

# Imunoterapija pri ploščatoceličnem karcinomu glave in vratu - izkušnje iz Slovenije

## Immunotherapy for squamous cell carcinoma of the head and neck - experience from Slovenia

Gaber Plavc<sup>1,2</sup>, Primož Strojan<sup>1,2</sup>, Jelena Azarija<sup>3</sup>, Cvetka Grašič Kuhar<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Sektor radioterapije, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

<sup>2</sup>Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

<sup>3</sup>Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

Korespondenca: doc. dr. Cvetka Grašič Kuhar, dr. med

E-mail: cgrasic@onko-i.si

Poslano / Received: 13.1.2021

Sprejeto / Accepted: 1.3.2021

doi:10.25670/oi2021-001on

### IZVLEČEK

**Izhodišča:** Imunoterapija z zaviralcem imunskih kontrolnih točk nivolumabom, zaviralnim protitelesom proti proteinu programirane celične smrti 1 (PD-1), je za bolnike z neozdravljivo ponovitvijo boleznii ali sistemskimi zasevki ploščatoceličnega karcinoma glave in vratu (P/Z PKGV), pri katerih je bolezen neobčutljiva na preparate platine, pomembna nova možnost zdravljenja. V primerjavi s citostatiki pomembno podaljša njihovo preživetje.

**Metode:** Opravljena je bila retrospektivna analiza zdravljenja z nivolumabom pri slovenskih bolnikih s P/Z PKGV, ki so prejeli prvi odmerek nivolumaba do marca 2020. Zbiranje podatkov je bilo končano septembra 2020. Uporabljene so bile opisne statistične metode in test log-rank.

**Rezultati:** V raziskavo je bilo vključenih 27 bolnikov. Srednji čas sledenja od prve aplikacije nivolumaba do konca opazovanja je bil 7,4 meseca, relativno šestmesečno celokupno preživetje pa 59-odstotno (95-odstotni interval zaupanja pri 41–78 %). Odgovor na zdravljenje je bil pri 85 % bolnikov ocenjen s kliničnim pregledom in rentgenskim slikanjem prsnega koša, pri čemer je bil pri 41 % kot najboljši odgovor ugotovljen delen odgovor na zdravljenje. Imunsko pogojeni neželeni dogodki so se pojavili pri 30 % bolnikov, pri čemer so bili vsi gradusa  $\leq 2$ . En bolnik je bil sočasno z nivolumabom tudi obsevan.

**Zaključek:** Glede na zbrane podatke se je tudi v slovenski populaciji bolnikov s P/Z PKGV zdravljenje z nivolumabom izkazalo za varno. Zaradi kratkega časa sledenja ugotovljene učinkovitosti ni mogoče primerjati z rezultati tujih raziskav. S pričakovano odo- britvijo pembrolizumaba bodo zaviralci imunskih kontrolnih točk tudi v Sloveniji dobili mesto v prvem redu zdravljenja P/Z PKGV.

**Ključne besede:** rak glave in vratu, imunoterapija, nivolumab

### ABSTRACT

**Background:** Immunotherapy with the immune checkpoint inhibitor nivolumab – an inhibitory antibody against programmed death receptor-1 (anti-PD-1) – represents an important new treatment option for patients with an incurable recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma (R/M HNSCC) that is unresponsive to platinum-based chemotherapy. It significantly prolongs survival compared to standard chemotherapy.

**Methods:** A retrospective analysis of treatment with nivolumab in patients with R/M HNSCC in Slovenia who received their first dose of nivolumab by March 2020 was performed. Data collection was completed in September 2020. Descriptive statistics and log rank tests were used.

**Results:** Twenty-seven patients entered the study. The median time of follow-up from the first nivolumab application onward was 7.4 months, and the relative six-month overall survival rate was 59% (95% confidence interval 41–78%). In 85% of patients, the response to treatment was evaluated using clinical examination and chest x-ray only. In 41% of patients the partial response to treatment was declared as the best response achieved. Thirty per cent of patients experienced immune-related adverse events, of which all were grade  $\leq 2$ . In one patient radiotherapy was delivered concurrently with nivolumab.

**Conclusion:** According to the presented results, treatment with nivolumab has also been shown to be safe in Slovenian patients with R/M HNSCC. Due to the short follow-up time, the observed efficacy cannot be compared with the results of foreign studies. With the expected approval of pembrolizumab, immune checkpoint inhibitors will also be given a place in the first line treatment of R/M HNSCC in Slovenia.

**Keywords:** head and neck cancer, immunotherapy, nivolumab

## UVOD

V Sloveniji je za rakom v predelu glave in vratu leta 2017 zbolelo 463 bolnikov, s čimer je po incidenci na sedmem mestu med vsemi raki v Sloveniji pri obeh spolih in na petem mestu pri moških (1). Incidenca raka glave in vratu je v zadnjem desetletju upadla za 0,7 % (1). Ploščatocelični karcinom glave in vratu (PKGJV) se že ob diagnozi v lokoregionalno razširjenem stadiju pojavlja v kar 65 % in se kljub multimodalnemu zdravljenju v prvih dveh letih ponovi v 50 % (1–3). Oddaljeni zasevki so pri bolnikih s PKGV v Sloveniji ob diagnozi prisotni v 3,2 %, pozneje pa se pojavijo pri okoli 10 % (1, 3). Ponovitev bolezni, pri kateri operacija ni mogoča ali bolnika ne moremo (več) učinkovito obsevani, je neozdravljiva (4). Ob lokoregionalno neozdravljivi ponovitvi bolezni ali pojavu oddaljenih zasevkov (P/Z PKGV) je bilo v času pred odobritvijo imunoterapije z zaviralci imunskih kontrolnih točk najučinkovitejše paliativno sistemsko zdravljenje, ki je vključevalo kombinacijo platine, 5-fluorouracila in cetuksimaba. Srednji čas preživetja bolnikov, zdravljenih s to kombinacijo, je bil 10 mesecev (5). V poznejših linijah zdravljenja je učinkovitost sistemske terapije manjša, s srednjim preživetjem pet do šest mesecev ali celo manj (6). Na podlagi rezultatov randomizirane študije Checkmate 141, objavljenih leta 2016, ki je dokazala pomembno daljše preživetje bolnikov z P/Z PKGV, odpornim na platino (recidiv/progres ugotovljen v 6 mesecih po koncu zdravljenja s preparati platine), ki so prejeli nivolumab (mediano preživetje 7,5 meseca), kot bolnikov na standardnem zdravljenju (mediano preživetje 5,1 mesec), je bil nivolumab v Evropi odobren marca 2017 (7). V Sloveniji je bilo dogovorjeno financiranje za to indikacijo šele novembra 2019, pred uvedbo zdravljenja pa je bilo treba pridobiti še individualno odobritev za vsakega bolnika pri Zavodu za zdravstveno zavarovanje Slovenije. V tem prispevku predstavljamo dosedanje izkušnje pri zdravljenju slovenskih bolnikov s P/Z PKGV z nivolumabom. Analizirali bomo preživetje bolnikov, odgovor na zdravljenje in imunsko pogojene neželene dogodke zdravljenja (ipND).

## METODE

V študijo smo vključili vse bolnike s P/Z PKGV, ki so se začeli zdraviti z nivolumabom med januarjem 2018 in marcem 2020. Podatke o zdravljenju smo pridobili retrospektivno iz medicinske dokumentacije (zbrani podatki se nanašajo do 25. 9. 2020). Raziskavo je odobrila Etična komisija Onkološkega inštituta Ljubljana (ERIDEK-0096/2020). Uporabili smo opisne statistične metode in oceno celokupnega preživetja po Kaplan-Meierjevi metodi. Razlike v relativnem preživetju med dvema skupinama bolnikov smo analizirali s testom log-rank. Da bi primerjali naše izsledke s tujimi, smo spremenljivko NLR (angl. Neutrophil to Lymphocyte Ratio), ki opisuje razmerje med koncentracijo nevtrofilcev in limfocitov v periferni krvi pred začetkom zdravljenja z nivolumabom, dihotomizirali z uporabo mejne vrednosti 5 (8).

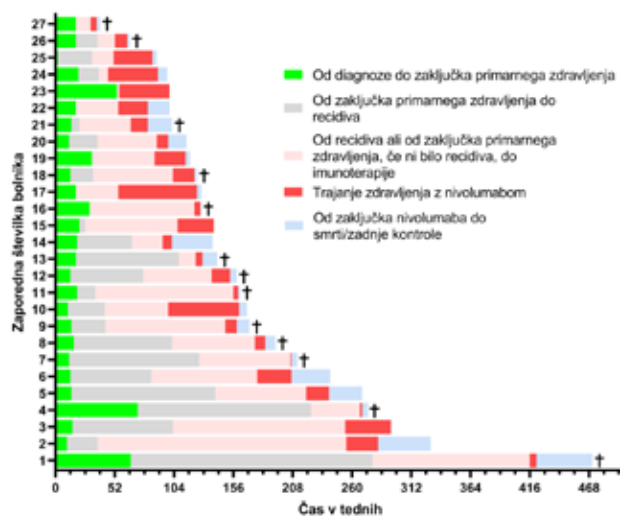
## REZULTATI

Med januarjem 2018 in marcem 2020 je bilo v Sloveniji zdravljenje z nivolumabom uvedeno pri 27 bolnikih (26 moških, 1 ženska) srednje starosti 59 let; 89 % bolnikov je bilo nekdanjih ali aktivnih kadilcev. Med bolniki, ki so prejeli nivolumab, jih je imelo 37 % oddaljene zasevke, 48 % lokalno in/ali regionalno ponovitev bolezni in 15 % bolnikov oboje; izmed 14 bolnikov s sistemsko boleznijo jih je imelo kar 93 % pljučne zasevke. Pred prvo aplikacijo nivolumaba je bilo v okviru predhodnj(ega) zdravljenj(a) 89 % bolnikov že obsevanih, pri čemer je bil srednji čas od konca obsevanja do začetka zdravljenja z nivolumabom 15 mesecev (razpon 0,8–81 mesec). Enak odstotek bolnikov (89 %) je bil pred začetkom zdravljenja z nivolumabom že zdravljen s sistemsko

kemoterapijo: 93 % teh bolnikov je prejelo preparate platine in 44 % cetuksimab; 30 % bolnikov je prejelo tri ali več linij sistemske terapije. Glavne značilnosti teh bolnikov in njihove bolezni so predstavljene v tabeli 1.

Časovnica poteka zdravljenja posameznih bolnikov od diagnoze do smrti ali do zadnje kontrole je predstavljena na sliki 1. Srednji čas sledenja bolnikov od postavitve diagnoze PKGV je bil 32 mesecev (razpon 9,2–108 mesecev) in od uvedbe nivolumaba 7,4 meseca (razpon 1,6–17 mesecev). Ocenjeno šestmesečno celokupno preživetje bolnikov, merjeno od prve aplikacije nivolumaba dalje, je bilo 59-odstotno (95-odstotni interval zaupanja pri 41–78 %) (slika 2). Univariatna analiza celokupnega preživetja ni pokazala razlik med bolniki, ki so imeli ob začetku zdravljenja z nivolumabom NLR manj kot 5 oziroma z NLR 5 ali več ( $p = 0,351$ ). Prav tako med bolniki ni bilo statistično značilnih razlik v preživetju glede na razširjenost bolezni ob začetku zdravljenja z nivolumabom (lokoregionalno razširjena v primerjavi z metastatsko boleznijo,  $p = 0,660$ ) glede na pojav kakršnihkoli imunsko pogojenih neželenih dogodkov (ipND,  $p = 0,155$ ) ali glede na uporabo antibiotikov med zdravljenjem z nivolumabom ( $p = 0,132$ ).

Slika 1: Časovnica poteka zdravljenja posameznih bolnikov s ponovitvijo ali oddaljenimi zasevki ploščatoceličnega karcinoma glave in vratu, ki so prejeli nivolumab, od diagnoze do smrti ali zadnje kontrole.



Opomba: + = smrt.

Slika 2: Celokupno preživetje bolnikov s ponovitvijo ali oddaljenimi zasevki ploščatoceličnega karcinoma glave in vratu od prve aplikacije nivolumaba dalje.

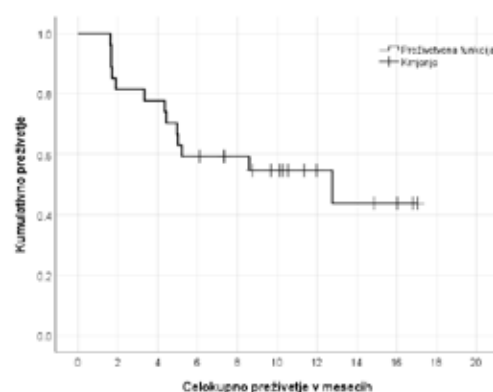


Tabela 1: Značilnosti bolnikov ob začetku zdravljenja z nivolumabom v Sloveniji v obdobju 2018–2020.

Značilnost	n	%
STAROST V LETIH razpon srednja vrednost	28-73 59	
SPOL ženski moški	1 26	3,7 % 96,3 %
KAJENJE nikoli kadilec nekdanji kadilec* neznano	2 13 11 1	7,4 % 48,1 % 40,7 % 3,7 %
STANJE ZMOGLJIVOSTI** 0 1 2	3 21 3	11,1 % 77,8 % 11,1 %
INDEKS TELESNE MASE razpon srednja vrednost	16,5–34 21,8	
RAZMERJE NEVTROFILCI/LIMFOCITI razpon srednja vrednost	1,5–15 5,9	
PRIMARNO MESTO KARCINOMA orofarinks, p16- orofarinks, p16+ hipofarinks grlo ustna votlina nosna votlina in/ali obnosne votline rak neznanega izvora	6 3 8 2 4 3 1	22,2 % 11,1 % 29,6 % 7,4 % 14,8 % 11,1 % 3,7 %
PRVO ZDRAVLJENJE samo kirurgija kirurgija in PORT kirurgija in PORT-KT samo RT RT-KT KT, ki ji sledi RT-KT samo KT	1 5 3 1 9 6 2	3,7 % 18,5 % 11,1 % 3,7 % 33,3 % 22,2 % 7,4 %
MESTO PONOVIŠNE BOLEZNI samo lokalno samo regionalno lokalno in regionalno samo oddaljeni zasevki lokoregionalno in oddaljeni zasevki	5 3 5 10 4	18,5 % 11,1 % 18,5 % 37,0 % 14,8 %
MESTO ODDALJENIH ZASEVKOV (N = 14) pljuča in/ali plevra jetra neregionalne bezgavke mehka tkiva kosti	13 1 4 5 4	92,9 % 7,1 % 28,6 % 35,7 % 28,6 %
ZDRAVLJENJE RECIDIVNE/ RAZSEJANE BOLEZNI LR kirurško zdravljenje (n = 17) da ne KAKRŠNAKOLI RT da ne ŠTEVILO LINIJ KEMOTERAPIJE PRED NIVOLUMABOM 0 1 2 ≥ 3 UPORABA PREPARATOV PLATINE da ne UPORABA CETUKSIMABA da ne	7 10 8 19 3 14 2 8 25 2 12 15	41,2 % 58,8 % 29,6 % 70,4 % 11,1 % 51,9 % 7,4 % 29,6 % 92,6 % 7,4 % 44,4 % 55,6 %

Opombe: n – število bolnikov, \* – nehal kaditi vsaj 6 mesecev pred diagnozo tega raka, \*\* – stanje zmogljivosti po lestvici Svetovne zdravstvene organizacije, PORT – kooperativna radioterapija, PORT-KT – kooperativna radiokemoterapija, RT – radioterapija, RT-KT – radiokemoterapija, KT – kemoterapija, LR – lokoregionalno.

Odgovor na zdravljenje z nivolumabom je bil pri 85 % bolnikov ocenjen na podlagi kliničnega pregleda in rentgenskega slikanja prsnega koša. Pri 41 % bolnikov je bil kot najboljši odgovor na zdravljenje zabeležen delen odgovor, pri 37 % pa je bilo ugotovljeno napredovanje bolezni.

Pri osmih od 27 bolnikov (30 %) je bilo med zdravljenjem z nivolumabom opisanih 14 ločenih ipND: dermatoloških ipND sedem od 14 (1 primer buloznega pemfigoida gradusa 2, preostali gradusa 1), ščitničnih ipND dva od 14 (gradus 1 in 2) ter 5 drugih ipND, ki so bili vsi gradusa 1 (mialgija, artralgijska, utrujenost, povišanje jetrnih encimov, hiperpiretična reakcija). En sam bolnik je bil med terapijo z nivolumabom sočasno tudi obsevan v predelu izoliranega recidivnega tumorja ob traheostomski odprtini: prejel je celokupno dozo 60 Gy (20 x 3 Gy v dveh delih po 10 frakcij). Ta bolnik je dva meseca pozneje navajal subjektivno izboljšanje. Sočasno z nivolumabom je 48 % bolnikov zaradi različnih indikacij prejelo tudi antibiotično terapijo, 11 % pa kortikosteroide.

Po ugotovljenem progresu ob zdravljenju z nivolumabom je 19 % bolnikov prejelo še nadaljnje sistemsko zdravljenje v obliki monokemoterapije, 1 bolnik pa je bil obsevan v predelu medenice s paliativnim hemostiptičnim namenom. Preostale podrobnosti zdravljenja z nivolumabom so predstavljene v tabeli 2.

Tabela 2: Podrobnosti zdravljenja z nivolumabom v Sloveniji v obdobju 2018–2020.

Značilnost	n	%
ŠTEVILO CIKLOV* razpon srednja vrednost	2–18 6	
TRAJANJE ZDRAVLJENJA (MESECI) razpon srednja vrednost	0,5–17 4	
ipND gradus 1 gradus 2 gradus ≥ 3	12 1 0	44,4 % 3,7 % 0,0 %
OCENA ODGOVORA klinično RTG pc CT MR UZ	15 8 1 2 1	55,6 % 29,6 % 3,7 % 7,4 % 3,7 %
NAJBOLJŠI ODGOVOR popoln odgovor delen odgovor stabilna bolezen napredovanje bolezni	0 11 6 10	0,0 % 40,7 % 22,2 % 37,0 %
ŠTEVILO LINIJ SISTEMSKE TERAPIJE PO NIVOLUMABU 0 1 ≥ 2	22 3 2	81,5 % 11,1 % 7,4 %
PALIATIVNA RT med terapijo z nivolumabom po terapiji z nivolumabom	1 1	3,7 % 3,7 %
Antibiotična terapija sočasno z nivolumabom da ne	13 14	48,1 % 51,9 %

Opombe: n – število bolnikov, \* – aplikacija na dva ali štiri tedne, ipND – imunsko pogojeni neželeni dogodki, RTG pc – rentgensko slikanje prsnega koša, CT – računalniška tomografija, MR – magnetna resonanca, UZ – ultrazvok, RT – radioterapija.

## RAZPRAVA

Glede na predstavljene rezultate in zbrane izkušnje je kljub kratkemu obdobju uporabe nivolumaba v Sloveniji pri majhnem številu bolnikov s P/Z PKGV mogoče skleniti, da je trenutno opazovano preživetje za zdaj primerljivo z opisanim v raziskavi Checkmate 141 in da je delež resnih ipND ob tem zdravljenju majhen. V raziskavi Checkmate 141 je bilo (ocenjeno) relativno preživetje pri šestih mesecih 58-odstotno (Slovenija: 59 %), ipND so opisali pri 59 % bolnikov, ki so prejeli nivolumab, od tega je bilo 13 % ipND gradusa ≥ 3 (Slovenija: ipND – 52 %, gradusa ≥ 3 – 0 %) (7).

Majhno število vključenih bolnikov in kratek čas sledenja ne dopuščata zaključkov o morebitnih prediktivnih in prognostičnih dejavnikih. Nadaljnje spremljanje teh dejavnikov v slovenski populaciji bolnikov bo prispevalo k razjasnitvi njihove vloge, saj so za zdaj podatki o teh maloštevilni oziroma so neenotni. Tako na primer ni jasno, ali so razlike v učinkovitosti zdravljenja z zaviralci imunskih kontrolnih točk pri bolnikih s P/Z PKGV, ki imajo le lokoregionalen recidiv, v primerjavi z bolniki z oddaljenimi zasevki. Študija KEYNOTE-048 je pokazala, da imajo bolniki z lokoregionalnim recidivom PKGV v primerjavi z bolniki z oddaljenimi zasevki v prvem redu zdravljenja večjo dobrobit od terapije s kombinacijo citostatikov in cetuksimaba kot od monoterapije s pembrolizumabom (9). O prognostični in prediktivni vrednosti NLR so številni raziskovalci poročali tako pri P/Z PKGV kot tudi pri drugih rakah in drugih zaviralcih imunskih kontrolnih točk (8, 10, 11). Najpogosteje uporabljena mejna vrednost NLR (< 5 proti NLR ≥ 5) se je uveljavila izkustveno pri raziskovanju vpliva vnetnega dogajanja na izid zdravljenja pri bolnikih z rakom (12). Nesporno tudi drži, da mikrobiom vpliva na učinkovitost zdravljenja z zaviralci imunskih kontrolnih točk in da uporaba antibiotikov med zdravljenjem z imunoterapijo lahko zmanjša njeno učinkovitost. Žal so podatki o vplivu antibiotikov na učinkovitost imunoterapije pri bolnikih s P/Z PKGV skopi (13–16). Tako kot pri drugih rakah in drugih zaviralcih imunskih kontrolnih točk je bila tudi pri bolnikih s P/Z PKGV, zdravljenih z nivolumabom, ugotovljena pozitivna prediktivna in prognostična napovedna vrednost pojava ipND (17, 18). Pri tovrstnih analizah se je treba zavedati možnosti skrite napake in posledično pristranskosti: pri bolnikih, pri katerih je med zdravljenjem z imunoterapijo ugotovljen hiter progres bolezni, je večja verjetnost zgodnje prekinitve zdravljenja z imunoterapijo, torej še pred morebitnim razvojem ipND (19).

Poleg ipND ima lahko zdravljenje s protitelesi anti-PD-1 za neželeno posledico tudi hiperprogres. Ta je opredeljen kot vsaj dvakrat večja hitrost rasti tumorjev med zdravljenjem s protitelesi anti-PD-1 v primerjavi s hitrostjo rasti pred začetkom tega zdravljenja (hitrost rasti je opredeljena kot sprememba vsote največjih premerov tarčnih lezij po kriterijih RECIST v enoti časa) (20). Hiperprogres tuji avtorji opisujejo pri 0–29 % bolnikov s P/Z PKGV, ki so bili zdravljeni z anti-PD-1, pri čemer je bil pogostejši pri mlajših bolnikih, pri tistih z regionalno ponovitvijo bolezni in bolnikih z višjim NLR (20–22). Pri tem je pomembno, da pri bolnikih v dobrem stanju zmogljivosti ob hiperprogressu terapijo z anti-PD-1 prekinemo in uvedemo kemoterapijo. Pojavnosti hiperprograsa v naši kohorti bolnikov ne moremo oceniti zaradi nesistematične uporabe slikovnih diagnostičnih preiskav (CT, MR).

V naši kohorti je bil le en bolnik med zdravljenjem z nivolumabom tudi obsevan. Sinergistični učinki obsevanja in zaviralcev imunskih kontrolnih točk so bili dokazani v predkliničnih preizkusih in opisani tudi v klinični praksi (23,24). V edini do zdaj objavljeni randomizirani raziskavi pri bolnikih s P/Z PKGV dodatek obsevanja nivolumabu (šlo je za stereotaktično obsevanje, SBRT) ni povečal odgovora v neobsevanih lezijah (25). Trend večje učinkovitosti kombiniranega zdravljenja je bil

ugotovljen v podskupini bolnikov, ki so imeli s človeškim virusom papiloma (HPV) nepovezan karcinom (25). Poleg vpliva sočasnega obsevanja na učinkovitost imunoterapije je bil opisan tudi vpliv predhodnega obsevanja. Tako je študija PACIFIC pokazala, da so rezultati zdravljenja bolnikov z neresektabilnim nedrobnoceličnim pljučnim karcinomom stadija 3, ki so po končani sočasni kemoradioterapiji prejeli še durvalumab, boljši, če je interval od konca obsevanja do začetka zdravljenja z durvalumabom krajši od 14 dni (26). Pri tem je pomembno opozoriti, da raziskava ni bila zasnovana, da bi dokazala prav to povezavo. V predstavljeni slovenski kohorti bolnikov je bil čas od zadnje frakcije obsevanja do začetka zdravljenja z nivolumabom razumljivo precej daljši (srednji čas 15 mesecev), saj pri bolnikih s PCKGV imunoterapija (še) ni indicirana kot adjuvantno zdravljenje.

Imunoterapija z zaviralci imunskih kontrolnih točk, ki so usmerjeni proti proteinu programirane celične smrti 1 (PD-1), se je pri P/Z PKGV izkazala za učinkovito ne le pri bolnikih, ki imajo bolezen, rezistentno na preparate platine, ampak tudi v prvi liniji zdravljenja (9). V randomizirani študiji KEYNOTE-048 so bolniki s P/Z PKGV prejeli bodisi monoterapijo s pembrolizumabom, pembrolizumab v kombinaciji s kemoterapijo (preparat platine in 5-fluorouracil) ali cetuksimab v kombinaciji s kemoterapijo (preparat platine in 5-fluorouracil). Pembrolizumab s kemoterapijo je v primerjavi s cetuksimabom in kemoterapijo statistično pomembno podaljšal celokupno preživetje v celotni populaciji (srednje celokupno preživetje 13,0 proti 10,7 meseca,  $p = 0,0034$ ). Monoterapija s pembrolizumabom v celotni populaciji ni bila učinkovitejša od kombinacije cetuksimaba in kemoterapije, vendar je bila učinkovitejša v podskupinah bolnikov z vrednostjo CPS (combined positive score) liganda za PD-1  $\geq 1$  (PD-L1 CPS  $\geq 1$ ; 12,3 proti 10,3 meseca,  $p = 0,0086$ ; PD-L1 CPS  $\geq 20$ ; 14,8 proti 10,7 meseca;  $p = 0,0007$ ) (9). Nove smernice ESMO zato priporočajo zdravljenje s pembrolizumabom pri bolnikih s CPS  $\geq 1$ . Če želimo doseči hiter odgovor na zdravljenje, je smiselna kombinacija pembrolizumaba s kemoterapijo (27). V Sloveniji pembrolizumab za to indikacijo še ni odobren.

Trenutno poteka več študij, ki raziskujejo morebitno dobrobit dodatka terapije anti-PD-1/PD-L1 v prvem zdravljenju bolnikov z nemetastatskim, potencialno ozdravljivim PKGV (28). Ena večjih randomiziranih raziskav faze 3, ki je preučevala dobrobit zaviralca PD-L1 avelumaba, dodanega sočasno in adjuvantno h kemoradioterapiji lokoregionalno napredovalega nemetastatskega PKGV, je bila zaradi neučinkovitosti predčasno prekinjena (29,30). Nasprotno pa zgodnji rezultati manjših raziskav nakazujejo dober odgovor s HPV povezanega PKGV po neoadjuvantnem zdravljenju s kombinacijo SBRT (3 x 8 Gy ali 5 x 8 Gy) in nivolumaba (31, 32). Za zanesljivo oceno vloge zaviralcev imunskih kontrolnih točk v prvi liniji zdravljenja nemetastatskega PKGV bo treba počakati na rezultate večjih raziskav, ki še potekajo.

Omejitve naše študije smo omenili: poleg pomanjkljivosti, ki so skupne vsem retrospektivnim študijam, ponovno poudarjamo majhno število preiskovancev in kratek čas sledenja. Zato tudi ni bilo mogoče izvesti multivariantnih analiz morebitnega vpliva različnih dejavnikov na učinkovitost nivolumaba in preživetje teh bolnikov. Kljub temu lahko zaključimo, da se tudi v skupini slovenskih bolnikov s P/Z PKGV monoterapija z nivolumabom kaže kot varno zdravljenje, katerega učinkovitosti ta trenutek še ne moremo zanesljivo oceniti, zlasti ne v primeravi z rezultati iz tujine. Pričakovana odobritev pembrolizumaba za zdravljenje P/Z PKGV v Sloveniji bo pri teh bolnikih omogočila uporabo terapije anti-PD-1 že v prvem redu zdravljenja, kjer je dokazano učinkovita.

## LITERATURA

1. Rak v Sloveniji 2017. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije; 2020.
2. Argiris A, Karamouzis M V., Raben D, Ferris RL. Head and neck cancer. *Lancet* 2008;371(9625):1695–709.
3. Duprez F, Berwouts D, De Neve W, Bonte K, Boterberg T, Deron P, et al. Distant metastases in head and neck cancer. *Head Neck* 2017;39(9):1733–43.
4. Strojjan P, Corry J, Eisbruch A, Vermorken JB, Mendenhall WM, Lee AWM, et al. Recurrent and second primary squamous cell carcinoma of the head and neck: When and how to reirradiate. Eisele DW, editor. *Head Neck* 2015;37(1):134–50.
5. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, Remenar E, Kawecki A, Rottey S, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2008;359(11):1116–27.
6. Siano M, Infante G, Resteghini C, Cau MC, Alfieri S, Bergamini C, et al. Outcome of recurrent and metastatic head and neck squamous cell cancer patients after first line platinum and cetuximab therapy. *Oral Oncol* 2017;69:33–7.
7. Ferris RL, Blumenschein G, Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra L, et al. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N Engl J Med* 2016;375(19):1856–67.
8. Ueda T, Chikui N, Takumida M, Furuie H, Kono T, Taruya T, et al. Baseline neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) is associated with clinical outcome in recurrent or metastatic head and neck cancer patients treated with nivolumab. *Acta Otolaryngol* 2020;140(2):181–7.
9. Burtneess B, Harrington KJ, Greil R, Soulières D, Tahara M, de Castro G, et al. 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(10212):1915–28.
10. Bagley SJ, Kothari S, Aggarwal C, Bauml JM, Alley EW, Evans TL, et al. Pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio as a marker of outcomes in nivolumab-treated patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2017;106:1–7.
11. Ferrucci PF, Gandini S, Battaglia A, Alfieri S, Di Giacomo AM, Giannarelli D, et al. Baseline neutrophil-to-lymphocyte ratio is associated with outcome of ipilimumab-treated metastatic melanoma patients. *Br J Cancer* 2015;112(12):1904–10.
12. Guthrie GJK, Charles KA, Roxburgh CSD, Horgan PG, McMillan DC, Clarke SJ. The systemic inflammation-based neutrophil-lymphocyte ratio: Experience in patients with cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2013;88(1):218–30.
13. Gopalakrishnan V, Spencer CN, Nezi L, Reuben A, Andrews MC, Karpinets T V., et al. Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients. *Science* (80-) 2018;359(6371):97–103.
14. Huang XZ, Gao P, Song YX, Xu Y, Sun JX, Chen XW, et al. Antibiotic use and the efficacy of immune checkpoint inhibitors in cancer patients: a pooled analysis of 2740 cancer patients. *Oncoimmunology* 2019;8(12).

15. Plana M, Cefarelli G, Guillén P, Esteve A, Oliva M, Gonzalez A, et al. 949P Impact of antibiotic use and derived neutrophil to lymphocyte ratio (dNLR) in patients with recurrent/metastatic head and neck squamous cell cancer (R/M HNSCC) treated with immunotherapy. *Ann Oncol* 2020;31:S675.
16. Vellanki PJ, Marur S, Bandaru P, Mishra-Kalyani PS, By K, Girvin A, et al. Evaluation of the correlation between antibiotic use and survival in patients with recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma (R/M HNSCC) treated with immune checkpoint inhibitors (ICIs). *J Clin Oncol* 2020;38(15\_suppl):6509–6509.
17. Matsuo M, Yasumatsu R, Masuda M, Toh S, Wakasaki T, Hashimoto K, et al. Relationship between immune-related adverse events and the long-term outcomes in recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma treated with nivolumab. *Oral Oncol* 2020;101:104525.
18. Economopoulou P, Kotsantis I, Papaxoinis G, Gavrielatou N, Anastasiou M, Pantazopoulos A, et al. Association of autoimmunity with survival in patients with recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma treated with nivolumab. *Oral Oncol* 2020;111:105013.
19. Dall'Olio FG, Rizzo A, Mollica V, Massucci M, Maggio I, Massari F. Immortal time bias in the association between toxicity and response for immune checkpoint inhibitors: a meta-analysis. *Immunotherapy* 2020;imt-2020-0179.
20. Saâda-Bouziid E, Defaucheux C, Karabajakian A, Coloma VP, Servois V, Paoletti X, et al. Hyperprogression during anti-PD-1/PD-L1 therapy in patients with recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma. *Ann Oncol* 2017;28(7):1605–11.
21. Ortega Franco A, Plana M, Braña I, Taberna Sanz M, Oliva Bernal M, Vázquez S, et al. Does hyper-progression exist among head and neck cancer patients treated with immunotherapy? *Ann Oncol* 2017;28:v379.
22. Alfieri S, Ferrara R, Calareso G, Cavalieri S, Platini F, Mancinelli M, et al. Hyperprogressive disease (HPD) in head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) patients treated with immune checkpoint inhibitors (ICI). *J Clin Oncol* 2019;37(15\_suppl):6029–6029.
23. Plavc G, Jesenko T, Oražem M, Strojanc P. Challenges in Combining Immunotherapy with Radiotherapy in Recurrent/Metastatic Head and Neck Cancer. *Cancers (Basel)* 2020;12(11):3197.
24. Luke JJ, Lemons JM, Karrison TG, Pitroda SP, Melotek JM, Zha Y, et al. Safety and Clinical Activity of Pembrolizumab and Multisite Stereotactic Body Radiotherapy in Patients With Advanced Solid Tumors. *J Clin Oncol* 2018;36(16):1611–8.
25. McBride S, Sherman E, Tsai CJ, Baxi S, Aghalar J, Eng J, et al. Randomized Phase II Trial of Nivolumab With Stereotactic Body Radiotherapy Versus Nivolumab Alone in Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *J Clin Oncol* 2021;39(1):30–7.
26. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *N Engl J Med* 2018;379(24):2342–50.
27. Machiels JP, René Leemans C, Golusinski W, Grau C, Licitra L, Gregoire V. Squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx, oropharynx and hypopharynx: EHNS–ESMO–ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol* 2020;31(11):1462–75.
28. Plavc G, Strojanc P. Combining radiotherapy and immunotherapy in definitive treatment of head and neck squamous cell carcinoma: review of current clinical trials. *Radiol Oncol* 2020;54(4):377–93.
29. Yu Y, Lee NY. JAVELIN Head and Neck 100: a Phase III trial of avelumab and chemoradiation for locally advanced head and neck cancer. *Futur Oncol* 2019;15(7):687–94.
30. EMD Serono and Pfizer Provide Update on Phase III JAVELIN Head and Neck 100 Study [Internet]. 2020.
31. Leidner R, Bell RB, Young K, Curti B, Couey M, Patel A, et al. Abstract CT182: Neoadjuvant immuno-radiotherapy (NIRT) in head and neck cancer: Phase I/Ib study of combined PD-1/SBRT prior to surgical resection. In: *Clinical Trials American Association for Cancer Research*; 2019. p. CT182–CT182.
32. Bell RB, Leidner R, Young KH, Curti B, Couey M, Patel A, et al. Cohort Expansion Study of Neoadjuvant Immunoradiotherapy in Locoregionally Advanced HPV+ and HPV- Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Int J Radiat Oncol* 2020;106(5):1225–6.

© Avtor(ji). To delo je objavljeno pod licenco Creative Commons Priznanje avtorstva 4.0.

© The author(s). This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (CC-BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>