

ONKOLOGIA

Co nowego w leczeniu

Program lekowy dla chorych z nawrotami lub przerzutami odległymi w pierwszej linii leczenia umożliwia stosowanie immunoterapii w postaci pembrolizumabu w monoterapii albo w skojarzeniu z konwencjonalną chemioterapią.

– Końcówka wakacji w leczeniu nowotworów głowy i szyi to gorący okres. Po pierwsze ukończyliśmy wytyczne, które zostały przygotowane w kooperacji z The National Comprehensive Cancer Network [NCCN to organizacja skupiająca przodujące ośrodki leczące nowotwory w Stanach Zjednoczonych – przyp. red.]. Ukażą się najprawdopodobniej w październiku. Są to kompleksowe wytyczne dotyczące i diagnostyki, i leczenia chirurgicznego, i radioterapii, i onkologii klinicznej. A przede wszystkim, co w nowotworach głowy i szyi najważniejsze, leczenia skojarzonego – mówił podczas XXV Kongresu Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK, 1–3 września, Gdańsk) prof. dr hab. n. med. Andrzej Kawecki, kierownik Kliniki Nowotworów Głowy i Szyi w Narodowym Instytucie Onkologii – Państwowym Instytucie Badawczym w Warszawie (NIO-PIB).

– Druga kwestia – doczekaliśmy się uruchomienia programu lekowego dla chorych z nawrotami lub przerzutami odległymi w pierwszej linii leczenia. Program lekowy od 1 września umożliwia stosowanie immunoterapii w pierwszej linii w postaci pembrolizumabu w monoterapii albo w skojarzeniu z konwencjonalną chemioterapią, czyli z dubletem złożonym z cisplatyny i 5-fluorouracylu – dodał.

Kiedy leczenie chirurgiczne, a kiedy systemowe

Doktor n. med. Bartosz Spławski z Kliniki Nowotworów Głowy i Szyi NIO-PIB przedstawił zarys polskich wytycznych w zakresie leczenia systemowego nowotworów głowy i szyi i ich odniesienie do programu lekowego B.52 dotyczącego leczenia chorych z rakami płaskonabłonkowymi rejonu głowy i szyi. Rodzime rekomendacje powstały na podstawie wytycznych NCCN, ale zaadaptowano je do polskich warunków, bo część leków ujętych w amerykańskim dokumencie nie jest dostępna w naszym kraju.

– Jeżeli chodzi o chorobę lokalnie zaawansowaną i nawrotową u pacjentów, u których nie stosowano wcześniej radioterapii, a nowotwór jest resekcyjny, należy w każdym przypadku rozważyć leczenie chirurgiczne oraz ewentualnie dalsze leczenie uzupełniające. Jeżeli choroba jest nieresekcyjna, przechodzimy do leczenia systemowego – wyjaśnił dr Bartosz Spławski.

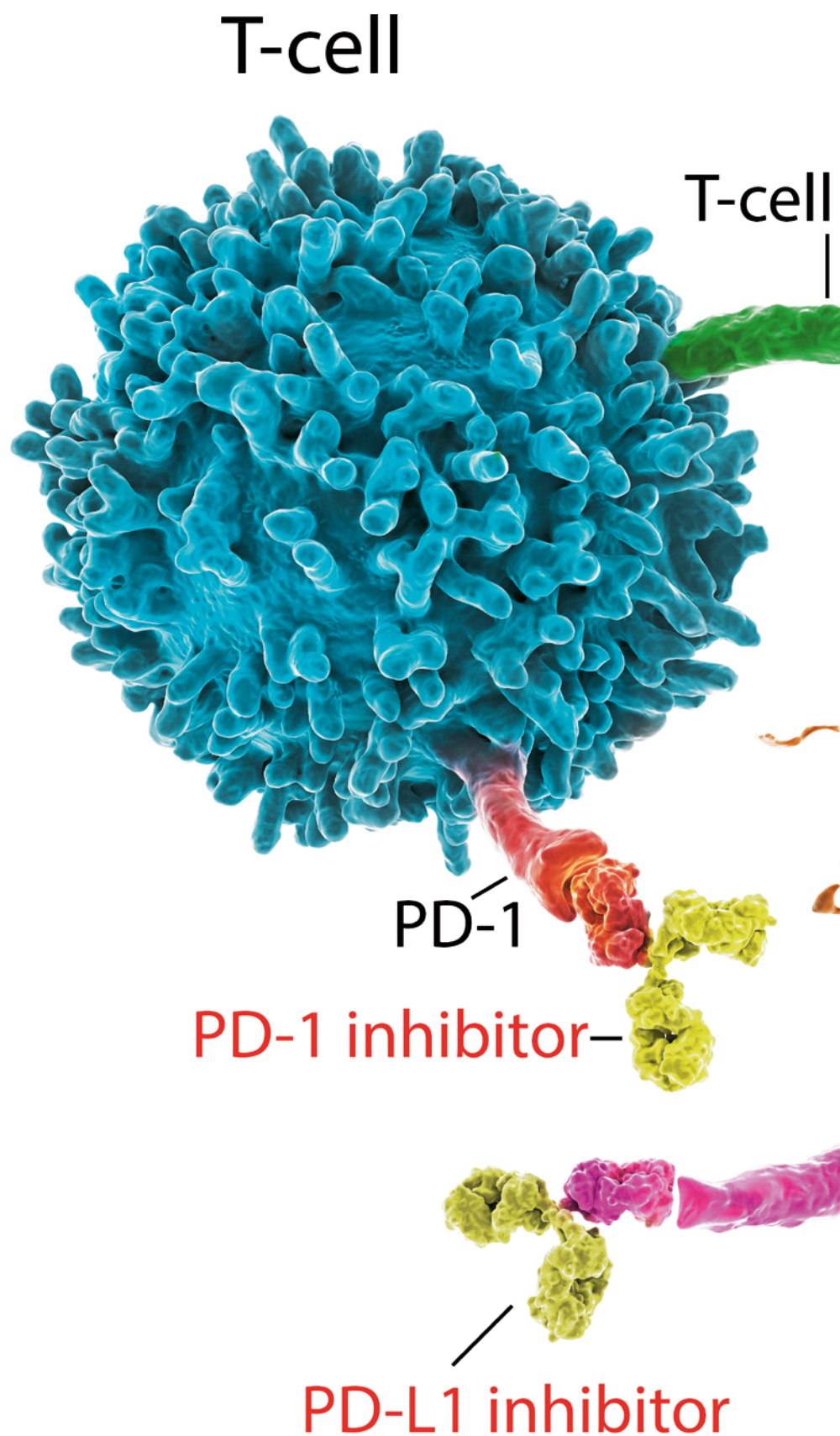
W przypadku nawrotu choroby lub wystąpienia drugiego pierwotnego nowotworu rejonu głowy i szyi po wcześniejszej radioterapii również należy w pierwszej kolejności rozważyć leczenie chirurgiczne, oczywiście jeśli nowotwór jest resekcyjny. Jeżeli nie jest resekcyjny, zaleca się powtórny ra-



Fot. Termedia



prof. Andrzej Kawecki: W październiku ukażą się kompleksowe wytyczne dotyczące diagnostyki, leczenia chirurgicznego, radioterapii, onkologii klinicznej, a przede wszystkim – co w nowotworach głowy i szyi najważniejsze – leczenia skojarzonego



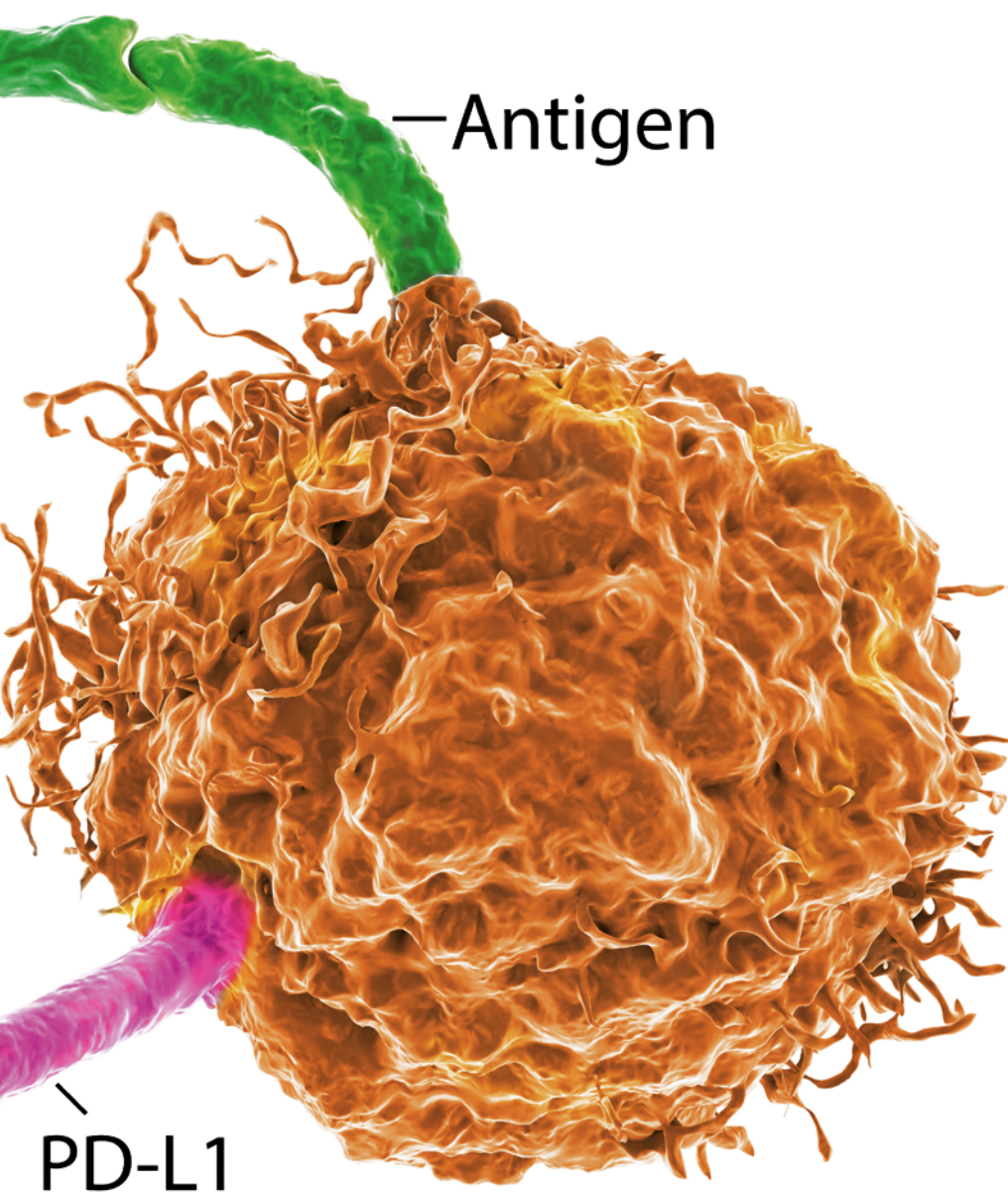
Iwona Kazimierska

nowotworów głowy i szyi?

”

Kwalifikacja chorych do nowego programu lekowego będzie się opierać na oznaczeniu ekspresji PD-L1. Tylko chorzy z dodatnią ekspresją wyrażoną współczynnikiem CPS ≥ 1 będą mogli skorzystać z programu

receptor



—Antigen

PD-L1

Tumour cell



Fot. Termedia

”

dr Bartosz Szałowski:
Od 1 września
w leczeniu
płaskonabłonkowego
raka jamy ustnej,
gardła i krtani
dostępny jest
pembrolizumab

dioterapię, gdy czas od poprzedniej pozwala na zastosowanie leczenia promieniowaniem jonizującym, ewentualnie skojarzoną z leczeniem systemowym. Jeśli choroba nie jest resekcyjna i nie ma możliwości zastosowania ponownej radioterapii, należy wdrożyć leczenie systemowe.

– Podobne postępowanie obowiązuje w przypadku stwierdzenia przerzutów odległych. Preferowane jest włączanie chorych do badań klinicznych i następnie w zależności od stopnia sprawności kwalifikacja do leczenia systemowego. U chorych z dobrym stopniem sprawności stosuje się leczenie systemowe wielolekowe, w przypadku gorszej sprawności zazwyczaj proponujemy jednolekową chemioterapię bądź leczenie objawowe, ewentualnie paliatywną radioterapię. U chorych z niskim stopniem sprawności leczenie systemowe nie jest rekomendowane. Można zastosować paliatywną radioterapię, głównie o założeniu przeciwbólowym, oraz najlepsze leczenie objawowe – omawiał nowe wytyczne dr Bartosz Szałowski.

W przypadku choroby nawrotowej i przerzutowej u chorych, u których nie stwierdzono ekspresji PD-L1, w pierwszej linii stosowany jest cetuksymab z chemioterapią (pochodne platyny). U chorych z ekspresją PD-L1 można zastosować pembrolizumab w monoterapii bądź pembrolizumab w połączeniu z chemioterapią (pochodne platyny). Drugą linię leczenia stanowi niwolumab bądź jednolekowa chemioterapia. Pembrolizumab nie jest dostępny w polskich warunkach w drugiej linii.

W przypadku braku możliwości kwalifikacji chorego do programu lekowego w pierwszej kolejności stosowana jest cisplatyna z 5-fluorouracylem bądź pochodne platyny z takselem.

Schemat kwalifikacji do leczenia

– W ubiegłym roku ukazało się stanowisko polskich ekspertów dotyczące leczenia systemowego osób z nawrotowymi i przerzutowymi rakami płaskonabłonkowymi rejonu głowy i szyi. Jest ono zbieżne z rekomendacjami ESMO oraz ogólnymi zapisami rodzimego programu lekowego. Pacjenci zostali podzieleni na trzy grupy: z negatywnym combined positive score (CPS), z wysokim pozytywnym CPS i pośrednim CPS (między 1 a 19). Ta ostatnia grupa pacjentów jest newralgiczna – najtrudniej podjąć decyzję, do jakiego leczenia ich zakwalifikować – przypomniał dr Bartosz Szałowski.

W stanowisku ekspertów znalazł się schemat kwalifikacji do leczenia w przypadku nawrotów lub przerzutów w zależności od stopnia różni-

Fot. iStockphoto

ONKOLOGIA

cowania nowotworu i lokalizacji. – Warto zaznaczyć, że program lekowy z cetuksymabem ogranicza jego zastosowanie tylko do chorych z rozpoznaniem raka w obrębie jamy ustnej bądź ustnej części gardła oraz nowotworów wysoko i średnio zróżnicowanych, czyli G1 i G2. Jeżeli mamy pacjenta z taką lokalizacją, takim zróżnicowaniem nowotworu i brakiem ekspresji PD-L1, leczeniem z wyboru jest cetuksymab plus chemioterapia z pochodnymi platyny. Zmiana, która zaszła w programie lekowym od września, to dołączenie schematu z docetakselem i cisplatiną. Schemat ten można zaproponować chorym z przeciwwskazaniami do podania 5-fluorouracylu. W drugiej linii u takich chorych stosuje się niwolumab, a następnie metotreksat bądź taksany w monoterapii, jeżeli nie były podawane wcześniej – wyjaśnił ekspert.

Drugą podgrupę stanowią chorzy z nowotworami nisko zróżnicowanymi, którzy nie kwalifikują się do leczenia cetuksymabem. Leczeniem pierwszej linii dla nich powinien być pembrolizumab z chemioterapią, a w przypadku przeciwwskazań do zastosowania immunoterapii – chemioterapia z pochodnymi platyny i 5-chlorouracylem.

U osób z wolnym przebiegiem choroby można rozważyć zastosowanie pembrolizumabu w monoterapii, w drugiej linii zastosować chemioterapię z pochodnymi platyny, a w kolejnych metotreksat bądź taksany. W przypadku nawrotów lub progresji choroby w ciągu 6 miesięcy od zakończenia leczenia radykalnego, czyli radiochemioterapii, u pacjenta z dobrym stopniem sprawności stosuje się niwolumab. Jest on standardem, ponieważ radiochemioterapia traktowana jest wówczas jako pierwsza linia leczenia.

Pembrolizumab w programie lekowym

– Od 1 września w leczeniu płaskonabłonkowego raka jamy ustnej, gardła i krtani dostępny jest pembrolizumab. Lek ten został zarejestrowany w tym wskazaniu na podstawie badania KEYNOTE-048. Miało ono trzy ramiona: dwa eksperymentalne – jedno z pembrolizumabem w monoterapii, drugie z pembrolizumabem z chemioterapią, a trzecie stanowił obowiązujący wówczas schemat EXTREME. W badaniu wykazano, zwłaszcza u chorych z wysoką ekspresją PD-L1 wyrażoną współczynnikiem CPS ≥ 20 , korzyść z zastosowania samego pembrolizumabu w stosunku do schematu EXTREME. Różnica w medianach wyniosła prawie 4 miesiące. U chorych z niższą ekspresją, czyli z CPS ≥ 1 , ta korzyść była już mniejsza – 2 miesiące na korzyść pembrolizumabu. W analizie całej populacji, czyli obejmującej także chorych z negatywną ekspresją PD-L1, różnicy nie było praktycznie wcale. W subanalizie podgrupy otrzymującej pembrolizumab z chemioterapią w stosunku do schematu EXTREME zarówno w populacji z wysoką ekspresją, czyli z CPS ≥ 20 , z CPS ≥ 1 , jak i w całej populacji obejmującej także chorych bez ekspresji PD-L1 wykazano korzyść z zastosowania pembrolizumabu z chemioterapią w porównaniu ze schematem EXTREME – przytoczył wynik badania dr Bartosz Spławski.

W ramieniu samodzielnej immunoterapii czas wolny od progresji był krótszy niż w ramieniu chemioterapii z cetuksymabem, a w ramieniu chemioterapii z pembrolizumabem porównywalny z ramieniem EXTREME. Odsetki odpowiedzi były porównywalne w całej populacji chorych, którzy otrzymywali pembrolizumab z chemio-



Fot. Termedia

” dr Izabela Łasińska: Nasza rola polega na tym, żeby uczyć pacjenta, że efekt nie będzie natychmiastowy, natomiast może być długotrwały

terapią, z populacją otrzymującą cetuksymab z chemioterapią. W populacji z wysoką ekspresją PD-L1 odsetki obiektywnych odpowiedzi były natomiast nieco większe w ramieniu immunoterapii skojarzonej z chemioterapią.

Jak wyglądała sytuacja w neuralgicznej grupie chorych, czyli z ekspresją PD-L1 wyrażoną CPS w przedziale 1–19? – Porównanie grupy otrzymującej pembrolizumab plus chemioterapię z grupą otrzymującą terapię standardową, czyli schemat EXTREME, wykazało, że mediana przeżycia całkowitego jest lepsza w grupie eksperymentalnej – prawie 13 miesięcy vs 10 miesięcy. Prawdopodobnie będzie to zatem najlepsze rozwiązanie w pierwszej linii leczenia dla chorych z ekspresją PD-L1 1–19 CPS – ocenił ekspert.

W kwalifikacji do leczenia pierwszej linii istotne jest także to, że ok. 40–50 proc. chorych kwalifikuje się do kolejnej linii terapii. – Nasuwa się pytanie, czy wobec tego nie lepiej podawać leczenie sekwencyjne – najpierw schemat EXTREME bądź chemioterapię z pochodnymi platyny, a immunoterapię dopiero w drugiej linii. Nie ma dobrej odpowiedzi, ale trzeba pamiętać, że do drugiej linii będzie się kwalifikować najwyżej 50 proc. chorych. Dlatego należałoby wykorzystać jak najwięcej możliwości w pierwszej linii – zauważył dr Bartosz Spławski.

Kryteria włączenia i wyłączenia z programu

Kwalifikacja chorych do nowego programu lekowego opiera się na oznaczeniu ekspresji PD-L1. Tylko chorzy z dodatnią ekspresją wyrażoną współczynnikiem CPS ≥ 1 będą mogli skorzystać z programu. Do tego pembrolizumab w monoterapii może być stosowany tylko w przypadku wolnej progresji choroby oraz niewielkiego nasilenia dolegliwości i objawów związanych z nowotworem. Pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią zarezerwowany jest natomiast dla chorych, u których dochodzi do dynamicznej progresji lub którzy mają nasilone dolegliwości i objawy związane z chorobą nowotworową.

Muszą to być dorośli chorzy z potwierdzonym histologicznie płaskonabłonkowym nowotworem w obrębie jamy ustnej, ustnej części gardła, krtańniczej części gardła lub krtani bez możliwości leczenia miejscowego, czyli chirurgii ratującej, bądź ponownej radioterapii, którzy wcześniej nie stosowali takiego leczenia systemowego, z dobrym stopniem sprawności (według skali ECOG 0 lub 1). Nie mogą mieć chorób współistniejących, chorób autoimmunologicznych, które wykluczałyby możliwość zastosowania takiego leczenia. Pacjenci z cukrzycą, niedoczynnością tarczycy, łuszczycą i bielactwem mogą być włączani do programu lekowego. Kryterium wyłączenia jest ciąża lub karmienie piersią i oczywiście przeciwwskazania do stosowania pembrolizumabu bądź chemioterapii z pochodnymi platyny.

– Kryterium wyłączenia z programu jest progresja choroby oceniona według kryteriów RECIST. Jeżeli stosujemy pembrolizumab w monoterapii, istnieje możliwość tzw. pseudoprogresji. Kolejne kryteria to nadwrażliwość na pembrolizumab, wystąpienie toksyczności w stopniu 3. lub 4., zajęcie w ciężę przez pacjentkę bądź niestosowanie się do zalecanych metod antykoncepcji – wyjaśnił dr Bartosz Spławski.

KOMENTARZ EKSPERTA

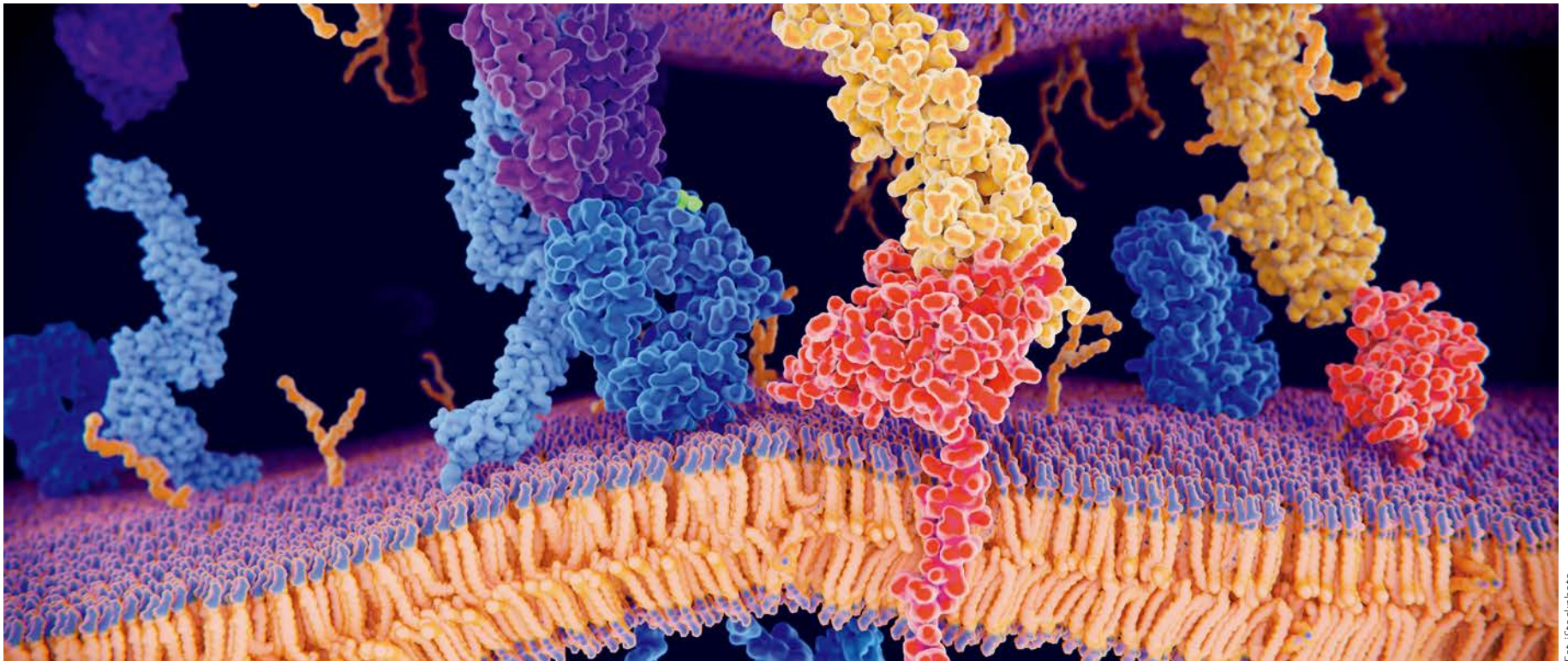
Kiedy immunoterapia jest skuteczna

prof. dr hab. n. med. Andrzej Kawecki, kierownik Kliniki Nowotworów Głowy i Szyi w Narodowym Instytucie Onkologii – Państwowym Instytucie Badawczym w Warszawie

Mamy zupełnie nową sytuację w rakach płaskonabłonkowych głowy i szyi, jeśli chodzi o wybór leczenia pierwszej linii u chorych z nawrotami lub przerzutami. Są trzy skuteczne schematy i dlatego niezbędna jest indywidualizacja leczenia zależnie od charakterystyki nowotworu i charakterystyki chorego. Mówimy cały czas o chorych ze stopniem sprawności ECOG 0–1. Tylko oni odnoszą korzyść z agresywnego leczenia systemowego.

Jeżeli chodzi o charakterystykę nowotworu, to wiemy, że musimy uwzględnić wskaźnik CPS odzwierciedlający ekspresję ligandu receptora planowanej śmierci komórki nie tylko w zakresie samego guza nowotworowego, lecz także w otaczających tkankach objętych stanem zapalnym. W tym momencie rodzi się pytanie, od jakich wartości immunoterapia staje się skuteczna. Na razie mamy jeden pewnik – w przypadku CPS ≤ 1 zastosowanie immunoterapii nie przynosi korzyści w porównaniu ze schematem EXTREME, a my zachowujemy skuteczne leczenie w drugiej linii w postaci niwolumabu. Chciałbym przy tym zwrócić uwagę, że do drugiej linii po agresywnym leczeniu pierwszej linii kwalifikuje się ograniczony odsetek chorych.

Generalnie toksyczność immunoterapii jest mniej istotna, jeśli stosujemy pembrolizumab w monoterapii. Jest mniej ciężkich działań niepożądanych i są to działania innego typu niż przy chemioterapii, które przekładają się na ryzyko chorobowości i śmiertelności. Jeżeli natomiast pembrolizumab jest kojarzony z platyną i 5-fluorouracylem, nie ma żadnych różnic w toksyczności w porównaniu ze schematem EXTREME.



Sesja Q & A

U kogo zastosować pembrolizumab w monoterapii, a u kogo w skojarzeniu z chemioterapią w kontekście dynamiki choroby?

PROF. ANDRZEJ KAWECKI, kierownik Kliniki Nowotworów Głowy i Szyi NIO-PIB w Warszawie: W przypadku nawrotów lub przerzutów odległych najlepsze rokowania mają pacjenci z wolną dynamiką choroby i ograniczonymi dolegliwościami oraz wysokim wskaźnikiem CPS. U takich chorych stosujemy pembrolizumab w monoterapii. Rokuje to wieloletnie przeżycie całkowicie spełniające kryteria choroby przewlekłej. Z badania KEYNOTE wiemy, że przeżycia 3–4-letnie w dodatkowej analizie kształtowały się na poziomie 20–30 proc., co jeszcze niedawno znajdowało się w sferze marzeń. Kiedy natomiast dynamika choroby jest duża, a dolegliwości nasilone, pembrolizumab absolutnie musi być połączony z chemioterapią. Wystarczy spojrzeć na krzywe przeżycia wolnego od progresji w przypadku schematu z chemioterapią i monoterapii lekiem anty-PD-1. Przez pierwsze 6 miesięcy krzywa czasu wolnego od progresji kształtuje się lepiej w grupie chemioterapii. Po prostu chemioterapia działa szybciej i w większym stopniu ogranicza dolegliwości.

Jak należy postąpić w przypadku nasilenia ekspresji PD-L1?

DR N. MED. BARTOSZ SPŁAWSKI, Klinika Nowotworów Głowy i Szyi NIO-PIB w Warszawie: Jest to jedyny wskaźnik, którym dysponujemy, ale nie jest on idealny. Nie można powiedzieć, że chory z CPS > 20 zawsze bardzo dobrze zareaguje na sam pembrolizumab. Będą to decyzje eksperymentalne – czy choremu podać sam pembrolizumab na podstawie ekspresji PD-L1 czy pembrolizumab z chemioterapią.

DR N. MED. IZABELA ŁASIŃSKA, Klinika Onkologii Klinicznej i Doświadczalnej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu: Mamy pewne parametry, które możemy zmierzyć, i należy do nich wskaźnik CPS. Decyzja jednak zawsze należy do lekarza prowadzącego. Ważna jest też ścieżka współpracy z patomorfologiem. Od tego zależy, jak szybko pacjent będzie mógł rozpocząć leczenie. Dynamika choroby będzie też podpowiadała, którą terapię wybrać.

PROF. ANDRZEJ KAWECKI: Generalnie trzeba brać pod uwagę dwa czynniki: dynamikę i nasilenie ekspresji łącznie. Ograniczona dynamika, wysoki CPS – monoterapia pembrolizumabem. W przypadku CPS 1–19 skłaniałbym się do chemioterapii z pembrolizumabem.

Co zrobić w przypadku przeciwwskazań do immunoterapii lub chemioterapii?

PROF. ANDRZEJ KAWECKI: Jeśli chodzi o przeciwwskazania do chemioterapii, to część z nich mamy narzuconą programem lekowym, nad czym ubolewam. Do programu lekowego nie są włączani chorzy z nawrotami raka krtani. Dla nich mamy tylko ofertę tradycyjnej chemioterapii dwulekowej. Można powiedzieć, że jest to przeciwwskazanie jatrogenne z przyczyn AOTMiT i NFZ. Inne przeciwwskazania są ogólne i korelują ze stopniem sprawności chorego.

DR BARTOSZ SPŁAWSKI: Choroby autoimmunologiczne są przeciwwskazaniem do podawania pembrolizumabu i niwolumabu, aczkolwiek szczerze powiem, że u osób, u których choroba jest pod kontrolą, rozważałbym zastosowanie immunoterapii. Prowadziłem pacjenta z zapaleniem jelita grubego, który 2 lata przyjmował niwolumab z dobrą odpowiedzią. Niestety później doszło do zaostrzenia choroby i leczenie musiało być przerwane. Ale korzyść z prawie dwuletniej terapii była niepodważalna. Myślę, że trzeba brać pod uwagę, jak dana choroba przebiega u pacjenta. Czy na przykład w momencie kwalifikacji nie ma długiej remisji, która umożliwiłaby zastosowanie immunoterapii.

PROF. ANDRZEJ KAWECKI: Nader ważna jest cierpliwość na początku stosowania immunoterapii. Czasem w pierwszych miesiącach nie ma spektakularnego efektu w postaci regresji nowotworu. Co więcej, u niektórych chorych zdarza się progresja nowotworu, a nawet hiperprogresja, może też być pseudoprogresja. Nie można wtedy pochopnie przerywać terapii, bo liczba opcji leczenia jest ograniczona, pomimo że jest ich coraz więcej.

DR IZABELA ŁASIŃSKA: Gdy pacjenci otrzymują nowe terapie, na początku mają przeważnie bardzo dużą potrzebę, by je kontynuować. Ale jak mówił pan profesor, czas do uzyskania odpowiedzi w przypadku immunoterapii niestety jest długi. Nasza rola polega na tym, żeby uczyć pacjenta, że efekt nie będzie natychmiastowy, natomiast może być długotrwały. Jeśli chodzi o działania niepożądane, jesteśmy przyzwyczajeni, że przy chemioterapii chorzy mają mdłości, wymioty, które mogą wystąpić natychmiast po podaniu cytostatyków. W przypadku immunoterapii działania niepożądane mogą się pojawić np. dopiero po dwóch cyklach leczenia. Musimy na to przygotować naszych pacjentów.

DR BARTOSZ SPŁAWSKI: Efekt terapeutyczny immunoterapii rzeczywiście występuje dopiero po kilku miesiącach, ale jeżeli pacjent jest cierpliwy, to może stosować taką terapię z dobrą odpowiedzią i bez widocznej toksyczności przez wiele miesięcy, a nawet dłużej – mamy chorych, którzy kontynuują immunoterapię niwolumabem już prawie 3 lata.