

Imunoterapie nádorů hlavy a krku

David Vrána

Komplexní onkologické centrum, Nemocnice Nový Jičín, a. s.

Imunoterapie představuje perspektivní léčebnou modalitu, která se rychle etablovala u léčbě celé řady malignit. Předpoklad jejího účinku u nádorů hlavy a krku vyplývá z vysoké mutační nálože těchto nádorů. Klinické studie fáze I byly v souladu s těmito preklinickými předpoklady a studie fáze II a III, které následovaly, potvrdily efektivitu nivolumabu ve druhé paliativní linii a v případě pembrolizumabu i v první linii léčby recidivujících a metastatických nádorů hlavy a krku, kde prokázaly superioritu nad současnými standardy léčby. V tuto chvíli bohužel ani jedna molekula i přes probíhající registrace nemá úhradu z veřejného zdravotního pojištění v této indikaci.

Klíčová slova: imunoterapie, nádory hlavy a krku, chemoterapie.

Head and Neck Cancer Immunotherapy

Immunotherapy represents a perspective treatment modality which has quickly established its position in several tumor types. Due to the high mutation burden of head and neck tumors there was an assumption of immunotherapy efficacy. The phase I clinical trials were in line with these preclinical assumptions and phase II and III trials have confirmed the effectivity of nivolumab in second palliative lines and in the case of pembrolizumab as well as in the first palliative line of recurrent and metastatic head and neck cancer where they have showed superiority over current treatment standards. Unfortunately, at this moment despite ongoing registrations in this indication the insurance reimbursement is lacking so far.

Key words: immunotherapy, head and neck cancer, chemotherapy.

Úvod

Nádory hlavy a krku představují poměrně heterogenní skupinu onemocnění, které se navzájem značně liší svojí symptomatologií, léčebnou strategií i prognózou. Chirurgická resekce s adjuvantní radioterapií eventuálně primární konkomitantní chemoradioterapie či samostatná radioterapie představuje zlatý standard léčby lokalizovaných forem onemocnění. I přes agresivní léčbu zůstává procento recidiv poměrně vysoké a systémová léčba představuje základní léčebnou modalitu v případě inoperabilních recidiv v ozářeném terénu a samozřejmě metastazujícího onemocnění. Chemoterapie na bázi platinového derivátu či taxanu byla dlouhou dobu jedinou léčebnou modalitou u těchto nemocných s mediánem přežití nepřesahujícím bohužel několik měsíců (1). První cílenou molekulou, která zlepšila výsledky léčby a dostala se do běžné praxe byl cetuximab

(2). Imunoterapie je staronová léčebná modalita, která se rychle etablovala u celé řady malignit (3, 4) a v současnosti probíhají registrace v první i druhé linii paliativní léčby recidivujících a/nebo metastatických nádorů hlavy a krku. Hlavními prognostickými faktory ovlivňující přežití pacientů s nádory hlavy a krku jsou kromě stadia onemocnění i HPV status, výkonnostní stav, nutriční stav, komorbidita a odpověď na předchozí léčbu.

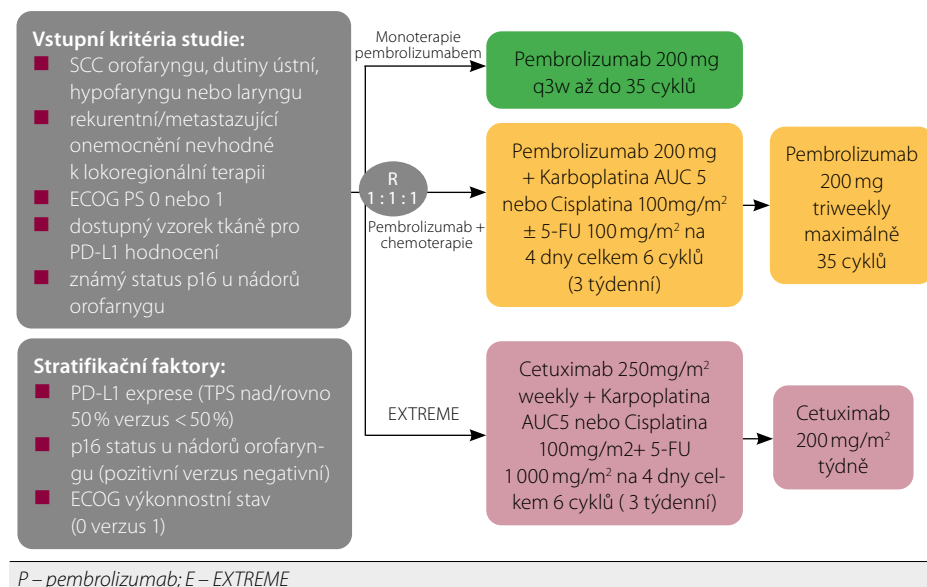
Tento text stručně shrnuje výsledky studií, které se staly podkladem registrace imunoterapie v léčbě nádorů hlavy a krku a stejně tak perspektivní testované molekuly.

Perspektivní molekuly imunoterapie

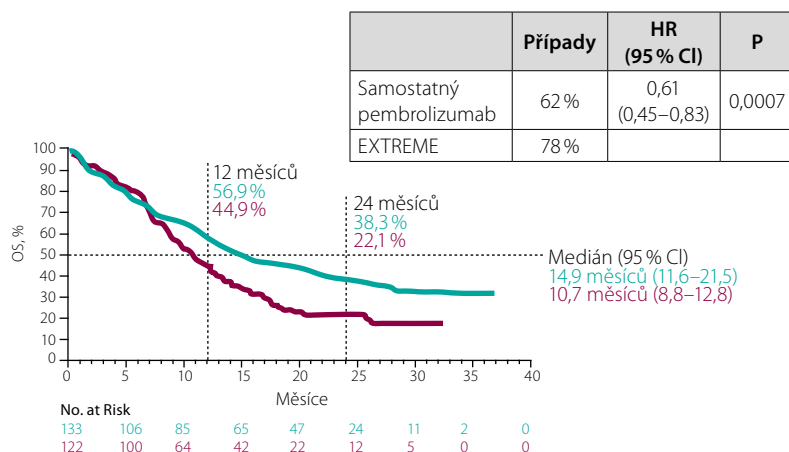
Je testována celá řada molekul, které je možné zařadit do skupiny imunoterapie v kombinaci s radioterapií, chirurgickým výkonem či v pali-

ativních režimech. Ipilimumab (**anti CTLA-4**) je v současnosti testován například ve studii fáze Ib, která hodnotí ipilimumab spolu s cetuximabem jako konkomitantní léčbu spolu s IMRT radioterapií lokálně pokročilých nepředléčených nádorů hlavy a krku stadia III–IVB (NCT01935921). Studie má v tuto chvíli ukončený nábor, ale výsledky nebyly doposud publikovány (5). Další zajímavou testovanou molekulou je liriumab. Liriumab (**anti KIR**) je molekula, která blokuje interakci ligandu a inhibičních receptorů KIR2DL-1,2,3 na povrchu NK buněk a podporuje tak jejich aktivaci v protinádorové imunitě. Molekula je testována ve studii (NCT01714739) fáze I/II v kombinaci s nivolumabem či nivolumabem a ipilimumabem, která ověřuje prvotní protinádorovou efektivitu spolu s bezpečností a tolerovatelností u pacientů s pokročilými solidními nádory (6). Dalším zajímavým cílem imunoterapie je check-

Obr. 1. Design studie KEYNOTE-048 (NCT02358031)



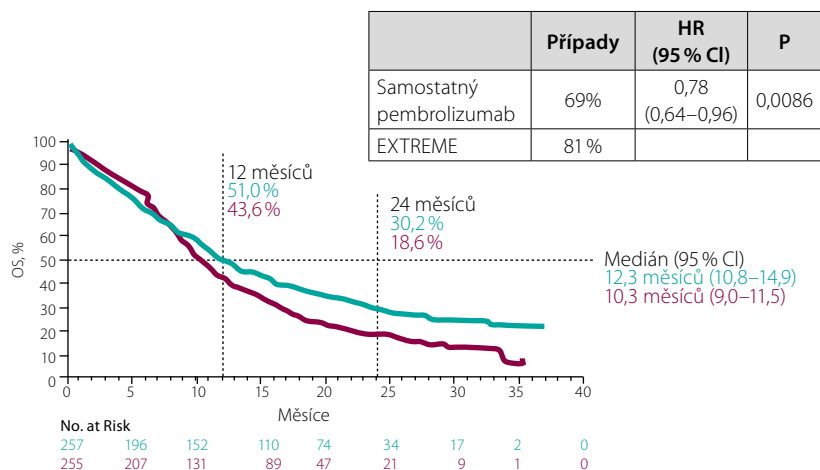
Obr. 2. Celkové přežití: Pembrolizumab vs. EXTREME (populace CPS větší nebo rovno 20)



Data cutoff date: Jun 13, 2018.

Burtneš B, et al. Ann Oncol. 2018; 29(Suppl 8): Abstract LBA8_PR.

Obr. 3. Celkové přežití: Pembrolizumab vs. EXTREME (populace CPS větší nebo rovno 1)



Data cutoff date: Jun 13, 2018.

Burtneš B, et al. Ann Oncol. 2018; 29(Suppl 8): Abstract LBA8_PR.

-point vrozené imunity Toll-like receptor 8, který se podílí na rozpoznání patogenu imunitním systémem. Prvotní výsledky studie Ib testující Motolimod (*anti TLR8*) u pacientů s recidivujícím či metastazujícím nádorem hlavy či krku, u kterých byl podáván v kombinaci s cetuximabem prokázaly celkovou odpověď 15 % s celkovou kontrolou onemocnění 54 % (7). Poslední cílem imunoterapie, který zde zmíníme je molekula OX-40, která patří do rodiny receptorů TNF (tumor necrosis factor). Jde opět o kostimulační molekulu na T lymfocytech, jejíž aktivace prodlužuje trvání imunitní odpovědi. Možnosti ovlivnění této molekuly byly studovány ve studii fáze Ib (NCT02274155). Molekula MEDI6469 byla podávána pacientům s nádory hlavy a krku před radikálním chirurgickým výkonem. Dokončení studie se předpokládá v roce 2022 (8).

Imunoterapie check-point inhibitory

Nádory hlavy a krku představují nádorové onemocnění se značnou mutační náloží a tudíž potencionálně imunogenní (9). První klinické studie, které hodnotily efektivitu a bezpečnost check-point inhibitorů u nádorů hlavy a krku, byly studie MK-3475–012/KEYNOTE-012 (NCT01848834). Tato studie fáze Ib hodnotila pembrolizumab u pacientů s recidivujícím či metastazujícím spinocelulárním karcinomem hlavy a krku. Předpokladem byla alespoň 1 % exprese PD-L1 (nádorové buňky či stroma). Výsledkem studie byla celková léčebná odpověď 18 %, kdy ve skupině HPV pozitivní byla tato odpověď až u 25 % případů (10). Další důležitou studií, která následovala byla studie MK-3475–055/KEYNOTE-055. Tato multicentrická studie fáze II hodnotila opět pacienty s recidivujícím či metastazujícími nádory hlavy a krku, kteří progredovali na či do 6 měsíců od léčby platinou a cetuximabem. Všichni byli léčeni pembrolizumabem v dávce 200 mg triweekly do progresu či toxicity. Celková léčebná odpověď byla zaznamenána v 16 % případů bez ohledu na expresi PD-L1 či HPV status. Pozorovaný medián celkového přežití byl 8 měsíců (11). Na tyto slibné výsledky navázala studie MK-3475–040/KEYNOTE-040, která již byla studií fáze III a randomizovala pacienty se spinocelulárními nádory hlavy a krku progredující 3–6 měsíců od ukončení chemoradioterapie s platinou pro lokálně pokročilé onemocnění či po první

linii paliativní léčby na bázi platiny do ramene s pembrolizumabem 200 mg iv triweekly po dobu 2 let nebo ramene s komparátorem, který představoval standard léčby (metotrexát, docetaxel nebo cetuximab). Studie prokázala prodloužení mediánu celkového přežití z 6,9 měsíce na 8,4 měsíce; CI 0,65–0,98 (12). Podobný design měla studie CheckMate 141, ve které byl hodnocen nivolumab. Šlo o randomizovanou studii fáze III opět u pacientů s recidivujícími nádory hlavy a krku, kteří zprogrezovali do 6 měsíců po chemoterapii založené na platino-vém derivátu. Pacienti byli randomizováni do ramene s nivolumabem či standardní léčby (docetaxel, methotrexát nebo cetuximab). Studie prokázala prodloužení mediánu celkového přežití z 5,1 měsíce na 7,5 měsíce, kdy přežití v 1 roce bylo 36,0 % ve skupině s nivolumabem na rozdíl od pouhých 16,6 % ve skupině s komparátorem. Tento rozdíl byl výraznější ve skupině s PD-L1 pozitivitou větší nebo rovnou 1 % (8,7 versus 4,6 měsíce) na rozdíl od skupiny s expresí pod 1 % (5,7 versus 5,8 měsíce) (13). V tomto roce byly prezentovány na ASCO finální výsledky studie KEYNOTE-048 (NCT02358031). Tato studie testovala pembrolizumab v první linii paliativní léčby, když randomizovala pacienty do ramene s pembrolizumabem, ramene s chemoterapií platinou/5-FU a pembrolizumabem a chemoterapií platinou/5-FU a cetuximabem. Studie prokázala benefit kombinace pembrolizumabu s chemoterapií versus chemoterapie s cetuximabem (medián přežití 14,1 versus 11,0 měsíců, PD-L1 CPS (combined positive score) ≥ 20 , medián přežití 13,6 versus 10,4 měsíce, CPS ≥ 1). V celkové populaci bylo pozorováno prodloužení přežití z 13,0 versus 10,7 měsíce. Monoterapie pembrolizumabem versus kombinovaná chemoterapie s cetuximabem zlepšovala celkové přežití ve skupině s CPS ≥ 20 ; medián přežití 14,9 versus 10,7 měsíce a skupině CPS ≥ 1 12,3 versus 10,3 měsíce (14). V celkové populaci pacientů samostatný pembrolizumab přežití výrazněji nezlepšoval (11,5 versus 10,7 měsíce) (obrázek 1). Toxicita kombinované léčby byla obdobná ve skupině kombinující chemo-

terapii s pembrolizumabem versus EXTREME (G3–4 85 % versus 83,3 %), avšak ve skupině se samostatnou imunoterapií pembrolizumabem byla toxicita G3–5 pouze 54,7 % (15). Poslední check-point inhibitor, který je nutné na tomto místě zmínit je durvalumab. Durvalumab byl testován ve studii fáze II HAWK (NCT02207530) u pacientů s nádory hlavy a krku progredující na platině. Zařazení byli pacienti s expresí PD-L1 nádorových buněk více nebo rovno 25 %, kteří byli léčeni durvalumabem po dobu maximálně 12 měsíců. Studie prokázala slibnou efektivitu s 16,2 % objektivních odpovědí (29,4 % u pacientů s HPV pozitivním nádorem a 10,9 u pacientů s HPV negativními nádory) (16). V současnosti probíhají další 2 studie fáze III s durvalumabem a to studie KESTREL (NCT02551159) a studie EAGLE (NCT02369874) v první a druhé paliativní linii nádorů hlavy a krku (17, 18).

Diskuze

Do příchodu imunoterapie ve smyslu check point inhibitorů představoval cetuximab v kombinaci s chemoterapií zlatý standard v první linii léčby relabujících a/nebo metastazujících spinocelulárních nádorů hlavy a krku na základě studie EXTREME, která prokázala statisticky signifikantní prodloužení celkového přežití v případě přidání cetuximabu ke kombinaci chemoterapie cisplatina/karboplatina+5-FU ze 7,4 měsíce na 10,1 měsíce a to bez ohledu na HPV status (2, 19). Další zajímavou studií byla studie TPEXtreme. Tato studie kombinovala cetuximab s docetaxelem a cisplatinou a srovnávala je s kombinací studie EXTREME. Studie bohužel nepřinesla benefit ve smyslu statisticky signifikantního prodloužení celkového přežití, kdy medián celkového přežití v rameni s kombinací TPEX byl 14,5 měsíce ve srovnání s 13,4 měsíci v rameni v kombinaci EXTREME. S ohledem na menší počet cyklů (snížení z 6 na 4) chemoterapie a signifikantně nižší toxicitu i přes to, že studie neprokázala signifikantní prodloužení přežití představuje kombinace docetaxelu/cisplatiny a cetuximabu možnost volby u pacientů s rekurentním/generalizovaným spinocelulárním karcinomem hlavy a krku v případě nedostupnos-

ti pembrolizumabu v první linii léčby (20). V této chvíli jedinou studií, která prokázala po cetuximabu prodloužení celkového přežití pacientů v první linii léčby je pembrolizumab na základě studie MK-3475–040/KEYNOTE-040 a měl by být tedy považován za zlatý standard léčby pacientů.

Když bychom měli tedy shrnout možnou léčebnou strategii u pacientů s recidivujícím a/nebo metastazujícím nádorem hlavy a krku, kteří mají PD-L1 CPS rovnu/nad 20 pembrolizumab samostatný představuje léčbu volby v první linii s ohledem na nižší toxicitu než má kombinace s chemoterapií, v případě CPS pod 20, ale vyšší či rovno 1 je kombinace pembrolizumabu s chemoterapií optimální volbou a v případě pacientů s expresí PD-L1 CPS pod 1 či nedostupností pembrolizumabu představuje cetuximab v kombinaci s chemoterapií na bázi taxanu a platiny optimální léčebnou strategii. Ve druhé paliativní linii je v případě dostupnosti pembrolizumabu či nivolumabu optimální postup. Nevyjasněná zůstává pak otázka vhodného režimu po progresi na první linii s pembrolizumabem.

V tuto chvíli má v České republice pembrolizumab registraci pro léčbu recidivujícího či metastatického spinocelulárního karcinomu hlavy a krku s expresí PD-L1 rovnou nebo větší než 50 % (TPS), kteří absolvovali léčbu zahrnující platinu (21). Podobně Nivolumab má registraci pro monoterapii v léčbě recidivujícího nebo metastazujícího spinocelulárního karcinomu hlavy a krku, kteří zrecidivovali na léčbě zahrnující platinový derivát (22). V současnosti bohužel úhrada ze zdravotního pojištění pro obě výše zmíněné molekuly v indikaci nádory hlavy a krku chybí.

Závěr

Imunoterapie nádorů hlavy a krku představují perspektivní léčebnou strategii a to ať již v paliativních režimech či režimech potenciálně kurativních v kombinaci s radioterapií. V současné době je možné pembrolizumab a nivolumab považovat za zlatý standard paliativní léčby recidivujících či metastazujících spinocelulárních nádorů hlavy a krku.

LITERATURA

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Head and Neck Cancers, Version 3.2019.
2. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2008; 359: 1116–1127.

3. Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med*. 2015; 372(4): 320–330.
4. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J*

- Med. 2015; 373(19): 1803–1813.
5. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01935921>.
6. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01714739>.
7. Chow LQM, Morishima C, Eaton KD, et al. Phase Ib Trial of the Toll-like Receptor 8 Agonist, Motolimod (VTX-2337), Combi-

ned with Cetuximab in Patients with Recurrent or Metastatic SCCHN. *Clin Cancer Res*. 2017; 23(10): 2442–2450.

8. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02274155>.

9. Alexandrov LB, Nik-Zainal S, Wedge DC, et al. Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature*. 2013; 500(7463): 415–421.

10. Seiwert TY, Burtneß B, Mehra R, et al. Safety and clinical activity of pembrolizumab for treatment of recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-012): an open-label, multicentre, phase 1b trial. *Lancet Oncol*. 2016; 17(7): 956–965.

11. Bauml J, Seiwert TY, Pfister DG, et al. Pembrolizumab for Platinum – and Cetuximab-Refractory Head and Neck Cancer: Results From a Single-Arm, Phase II Study. *J Clin Oncol*. 2017; 35(14): 1542–1549.

12. Cohen EEW, Soulières D, Le Tourneau C, et al. Pembrolizumab versus methotrexate, docetaxel, or cetuximab for recurrent or metastatic head-and-neck squamous cell carcinoma (KEYNOTE-040): a randomised, open-label, phase 3

study. *Lancet*. 2019; 393(10167): 156–167.

13. Ferris RL, 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): 1856–1867. Epub 2016 Oct 8.

14. Rischin D, Harrington KJ, Greil R, et al. Protocol-specified final analysis of the phase 3 KEYNOTE-048 trial of pembrolizumab (pembro) as first-line therapy for recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma (R/M HNSCC). *Journal of Clinical Oncology* 2019 37: 15_suppl, 6000–6000-

15. <https://www.practiceupdate.com/content/asco-2019-keynote-048-highlights-role-of-pembrolizumab-in-recurrentmetastatic-head-and-neck-squamous-cell-carcinoma/84642-->

16. Zandberg DP, Algazi AP, Jimeno A, et al. Durvalumab for recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: Results from a single-arm, phase II study in patients with $\geq 25\%$ tumour cell PD-L1 expression who have progressed on platinum-based chemotherapy. *Eur J Cancer*.

2019; 107: 142–152.

17. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02551159->

18. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02369874>

19. Vermorken JB, Psyrri A, Mesia R, et al. Impact of tumor HPV status on outcome in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck receiving chemotherapy with or without cetuximab: retrospective analysis of the phase III EXTREME trial. *Ann Oncol*. 2014; 25(4): 801–807.

20. Guigay J, Fayette J, Mesia R, et al. Unicancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2019; 37(15): suppl, 6002.

21. KEYTRUDA, 50MG INF PLV CSL 1, Státní ústav pro kontrolu léčiv. Státní ústav pro kontrolu léčiv [online]. Copyright © 2001 [cit. 28.09.2019]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0210911&tab=texts>

22. OPDIVO, 10MG/ML INF CNC SOL 1X10ML, Státní ústav pro kontrolu léčiv. Státní ústav pro kontrolu léčiv [online]. Copyright © 2001 [cit. 28.09.2019]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0210773&tab=texts>.