

Immunterápia első hatékony alkalmazása Magyarországon lokálisan kiújult fej-nyaki laphámkarcinómás betegnél

BELLYEI SZABOLCS¹, BAKÓ PÉTER², OROSZ ÉVA², MOLNÁR KRISZTIÁN³, REMENÁR ÉVA⁴, MANGEL LÁSZLÓ¹

PTE KK ¹Onkoterápiás Intézet, ²Fül-Orr-Gégészeti és Fej-Nyaksebészeti Klinika, ³Radiológiai Klinika, Pécs, ⁴Országos Onkológiai Intézet, Fej-Nyaki Daganatok Multidiszciplináris Központ, Budapest

Levelezési cím:

Dr. Bellyei Szabolcs,
PTE KK Onkoterápiás Intézet, 7635 Pécs, Édesanyák útja 17.,
e-mail: bellyeisz@gmail.com

Közlésre érkezett:

2018. április 7.

Elfogadva:

2018. július 11.

A recidív/metasztatikus fej-nyaki daganatos betegek prognóza közismerten rendkívül rossz, kezelésük komoly kihívás elé állítja az onkológusokat. Az utóbbi egy-két évben előtérbe kerültek az immunterápia gyógyszerei. A nivolumab egy programozott sejthalál fehérje 1 (PD-1) receptor ellen kifejlesztett antitest, mely az immunellenőrzőpont-inhibitorok (immune checkpoint inhibitors: ICI) csoportjába tartozik. A CheckMate 141 randomizált fázis 3-as klinikai vizsgálat igazolta a nivolumab hatásosságát a recidív/metasztatikus laphámkarcinómák kezelésében, mert mind a túlélést, mind az életminőséget tekintve szignifikánsan jobb eredményt értek el vele, mint standard kezeléssel. Esettanulmányunkban egy 53 éves nőbeteg nivolumabbal történt kezelését mutatjuk be elsőként Magyarországon. A beteg, mezofarinxtumorának kiújulását követően, progresszió miatt harmadvonali nivolumab-monoterápiás kezelést kapott. Az első klinikai és képalkotói kontrollok alapján a tumor regrediált, majd stabil állapotot mutatott, a betegnél érdemi mellékhatás nem jelentkezett. Klinikai progresszió miatt a páciens a 8. hónapban exitált. Esetünk egy új terápiás lehetőséget, a nivolumab többedvonali alkalmazását mutatja be lokálisan kiújult laphámdaganatban. *Magy Onkol* 62:175–178, 2018

Kulcsszavak: recidív/metasztatikus fej-nyak daganat, immunterápia, immunellenőrzőpont-gátló, nivolumab

The prognosis for recurrent/metastatic head and neck squamous cell cancer (R/M HNSCC) remains dismal and its treatment poses a challenge for oncologists. Nivolumab belongs to the class of immune checkpoint inhibitors (ICI) and is an antibody developed to target the programmed cell death protein 1 (PD-1) receptor. The CheckMate 141 randomized phase 3 trial proved the efficacy of nivolumab in the treatment of R/M HNSCC as it was shown to significantly increase overall survival and quality of life. We present the case of a 53-year-old woman with R/M HNSCC who was given nivolumab monotherapy, as third-line treatment due the progression of her tumor. After treatment with nivolumab, the size of her tumor decreased, then was stable, while she did not experience any adverse events or notable side effects. Our case report is the first to demonstrate the application of nivolumab in R/M HNSCC in Hungary.

*Bellyei S, Bakó P, Orosz É, Molnár K, Remenár É, Mangel L. First report on successful application of nivolumab in Hungary for the treatment of locally recurrent head and neck squamous cell carcinoma. *Magy Onkol* 62:175–178, 2018*

Keywords: recurrent/metastatic head and neck cancer, immunotherapy, immune checkpoint inhibitor, nivolumab

Rövidítések:

PD-1: programozott sejthalál fehérje 1, **ICI:** immunellenőrzőpont-inhibitorok (immune checkpoint inhibitors), **R/M HNSCC:** recurrent/metastatic head and neck squamous cell cancer, **TPF:** docetaxel, ciszplatin, 5-FU, **EPF:** cetuximab, ciszplatin, 5-FU

BEVEZETÉS

A fej-nyaki laphámdaganatok a világon a 6. leggyakrabban előforduló daganatok, melyeknek a mortalitási rátája 40–50% között mozog (1). Magyarországon az 5. leggyakoribb daganatféleség és a 4. helyen áll a daganatos halálozási statisztikában (2). A fej-nyaki daganatok kezelése multimodális, melynek a műtéti, irradiációs, kemo- és biológiai terápia egyaránt részét képezi. Sajnos a betegek jelentős részénél kiújulhat a daganat, mely korai stádiumú laphámkarinómák esetén 10–20% közötti, míg lokálisan előrehaladott stádium esetén eléri az 50%-ot is (3–5). Daganatkiújulás vagy metasztázis esetén rendkívül rossz prognózisú a betegség és mindössze 1 éves átlagos túlélésre lehet számítani (6).

Recidív/metasztatikus daganatok esetén első vonalbeli kezelésként platinaalapú kemoterápia lehetőség szerint cetuximabdal történő kiegészítése javasolt (7, 8). Az esetek nagy részében, akár pár hónapon belül előfordulhat progresszió, mely miatt új terápiás lehetőségek kifejlesztésére nagy szükség van. Az immunterápia bevezetése az immunellenőrzőpont-inhibitorokkal (immune checkpoint inhibitors: ICI) új lehetőséget nyitott a progressziót mutató recidív/metasztatikus laphámkarinóma kezelésében (9).

Az ICI szerek úgy hatnak, hogy megakadályozzák az immunszuppresszív útvonalakat a gátló ellenőrzőpontoknál, melyeket a daganatsejtek használnak az immunrendszer kikerülése céljából, hogy ne ismerje fel őket a szervezet immunrendszere. Az ICI szerek egyik ilyen molekuláris célpontja a programozott sejthalál fehérje 1 (PD-1) receptor, mely a T-sejteken található (10). A nivolumab egy PD-1 elleni antitest, melynek hatékonyságát a recidív/metasztatikus laphámkarinóma másodvonalbeli kezelésében randomizált fázis 3-as klinikai vizsgálatban (CheckMate 141, USA) bizonyították (11, 12).

Magyarországon a recidív/metasztatikus fej-nyak daganatok másod- és többvonalbeli kezelését évekig a metotrexát-, docetaxel- és paklitaxelalapú monokemoterápiák jelentették. A jelen esetismertetésen keresztül először számolunk be hazánkban nivolumabkezelés hatásosságáról és az alkalmazás kapcsán észlelt tapasztalatokról egy fej-nyak daganatos betegnél.

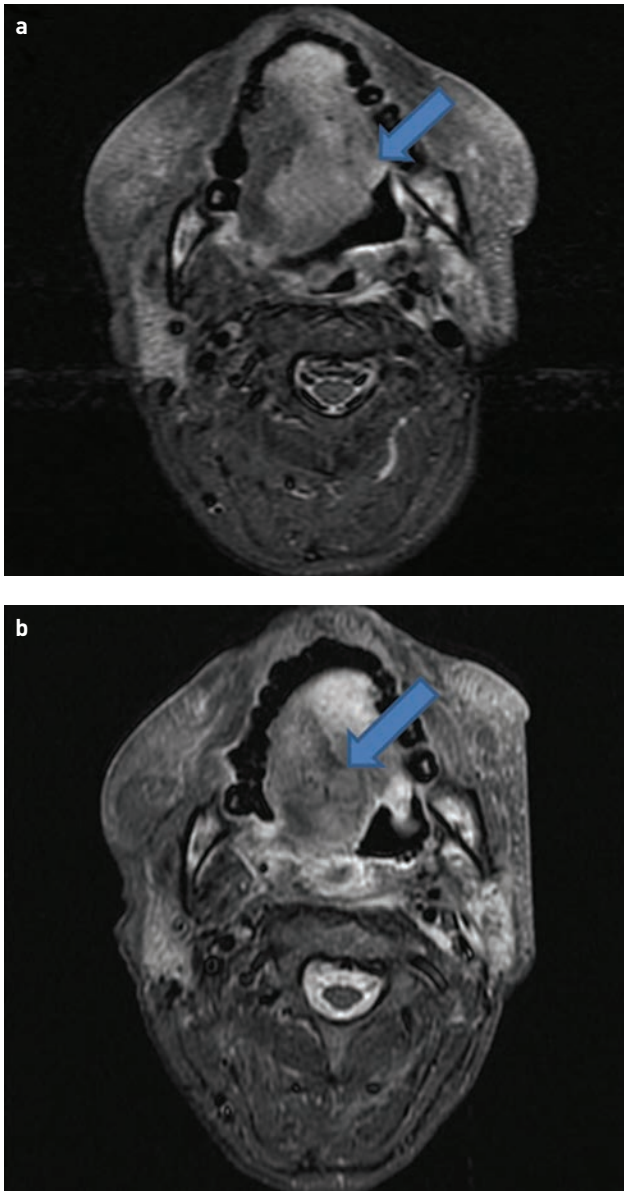
ESETISMERTETÉS

A diagnózis idején 53 éves nőbetegünk kórelőzményében gyerekkorban végzett pitvari szeptumdefektus miatti műtét emelhető ki. Családi anamnézisében apai ágon tüdőtumor,

anyai ágon emlődaganat szerepel, a beteg soha nem dohányzott. A beteg 2011 szeptemberében észlelt bal oldalon szubmandibulárisan egy fájdalomatlan terimét. Aspirációs citológiai mintavétel történt, amely laphámdaganatot igazolt. A Bács-Kiskun Megyei Kórház Fül-orr-gégészeti Osztályán bal oldali módosított nyaki disszekciót végeztek. Ennek szövettani eredménye: cc. planocellulare partim, közepes fokban differenciált (level II/A nyaki érintettség). A patológus kollégák bronhiogén cisztában kialakuló laphámkarinómát valószínűsítettek. A legkisebb reszekciós szél 0,1 mm volt és limfovaszkuláris invázió is leírtak. Ezt követően az onkoteam döntése alapján a bal nyakfélre 6 MV fotonenergiával 50 Gy dózisu adjuváns irradiációt kapott, majd további 5x2 Gy boost dózist a primer tumorágyra (bal szubmandibuláris területre). Szoros onkológiai gondozás alatt állt. 2013-ban metrorrágia miatt kürettázs történt, mely adenokarínómát igazolt. Hasi méheltávolítást és limfadenektómiát végeztek. A szövettani eredmény alapján posztoperatív külső és belső sugárkezelést kapott intézetünkben. 2014 júliusában a jobb szubmandibuláris régióban patológiás nyirokcsomó jelent meg. A citológiai kép malignus folyamatot igazolt és a kép a korábbi elszarusodó mezofarinx-laphámkarinóma kiújulásának, metasztázisának felelt meg. Négy ciklus preoperatív célú TPF (docetaxel, ciszplatin, 5-FU) kemoterápiában részesült Kecskeméten. Kontroll PET/CT vizsgálat makroszkópos méretű, FDG-t halmozó tumorra utaló egyértelmű metabolikus eltérést nem tudott kimutatni. Intézetünk és a Kecskeméti Kórház onkoteamje döntése értelmében nem műtétet, hanem radio-kemoterápiát végeztünk Pécsen. Lineáris gyorsítón (NOVALIS TX, Varian) RapidArc technika felhasználásával 60/2 Gy fotonirradiációt kapott konszolidációs céllal a jobb oldali nyaki régiókra. Radio-kemoterápia részeként 5 alkalommal kis dózisu heti (40 mg/m²/hét) ciszplatinkezelést kapott. A kezelést követően teljes remisszió következett be a harmadik havi kontroll UH- és CT-vizsgálatok alapján.

2015 márciusában az ultrahangvizsgálat leírt egy 18x7 mm-es szabálytalan alakú, szolid képletet a nyelvgyök és a tonsillolingvális területen, amelyből biopsziás mintavétel laphámdaganatot igazolt. Az Országos Onkológiai Intézetben első vonalbeli palliatív célú EPF (cetuximab, ciszplatin, 5-FU) kezelés indult. A 6. ciklust követően a képalkotók stabil állapotot írtak le, majd fenntartó cetuximab-monoterápia folytatódott. 14 ciklust (7 hónap) követően az MR-vizsgálat progressziót írt le.

Ekkor a beteg családi okokból Pécsre költözött. Intézetünkben másodvonalbeli MTX-monoterápiát indítottunk (OGYÉI-engedéllyel). A 8. ciklust követően (4 hónap) az MRI progressziót írt le. Onkoteamünk döntése alapján OGYÉI-, majd NEAK-engedélyeket kértünk nivolumabkezeléshez. 2017 januárjában Magyarországon első alkalommal nivolumabkezelést indítottunk 2 hetente 3 mg/ ttkg dózisban. 3 hónap után kontroll MR-vizsgálat parciális regressziót írt le (1. ábra). A következő kontroll MRI a 6. hónapban stabil állapotot igazolt. A beteg összesen 16 ciklus nivolumabkezelést



1. ÁBRA. Nyaki légycsész-MR-vizsgálatok a nivolumabkezelés megkezdése előtt (a), majd 3 hónapos kontroll során (b). A nyelvgyök bal oldalát érintő (nyilakkal jelölve), a kiindulási CT-n 31×35 mm-es axiális kiterjedést mutató (a), STIR-hiperintenz, szabálytalan alakú térfoglaló folyamat méretében regresszió következett be a három hónapos kontrollnál, identikus síkokban mérve a jelzavar maximuma 26×18 mm-es (b) lett. A korábbi vizsgálaton látott intenzív, foltos halmozás mérséklődött, a centrális hipointenzitás eltűnt. Parciális regresszió következett be

kapott. A kezelés során súlyos, Grade III–IV-es mellékhatást nem észleltünk, az első hónapban enyhe mellékhatások jelentkeztek, fáradtság, bőrvizketés, enyhe hasmenés, melyek fokozatosan, kezelés nélkül elmúltak. A 12. ciklust követően több alkalommal is elkezdett vérezni a nyelvgyöki térfoglalás, mely miatt vérzéscsillapító beavatkozásokat végeztek a PTE Fül–Orr–Gégészeti és Fej–Nyaksebészeti Klinikán. Az

utolsó hónapban szinte folyamatosan szivárgóan vérezgetett a daganat. Több alkalommal kellett transfúziót alkalmazni. A beteg általános állapota folyamatosan romlott. A kezelést folyamatosan kapta 2 hetente, a tervezett utolsó kezelés előtt 4 nappal exitált. Összességében a kezelés megkezdésétől számítva 8 hónap túlélést biztosított a nivolumabkezelés.

MEGBESZÉLÉS

Recidiváló fej-nyaki daganatban szenvedő betegünk az első Magyarországon, aki immunterápiás kezelést kapott (nem klinikai vizsgálat keretében). A nivolumab hatékonyságát a CheckMate 141 fázis 3-as randomizált klinikai vizsgálat írta le, mely során összesen 361 beteget választottak be. A kontrollkar standard (2 hetente metotrexát-, docetaxel- vagy cetuximab-monoterápia) kezelést kapott, a vizsgálati kar 2 hetente, 3 mg/ttkg dózisban nivolumabkezelésben részesült (11–14). A nivolumabkaron mind az összesített túlélés és 1 éves túlélési ráta, mind a válaszkészség és progressziómentes túlélés 6 hónapnál vizsgálva szignifikánsan jobb volt, mint a standard kezelésben részesülőké (14). Az eredmények a PD-L1 ligandum expressziójától függetlenül a nivolumabkezelés hatásosságát igazolták (14). Az általunk kezelt betegnél 8 hónapos túlélést biztosított a nivolumabkezelés, mely összhangban van a klinikai vizsgálat eredményével, ahol a medián túlélés 7,5 hónap volt (14). Az evidenciák szerint a recidív/metasztatikus fej-nyak laphámkarinómák kezelésében a nivolumab elsősorban másodvonalbeli kezelésként ajánlható (9), de ha korábban a beteg platinaalapú indukciós kezelést kapott vagy platinaalapú radio-kemoterápiát, illetve adjuváns céllal szintén platinaalapú kombinációban részesült, akkor első vonalban is alkalmazható (14). Az általunk kezelt beteg 3. vonalban kapta a kezelést tekintettel a kiváló általános állapotára és az előző kezelésekre adott jó válaszra.

A nemzetközi irányelvek szerint a standard elsővonalbeli kezelés recidív/metasztatikus fej-nyaki daganatok esetében a platinaalapú 5-FU-kombináció. Jó általános állapotú betegeknek (PS: 0–1) cetuximabmal kombinációban, majd fenntartó cetuximab-monoterápiaként (NCCN, ESMO). Betegünk fiatal korára és kiváló általános állapotára való tekintettel standard EPF első vonalbeli palliatív kezelést kapott a nemzetközi gyakorlatnak megfelelően, miután kiújult a daganata radio-kemoterápiát követően. További progressziót követően másodvonalban metotrexát-monoterápiát indítottunk, mellyel egy időben történt a CheckMate 141 vizsgálat eredményeinek ismertetése, majd publikációja. Mikor progresszió lépett fel, a klinikai vizsgálat eredményeire hivatkozva kértünk először OGYÉI-, majd NEAK-engegélyeket nivolumabkezelésre, melyek alapján az országban elsőként elindíthattuk betegünknek a nivolumab- (Opdivo) terápiát. A nivolumabkezelés hatására a 3. hónapban a kontrollvizsgálatok során 30%-os méretbeli regressziót, majd 6 hónapnál stabil állapotot írt le a kontroll MRI. Továbbá, a kezelés során a beteg érdemi mellékhatásról nem számolt be. Ez egybevág a CheckMate 141 klinikai vizsgálatl,

amely szerint a kezelés jól tolerálható, harmadannyi adverz esemény következik be a nivolumabkezelésben részesülő betegeknél, mint a standard kezelés alatt állóknál [14].

Az esetbemutatásunk jelentősége, hogy egy Magyarországon korábban nem alkalmazott kezelésről számol be recidív fej-nyak laphámkarcinomás betegnél. A nivolumabkezelés

szignifikánsan jobb túlélést biztosít a recidív/metasztatikus fej-nyak daganatos betegnél a standard kemoterápiákhoz képest, és jól tolerálható. Az immunterápiás kezelés tudott áttörést hozni évtizedek óta először e betegcsoport kezelése során. Jelenleg is számos klinikai vizsgálat van folyamatban további immunterápiás szerekekkel és kombinációkkal.

IRODALOM

1. Mandal R, Senbabaoglu Y, Desrichard A, et al. The head and neck cancer immune landscape and its immunotherapeutic implications. *JCI Insight* 1:e89829, 2016
2. Kásler M, Ottó Sz, Kenessey I. A rákmorbiditás és -mortalitás jelenlegi helyzete a Nemzeti Rákregiszter tükrében. *Orv Hetil* 158:84–89, 2017
3. Zhang X, Yang H, Lee JJ, et al. MicroRNA-related genetic variations as predictors for risk of second primary tumor and/or recurrence in patients with early-stage head and neck cancer. *Carcinogenesis* 31:2118–2123, 2010
4. Argiris A, Karamouzis MV, Raben D, et al. Head and neck cancer. *Lancet* 371:1695–709, 2008
5. Baselga J, Trigo JM, Bourhis J, et al. Phase II multicenter study of the anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody cetuximab in combination with platinum-based chemotherapy in patients with platinum-refractory metastatic and/or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 23:5568–5577, 2005
6. Price KA, Cohen EE. Current treatment options for metastatic head and neck cancer. *Curr Treat Options Oncol* 13:35–46, 2012
7. Vermorken JB, Specenier P. Optimal treatment for recurrent/metastatic head and neck cancer. *Ann Oncol* 21(Suppl 7):vii252–261, 2010
8. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med* 359:1116–1127, 2008
9. Argiris A, Harrington KJ, Tahara M, et al. Evidence-based treatment options in recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Front Oncol* 7:72, 2017
10. Schoppy DW, Sunwoo JB. Immunotherapy for head and neck squamous cell carcinoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 29:1033–1043, 2015
11. Harrington KJ, Ferris RL, Blumenschein G, Jr, et al. 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* 18:1104–1115, 2017
12. Ferris R, Gillison ML. Nivolumab for squamous-cell cancer of head and neck. *N Engl J Med* 376:596, 2017
13. Kiyota N, Hasegawa Y, Takahashi S, et al. A randomized, open-label, Phase III clinical trial of nivolumab vs. therapy of investigator's choice in recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck: A subanalysis of Asian patients versus the global population in checkmate 141. *Oral Oncol* 73:138–146, 2017
14. Ferris RL, Blumenschein G, Jr, Fayette J, et al. Nivolumab for recurrent squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 375:1856–1867, 2016