



© М.В. Носова¹, И.А. Покатаев¹, О.А. Стативко¹, Д.Л. Строяковский²,
Л.Г. Жукова³, К.Н. Лисицына¹, Р.С. Сыдыкова¹, Е.С. Кузьмина¹, Т.Г. Антонова¹, М.А. Лядова¹,
Т.Б. Стрельникова², Э.Р. Сабитов¹, С.А. Пармс¹, С.А. Кравцов¹, Е.В. Царева¹, А.Н. Федорова¹,
М.М. Долов⁴, А.Х. Тедеева⁴, П.С. Феоктистова³, Г.Р. Ализаде³, В.Н. Галкин¹

Токсичность и безопасность индукционных схем химиотерапии при местно-распространенном раке ротоглотки, гортаноглотки и гортани: нерандомизированное исследование сравнения режима DCF и иммунохимиотерапии по схеме PF – пембролизумаб

¹Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация
²Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация
³Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский Клинический Научно-практический Центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация
⁴Московский Международный Онкологический Центр, Москва, Российская Федерация

© Margarita V. Nosova¹, Ilya A. Pokataev¹, Olesya A. Stativko¹, Daniil L. Stroyakovskiy²,
Liudmila G. Zhukova³, Kristina N. Lisitsyna¹, Rozana S. Sydykova¹, Evgeniya S. Kuzmina¹,
Tatiana G. Antonova¹, Marina A. Lyadova¹, Tatiana B. Strelnikova², Emil R. Sabitov¹, Sergey A. Parts¹,
Sergey A. Kravtsov¹, Elena V. Tsareva¹, Alina N. Fedorova¹, Magomed M. Dolov⁴, Anna K. Tedeeva⁴,
Polina S. Feoktistova³, Gulnara R. Alizade³, Vsevolod N. Galkin¹

Toxicity and Safety of Induction Chemotherapy in Locally Advanced Oropharynx, Hypopharynx and Larynx: Non-Randomized Study Comparing DCF and Immunochemotherapy with PF-Pembrolizumab

¹Moscow State Budgetary Healthcare Institution «City Clinical Hospital named after S.S. Yudin», Moscow City Health Department, Moscow, the Russian Federation
²Moscow State Budgetary Healthcare Institution «Moscow City Oncology Hospital № 62», Moscow City Health Department, Moscow, the Russian Federation
³Moscow State Budgetary Healthcare Institution «Loginov Moscow Clinical Scientific Center» Moscow City Health Department, Moscow, the Russian Federation
⁴Moscow International Cancer Center, Moscow, the Russian Federation

Введение. Стандартный режим индукционной химиотерапии по схеме DCF характеризуется высокой частотой объективного ответа у пациентов с распространенными опухолями головы и шеи. Высокая токсичность режима ограничивает возможность его применения. Проспективное нерандомизированное исследование оценивает эффективность и безопасность иммунохимиотерапии (ИХТ) в качестве индукции.

Цель. В этой работе представлены данные сравнения безопасности режима DCF и PF — пембролизумаб, а также риски отказа или незавершения последующей химиолучевой терапии (ХЛТ).

Методы. В проспективное нерандомизированное исследование II фазы включались пациенты с III–IV стадией плоскоклеточного местнораспространенного рака ротоглотки, гортани, гортаноглотки в случае положительной экспрессии PD-L1 в опухоли (CPS \geq 1). Пациентам проводились 3 цикла ИХТ пембролизумабом, цисплатином и 5-фторурацилом с последующим проведением ХЛТ. Группа контроля была оценена ретроспективно. В неё включались

Introduction. DCF is a standard induction chemotherapy regimen for head and neck cancer. It provides a substantial objective response rate in patients (pts) with advanced head and neck cancer. However, the high toxicity of the regimen limits its applicability. A prospective, non-randomized study is evaluating the efficacy and safety of induction chemotherapy (ICT).

Aim. This work presents data comparing the safety of DCF and PF — pembrolizumab regimens and the risk of failure or non-completion of subsequent chemoradiotherapy (CRT).

Methods. The prospective, non-randomized phase II study enrolled PD-L1 positive patients (CPS \geq 1) with locally advanced stage III-IV squamous cell carcinoma of the oropharynx, larynx and pharynx. The patients received 3 cycles of ICT with pembrolizumab, cisplatin and 5-fluorouracil followed by CRT. The control group was assessed retrospectively and included patients who received DCF (docetaxel + cisplatin + 5-fluorouracil) followed by CRT during the same period.

пациенты, которые в этот же период времени получали режим DCF (доцетаксел + цисплатин + 5-фторурацил) с последующим проведением ХЛТ.

Результаты. В период с апреля 2022 г. по июль 2024 г. включено 120 пациентов для проведения ИХТ. Контрольная группа включила данные по 115 пациентам. Частота нежелательных явлений 3–5 степени составила 30 % и 30,4 % для группы ИХТ и группы DCF ($p = 1,00$). На этапе индукционной терапии отмечено 6 случаев смерти (5,2 %) в группе DCF, в группе пембролизумаб-PF летальных случаев на этапе индукционной терапии не было ($p = 0,01$). Высокая доза цисплатина в группе ИХТ ассоциирована с более значимой тенденцией к снижению скорости клубочковой фильтрации (СКФ), в сравнении с группой DCF. Медиана снижения составила СКФ 10,5 %. Во всех случаях снижение СКФ не привело к необходимости проведения гемодиализа. В группе ИХТ 4 пациентам (3,3 %) не проведена лучевая терапия в связи с общим ухудшением здоровья на фоне индукционной терапии, в группе DCF — 12 пациентам (10 %), $p = 0,06$.

Заключение. Индукционный режим PF-пембролизумаб обладает приемлемым профилем токсичности. Дальнейшее изучение эффективности ИХТ представляется актуальной задачей. Исследование зарегистрировано на портале clinicaltrials.gov (номер NCT05551767).

Ключевые слова: опухоли головы и шеи; плоскоклеточный рак; индукционная терапия; химиотерапия

Для цитирования: Носова М.В., Покатаев И.А., Стативко О.А., Строяковский Д.Л., Жукова Л.Г., Лисицына К.Н., Сыдыкова Р.С., Кузьмина Е.С., Антонова Т.Г., Лядова М.А., Стрельникова Т.Б., Сабитов Э.Р., Парте С.А., Кравцов С.А., Царева Е.В., Федорова А.Н., Долов М.М., Тедеева А.Х., Феоктистова П.С., Ализаде Г.Р., Галкин В.Н. Токсичность и безопасность индукционных схем химиотерапии при местнораспространенном раке ротоглотки, гортаноглотки и гортани: нерандомизированное исследование сравнения режима DCF и иммунохимиотерапии по схеме PF – пембролизумаб. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(6): 1096-1105. DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-6-1096-1105

✉ Контакты: Носова Маргарита Владимировна, nosovamargarita13@gmail.com

Введение

Результаты лечения местнораспространенного рака ротоглотки, гортаноглотки и гортани остаются неудовлетворительными. В 2021 г. в России от рака головы и шеи погибло более 10 тыс. человек [1]. Стандартом лечения является одновременная химиолучевая терапия с радиомодификатором цисплатином в дозе 100 мг/м² каждые 3 недели [2]. Эффективность этого подхода продемонстрирована в метаанализе MACH-NC, включившем 107 рандомизированных клинических исследований [3]. Роль индукционной химиотерапии в лечении пациентов с распространенным плоскоклеточным раком головы и шеи (РПГШ) остаётся дискуссионной. Стандартный режим индукционной химиотерапии включает комбинацию доцетаксела, цисплатина и 4-суточной инфузии 5-фторурацила (режим DCF). По данным РКИ и метаанализов, проведение индукционной химиотерапии с последующей лучевой терапией равноэффективно проведе-

Results. From April 2022 to July 2024, 120 pts were enrolled for ICT. The control group was collected retrospectively and included data from 115 pts. The incidence of grade 3-5 adverse events was 30 % and 30.4 % in the ICT and DCF groups, respectively ($p = 1.00$). During induction therapy, there were 6 deaths (5.2 %) in the DCF group, while there were no deaths in the PF — pembrolizumab group ($p = 0.01$). Due to the higher dose of cisplatin in the ICT group, a more significant trend towards a decrease in glomerular filtration rate (GFR) was observed compared to the DCF group, with a median decrease of 10.5 %. In all cases, the decrease in renal GFR did not result in the need for hemodialysis. 4 pts (4 %) in the ICT group and 12 pts (10 %, $p = 0.06$) in the DCF group could not receive radiation therapy due to general deterioration in health during induction therapy.

Conclusion. The induction regimen with PF-pembrolizumab has an acceptable toxicity profile. The efficacy of ICT with PF-pembrolizumab requires further investigation. The study is registered on clinicaltrials.gov (No NCT05551767).

Keywords: head and neck cancer; squamous cell carcinoma; induction therapy; immunochemotherapy

For Citation: Margarita V. Nosova, Ilya A. Pokataev, Olesya A. Stativko, Daniil L. Stroyakovskiy, Liudmila G. Zhukova, Kristina N. Lisitsyna, Rozana S. Sydykova, Evgeniya S. Kuzmina, Tatiana G. Antonova, Marina A. Lyadova, Tatiana B. Strelnikova, Emil R. Sabitov, Sergey A. Parts, Sergey A. Kravtsov, Elena V. Tsareva, Alina N. Fedorova, Magomed M. Dolov, Anna K. Tedeeva, Polina S. Feoktistova, Gulnara R. Alizade, Vsevolod N. Galkin. Toxicity and safety of induction chemotherapy in locally advanced oropharynx, hypopharynx and larynx: non-randomized study comparing DCF and immunochemotherapy with PF-pembrolizumab. *Problems in Oncology*. 2024; 70(6): 1096-1105. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-6-1096-1105

нию одномоментной химиолучевой терапии [4, 5]. Однако отдельные данные указывают, что режим DCF с последующей ХЛТ позволяет с большей вероятностью сохранить гортань пациентам с РПГШ, снизить вероятность рецидива и ассоциирован с увеличением общей выживаемости [5, 6].

Известная высокая токсичность режима DCF потребовала разработки режима системной терапии, не уступающего ему в эффективности, но обладающего меньшей токсичностью. Мы инициировали проспективное нерандомизированное исследование (NCT05551767), целью которого было изучить эффективность и переносимость индукционной химиотерапии по схеме пембролизумаб + производное платины + фторурацил у пациентов с местнораспространенным плоскоклеточным раком ротоглотки, гортаноглотки или гортани. В настоящей работе представлены данные по токсичности этого режима лечения, в сравнении с группой контроля, представленной режимом индукционной терапии по схеме DCF.

Материал и методы

Дизайн исследования и участники. В проспективное многоцентровое исследование включались пациенты, соответствующие следующим основным критериям включения:

- гистологически верифицированный местнораспространенный плоскоклеточный рак ротоглотки, гортаноглотки или гортани III-IVa стадий (TNM8);

- возраст старше 18 лет;
- положительная экспрессия PD-L1 в опухоли (CPS \geq 1);

- ECOG статус 0–2;
- адекватная функция костного мозга, печени и почек: гемоглобин — более 90 г/л, нейтрофилы — более $1,5 \times 10^9$ /л, тромбоциты — более 100×10^9 /л, общий билирубин — менее 2 верхних границ нормы (ВГН), АЛТ и АСТ менее 3 ВГН, СКФ — более 50 мл/мин/1,73/м², для проведения химиотерапии с препаратом цисплатин, СКФ — более 45 мл/мин/1,73/м² для проведения химиотерапии препаратом карбоплатин;

- наличие письменного информированного согласия на участие в исследовании.

Главные критерии не включения:

- рак полости рта, носоглотки;
- наличие отдаленных метастазов;
- клинически значимые заболевания сердечно-сосудистой системы в анамнезе;
- прием более чем 10 порций алкогольных напитков в неделю или анамнестические сведения об алкоголизме, наркомании.

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

Процедуры исследования. С целью стадирования выполнялось КТ органов головы и шеи, грудной клетки с к/у, фиброларингоскопия (ФЛС), УЗИ лимфатических узлов шеи, органов брюшной полости, биопсия первичной опухоли и метастатически измененных лимфатических узлов.

В рамках исследования подходящие под критерии пациенты получали 3 курса индукционной химиоиммунотерапии в режиме: пембролизумаб 200 мг в 1 день + цисплатин 75–100 мг/м² (карбоплатин AUC5 при противопоказаниях с цисплатину) в 1 день + 5-фторурацил 1000 мг/м²/сут 1–4 дни, цикл 21 день. Изначальный дизайн исследования предполагал дозу цисплатина 75 мг/м². В последующем пересмотр протокола исследования предусматривал дозу цисплатина 100 мг/м² в/в 1 раз в 3 нед.

Применение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (ГКСФ) в качестве первичной профилактики не было рекомендовано, но было возможно в качестве вторичной профилактики — в случае перенесенной фебрильной нейтропении или отсрочки в лечении из-за гематологической токсичности.

Для сравнительной оценки клинической значимости токсичности ретроспективно собрана группа контроля, которая получала индукционную химиотерапию по схеме DCF (доцетаксел 75 мг/м² в 1 день + цисплатин 75 мг/м² (карбоплатин AUC5 при противопоказаниях с цисплатину) в 1 день + 5-фторурацил 1000 мг/м²/сут 1–4 дни, цикл 21 день) с аналогичными критериями отбора (см. выше, исключая необходимость определения уровня PD-L1) и в аналогичный период времени на базе ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ. В эту группу вошли пациенты, которые отказались от получения исследуемой терапии, пациенты с PD-L1-негативными карциномами или карциномами с неизвестным уровнем PD-L на момент начала лечения. Проведение Г-КСФ терапии в качестве первичной профилактики выполнялось в рамках рутинной клинической практики.

После 3-х курсов всем пациентам проводилось контрольное обследование в объеме КТ головы и шеи, грудной клетки с контрастным усилением, УЗИ шейных лимфатических узлов и органов брюшной полости, а также ФЛС с целью оценки эффективности терапии. Пациенты с отсутствием прогрессирования после 3 курсов индукционной терапии получали курс (химио) лучевой терапии. Пациенты с прогрессированием после индукционной иммунохимиотерапии получали необходимое лечение в соответствии со стандартными принципами лечения (химиолучевая терапия, операция либо паллиативное лекарственное лечение).

Статистический анализ. Проспективное исследование предусматривало первичную конечную точку — выживаемость 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 составляет 30 мес. [5]. При вероятности ошибки первого рода 5 % и мощности исследования 80 % и ожидаемом снижении отношения риска прогрессирования HR до 0,5 запланирован набор 120 пациентов в группу.

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

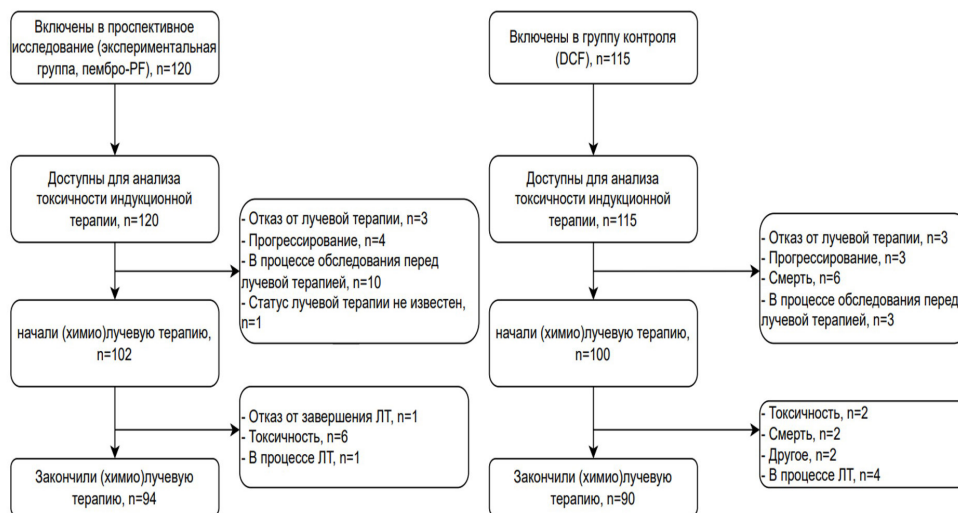


Рис. 1. Диаграмма стандарта CONSORT распределения пациентов, включенных в анализ
 Fig. 1. CONSORT flowchart of the distribution of patients included in the analysis

Анализ данных проводился в IBM SPSS statistics. Мы использовали метод хи-квадрат для определения наличия или отсутствия различий между исследуемыми группами.

Одобрение исследование и спонсорская поддержка. Исследование выполнено при финансовой поддержке Автономной некоммерческой организации «Московский центр инновационных технологий в здравоохранении» (грантовое соглашение № 2112-10/22).

Исследование было одобрено на проблемной комиссии и медицинском совете по онкологии и пластической хирургии института кластерной онкологии им. Левшина Сеченовского университета, а также в локальном этическом комитете ГБУЗ «ГКОБ1 ДЗМ»). Исследование зарегистрировано на портале clinicaltrials.gov (номер NCT05551767).

Результаты

В период с апреля 2022 г. до июля 2024 г. в проспективную когорту исследования, получавшую комбинацию пембролизумаба в сочетании с химиотерапией производным платины и фторурацилом (пембролизумаб + PF), включено 120 пациентов. Контрольная группа собрана ретроспективно и включила данные по 115 пациентам, получившими индукционную химиотерапию по схеме DCF (доцетаксел + производное платины + фторурацил) в тот же период времени (рис. 1). Сравнительная характеристика двух групп пациентов представлена в табл. 1.

Группы оказались сопоставимыми по основным клинически значимым характеристикам, включая пол, возраст, стадию T и N. Тем не менее мы выявили различия между сравниваемыми группами по локализации первичной опухоли: в группе иммунотерапии выявлено

больше пациентов с локализацией первичной опухоли в ротоглотке (72,5 %) против 47,8 % в группе DCF ($p < 0,01$). Закономерны статистически значимые различия в доле PD-L1 отрицательных карцином, оцененных методом CPS: в группе иммунотерапии не было ни одного пациента с отсутствием экспрессии PD-L1, тогда как в группе DCF большинство опухолей имели либо отсутствие экспрессии, либо экспрессия PD-L1 не определялась ($p < 0,01$).

В табл. 2 представлены данные токсичности группы иммунотерапии и группы химиотерапии.

Общая частота нежелательных явлений 3–5 степени составила 30,0 % и 30,4 % для группы пембролизумаб + PF и группы DCF ($p = 1,00$). В группе DCF отмечено 6 случаев смерти (5,2 %), в группе пембролизумаб-PF летальных случаев на этапе индукционной терапии не отмечено ($p = 0,01$).

Несмотря на то, что частота нейтропении 3–4 степени была выше в группе пембролизумаб – PF, по сравнению с DCF (23,3 % vs 7,8 % соответственно, $p < 0,01$), доля пациентов, получавших ГКСФ, была статистически значимо меньше в группе пембролизумаба – PF, по сравнению с группой DCF (8,3 % и 63,5 %, $p < 0,01$). Доля фебрильной нейтропении не имела существенных отличий в двух группах (1,7 % и 5,2 %, $p = 0,16$). Анемия 3–4 степени не встречалась в группе пембролизумаба – PF и составила 5,2 % в группе DCF ($p = 0,01$).

В группе ИХТ не отмечено случаев тяжелой астении 3–4 степени, по сравнению с 4,3 % в группе DCF ($p = 0,03$). Также выявлена более высокая частота повышения печеночных трансаминаз в группе DCF, по сравнению с группой пембролизумаба – PF: 4,2 % и 13 % соответственно ($p = 0,02$).

Таблица 1. Сравнительная характеристика группы иммунохимиотерапии (пембролизумаб + PF) и группы химиотерапии (DCF)

	Группа пембролизумаб + PF (n = 120)	Группа DCF (n = 115)	Значение p
Мужской пол, n (%)	105 (87,5 %)	101 (87,8 %)	1,00
Возраст, лет Медиана (мин-макс)	60 (35–75)	59 (35–85)	0,66
Локализация первичной опухоли, n (%)			
Гортаноглотка	21 (17,5 %)	45 (39,1 %)	< 0,01
Гортань	12 (10 %)	15 (13,0 %)	
Ротоглотка	87 (72,5 %)	55 (47,8 %)	
Стадия T, n (%)			
T1-2	27 (22,5 %)	18 (15,7 %)	0,24
T3-4	93 (77,5 %)	97 (84,3 %)	
Стадия N, n (%)			
N0-1	41 (34,2 %)	36 (31,3 %)	0,74
N2-N3	79 (65,8 %)	79 (68,7 %)	
Статус ECOG, n (%)			
0	19 (15,8 %)	16 (13,9 %)	0,74
1	89 (74,2 %)	75 (65,2 %)	
2	12 (10 %)	14 (12,2 %)	
Не определен	0	10 (8,7 %)	
Уровень CPS, n (%)			
< 1	0	48 (41,7 %)	< 0,01
1-19	87 (72,5 %)	14 (12,2 %)	
≥ 20	33 (27,5 %)	3 (2,6 %)	
Нет данных	0	50 (43,5 %)	
Установленная гастростома перед началом лечения, n (%)	3 (2,5 %)	8 (7,0 %)	0,13
Индекс массы тела, кг/м ² Медиана (мин-макс)	24,8 (16,3–43,4)	23,5 (16,4–40,6)	0,12

Table 1. Comparative characteristics of the immunochemotherapy group (pembrolizumab + PF) and the chemotherapy group (DCF)

	PF – pembrolizumab group (n = 120)	DCF group (n = 115)	P-value
Male sex, n (%)	105 (87.5 %)	101 (87.8 %)	1.00
Age, years Median (min-max)	60 (35–75)	59 (35–85)	0.66
Primary tumor location, n (%)			
Hyopharynx	21 (17.5 %)	45 (39.1 %)	< 0.01
larynx	12 (10 %)	15 (13.0 %)	
oropharynx	87 (72.5 %)	55 (47.8 %)	
Stage T, n (%)			
T1-2	27 (22.5 %)	18 (15.7 %)	0.24
T3-4	93 (77.5 %)	97 (84.3 %)	
Stage N, n (%)			
N0-1	41 (34.2 %)	36 (31.3 %)	0.74
N2-N3	79 (65.8 %)	79 (68.7 %)	
ECOG performance status score, n (%)			
0	19 (15.8 %)	16 (13.9 %)	0.74
1	89 (74.2 %)	75 (65.2 %)	
2	12 (10 %)	14 (12.2 %)	
Not defined	0	10 (8.7 %)	
PD-L1 CPS, n (%)			
< 1	0	48 (41.7 %)	< 0.01
1-19	87 (72.5 %)	14 (12.2 %)	
≥ 20	33 (27.5 %)	3 (2.6 %)	
Not defined	0	50 (43.5 %)	
An established gastrostomy before starting treatment, n (%)	3 (2.5 %)	8 (7.0 %)	0.13
Body Mass Index, kg/m ² Median (min-max)	24.8 (16.3–43.4)	23.5 (16.4–40.6)	0.12

Таблица 2. Сравнительный анализ безопасности индукционной терапии в группе иммунохимиотерапии (пембролизумаб + PF) и группы химиотерапии (DCF)

	Группа пембролизумаб + PF (n = 120)	Группа DCF (n = 115)	Значение p
Токсичность 3-5 степени, n (%)	36 (30 %)	35 (30,4 %)	1,00
Летальные исходы, n (%)	0	6 (5,2 %)	0,01
Госпитализация по поводу токсичности, n (%)	6 (5,0 %)	19 (16,5 %)	0,01
Использование Г-КСФ (первичная или вторичная профилактика), n (%)	10 (8,3 %)	73 (63,5 %)	< 0,01
Нейтропения 3-4 степени, n (%)	28 (23,3 %)	9 (7,8 %)	< 0,01
Фебрильная нейтропения, n (%)	2 (1,7 %)	6 (5,2 %)	0,16
Тромбоцитопения 3-4 степени, n (%)	0	2 (1,9 %)	0,24
Анемия 3-4 степени, n (%)	0	6 (5,2 %)	0,01
Астения 3-4 степени, n (%)	0	5 (4,3 %)	0,03
Диарея 3-4 степени, n (%)	0	2 (1,9 %)	0,24
Стоматит 3-4 степени, n (%)	4 (3,3 %)	1 (0,9 %)	0,37
Тошнота 3-4 степени, n (%)	3 (2,5 %)	2 (1,9 %)	1,00
Рвота 3-4 степени, n (%)	1 (0,8 %)	1 (0,9 %)	1,00
Нейротоксичность, n (%)	16 (13,3 %)	14 (12,2 %)	0,94
Процент изменения СКФ в процессе индукционной терапии по отношению к исходному СКФ, мл/мин Медиана (мин-макс)	-10,5 % (от -82,4 % до 44,9 %)	-5,6 % (от -85,9 до 63,3 %)	0,05
Повышение трансаминаз, n (%)	5 (4,2 %)	15 (13,0 %)	0,02
Повышение билирубина, n (%)	2 (1,7 %)	3 (2,6 %)	0,68
Кардиотоксичность, n (%)	13 (10,8 %)	16 (13,9 %)	0,60
Кожная токсичность, n (%)	2 (2,5 %)	2 (1,7 %)	1,00
Гипотиреоз, n (%)	1 (0,8 %)	0	1,00
Пневмония, n (%)	4 (3,3 %)	6 (5,2 %)	0,53
Выполнено менее 3 курсов индукции, n (%)	6 (5,0 %)	14 (12,2 %)	0,06

Table 2. Comparative analysis of the safety of induction therapy in the immunochemotherapy group (pembrolizumab + PF) and the chemotherapy group (DCF)

	PF – pembrolizumab group (n = 120)	DCF group (n = 115)	P-value
Toxicity grade 3-5, n (%)	36 (30 %)	35 (30.4 %)	1.00
Death, n (%)	0	6 (5.2 %)	0.01
Hospitalization for toxicity, n (%)	6 (5.0 %)	19 (16.5 %)	0.01
The use of G-CSF (primary or secondary), n (%)	10 (8.3 %)	73 (63.5 %)	<0.01
Neutrophil count decreased grade 3-4, n (%)	28 (23.3 %)	9 (7.8 %)	<0.01
Febrile neutropenia, n (%)	2 (1.7 %)	6 (5.2 %)	0.16
Platelet count decreased grade 3-4, n (%)	0	2 (1.9 %)	0.24
Anaemia grade 3-4, n (%)	0	6 (5.2 %)	0.01
Asthenia grade 3-4, n (%)	0	5 (4.3 %)	0.03
Diarrhoea grade 3-4, n (%)	0	2 (1.9 %)	0.24
Stomatitis grade 3-4, n (%)	4 (3.3 %)	1 (0.9 %)	0.37
Nausea grade 3-4, n (%)	3 (2.5 %)	2 (1.9 %)	1.00
Vomiting grade 3-4, n (%)	1 (0.8 %)	1 (0.9 %)	1.00
Neurotoxicity, n (%)	16 (13.3 %)	14 (12.2 %)	0.94
Percentage change in glomerular filtration rate during induction systemic therapy, ml/min Median (min-max)	-10.5 % (от -82.4 % до 44.9 %)	-5.6 % (от -85.9 до 63.3 %)	0.05
Increased transaminases, n (%)	5 (4.2 %)	15 (13.0 %)	0.02
Increased bilirubin, n (%)	2 (1.7 %)	3 (2.6 %)	0.68
Cardiotoxicity, n (%)	13 (10.8 %)	16 (13.9 %)	0.60
Skin toxicity, n (%)	2 (2.5 %)	2 (1.7 %)	1.00
Hypothyroidism, n (%)	1 (0.8 %)	0	1.00
Pneumonia, n (%)	4 (3.3 %)	6 (5.2 %)	0.53
	6 (5.0 %)	14 (12.2 %)	0.06

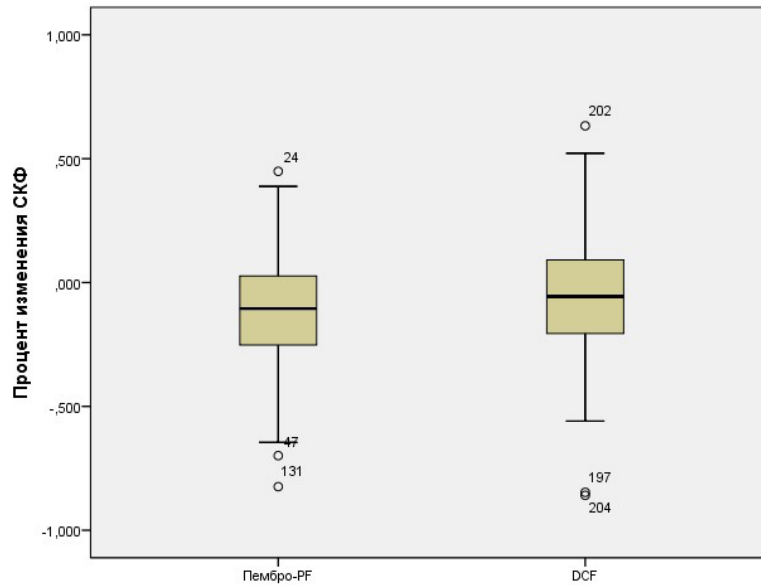


Рис. 2. Коробочная диаграмма, характеризующая процент изменения скорости клубочковой фильтрации за период индукционной системной терапии при использовании режима пембролизумаб – PF с цисплатином 100 мг/м² и DCF с цисплатином 75 мг/м². По оси ординат представлена доля изменения СКФ, рассчитанная по формуле $(СКФ_{исх} - СКФ_{после\ лечения})/СКФ_{исх}$, где $СКФ_{исх}$ — скорость клубочковой фильтрации до начала лечения, $СКФ_{после\ лечения}$ — скорость клубочковой фильтрации после 3 курсов индукционной терапии. Отрицательные значения доли указывают на уменьшение СКФ в динамике. Горизонтальной линией представлена медиана, границы квадратов характеризуют межквартильный размах, границы вертикальных линий характеризуют 95 % доверительный интервал

Fig. 2. Box plot characterising the percentage change in glomerular filtration rate over the period of induction systemic therapy using the pembrolizumab PF regimen with cisplatin 100 mg/m² and DCF with cisplatin 75 mg/m². The ordinate axis represents the fractional change in GFR, calculated by the formula $(GFR_{initial} - GFR_{post-treatment})/GFR_{initial}$, where $GFR_{initial}$ is the glomerular filtration rate before the start of treatment, and $GFR_{post-treatment}$ is the glomerular filtration rate after 3 courses of induction therapy. Negative fractional values indicate a decrease in GFR over time. The horizontal line represents the median, the boundaries of the boxes characterize the interquartile range, and the boundaries of the vertical lines characterize the 95 % confidence interval.

Таблица 3. Сравнительный анализ реализации второго этапа лечения в зависимости от режима индукционной терапии

	Группа пембролизумаб + PF (n = 120)	Группа DCF (n = 115)	Значение p
Начат второй этап (лучевая терапия) на момент анализа, n (%)	102/120 (85,0 %)	100/115 (87 %)	0,71
Число пациентов, получивших лучевую терапию без радиосенсибилизатора, n (%)	10/102 (9,8 %)	5/100 (5 %)	< 0,05
Не доступен для анализа наличие или отсутствие радиомодификатора	1/102(1 %)	0 (0 %)	
Радиосенсибилизатор, n (%)			
Цисплатин	16/102 (15,7 %)	8/100(8,4 %)	< 0,05
Карбоплатин	71/102 (69,6)	85/100 (89,5 %)	
Радиомодификатор неизвестен	4/102 (3,9 %)	2(2,1 %)	
Проведен радикальный объем ЛТ с СОД > 66 Гр, n (%)	94/102 (92,2 %)	90/100 (90,0 %)	0,63

Table 3. Comparative analysis of implementation of subsequent treatment according to induction regimen

	PF – pembrolizumab group (n = 120)	DCF group (n = 115)	P-value
The second part (radiation therapy) has been started at the time of analysis, n (%)	102/120 (85.0 %)	100/115 (87 %)	0.71
Number of patients who received radiation therapy without a radiosensitizer, n (%)	10/102 (9.8 %)	5/100 (5 %)	< 0.05
Number of patients who received radiation therapy without a radiosensitizer, n (%)	1/102(1 %)	0 (0 %)	
Number of patients who received radiation therapy without a radiosensitizer, n (%)			
Number of patients who received radiation therapy without a radiosensitizer, n (%)	16/102 (15.7 %)	8/100(8.4 %)	< 0.05
Number of patients who received radiation therapy without a radiosensitizer, n (%)	71/102 (69.6)	85/100 (89.5 %)	
Number of patients who received radiation therapy without a radiosensitizer, n (%)	4/102 (3.9 %)	2(2.1 %)	
Number of patients who received radiation therapy without a radiosensitizer, n (%)	94/102 (92.2 %)	90/100 (90.0 %)	0.63

В группе пембролизумаб – PF на фоне более высокой дозы цисплатина отмечена более выраженная тенденция к снижению СКФ, в сравнении с группой DCF (рис. 1). Медиана снижения составила 10,5 % (максимальный процент снижения — 82,4 % от исходной) и 5,6 % (максимальный процент снижения — 63,3 % от исходной) соответственно ($p = 0,05$). Во всех случаях снижение функции почек не привело к необходимости проведения гемодиализа.

Доля пациентов, не завершивших три запланированных курса индукционной терапии, составила 5 % в группе пембролизумаб – PF и 12,2 % в группе DCF ($p = 0,06$).

Проанализированы доля успешного проведения второго этапа лечения (химиолучевой терапии) и детали выбор режимов лечения (табл. 3).

К настоящему моменту времени 85 % пациентов в группе пембролизумаб – PF и 87 % пациентов в группе DCF начали курс лучевой (ЛТ) или химиолучевой (ХЛТ) терапии. Следует отметить, что среди пациентов, не начавших курс ЛТ/ХЛТ, 10 % пациентов группы пембролизумаб – PF и 2,6 % пациентов группы DCF к моменту анализа находятся в процессе обследования перед ХЛТ. В группе ИХТ 4 пациентам (3,3 %) не проведена лучевая терапия в связи с общим ухудшением здоровья на фоне индукционной терапии, в группе DCF — 12 пациентам (10 %), $p = 0,06$.

В группе ИХТ статистически значимо больше пациентов получили лучевую терапию без радиомодификатора, $p < 0,05$. Большинство пациентов в качестве радиомодификатора получили карбоплатин, пациентов, получавших цетуксимаб в качестве радиосенсибилизатора, не было. Суммарно 92,2 % и 90 % пациентов, которые начали ЛТ/ХЛТ, завершили полный курс лечения в группах пембролизумаб – PF и DCF соответственно ($p = 0,63$).

Обсуждение

При лечении пациентов с местнораспространенными опухолями головы и шеи III и IV стадий за счет отсутствия отдаленных метастазов можно ставить амбициозные цели проведения радикального лечения. Оно может включать в себя хирургическое лечение, лучевую терапию и индукционную химиотерапию. Все вышеперечисленные методы сопряжены с высоким риском осложнений. Таким образом, пациент, начиная лечение, имеет шансы полного избавления от заболевания, но также подвержен риску фатальных осложнений на фоне проводимого лечения.

На данный момент стандартом лечения таких пациентов является ХЛТ. Доказательная

база этого подхода основана на метаанализе MACH-NC, по результатам которого проведение ХЛТ ассоциировано с увеличением общей выживаемости, по сравнению с лучевой терапией в монорежиме. Роль индукционной терапии, по результатам этого метаанализа, остается дискуссионной, что может быть связано с гетерогенностью включенных исследований, предусматривавших разные режимы индукционной терапии и разные группы сравнения [3]. По результатам исследования M.G. Ghi, проведение индукционной ХТ по схеме DCF с последующей ХЛТ повышает общую выживаемость, по сравнению с ХЛТ, что подтверждает необходимость дальнейшего изучения интенсификации химиолучевого лечения посредством добавления индукционной терапии [5]. Множество потенциальных комбинаций системной терапии и лучевой терапии открывают возможности для разработки более персонализированного подхода к лечению пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи. Режим индукционной химиотерапии должен обладать оптимальной интенсивностью, чтобы обеспечить максимальную эффективность, улучшение состояния пациентов и повышение вероятности начать и завершить полный объем ЛТ и не допустить прогрессирования опухолевого процесса, которое приведет к паллиативному статусу пациента. В итоге режим DCF оказался наилучшим вариантом индукционной химиотерапии [8, 9, 10]. Сейчас индукционная химиотерапия применяется у пациентов с целью проведения органосохранного лечения или при невозможности начала лечения с проведения локального лечения [2].

Комбинация пембролизумаб + PF является стандартом терапии рецидивирующего и метастатического плоскоклеточного рака органов головы и шеи [2, 11]. Настоящее проспективное исследование поставило целью изучить эффективность и безопасность данной комбинации у пациентов в рамках индукционной терапии. Поскольку данные по эффективности недостаточно зрелы для анализа, настоящая работа посвящена оценке безопасности комбинации пембролизумаб – PF, а также оценки риска невыполнения стандартного объема лучевой терапии, который должен быть выполнен на втором этапе. В настоящем анализе мы сравнили 120 пациентов проспективной когорты, получавших пембролизумаб – PF, с ретроспективно сформированной когортой пациентов с аналогичными критериями отбора (за исключением необходимости положительного уровня экспрессии PD-L1), которые получали комбинацию DCF в тот же период времени в нашей больнице.

Мы получили некоторый дисбаланс между группами в характеристике пациентов. В группе пембролизумаб – PF включено больше пациентов с карциномами ротоглотки, чем в группе DCF. Также мы выявили дисбаланс между группами по уровню CPS, поскольку в группе DCF включено много случаев с отрицательным и неопределенным CPS. Мы считаем, что выявленный дисбаланс не мог повлиять на полученные данные по безопасности, учитывая отсутствие влияния уровня CPS на прогноз пациентов и наш учет стадирования карцином ротоглотки, учитывая иммуногистохимические данные [12].

Мы выявили более высокую безопасность комбинации пембролизумаб – PF, по сравнению с терапией DCF. В группе пембролизумаб – PF не было смертей во время проведения индукционной терапии. Число госпитализаций по поводу осложнений, тяжелой анемии и астении также было меньше в группе пембролизумаб – PF, чем в группе DCF.

При этом более безопасная терапия пембролизумаб – PF не снизила долю пациентов, получивших адекватный второй этап терапии: мы не выявили различий между двумя группами по доле пациентов, не получивших ЛТ/ХЛТ, а также не завершивших весь объем ЛТ/ХЛТ.

Высокая безопасность режима пембролизумаб + PF позволила нам использовать курсовую дозу цисплатина 100 мг/м² 1 раз в 3 нед. Это привело к тому, что динамика снижения скорости клубочковой фильтрации была больше в исследуемой группе, по сравнению с группой DCF, в которой доза цисплатина составила 75 мг/м² 1 раз в 3 нед. Тем не менее медиана снижения составила 10,5 % от исходной, что, по нашему мнению, является приемлемым показателем. Кроме того, ни одному пациенту ни на одном из этапов лечения не потребовался гемодиализ. Мы не анализировали динамику восстановления скорости клубочковой фильтрации после цисплатиновой нефротоксичности, однако данные литературы и наш опыт указывают на обратимость данного осложнения у большинства пациентов [13].

Заключение

Исследуемый режим индукционной терапии местнораспространенного плоскоклеточного рака ротоглотки, гортани и гортаноглотки PF – пембролизумаб, продемонстрировал более приемлемый профиль токсичности, по сравнению со стандартным режимом индукционной терапии DCF. Использование данного режима не снизило долю пациентов, получивших адекватный объем индукционной ЛТ/ХЛТ.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Все процедуры с вовлечением больных были проведены в соответствии с Хельсинкской декларацией по правам человека в редакции 2013 г. Проведение данной работы одобрено локальным этическим комитетом ГБУЗ «ГКОБ № 1 ДЗМ»), протокол № 29. Все больные подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the Declaration of Helsinki Protocol (2013). The study was approved by the Ethics Committee of the City Clinical Hospital № 1 Protocol № 29. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Финансирование

Работа была поддержана грантом № 2112-10/22 Автономной некоммерческой организации «Московский центр инновационных технологий в здравоохранении».

Financing

The work was supported by grant № 2112-10/22 from the Autonomous Non-Profit Organization «Moscow Centre for Innovative Technologies in Healthcare».

Участие авторов

Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contributions

All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis and interpretation of data, drafting and editing of the work, and revision and final approval of the version to be published.

All authors have approved the final version of the article prior to publication and have agreed to accept responsibility for all aspects of the work, implying proper review and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

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: 252. [Kaprin A.D. Malignant neoplasms in Russia in 2021 (incidence and mortality). M.: P.A. Herzen Moscow State Medical Research Institute — branch of the FSBI NMITS of Radiology of the Ministry of Health of Russia. 2022: 252. (In Rus)].
- Болотина Л.В., Владимиров Л.Ю., Деньгина Н.В. Практические рекомендации по лекарственному лечению опухолей головы и шеи. Практические рекомендации RUSSCO. 2023; 13(1)3s2: 100-119. [Bolotina L.V. Vladimirova L.Yu., Den'gina N.V. Practical recommendations for

- drug treatment of head and neck tumors. Practical recommendations RUSSCO. 2023; 13(1)3s2: 100-119. (In Rus)].
- Lacas B., Carmel A, Landais C., et al. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): An update on 107 randomized trials and 19,805 patients, on behalf of MACH-NC Group. *Radiotherapy and Oncology*. 2021; 156: (281-29).-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2021.01.013>.
 - Forastiere A.A., Zhang Q., Weber R.S., et al. Long-term results of RTOG 91-11: a comparison of three nonsurgical treatment strategies to preserve the larynx in patients with locally advanced larynx cancer. *J Clin Oncol*. 2013; 31: 845-852.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.43.6097>.
 - Ghi M.G., 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. *Annals of Oncology*. 2017; 28(9): 2206-2212.-DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx299>.
 - Pointreau Y., Garaud P., Chapet S., et al. Randomized trial of induction chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil with or without docetaxel for larynx preservation. *J Natl Cancer Inst*. 2009; 101: 498-506.-DOI: <https://doi.org/10.1093/jnci/djp007>.
 - Kramer H.J., Jaar B.G., Choi M.J., 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. *AJKD*. 2022; 80(6): 691-696.-DOI: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2022.08.004>.
 - 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. *Journal of Clinical Oncology*. 2005; 23(34): 8636-8645.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2004.00.1990>.
 - Lorch J.H., Goloubeva O., Haddad R.I., 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. *The Lancet Oncology*. 2011; 12(2): 153-159.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(10\)70279-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70279-5).
 - Posner M.R., Hershock D.M., Blajman C.R., et al. Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. *New England Journal of Medicine*. 2007; 357(17): 1705-1715.-DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa070956>.
 - Machiels J.-P., Leemans C. René, Golusinski W., et al. Squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx, oropharynx and hypopharynx: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2020; 31(11): 1462-1475.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.07.011>.
 - Harrington K.J., Burtneß B., Greil R., et al. Pembrolizumab with or without chemotherapy in recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: updated results of the phase III KEYNOTE-048 study. *Journal of Clinical Oncology*. 2023; 41(4): 790-802.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.21.02508>.
 - Miller R.P., Tadagavadi R.K., Ramesh G., et al. Mechanisms of cisplatin nephrotoxicity. *Toxins*. 2010; 2(11): 2490-2518.-DOI: <https://doi.org/10.3390/toxins2112490>.

Поступила в редакцию / Received / 22.10.2024
 Прошла рецензирование / Reviewed / 06.11.2024
 Принята к печати / Accepted for publication / 19.12.2024

Сведения об авторах / Author Information / ORCID ID

Маргарита Владимировна Носова / Margarita V. Nosova / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-0622-2528>.
 Илья Анатольевич Покатаев / Ilya A. Pokataev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9864-3837>.
 Олеся Алексеевна Стативко / Olesya A. Stativko / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-1084-1551>.
 Даниил Львович Строяковский / Daniil L. Stroyakovskiy / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1973-1092>.
 Людмила Григорьевна Жукова / Liudmila G. Zhukova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4848-6938>.
 Кристина Николаевна Лисицына / Kristina N. Lisitsyna / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-6817-4907>.
 Розана Саматовна Сыдыкова / Rozana S. Sydykova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5569-3655>.
 Евгения Сергеевна Кузьмина / Evgeniya S. Kuzmina / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-2856-5176>.
 Татьяна Галяутдиновна Антонова / Tatiana G. Antonova / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-6646-7454>.
 Марина Александровна Лядова / Marina A. Lyadova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9558-5579>.
 Татьяна Борисовна Стрельникова / Tatiana B. Strelnikova /
 Эмиль Рамильевич Сабитов / Emil R. Sabitov / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0009-5110-2457>.
 Партс Сергей Адольфович / Sergey A. Parts / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-9954-4584>.
 Сергей Анатольевич Кравцов / Sergey A. Kravtsov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0681-8976>.
 Елена Владимировна Царева / Elena V. Tsareva / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0006-0637-9826>.
 Алина Николаевна Федорова / Alina N. Fedorova / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-2569-7632>.
 Магомед Мустапович Долов / Magomed M. Dolov / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-5039-7875>.
 Тедеева Анна Хасановна / Anna K. Tedeeva /
 Полина Сергеевна Феоктистова / Polina S. Feoktistova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0340-7119>.
 Гулнара Рашид кызы Ализаде / Gulnara R. Alizade /
 Всеволод Николаевич Галкин / Vsevolod N. Galkin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6619-6179>.

