

VLOGA IMUNOTERAPIJE PRI PONOVLJENEM IN/ALI RAZSEJANEM RAKU GLAVE IN VRATU

Cvetka Grašič Kuhar

V Sloveniji letno zboli za rakom glave in vratu (RGV) okrog 450 bolnikov. Med temi je okrog 30 % v omejenem stadiju, skoraj 70 % v razširjenem stadiju, okrog 2 % je primarno razsejanih. Histološko preko 90 % rakov tega področja pripada ploščatoceličnim karcinomom. Glavna vzroka nastanka RGV sta še vedno tobak in alkohol (75-85 %), pri raku orofarinksa pa ima vlogo še okužba s humanim papiloma virusom (HPV). Ocenjuje se, da je v svetu 30-35 % raka orofarinksa povzročeno z okužbo s HPV. Zdravljenje RGV v omejenem stadiju je unimodalno (kirurško ali obsevalno), v razširjenem stadiju pa gre za multimodalno zdravljenje, ki vključuje kirurško in/ali obsevalno zdravljenje ± konkomitantno kemoterapijo.

Kljub multimodalnemu zdravljenju se RGV pri polovici bolnikov, ki so ob diagnozi v razširjenem stadiju, ponovi lokoregionalno ali se pojavijo oddaljeni zasevki. Odločitev o najprimernejšem načinu zdravljenja poda multidisciplinarni konzilij. Pri bolnikih z lokoregionalno ponovitvijo je v redkih primerih možno kurativno zdravljenje z rešilno operacijo ali obsevanjem. Bolniki, pri katerih ni možno radikalno lokalno zdravljenje in bolniki z razsejano boleznijo so kandidati za sistemsko zdravljenje.

Pri odločitvi o sistemskem zdravljenju lokoregionalno ponovljenega/razsejanega RGV moramo upoštevati več dejavnikov: bolnikove značilnosti (stanje zmogljivosti, prehransko stanje, socialne okoliščine, pridružene bolezni, biološka starost), breme bolezni, tempo bolezni, patohistološke značilnosti tumorja (izraženost PD-L1), vrsto začetnega onkološkega zdravljenja ter čas do progressa bolezni po začetnem onkološkem zdravljenju in ne nazadnje bolnikove želje glede zdravljenja.

V zadnjem letu je prišlo do spremembe v priporočilih za prvi red zdravljenja bolnikov s ponovljenim/razsejanim RGV (Slika 1). Po objavi rezultatov raziskave KEYNOTE 048 je Evropska agencija za zdravila 17. 10. 2019 odobrila zdravljenje z zaviralcem imunskih kontrolnih točk pembrolizumabom, v prvi liniji kot monoterapijo ali v kombinaciji s kemoterapijo s platino in 5-fluorouracilom za prvo linijo zdravljenja razsejanega ali neresektabilnega ponovljenega ploščatoceličnega RGV pri bolnikih, katerih tumorji izražajo PD-L1 s kombiniranim pozitivnim rezultatom ≥ 1 (CPS, ang. Combined positive score). 23. 10. 2020 je to postalo del kliničnih smernic, izdanih pod okriljem treh evropskih združenj: EHNS (European Head and Neck Society), ESMO (European Society for Medical Oncology) in ESTRO (European Society for Radiotherapy and Oncology). Za bolnike, ki imajo $CPS < 1$ in za tiste s kontraindikacijami za zdravljenje z zaviralci imunskih kontrolnih točk ostaja dosedanja indikacija po shemi EXTREME (5-fluorouracil/platina/cetuksimab). Zgoraj navedene sheme so primerne za bolnike v stanju zmogljivosti 0 in 1 in če ne gre za bolezen, rezistentno na platino (torej da ni prišlo do progressa bolezni v prvih 6 mesecih po terapiji s preparatom platine).

Bolnike v stanju zmogljivosti 2 ali več ter bolnike, kjer konzilij oceni, da obstajajo drugi dejavniki tveganja za zaplete ob zdravljenju s kemo/imunoterapijo, se zdravi z mono kemoterapijo ali se priporoči dobro podporno zdravljenje, pri čemer je potrebno bolniku zagotoviti optimalno prehransko in dihalno pot ter ustrezno analgezijo.

Odobritev kemoterapije z imunoterapijo ali samo imunoterapijo v prvi liniji zdravljenja temelji na rezultatih raziskave KEYNOTE-046. V to raziskavo je bilo vključenih 882 bolnikov, randomiziranih v 3 študijske skupine. Kontrolna skupina te raziskave je bila doslej uveljavljen standard zdravljenja - EXTREME shema (kemoterapija (5-fluorouracil + platina) in cetuximab). Preučevani skupini sta bili kemoterapija (enaka kot v shemi EXTREME) v kombinaciji z imunoterapijo (pembrolizumab) ali samo imunoterapija (pembrolizumab). Raziskava je imela dva ko-primarna cilja: vpliv na celokupno preživetje in vpliv na preživetje brez progressa. PD-L1 status so določali po metodi CPS (število PD-L1 pozitivnih tumorskih in imunskih celicah/število PD-L1 pozitivnih tumorskih celic*100). PD-L1 pozitiven status ni bil predpogoj za vstop v raziskavo. Dejansko pa je imelo 85 % bolnikov $CPS \geq 1$ ter 43 % bolnikov $CPS \geq 20$.

Primerjava je bila narejena med skupinama imunoterapija proti EXTREME shemi in imunoterapija + kemoterapija proti EXTREME shemi. Primerjave med skupino imunoterapija proti imunoterapija + kemoterapija ni bila narejena.

Pri $CPS \geq 20$ je imunoterapija (pembrolizumab) v primerjavi z EXTREME shemo izboljšala celokupno preživetje (mediana 14,9 proti 10,7 mesecev), prav tako pri $CPS \geq 1$ (mediana 12,3 proti 10,3 mesecev); rezultati so za drugo vmesno analizo.

Pembrolizumab s kemoterapijo v primerjavi z EXTREME shemo je izboljšal celokupno preživetje v celotni populaciji (mediana 13,0 proti 10,7 mesecev) in v skupini s $CPS \geq 20$ (mediana 14,7 proti 11 mesecev) pri drugi vmesni analizi. Pri končni analizi je v skupini s $CPS \geq 1$ proti EXTREME shemi bilo daljše celokupno preživetje (mediana 13,6 proti 10,4 mesecev).

V nasprotju s temi ugotovitvami pa niti pembrolizumab monoterapija niti pembrolizumab s kemoterapijo nista podaljšala preživetje brez progressa bolezni glede na shemo EXTREME.

Od vseh 3 režimov je bilo najmanj toksično zdravljenje monoterapija s pembrolizumabom. Zdi se, da je zdravljenje bodisi z imunoterapijo ali kombinacijo imunoterapije s kemoterapijo učinkovitejše od EXTREME sheme pri visokih vrednostih CPS.

Pri bolnikih, ki so cisplatin rezistentni in so v dobrem stanju zmogljivosti, je indicirano zdravljenje z zaviralci imunskih kontrolnih točk z nivolumabom ali pembrolizumabom. Raziskava CheckMate-141 je namreč pokazala, da so bolniki na imunoterapiji z nivolumabom imeli daljše celokupno preživetje (mediana 7,5 proti 5,1 mesecev) v primerjavi s standardnim zdravljenjem s kemoterapijo (metotreksat, docetaksel, cetuksimab). Zdravljenje je bilo učinkovito ne glede na PD-L1 status. Raziskava KEYNOTE-040 je prinesla dolgo pričakovan marker za učinkovitost imunoterapije (PD-L1). Bolniki, zdravljeni s pembrolizumabom, so imeli daljše celokupno preživetje kot bolniki na standardni kemoterapiji (8,4 proti 6,9 mesecev). Bolniki z več kot 50 % prisotnostjo PD-L1 na tumorskih celicah (TPS, ang. Tumor proportion score) so imeli boljše preživetje, zato je Evropska agencija za zdravila registrirala zdravilo za bolnike z ≥ 50 % TPS.

Sistemsko zdravljenje RGV se izvaja v Sloveniji samo na Onkološkem inštitutu v Ljubljani.

Ponovljen ali razsejan rak glave in vratu*

ni možno kurativno zdravljenje z operacijo ali obsevanjem

V zadnjih 6 mesecih ni bilo zdravljenja s platino			V zadnjih 6 mesecih prejel/a zdravljenje s platino	
PD-L1 pozitiven tumor	PD-L1 status neznan	PD-L1 negativen tumor	Doslej brez imunoterapije	Po imunoterapiji
<p>STANDARD: Pembrolizumab monoterapija</p> <p>Pembrolizumab + 5-FU/platina</p> <p>DRUGE OPCIJE: V primeru kontraindikacij za imunoterapijo, vendar primerni za platino: 5-FU/platina/cetuximab</p> <p>V primeru kontraindikacij za imunoterapijo in neprimerni za platino: metotreksat ali taksani ali cetuximab</p>	<p>STANDARD: Pembrolizumab + 5-FU/platina</p> <p>DRUGE OPCIJE: V primeru kontraindikacij za imunoterapijo, vendar primerni za platino: 5-FU/platina/cetuximab</p> <p>V primeru kontraindikacij za imunoterapijo in neprimerni za platino: metotreksat ali taksani ali cetuximab</p>	<p>STANDARD: 5-FU/platina/cetuximab</p> <p>DRUGE OPCIJE: Pembrolizumab + 5-FU/platina</p> <p>TPeX (docetaksel/platina/cetuximab)</p> <p>V primeru kontraindikacij za imunoterapijo in neprimerni za platino: metotreksat ali taksani ali cetuximab</p>	<p>STANDARD: Nivolumab ali pembrolizumab</p> <p>DRUGE OPCIJE: V primeru kontraindikacij za imunoterapijo: metotreksat ali taksani ali cetuximab</p>	<p>OPCIJA: metotreksat ali taksani ali cetuximab</p>

Slika 1. Povzetek smernic za zdravljenje ponovljenega in razsejanega raka glave in vratu

Literatura

<http://www.slora.si/stevilo-novih-bolnikov>; dostopano 5. 3. 2021

Burtness B, Harrington KJ, Greil R, Soulières D, Tahara M, de Castro G Jr, et al. KEYNOTE-048 Investigators. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2019 Nov 23;394(10212):1915-1928. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32591-7. Erratum in: *Lancet*. 2020 Jan 25;395(10220):272. Erratum in: *Lancet*. 2020 Feb 22;395(10224):564. PMID: 31679945.

Ferris RL, Blumenschein G Jr, Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra L, et al. Nivolumab vs investigator's choice in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: 2-year long-term survival update of CheckMate 141 with analyses by tumor PD-L1 expression. *Oral Oncol*. 2018 Jun;81:45-51. doi: 10.1016/j.oraloncology.2018.04.008. Epub 2018 Apr 17. PMID: 29884413.

Cohen EEW, Soulières D, Le Tourneau C, Dinis J, Licitra L, Ahn MJ, et al. KEYNOTE-040 investigators. Pembrolizumab versus methotrexate, docetaxel, or cetuximab for recurrent or metastatic head-and-neck squamous cell carcinoma (KEYNOTE-040): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2019 Jan 12;393(10167):156-167. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31999-8. Erratum in: *Lancet*. 2019 Jan 12;393(10167):132. PMID: 30509740.

Machiels JP, René Leemans C, Golusinski W, Grau C, Licitra L, Gregoire V. Squamous cell carcinoma

ma of the oral cavity, larynx, oropharynx and hypopharynx: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2020 Nov;31(11):1462-1475. doi: 10.1016/j.annonc.2020.07.011

Cramer JD, Burtness B, Ferris RL. Immunotherapy for head and neck cancer: Recent advances and future directions. *Oral Oncol*. 2019 Dec;99:104460. doi: 0.1016/j.oraloncology.2019.104460.