immune response associated with the expression of programmed death receptor 1 (PD-1), which inhibits the anti-tu-

mor immune response. Immunotherapy with checkpoint inhibitors pembrolizumab and nivolumab has shown a significant improvement in the survival of patients with progressing SCCHN after previously performed chemotherapy with the inclusion of cisplatin. Pembrolizumab in combination with cytostatics is an effective first-line therapy regimen for SCCHN in the presence of PD-L1 expression (CPS  $\geq 1$ ). In approximately 10–20% of patients, effective therapy changes due to poor tolerability. Timely prevention and relief of adverse events, control of disease manifestations, and a multidisciplinary approach to the patient make it possible to achieve optimal treatment results.

**Keywords:** squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN), epidermal growth factor receptor (EGFR), cetuximab, target therapy, chemotherapy

**For citation:** Koroleva IA, Kopp MV. The role of cetuximab in treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(21):30–40. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-513>.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

К опухолям головы и шеи (ОГШ) относят рак полости рта, различных отделов глотки, гортани и околоносовых пазух. ОГШ занимают 6-е место в структуре онкологической заболеваемости, согласно мировой статистике, ежегодно выявляется более 700 тыс. новых случаев данной группы заболеваний. Несмотря на то, что ОГШ относятся к опухолям визуальных локализаций, в Российской Федерации в 2023 г. на поздних стадиях (III–IV) первично диагностированы 65,1% опухолей полости рта и 54,7% опухолей глотки. При этом летальность больных в течение года с момента установления диагноза достигает 27% у больных с опухолями полости рта и 35,2% у больных с опухолями глотки [1].

Основными этиологическими факторами в развитии ОГШ являются злоупотребление алкоголем и табакокурение. Чем раньше человек начинает курить, тем выше риск развития ОГШ [2]. Инфекции также играют роль в развитии ОГШ. Так, персистенция вируса Эпштейна – Барр коррелирует с развитием рака носоглотки [3]. Рост частоты развития ОГШ у пациентов молодого возраста, некурящих и не злоупотребляющих алкоголем, связывают с инфицированием вирусом папилломы человека 16-го и 18-го типов [4, 5]. ОГШ развиваются в трудной для оперативного лечения анатомической зоне, большая часть опухолей происходит из слизистой оболочки, в 90% случаев имеет место плоскоклеточный рак органов головы и шеи (ПРГШ) [6].

Согласно данным Global Cancer Statistics 2020, в мире на долю ПРГШ приходится 4,8% всех смертей, связанных с раком [7]. В проведенном в США исследовании по выявлению прогностических факторов ранней смерти у пациентов с плоскоклеточным раком гортаноглотки была использована база данных SEER, которая состоит из 18 популяционных онкологических регистров, охватывающих примерно 28% населения США<sup>1</sup>. Авторы проанализировали 2 659 пациентов с плоскоклеточным раком гортаноглотки, из которых 307 (11,5%) пациентов умерли в течение 3 мес. после установления диагноза. Из них 243 (79,2%) пациента умерли от опухоль-специфических причин. По данным анализа, значимо увеличивали риск ранней смерти при плоскоклеточном раке гортаноглотки:

возраст  $\geq 62$  лет, одинокое проживание пациентов, раса (не европейцы), наличие распространенной стадии, отдаленных метастазов и отсутствие хирургического вмешательства ( $p < 0,05$  соответственно) [8].

Ретроспективное исследование было проведено в Нидерландах, авторами проанализированы пациенты с диагнозом «ПРГШ», установленным с 2006 по 2013 г. Всего умер 1 291 пациент, что составило 59,2% пациентов при медиане времени наблюдения 2,7 (1,2–5,6) года. Основной причиной смерти был прогрессирующий ПРГШ (557 больных [43,1%]). Всего 240 пациентов (18,6%) получили паллиативную седацию и 70 пациентов (5,4%) – эвтаназию [9]. Пожилой возраст и высокий уровень коморбидности являются значимыми факторами риска смерти от ПРГШ [10].

Стандартным подходом к лечению резектабельного ПРГШ ряда локализаций (околоносовые пазухи, губа, слизистая оболочка полости рта) является радикальное хирургическое лечение, включающее удаление первичной опухоли и ипсилатеральную либо билатеральную шейную лимфодиссекцию с последующей лучевой терапией (ЛТ) или химиолучевой терапией (ХЛТ). Другим вариантом терапии является предоперационная индукционная химиотерапия (ХТ) с последующей ХЛТ и операцией. В качестве химиотерапевтической составляющей чаще всего используются комбинации цисплатина с инфузией 5-фторурацила с добавлением или без добавления доцетаксела [11].

Несмотря на визуальную локализацию большинства ОГШ, а также характерные первые симптомы заболевания, более 50% больных на момент установления диагноза не подлежат радикальному хирургическому лечению. Для ПРГШ характерна высокая частота рецидивов, которые развиваются более чем у половины пациентов преимущественно в течение 3 лет после окончания радикального лечения [12, 13]. Таким образом, подавляющее большинство больных ПРГШ получает противоопухолевую лекарственную терапию либо при выявлении нерезектабельной/метастатической опухоли, либо при развитии рецидива после ранее проведенного радикального лечения. К сожалению, в случае прогрессирования после проведенного лечения с включением химиотерапии на первом этапе опухоль, как правило, демонстрирует резистентность к последующему лекарственному лечению с использованием классических

<sup>1</sup> SEER\*Stat Software. Available at: <https://www.seer.cancer.gov/seerstat>.

цитостатиков, прежде всего препаратов платины. Увеличение эффективности противоопухолевой лекарственной терапии ПРГШ связано с использованием таргетной терапии и иммунотерапии.

## РЕЦЕПТОР ЭПИДЕРМАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТА (EGFR) НА КЛЕТКАХ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ОРГАНОВ ГОЛОВЫ И ШЕИ

Рецептор эпидермального фактора роста (EGFR) является трансмембранным рецептором, экспрессирующимся клетками различных опухолей. Специфическими лигандами для EGFR являются эпидермальный фактор роста (EGF) и трансформирующий фактор роста  $\alpha$  (TGF- $\alpha$ ). Их связывание с экстрацеллюлярным доменом приводит к димеризации рецепторов, стимулирующей аутофосфорилирование тирозинкиназного домена, что активирует внутриклеточные каскады ферментативных реакций, передающих сигнал в ядро клетки, включая Ras-MAPK и PI-3K-Akt-пути. Показано, что гиперэкспрессия EGFR в опухоли коррелирует с плохим клиническим прогнозом, стимулируя быстрый рост, размножение, а также дифференцировку опухолевых клеток, блокируя апоптоз. Ферментативные реакции, участвующие во внутриклеточной передаче сигнала от EGFR, в частности PI-3K-Akt-путь, стимулируют также выработку фактора роста эндотелия сосудов, что приводит к активному неоангиогенезу и способствует быстрому метастазированию опухоли [14]. Почти в 100% случаев EGFR экспрессируется клетками ПРГШ, и его экспрессия обычно ассоциируется со снижением выживаемости без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемости (ОВ) [15]. EGFR является рецептором-мишенью для таргетных препаратов. Для назначения анти-EGFR-терапии при ПРГШ не требуется проведения дополнительных лабораторных исследований для подтверждения экспрессии EGFR.

## ЦЕТУКСИМАБ – БЛОКАТОР EGFR. ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИ ПЛАТИНОРЕЗИСТЕНТНОМ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОМ РАКЕ ОРГАНОВ ГОЛОВЫ И ШЕИ

Цетуксимаб представляет собой моноклональное антитело IgG1, которое обладает высоким сходством с эпидермальным фактором роста (EGF) и, взаимодействуя с экстрацеллюлярным доменом рецептора EGFR, блокирует лиганд-индуцированный процесс фосфорилирования EGFR. При этом прекращается подача сигнала к ядру клетки, и, соответственно, происходит подавление пролиферации клетки, ангиогенеза, опухолевой инвазии, метастазирования с одновременной стимуляцией апоптоза и повышением чувствительности клетки к ХТ и ЛТ [16, 17].

В трех исследованиях II фазы изучали роль цетуксимаба при платинорезистентном ПРГШ. Всем пациентам назначался цетуксимаб внутривенно в начальной нагрузочной дозе 400 мг/м<sup>2</sup> с последующим еженедельным введением цетуксимаба в дозе 250 мг/м<sup>2</sup>. В исследование, проведенное J. Baselga et al., были включены 96 больных ПРГШ, которые прогрессировали после как минимум 2

и максимум 4 циклов ХТ, включающей цисплатин или карбоплатин. Цетуксимаб был добавлен к режиму ХТ на основе платины. Частичный ответ (ЧО) был достигнут у 10% больных, частота контроля болезни (объективный ответ и стабилизация) составила 53%. Медиана ВБП составила 85 дней, а медиана ОВ – 183 дня [18]. R.S. Herbst et al. изучали комбинацию цетуксимаба и химиотерапии у 132 пациентов с рецидивирующим и/или метастатическим ПРГШ. У пациентов имела место либо стабилизация после 2 цисплатинсодержащих циклов ХТ, либо прогрессирование на фоне цисплатинсодержащей ХТ. После добавления цетуксимаба к той же схеме у 13% пациентов был подтвержден ЧО на терапию. Частота достижения контроля болезни у пациентов с прогрессированием заболевания на момент включения в исследование составила 55%. Средняя продолжительность ответа составила 4 мес. в подгруппе пациентов с прогрессированием заболевания на момент включения в исследование и 7,4 мес. у пациентов со стабилизацией в момент начала исследования [19]. В исследовании II фазы, проведенном J.V. Vermorken et al., 103 пациента с метастатическим или рецидивирующим ПРГШ после прогрессирования в течение 30 дней по окончании минимум 2 цисплатинсодержащих циклов ХТ получали монотерапию цетуксимабом. ЧО был зарегистрирован у 13% пациентов, контроль болезни – у 46% пациентов. Медиана времени до прогрессирования составила 70 дней [20]. На основании того факта, что около 50% всех пациентов в исследованиях II фазы продемонстрировали контроль болезни, был сделан вывод, что монотерапия цетуксимабом может быть вариантом терапии для пациентов с рецидивирующим и/или метастатическим ПРГШ, прогрессирующим на фоне терапии препаратами платины (табл. 1) [21].

## ЦЕТУКСИМАБ В СОЧЕТАНИИ С ХИМИОТЕРАПИЕЙ В ПЕРВОЙ ЛИНИИ ПРИ РЕЦИДИВИРУЮЩЕМ И/ИЛИ МЕТАСТАТИЧЕСКОМ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОМ РАКЕ ОРГАНОВ ГОЛОВЫ И ШЕИ

На модели ксенотрансплантата A431 цетуксимаб продемонстрировал выраженный синергизм с цисплатином [16]. Было проведено несколько крупных рандомизированных

● **Таблица 1.** Эффективность цетуксимаба при платинорезистентном рецидивирующем и/или метастатическом плоскоклеточном раке органов головы и шеи [21]

● **Table 1.** Efficacy of cetuximab in platinum-refractory recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck [21]

Терапия	N	ЧОО, %	Медиана ОВ, мес.
Цетуксимаб, монотерапия	103	13	5,9
Цетуксимаб + цисплатин/карбоплатин	96	10	6,1
Цетуксимаб + цисплатин	131	10	5,2
Платинорезистентные больные, исторический контроль	151	3	3,4

Примечание. ЧОО – частота объективного ответа, ОВ – общая выживаемость.

международных клинических исследований по оценке эффективности включения цетуксимаба в схемы первой линии лечения больных с рецидивным и/или метастатическим ПРГШ [22, 23].

В. Burtness et al. в исследовании III фазы вводили 117 пациентам цисплатин в дозе 100 мг/м<sup>2</sup> каждые 4 нед. в сочетании с еженедельными введениями цетуксимаба или плацебо [22]. Пациенты были стратифицированы по статусу работоспособности и ранее проведенной терапии (ранее леченные или нелеченные). В данном исследовании 30% пациентов в группе «цисплатин + цетуксимаб» и 15% в группе «цисплатин + плацебо» получили предшествующую адъювантную или индукционную ХТ. Первичной конечной точкой этого исследования была ВБП. Медиана ВБП в контрольной группе составила 2,7 мес., а в группе цетуксимаба – 4,2 мес. ( $p = 0,09$ ). Частота объективных ответов была 26% для группы цетуксимаба против 10% в контрольной группе ( $p = 0,03$ ). Статистически значимых различий в ОВ не было получено, медиана ОВ составила 9,2 мес. в группе «цисплатин + цетуксимаб» против 8 мес. в группе цисплатина ( $p = 0,21$ ) [22].

Основные достижения от добавления цетуксимаба к ХТ с использованием цисплатина и 5-фторурацила были продемонстрированы в исследовании III фазы EXTREME (NCT00122460) [23]. В исследование EXTREME были включены 442 пациента с рецидивирующим и/или метастатическим ПРГШ с наличием измеримых очагов. Все пациенты получали цисплатин 100 мг/м<sup>2</sup> или карбоплатин АУС 5 в первый день, затем 5-фторурацил 1000 мг/м<sup>2</sup>/день – 4 дня. Методом рандомизации пациенты были разделены на 2 группы 1:1 – получающие в дополнение к химиотерапии цетуксимаб в еженедельном режиме или не получающие. Циклы повторялись каждые 3 нед., максимум 6 циклов. В группе цетуксимаба после завершения 6 циклов терапии еженедельные введения цетуксимаба продолжались до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности. Пациенты, которые ранее получали ХТ, в исследование не включались, за исключением пациентов, получивших ХТ не менее чем за 6 мес. до включения как часть первичного лечения метастатического заболевания. Первичной конечной точкой исследования была ОВ. Добавление цетуксимаба увеличило медиану ОВ на 2,7 мес.: с 7,4 до 10,1 мес. (ОР 0,797;  $p = 0,036$ ). Через 6 мес. от рандомизации были живы 153 из 222 пациентов в группе «цетуксимаб + ХТ» и 127 из 220 пациентов в группе ХТ. Таким образом, 6-месячная летальность составила 31% в группе цетуксимаба в комбинации с химиотерапией и 42% в группе химиотерапии. При добавлении цетуксимаба частота достижения объективного ответа увеличилась с 19,5% до 35,6% ( $p < 0,0001$ ) и медиана ВБП была увеличена на 2,3 мес. – с 3,3 до 5,6 мес. ( $p < 0,0001$ ) [23]. Добавление цетуксимаба не меняло профиль нежелательных явлений ХТ на основе платины и не оказало негативного влияния на качество жизни больных. Режим «цисплатин + 5-фторурацил + цетуксимаб» впервые за два последних десятилетия продемонстрировал увеличение ОВ при

метастатическом и/или рецидивирующем ПРГШ, данный режим терапии входит в клинические рекомендации [11].

Не менее обнадеживающими представляются результаты клинического исследования II фазы TPEX (NCT01289522) [24]. В исследование были включены 54 пациента с рецидивирующим и/или метастатическим ПРГШ со статусом ECOG 0–1, ранее не получавшие системной терапии по поводу рецидивирующего и/или метастатического ПРГШ с наличием измеримых очагов. Пациенты могли ранее получать адъювантную или индукционную химиотерапию цисплатином в кумулятивной дозе менее 300 мг/м<sup>2</sup> и не должны были ранее получать терапию анти-EGFR. Пациенты получали доцетаксел 75 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день, цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день и цетуксимаб (400 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день 1-го цикла, затем 250 мг/м<sup>2</sup> еженедельно), циклы терапии повторяли ежедневно в течение 21 дня – 21 день × 4 цикла, затем следовал цетуксимаб 500 мг/м<sup>2</sup> каждые 2 нед. в качестве поддерживающей терапии до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности. Поддержка G-CSF (гранулоцитарным колониестимулирующим фактором) проводилась после каждого цикла химиотерапии. Ответ на терапию оценивался каждые 6 нед. У 48 пациентов можно было оценить частоту объективного ответа (ЧОО) через 12 нед. Первичная конечная точка (ЧОО через 12 нед.) была достигнута и составила 44,4% (95% ДИ 30,9–58,6). ЧО достигнуто у 24 пациентов, стабилизация заболевания (СЗ) – у 19 пациентов, прогрессирование (ПР) – у 5 пациентов. Наилучшая частота объективного ответа составила 54% (у 1 пациента полный ответ (ПО), у 28 ЧО). Медиана ОВ и ВБП составила, соответственно, 14 мес. (95% ДИ 11,3–17,3) и 6,2 мес. (95% ДИ 5,4–7,2). Наиболее частыми нежелательными явлениями 3–4-й степени были кожная сыпь (16,6%) и нефебрильная нейтропения (20,4%). Авторы сделали вывод о возможности использования режима TPEX в первой линии терапии рецидивирующего и/или метастатического ПРГШ [24].

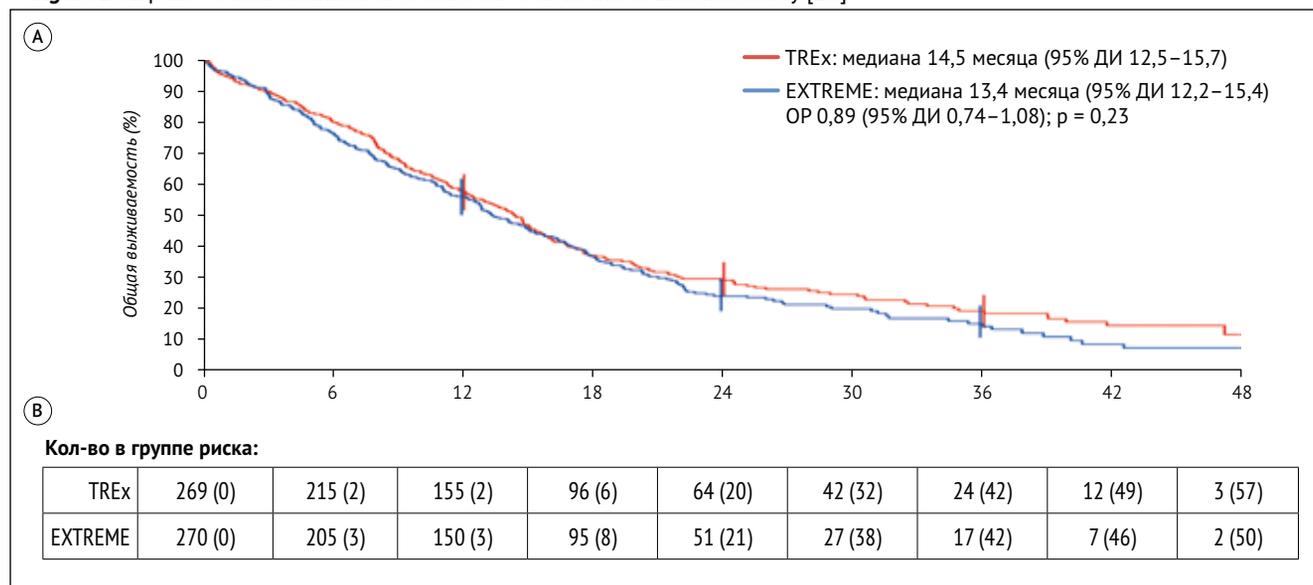
В исследовании TPEX extreme (NCT02268695) было проведено прямое сравнение режимов EXTREME и TPEX [25]. В это многоцентровое рандомизированное исследование II фазы был включен 541 пациент (271 пациент – режим TPEX, 270 пациентов – режим EXTREME) в возрасте 18–70 лет с гистологически подтвержденным рецидивирующим или метастатическим ПРГШ, непригодным для радикального лечения; с хотя бы одним измеримым очагом, статусом ECOG 0–1. Схема TPEX включала доцетаксел 75 мг/м<sup>2</sup> и цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup>, оба внутривенно, в 1-й день и цетуксимаб в 1-й, 8-й и 15-й дни (внутривенно 400 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день 1-го цикла и затем 250 мг/м<sup>2</sup> еженедельно). 4 цикла повторялись ежедневно в течение 21 дня с профилактическим применением G-CSF на каждом цикле. В случае контроля заболевания после 4 циклов продолжали внутривенное введение цетуксимаба в дозе 500 мг/м<sup>2</sup> каждые 2 нед. в качестве поддерживающей терапии до прогрессирования или неприемлемой токсичности. Режим EXTREME включал 5-фторурацил 4 000 мг/м<sup>2</sup> в 1-4-й дни, цисплатин 100 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день и цетуксимаб в 1-й, 8-й и 15-й дни (400 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день

1-го цикла и затем 250 мг/м<sup>2</sup> еженедельно). 6 циклов проводились ежедневно на протяжении 21 дня с последующим назначением цетуксимаба в дозе 250 мг/м<sup>2</sup> еженедельно в качестве поддерживающей терапии в случае контроля заболевания. Поддержка G-CSF не была обязательной при терапии в режиме EXTREME. Первичной конечной точкой была ОВ; безопасность анализировали у всех пациентов, получивших хотя бы одну дозу химиотерапии или цетуксимаба. Медиана ОВ составила 14,5 мес. (95% ДИ 12,5–15,7) в группе ТРЕх и 13,4 мес. (95% ДИ 12,2–15,4) в группе EXTREME; ОР 0,89 (95% ДИ 0,74–1,08) (рис. 1). У 214 (81%) из 263 пациентов в группе ТРЕх по сравнению с 246 (93%) из 265 пациентов в группе EXTREME наблюдались нежелательные явления 3-й степени или выше во время химиотерапии ( $p < 0,0001$ ) (табл. 2), частота отмены химиотерапии была 12% у получающих режим ТРЕх и 22% у получающих EXTREME. В группе ТРЕх у 118 (45%) из 263 пациентов было хотя бы одно серьезное нежелательное явление по сравнению с 143 (54%) из 265 пациентов

в группе EXTREME. Через 6 и 12 мес. от рандомизации были живы 215 и 155 из 269 пациентов на режиме ТРЕх соответственно, 205 и 150 из 270 пациентов на режиме EXTREME соответственно (цензурировано 2 пациента в группе ТРЕх и 3 пациента в группе EXTREME). Таким образом, 6-ти месячная летальность пациентов в режимах ТРЕх и EXTREME составила 20 и 24% соответственно, а одногодичная летальность составила 42 и 44% соответственно. При этом только восемь смертей в группе ТРЕх и 11 смертей в группе EXTREME в течение всего исследования были расценены как связанные с лечением, чаще всего причинами являлись сепсис или септический шок. Несмотря на то, что исследование не достигло своей основной конечной точки и не выявило статистически значимых различий в общей выживаемости режимов ТРЕх и EXTREME, профиль безопасности ТРЕх отмечен как более благоприятный. Авторы сделали вывод, что ТРЕх является альтернативой стандартному режиму EXTREME в первой линии у пациентов с рецидивирующим или метастатическим ПРГШ [25].

● **Рисунок 1.** Общая выживаемость по методу Каплана – Мейера в исследовании ТРЕх [25]

● **Figure 1.** Kaplan – Meier estimate of overall survival in the ТРЕх study [25]



● **Таблица 2.** Частота развития нежелательных явлений ТРЕх

● **Table 2.** Frequency of adverse events in the ТРЕх study

Группа терапии	ТРЕх (n = 263)			EXTREME (n = 265)		
	3-й степени	4-й степени	5-й степени	3-й степени	4-й степени	5-й степени
Нежелательные явления (НЯ)						
<b>Любые НЯ</b>	<b>193 (73%)</b>	<b>87 (33%)</b>	<b>16 (6%)</b>	<b>231 (87%)</b>	<b>123 (46%)</b>	<b>21 (8%)</b>
<b>Расстройства кроветворения</b>						
Анемия	19 (7%)	2 (1%)	1 (менее 1%)	51 (19%)	2 (1%)	0
Нейтропения	22 (8%)	43 (16%)	0	70 (26%)	60 (23%)	0
Лейкопения	38 (14%)	22 (8%)	0	77 (29%)	23 (9%)	0
Тромбоцитопения	4 (2%)	1 (менее 1%)	1 (менее 1%)	34 (13%)	18 (7%)	0
Фебрильная нейтропения	13 (5%)	8 (3%)	3 (1%)	7 (3%)	8 (3%)	0

- **Таблица 2 (окончание).** Частота развития нежелательных явлений TPExtreme
- **Table 2 (ending).** Frequency of adverse events in the TPExtreme study

Группа терапии	TPEx (n = 263)			EXTREME (n = 265)		
	Нежелательные явления (НЯ)	3-й степени	4-й степени	5-й степени	3-й степени	4-й степени
<b>Нарушения обмена</b>						
Нарушения концентрации магния	25 (10%)	9 (3%)	0	41 (15%)	17 (6%)	0
Нарушения концентрации калия	19 (7%)	6 (2%)	0	46 (17%)	14 (5%)	0
Нарушения концентрации кальция	7 (3%)	8 (3%)	0	12 (5%)	4 (2%)	0
Нарушения концентрации натрия	17 (6%)	2 (1%)	0	28 (11%)	3 (1%)	0
Нарушения концентрации фосфатов	19 (7%)	1 (менее 1%)	0	25 (9%)	3 (1%)	0
Гипергликемия	2 (1%)	0	0	9 (3%)	3 (1%)	0
Анорексия	13 (5%)	0	0	14 (5%)	1 (менее 1%)	0
Снижение гамма-глутаминтрансферазы	11 (4%)	0	0	12 (5%)	4 (2%)	0
Гипоальбуминемия	5 (2%)	0	0	8 (3%)	0	0
Повышение АЛТ	1 (менее 1%)	0	0	0	1 (менее 1%)	0
Повышение АСТ	1 (менее 1%)	0	0	1 (менее 1%)	2 (1%)	0
Повышение уровня креатинина	4 (2%)	4 (2%)	1 (менее 1%)	17 (6%)	4 (2%)	0
<b>Общие расстройства</b>						
Слабость	34 (13%)	1 (менее 1%)	0	47 (18%)	1 (менее 1%)	0
Лихорадка	5 (2%)	0	1 (менее 1%)	2 (1%)	1 (менее 1%)	0
Общее ухудшение физического состояния	7 (3%)	0	1 (менее 1%)	14 (5%)	2 (1%)	0
Аллергическая реакция	3 (1%)	3 (1%)	0	7 (3%)	5 (2%)	1 (менее 1%)
<b>Проявления кожной токсичности</b>						
Угреподобная сыпь	11 (4%)	1 (менее 1%)	0	16 (6%)	1 (менее 1%)	0
Сухость кожи	0	0	0	1 (менее 1%)	0	0
Ладонно-подошвенный синдром	3 (1%)	0	0	4 (2%)	0	0
Алопеция	1 (менее 1%)	1 (менее 1%)	0	0	0	0
<b>Нарушения системы пищеварения</b>						
Мукозиты полости рта	16 (6%)	4 (2%)	0	34 (13%)	1 (менее 1%)	0
Тошнота	10 (4%)	0	0	28 (11%)	0	0
Рвота	9 (3%)	1 (менее 1%)	0	29 (11%)	0	0
Диарея	14 (5%)	0	0	16 (6%)	1 (менее 1%)	0
Запор	0	0	0	1 (менее 1%)	0	0
Дисфагия	9 (3%)	0	0	16 (6%)	0	0
Инфекционные НЯ любого типа	29 (11%)	8 (3%)	5 (2%)	29 (11%)	10 (4%)	7 (3%)
<b>Расстройства слуха</b>						
Шум в ушах	1 (менее 1%)	0	0	3 (1%)	0	0
Нарушение слуха или тугоухость	1 (менее 1%)	0	0	6 (2%)	0	0
<b>Другие нарушения</b>						
Гипотензия	5 (2%)	0	0	6 (2%)	0	0
Периферическая сенсорная нейропатия	1 (менее 1%)	0	0	1 (менее 1%)	0	0
Диспноэ	4 (2%)	2 (1%)	2 (1%)	2 (1%)	1 (менее 1%)	1 (менее 1%)

## ЦЕТУКСИМАБ В СОЧЕТАНИИ С ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИЕЙ ПРИ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОМ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОМ РАКЕ ОРГАНОВ ГОЛОВЫ И ШЕИ

Стандартной схемой ХЛТ при местнораспространенном ПРГШ является введение цисплатина 100 мг/м<sup>2</sup> каждые 3 нед. в процессе ЛТ. Преимущество этого режима ХЛТ по сравнению с только ЛТ установлено метаанализом 63 исследований (10 741 пациент), при этом ОР смерти составило 0,90 (95% ДИ 0,85–0,94;  $p < 0,0001$ ), что соответствует выигрышу 4% в группе ХЛТ при наблюдении 2 и 5 лет [26]. Изучение новых режимов ХЛТ происходило двумя путями: поиск альтернативных препаратов взамен цисплатина для ХЛТ (снижение токсичности без потери эффективности) и введение в режим ХЛТ с цисплатином дополнительных препаратов (увеличение эффективности).

На модели ксенотрансплантата цетуксимаб продемонстрировал синергизм с лучевым воздействием [17]. В связи с этим изучено сочетание лучевой терапии с цетуксимабом при местнораспространенном ПРГШ. В международное рандомизированное исследование были включены 424 пациента с местнораспространенным ПРГШ, стадия III или IV, с измеряемым очагом. Пациенты были рандомизированы на группы только лучевой терапии или лучевой терапии в сочетании с ежедневным приемом цетуксимаба (NCT00004227) [27]. В группе цетуксимаба введение препарата было начато за 1 нед. до начала лучевой терапией в нагрузочной дозе 400 мг/м<sup>2</sup> с последующим еженедельным введением 250 мг/м<sup>2</sup> на весь период лучевой терапии. Исследователи могли выбрать один из трех доступных режимов фракционирования лучевой терапии: традиционный – 70 Гр за 35 фракций по 2 Гр, 5 фракций в неделю в течение 7 нед.; гиперфракционированный – 72,0–76,8 Гр за 60–64 фракций по 1,2 Гр дважды в день, 10 фракций в неделю в течение 6–6,5 нед. или интенсивный режим – 72 Гр в 42 фракциях (32,4 Гр, 1,8 Гр/фракция, 5 фракций в неделю в течение 3,6 нед.) с последующим облучением два раза в день (утро – 21,6 Гр, 1,8 Гр/фракция; 5 фракций в неделю в течение 2,4 нед.; день – 18,0 Гр, 1,5 Гр/фракция; 5 фракций в неделю в течение 2,4 нед.). На непораженные лимфоузлы шеи доза облучения составляла от 50 до 54 Гр, в зависимости от режима фракционирования. На метастатические лимфоузлы была применена такая же доза облучения, как на первичную опухоль. Если планировалась шейная лимфодиссекция, доза на лимфатические узлы шеи была 60 Гр. Первичной конечной точкой была продолжительность локорегионарного контроля болезни. Вторичные конечные точки были ОВ, ВБП, ответ опухоли, безопасность. Средняя продолжительность локорегионарного контроля составила 24,4 мес. при комбинированной терапии и 14,9 мес. только при лучевой терапии ( $p = 0,005$ ). Частота сохранения локорегионарного контроля через 1, 2, 3 года в группе лучевой терапии и цетуксимаба составила 63%, 50% и 47%, тогда как в группе только лучевой терапии – 55%, 41% и 34% соответственно ( $p < 0,01$  для сравнения через 3 года). Медиана наблюдения составила 54,0 мес., медиана ОВ составила 49,0 мес.

среди пациентов, получавших комбинированное лечение, и 29,3 мес. в группе, получавшей только лучевую терапию ( $p = 0,03$ ). Не было выявлено существенных различий в показателях качества жизни. За исключением кожной токсичности, характерной для цетуксимаба, частота тяжелых побочных эффектов была одинаковой в обеих группах лечения. Примечательно, что цетуксимаб не усугубил общие токсические эффекты лучевой терапии области головы и шеи, такие как мукозит, ксеростомия, дисфагия, боль, потеря веса, слабость. Однако было несколько случаев тяжелых кожных реакций в зоне облучения [28].

Одновременное с ЛТ назначение цетуксимаба (400 мг/м<sup>2</sup> за неделю до начала ЛТ, далее по 250 мг/м<sup>2</sup> еженедельно в процессе ЛТ) является альтернативным вариантом по отношению к классической ХЛТ с цисплатином, обеспечивает увеличение общей продолжительности жизни и улучшает локорегионарный контроль в сравнении с ЛТ и не увеличивает токсичность [11].

Результаты исследований, в которых ХЛТ «усиливалась» введением в режим цетуксимаба, не столь однозначны. Рандомизированное исследование III фазы RTOG 0522 ( $n = 891$ ) не выявило преимуществ от добавления цетуксимаба к режиму ХЛТ с цисплатином [29]. В исследовании RTOG-0234 пациенты ( $n = 238$ ) с местнораспространенным ПРГШ получали послеоперационную ХЛТ: 60 Гр, цетуксимаб один раз в неделю + цисплатин 30 мг/м<sup>2</sup> или доцетаксел 15 мг/м<sup>2</sup> один раз в неделю. Двухлетняя ОВ составила 69% для группы цисплатина и 79% для группы доцетаксела, двухлетняя ВБП составила 57% и 66% соответственно. Авторы сделали вывод, что послеоперационная ХЛТ с цетуксимабом переносится с предсказуемой токсичностью. Режим ХЛТ «доцетаксел + цетуксимаб» продемонстрировал преимущество перед режимом «цисплатин + цетуксимаб» [30].

## ИНГИБИТОРЫ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК ИММУННОГО ОТВЕТА ПРИ РЕЦИДИВИРУЮЩЕМ И/ЛИ МЕТАСТАТИЧЕСКОМ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОМ РАКЕ ОРГАНОВ ГОЛОВЫ И ШЕИ

Иммунотерапия онкологических заболеваний сегодня быстро развивается и становится эффективным инструментом для борьбы с различными формами рака, в том числе ПРГШ. Контрольные точки иммунного ответа (immunological checkpoints) – это система ингибиторных механизмов, которые регулируют активацию иммунного ответа, препятствуя запуску аутоиммунных процессов, а также модулируют его, уменьшая вызванные иммунными клетками повреждения в органах и тканях. В последние годы активно изучается феномен «ускользания» опухоли от иммунного ответа. Опухолевые клетки экспрессируют трансмембранный белок PD-L1 (лиганд рецептора программируемой клеточной гибели 1 (programmed cell death 1, PD-1)) [31]. При связывании с рецептором клеточной гибели 1 (PD-1) на цитотоксических лимфоцитах блокирует их цитотоксическую активность. В норме участвует в физиологическом механизме подавления аутоиммунных реакций, экспрессируется на Т- и В-лимфоцитах, НК-клетках,

дендритных клетках, макрофагах, мезенхимальных стволовых клетках. При ПРГШ в 45–80% случаев наблюдается гиперэкспрессия PD-L1 на опухолевых клетках [32, 33].

В течение последнего десятилетия ингибиторы контрольных точек иммунного ответа произвели революцию в лечении ряда онкологических заболеваний. Препараты данной группы являются моноклональными антителами, обладающими способностью ингибировать иммуносупрессивные молекулы CTLA-4 (цитотоксический Т-лимфоцит-ассоциированный белок 4), PD-1 (белок запрограммированной клеточной гибели 1) и PD-L1 (лиганд PD-1).

Исследование CheckMate-141 показало эффективность терапии ниволумабом (моноклональным антителом к PD-1) у пациентов с рефрактерным рецидивным или метастатическим ПРГШ. Ниволумаб увеличил частоту объективного эффекта с 5,8% до 13,3% и достоверно увеличил медиану продолжительности жизни с 5,1 до 7,5 мес. в сравнении со стандартной ХТ по выбору врача (доцетаксел, метотрексат, цетуксимаб) [34].

Пембролизумаб (моноклональное антитело к PD-1) в подобном по дизайну рандомизированном исследовании KEYNOTE-040 (NCT02252042) улучшил результаты лечения в сравнении со стандартной монотерапией, увеличив частоту объективного эффекта с 10,1% до 14,6% и медиану продолжительности жизни с 6,9 до 8,4 мес. [35]. На основании результатов этих исследований оба препарата были зарегистрированы для проведения второй линии системной терапии у больных с рецидивами заболевания или метастатическим процессом в случае прогрессирования после ранее проведенной химиотерапии с включением цисплатина и вошли в клинические рекомендации [35].

KEYNOTE-048 (NCT02358031) представляло собой рандомизированное исследование III фазы, в которое было включено 882 пациента с некурабельным рецидивирующим или метастатическим (диссеминированным) ПРГШ [36]. Участники были стратифицированы по экспрессии PD-L1, статусу p16, статусу ECOG и рандомизированы (1:1:1) в 3 группы: только пембролизумаб (n = 301), пембролизумаб + ХТ (n = 281), цетуксимаб + ХТ (n = 300). Первичными конечными точками были ОВ и ВБП. При монотерапии пембролизумабом и в группе «пембролизумаб + ХТ» пембролизумаб назначался в дозе 200 мг 1 раз в 3 нед. до прогрессирования заболевания, непереносимой токсичности, решения о прекращении терапии врачом или пациентом или завершения 35 циклов, в зависимости от того, что произошло раньше. В группе «цетуксимаб + ХТ» цетуксимаб вводился в нагрузочной дозе 400 мг/м<sup>2</sup>, затем 250 мг/м<sup>2</sup> еженедельно до прогрессирования заболевания, непереносимой токсичности. В группах «пембролизумаб + ХТ» и «цетуксимаб + ХТ» пациенты получали карбоплатин АUC 5 мг/м<sup>2</sup> или цисплатин 100 мг/м<sup>2</sup> и 5-фторурацил 1000 мг/м<sup>2</sup> в день – 4 дня подряд, каждые 3 нед. в течение 6 циклов. В данном исследовании 754 (85%) пациента имели PD-L1 CPS ≥ 1 и 381 (43%) имели PD-L1 CPS ≥ 20. Монотерапия пембролизумабом продемонстрировала преимущество ОВ по сравнению с цетуксимабом + ХТ при PD-L1 CPS ≥ 20, медиана ОВ – 14,9 мес. против 10,7 мес. (ОР 0,61; 95% ДИ 0,46–0,81; p = 0,00034),

при PD-L1 CPS ≥ 1 медиана ОВ – 12,3 мес. против 10,4 мес. (ОР 0,74; 95% ДИ 0,61–0,89; p = 0,00080); медиана ОВ была не хуже медианы ОВ в общей популяции – 11,5 мес. против 10,7, мес. (ОР 0,81; 95% ДИ 0,68–0,97; p = 0,00994). В группе «пембролизумаб + ХТ» был получен выигрыш ОВ по сравнению с цетуксимабом + ХТ в общей популяции, медиана ОВ – 13,0 мес. против 10,7 мес. (ОР 0,71; 95% ДИ 0,59–0,85; p = 0,00008), при CPS ≥ 20 медиана ОВ – 14,7 мес. против 11,0, мес. (ОР 0,62; 95% ДИ 0,46–0,84; p = 0,00082), при CPS ≥ 1 медиана ОВ – 13,6 мес. против 10,6 мес. (ОР 0,64; 95% ДИ 0,53–0,78; p < 0,0001) (рис. 2). Нежелательные явления произошли у 175 (58,3%) из 300 участников, получавших лечение только пембролизумабом, у 264 (95,7%) из 278 в группе «пембролизумаб + ХТ» и 278 (96,9%) из 287 в группе «цетуксимаб + ХТ». Нежелательные явления стали причиной смерти у 25 (8%) участников в группе монотерапии пембролизумабом, у 32 (12%) в группе «пембролизумаб + ХТ» и у 28 (10%) в группе «цетуксимаб + ХТ». Авторы сделали вывод, что пембролизумаб в сочетании с препаратом платины и 5-фторурацилом значительно улучшает ОВ PD-L1 CPS ≥ 20, CPS ≥ 1 или более по сравнению с цетуксимабом + ХТ [36].

В настоящее время, согласно рекомендациям RUSSCO, в первой линии терапии могут использоваться режимы на основе пембролизумаба в сочетании с цитостатиками только при наличии экспрессии PD-L1 (CPS ≥ 1) [11].

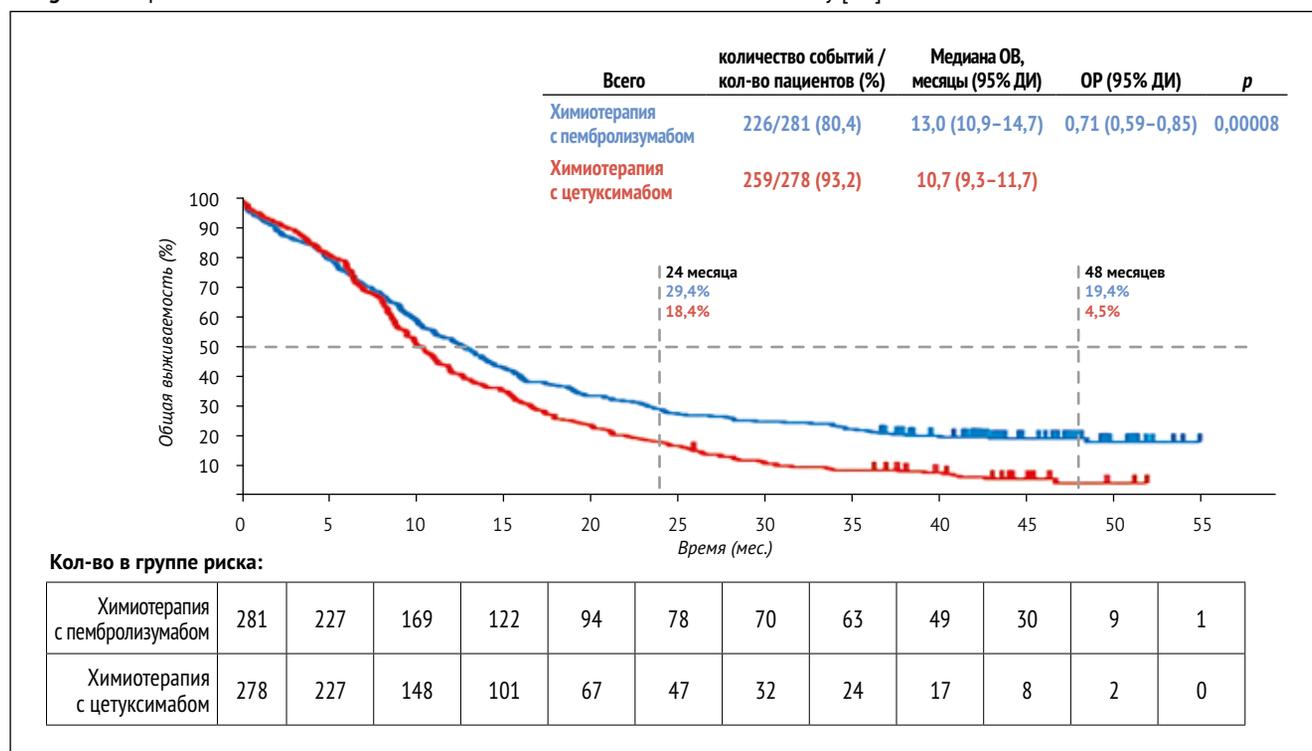
Все более широкое применение ингибиторов контрольных точек в первой линии терапии рецидивного или метастатического ПРГШ потребовало определения оптимальной второй линии терапии после применения иммунных препаратов. Относительно небольшое исследование оценивало эффективность комбинации таксанов ± препараты платины и цетуксимаба после прогрессирования на иммунных препаратах [37]. Из 99 пациентов 63 получили режим «таксан + цетуксимаб» и 36 больных получили тройную комбинацию «таксан + цетуксимаб + препарат платины». У 42% опухоль имела признаки платинорефрактерности, 13 ранее получали таксаны и 24 – цетуксимаб. ЧОО составила 62% (в группе «таксан + цетуксимаб» – 57% и в группе тройной комбинации – 69%), включая 5 полных ответов, частота контроля заболевания – 79%. Медиана ВБП достигла 4,4 мес., медиана ОВ – 7,5 мес. У больных, достигших ПО, его длительность превысила 24 мес. ЧОО у больных, ранее получавших цетуксимаб, составила 50% против 75% среди тех, кому ранее цетуксимаб не назначали. Для получавших/не получавших таксаны ЧОО распределилась следующим образом: 38% против 65%. Авторы сделали вывод о том, что комбинация таксанов и цетуксимаба является высокоэффективной у больных, прогрессирующих на иммунотерапии.

## ОСОБЕННОСТИ СОПРОВОДИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ЦЕТУКСИМАБА

Наиболее значимым видом токсичности цетуксимаба является класс-специфичная кожная токсичность анти-EGFR препаратов: акнеподобная сыпь, сухость кожи, паронихия. Назначение профилактической терапии до

● **Рисунок 2.** Общая выживаемость по методу Каплана – Мейера в исследовании KEYNOTE-048 [36]

● **Figure 2.** Kaplan – Meier estimate of overall survival in the KEYNOTE-048 study [36]



начала терапии цетуксимабом позволяет избежать развития кожной токсичности II–III степени [38]. Данные международных исследований свидетельствуют о пользе медикаментозного профилактического лечения, которое снижает степень выраженности всех проявлений кожной токсичности у пациентов, получающих терапию ингибиторами EGFR по различным показаниям. Профилактика НЯ включает в себя: информирование пациентов о сроках развития и формах кожной токсичности, применение топического кортикостероида (преимущественно гидрокортизон), увлажнение и фотозащита [39]. Вместе с тем исследования демонстрируют, что назначение антибиотиков тетрациклинового ряда уменьшает тяжесть акнеподобной сыпи, что определяет целесообразность их включения в профилактический комплекс. Самый крупномасштабный метаанализ целесообразности применения антибиотиков тетрациклинового ряда с профилактической целью, в котором было проанализировано 13 исследований, был опубликован в 2016 г. [40]. В большинстве проанализированных исследований была показана целесообразность профилактического применения антибиотиков тетрациклинового ряда в комплексе с топической терапией для профилактики акнеподобной сыпи.

Назначение профилактической терапии, включающей доксициклин 100 мг внутрь один раз в день с 1-го дня терапии цетуксимабом, позволяет избежать развития акнеподобной сыпи 2–3-й степени тяжести [38].

Нутритивная поддержка является важнейшим фактором, влияющим на исход заболевания пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи. Пациенты с ПРГШ нуждаются в нутритивной поддержке вследствие

нарушения процессов пережевывания и глотания пищи. Неадекватный прием пищи у онкологических больных встречается часто и, как правило, ассоциирован с существенной потерей массы тела. До 80% пациентов с онкологическими заболеваниями имеют нутритивную недостаточность, которая ухудшает результаты лечения, является важным фактором отказа от активной противоопухолевой терапии, негативно влияет на качество жизни больных и в 20% случаев служит непосредственной причиной смерти. Нутритивная поддержка необходима онкологическим больным не только для поддержания метаболических резервов организма, но и для повышения его устойчивости к лечению (хирургическому, лекарственному, лучевому) [41, 42].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на визуальную локализацию ПРГШ, а также характерные первые симптомы заболевания, более 50% больных на момент установления диагноза не подлежат радикальному хирургическому лечению. Для ПРГШ характерна высокая частота рецидивов, которые развиваются более чем у половины пациентов преимущественно в течение 3 лет после окончания радикального лечения. Для лекарственной терапии ПРГШ используются классические цитостатики (препараты платины, таксаны, 5-фторурацил), ингибитор EGFR цетуксимаб, ингибиторы контрольных точек иммунного ответа (ниволумаб и пембролизумаб). Для назначения анти-EGFR терапии (цетуксимаб) при ПРГШ не требуется проведения дополнительных лабораторных исследований для подтверждения экспрессии EGFR. Добавление цетуксимаба к различным

режимам терапии увеличивает ОВ при метастатическом и/или рецидивирующем ПРГШ, данные терапевтические опции входят в клинические рекомендации. Использование цетуксимаба в сочетании с лучевой терапией при местнораспространенном ПРГШ возможно в качестве альтернативы цисплатину, а также при наличии у пациента риска непереносимости платиносодержащих схем ХЛТ.

Своевременная профилактика и купирование нежелательных явлений, контроль проявлений болезни, мультидисциплинарный подход к пациенту позволяют достичь оптимальных результатов лечения.



Поступила / Received 20.09.2024  
Поступила после рецензирования / Revised 18.10.2024  
Принята в печать / Accepted 12.11.2024

## Список литературы / References

- Каприн АД, Старинский ВВ, Шахзадова АО (ред.). *Состояние онкологической помощи населению России в 2023 году*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2024. 262 с. Режим доступа: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2024/06/sop-2023-elektronnaya-versiya.pdf>.
- Chang CP, Chang SC, Chuang SC, Berthiller J, Ferro G, Matsuo K et al. Age at start of using tobacco on the risk of head and neck cancer: Pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium (INHANCE). *Cancer Epidemiol*. 2019;63:101615. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2019.101615>.
- Fernandes Q, Merhi M, Raza A, Inchakalody VP, Abdelouahab N, Zar Gul AR et al. Role of Epstein–Barr Virus in the Pathogenesis of Head and Neck Cancers and Its potential as an Immunotherapeutic Target. *Front Oncol*. 2018;8:257. <https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00257>.
- Gillison ML, Chaturvedi AK, Anderson WF, Fakhry C. Epidemiology of Human Papillomavirus-Positive Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *J Clin Oncol*. 2015;33(29):3235–3242. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.61.6995>.
- Бычков ВА, Уразова ЛН, Никитина ЕГ, Черемисина ОВ, Чижевская СЮ. Папилломавирусная инфекция и прогрессия опухолей головы и шеи. *Инфекция и иммунитет*. 2014;4(2):162–166. Режим доступа: <https://iimmun.ru/iimm/article/view/167/166>.  
Vyckhov VA, Urazova LN, Nikitina EG, Cheremisina OV, Chizhevskaya SY. Human papillomavirus infection and head and neck cancer progression. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2014;4(2):162–166. (In Russ.) Available at: <https://iimmun.ru/iimm/article/view/167/166>.
- Alfouzan AF. Head and neck cancer pathology: Old world versus new world disease. *Niger J Clin Pract*. 2019;22(1):1-8. [https://doi.org/10.4103/njcp.njcp\\_310\\_18](https://doi.org/10.4103/njcp.njcp_310_18).
- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>.
- Li Y, Hu C. Early Death Incidence and Prediction Among Patients With Hypopharynx Squamous Cell Carcinomas. *Ear Nose Throat J*. 2023;1455613231192282. <https://doi.org/10.1177/01455613231192282>.
- van den Besselaar BN, Sewnaik A, Hoeseini A, Dorr MC, Baatenburg de Jong RJ, Offerman MPJ. Causes and Ways of Death in Patients With Head and Neck Cancer. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2024;150(4):303–310. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2023.4694>.
- Zapata I, Alvarez M, Hidalgo R, Pajares B, Garcia-Anaya MJ, Toledo MD et al. Causes of death in patients with locally advanced head and neck cancer treated with radiotherapy and systemic therapy. *BMC Cancer*. 2019;19(1):1241. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-6427-1>.
- Болотина ЛВ, Владимирова ЛЮ, Деньгина НВ, Кутукова СИ, Новик АВ, Романов ИС. Практические рекомендации по лекарственному лечению опухолей головы и шеи. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1. *Злокачественные опухоли*. 2023;13(3s2):100–119. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-100-119>.  
Bolotina LV, Vladimirova LYu, Dengina NV, Kutukova SI, Novik AV, Romanov IS. Practical recommendations for drug treatment of head and neck tumors. Practical recommendations from RUSSCO, part 1. *Malignant Tumors*. 2023;13(3s2):100–119. (In Russ.) <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-100-119>.
- Pignon JP, le Maître A, Maillard E, Bourhis J; MACH-NC Collaborative Group. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol*. 2009;92(1):4–14. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2009.04.014>.
- León X, Hitt R, Constenla M, Rocca A, Stupp R, Kovács AF 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*. 2005;17(6):418–424. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2005.02.014>.
- Moosmann N, Heinemann V. Cetuximab in the treatment of metastatic colorectal cancer. *Expert Opin Biol Ther*. 2007;7(2):243–256. <https://doi.org/10.1517/14712598.7.2.243>.
- Rubin Grandis J, Melhem MF, Gooding WE, Day R, Holst VA, Wagener MM et al. Levels of TGF- $\alpha$  and EGFR protein in head and neck squamous cell carcinoma and patient survival. *J Natl Cancer Inst*. 1998;90(11):824–832. <https://doi.org/10.1093/jnci/90.11.824>.
- Fan Z, Baselga J, Masui H, Mendelsohn J. Antitumor effect of anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies plus cis-diamminedichloroplatinum on well established A431 cell xenografts. *Cancer Res*. 1993;53(19):4637–4642. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8402640/>.
- Saleh MN, Raisch KP, Stackhouse MA, Grizzle WE, Bonner JA, Mayo MS et al. Combined modality therapy of A431 human epidermoid cancer using anti-EGFR antibody C225 and radiation. *Cancer Biother Radiopharm*. 1999;14(6):451–463. <https://doi.org/10.1089/cbr.1999.14.451>.
- Baselga J, Trigo JM, Bourhis J, Tortochaux J, Cortés-Funes H, Hitt R et al. Phase II multicenter study of the anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody cetuximab in combination with platinum-based chemotherapy in patients with platinum-refractory metastatic and/or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol*. 2005;23(24):5568–5577. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.07.119>.
- Herbst RS, Arquette M, Shin DM, Dicke K, Vokes EE, Azarnia N et al. Phase II multicenter study of the epidermal growth factor receptor antibody cetuximab and cisplatin for recurrent and refractory squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol*. 2005;23(24):5578–5587. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.07.120>.
- Vermorken JB, Trigo J, Hitt R, Koralewski P, Diaz-Rubio E, Rolland F et al. Open-label, uncontrolled, multicenter phase II study to evaluate the efficacy and toxicity of cetuximab as a single agent in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck who failed to respond to platinum-based therapy. *J Clin Oncol*. 2007;25(16):2171–2177. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.06.7447>.
- Specenier PM, Vermorken JB. Targeted therapies in head and neck cancer. *Target Oncol*. 2007;2(2):73–88. <https://doi.org/10.1007/s11523-007-0048-3>.
- Burtess B, Goldwasser MA, Flood W, Mattar B, Forastiere AA; Eastern Cooperative Oncology Group. 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(34):8646–8654. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.02.4646>.
- Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, Remenar E, Kawecki A, Rottey S et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med*. 2008;359(11):1116–1127. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0802656>.
- Guigay J, Fayette J, Dillies AF, Sire C, Kerger JN, Tennevet I et al. Cetuximab, docetaxel, and cisplatin as first-line treatment in patients with recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: a multicenter, phase II GORTEC study. *Ann Oncol*. 2015;26(9):1941–1947. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv268>.
- Guigay J, Aupérin A, Fayette J, Saada-Bouزيد E, Lafond C, Taberna M et al. Cetuximab, docetaxel, and cisplatin versus platinum, fluorouracil, and cetuximab as first-line treatment in patients with recurrent or metastatic head and neck squamous-cell carcinoma (GORTEC 2014-01 TPEXtreme): a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(4):463–475. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30755-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30755-5).
- Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, Designe L. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. *Lancet*. 2007;355(9208):949–955. Available at: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(00\)90011-4/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(00)90011-4/abstract).
- Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Azarnia N, Shin DM, Cohen RB et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med*. 2006;354(6):567–578. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa053422>.
- Budach W, Bölke E, Horney B. Severe cutaneous reaction during radiation therapy with concurrent cetuximab. *N Engl J Med*. 2007;357(5):514–515. <https://doi.org/10.1056/NEJMc071075>.
- Ang KK, Zhang Q, Rosenthal DI, Nguyen-Tan PF, Sherman EJ, Weber RS et al. Randomized phase III trial of concurrent accelerated radiation plus cisplatin with or without cetuximab for stage III to IV head and neck carcinoma: RTOG 0522. *J Clin Oncol*. 2014;32(27):2940–2950. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.53.5633>.
- Harari PM, Harris J, Kies MS, Myers JN, Jordan RC, Gillison ML et al. Postoperative chemoradiotherapy and cetuximab for high-risk squamous

- cell carcinoma of the head and neck: Radiation Therapy Oncology Group RTOG-0234. *J Clin Oncol.* 2014;32(23):2486–2495. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.53.9163>.
31. Topalian SL, Drake CG, Pardoll DM. Immune checkpoint blockade: a common denominator approach to cancer therapy. *Cancer Cell.* 2015;27(4):450–461. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2015.03.001>.
  32. Li J, Jie HB, Lei Y, Gildener-Leapman N, Trivedi S, Green T et al. PD-1/SHP-2 inhibits Tc1/Th1 phenotypic responses and the activation of T cells in the tumor microenvironment. *Cancer Res.* 2015;75(3):508–518. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-14-1215>.
  33. Badoual C, Hans S, Merillon N, Van Ryswick C, Ravel P, Benhamouda N et al. PD-1-expressing tumor-infiltrating T cells are a favorable prognostic biomarker in HPV-associated head and neck cancer. *Cancer Res.* 2013;73(1):128–138. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-12-2606>.
  34. Ferris RL, Blumenschein G Jr, Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra L et al. Nivolumab for recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med.* 2016;375(19):1856–1867. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1602252>.
  35. Cohen EEW, Soulières D, Le Tourneau C, Dinis J, Licitra L, Ahn MJ 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):156–167. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31999-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31999-8).
  36. Harrington KJ, Burtness B, Greil R, Soulières D, Tahara M, de Castro G Jr et al. Pembrolizumab With or Without Chemotherapy in Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Updated Results of the Phase III KEYNOTE-048 Study. *J Clin Oncol.* 2023;41(4):790–802. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.02508>.
  37. Saleh K, Vinches M, Safta I, Guiard E, Marret G, Vion R et al. Taxanes plus cetuximab with or without platinum chemotherapy after progression on immune checkpoint inhibitors in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol.* 2022;40(16 Suppl.):6036. [https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.16\\_suppl.6036](https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.6036).
  38. Королева ИА, Болотина ЛВ, Гладков ОА, Горбунова ВА, Когония ЛМ, Круглова ЛС и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению дерматологических реакций у пациентов, получающих противоопухолевую лекарственную терапию. Практические рекомендации RUSSCO, часть 2. *Злокачественные опухоли.* 2023;13(3s2):108–131. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-2-108-131>.
  39. Koroleva IA, Bolotina LV, Gladkov OA, Gorbunova VA, Kogonia LM, Kruglova LS et al. Practical recommendations for drug treatment of dermatological reactions in patients receiving antitumor drug therapy. Practical recommendations from RUSSCO, part 2. *Malignant Tumors.* 2023;13(3s2):108–131. (In Russ.) <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-2-108-131>.
  40. Kafatos G, Dube S, Burdon P, Demonty G, Flinois A, Leclerc M et al. Management of EGFR Inhibitor-induced Skin Toxicity and Factors Impacting Patients' Adherence to Skin Toxicity Treatment: Health Care Provider and Patient Surveys in European Oncology Centers. *Clin Colorectal Cancer.* 2020;19(2):100–108.e9. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2020.01.001>.
  41. Petrelli F, Borgonovo K, Cabiddu M, Coiro A, Ghilardi M, Lonati V, Barni S. Antibiotic prophylaxis for skin toxicity induced by antiepidermal growth factor receptor agents: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol.* 2016;175(6):1166–1174. <https://doi.org/10.1111/bjd.14756>.
  42. Мудунов АМ, Пак МБ, Вольф ЛЯ. Роль нутритивной поддержки в лечении опухолей головы и шеи: клинический случай. *Опухоли головы и шеи.* 2022;12(3):86–94. <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2022-12-3-86-94>.
  43. Mudunov AM, Pak MB, Wolf LY. The role of nutritional support in treatment of head and neck tumors: clinical case. *Head and Neck Tumors.* 2022;12(3):86–94. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2022-12-3-86-94>.
  44. Сытов АВ, Зузов СА, Кукош МЮ, Лейдерман ИН, Потанов АЛ, Хотеев АЖ. Практические рекомендации по нутритивной поддержке онкологических больных. Практические рекомендации RUSSCO, часть 2. *Злокачественные опухоли.* 2023;13(3s2):132–142. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-2-132-142>.
  45. Sytov AV, Zuzov SA, Kukosh MYu, Leiderman IN, Potapov AL, Khoteev AZH. Practical recommendations for nutritional support for cancer patients. Practical recommendations from RUSSCO, part 2. *Malignant Tumors.* 2023;13(3s2):132–142. (In Russ.) <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-2-132-142>.

#### Вклад авторов:

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

#### Contribution of authors:

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

#### Информация об авторах:

**Королева Ирина Альбертовна**, д.м.н., профессор кафедры клинической медицины последипломного образования, Медицинский университет «Реавиз»; 443001, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 227; korolevaia\_samara@mail.ru

**Копп Михаил Валериевич**, д.м.н., профессор, врач-онколог многопрофильной клиники, Медицинский университет «Реавиз»; 443001, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 227; mvkopp@mail.ru

#### Information about the authors:

**Irina A. Koroleva**, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Clinical Medicine of Postgraduate Education, Medical University "Reaviz"; 227, Chapaevskaya St., Samara, 443001, Russia; korolevaia\_samara@mail.ru

**Mikhail V. Kopp**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Oncologist of the Multidisciplinary Clinic, Medical University "Reaviz"; 227, Chapaevskaya St., Samara, 443001, Russia; mvkopp@mail.ru