

Cílená biologická léčba a imunoterapie nádorů hlavy a krku

Petra Holečková
ÚRO NNB a 1. LF UK
Praha

HPV (p16) pozitivita

-
- Lepší odpověď na léčbu
- Delší doba do progresu
- Delší přežití



PD-L1 status

- 1% pozitivita

cDDP vs. cetuximab + RT u HPV +

- **Radiotherapy plus cetuximab or cisplatin in human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (NRG Oncology RTOG 1016): a randomised, multicentre, non-inferiority trial**
- [Maura L Gillison, Prof Andy M Trotti, Jonathan Harris, Avraham Eisbruch, Paul M Harari, David J Adelstein, et al.](#)
- Publikováno: November 15, 2018
- LANCET, [Volume 393, ISSUE 10166](#), P40-50, January 05, 2019

cetuximab vs. cisplatin

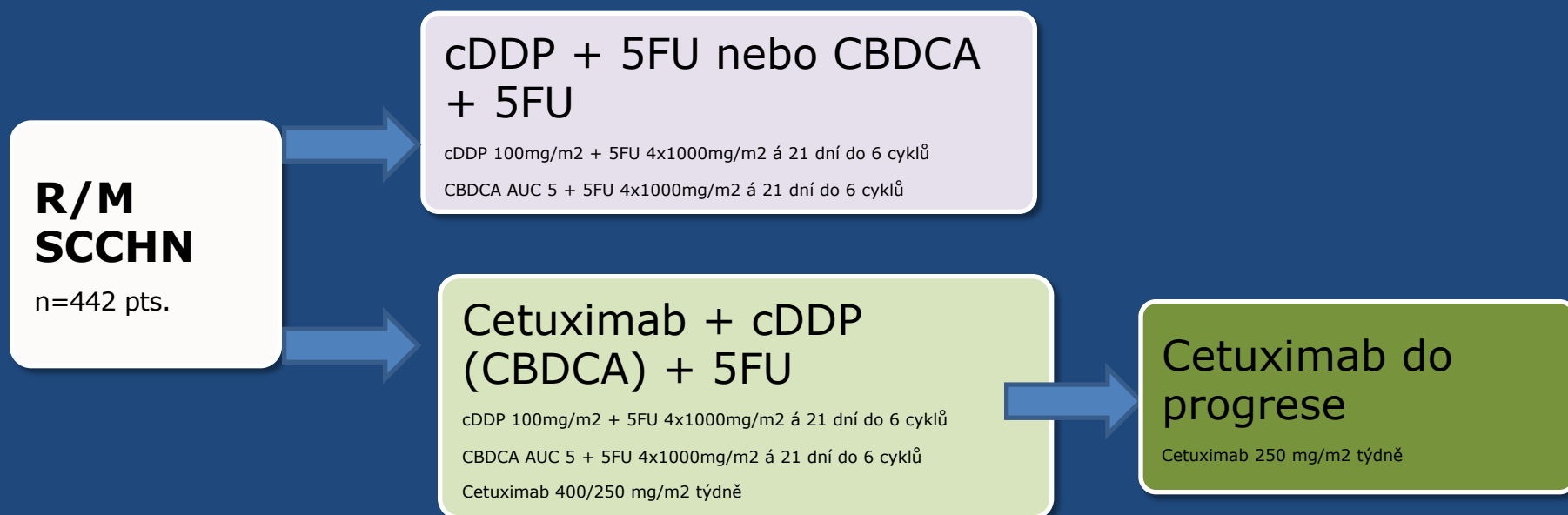
- odhad OS (5 let) 77.9% vs 84.6%
- PFS (5 let) 67.3 % vs 78.4% (p= 0.0002)
- locoregionalní relaps 17.3 % vs 9.9 %
- acute moderate to severe toxicity
77.4% vs 81.7%, (p=0.1586)
- late moderate to severe toxicity 16.5% vs 20.4%
(p=0.1904)

- **Cisplatin versus cetuximab with definitive concurrent radiotherapy for head and neck squamous cell carcinoma: An analysis of Veterans Health Affairs data.**
- [Bauml JM^{1,2}, Vinnakota R³, Anna Park YH^{3,4}, Bates SE^{3,4}, Fojo T^{3,4}, Aggarwal C², Di Stefano J¹, Knepley C², Limaye S³, Mamtani R², Wisnivesky J⁵, Damjanov N^{1,2}, Langer CJ², Cohen RB², Sigel K³](#)
- [Cancer](#). 2019 Feb 1;125(3):406-415.

- **Radiotherapy plus cisplatin or cetuximab in low-risk human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (De-ESCALaTE HPV): an open-label randomised controlled phase 3 trial**
- [Hisham Mehanna, Max Robinson, Andrew Hartley, Anthony Kong, Bernadette Foran, Tessa Fulton-Lieuw, et al.](#)
- [LANCET, Volume 393, ISSUE 10166, P51-60, January 05, 2019](#)

- RT + cisplatin je standardní terapií pro pacienty s HPV+ oropharyngeálním karcinomem

Klinická studie Extreme - design



Studie Extreme - výsledky

Table 2. Responses to Treatment and Survival.*

Variable	Cetuximab plus Platinum–Fluorouracil (N = 222)	Platinum–Fluorouracil Alone (N = 220)	Hazard Ratio or Odds Ratio (95% CI)	P Value
Survival — mo†				
Overall	10.1 (8.6–11.2)	7.4 (6.4–8.3)	Hazard ratio, 0.80 (0.64–0.99)	0.04‡
Progression-free	5.6 (5.0–6.0)	3.3 (2.9–4.3)	Hazard ratio, 0.54 (0.43–0.67)	<0.001‡
Best response to therapy — %				
Overall	36 (29–42)	20 (15–25)	Odds ratio, 2.33 (1.50–3.60)	<0.001§
Disease control¶	81 (75–86)	60.0 (53–67)	Odds ratio, 2.88 (1.87–4.44)	<0.001§
Time to treatment failure — mo†	4.8 (4.0–5.6)	3.0 (2.8–3.4)	Hazard ratio, 0.59 (0.48–0.73)	<0.001‡
Duration of response — mo	5.6 (4.7–6.0)	4.7 (3.6–5.9)	Hazard ratio, 0.76 (0.50–1.17)	0.21‡

TPExtreme (ASCO 2019)

- Extreme – 6 cyklů PF q3w
+ cetuximab (400 mg/m²- 250 mg/m²)
maintenance cetuximab 250 mg/2 qw do progresse
- TPEx – 4 cykly q3w
cDDP 75 mg/m² + taxotere 75 mg/ m²
+ cetuximab (400 mg/m²- 250 mg/m²)
maintenance cetuximab 500 mg/2 q2w do progresse

OS

- Vyšší než očekáváno
- Extreme 13,4 měsíce
- TPEx 14,5 měsíce
- $p = 0,15$

- NÚ nižší TPEx

ÚHRADA

od 1. 10. 2016

- CETUXIMAB (ERBITUX) INF SOL
1X100MLX5MG/ML
- Léčba relabujícího a/nebo metastazujícího SCCHN - nádor dutiny ústní
- V kombinaci s chemoterapií na bázi platiny

Karnofsky skóre je větší nebo rovno 90

Do progrese onemocnění.



100 ml

Imunoterapie

- **Nivolumab**

PD-1 checkpoint inhibitor
humánní protilátka

- **Pembrolizumab**

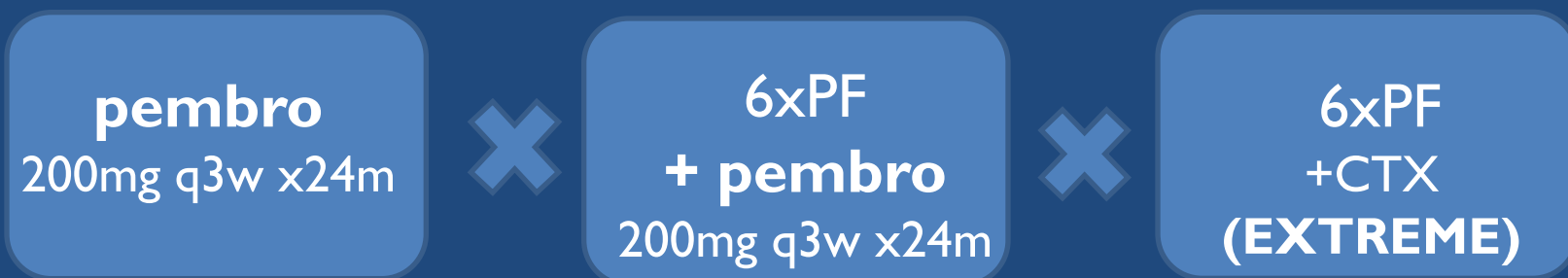
PD-1 checkpoint inhibitor
humanizovaná monoklonální protilátka

CheckMate 141

- Nivolumab vs. CHT podle výběru investigátora
- Selhání cDDP do 6 měsíců
- OS 7,5 vs. 5,1 měsíce, $p = 0,0101$.
- Odpověď na nivolumab není závislá na stavu p16 ani na stavu PD-L1
- Nivolumab - účinný je při expresi PD-L1 $\geq 1\%$
- Dávka 3 mg/ kg q2w.

Pembrolizumab – studie Keynote-048

- Randomizovaná studie, fáze II, 2015-2017
- R/M SCC oro, oc, hyp, lar, **n=882**, 21% p16+



- pembro vs EXTREME

OS 14,9 vs 10,7m (PDL1 >20%, HR 0,61), 12,3 vs 10,3m (PDL1 >1%, HR 0,78) PFS NS, ↓ORR, ↑TTP

20,9 vs 4.5m (PD-1>1%)

G3-5 17% vs 69%

- pembro + CHT vs EXTREME

OS 13 vs 10,7m (HR 0,77)

PFS NS, ORR NS, TTP 6,7 vs 4,3m

G3-5 96% vs 70%

Toxicita při kombinacích terapie

- Výraznější než u unimodálních přístupů
- Kombinace toxicit použitých modalit
- Nejde vždy jen o aditivní efekt toxicit

DĚKUJI ZA POZORNOST