

# Комбинированная иммунотаргетная терапия ниволумабом и цетуксимабом: новые возможности в лечении плоскоклеточного рака головы и шеи

А. М. Мудунов<sup>1,2</sup>, А. В. Игнатова<sup>2,3</sup>, А. С. Морозова<sup>4</sup>, С. О. Подвизников<sup>2</sup>, Ю. В. Алымов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

<sup>2</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6;

<sup>4</sup>АО «Группа компаний «Медси», Клиническая больница в Отрадном № 1; Россия, Московская обл., Красногорский район, Пятницкое шоссе, 6-й км

**Контакты:** Анастасия Валерьевна Игнатова [annasurge@gmail.com](mailto:annasurge@gmail.com)

Плоскоклеточный рак головы и шеи (ПРГШ) – наиболее распространенное злокачественное новообразование головы и шеи и одна из самых частых причин летальных исходов среди других онкологических заболеваний. Более чем у 50 % пациентов после лечения развиваются рецидивы.

Цетуксимаб известен как первый таргетный препарат при ПРГШ, который применяется в качестве альтернативы при непереносимости препаратов платины и обладает способностью индуцировать иммунный противоопухолевый ответ. Ниволумаб – ингибитор контрольных точек иммунного ответа, моноклональное антитело к рецептору PD-1. По данным исследования CheckMate-141, применение ниволумаба значительно улучшает общую выживаемость у пациентов с рефрактерным рецидивным или метастатическим ПРГШ по сравнению со стандартной химиотерапией. Согласно промежуточным результатам II фазы исследования эффективности комбинации цетуксимаба и ниволумаба у пациентов с рецидивным и/или метастатическим ПРГШ данная комбинация характеризуется хорошей переносимостью, а наилучшие результаты достигнуты у пациентов, ранее не получавших ингибиторы контрольных точек. Мы применяли данную схему терапии у 6 пациентов с рецидивным или метастатическим ПРГШ. У 5 пациентов получен продолжительный (12 мес) частичный ответ на терапию, у 1 зарегистрировано прогрессирование; острых побочных эффектов не отмечено. По поводу неоперабельного рецидивного ПРГШ пациенты получали ингибиторы контрольных точек. Цетуксимаб добавляли к терапии ниволумабом после доказанного прогрессирования (по данным компьютерной и позитронной эмиссионной томографии).

В данной статье мы представляем клинический случай успешного проведения иммунотаргетной терапии ниволумабом и цетуксимабом при неоперабельном рецидивном ПРГШ. Отмечена хорошая переносимость данной комбинации; серьезных побочных реакций не выявлено.

Очевидно, необходимы дальнейшие исследования предикторов ответа на иммунотерапию, а также эффективности комбинации иммунотерапии и таргетной терапии у пациентов с ПРГШ.

**Ключевые слова:** плоскоклеточный рак головы и шеи, таргетная терапия, ингибиторы контрольных точек, химиотерапия, ниволумаб, цетуксимаб

**Для цитирования:** Мудунов А. М., Игнатова А. В., Морозова А. С. и др. Комбинированная иммунотаргетная терапия ниволумабом и цетуксимабом: новые возможности в лечении плоскоклеточного рака головы и шеи. Опухоли головы и шеи 2020;10(3):111–7.

DOI: 10.17650/2222-1468-2020-10-3-111-117



## Combination of concurrent targeted and immune-therapy with nivolumab and cetuximab: new perspectives for squamous cell carcinoma treatment

A. M. Mudunov<sup>1,2</sup>, A. V. Ignatova<sup>2,3</sup>, A. S. Morozova<sup>4</sup>, S. O. Podvyznikov<sup>2</sup>, Yu. V. Alymov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; Russia, 115478 Moscow, Kashirskoye Hwy, 24;

<sup>2</sup>Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; Bld. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia;

<sup>3</sup>RUDN University; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia;

<sup>4</sup>MEDSI Group of companies, Otradnoye clinical hospital No. 1; 6<sup>th</sup> km Pyatnitskoye Hwy, Krasnogorsky District, Moscow Region, Russia

Head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) is the most common cancer among head and neck malignancies and causes of cancer death. More than 50 % of patients have relapses within first 3 years after treatment, with median survival less than 6 months. Cetuximab

is the first targeted agent for HNSCC, is considered as alternative regimen in case of intolerance to platinum-based chemotherapy, and also can activate an antigenspecific T-cell immunity in head and neck cancer patients. Nivolumab is a check-point inhibitor, that improves overall survival of patients with advanced recurrent/metastatic HNSCC, due to the CheckMate-141 study results.

The results of phase II study concurrent cetuximab and nivolumab in patients with recurrent and/or metastatic HNSCC showed a benefit for patients without prior check-point inhibitor exposure and overall well tolerated. Thus, we have 6 cases of HNSCC, treated with combination of nivolumab and cetuximab, resulted in durable (12 months) partial response or stabilization without severe adverse events. In our study, all 6 patients had prior check-point inhibitor exposure with nivolumab. Cetuximab was added to a treatment protocol after evidence-based progression during check-point inhibitor therapy. We demonstrate a case report of recurrent locally advanced HNSCC, treated with combination of nivolumab and cetuximab and resulted in stabilization. Only 1 patient had a progression after concurrent targeted and immune-therapy with nivolumab and cetuximab. New combination was well tolerated without severe adverse events. To our opinion, first results are challenging and we believe in great perspectives of comprehensive molecular profiling and combination of targeted and immune-therapy for better results.

**Key words:** head and neck squamous cell carcinoma, targeted therapy, check-point inhibitor, chemotherapy, nivolumab, cetuximab

**For citation:** Mudunov A. M., Ignatova A. V., Morozova A. S. et al. Combination of concurrent targeted and immune-therapy with nivolumab and cetuximab: new perspectives for squamous cell carcinoma treatment. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2020;10(3):111–7. (In Russ.).

## Введение

Злокачественные опухоли головы и шеи в 90 % случаев представлены плоскоклеточным раком. Согласно статистическим данным, в России в 2019 г. на поздних стадиях (III–IV) первично диагностированы 62,8 % случаев плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта и 84,8 % случаев рака глотки (рото-, носо-, гортаноглотки). Более 60 % больных на момент постановки диагноза имели регионарные метастазы [1].

Плоскоклеточный рак органов головы и шеи (ПРГШ) – одна из самых распространенных причин летальных исходов среди всех онкологических заболеваний. Более чем у 50 % пациентов с ПРГШ развиваются рецидивы, преимущественно в течение 3 лет после лечения [2–4].

Медиана выживаемости пациентов с рецидивами, возникшими в течение 6 мес после химиотерапии 1-й или 2-й линии с применением платиносодержащих препаратов, не превышает 6 мес [5]. С развитием таргетной терапии в лекарственном лечении ПРГШ появился таргетный препарат цетуксимаб, который в настоящее время является препаратом выбора в комбинации с химиотерапией на основе препаратов платины или в монорежиме при неэффективности или непереносимости предшествующей платиносодержащей химиотерапии.

Плоскоклеточный рак потенцирует иммуносупрессию за счет различных механизмов, в том числе за счет изменения лимфоцитарного гомеостаза (преимущественно снижения уровней CD3<sup>+</sup>-, CD4<sup>+</sup>-, CD8<sup>+</sup>- и Т-лимфоцитов) [6].

В последние годы активно изучается феномен «ускользания» опухоли от иммунного ответа, что связано с гиперэкспрессией рецепторов программируемой клеточной смерти 1 (programmed cell death 1, PD-1) [7–9].

Как известно, при ПРГШ в 45–80 % случаев наблюдается гиперэкспрессия лигандов рецептора PD-1 (PD-L1) по сравнению со здоровыми тканями; данный

показатель увеличивается в ходе противоопухолевого лечения (химио- и лучевой терапии) и сохраняется в течение года после его завершения [10, 11].

В 2017 г. в рамках ежегодной конференции Американского общества клинических онкологов (American Society of Clinical Oncology) были представлены результаты исследования CheckMate-141, в котором оценивалась эффективность ниволумаба (моноклонального антитела к рецептору PD-1) у пациентов с рефрактерным рецидивным или метастатическим ПРГШ [12]. Однолетняя общая выживаемость была значительно выше в группе ниволумаба в сравнении с группой стандартной химиотерапии – 39,2 % против 15,4 %. Частота объективных ответов составила 19,2 % в группе ниволумаба по сравнению с 11,5 % в группе стандартной терапии [12]. Продемонстрировано увеличение медианы продолжительности ответа на терапию в 2 раза по сравнению с этим показателем при стандартной терапии. Медиана общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования в группах практически не зависела от уровня экспрессии PD-L1 и инфицированности вирусом папилломы человека (2,0 и 2,3 мес соответственно). Терапия ингибитором контрольных точек ниволумабом характеризовалась хорошей переносимостью, отмечена меньшая частота побочных явлений III–IV степени по сравнению с таковой при стандартной терапии (13,1 % против 35,1 %) [13].

Цетуксимаб в качестве блокатора рецепторов эпидермального фактора роста (epidermal growth factor receptor) также может индуцировать иммунный противоопухолевый ответ за счет снижения экспрессии PD-L1 в клетках опухоли, что ассоциировано при ПРГШ с предшествующей гиперсекрецией интерферона- $\gamma$  [14, 15].

Многие ученые высказывали мнение о возможном синергизме действия цетуксимаба и ингибиторов контрольных точек иммунного ответа. Результаты исследования CheckMate-141 диктуют необходимость

дальнейшего изучения эффективности этой комбинации. Особый интерес представляет применение данной комбинации при ПРГШ, не ассоциированном с вирусом папилломы человека, с высокой иммуногенностью, которая обусловлена высоким уровнем мутационной нагрузки.

В 2020 г. в рамках ежегодной конференции Американского общества клинических онкологов были представлены промежуточные результаты II фазы исследования эффективности комбинации цетуксимаба и ниволумаба при рецидивном и/или метастатическом ПРГШ [16].

В рамках исследования оценивали 1-летнюю общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования у 45 пациентов, которые получали цетуксимаб в дозе 500 мг/м<sup>2</sup> и ниволумаб в дозе 240 мг/м<sup>2</sup> в 1-й и 15-й день, длительность циклов составляла 28 дней. У 22 % пациентов первичный очаг локализовался в полости рта, у 53 % – в ротоглотке, у 7 % – в гортаноглотке, у 13 % – в гортани, у 4 % пациентов первичный очаг не выявлен.

У 33 (73 %) пациентов выявлена экспрессия p16, у 30 (67 %) имелись данные о CPS-статусе. До включения в исследование химиотерапия проведена у 42 (93 %), не проводилась у 3 (7 %) пациентов, лучевая терапия проведена у 38 (84 %), не проводилась у 7 (16 %), ингибиторы контрольных точек получали 23 (51 %), не получали 22 (49 %). Побочными эффектами III степени тяжести были слабость у 6 (13 %) и акнеподобная сыпь у 2 (4,4 %). У 1 (2,2 %) пациента наблюдался побочный эффект IV степени тяжести – инфузионная реакция на цетуксимаб.

Согласно полученным результатам, 1-летняя общая выживаемость (отношение рисков 0,5, 95 % доверительный интервал 0,22–1,14,  $p = 0,09$ ) и выживаемость без прогрессирования (отношение рисков 0,49, 95 % доверительный интервал 0,25–0,97,  $p = 0,04$ ) были выше в группе пациентов, которые ранее не получали ингибиторы контрольных точек (см. таблицу) [16].

*Промежуточные результаты применения комбинации цетуксимаба и ниволумаба (в конкурентном режиме) у пациентов с рецидивным и/или метастатическим плоскоклеточным раком головы и шеи (исследование II фазы [16])*

*Interim results of using a combination of cetuximab and nivolumab (competitive regimen) in patients with recurrent and/or metastatic squamous-cell head and neck carcinoma (phase II trial [16])*

Группа пациентов Patient group	1-летняя выживаемость без прогрессирования, % 1-year progression-free survival rate, %	Медиана выживаемости без прогрессирования, мес Median progression-free survival, months	1-летняя общая выживаемость, % 1-year overall survival rate, %	Медиана общей выживаемости, мес Median overall survival, months
Все (n = 45) All (n = 45)	19	3,4	44	11,5
Прошедшие терапию ингибиторами контрольных точек до включения в данное исследование (n = 23) Received therapy with checkpoint inhibitors before being enrolled in this study (n = 23)	9	3,1	29	9,7
Не проходившие терапию ингибиторами контрольных точек до включения в данное исследование (n = 22) Did not receive therapy with checkpoint inhibitors before being enrolled in this study (n = 22)	32	6,0	60	13,3
Пациенты с экспрессией PD-L1 и CPS <20 (n = 11) Patients with PD-L1 CPS <20 (n = 11)	0	2,1	69	13,3
Пациенты с экспрессией PD-L1 и CPS ≥20 (n = 19) Patients with PD-L1 CPS ≥20 (n = 19)	29	5,2	40	11,5
Пациенты с неизвестным уровнем CPS (n = 15) Patients with unknown CPS (n = 15)	17	3,6	36	8,6
Пациенты с экспрессией p16 (n = 22) Patients with p16 expression (n = 22)	11	3,1	37	9,7
Пациенты с отсутствием экспрессии p16 (n = 11) Patients with no p16 expression (n = 11)	9	3,1	55	12,6
Пациенты с неизвестным статусом экспрессии p16 (n = 12) Patients with unknown p16 expression status (n = 12)	48	7,9	47	11,5

Ожидается, что комбинация цетуксимаба и ниволумаба, с учетом хорошей переносимости, может быть эффективной у пациентов, ранее не получавших ингибиторы контрольных точек.

С учетом данных о способности цетуксимаба индуцировать иммунный противоопухолевый ответ благодаря снижению экспрессии PD-L1 в клетках опухоли мы также обратили внимание на возможность комбинированной иммунотаргетной терапии ниволумабом и цетуксимабом. Данную комбинацию препаратов мы применили у 6 пациентов с рецидивным и/или метастатическим ПРГШ. У 2 пациентов первичная опухоль локализовалась в полости рта, у 3 – в ротоглотке, у 1 – в гортани. Экспрессия p16 и CPS-статус не определялись. До назначения иммунотаргетной терапии проведено комплексное лечение всех пациентов: хирургическое, лучевое и полихимиотерапия. Все пациенты по поводу прогрессирования получили ингибиторы контрольных точек (ниволумаб в дозе 3 мг/кг) до начала терапии цетуксимабом. У 5 пациентов после добавления 8 курсов цетуксимаба получен частичный ответ на лечение или наблюдалась стабилизация опухолевого процесса, у 1 пациента зарегистрировано прогрессирование, потребовавшее перевода на паллиативную химиотерапию.

Приводим клинический пример успешного применения комбинированной иммунотаргетной терапии ниволумабом и цетуксимабом.

#### Клиническое наблюдение

Пациентке 39 лет в мае 2018 г. была выполнена расширенная биопсия нижней челюсти по поводу опухолевого образования. По данным гистологического исследования верифицирован плоскоклеточный рак. Пациентка обратилась для консультации в Национальный медицинский

исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина, где в сентябре 2018 г. выполнена сегментарная резекция нижней челюсти слева, резекция тканей дна полости рта, фасциально-фулярное иссечение клетчатки шеи слева, замещение дефекта костно-мышечным малоберцовым аутотрансплантатом на микрососудистых анастомозах. При гистологическом исследовании выявлен плоскоклеточный рак с раковыми эмболами в просвете сосудов, метастазы опухоли в 2 лимфатических узлах. Процесс соответствовал IVa стадии (pT4aN0M0). В послеоперационном периоде с октября по декабрь 2018 г. проведен курс дистанционной лучевой терапии (суммарная очаговая доза 64 Гр) в конкурентном режиме на фоне внутривенного введения цисплатина.

В январе 2019 г. у пациентки появились жалобы на постоянные болевые ощущения в послеоперационной области и тризм. При компьютерной томографии (КТ) с внутривенным контрастированием кнутри от малоберцового трансплантата визуализирована рецидивная опухоль размерами 3,3 × 2,6 × 4,0 см (рис. 1).

По поводу рецидива начиная с февраля 2019 г. проведено 3 курса полихимиотерапии по схеме DCF. При контрольном осмотре в апреле 2019 г. установлено, что у пациентки сохранялись выраженный болевой синдром и тризм, при КТ визуализирован распад центральных отделов рецидивной опухоли с увеличением ее размеров до 4,0 × 3,9 × 4,5 см (ранее 3,3 × 2,6 × 4,0 см), опухоль распространялась на клетчатку подвисочной и крылонебной ямки слева с инфильтрацией крыловидных мышц. Определено увеличение ретрофарингеального лимфатического узла до 1,6 × 1,3 см. Констатировано прогрессирование заболевания, опухолевый процесс расценен как неоперабельный. С учетом данных о неэффективности ранее проведенной платиносодержащей терапии пациентке назначен ниволумаб в дозе 3 мг/кг в 1-й день цикла длительностью 14 дней (т. е. 1 раз в 2 нед).

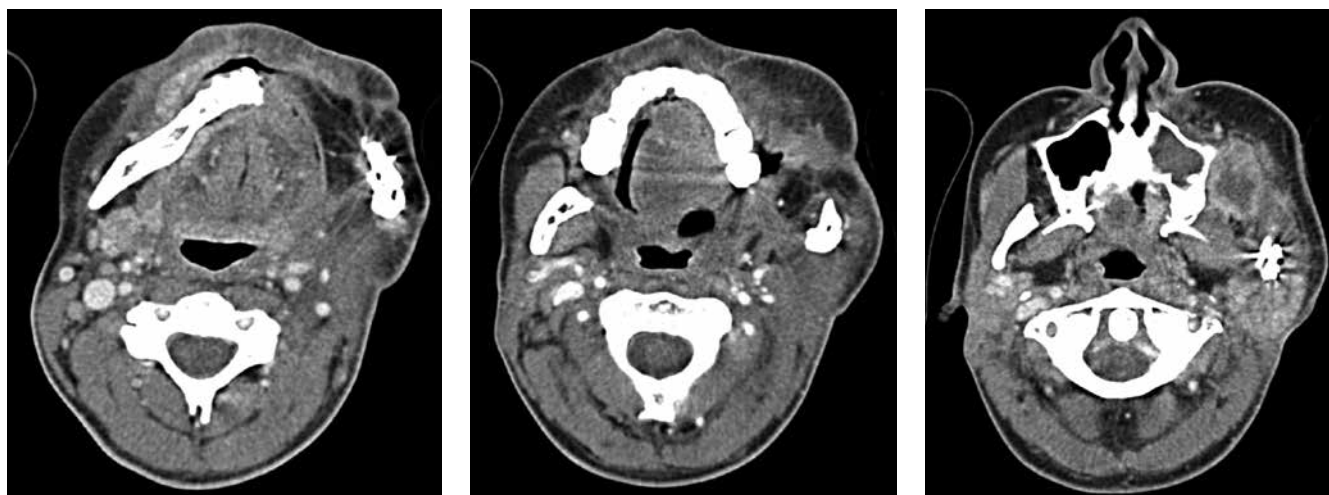


Рис. 1. Компьютерная томография головы с внутривенным контрастированием до начала лечения рецидива плоскоклеточного рака (январь 2019 г.)  
Fig. 1. Contrast-enhanced computer tomography image of the head before treatment initiation for recurrent of squamous-cell carcinoma (January 2019)





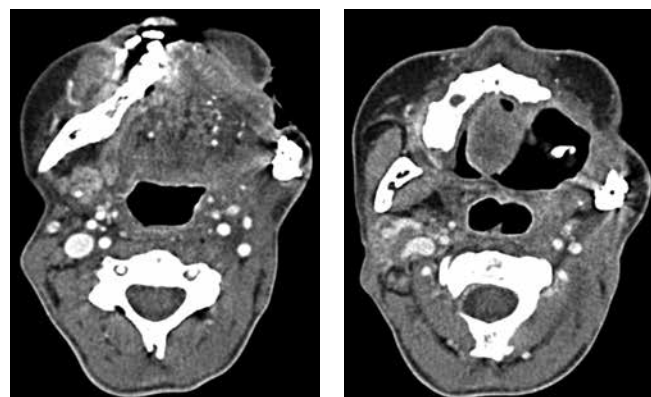
**Рис. 2.** Компьютерная томография головы с внутривенным контрастированием (а, б) и внешний вид пациентки (в) после 6 курсов терапии ниволумабом (август 2019 г.)

**Fig. 2.** Contrast-enhanced computer tomography images of the head (a, b) and patient's appearance (в) after 6 courses of nivolumab (August 2019)

При контрольном обследовании в августе 2019 г. после 6 курсов терапии ниволумабом у пациентки наблюдалась выраженная общая слабость и болевой синдром, кахексия, астения, дисфагия, нутритивная недостаточность со стремительной потерей веса, в связи с чем была наложена гастростома. При осмотре выявлен выраженный отек и инфильтрация мягких тканей лица, губ, подбородочной и подчелюстной области слева, языка, полости рта, тризм I–II степени. По данным КТ динамика была неоднозначной: на месте рецидивной опухоли визуализирована преимущественно зона распада, мягкотканый компонент размером до  $2,5 \times 1,7$  см определен только в подвисочной ямке (ранее на этом уровне размеры рецидивной опухоли составляли  $2,8 \times 2,0$  см). Увеличилась площадь инфильтрации (она распространилась на клетчатку подвисочной и крылонебной ямки слева, крыловидные мышцы). Размеры ретрофарингеального лимфатического узла слева также увеличились с  $1,6 \times 1,3 \times 2,4$  до  $2,0 \times 1,5 \times 4,0$  см (рис. 2).

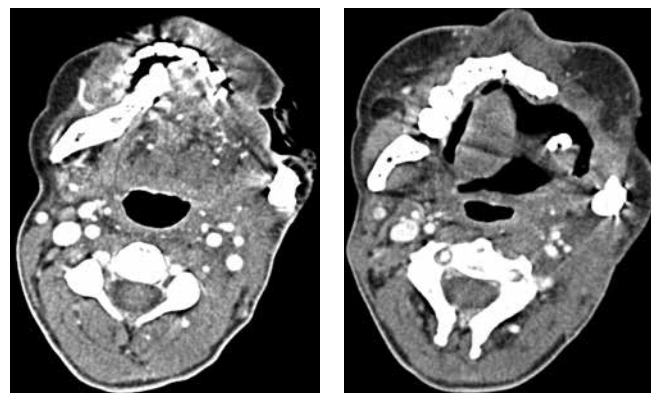
С целью усиления противоопухолевого ответа в ноябре 2019 г. пациентке в конкурентном режиме добавлен цетуксимаб в дозе  $250 \text{ мг/м}^2$  еженедельно на фоне введения ниволумаба по прежней схеме. По данным контрольного КТ от января 2020 г. после 8 введений цетуксимаба отмечена положительная динамика, площадь опухолевой инфильтрации вдоль стенок трансплантата значительно уменьшилась (рис. 3).

С учетом достигнутого эффекта пациентка переведена на монотерапию ниволумабом. При контрольной КТ в феврале 2020 г. выявлена отрицательная динамика: увеличение опухолевых узлов, однако отмечено снижение их васкуляризации. При позитронной эмиссионной томографии получены данные о наличии активной опухолевой ткани в зоне резекции нижней челюсти с указанным распространением в ретрофарингеальные лимфатические узлы слева (рис. 4).



**Рис. 3.** Компьютерная томография головы с внутривенным контрастированием. Положительная динамика после 8 курсов терапии цетуксимабом на фоне терапии ниволумабом (январь 2020 г.)

**Fig. 3.** Contrast-enhanced computer tomography image of the head. Positive dynamics after 8 courses of cetuximab given in addition to nivolumab (January 2020)



**Рис. 4.** Компьютерная томография головы с внутривенным контрастированием. Отрицательная динамика после перевода на монотерапию ниволумабом (февраль 2020 г.)

**Fig. 4.** Contrast-enhanced computer tomography image of the head. Negative dynamics after switching to nivolumab monotherapy (February 2020)



**Рис. 5.** Компьютерная томография головы с внутривенным контрастированием (а, б) и внешний вид пациентки (в) после завершения комбинированной терапии (34 курса ниволумаба и 32 курса цетуксимаба). Стабилизация опухолевого процесса (сентябрь 2020 г.)

**Fig. 5.** Contrast-enhanced computer tomography images of the head (a, b) and patient's appearance (в) after completion of combination therapy (34 courses of nivolumab and 32 courses of cetuximab). Stable disease (September 2020)

С учетом отрицательной динамики решено возобновить введение цетуксимаба в прежних дозах.

При контрольном обследовании в сентябре 2020 г. (к этому моменту проведено 34 курса ниволумаба и 32 курса цетуксимаба) у пациентки отмечена стабилизация процесса по данным КТ (рис. 5). Комбинированную терапию пациентка переносит удовлетворительно, из нежелательных явлений отмечена кожная токсическая реакция I степени. Планируется продолжение комбинированной иммунотаргетной терапии. Таким образом, несмотря на прогрессирование опухолевого процесса на фоне терапии ингибитором контрольных точек (6 курсов терапии ниволумабом), при добавлении таргетной терапии цетуксимабом удалось добиться стабилизации распространенного опухолевого процесса с сохранением эффекта на протяжении 11 мес.

### Заключение

Применение ингибитора контрольных точек иммунного ответа (ниволумаба) и таргетной терапии (цетуксимаба) позволило достоверно продлить жизнь и улучшить ее качество у крайне тяжелой группы пациентов с рецидивным неоперабельным и метастатическим ПРГШ, рефрактерным к стандартным схемам лечения, вне зависимости от инфицированности вирусом папилломы человека и CPS-статуса. Важным фактором

при выборе в пользу таргетной и иммунотерапии стала хорошая переносимость за счет меньшей токсичности в сравнении со стандартной терапией, что позволяет назначать препараты на длительный срок (нескольких лет) и использовать различные их комбинации. Но, согласно результатам исследований, несмотря на большую продолжительность ответа на терапию, у значительной доли пациентов опухолевый процесс неминуемо прогрессирует. У 5 наших пациентов после добавления 8 курсов цетуксимаба отмечен частичный ответ на лечение или стабилизация опухолевого процесса, и лишь у 1 пациента наблюдалось прогрессирование, что стало основанием для перевода на паллиативную химиотерапию. В вышеописанном клиническом случае, несмотря на прогрессирование опухолевого процесса на фоне терапии ингибиторами контрольных точек (6 курсов ниволумаба), при добавлении таргетной терапии цетуксимабом удалось добиться стабилизации распространенного опухолевого процесса с сохранением эффекта и хорошей переносимостью комбинации препаратов на протяжении 11 мес. Очевидно, необходимы дальнейшие исследования для выявления предикторов ответа на иммуно- и таргетную терапию, а также оценки эффективности применения комбинации этих групп препаратов у пациентов с ПРГШ, в том числе в качестве 1-й линии лекарственного лечения.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. [State of cancer care in Russia in 2019. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow: P.A. Herzen MORI – branch of the NMRRC of the Ministry of Health of Russia, 2020. (In Russ.)].
2. Bernier J., Domenge C., Ozsahin M. et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 2004;350(19):1945–52. DOI: 10.1056/NEJMoa032641.
3. Pignon J.P., le Maître A., Maillard E., Bourhis J. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol* 2009;92:4–14. DOI: 10.1016/j.radonc.2009.04.014.
4. Cooper J.S., Pajak T.F., Forastiere A.A. et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2004;350(19):1937–44. DOI: 10.1056/NEJMoa032646.
5. Saloura V., Cohen E.E., Licitra L. et al. An open-label single-arm, phase II trial of zalutumumab, a human monoclonal anti-EGFR antibody, in patients with platinum-refractory squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Chemother Pharmacol* 2014;73:1227–39. DOI: 10.1007/s00280-014-2459-z.
6. Kuss I., Hathaway B., Ferris R.L. et al. Decreased absolute counts of T lymphocyte subsets and their relation to disease in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Clin Cancer Res* 2004;10:3755–62. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-04-0054.
7. Topalian S.L., Drake C.G., Pardoll D.M. Immune checkpoint blockade: a common denominator approach to cancer therapy. *Cancer Cell* 2015;27:450–61. DOI: 10.1016/j.ccell.2015.03.001.
8. Concha-Benavente F., Srivastava R.M., Trivedi S. et al. Identification of the cell-intrinsic and -extrinsic pathways downstream of EGFR and IFN $\gamma$  that induce PD-L1 expression in head and neck cancer. *Cancer Res* 2016;76:1031–43. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-15-2001.
9. Li J., Jie H.B., Lei Y. 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: 508–18. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-1215.
10. Badoual C., Hans S., Merillon 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;73:128–38. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-2606.
11. Zandberg D.P., Strome S.E. The role of the PD-L1: PD-1 pathway in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Oral Oncol* 2014;50:627–32. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2014.04.003.
12. Parikh F., Duluc D., Imai N. et al. Chemoradiotherapy-induced upregulation of PD-1 antagonizes immunity to HPV-related oropharyngeal cancer. *Cancer Res* 2014;74(24):7205–16. DOI: 10.1158/0008-5472.can-14-1913.
13. Gillison M.L., Blumenschein G. Jr, Fayette J. et al. Nivolumab in patients with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: efficacy and safety in CheckMate 141 by prior cetuximab use. *Oncologist* 2018;23(9):1079–82. DOI: 10.1634/theoncologist.2017-0674.
14. Ferris R.L., Blumenschein G. Jr, Fayette J. et al. Nivolumab for recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2016;375(19):1856–67. DOI: 10.1056/NEJMoa1602252.
15. Srivastava R.M., Lee S.C., Andrade Filho P.A. et al. Cetuximab-activated natural killer and dendritic cells collaborate to trigger tumor antigenspecific T-cell immunity in head and neck cancer patients. *Clin Cancer Res* 2013;19:1858–72.
16. Concha-Benavente F., Srivastava R.M., Trivedi S. et al. Identification of the cell intrinsic and extrinsic pathways downstream of EGFR and IFN $\gamma$  that induce PD-L1 expression in head and neck cancer. *Cancer Res* 2016;76(5):1031–43.
17. Chung C.H., Bonomi M.R., Steuer C.E. et al. Concurrent cetuximab (CTX) and nivolumab (NIVO) in patients with recurrent and/or metastatic (R/M) head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC): results of phase II study. *J Clin Oncol* 2020;38(15 Suppl):6515.

**Вклад авторов**

А.М. Мудунов: обзор публикаций по теме статьи, научное редактирование статьи;  
 А.В. Игнатова: обзор публикаций по теме статьи, анализ информации, написание текста статьи, научное редактирование статьи;  
 А.С. Морозова: описание клинического случая;  
 С.О. Подвизников, Ю.В. Алымов: научное редактирование статьи.

**Authors' contributions**

A.V. Ignatova: reviewing of publications of the article's theme, data analysis, article writing;  
 A.M. Mudunov: performing surgery, scientific editing of the article;  
 A.S. Morozova: case report;  
 S.O. Podvyaznikov, Yu.V. Alymov: scientific editing of the article.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

А.М. Мудунов / A.M. Mudunov: <http://orcid.org/0000-0002-0918-3857>  
 А.В. Игнатова / A.V. Ignatova: <http://orcid.org/0000-0002-6796-0968>  
 С.О. Подвизников / S.O. Podvyaznikov: <https://orcid.org/0000-0003-1341-0765>  
 Ю.В. Алымов / Yu.V. Alymov: <https://orcid.org/0000-0002-6851-9867>

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

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

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

Financing. The work was performed without external funding.

**Соблюдение прав пациентов. Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.**

Compliance with patient rights. The patient gave written informed consent to the publication of his data.

**Статья поступила: 21.09.2020. Принята к публикации: 14.10.2020.**

Article submitted: 21.09.2020. Accepted for publication: 14.10.2020.