Nivolumab v terapii rekurentních či metastazujících nádorů hlavy a krku

David Vrána

Komplexní onkologické centrum, Nový Jičín

Léčebné možnosti rekurentních či metastazujících karcinomů hlavy a krku jsou bohužel stále značně omezené. V případě vyčerpání lokoregionální terapie (chirurgie či radioterapie) je systémová léčba jedinou možností. Chemoterapie na bázi taxanu, metotrexátu či 5-fluorouracilu byla dlouhou dobu jedinou možností volby po progresi na platinovém derivátu s nebo bez cetuximabu. Imunoterapie se rychle dostala do léčebných schémat řady malignit a klinická studie CheckMate 141 zařadila nivolumab i do léčebného algoritmu rekurentních či metastazujících nádorů hlavy a krku, když potvrdila benefit nivolumabu v celkovém přežití pacientů vůči do té doby standardní léčbě. Nivolumab získal v této indikaci v České republice jak registraci tak úhradu z veřejného zdravotního pojištění. Imunoterapie představuje novou léčebnou modalitu rekurentních a metastazujících karcinomů hlavy a krku.

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

Nivolumab in the treatment of recurrent or methastatic head and neck cancer

The therapeutic possibilities of recurrent or methastatic head and neck carcinomas are unfortunately limited. Systemic therapy is the only option in the case the patients are not candidates for locoregional treatment (chemotherapy or radiotherapy). Taxane, methotrexate or 5-fluorouracil based chemotherapy was only treatment possibility after disease progression on platine derivatives with or without cetuximab. Immunotherapy has quickly established its position in the treatment algorithms of several tumor types and CheckMate 141 clinical trial has integrate nivolumab in the treatment of local recurrent or methastatic head and neck carcinomas when nivolumab has proven its benefit in the overall survival compared with standard of care at that time. Nivolumab has gained the registration and reimbursement from the public health care in the Czech Republic. Immunotherapy represents new treatment modality in the recurrent and methastatic head and neck carcinomas.

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

Úvod

Recidivující či metastazující nádory hlavy a krku představují onemocnění se značně omezenými léčebnými možnostmi. Lokoregionální terapie (chirurgie, radioterapie nebo radiochemoterapie) by měla být zvažována vždy, jeli technicky proveditelná. Samostatná systémová léčba je považována bohužel vždy za léčbu s paliativním charakterem. Chemoterapie na bázi platinového derivátu představuje dlouhou dobu léčebný standard v první linii léčby s možností přidání cetuximabu eventuálně nově pembrolizumabu. Terapeutické možnosti

po progresi na platinovém derivátu jsou ještě více omezené. Imunoterapie na bázi check-point inhibitorů představuje rychle se rozvíjející terapeutickou modalitu, která je nyní nově registrována i u rekurentních či metastazujících nádorů hlavy a krku, a to v případě nivolumbu i včetně úhrady z veřejného zdravotního pojištění. Chemoterapie by v této indikaci měla být již rezervována pouze pro případy, kdy není možné imunoterapii check-point inhibitory podat. Níže uvedený text si klade za cíl shrnout současné postavení nivolumabu u pacientů s rekurentními či metastazujícími nádory hla-

vy a krku v kontextu s ostatními check-point inhibitory a chemoterapií.

Klinická studie CheckMate 141

CheckMate 141 byla studie fáze 3, která hodnotila bezpečnost a efektivitu nivolumabu (OPDIVO) u pacientů s nádory hlavy a krku progresující na platinovém derivátu (během terapie či do 6 měsíců po jejím ukončení). Vstupními kritérii studie byl spinocelulární karcinom hlavy a krku (dutiny ústní, faryngu či laryngu) nevhodný k lokoregionální terapii. Aktivní mozkové metastázy byly vylučovacím kritériem. Pacienti

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:
doc. MUDr. David Vrána, Ph.D., david.vrana@nnj.agel.cz
Komplexní onkologické centrum, Purkyňova 2 138/16, 741 01 Nový Jičín

Cit. zkr: Onkologie 2020; 14(3): 131–134
Článek přijat redakcí: 20. 4. 2020
Nerecenzováno

Obr. 1. Celkové přežití v primární analýze

Obr. 2. Celkové přežití – analýza po 2 letech

byli randomizováni do ramene s nivolumabem (3 mg na kg každé 2 týdny) nebo do ramene s léčbou dle výběru investigátora (metotrexát (40–60 mg/m² týdně), docetaxel (30–40 mg/m² týdně) nebo cetuximab (400 mg/m² nasycovací dávka a 250 mg/m² udržovací dávka týdně). Jako primární cíl studie bylo stanoveno celkové přežití (OS, overall survival). Do studie bylo zařazeno celkem 361 pacientů (240 do ramene s nivolu-

mabem a 121 do ramene s léčbou dle výběru zkoušejícího). Studie splnila primární cíl studie a tedy prokázala prodloužení celkového přežití z 5,1 měsíce na 7,5 měsíce v rameni s nivolumabem (HR 0,70; 97,73 % CI 0,51–0,96; p = 0,01), přežití v 1 roce bylo 16,6 % versus 36,0 % v rameni s nivolumabem (1) (obrázek 1). Dvouleté přežívání bylo 16,9 % versus 6,0 % ve prospěch nivolumabu (2) (obrázek 2). Ve studii byla součas-

ně hodnocen vliv předléčení cetuximabem, HPV pozitivita a PD-L1 pozitivita na výsledky léčby. Cetuximab moduluje imunitní odpověď organismu, což může potencionálně ovlivnit odpověď na imunoterapii check-point inhibitory. Studie potvrdila efektivitu nivolumabu bez ohledu na předléčení cetuximabem, když ve skupině pacientů předléčených cetuximabem bylo OS 7,1 versus 5,1 měsíce (HR 0,84; 95 % CI 0,62–1,15) u pacientů bez předchozí expozice cetuximabu bylo OS 8,2 versus 4,9 měsíce (HR 0,52; 95 % CI 0,35–0,77), i když benefit nivolumabu je statisticky signifikantní pouze ve skupině pacientů nepředléčených cetuximabem (3) (Obr. 3). Dalším sledovaným parametrem byl HPV status, který byl znám u 178 pacientů zařazených ve studii. U pacientů bylo dosaženo statisticky signifikantního prodloužení mediánu OS bez ohledu na HPV status. U pacientů HPV pozitivních byl OS 9,1 v rameni s nivolumabem versus 4,4 měsíce (HR 0,60; 95 % CI 0,37–0,97) a u pacientů s HPV negativními tumory bylo prodloužení mediánu OS méně výrazné 7,7 versus 6,5 měsíce (HR 0,59; 95 % CI 0,38–0,92) (obrázek 4). Hranice PD-L1 positivity byla stanovena na 1 % či více. Stratifikace dle PD-L1 exprese prokázala opět statisticky signifikantní prodloužení OS ve skupině s PD-L1 expresí ≥ 1 % (8,2 versus 4,7 měsíce, HR 0,55; 95 % CI 0,39–0,78) avšak nikoliv v rameni bez PD-L1 exprese (6,5 versus 5,5 měsíce, HR 0,73; 95 % CI 0,49–1,09) (obrázek 5) (2). Důležitou součástí studie bylo hodnocení kvality života léčených pacientů na začátku léčby a v týdnu 9 a 15. Využity byly dotazníky EORTC Quality of Life Questionnaire-Core 30 (QLQ-C30), EORTC head and neck cancer-specific module (EORTC QLQ-H&N35) a dotazník European Quality of Life-5 Dimensions (EQ-5D). Analýza jednoznačně potvrdila výrazně vyšší deterioraci kvality života u pacientů léčených v rameni s volbou investigátora (metotrexát, docetaxel, cetuximab) ve srovnání s ramenem pacientů léčených nivolumabem (4, 5).

Nivolumab má v tuto chvíli registraci v České republice k monoterapii rekurentního nebo metastazujícího skvamózního karcinomu hlavy a krku progredující na nebo po terapii na bázi platiny. V rámci úhrady z veřejného zdravotního pojištění je úhrada dále specifikována na nádory dutiny ústní, faryngu a laryngu, které zprogradovaly do 6 měsíců po léčbě platinovým derivátem a současně nebyly léčeny cetuximabem.

Obr. 3. Přežití pacientů dle předlčení cetuximabem **Obr. 4.** Celkové přežití dle HPV statusu

Z prostředků veřejného zdravotního pojištění je v monoterapii hrazeno podání maximálně 52 cyklů v dávkování 240 mg každé dva týdny. Monoterapie je hrazena do potvrzené progresse onemocnění, na základě opakovaného radiologického vyšetření v odstupu 4–8 týdnů (6).

Diskuze

Pacient progredující na chemoterapii na bázi platiny s nebo bez cetuximabu mají špatnou prognózu. Terapie založená na chemoterapii taxanem či metotrexátem představovala u pacientů s vyčerpanými možnostmi lokoregionální terapie

řadu let jedinou možnost léčby. Imunoterapie check-point inhibitory je novou možností léčby této skupiny pacientů. Nivolumab jednoznačně prokázal svoji efektivitu a menší negativní ovlivnění kvality života ve studii CheckMate 141 a s ohledem na současnou registraci včetně úhrady z veřejného zdravotního pojištění tak nabízí optimální léčebnou strategii u pacientů progredujících na platinovém derivátu. Na tomto místě je vhodné současně zmínit fakt, že s ohledem na podmínky registrace a úhrady nivolumabu u nádorů hlavy je možné nivolumab vlastně indikovat v první paliativní linii u pacientů, kteří zprogreduovali

na kurativní chemoradioterapii eventuálně do 6 měsíců po posledním podání konkomitantní platiny. Další možností terapie je pembrolizumab. Pembrolizumab (KEYTRUDA) prokázal svoji efektivitu a bezpečnost ve studii KEYNOTE-040 (7), KEYNOTE-055 (8) a KEYNOTE-012 (9) a představuje tak možnost volby léčby pacientů s rekurentním či metastazujícím karcinomem hlavy a krku. Nicméně v případě pembrolizumabu je nutné splnit dle registrace v České republice podmínku exprese PD-L1 s TPS ≥ 50 % a současně pembrolizumab v tuto chvíli nemá v této indikaci úhradu z veřejného zdravotního pojištění (10). U pacientů, kde

Obr. 5. Celkové přežití podle exprese PD-L1

imunoterapie není indikována zůstává chemoterapie na bázi taxanu, metotrexátu či 5 – fluorouracilu možností volby.

Závěr

Imunoterapie check-point inhibitory představuje nový standard léčby rekurentních či metastazujících

karcinomů hlavy a krku po předchozí terapii platinovým derivátem a měla by být v současné době preferovanou léčebnou modalitou v této indikaci.

LITERATURA

- Ferris RL, Blumenschein G Jr, Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra L, Harrington K, Kasper S, Vokes EE, Even C, Worden F, Saba NF, Iglesias Docampo LC, Haddad R, Rordorf T, Kiyota N, Tahara M, Monga M, Lynch M, Geese WJ, Kopit J, Shaw JW, Gillison ML. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N Engl J Med*. 2016; 375(19): 1856–67.
- Ferris RL, Blumenschein G Jr, Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra L, Harrington KJ, Kasper S, Vokes EE, Even C, Worden F, Saba NF, Docampo LC, Haddad R, Rordorf T, Kiyota N, Tahara M, Lynch M, Jayaprakash V, Li L, Gillison ML. 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; 81: 45–51.
- Ferris RL, Licitra L, Fayette J, Even C, Blumenschein G Jr, Harrington KJ, Guigay J, Vokes EE, Saba NF, Haddad R, Ramkumar S, Russell J, Brossart P, Tahara M, Colevas AD, Concha-Benavente F, Lynch M, Li L, Gillison ML. 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. *Clin Cancer Res*. 2019; 25(17): 5221–30.

- <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-metastatic-and-recurrent-head-and-neck-cancer> search= head%20and%20neck&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2#H3210750184
- Harrington KJ, Ferris RL, Blumenschein G Jr, Colevas AD, Fayette J, Licitra L, Kasper S, Even C, Vokes EE, Worden F, Saba NF, Kiyota N, Haddad R, Tahara M, Grünwald V, Shaw JW, Monga M, Lynch M, Taylor F, DeRosa M, Morrissey L, Cocks K, Gillison ML, Guigay J. Nivolumab versus standard, single-agent therapy of investigator's choice in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (CheckMate 141): health-related quality-of-life results from a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017; 18(8): 1104–15.
- https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_cs.pdf
- Cohen EEW, Soulières D, Le Tourneau C, Dinis J, Licitra L, Ahn MJ, Soria A, Machiels JP, Mach N, Mehra R, Burtneess B,

Zhang P, Cheng J, Swaby RF, Harrington KJ; 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; 393(10167): 156–67.

- Baumli J, Seiwert TY, Pfister DG, Worden F, Liu SV, Gilbert J, Saba NF, Weiss J, Wirth L, Sukari A, Kang H, Gibson MK, Massarelli E, Powell S, Meister A, Shu X, Cheng JD, Haddad R. Pembrolizumab for Platinum – and Cetuximab-Refractory Head and Neck Cancer: Results From a Single-Arm, Phase II Study. *J Clin Oncol*. 2017 May 10; 35(14): 1542–1549.
- Seiwert TY, Burtneess B, Mehra R, Weiss J, Berger R, Eder JP, Heath K, McClanahan T, Lunceford J, Gause C, Cheng JD, Chow LQ. 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): 956–65.
- https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_cs.pdf