

Novosti v imunoterapiji s področja raka glave in vratu Novelties in immunotherapy in the field of head and neck cancer

doc. dr. Cvetka Grašič Kuhar, dr. med.^{1,2}

¹Sektor internistične onkologije, Onkološki Inštitut Ljubljana, Zaloška 2, 1000 Ljubljana

²Medicinska fakulteta v Ljubljani, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

Povzetek

Imunoterapija si je doslej utrla pot v zdravljenje raka glave in vratu le pri ponovljeni ali metastatski bolezni. Letos so bili objavljeni rezultati kakovosti življenja raziskave KEYNOTE 048. Med študijskimi rokami pembrolizumab + kemoterapija napram cetuksimab+kemoterapija in pembrolizumab napram cetuksimab+kemoterapija ni bilo klinično pomembne razlike niti v globalni kakovosti življenja, niti v posameznih modulih funkcioniranja ali simptomih. Raziskava faze III, KEYNOTE 412, ki je preučevala dodatek pembrolizumaba k standardnemu zdravljenju s kemoradioterapijo z visokodoznim cisplatinom in nato vzdrževalno zdravljenje s pembrolizumabom do skupno enega leta, ni dosegla primarnega cilja, ki je bil podaljšanje preživetja brez dogodka. Pri ponovljenem/metastatskem raku nosnega žrela imamo na voljo tri raziskave faze III, ki ob dodatku imunoterapije (camrelizumab, toripilamab oz. tislelizumab) k standardnemu zdravljenju, ki je gemcitabin+cisplatin, podaljšajo preživetje brez progressa za okrog 3 mesece.

Ključne besede: rak glave in vratu, pembrolizumab, karcinom nosnega žrela, kakovost življenja

Abstract

Immunotherapy has so far paved the way for the treatment of head and neck cancer only in relapsed or metastatic disease. This year, the results of the quality of life of KEYNOTE 048 study were published. Among the study groups, pembrolizumab+chemotherapy against cetuximab+chemotherapy and pembrolizumab against cetuximab+chemotherapy showed no clinically significant difference in global quality of life, in individual modules of functioning or symptoms. Phase III, Keynote 412, which studied the addition of pembrolizumab to standard chemoradiotherapy with high-dose cisplatin and maintenance treatment with pembrolizumab thereafter up to one year in total, did not achieve the primary goal, which was to prolong event-free survival. In relapsed/metastatic nasopharyngeal cancer, we have now results of three phase III studies, which, with the addition of immunotherapy (Camrelizumab, Toripilamab or Tislelizumab) to standard treatment (gemcitabine+cisplatin), prolong the progression-free survival for about 3 months.

Keywords: head and neck cancer, pembrolizumab, nasopharyngeal carcinoma, quality of life

1. Uvod

V prispevku predstavimo raziskave z zaviralci imunskih kontrolnih točk (ZIKT), ki so potekale na področju zdravljenja zgodnjega raka, radikalnega zdravljenja in ponovljenega/metastatskega ploščatoceličnega raka glave in vratu. Predstavljene bodo tudi raziskave z ZIKT na področju karcinoma nosnega žrela.

2. Letošnje novosti

Randomizirana raziskava faze II, IMMUNEBOOST-HPV, je potekala pri bolnikih z karcinomom ustnega žrela, povezanimi z okužbo z visoko rizičnimi humanim papiloma virusni (HPV). Bolniki so bili v standardni roki zdravljeni s kemoradioterapijo s cisplatinom 100 mg/m² na 3 tedne. Preizkušali so, ali zdravljenje s tremi aplikacijami nivolumaba (ZIKT) pred kemoradioterapijo vpliva na izvedbo kemoradioterapije. V eksperimentalni roki več kot 10% bolnikov ni uspelo prejeti kumulativne doze cisplatina >200 mg/m², ki je bil primarni cilj študije. V prihodnosti bi bila smiselna raziskava, v kateri bi med kemoradioterapijo namesto tri tedenskih uporabili tedenske odmerke cisplatina.

V zadnjem letu je bila objavljena še ena v vrsti raziskav z imunoterapijo med radikalno kemoradioterapijo z vzdrževalno imunoterapijo. Na ESMO kongresu so bili predstavljeni rezultati randomizirane raziskave faze III, KEYNOTE 412, ki je preučevala dodatek pembrolizumaba (ZIKT) k standardnemu zdravljenju s kemoradioterapijo. V eksperimentalni roki so bolniki med radioterapijo poleg visokodoznega cisplatina vsake 3 tedne prejeli tudi pembrolizumab; slednjega so prejeli tudi po zaključku radioterapije do skupno enega leta (še 14 ciklov na 3 tedne). V raziskavi je sodelovalo 804 bolnikov, ki so si bili v osnovnih karakteristikah v obeh skupinah zelo podobni. Primarni cilj je bil, da bo v roki s pembrolizumabom daljše preživetje brez dogodka (angl. event-free survival). Statistični prag za superiornost zdravljenja s kombinacijo pembrolizumaboma proti standardnemu zdravljenju ni bil dosežen, tako da ostaja zlati standard zdravljenje s kemoradioterapijo s cisplatinom. Tudi preživetje brez progressa bolezni in celokupno preživetje se nista razlikovala, če je bil dodan pembrolizumab.

V okviru zdravljenja ponovljenega ali metastatskega raka glave in vratu je bila predstavljena analiza kakovosti življenja bolnikov v okviru raziskave KEYNOTE 048. Med študijskimi rokami pembrolizumab + kemoterapija napram cetuksimab+kemoterapija ni bilo klinično pomembne razlike niti v globalni kakovosti življenja, niti v posameznih moduli funkcijiranja ali simptomih. Prav tako ni bilo razlik med skupinama v času do poslabšanja bolečin in požiranja. Bolniki zdravljeni z monoterapijo s pembrolizumab so prav tako imeli enako kvaliteto življenja v zgoraj omenjenih moduli, kot skupina zdravljen s cetuksimabom in kemoterapijo. Pričakovali bi sicer, da bo kakovost življenja ob monoterapiji s pembrolizumabom boljša kot s kombinacijo kemoterapije in cetuksimaba.

Objavljena je bila podanaliza učinkovitosti zdravljenja v raziskavi KEYNOTE-048 glede stopnjo izraženosti PD-L1 (po metodi CPS (combined positive score) <1, 1-19 in >19) (4). S povečano ekspresijo PD-L1 je bila večja učinkovitost pembrolizumaba ali kemoterapije s pembrolizumabom. Analiza podskupin PD-L1 CPS < 1 je pokazala neučinkovitost pembrolizumaba, vendar je bilo v raziskavi majhno število takih bolnikov. Rezultati iz podskupine PD-L1 CPS 1-19 podpirajo prejšnje ugotovitve o koristih zdravljenja z monoterapijo s pembrolizumabom in kemoterapijo s pembrolizumabom pri bolnikih s tumorji PD-L1 CPS ≥ 1 . Čeprav je izražanje PD-L1 informativno, je za HNSCC z nizkim izražanjem PD-L1 potrebno raziskovanje dodatnih napovednih biomarkerjev.

Zelo pomembni so tudi podatki o učinkovitosti ZIKT v prvem redu zdravljenja ponovljenega/metastatskega raka nosnega žrela. Sedanji standard zdravljenja je kombinacija kemoterapije gemcitabina in cisplatina. Sedaj so na voljo že rezultati treh randomiziranih raziskav faze III, ki so primerjali zgoraj omenjeno standardno zdravljenje z istim zdravljenjem v kombinaciji z ZIKT sočasno in vzdrževalno do progressa bolezni. V raziskavi CAPTAIN-1 so preučevali učinkovitost camrelizumaba, v raziskavi JUPITER-2 toripilamab, v raziskavi RATIONALE-309 pa tislelizumab. Vse tri učinkovine so statistično značilno podaljšale preživetje brez progressa bolezni, kar je pomenilo absolutno podaljšanje v razponu od 2,2 – 3,9 meseca. Rezultati celokupnega preživetja še niso znani.

Literatura

- Mirghani H, Even C, LARIVE A, PERE H, J. Fayette⁵, L. Geoffrois⁶ et al. 6530 - Neoadjuvant nivolumab (N) before chemoradiation (CRT) in high-risk HPV driven oropharynx cancer (OPC) - IMMUNEBOOST-HPV: A multicenter randomized phase II trial. *Annals of Oncology* (2022) 33 (suppl_7): S295-S322. 10.1016/annonc/annonc1056.
- Machiels J, Tao Y, Burtneess B, Tahara M, Rischin D, Alves GV et al. Primary results of the phase III KEYNOTE-412 study: Pembrolizumab (pembro) with chemoradiation therapy (CRT) vs placebo plus CRT for locally advanced (LA) head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). *Annals of Oncology* (2022) 33 (suppl_7): S808-S869. 10.1016/annonc/annonc1089.
- Rischin D, Harrington KJ, Greil R, Soulières D, Tahara M, de Castro G Jr, Psyrri A, Braña I, Neupane P, Bratland Å, Fuereder T, Hughes BGM, Mesía R, Ngamphaiboon N, Rordorf T, Ishak WZW, Hong RL, Mendoza RG, Jia L, Chirovsky D, Norquist J, Jin F, Burtneess B. Pembrolizumab alone or with chemotherapy for recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: Health-related

- quality-of-life results from KEYNOTE-048. Oral Oncol. 2022 May;128:105815. doi: 10.1016/j.oraloncology.2022.105815. Epub 2022 Apr 2. PMID: 35381576.
- Burtness B, Rischin D, Greil R, et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy for recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma in KEYNOTE-048: subgroup analysis by programmed death ligand-1 combined positive score. J Clin Oncol. Published online ahead of print March 25, 2022. doi:10.1200/JCO.21.02198.
 - <https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-congress/pivotal-new-phase-iii-trials-in-the-first-line-setting-incorporating-io-into-management>. Accessed 24 January 2024