

# Первые результаты многоцентрового нерандомизированного проспективного исследования II фазы изучения эффективности и безопасности индукционной терапии пембролизумабом, цисплатином и 5-фторурацилом у пациентов с нерезектабельным плоскоклеточным раком ротоглотки, гортаноглотки и гортани

О.А. Стативко<sup>✉1</sup>, И.А. Покатаев<sup>1</sup>, С.А. Кравцов<sup>1</sup>, Л.Г. Жукова<sup>2</sup>, Д.Л. Строяковский<sup>3</sup>, Э.Р. Сабитов<sup>1</sup>, Е.С. Кузьмина<sup>1</sup>, П.С. Феоктистова<sup>2</sup>, Т.Г. Антонова<sup>1</sup>, М.А. Лядова<sup>1,4</sup>, М.В. Носова<sup>1</sup>, Р.С. Сыдыкова<sup>1</sup>, К.Н. Лисицына<sup>1</sup>, Т.Б. Стрельникова<sup>3</sup>, Г.Р. Ализаде<sup>2</sup>, С.А. Партс<sup>1</sup>, М.М. Долов<sup>5</sup>, А.Х. Тедеева<sup>5</sup>, В.Н. Галкин<sup>1,6</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.С. Юдина» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

<sup>3</sup>ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница №62» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

<sup>4</sup>Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Новокузнецк, Россия;

<sup>5</sup>Московский международный онкологический центр, Москва, Россия;

<sup>6</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

## Аннотация

**Обоснование.** Высокая токсичность стандартного режима индукционной химиотерапии DCF может компрометировать проведение последующей (химио-) лучевой терапии у пациентов с нерезектабельным плоскоклеточным раком головы и шеи, ухудшая их выживаемость.

**Цель.** Изучить эффективность и переносимость индукционной иммунохимиотерапии по схеме пембролизумаб + производное платины + 5-фторурацил у пациентов с местно-распространенным плоскоклеточным раком ротоглотки, гортаноглотки или гортани.

**Материалы и методы.** В проспективное многоцентровое нерандомизированное исследование включались пациенты с PD-L1 – позитивными опухолями III–IVA стадии, ECOG 0–2 и адекватными показателями общего и биохимического анализов крови. После трех циклов индукционной терапии по схеме пембролизумаб + цисплатин + 5-фторурацил пациентам назначалось выполнение II этапа – лучевой или химиолучевой терапии.

**Результаты.** Всего с января 2022 г. включены 120 пациентов. Средний возраст составил 60 (35–75) лет, большинство – мужчины (105; 87,5%). Объективные ответы оценены у 116 из 120 пациентов. Частота объективного ответа на индукционной фазе составила 62,9% (n=73), в том числе 16,4% (n=19) полных ответов. Среднее изменение целевых очагов составило -55% (от -100 до 65%). В настоящее время только 7 пациентам по разным причинам вовремя не начата (химио-) лучевая терапия – из-за прогрессирования заболевания (4 пациента) или отказа от дальнейшего лечения (3 пациента). Среди 95 больных, завершивших лучевую терапию, 94,7% получили дозу облучения  $\geq 66$  Гр. Частота нежелательных явлений 3–4-й степени составила 30,8%, необходимость госпитализации ввиду токсичности – лишь 5%. Летальности, связанной с токсичностью на фоне индукции, не отмечено. Наиболее часто встречалась гематологическая токсичность в виде нейтропении 3–4-й степени у 28 (23,3%) больных. Иммуноопосредованная токсичность отмечалась редко: у 2 (1,7%) больных – кожная сыпь, у 1 (0,8%) – гипотиреоз. Применение высоких доз цисплатина приводило к тенденции к снижению скорости клубочковой фильтрации (среднее снижение составило 10,5% от исходного уровня), хотя ни одному пациенту не потребовался гемодиализ.

**Заключение.** Индукционная терапия пембролизумабом в сочетании с цисплатином и 5-фторурацилом обеспечила значимую частоту объективного ответа и приемлемый профиль безопасности при местно-распространенном плоскоклеточном раке ротоглотки, гортаноглотки и гортани. Это практически не влияло на частоту пропуска последующей лучевой терапии. Для оценки долгосрочной эффективности необходимо дальнейшее наблюдение.

**Ключевые слова:** индукционная химиотерапия, иммунохимиотерапия, нерезектабельный рак головы и шеи, пембролизумаб, распространенный плоскоклеточный рак, рак ротоглотки, рак гортаноглотки, рак гортани

**Для цитирования:** Стативко О.А., Покатаев И.А., Кравцов С.А., Жукова Л.Г., Строяковский Д.Л., Сабитов Э.Р., Кузьмина Е.С., Феоктистова П.С., Антонова Т.Г., Лядова М.А., Носова М.В., Сыдыкова Р.С., Лисицына К.Н., Стрельникова Т.Б., Ализаде Г.Р., Партс С.А., Долов М.М., Тедеева А.Х., Галкин В.Н. Первые результаты многоцентрового нерандомизированного проспективного исследования II фазы изучения эффективности и безопасности индукционной терапии пембролизумабом, цисплатином и 5-фторурацилом у пациентов с нерезектабельным плоскоклеточным раком ротоглотки, гортаноглотки и гортани. Современная Онкология. 2024;26(4):447–453. DOI: 10.26442/18151434.2024.4.203019

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>Стативко Олеся Алексеевна – зав. химиотерапевтическим отд-нием №4, врач-химиотерапевт Центра амбулаторной онкологической помощи СВАО Онкологического центра №1 ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина». E-mail: olesya\_stativko@mail.ru; SPIN-код: 3627-0262

<sup>✉</sup>Olesia A. Stativko – Department Head, Moscow State Budgetary Healthcare Institution "Oncological Center No. 1 of Moscow City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department". E-mail: olesya\_stativko@mail.ru; ORCID: 0009-0002-1084-1551

# First results of a multicenter, non-randomized, prospective phase II study of the efficacy and safety of induction therapy with pembrolizumab, cisplatin, and 5-fluorouracil in patients with unresectable squamous cell carcinoma of the oropharynx, hypopharynx and larynx

Olesia A. Stativko<sup>✉1</sup>, Ilya A. Pokataev<sup>1</sup>, Sergey A. Kravtsov<sup>1</sup>, Liudmila G. Zhukova<sup>2</sup>, Daniil L. Stroyakovskiy<sup>3</sup>, Emil R. Sabitov<sup>1</sup>, Evgeniya S. Kuzmina<sup>1</sup>, Polina S. Feoktistova<sup>2</sup>, Tatiana G. Antonova<sup>1</sup>, Marina A. Lyadova<sup>1,4</sup>, Margarita V. Nosova<sup>1</sup>, Rozana S. Sydykova<sup>1</sup>, Kristina N. Lisitsyna<sup>1</sup>, Tatiana B. Strelnikova<sup>3</sup>, Gulnara R. Alizade<sup>2</sup>, Sergey A. Parts<sup>1</sup>, Magomed M. Dolov<sup>5</sup>, Anna Kh. Tedeeva<sup>5</sup>, Vsevolod N. Galkin<sup>1,6</sup>

<sup>1</sup>Moscow City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Moscow City Oncology Hospital №62, Moscow, Russia;

<sup>4</sup>Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians – Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Novokuznetsk, Russia;

<sup>5</sup>Moscow International Cancer Center, Moscow, Russia;

<sup>6</sup>Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

## Abstract

**Background.** The approved regimen of induction chemotherapy with docetaxel + cisplatin + 5-fluorouracil has high risk of unacceptable toxicity for many patients with advanced head and neck cancer (HNSCC). Toxicity can also compromise the delivery of the following chemoradiation. In order to improve the results of these pts treatment we conducted a prospective multicenter non-randomized phase II study of induction immunochemotherapy followed by (chemo)radiation and here we report first results of objective response rate (ORR), the safety profile of induction therapy and risk of further radiation therapy omission (NCT05551767).

**Materials and methods.** The inclusion criteria were: unresectable stage III–IVA cancer of larynx, oropharynx, hypopharynx, PD-L1-positive (CPS $\geq$ 1) squamous cell cancer, ECOG 0–2. Included pts received 3 cycles of pembrolizumab 200 mg d1+ cisplatin 100 mg/m<sup>2</sup> d1 + 5-fluorouracil 1000 mg/m<sup>2</sup>/day 1–4 d followed by (chemo-) radiation.

**Results.** Since January 2022 a total of 120 pts were included. Median age was 60 (35–75), the majority were male (105; 87.5%). Objective responses were assessed in 116 of 120 pts. ORR on induction phase was 62.9% (n=73), including 16.4% (n=19) of complete responses. Median change of target lesions was –55% (from –100% to 65%). To date, only 7 pts did not start (chemo)radiation in time due to disease progression (4 pts) or refuse of consent (3 pts). Among 95 pts who completed radiation therapy 94.7% received radiation dose  $\geq$ 66Gy. The incidence of grade 3–4 adverse events was 30.8%, in 6 (5%) pts it required hospitalization. No grade 5 adverse events were observed. The most common toxicity was hematological with neutropenia grade 3–4 in 28 (23.3%) pts. There was mild immune-related toxicity: 2 (1.7%) pts had skin rash and 1 (0.8%) – hypothyroidism. The use of high dose of cisplatin resulted in a trend to decline glomerular filtration rate (median decrease was 10.5% from baseline) although none of pts required hemodialysis.

**Conclusion.** Induction therapy with pembrolizumab plus cisplatin and 5-fluorouracil provided meaningful ORR and acceptable safety profile in locally advanced HNSCC. It almost did not influence the following radiation therapy omission rate. Further follow-up is needed to assess long-term efficacy.

**Keywords:** induction chemotherapy, immunochemotherapy, unresectable head and neck cancer, pembrolizumab, advanced squamous cell carcinoma, oropharyngeal cancer, hypopharyngeal cancer, laryngeal cancer

**For citation:** Stativko OA, Pokataev IA, Kravtsov SA, Zhukova LG, Stroyakovskiy DL, Sabitov ER, Kuzmina ES, Feoktistova PS, Antonova TG, Lyadova MA, Nosova MV, Sydykova RS, Lisitsyna KN, Strelnikova TB, Alizade GR, Parts SA, Dolov MM, Tedeeva AKH, Galkin VN. First results of a multicenter, non-randomized, prospective phase II study of the efficacy and safety of induction therapy with pembrolizumab, cisplatin, and 5-fluorouracil in patients with unresectable squamous cell carcinoma of the oropharynx, hypopharynx and larynx. *Journal of Modern Oncology*. 2024;26(4):447–453. DOI: 10.26442/18151434.2024.4.203019

## Информация об авторах / Information about the authors

**Покатаев Илья Анатольевич** – д-р мед. наук, рук. службы химиотерапевтического лечения Онкологического центра №1 ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина». SPIN-код: 7338-9428

**Кравцов Сергей Анатольевич** – д-р мед. наук, зав. отд.-нием опухолей головы и шеи ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина»

**Жукова Людмила Григорьевна** – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, зам. дир. по онкологии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова»

**Строяковский Даниил Львович** – канд. мед. наук, зав. отд.-нием химиотерапии ГБУЗ «МГОб №62»

**Сабитов Эмиль Рамильевич** – врач-онколог, зав. отд.-нием опухолей головы и шеи Центра амбулаторной онкологической помощи ЦАО ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина»

**Кузьмина Евгения Сергеевна** – врач-онколог, химиотерапевт, зав. отд.-нием химиотерапии ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина». SPIN-код: 9668-5733

**Ilya A. Pokataev** – D. Sci. (Med.), Moscow State Budgetary Healthcare Institution "Oncological Center No. 1 of Moscow City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department". ORCID: 0000-0001-9864-3837

**Sergey A. Kravtsov** – D. Sci. (Med.), Moscow State Budgetary Healthcare Institution "Oncological Center No. 1 of Moscow City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department". ORCID: 0000-0002-0681-8976

**Liudmila G. Zhukova** – D. Sci. (Med.), Corr. Memb. RAS, Loginov Moscow Clinical Scientific Center. ORCID: 0000-0003-4848-6938

**Daniil L. Stroyakovskiy** – Cand. Sci. (Med.), Moscow City Oncology Hospital №62. ORCID: 0000-0003-1973-1092

**Emil R. Sabitov** – Department Head, Moscow State Budgetary Healthcare Institution "Oncological Center No. 1 of Moscow City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department". ORCID: 0009-0009-5110-2457

**Evgeniya S. Kuzmina** – Department Head, Moscow State Budgetary Healthcare Institution "Oncological Center No. 1 of Moscow City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department". ORCID: 0009-0007-2856-5176

## Введение

Несмотря на применение комплексного подхода, результаты лечения местно-распространенного рака ротоглотки, гортаноглотки и гортани остаются неудовлетворительными [1]. При невозможности выполнения радикального хирургического лечения диапазон выбора опций терапии ограничивается сочетанием лучевой (ЛТ) и лекарственной терапии. Хотя стандартом лечения нерезектабельного процесса является одновременная химиолучевая терапия (ХЛТ) с использованием цисплатина в дозе 100 мг/м<sup>2</sup> каждые 3 нед [2], реальная клиническая практика указывает на то, что лишь небольшая доля пациентов начинают, и еще меньшая доля – успешно заканчивают необходимый объем данного лечения [3, 4]. В итоге лечение пациентов часто начинается с этапа индукционной химиотерапии (ХТ) с последующей (химио-) ЛТ при отсутствии прогрессирования [5].

Стандартный режим индукционной ХТ включает комбинацию доцетаксела, цисплатина и 4-суточной инфузии 5-фторурацила (режим DCF). Известная высокая токсичность схемы DCF потребовала разработки режима системной терапии, не уступающего в эффективности, но обладающего меньшей токсичностью. Мы инициировали проспективное многоцентровое нерандомизированное исследование, **цель** которого – изучить эффективность и переносимость индукционной иммунохимиотерапии (ИХТ) по схеме пембролизумаб + производное платины + 5-фторурацил у пациентов с местно-распространенным плоскоклеточным раком ротоглотки, гортаноглотки или гортани. В настоящей работе впервые представлены результаты непосредственной эффективности этого режима лечения, а также данные по безопасности и риску невыполнения в полном объеме последующей радикальной (химио-) ЛТ.

## Материалы и методы

### Пациенты и протокол лечения

В проспективное многоцентровое исследование включались пациенты, соответствовавшие следующим критериям включения:

- плоскоклеточный рак ротоглотки (p16+: T0-3N3, T4N0-3, p16-: T3-4aN0-1, T1-4aN2-3), гортаноглотки (T2-3N0-3, T1N+, T4aN0-3), гортани III-IVA (T1-2N2-3, T3N2-3, T4aN0-3) стадии (TNM8);
- морфологическая верификация опухоли;
- CPS>1;
- ECOG 0-2;
- возраст старше 18 лет;
- информированное согласие пациентов на участие в исследовании.

В данном исследовании принимали участие три клиники г. Москвы, рутинно оказывающие медицинскую помощь пациентам с карциномами головы и шеи: ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина», ГБУЗ «МГОБ №62», ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова».

В рамках исследования не подразумевалась рандомизация, и все подходящие под критерии включения пациенты получали 3 курса индукционной ИХТ в режиме пембролизумаб 200 мг в 1-й день + цисплатин 100 мг/м<sup>2</sup> (карбоплатин AUC5 при противопоказаниях с цисплатином) в 1-й день + 5-фторурацил 1000 мг/м<sup>2</sup>/сут 1–4-й дни, цикл 21 день. Изначальный дизайн исследования предполагал дозу цисплатина 75 мг/м<sup>2</sup>. В последующем, имея первые данные о безопасности лечения, протокол исследования изменялся и предусматривал дозу цисплатина 100 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 1 раз в 3 нед.

После 3 курсов пациентам проводилось контрольное обследование в объеме компьютерной томографии (КТ) органов головы и шеи, грудной полости с внутривенным контрастным

## Информация об авторах / Information about the authors

**Феоктистова Полина Сергеевна** – канд. мед. наук, зав. химиотерапевтическим отд-нием №1 ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». SPIN-код: 9638-4788; Author ID: 654495

**Антонова Татьяна Галаятдиновна** – врач-онколог, зав. дневным стационаром противоопухолевой и лекарственной терапии Онкологического центра №1 ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина»

**Лядова Марина Александровна** – канд. мед. наук, зав. химиотерапевтическим отд-нием №1 ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина», ассистент каф. онкологии НГИУВ – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО. SPIN-код: 8220-2854

**Носова Маргарита Владимировна** – врач-онколог, химиотерапевт ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина».

**Сыдыкова Розана Саматовна** – врач-онколог, химиотерапевт ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина»

**Лисицына Кристина Николаевна** – врач-онколог, химиотерапевт ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина»

**Стрельникова Татьяна Борисовна** – врач-онколог отд-ния химиотерапии ГБУЗ «МГОБ №62»

**Ализаде Гулнара Рашид-кызы** – врач-онколог отд-ния опухолей головы и шеи ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова»

**Партс Сергей Адольфович** – канд. мед. наук, зам. глав. врача по онкологии ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина». SPIN-код: 1350-6713

**Долов Магомед Мустапович** – врач-радиотерапевт отд-ния радиотерапии ММОЦ

**Тедеева Анна Хасановна** – врач-радиотерапевт, зав. отд-нием радиотерапии ММОЦ

**Галкин Всеволод Николаевич** – д-р мед. наук, проф., глав. врач ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина», каф. онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

**Polina S. Feoktistova** – Cand. Sci. (Med.), Loginov Moscow Clinical Scientific Center. ORCID: 0000-0002-0340-7119

**Tatiana G. Antonova** – Department Head, Moscow State Budgetary Healthcare Institution «Oncological Center No. 1 of Moscow City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department». ORCID: 0009-0007-6646-7454

**Marina A. Lyadova** – Cand. Sci. (Med.), Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians – Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow State Budgetary Healthcare Institution «Oncological Center No. 1 of Moscow City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department». ORCID: 0000-0002-9558-5579

**Margarita V. Nosova** – oncologist, Moscow State Budgetary Healthcare Institution «Oncological Center No. 1 of Moscow City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department». ORCID: 0009-0003-0622-2528

**Rozana S. Sydykova** – oncologist, Moscow State Budgetary Healthcare Institution «Oncological Center No. 1 of Moscow City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department». ORCID: 0000-0002-5569-3655

**Kristina N. Lisitsyna** – oncologist, Moscow State Budgetary Healthcare Institution «Oncological Center No. 1 of Moscow City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department». ORCID: 0009-0002-6817-4907

**Tatiana B. Strelnikova** – oncologist, Moscow City Oncology Hospital №62

**Gulnara R. Alizade** – oncologist, Loginov Moscow Clinical Scientific Center

**Sergey A. Parts** – Cand. Sci. (Med.), Moscow State Budgetary Healthcare Institution «Oncological Center No. 1 of Moscow City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department». ORCID: 0009-0003-9954-4584

**Magomed M. Dolov** – radiotherapist, Moscow International Cancer Center. ORCID: 0009-0004-5039-7875

**Anna Kh. Tedeeva** – Department Head, Moscow International Cancer Center

**Vsevolod N. Galkin** – D. Sci. (Med.), Prof., Moscow State Budgetary Healthcare Institution "Moscow City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department", Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0002-6619-6179

Рис. 1. Диаграмма стандарта CONSORT распределения пациентов, включенных в исследование.

Fig. 1. CONSORT standard chart of the distribution of patients included in the study.

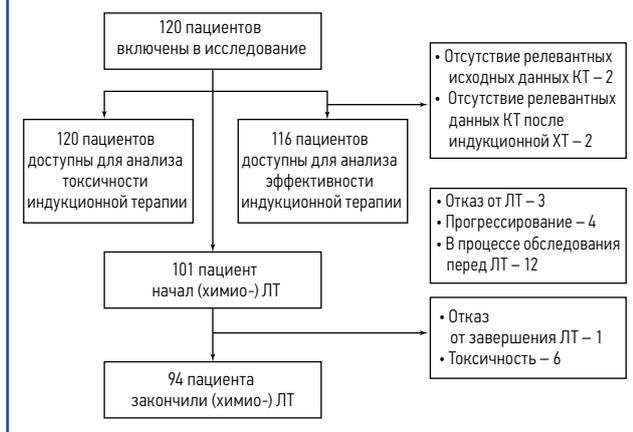
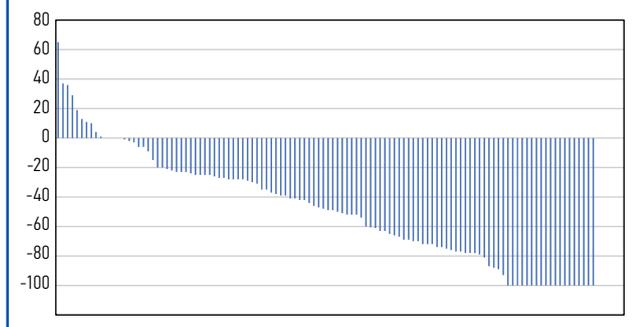


Рис. 2. Гистограмма глубины эффектов на фоне индукционной ИХТ (указан процент изменения суммы измеряемых очагов в сравнении с исходной рентгенологической оценкой).

Fig. 2. Histogram of the depth of effects during induction CT (the percentage change in the sum of the measured foci in comparison with the initial radiological assessment is provided).



усилением, а также ультразвуковое исследование шейных лимфатических узлов с целью оценки эффективности терапии. Пациенты с отсутствием прогрессирования после 3 курсов индукционной терапии получили курс (химио-) ЛТ по радикальной программе. Пациенты с прогрессированием после индукционной ИХТ получали необходимое лечение в соответствии со стандартными принципами лечения (ХЛТ, операция либо паллиативное лекарственное лечение).

### Статистический анализ

Статистическая гипотеза основывалась на первичной конечной точке – выживаемости без прогрессирования заболевания, которая рассчитывалась от момента первого курса индукционной терапии до прогрессирования или смерти от любой причины. Медиана времени до прогрессирования по историческим данным – 30 мес [6]. При ошибке первого рода 5% и мощности исследования 80% и ожидаемом снижении относительного риска прогрессирования до 0,5 запланирован набор 120 пациентов в группу.

Анализ непосредственной эффективности индукционной терапии проводился с использованием критериев RECIST 1.1 при сопоставлении данных КТ после трех курсов лечения и данных КТ, выполненной до начала лечения. Оценка глубины эффекта проводилась по формуле: (сумма диаметров измеряемых очагов после трех курсов - сумма исходных диаметров измеряемых очагов)/сумма исходных диаметров измеряемых очагов × 100%.

Анализ токсичности проводился по критериям CTC AE v. 5. Анализ скорости клубочковой фильтрации в динамике для оценки функции почек – по формуле СКД-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) от 2021 г. [7].

Таблица 1. Характеристика пациентов в исследовании  
Table 1. Characteristics of the study patients

Параметры	Группа пембролизумаб + PF (n=120)
Мужчины, абс. (%)	105 (87,5)
Возраст, лет	
Медиана (мин-макс)	60 (35–75)
Локализация первичной опухоли, абс. (%)	
Гортаноглотка	21 (17,5)
Гортань	12 (10)
Ротоглотка	87 (72,5)
Стадия Т, абс. (%)	
T1-2	27 (22,5)
T3-4	93 (77,5)
Стадия N, абс. (%)	
N0-1	41 (34,2)
N2-N3	79 (65,8)
Статус ECOG, абс. (%)	
0	19 (15,8)
1	89 (74,2)
2	12 (10)
Уровень CPS, абс. (%)	
1–19	87 (72,5)
≥20	33 (27,5)
Установленная перед началом лечения гастростома, абс. (%)	3 (2,5)
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	
Медиана (мин-макс)	24,8 (16,3–43,4)

### Одобрение исследования и спонсорская поддержка

Исследование выполнено при финансовой поддержке АНО «Московский центр инновационных технологий в здравоохранении» (грантовое соглашение № 2112-10/22).

Исследование одобрено на проблемной комиссии и медицинском совете по онкологии и пластической хирургии Института кластерной онкологии им. проф. Л.Л. Левшина ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), а также локальным этическим комитетом ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина». Исследование зарегистрировано на портале clinicaltrials.gov (номер NCT05551767).

### Результаты

В период с апреля 2022 г. в проспективную когорту исследования, получавшую комбинацию пембролизумаба в сочетании с ХТ производным платины и фторурацилом (пембролизумаб + PF), включены 120 пациентов (рис. 1). Характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Большинство пациентов имели местно-распространенный рак ротоглотки (72,5%), на рак гортани пришлось 10% пациентов. Удовлетворительное состояние (ECOG 0-1) на момент начала индукционной терапии имели 108 (90%) пациентов, в остальных 12 (10%) случаях состояние пациентов оценивалось как средняя степень тяжести (ECOG 2). У 3 (2,5%) пациентов питание осуществлялось через гастростому. Оцениваемая когорта пациентов имела исходно крайне значительную распространенность опухолевого процесса: статус T3-T4 выявлен в 93 (77,5%) случаях, статус N2-3 – в 79 (65,8%) случаях.

В табл. 2 представлены данные непосредственной эффективности индукционной ИХТ. Эффективность оценена у 116 пациентов из 120 включенных. При оценке после трех курсов терапии 19 (16,4%) пациентов имели полный эффект лечения и 54 (46,6%) – частичный эффект согласно критериям RECIST 1.1. Суммарно 73 (62,9%) пациента имели объективный эффект после индукционной ИХТ. Медиана глубины

объективных эффектов составила -55% и варьировала от -100%, что соответствует полному рентгенологическому эффекту, до +65%, что соответствует прогрессированию заболевания (рис. 2).

Общая частота нежелательных явлений 3–4-й степени режима пембролизумаб + PF составила 30,8% (37 пациентов). Летальных случаев не отмечено. В 6 (5%) случаях потребовалась госпитализация по поводу нежелательных явлений. Самым частым вариантом нежелательных явлений 3–4-й степени оказалась нейтропения, выявленная у 28 (23,3%) пациентов. Доля фебрильной нейтропении составила 1,7% (2 случая). На фоне более высокой дозы цисплатина отмечена тенденция к снижению скорости клубочковой фильтрации: медиана снижения составила 10,5% (от -82,4 до 44,9%). Во всех случаях снижение функции почек не привело к необходимости проведения гемодиализа. Доля пациентов, не завершивших три запланированных курса индукционной терапии, составила 5% (6 пациентов).

Нами проанализирован II этап лечения. Число пациентов, получивших II этап, а также варианты режимов лечения представлены в табл. 3. К настоящему моменту времени 101 (84,2%) пациент получил или получает курс ЛТ или ХЛТ. Следует отметить, что среди 19 пациентов, не начавших курс ЛТ/ХЛТ, 12 пациентов к моменту анализа просто не успели начать запланированный курс ХЛТ (см. рис. 1). Только 7 пациентов не получили запланированный курс ЛТ/ХЛТ в связи с прогрессированием (4 пациента) или отказом от продолжения лечения (3 пациента). Всего 94 (93,1%) пациента, которые начали ЛТ/ХЛТ, завершили полный курс ЛТ, получив суммарную очаговую дозу более 66 Гр.

## Обсуждение

Стандартное лечение пациентов с местно-распространенными плоскоклеточными карциномами органов головы и шеи включает применение одновременной ХЛТ с дозой цисплатина 100 мг/м<sup>2</sup> [2]. В клинической практике факторы, связанные с распространенностью заболевания, включая массивный опухолевый процесс, распад опухоли, алиментарную недостаточность, ограничивают применение данного метода лечения. Ранее несколько рандомизированных исследований представили противоречивые данные по целесообразности использования индукционной ХТ в режиме DCF у пациентов с распространенными плоскоклеточными карциномами органов головы и шеи в сравнении с ХЛТ с дозой цисплатина 100 мг/м<sup>2</sup> [8–13]. В итоге опция индукционной терапии с последующей ЛТ в клинических рекомендациях рассматривается как альтернативная [2, 5]. Тем не менее противопоказания к интенсивной одновременной ХЛТ склоняют клиницистов к использованию индукционной ХТ с последующим использованием ЛТ со сниженными дозами цитостатиков или вообще без радиосенсибилизаторов [14].

Режим DCF с использованием полных доз цисплатина, доцетаксела и 5-фторурацила имеет высокую токсичность, которая приводит к летальности около 6% [15]. Кроме того, токсичность данного режима может не только не способствовать, но даже ограничивать полноценное использование последующей ХЛТ [16]. Эти обстоятельства не позволяют использовать режим DCF для ряда пациентов, имеющих сопутствующие заболевания или осложнения опухолевого процесса. Ранее предпринимались различные попытки модификации индукционной ХТ, например, замена одного цитостатика на цетуксимаб, использование более низких или сплитированных доз препаратов [17–19]. Однако эти режимы либо не достигли поставленных целей, либо продолжают свое клиническое изучение [20].

Комбинация пембролизумаб + PF является стандартом терапии рецидивирующего и метастатического плоскоклеточного рака органов головы и шеи в случае положительной экспрессии PD-L1 в опухоли [2, 5]. Настоящее многоцентровое проспективное исследование II фазы поставило целью изучить эффективность и безопасность данной комбинации у пациентов в рамках индукционной терапии. Для минимизации

Критерии эффективности	Результат (n=116)
<i>Объективные эффекты, абс. (%)</i>	
Полный эффект	19 (16,4)
Частичный эффект	54 (46,6)
Объективный эффект (полный и частичный)	73 (62,9)
Стабилизация	36 (31,0)
Прогрессирование	4 (3,4)
<i>Глубина изменения размеров измеряемых по RECIST 1.1 очагов, %</i>	
Медиана (мин-макс)	-55 (от -100 до 65)

Показатели	Группа пембролизумаб + PF (n=120), абс. (%)
Начат II этап (ЛТ)	101 (84,2)
Число пациентов, получивших ЛТ без радиосенсибилизатора	11/101 (10,9)
Радиосенсибилизатор	
Цисплатин	16/90 (17,8)
Карбоплатин	74/90 (82,2)
Выполнение всего объема ЛТ	94/101 (93,1)

гетерогенности исследуемой популяции мы остановились на нерезектабельных плоскоклеточных карциномах ротоглотки, гортаноглотки или гортани III–IVa стадии, сделав правку на статус p16 при определении стадии рака ротоглотки. В рамках первого анализа эффективности мы получили частоту объективных эффектов на этапе индукционной терапии, равную 62,9%, включая 16,4% полных эффектов. Для сравнения в исследовании TAx 324, изучавшем режим DCF и PF (производное платины с 5-фторурацилом без доцетаксела), частота объективных эффектов составила 72 и 64% соответственно, частота полных эффектов – 17 и 15% соответственно [13]. В исследовании TAx 323 с аналогичным дизайном частота объективных эффектов составила 68 и 54% соответственно, а частота полных эффектов – 8,5 и 6,6% соответственно [21]. На основании этих данных мы можем сделать вывод о том, что частота эффектов в нашем исследовании сопоставима с режимом DCF. Длительность эффектов и время без прогрессирования в настоящее время не анализировались ввиду недостаточной длительности наблюдения и малого числа событий. Однако опубликованные данные указывают, что длительность эффекта режима, включающего иммунотерапию, превосходит таковую при использовании режимов с использованием только цитостатиков и/или таргетной терапии [22].

Попытки внедрить иммунотерапию в алгоритмы лечения местно-распространенного рака органов головы и шеи предпринимались и ранее. Например, в крупном исследовании III фазы KEYNOTE-412 использование пембролизумаба во время ХЛТ не улучшило отдаленные результаты лечения [23]. В то же время при других злокачественных опухолях, например немелкоклеточном раке легкого, короткий курс неоадьювантной ИХТ продемонстрировал обнадеживающие результаты и недавно стал стандартом лечения пациентов даже при IIb стадии [24]. Многие коллективы специалистов видят перспективы у подобного подхода при плоскоклеточном раке головы и шеи, и ряд продолжающихся проспективных исследований тестирует эту гипотезу. В текущем году небольшое исследование из Китая представило многообещающие результаты неоадьювантной терапии камрелизумабом в сочетании с ХТ у пациентов с резектабельным раком органов головы и шеи, отметив частоту объективных эффектов 89,6% после четырех курсов [25]. В двух исследованиях ранних фаз

(NCT03114280 и NCT02997332) тестируется добавление иммунотерапии дурвалумабом или пембролизумабом к режиму DCF. В одном исследовании II фазы оценивается эффективность индукционной терапии комбинацией карбоплатина, паклитаксела и ниволумаба (NCT03342911).

В настоящий момент мы получили одни из первых данных по эффективности индукционной ИХТ при распространенных плоскоклеточных карциномах ротоглотки, гортани или гортаноглотки. С одной стороны, они продемонстрировали приемлемую непосредственную эффективность, с другой – удовлетворительную переносимость лечения. Как следствие, минимальное число пациентов не получили последующую радикальную (химио-) ЛТ. Из тех пациентов, которые закончили всю программу лечения, 94,7% пациентов получили необходимую радикальную дозу ЛТ на опухолевые очаги. Мы считаем, что эффективная и малотоксичная индукционная терапия позволяет пациентам лучше подготовиться к радикальной ЛТ за счет уменьшения опухолевой массы, нивелирования осложненных опухолевого процесса и улучшения питания.

Недостатком настоящей работы является незрелость данных для анализа отдаленных результатов лечения и отсутствия рандомизации. Созревание данных для анализа отдаленных результатов и сопоставление результатов с историческими данными по эффективности стандартных в настоящее время методик лечения в будущем позволят судить о потенциальной применимости индукционной ИХТ в рутинной клинической практике лечения пациентов с нерезектабельными карциномами головы и шеи.

## Заключение

Исследуемый режим индукционной терапии местно-распространенного плоскоклеточного рака ротоглотки, гортани и гортаноглотки – пембролизумаб + PF продемонстрировал выгодный профиль безопасности и высокую непосредственную эффективность. Использование данного режима не снизило долю пациентов, получивших адекватный объем индукционной ЛТ/ХЛТ. Дальнейшее наблюдение позволит оценить отдаленные результаты данного подхода.

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Соответствие принципам этики.** Исследование одобрено на проблемной комиссии и медицинском совете по онкологии и пластической хирургии Института кластерной онкологии им. проф. Л.Л. Левшина ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), а также локальным этическим комитетом ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина». Исследование зарегистрировано на портале [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) (номер NCT05551767). Одобрение и процедуру проведения протокола получили по принципам Хельсинкской декларации.

**Compliance with the ethics principles.** The study was approved by the Problem Commission and the Medical Council for Oncology and Plastic Surgery of the L.L. Levshin Institute of Cluster Oncology of the Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), as well as the local ethics committee of the Moscow City Hospital named after S.S. Yudin. The study is registered on the [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) portal (number NCT05551767). Approval and protocol procedure was obtained according to the principles of the Declaration of Helsinki.

**Информированное согласие на публикацию.** Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

**Consent for publication.** Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

**Источник финансирования.** Исследование выполнено при финансовой поддержке АНО «Московский центр инновационных технологий в здравоохранении» (грантовое соглашение № 2112-10/22).

**Funding source.** The study was carried out with the financial support of the Moscow Center for Healthcare Innovations (grant agreement No. 2112-10/22).

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Каприн А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022 [Kaprin AD. Zlokachestvennyye novoobrazovaniia v Rossii v 2021 godu (zabolevaiemost' i smertnost'). Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU "NIMITS radiologii" Minzdrava Rossii, 2022 (in Russian)].
- Болотина Л.В., Владимирова Л.Ю., Денгыгина Н.В. Практические рекомендации по лекарственному лечению опухолей головы и шеи. *Злокачественные опухоли*. 2022;12(3s2-1):94-112 [Bolotina LV, Vladimirova Llu, Dengina NV. Prakticheskie rekomendatsii po lekarstvennomu lecheniiu opukholei golovy i shei. *Zlokachestvennyye Opukholi*. 2022;12(3s2-1):94-112 (in Russian)].
- Ho KF, Swindell R, Brammer CV. Dose intensity comparison between weekly and 3-weekly Cisplatin delivered concurrently with radical radiotherapy for head and neck cancer: A retrospective comparison from New Cross Hospital, Wolverhampton, UK. *Acta Oncologica*. 2008;47(8):1513-8.
- Strojan P, Vermorken JB, Beitler JJ, et al. Cumulative cisplatin dose in concurrent chemoradiotherapy for head and neck cancer: A systematic review. *Head Neck*. 2016;38(Suppl. 1):E2151-8. DOI:10.1002/hed.24026
- Machiels JP, René Leemans C, Golusinski W, et al.; EHNS Executive Board; ESMO Guidelines Committee; ESTRO Executive Board. Squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx, oropharynx and hypopharynx: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2020;31(11):1462-75. DOI:10.1016/j.annonc.2020.07.011
- Ghi MG, Paccagnella A, Ferrari D, et al. Induction TPF followed by concomitant treatment versus concomitant treatment alone in locally advanced head and neck cancer. A phase II-III trial. *Ann Oncol*. 2017;28(9):2206-12.
- Kramer HJ, Jaar BJ, Choi MJ, et al. An Endorsement of the Removal of Race From GFR Estimation Equations: A Position Statement From the National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. *Am J Kidney Dis*. 2022;80(6):691-6.
- Domenge C, Hill C, Lefebvre JL, et al. Randomized trial of neoadjuvant chemotherapy in oropharyngeal carcinoma. *Br J Cancer*. 2000;83(12):1594-8.
- Hitt R, López-Pousa A, Martínez-Trufero J, et al. Phase III Study Comparing Cisplatin Plus Fluorouracil to Paclitaxel, Cisplatin, and Fluorouracil Induction Chemotherapy Followed by Chemoradiotherapy in Locally Advanced Head and Neck Cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23(34):8636-45.
- Iocca O, Farcomeni A, Di Rocco A, et al. Locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: A systematic review and Bayesian network meta-analysis of the currently available treatment options. *Oral Oncol*. 2018;80:40-51.
- Lorch JH, Goloubeva O, Haddad RI, et al. Induction chemotherapy with cisplatin and fluorouracil alone or in combination with docetaxel in locally advanced squamous-cell cancer of the head and neck: long-term results of the TAX 324 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2011;12(2):153-9.
- Paccagnella A, Orlando A, Marchiori C, et al. Phase III Trial of Initial Chemotherapy in Stage III or IV Head and Neck Cancers: a Study by the Gruppo di Studio sui Tumori della Testa e del Collo. *JNCI J Nat Cancer Inst*. 1994;86(4):265-72.
- Posner MR, Herschock DM, Blajman CR, et al. Cisplatin and Fluorouracil Alone or with Docetaxel in Head and Neck Cancer. *New Engl J Med*. 2007;357(17):1705-15.

14. Ferrari D, Ghi MG, Franzese C, et al. The Slippery Role of Induction Chemotherapy in Head and Neck Cancer: Myth and Reality. *Front Oncol.* 2020;10:7. DOI:10.3389/fonc.2020.00007
15. Bernadach M, Lapeyre M, Dillies AF, et al. Predictive factors of toxicity of TPF induction chemotherapy for locally advanced head and neck cancers. *BMC Cancer.* 2021;21(1):360.
16. Ko EC, Genden EM, Misiukiewicz K, et al. Toxicity profile and clinical outcomes in locally advanced head and neck cancer patients treated with induction chemotherapy prior to concurrent chemoradiation. *Oncol Rep.* 2012;27(2):467-74. DOI:10.3892/or.2011.1512
17. Fayette J, Fontaine-Delaruelle C, Ambrun A, et al. Neoadjuvant modified TPF (docetaxel, cisplatin, fluorouracil) for patients unfit to standard TPF in locally advanced head and neck squamous cell carcinoma: a study of 48 patients. *Oncotarget.* 2016;7(24):37297-304.
18. Inhestern J, Schmalenberg H, Dietz A, et al. A two-arm multicenter phase II trial of one cycle chemoselection split-dose docetaxel, cisplatin and 5-fluorouracil (TPF) induction chemotherapy before two cycles of split TPF followed by curative surgery combined with postoperative radiotherapy in patients with locally advanced oral and oropharyngeal squamous cell cancer (TISOC-1). *Ann Oncol.* 2017;28(8):1917-22. DOI:10.1093/annonc/mdx20
19. Lee KW, Koh Y, Kim SB, et al. A Randomized, Multicenter, Phase II Study of Cetuximab With Docetaxel and Cisplatin as Induction Chemotherapy in Unresectable, Locally Advanced Head and Neck Cancer. *Oncologist.* 2015;20(10):1119-20.
20. Dietz A, Wichmann G, Flentje M, et al. Final results of the randomized phase II DeLOS-II trial: Induction chemotherapy (IC) followed by radiotherapy (R) vs. cetuximab (E) plus IC and R for functional larynx preservation in resectable laryngeal and hypopharyngeal cancer (LHSCC). *J Clin Oncol.* 2016;34(Suppl. 15):6025. DOI:10.1200/JCO.2016.34.15\_suppl.6025
21. Vermorken JB, Remenar E, van Herpen C, et al.; EORTC 24971/TAX 323 Study Group. Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer. *N Engl J Med.* 2007;357(17):1695-704. DOI:10.1056/NEJMoa071028
22. Harrington KJ, Burtness D, Greil R, et al. Pembrolizumab With or Without Chemotherapy in Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Updated Results of the Phase III KEYNOTE-048 Study. *J Clin Oncol.* 2023;41(4):790-802.
23. Machiels JP, Tao Y, Licitra L, et al. Pembrolizumab plus concurrent chemoradiotherapy versus placebo plus concurrent chemoradiotherapy in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-412): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2024;25(5):572-87.
24. Spicer JD, Garassino MC, Wakelee H, et al. Neoadjuvant pembrolizumab plus chemotherapy followed by adjuvant pembrolizumab compared with neoadjuvant chemotherapy alone in patients with early-stage non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-671): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2024;404(10459):1240-52.
25. Wu D, Li Y, Xu P, et al. Neoadjuvant chemo-immunotherapy with camrelizumab plus nab-paclitaxel and cisplatin in resectable locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: a pilot phase II trial. *Nat Commun.* 2024;15(1):2177.

Статья поступила в редакцию / The article received: 14.10.2024

Статья принята к печати / The article accepted for publication: 07.12.2024



OMNIDOCTOR.RU