UNIVERSITY OF HELSINKI

https://helda.helsinki.fi

Immuunivasteen muokkaaminen - valoa näkyvissä pään ja kaulan alueen uusiutuneen syövän hoidossa?

Loimu, Venla; Tulokas, Sanni; Wilkman, Tommy

2022

Laaketieteellinen Aikakauskirja Duodecim

http://hdl.handle.net/10138/566568

Loimu, V, Tulokas, S & Wilkman, T 2022, 'Immuunivasteen muokkaaminen - valoa näkyvissä pään ja kaulan alueen uusiutuneen syövän hoidossa?', Duodecim, Vuosikerta. 138, Nro 20, Sivut 1843-1847. < https://www.duodecimlehti.fi/xmedia/duo/duo17066.pdf >

Downloaded from Helda, University of Helsinki institutional repository. https://helda.helsinki.fi
This is an electronic reprint of the original article.
This reprint may differ from the original in pagination and typographic detail.
Please cite the original version.

VERTAISARVIOITU
KOLLEGIALT GRANSKAD
PEER-REVIEWED
www.tsv.fi/tunnus

Venla Loimu, Sanni Tulokas ja Tommy Wilkman

Immuunivasteen muokkaaminen – valoa näkyvissä pään ja kaulan alueen uusiutuneen syövän hoidossa?

Paranemiseen tähtäävän hoidon ulottumattomiin edenneen pään ja kaulan alueen levyepiteelikarsinooman ennuste on huono ja tavanomaisesti käytetyistä solunsalpaaja- ja vasta-ainehoidoista saadut hoitotulokset vaatimattomia. Uutta toivoa pään ja kaulan alueen syöpien hoitoon ovat tuoneet PD-1 (programmed death) -reseptorin estäjät, joiden teho perustuu elimistön omien T-solujen aktivoimiseen syöpäsolukkoa vastaan. Oman potilaamme etäpesäkkeinen suunpohjan syöpä oli edennyt kahden tavanomaisen lääkehoitolinjan läpi ennen lopulta täydellisen hoitovasteen tuottaneen PD-1:n estäjä nivolumabin aloitusta. Valtaosa potilaista ei kuitenkaan hyödy näistä lääkkeistä. Parempia ennusteellisia merkkiaineita ja uusia entistäkin tehokkaampia hoitomuotoja kaivataan yhä.

Uusia pään ja kaulan alueen syöpätapauksia todetaan Suomessa vuosittain yli 800 (1). Diagnoosivaiheessa suurin osa taudeista on paikallisia tai paikallisesti edenneitä. Parhaasta ensivaiheen hoidosta huolimatta jopa yli 65 %:lla paikallisesti edennyttä tautia sairastavista potilaista tauti uusiutuu myöhemmin joko paikallisesti tai etäpesäkkeisenä (2).

Kuratiivistavoitteisen hoidon ulottumattomiin edenneen pään ja kaulan alueen syövän ennuste on lohduton: ilman hoitoa keskimääräinen elossaoloaika on noin 6–9 kuukautta ja aiemmaksi standardihoidoksi vakiintunutta Extreme-protokollan mukaista yhdistelmähoitoa saavienkin vain hieman yli kymmenen kuukautta (2–4). Viime vuosina kolmessa eri satunnaistetussa tutkimuksessa on osoitettu PD-1:n (programmed death) estäjien pidentävän edennyttä pään ja kaulan alueen syöpää sairastavien potilaiden elossaoloaikaa, ja nämä lääkkeet ovatkin muodostuneet tässä tautiryhmässä uudeksi standardihoidoksi (5–8).

Oma potilas

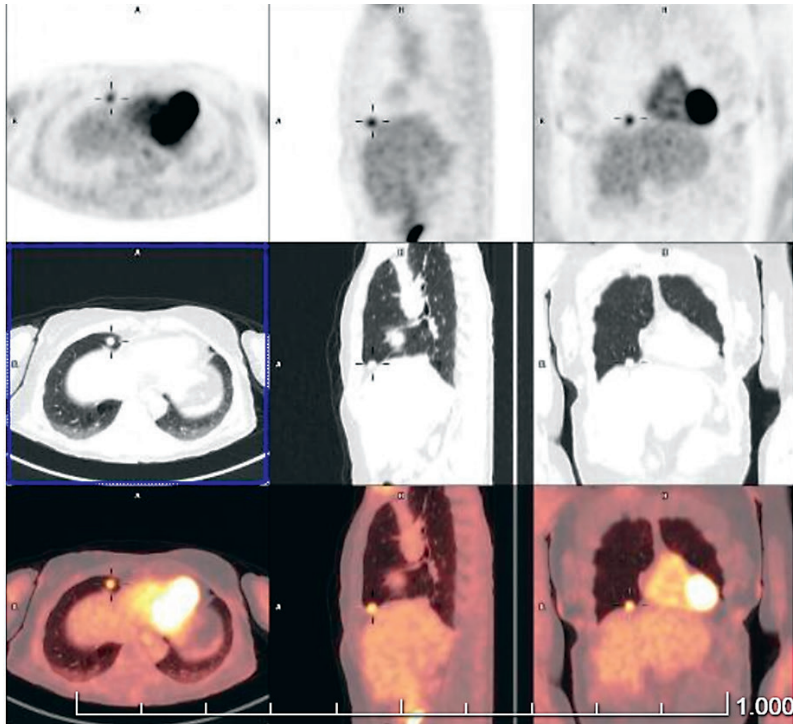
Perusterveellä 61-vuotiaalla aiemmin tupakoineella naisella todettiin pieni paikallinen T1N0M0-tasoinen suunpohjan levyepiteelikarsinooma, joka leikattiin primaarisesti hyvin marginaalein. Vajaa vuosi leikkauksen jälkeen todettiin hiukan yllättäen hyvin laaja paikallisuusiutuma, jonka vuoksi potilaalle tehtiin alaleuan resektio, suunpohjan poisto ja kauladissektio. Leikkauksen jälkeen potilas sai sisplatiinipohjaisen kemosädehoidon.

Vajaa vuosi liitännäiskemosädehoidon päättymisestä seurannassa tehtiin positroniemissiotomografia-tietokonetomografia (PET-TT). Siinä todettiin jälleen taudin paikallinen uusiutuma ja nyt myös etäpesäkkeet keuhkoissa ja välikarsinan imusolmukkeissa (**KUVA 1**). Jarruttavaksi systeemihoidoksi aloitettiin silloisen hoitokäytännön mukaisesti Extreme-hoito setuksimabin, sisplatiinin ja 5-fluorourasiilin yhdistelmällä. Vaste hoitoon oli hyvä, mutta haittavaikutusten vuoksi hoito jouduttiin tauottamaan viiden syklin jälkeen.

Kahden kuukauden hoitotauon päätteeksi tehdyssä TT:ssä todettiin taudin edenneen vartalon alueella. Lisäksi vasempaan poskeen oli ilmaantunut kookas iholle kasvava etäpesäke, johon potilas sai sädehoidon taudin paikallista hallintaa parantavalla tavoitteella. Sädehoidosta huolimatta posken etäpesäke jatkoi kasvuaan. Koska ensilinjan Extreme-hoitoon liittyi paljon haittavaikutuksia ja tauti aktivoitui käytännössä heti hoidon tauotuksen jälkeen, päädyttiin seuraavassa linjassa etenemään paklitakseli-karboplatiini-hoitoon.

Potilas sai hoitoa kolme sykliä, ja niiden päätteeksi tehdyissä vastearviokuvauksissa todettiin taudin edelleen edenneen sekä vartalolla että vasemman posken alueella (**KUVA 2**). Solunsalpaajahoito lopetettiin te-

Duodecim 2022;138:1843–7



KUVA 1. Oikean keuhkon alalohkossa näkyy uusi merkkiainetta keräävä etäpesäke.

hottomana, ja palliatiivisena toimenpiteenä päädyttiin vasemman posken laajan haavautuvan etäpesäkkeen kirurgiseen poistoon. Koska tauti oli nopeasti edennyt tehokkaina pidettyjen solunsalpaajahoitojen läpi, ei uusien systeemihoitojen aloittamista harkittu. Tuossa vaiheessa suunniteltiin hyvään oireenmukaiseen hoitoon siirtymistä.

Potilaan vointi säilyi seurannassa hyvänä, vaikka taudin eteneminen jatkui. Noin neljän vuoden kuluttua alkuperäisestä syöpädiagnoosista todettiin seurantakuvissa edelleen kasvua vartalon alueen etäpesäkkeissä



KUVA 2. Vasemman posken ihoetäpesäkkeet ennen leikkausta.

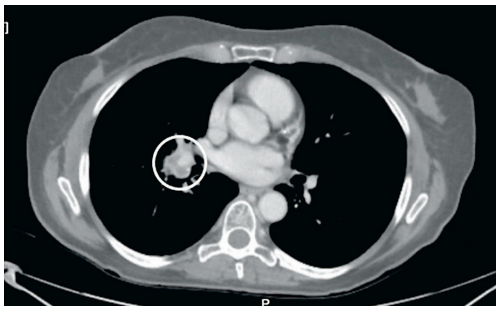
(**KUVA 3**) ja tuossa vaiheessa päädyttiin suosittamaan vastikään käyttöluvan saanutta nivolumabihoitoa.

Potilas sai yhteensä 12 nivolumabi-infuusiota kahden viikon välein. Hoidon haittavaikutuksena hänelle kehittyi lievä rannekanavaoireyhtymä, muutoin hän sieti hoitoa erinomaisesti. Jo kuuden infuusion jälkeen hoitovaste todettiin kuvantamislöydösten perusteella täydelliseksi, ja kun hoitovaste säilyi 12 infuusion jälkeen, päädyttiin jättäytymään hoitotauolle (**KUVA 4**).

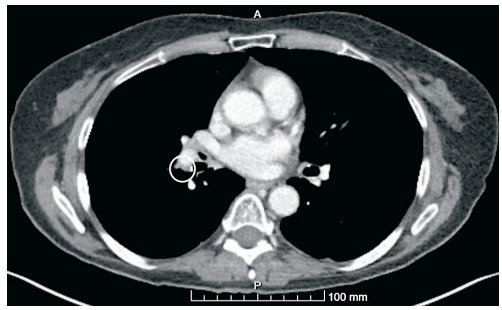
Reilun kahden vuoden kuluttua nivolumabihoidon tauotuksesta todettiin seuranta-TT:ssä yksittäinen uusi 8 mm:n läpimittainen keuhkopesäke. Alkuperäisestä diagnoosista oli tuolloin kulunut jo lähes seitsemän vuotta. Koska kokonsa ja sijaintinsa puolesta muutos ei ollut biopsoitavissa, jäi epäselväksi, liittyikö muutos aiemmin hoidettuun metastaattiseen suunpohjan karsinoomaan vai oliko kyseessä uusi keuhkoalkuinen kasvain. Muutosalueelle annettiin paikallinen stereotaktinen sädehoito. Tämän jälkeen seurannassa ei ole tullut viitettä taudin aktivoitumisesta. Potilas on edelleen erittäin hyvävointinen ja tauditon noin kahdeksan vuoden kuluttua alkuperäisestä diagnoosista.

Pohdinta

Edenneen pään ja kaulan alueen syövän ennuste on huono. Etäpesäkkeistä tautia on tavanomaisesti hoidettu solunsalpaajilla joko



KUVA 3. Oikean keuhkon hilusalueella 1,5 cm:n läpimittainen nekroottinen imusolmukepaketti.



KUVA 4. Oikean keuhkon hilusalueen imusolmukepaketti on kutistunut normaalikokoiseksi nivolumabihoidon myötä.

yksittäisaineina tai yhdistelmähoidoissa varsin laihoin tuloksin. Vuonna 2008 julkaistussa satunnaistetussa kolmannen vaiheen Extreme-tutkimuksessa todettiin, että kun epidermaalisen kasvutekijän reseptorin (EGFR) estäjä setuksimabi yhdistettiin platinapohjaisen solunsalpaajahoidon (sisplatiini tai karboplatiini) ja 5-fluorourasiilin rinnalle, potilaiden kokonaiselossaoloaika parani pelkkään solunsalpaajahoitoon verrattuna (10,1 kk vs 7,4 kk). Setuksimabihaarassa hoidetuilla potilailla todettiin myös pidempi etenemättömyysaika (5,6 kk vs 3,3 kk) ja enemmän vasteita (36 % vs 20 %).

Tämän tutkimuksen perusteella Extreme-hoitoyhdistelmä vakiinnutti asemansa pään ja kaulan alueen metastaattisen epidermoidikarsinooman ensilinjan hoidossa yli vuosikymmenen ajaksi. Hoitoon liittyy kuitenkin huomattavasti haittavaikutuksia, ja sillä saavutettavan pienen elinaikaedun kääntöpuolena on elämänlaadun heikkeneminen: hoitoon liittyvien vakavien asteen 3–4 haittojen ilmaantuvuus on 82 % (4).

Ennen PD-1:n estäjien käyttöönottoa tehokkaiksi osoittautuneita toisen linjan hoitoja Extreme-hoidon jälkeen ei ollut. Kansainvälisten hoitokäytäntöjen mukaisesti toisen linjan standardihoidoksi oli vakiintunut yksilääkehoito taksaanilla, metotreksaatilla tai setuksimabilla, mutta hoitotulokset olivat hyvin vaatimattomia. Etenemättömyysaika näitä hoitoja käytettäessä on ollut vain 2–3 kuukautta (9,10). Uusia tehokkaita hoitomuotoja on kaivattu kipeästi tämän huonoennusteisen potilasryhmän auttamiseksi.

Syövän hoitoa on viimeisen vuosikymmenen aikana mullistanut immuno-onkologisten hoitojen voittokulku, ja erityisesti PD-1:n estäjät nivolumabi ja pembrolitsumabi ovat vakiinnuttaneet asemansa monien kiinteiden kasvainten hoidossa. Niiden teho perustuu elimistön T-solujen toimintaa jarruttavien PD-1-reseptorien salpaukseen, minkä seurauksena T-solut aktivoituvat syöpäsoluja vastaan antigeenin tunnistamisen jälkeen (11). Hoitojen vaikutusmekanismi altistaa potilaat immunologisille haitoille, jotka voivat iskeä periaatteessa mihin elinjärjestelmään tahansa ja olla hankalimmillaan henkeä uhkaavia. Tästä syystä hoitoja tarjotaan vain hyväkuntoisille potilaille (ECOG-luokka 0–1), joilla ei ole aktiivisia autoimmuunisairauksia tai muita merkittäviä perussairauksia.

Vuonna 2016 julkaistiin ensimmäinen satunnaistettu kolmannen vaiheen tutkimus, jossa osoitettiin immunologisen hoidon teho pään ja kaulan alueen edenneen syövän toisen linjan hoitona. CheckMate 141 -tutkimuksessa platinapohjaisen standardihoidon läpi edennyttä syöpää sairastavat potilaat oli satunnaistettu saamaan joko nivolumabia 3 mg/kg kahden viikon välein tai standardihoitoa (metotreksaatti, dosetakseli tai setuksimabi) (5). Tässä tutkimuksessa nivolumabihaarassa hoidettujen potilaiden elossaoloaika parani merkittävästi vertailuryhmässä hoidettuihin potilaisiin nähden (**TAULUKKO 1**). Nivolumabilla hoidetuista potilaista elossa oli vuoden kuluttua 36 % ja kahden vuoden kuluttua 17 %, kun vastaavat osuudet standardihoitohaarassa olivat 17 % ja 6 % (6). Nivolumabi sai keväällä 2017 ensimmäisenä immuno-onkologisena lääkkeenä Euroopan lääkeviraston (EMA) myyntiluvan pään ja kaulan alueen syöpien hoitoon, kun

TAULUKKO 1. Tutkimukset platinapohjaisen systeemihoidon läpi edennyttä uusiutunutta tai metastaattista pään ja kaulan alueen syöpää sairastavien potilaiden toisen linjan hoidosta (5,7).

Tutkimus (viite)	Potilas-määrä	Hoitohaarat	OS (kk)	PFS (kk)	Kokonaisvaste (%)	Vakavat tai kuolemaan johtaneet haitat (%)
CheckMate 141 (5)	361	Nivolumabi 3 mg/kg 2 vkon välein	7,5	2,0	13,3	13
		Dosetakseli, metotreksaatti tai setuksimabi	5,1	2,3	5,8	35
Keynote-040 (7)	495	Pembrolitsumabi 200 mg 3 vkon välein	8,4	2,1	14,6	13
		Dosetakseli, metotreksaatti tai setuksimabi	6,9	2,3	10,1	36

OS = kokonaiselossaoloaika, PFS = etenemättömyysaika

TAULUKKO 2. Kokonaiselossaoloajat PD-L1:n ilmentymisen mukaan eri hoitohaaroissa Keynote-048-tutkimuksessa. CPS-pistemäärä (combined positive score) perustuu PD-L1-positiivisten solujen (kasvainsolut, lymfosyytit, makrofagit) määrään suhteessa kasvainsolujen kokonaismäärään.

Ryhmä	Pembrolitsumabi (kk)	Extreme-lääkeyhdistelmä[1] (kk)	p-arvo	Pembrolitsumabi ja Extreme-lääkeyhdistelmä[1] (kk)	Extreme-lääkeyhdistelmä[1] (kk)	p-arvo
CPS ≥ 20	14,9	10,7	0,0007	14,7	11,0	0,0004
CPS ≥ 1	12,3	10,3	0,0086	13,6	10,4	< 0,0001
Kaikki	11,6	10,7	NS	13,0	10,7	0,0034

[1]Setuksimabi, sisplatiini tai karboplatiini ja 5-fluorourasiili
NS = ei-merkitsevä ero

tauti on edennyt platinapohjaisen standardihoidon aikana tai sen jälkeen.

Myös pembrolitsumabin aktiivisuus platinapohjaisen standardihoidon läpi edenneen pään ja kaulan alueen syövän toisen linjan hoidossa osoitettiin samantyyppisessä asetelmassa (**TAULUKKO 1**). Keynote-040-tutkimuksessa ensisijaiseksi päätetapahtumaksi määritelty kokonaiselossaoloaika jäi kuitenkin tilastollisesti merkitsemättömäksi (7). Potilaiden, joiden kasvainsolukko ilmensi vahvasti PD-1-ligandia (PD-L1:tä ilmentävien kasvainsolujen suhteellinen osuus kasvainkudoksessa, tumor proportion score, TPS), elinaikahyöty oli selvempi: 8,7 vs 7,1 kk, jos TPS oli yli 1 % ja 11,6 vs 7,9 kk, jos tämä oli yli 50 %. EMA:n myyntilupa myönnettiin PD-L1-positiivisten potilaiden hoitoon vuonna 2017.

Pembrolitsumabin teho edenneen pään ja kaulan alueen syövän ensilinjan hoidossa osoitettiin vuonna 2018 julkaistussa kolmannen vaiheen Keynote-048-tutkimuksessa, jossa lähes 900 potilasta oli satunnaistettu saamaan joko pembrolitsumabia yksittäisaineena, Extreme-protokollan mukaista yhdistelmähoitoa tai pembrolitsumabia Extreme-protokollassa käytettyihin solunsalpaajiin yhdistettynä (8). Potilaat oli jaoteltu kolmeen ryhmään kasvainsolujen ja kasvainkudoksessa esiintyvien immuunisolujen suhteellisen PD-L1-ilmentymisen mukaan (combined positive score, CPS-pistemäärä): kokonaispopulaatioon, potilaisiin, joilla CPS-pistemäärä oli yli 1 ja potilaisiin, joilla CPS-pistemäärä oli yli 20.

Ensisijaiset päätetapahtumat olivat kokonaiselossaoloaika ja etenemättömyysaika. Pembrolitsumabia yksittäislääkkeenä saaneilla potilailla kokonaiselossaolohyöty oli Extreme-haaraan verrattuna tilastollisesti merkitsevä CPS ≥ 20- ja CPS ≥ 1 -ryhmissä, mutta ei kokonaispopulaatiossa. Sen sijaan pembrolitsumabia ja kemoterapiaa yhdistelmähoitona saaneilla potilailla erot olivat tilastollisesti merkitseviä kaikissa ryhmissä (**TAULUKKO 2**). Kummassakaan tutkimuslääkehaarassa ei saavutettu tilastollisesti merkitseviä eroja etenemättömyysajassa verrattuna Extreme-hoitohaaraan.

Hoitovasteita todettiin enemmän solunsalpaaja- kuin pembrolitsumabihaaroissa, mutta pembrolitsumabia saaneiden potilaiden vasteet kestivät huomattavasti pidempään. Vakavien 3.–5. asteen haittojen ilmaantuvuus oli pembrolitsumabihaarassa 55 %, yhdistelmähaarassa 85 % ja Extreme-haarassa 83 %. Tämän tutki-

muksen perusteella EMA myönsi syksyllä 2019 pembrolitsumabille myyntiluvan edenneen pään ja kaulan alueen syövän ensilinjan hoitoon joko yksilääkehoitona tai solunsalpaajayhdistelmässä potilaille, joiden PD-L1-CPS-pistemäärä on vähintään 1.

Lopuksi

PD-1:n estäjät ovat tuoneet uutta toivoa edenneen pään ja kaulan alueen syövän hoitoon. Vaikka vasteluvut ovat pääosin melko vaatimattomia, pieni osa potilaista saa hyvinkin pitkäkestoisia hoitovasteita. Omalle potilaallemme oli jo ehditty suunnitella oireenmukaiseen hoitoon siirtymistä ennen kuin käyttölupa lopulta täydellisen hoitovasteen tuottaneelle nivolumabille saatiin.

Selvää kuitenkin on, että valtaosalla pään ja kaulan alueen syöpää sairastavista potilaista PD-1:n estäjät osoittautuvat tehottomiksi. Siksi uusia, entistä tarkempia ennusteellisia merkkiaineita hoidon kohdentamiseksi siitä todennäköisesti hyötyville potilaille tarvittaisiin. PD-1:n estäjien yhdistäminen muihin syövän hoitomuotoihin on vielä pitkälti kokeellista, mutta lukuisia tutkimuksia uusien tehokkaampien yhdistelmähoitojen löytämiseksi on käynnissä. Valo tunnelin päässä kajastaa hentona, mutta perille on vielä matkaa. ■

VENLA LOIMU, LL, erikoislääkäri
HUS, Syöpäkeskus

SANNI TULOKAS, LL, erikoislääkäri
HUS, Syöpäkeskus

TOMMY WILKMAN, LT, erikoislääkäri
HUS, Pää- ja kaulakeskus, suu- ja leukakirurgia

VASTUUTOIMITTAJA
Riikka Nevala

SIDONNAISUUDET
Venla Loimu: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Merck, MSD)
Sanni Tulokas: Apuraha (Suomen melanoomaryhmä ry, Kurt och Doris Palanders Stiftelse), luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Suomen Melanoomaryhmä, Suomen poliklinikkasairaanhoitajat, Suomen syöpäsairaanhoitajat ry, BMS, Novartis), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Amgen, Roche, Novartis, BMS), muut sidonnaisuudet (Kliiniset lääketutkimukset, osallistuminen tutkimukseen sivututkijana: BMS, Pfizer, EORTC, Medfiles)
Tommy Wilkman: Ei sidonnaisuuksia

KIRJALLISUUTTA

1. Suomen Syöpärekisteri [verkkosivu]. www.syöpärekisteri.fi
2. Argiris A, Karamouzis MV, Raben D, ym. Head and neck cancer. Lancet 2008; 371:1695–709.
3. Lefebvre J-L. Current clinical outcomes demand new treatment options for SCCHN. Ann Oncol 2005;16:Suppl 6:vi7–vi12.
4. Vermorken J, Mesia R, Rivera F, ym. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. N Engl J Med 2008;359:1116–27.
5. Ferris RL, Blumenschein G Jr, Fayette J, ym. Nivolumab for recurrent squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med 2016;375:1856–67.
6. Ferris RL, Blumenschein G Jr, Fayette J, ym. 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.
7. Cohen EEW, Soulieres D, Le Tourneau C, ym. 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; 393:156–67.
8. Burtness B, Harrington KJ, Greil R, ym. 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;394:1915–28.
9. León X, Hitt R, Constenla M, ym. A retrospective analysis of the outcome of patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck refractory to a platinum-based chemotherapy. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2005;17:418–24.
10. Lala M, Chirovsky D, Cheng JD, ym. Clinical outcomes with therapies for previously treated recurrent/metastatic head-and-neck squamous cell carcinoma (R/M HNSCC): a systematic literature review. Oral Oncol 2018;84:108–20.
11. Vihinen P, Mattila K, Mäkelä S, ym. Immuno-onkologisten lääkkeiden käyttö, haittavaikutukset ja niiden hoito. Duodecim 2019;135:2095–103.