

Újdonságok a fej-nyaki daganatok szisztémás kezelésében

PINTÉR TAMÁS

Országos Onkológiai Intézet, Fej-nyaki Daganatok Multidiszciplináris Központ, Klinikai Onkológiai Osztály, Budapest

Levelezési cím:

Dr. Pintér Tamás, Országos Onkológiai Intézet, Fej-nyaki Daganatok Multidiszciplináris Központ, 1122 Budapest, Ráth György u. 7-9., e-mail: pinter.tamas@oncol.hu, tel.: 06-70-451-0974

Közlésre érkezett:

2025. május 17.

Elfogadva:

2025. július 6.

A fej-nyaki régióból kiinduló laphámsejtes karcinóma (HNSCC) világszerte jelentős morbiditással és mortalitással jár. Az elmúlt évtizedben az immun- és biológiai terápiák térnyerése alapjaiban változtatta meg a recidív/áttétes (R/M) HNSCC szisztémás terápiáját. A KEYNOTE-048 vizsgálat eredményei alapján a PD-1-gátló pembrolizumab monoterápiában vagy kemoterápiával kombinálva új elsővonalbeli standarddá vált PD-L1-pozitív esetekben. A CheckMate 141 és KEYNOTE-040 vizsgálatok megerősítették a PD-1-gátlók szerepét másodvonalonban is. A legújabb adatok (pl. KEYNOTE-689, NIVOPOSTOP) a perioperatív és adjuváns immunterápia sikeres integrációját bizonyítják resekábilis HNSCC-ben. Ugyanakkor számos negatív vizsgálat rámutatott az immunterápia korlátaira lokálisan előrehaladott esetekben. Az optimális terápiás szekvencia meghatározása továbbra is klinikai kihívást jelent. *Magy Onkol 69:149-158, 2025*

Kulcsszavak: immunterápia, biológiai terápia, KEYNOTE-689, NIVOPOSTOP, szekvenciák

Head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) remains a malignancy with high global morbidity and mortality. Over the past decade, systemic treatment paradigms for recurrent/metastatic (R/M) HNSCC have evolved significantly with the introduction of immuno- and targeted therapies. The phase III KEYNOTE-048 trial established pembrolizumab, alone or in combination with chemotherapy, as a new first-line standard in PD-L1 positive cases. In the second-line setting, the CheckMate 141 and KEYNOTE-040 trials confirmed the survival benefit and favorable safety profile of PD-1 inhibitors. The recent KEYNOTE-689 and NIVOPOSTOP studies highlight the potential role of perioperative and adjuvant immunotherapy in resectable, locally advanced HNSCC. However, multiple negative studies underscore the limitations of immune checkpoint inhibitors in the definitive treatment of locally advanced disease. Defining the optimal sequencing of systemic therapies remains a key clinical challenge in this patient population.

Pintér T. Recent advances in the systemic treatment of head and neck cancers. Magy Onkol 69:149-158, 2025

Keywords: immunotherapy, targeted therapy, KEYNOTE-689, NIVOPOSTOP, therapeutic sequences

BEVEZETÉS

A fej-nyaki régióból kiinduló laphámsejtes karcinóma (HNSCC) világszerte jelentős közegészségügyi problémát jelent, hiszen a 7. leggyakoribb daganattípus világszerte, amely gyakran késői stádiumban kerül felfedezésre. A 2022-es GLOBO-CAN-adatok szerint a daganatos megbetegedések, illetve halálozás 4,5%-áért felelős, amely évente körülbelül 890 000 újonnan diagnosztizált megbetegedés mellett 450 000 halálos esetet jelent világszerte [1].

Az elmúlt évtizedekben a betegség szisztémás kezelésében alapvető változások történtek: a hagyományos platinabázisú kemoterápiás protokollokat új, célzott biológiai terápiák és immunterápiás ágensek egészítették ki. Az elmúlt évek nagy, randomizált klinikai vizsgálatai átalakították a mindennapi gyakorlatot, új lehetőségeket kínálva mind az áttétes, mind a lokálisan előrehaladott, reszekálható betegek számára. A jelen összefoglaló célja a legfontosabb első- és második vonalbeli kezelési stratégiák, a biológiai és immunterápiás kezelési lehetőségek bemutatása a legfrissebb szakirodalmi adatok tükrében.

A LEGFONTOSABB ELSŐ VONALAS KLINIKAI VIZSGÁLATI EREDMÉNYEK

A definitív lokális terápiával nem kezelhető, lokálisan előrehaladott vagy áttétes fej-nyaki laphámkarzinóma (R/M HNSCC) kezelése jelentősen átalakult az elmúlt 10–15 évben. A korábban alkalmazott platinabázisú kezelések kiegészítéseként a terápiás paletta részévé váltak a különböző biológiai és immunterápiás ágensek. Alábbiakban a legfontosabb klinikai vizsgálati eredményeket mutatjuk be.

KEYNOTE-048

A KEYNOTE-048 egy fázis III-as, randomizált, nyílt elrendezésű klinikai vizsgálat volt, amely a pembrolizumab (anti-PD-1 antitest) hatékonyságát és biztonságosságát értékelte első vonalbeli kezelésként visszatérő vagy áttétes fej-nyaki laphámrákban szenvedő betegeknél [2]. A vizsgálatban 882 beteg vett részt, akik korábban nem részesültek szisztémás kezelésben. A 3 karú vizsgálatban randomizációt követően a betegek 1:1:1 arányban részesültek mono-pembrolizumab, pembrolizumab+ciszpaltin/karboptatin+5-fluorouracil, illetve az EXTREME protokoll (cetuximab+ciszpaltin/karboptatin+5-fluorouracil) szerinti kezelésben. Stratifikációs faktorok a PD-L1 CPS-pontszám, a p16- és ECOG-státusz voltak. Elsődleges végpont volt a teljes túlélés (OS) és progressziómentes túlélés (PFS) a PD-L1 CPS $\geq$ 20, CPS $\geq$ 1 és a teljes populációban.

A vizsgálat OS-adatait (45 hónapos medián utánkövetés alapján) az 1. táblázat foglalja össze [3]. Ebben a mono-pembrolizumab, illetve pembrolizumab+kemoterápiás karok OS-adatai szerepelnek PD-L1-expresszió/CPS alcsoportok szerint, az EXTREME-karral összehasonlítva. A PFS hasonló volt a pembrolizumab és a pembrolizumab+kemoterápia, valamint a cetuximab+kemoterápia között [2. táblázat]. A 24

és 48 hónapos PFS-arányok számszerűen magasabbak voltak a pembrolizumab-monoterápia és a pembrolizumab+kemoterápia esetében, mint a cetuximab+kemoterápiás karban, minden betegcsoportban [3].

A pembrolizumab-monoterápia nem javította az objektív válaszarányt (ORR) a cetuximab+kemoterápiához képest sem a PD-L1 CPS $\geq$ 20, sem a CPS $\geq$ 1, sem a teljes betegcsoportban. Ezzel szemben a pembrolizumab+kemoterápiás kombináció számszerűen magasabb ORR-t eredményezett a PD-L1 CPS $\geq$ 20 alcsoportban a cetuximab+kemoterápiához képest, míg a CPS $\geq$ 1 és a teljes betegcsoportban hasonló ORR-értékek adódtak [3. táblázat]. A medián DOR (válasz tartóssága) szignifikánsan hosszabb volt mind a pembrolizumab-monoterápia, mind a pembrolizumab+kemoterápia esetében minden betegcsoportban [3].

Súlyos (3. vagy magasabb fokozatú) mellékhatások a pembrolizumab-monoterápiás karon 55%-ban jelentek meg, míg a pembrolizumab+kemoterápiás karon ezek előfordulása (85%) nem különbözött lényegesen az EXTREME karon (83%) megfigyelttől [2].

A KEYNOTE-048 vizsgálat eredményei alapján a pembrolizumab-monoterápia hatékony első vonalbeli kezelés PD-L1 CPS $\geq$ 1, különösen CPS $\geq$ 20 esetén. A pembrolizumab kemoterápiával kombinálva javította az OS-t a teljes populációban, függetlenül a PD-L1-expressziótól. A PD-L1-pozitív esetekben (CPS 1–20) a kemoterápiához hozzáadott immunkezelés 3 hónapos OS-előnnnyel járt az EXTREME protokollhoz képest, míg CPS 20 fölött az immunterápiához hozzáadott kemoterápia nem növelte a betegek teljes túlélését (14,9 vs. 14,7 hónap). Bár a progressziómentes túlélés az immunterápia alkalmazása mellett nem mutatott javulást, a teljes túlélésben tapasztalt előny alátámasztja a pembrolizumab alkalmazását első vonalbeli kezelésként. A vizsgálat eredményei megváltoztatták a visszatérő vagy áttétes HNSCC kezelésének első vonalbeli standardját, amely PD-L1-pozitív esetekben (a PD-L1-expressziótól függően) mono- vagy kemoterápiával kombinált pembrolizumab.

Kombinált immunterápia

Történtek próbálkozások első vonalbeli kombinált immunterápiás kezelésekre alkalmazására is, amelyek azonban nem váltották be a hozzájuk fűzött reményeket. Az alábbiakban két ilyen vizsgálat összefoglalója következik.

A CheckMate 651 fázis III-as vizsgálat a nivolumab és ipilimumab kombinációját hasonlította össze a standard EXTREME protokollal előrehaladott, nem reszekálható vagy áttétes fej-nyaki laphámrákban szenvedő, korábban kezelt betegek körében [4]. Elsődleges végpont a teljes túlélés (OS) volt a PD-L1 CPS $\geq$ 20 betegeknél, illetve a teljes vizsgálati populációban. A statisztikai analízis során a medián OS (mOS) 17,6 hónap (ipilimumab+nivolumab) vs. 14,6 hónap (EXTREME) volt a PD-L1 CPS $\geq$ 20 csoportban, kockázati arány (hazard ratio, HR): 0,78, 95%-os konfidenciaintervallum (CI): 0,59–1,03 mellett az előny a statisztikai szignifikanciát

1. TÁBLÁZAT. A KEYNOTE-048 vizsgálat OS-adatai az EXTREME-karhoz képest, PD-L1-expresszió szerint

Kezelési kar	Betegcsoport	Medián OS (hónap)	HR	p-érték
Pembrolizumab	Összes beteg	11,5 vs. 10,7 non-inferior	0,81	0,00994
Pembrolizumab	PD-L1 CPS ≥ 20	14,9 vs. 10,8	0,61	0,00034
Pembrolizumab	PD-L1 CPS ≥ 1	12,3 vs. 10,4	0,74	0,00080
Pembrolizumab+kemoterápia	Összes beteg	13,0 vs. 10,7	0,71	0,00008
Pembrolizumab+kemoterápia	PD-L1 CPS ≥ 20	14,7 vs. 11,1	0,62	0,00082
Pembrolizumab+kemoterápia	PD-L1 CPS ≥ 1	13,6 vs. 10,6	0,64	0,00001

OS: teljes túlélés (overall survival), HR: kockázati arány (hazard ratio)

2. TÁBLÁZAT. A KEYNOTE-048 vizsgálat PFS-adatai, az EXTREME-karhoz képest, PD-L1-expresszió szerint

Kezelési kar	Betegcsoport	Medián PFS (hónap)	HR	p-érték
Pembrolizumab	Összes beteg	2,3 vs. 5,3	1,29	0,99842
Pembrolizumab	PD-L1 CPS ≥ 20	3,4 vs. 5,3	0,96	0,38479
Pembrolizumab	PD-L1 CPS ≥ 1	3,2 vs. 5,0	1,14	0,91904
Pembrolizumab+kemoterápia	Összes beteg	4,9 vs. 5,3	0,94	0,25920
Pembrolizumab+kemoterápia	PD-L1 CPS ≥ 20	5,8 vs. 5,3	0,76	0,03273
Pembrolizumab+kemoterápia	PD-L1 CPS ≥ 1	5,1 vs. 5,0	0,86	0,06497

PFS: progressziómentes túlélés (progression-free survival), HR: kockázati arány (hazard ratio)

3. TÁBLÁZAT. A KEYNOTE-048 vizsgálat ORR-adatai, az EXTREME-karhoz képest, PD-L1-expresszió szerint

Kezelési kar	Betegcsoport	ORR	CR	PR	Összehasonlító ORR (EXTREME-kar)
Pembrolizumab	Összes beteg	16,9%	5,0%	12,0%	36,0% [2,7% CR, 33,3% PR]
Pembrolizumab	PD-L1 CPS ≥ 20	23,3%	8,3%	15,0%	36,1% [3,3% CR, 32,8% PR]
Pembrolizumab	PD-L1 CPS ≥ 1	19,1%	5,8%	13,2%	34,9% [2,7% CR, 32,2% PR]
Pembrolizumab+kemoterápia	Összes beteg	36,3%	6,4%	29,9%	36,3% [2,9% CR, 33,5% PR]
Pembrolizumab+kemoterápia	PD-L1 CPS ≥ 20	43,7%	10,3%	33,3%	38,2% [3,6% CR, 34,5% PR]
Pembrolizumab+kemoterápia	PD-L1 CPS ≥ 1	37,2%	7,0%	30,2%	35,7% [3,0% CR, 32,8% PR]

ORR: objektív válaszárány (overall/objective response rate), CR: teljes válasz (complete response), PR: részleges válasz (partial response)

nem érte el. A teljes betegcsoportban sem volt szignifikáns mOS-különbség a két kar között (13,9 hónap vs. 13,5 hónap, HR: 0,96; p=0,34).

A KESTREL fázis III-as randomizált vizsgálat a durvalumab±tremelimumab hatékonyságát és biztonságosságát

értékelték korábban kezeletlen, áttétes vagy recidivált fej-nyaki laphámrákos betegek körében, a standard EXTREME protokollhoz hasonlítva (5). Elsődleges végpont a teljes túlélés (OS) volt a magas PD-L1-expressziójú (TPS $\geq 50\%$) alcsoportban durvalumab-monoterápia esetén. Sem ebben az

alcsoportban, sem a kombinált immunterápiás csoportban nem járt a kísérleti kar szignifikáns OS-előnyvel. TPS $\geq 50\%$ esetén az mOS 11,2 hónap volt a durvalumab-, 10,4 hónap az EXTREME-karon (HR: 0,88, 95% CI: 0,71–1,08). A teljes betegcsoportban az mOS 11,4 hónap (durvalumab+tremelimumab) vs. 10,4 hónap (EXTREME) volt, szintén nem szignifikáns, 0,87-es HR mellett.

KEMO-BIOLÓGIAI TERÁPIA – AZ EXTREME, ILLETVE TPEX PROTOKOLLOK

Az immun- és biológiai terápiás lehetőségek megjelenése előtt az első vonalas standard kezelés fej-nyaki laphámkarzinómában közel 30 évig a platina-5-FU kombináció volt. Az EXTREME fázis III-as, randomizált, multicentrikus, nyílt elrendezésű vizsgálatban az epidermális növekedési faktor receptorát (EGFR) célzó cetuximabot adták első vonalban platinaalapú kemoterápiához, lokális terápiára nem alkalmas, kiújult vagy áttétes laphámsejtes fej-nyaki daganatokban (6). Primer végpont a teljes túlélés volt. A kemoterápiás háttér mind a vizsgálati, mind a kontrollcsoportban ciszplatint (100 mg/m²) vagy karboplatin (AUC5) és 5-FU (1000 mg/m²/24 h a ciklus 1–4 napjain) volt, 3 hetente, maximum 6 ciklusban. A vizsgálati karon a betegek heti cetuximabadagolásban részesültek, 400 mg/m² telítő dózist követően 250 mg/m² iv. adagban, progresszióig vagy tolerálhatatlan mellékhatás kialakulásáig.

A vizsgálatban a cetuximab első vonalban történő hozzáadása a standard platinabázisú kemoterápiához szignifikánsan növelte a teljes túlélést (OS 10,1 vs. 7,4 hónap, HR: 0,80, CI: 0,64–0,99; p=0,04) és a progressziómentes túlélést is (PFS 5,6 vs. 3,3 hónap, HR: 0,54, CI: 0,43–0,67), ezáltal az immunterápiás lehetőségek megjelenése előtt a standard első vonalas kezelés volt. Klinikai szempontból kiemelendő a kemo-biológiai kezelés mellett megfigyelhető magas válaszadási arány (response rate, RR 36% vs. 20%), amely nagy tumorterhelés mellett ezen kezelés felé terelheti figyelmünket, PD-L1-pozitív esetekben is.

Az EXTREME protokollban alkalmazott kombinált, platinabázisú kezelés jelentős potenciális mellékhatásai miatt fázis II-es, randomizált, multicentrikus vizsgálat történt a TPEX protokoll (docetaxel+ciszplatint+cetuximab) és az EXTREME összehasonlítására kiújult vagy áttétes fej-nyaki laphámsejtes karzinómában (7). A TPEX-karon a betegek docetaxel (75 mg/m²) és ciszplatint (75 mg/m²) kezelésben részesültek a 21 napos ciklusok 1. napján összesen maximum 4 ciklusban, illetve cetuximab 400 mg/m² telítő adag és 250 mg/m² heti adagolást követően a fenntartó szakaszban 500 mg/m² iv. cetuximabot kaptak 2 hetente.

Mind a progressziómentes túlélés (PFS: 6,9 vs. 6,7 hónap, HR: 0,87, 95% CI: 0,66–1,16), mind a teljes túlélés (OS: 14 vs. 13,4 hónap, HR: 0,87, 95% CI: 0,66–1,14) tekintetében non-inferioritást igazolt a vizsgálat statisztikai elemzése, hasonló válaszarány (42,2% vs. 39,7%) mellett. Ezen adatok azért is jelentősek, mert a TPEX vizsgálati karon a betegek 4 ciklus kemoterápiában részesültek, szemben az EXTREME

protokoll 6 ciklusával. A fenntartó fázisban a TPEX-karon 2 hetente alkalmazott cetuximab jelentősen kisebb megterhelést jelenthet mind a betegek, mind az ellátórendszer számára. A TPEX kezelés noninferioritása különösen figyelemre méltó az EXTREME-kar 13,4 hónapos OS-eredménye mellett (az eredeti EXTREME vizsgálatban ez 10,1 hónap volt). Mindezek mellett a TPEX mellékhatásprofilja kedvezőbbnek bizonyult, kisebb arányú grade ≥ 4 toxicitással (36% vs. 52%), ugyanakkor a lázas neutropénia magasabb előfordulási valószínűségével (8% vs. 4%).

Összefoglalva: amennyiben első vonalban kemo-biológiai terápia mellett döntünk (pl. CPS 0, immunterápiás kontraindikáció vagy nagy tumorterhelés esetén), a TPEX lehetséges alternatívája az EXTREME protokollnak, különösen 5-FU-intolerancia esetén. A TPEX protokoll 2025. januártól a NEAK által finanszírozott protokollok közé került, így alkalmazása nem ütközik finansziális akadályokba.

KEZELÉSI LEHETŐSÉGEK MÁSOD-, ILLETVE TÖBBEDVONALBAN

A KEYNOTE-048 klinikai vizsgálat eredményeinek megjelenéséig az elfogadott első vonalas kezelés az EXTREME vagy TPEX protokoll volt. Az immunterápia másodvonalas alkalmazására evidenciákat biztosító legfontosabb klinikai vizsgálatok a CheckMate 141 (nivolumab), illetve KEYNOTE-040 (pembrolizumab) voltak.

CheckMate 141

A CheckMate 141-es vizsgálat (8) egy pivotális fázis III-as klinikai vizsgálat volt, amely a nivolumab hatékonyságát értékelte kiújuló vagy áttétes fej-nyaki laphámrákban szenvedő betegeknél, akiknél a betegség a platinaalapú kemoterápiát követő 6 hónapon belül progrediált. A vizsgálatban 361 beteget 2:1 arányban randomizáltak mono-nivolumab, illetve (az orvos választása szerinti) standard kezelési karra. Utóbbi az alábbi monoterápiák egyike lehetett: metotrexát, docetaxel vagy cetuximab. Elsődleges végpont a teljes túlélés, másodlagos végpontok a progressziómentes túlélés, objektív válaszarány, valamint biztonságosság voltak.

A nivolumab szignifikánsan javította a medián teljes túlélést (mOS): 7,5 hónap vs. 5,1 hónap (HR: 0,70, 95% CI: 0,51–0,96; p=0,01). Nagyon markáns volt az egyéves túlélési aránybeli különbség a két karon (36% vs. 16,6%). A progressziómentes túlélésben nem mutatkozott szignifikáns különbség a két csoport között (mPFS 2,0 hónap vs. 2,3 hónap a standard terápia esetén). A nivolumabkaron magasabb objektív válaszarányt figyeltek meg (13,3% vs. 5,8%). A nivolumab kifejezetten jól tolerálható kezelésnek bizonyult: alkalmazása kevesebb grade 3–4, kezeléssel összefüggő mellékhatással járt (13,1%), mint a standard kezelés (35,1%).

A CheckMate 141 vizsgálat kimutatta, hogy a nivolumab szignifikáns előnyt nyújt a teljes túlélésben, kedvezőbb mellékhatásprofilal, mint a standard, egykomponensű kemoterápia azoknál a betegeknél, akiknél a betegség platinaalapú

kezelésre rezisztens. Ezek az eredmények megalapozták a nivolumab alkalmazását standard kezelési lehetőségként ebben a betegpopulációban. EMA-törzskönyv alapján a monoterápiában adott nivolumab fej-nyaki kiújuló vagy áttétes laphámsejtes karcinóma kezelésére javallott olyan felnőtteknél, akiknél a betegség a platinaalapú kezelés mellett vagy azt követően progresszióba került.

KEYNOTE-040

A KEYNOTE-040 egy III. fázisú, randomizált, nyílt elrendezésű klinikai vizsgálat volt, amely a pembrolizumab hatékonyságát és biztonságosságát értékelte kiújuló vagy áttétes fej-nyaki laphámrákban szenvedő betegeknek, akik korábban platinaalapú kezelést kaptak [9].

A vizsgálatban 495, platinaalapú kezelés után progresszióba került R/M HNSCC-s beteget 1:1 arányban randomizáltak pembrolizumab, vagy a kezelőorvos által választott standard, egykomponensű kemoterápia/biológiai terápia (metotrexát, docetaxel vagy cetuximab) alkalmazására.

Elsődleges végpont a teljes túlélés, másodlagos végpontok a progressziómentes túlélés, objektív válaszarány, a válasz tartóssága és biztonságosság voltak.

A medián OS (mOS) a pembrolizumabkaron 8,4 hónap volt, míg a standard terápia esetében 6,9 hónap (HR: 0,80, 95% CI: 0,65–0,98; $p=0,0161$). Az egyéves túlélési arány 37% (pembrolizumab) vs. 26,5% (standard kezelés) volt. A vizsgálatban a PD-L1-expresszió stratifikációs faktorként szerepelt: magas (TPS $\geq 50\%$) PD-L1-expresszió esetén a pembrolizumab alkalmazása jelentősebb túlélési előnnyel járt (OS 11,6 hónap vs. 7,9 hónap). A progressziómentes túlélésben nem mutattak ki szignifikáns különbséget a karok között: a medián PFS 2,1 hónap (pembrolizumab) vs. 2,3 hónap (standard kar) volt. Az objektív válaszarány 15% volt a pembrolizumabkaron, a standard kezelés 10%-os eredményével szemben. A pembrolizumab jobban teljesített mind a válasz tartóssága (DOR: 18,4 hónap vs. 5,0 hónap), mind a biztonságosság tekintetében: a pembrolizumab alkalmazása kevesebb grade 3/4 mellékhatással járt, mint a kemoterápia (13% vs. 36%).

A KEYNOTE-040 vizsgálat eredményei megmutatták, hogy előkezelt R/M HNSCC-ben szenvedő betegeknek a pembrolizumab az akkori standard kezeléshez képest PD-L1-státusztól függetlenül, jobb tolerancia mellett szignifikáns túlélési előnyt biztosít, amely előny magas PD-L1-expresszió esetén kifejezettebb. Ezt tükrözi a pembrolizumab EMA-törzskönyvi vonatkozó indikációja is, miszerint platinabázisú kezelésen vagy azt követően fellépő progresszió esetén $\geq 50\%$ TPS feletti esetekben alkalmazható monoterápia formájában.

TERÁPIÁS SZEKVENCIÁK, KEMO-BIOLÓGIAI KEZELÉS ALKALMAZÁSA ELSŐVONALAS IMMUNTERÁPIÁS (KOMBINÁCIÓS) KEZELÉS UTÁN

Első vonalban immunterápiával, illetve platinabázisú kemoterápiás és immunterápiás kombinációval kezelt R/M HNSCC-s betegeknek az optimális másodvonalas kezelés

meghatározása gyakran állítja kihívás elé a klinikai onkológusokat. Retrospektív vizsgálatok arra utalnak, hogy az immunellenőrzőpont-gátlóval végzett korábbi kezelés fokozhatja a későbbi kemoterápia hatékonyságát. Egy közelmúltban publikált japán fázis II-es vizsgálatban heti paklitaxel és kéthetente adott cetuximab kombinációjának hatékonyságát és biztonságosságát vizsgálták [10]. A vizsgálat egykarú, multicentrikus volt. A legfontosabb beválasztási kritériumok közé tartoztak: R/M HNSCC diagnózis, valamint korábbi kezelés platinaalapú kemoterápiával és PD-1 elleni antitesttel. A kezelés heti paklitaxel (wTAX 100 mg/m² a ciklus 1., 8., 15. napján) és kéthetente adott cetuximab (500 mg/m² a ciklus 1. és 15. napján) kombinációjából állt, 28 napos ciklusokban alkalmazva. Az elsődleges végpont az objektív válaszarány volt. Másodlagos végpontként szerepelt a progressziómentes túlélés, a teljes túlélés, a betegségkontroll-arány (DCR), valamint a mellékhatások a CTCAE 5.0-s verziója szerint.

A vizsgálatba 2020 augusztusa és 2022 augusztusa között 35 beteget vontak be, közülük 33 volt értékelhető a válaszképesség szempontjából. Az ORR 69,6% volt (95%-os konfidenciaintervallum: 51,2%–84,4%). 16,6 hónap medián utánkövetés mellett az mPFS 5,5 hónap, a medián OS pedig 13,3 hónap volt. A DCR 93,7%-nak bizonyult. Huszonhárom beteg (65%) tapasztalt 3–4-es fokozatú mellékhatásokat, ideértve a neutropéniát (34%), infekciót (14%), leukopéniát (11%), mukozitist (8%) és pneumonitist (8%). Nyolc beteg megszakította a vizsgálati kezelést a kezeléshez köthető mellékhatás miatt, de kezeléssel összefüggő haláleset nem fordult elő.

A PACE-ACE fázis II-es vizsgálatot az ESMO 2024-es kongresszusán mutatták be, és célja a paklitaxel és cetuximab kombinációja hatékonyságának és biztonságosságának értékelése volt előrehaladott vagy áttétes fej-nyaki laphámrákban szenvedő betegeknek, akik korábban platinaalapú kemoterápiában és PD-1-ellenes kezelésben részesültek [11]. A vizsgálatban a betegek 3 heti paklitaxel- (175 mg/m²) és heti cetuximabkezelés kombinációjában részesültek (a ciklus 1, 8, 15. napján) maximum 6 ciklusban, amelyet fenntartó cetuximabkezelés követett. Elsődleges végpont az objektív válaszarány, másodlagos végpontok a progressziómentes túlélés, teljes túlélés, betegségkontroll-arány, mellékhatások és életminőség voltak. A beválasztott 57 beteg közül 29-en részesültek első vonalban mono-pembrolizumab, 28-an pedig pembrolizumab+kemoterápiás kezelésben. A publikált adatok ígéretesek, az ORR 47,4% volt, 9/57 betegnél (15,8%) komplett remissziót (CR) sikerült elérni. A betegségkontroll 72%-os volt.

Fenti két, kis betegszámú vizsgálat alapján kijelenthető, hogy a paklitaxel és cetuximab kombinációja ígéretes hatékonyságot és kezelhető toxicitási profilt mutat olyan recidív/metasztatikus fej-nyaki laphámrákos betegek körében, akiket korábban platinaalapú kemoterápiával és anti-PD-1 antitesttel kezeltek.

Saját gyakorlatunkban fenti kombinációt (heti adagolással) akkor alkalmazzuk, ha a betegség platinarezisztensnek

tekinthető, vagyis az utolsó platinaadagolástól kevesebb mint 6 hónap telt el. Amennyiben platinaszenzitív betegségről van szó, annak reindukcióját alkalmazzuk, az EXTREME vagy TPEX protokollt alkalmazva (NNGYK és NEAK egyedi méltányossági engedéllyel).

INDUKCIÓS KEMOTERÁPIA FEJ-NYAKI LAPHÁMSEJTES KARCINÓMÁBAN

Az indukciós kemoterápia (IC) alkalmazási köre az utóbbi években jelentősen beszűkült. Lokálisan előrehaladott fej-nyaki laphámsejt karcinóma (LA HNSCC) válogatott eseteiben, elsősorban szerv- és funkciómegtartó stratégia részeként alkalmazzuk. Emellett a kezelés potenciális haszna, illetve célja a daganat méretének csökkentése, a mikrometasztázisok eliminációja, illetve a későbbi definitív kezelések, például a konkomitáns radio-kemoterápia (CRT) vagy a műtét eredményességének növelése. Az alábbiakban az ajánlásokat és a legfontosabb adatokat foglaljuk össze.

Indukciós kemoterápiaként leggyakrabban a TPF (docetaxel, ciszplatin, 5-fluorouracil) protokollt alkalmazzuk. Régebbi, alacsonyabb hatékonyság (OS 71 vs. 30 hónap, HR: 0,70; $p=0,006$) miatt ma már nem preferált a PF (ciszplatin, 5-FU) kezelés (12). A TAX 324 vizsgálatban a TPF több hematológiai toxicitást (pl. neutropénia) okozott, de a modern támogató kezeléseknek köszönhetően jobban tolerálható volt, mint a PF.

A fázis III-as PARADIGM vizsgálatban a kombinációs (indukciós TPF+radio-kemoterápia) kezelés hatékonyságát hasonlították össze az egyedülként alkalmazott radio-kemoterápiával, lokálisan előrehaladott HNSCC-ben (13). Mivel a vizsgálati csoport a vártnál lassabb betegbevonás miatt (4 év alatt 16 centrumban 145 beteg) a tervezettnél kisebb volt, az indukciós kemoterápia létjogosultságának kérdésére egyértelmű választ a vizsgálat nem adott. Sőt, a statisztikai analízis során a kombinációs kar numerikusan rosszabb (bár nem szignifikáns) OS-adatokat mutatott az egyedüli radio-kemoterápiához képest (3 éves OS-arány: 73% vs. 78%, HR: 1,09, 95% CI 0,59–2,03; $p=0,77$).

A fázis III-as DeCIDE vizsgálat N2/N3 nyirokcsomóstátuszú betegeknél ($n=280$) vizsgálta az indukciós TPF alkalmazását egyedüli CRT-hez képest (14). Bár az IC alkalmazása mellett numerikusan csökkent a lokális kiújulás, illetve a távoli áttétes betegség kialakulásának valószínűsége (3 éves DFS 69% vs. 64%, HR: 0,84, 95% CI 0,56–1,426; $p=0,70$), nem járt szignifikáns túlélési előnnyel (3 éves OS 75% vs. 73%, HR: 0,92, 95% CI 0,59–1,42; $p=0,70$).

Indukciós kemoterápia alkalmazása szervmegtartó stratégia részeként

Az indukciós kemoterápia alkalmazása mérlegelendő fej-nyaki laphámrák szelektált eseteiben, különösen a gégedaganatok kezelésében, ahol lehetőséget kínálhat szervmegőrzésre anélkül, hogy a túlélési esélyek romlanának. Az alábbiakban összefoglaljuk a legfontosabb klinikai vizsgálatokat és metaanalíziseket, amelyek az IC alkalmazását és hatékonyságát vizsgálták.

Az EORTC 24891 vizsgálat (15) a totális laringektómiát és sugárkezelést hasonlította össze 3 ciklus indukciós ciszplatin+5-FU kemoterápiával, amelyet komplett radiológiai remisszió esetén sugárkezelés követett. Inkomplett válasz esetén a betegek műtetre, majd tervezetten sugárterápiára kerültek. A 10 éves túlélési arányok hasonlóak voltak mindkét csoportban (~13%), azonban az IC-karon a betegek több mint fele (60/97) megőrizte a gégefunkcióját.

A GORTEC 2000-01 vizsgálat (16) a TPF (docetaxel+ciszplatin+5-FU) és PF (ciszplatin+5-FU) indukciós kemoterápiás protokollokat hasonlította össze. A betegek 3 ciklus indukciós kemoterápiát követően, klinikai válasz esetén radioterápia +/- kemoterápiás kezelésben, inadekvát válasz esetén műteti ellátásban és radioterápia +/- kemoterápiában részesültek. A TPF ($n=110$) csoportban a 3 éves gégemegőrzési arány 70,3% volt, szemben a PF-csoport ($n=103$) 57,5%-ával ($\Delta 12,8\%$, $p=0,03$). Bár a TPF-csoportban magasabb volt a neutropénia és fertőzések előfordulása, a válaszarány is jelentősen jobb volt (80% vs. 59%).

Az RTOG 91-11 vizsgálatban (17) lokálisan előrehaladott gégelaphámrákos betegeket három karra randomizáltak: indukciós kemoterápia (ciszplatin+5-FU)+sugárkezelés, sugárkezelés önmagában, illetve ciszplatinnal kombinált radio-kemoterápia. A legjobb gégemegőrzési arányt (88%) a ciszplatinnal kombinált sugárkezelés érte el, míg az indukciós kemoterápia+sugárkezelés 75%-os, a sugárkezelés önmagában pedig 70%-os arányt mutatott. A lokoregionális kontroll is a radio-kemoterápiás karon volt a legjobb. Ennek a vizsgálatnak a fő limitációja, hogy az indukciós kemoterápiás karon a betegek egyedüli sugárterápiában részesültek, így nincs lehetőség az IC radio-kemoterápiát megelőző alkalmazásának elemzésére.

Két frissebb metaanalízis jelent meg az indukciós kemoterápia szerepéről szervmegtartó stratégia részeként. Egy Jie Ma és munkatársai által közölt metaanalízisben (18) az IC nem javította szignifikánsan az általános túlélést vagy a lokoregionális kontrollt, de 8%-kal csökkentette a távoli áttétek arányát (95% CI 1–16%; $p=0,02$). Az indukciós kemoterápia alkalmazása az arra reagáló betegeknél lehetővé tette a gége megőrzését a túlélés csökkenése nélkül.

Hasonló eredményeket adott a Pei Gao és munkatársai által publikált metaanalízis is (19), amely 12 randomizált vizsgálatot elemzett, és megállapította, hogy az IC nem befolyásolta szignifikánsan a lokális kiújulást vagy a lokoregionális kontrollt, de 11,7%-kal (95% CI 10,3–13,3%; $p=0,02$) csökkentette a távoli áttétek kialakulásának valószínűségét amellet, hogy alkalmazása a remissziót mutató betegeknél lehetővé tette a gége megőrzését a túlélés csökkenése nélkül ($p<0,05$).

AZ IMMUNTERÁPIA INTEGRÁLÁSA A LOKÁLISAN ELŐREHALADOTT FEJ-NYAKI LAPHÁMRÁKOK KEZELÉSI STRATÉGIÁJÁBA

A 2020-as évek elejétől több, negatív klinikai vizsgálati eredmény jelent meg, amelyekben az immunterápiát lokálisan előrehaladott fej-nyaki daganatok kezelési stratégiájába próbálták integrálni.

A JAVELIN Head and Neck 100 egy III. fázisú, randomizált, kettős vak, placebokontrollált klinikai vizsgálat volt, amely az avelumab (egy PD-L1-gátló) hozzáadását értékelte a standard radio-kemoterápiához, helyileg előrehaladott fej-nyaki laphámrák esetén. Az ún. „lead in” fázisban egy héttel a CRT előtt a betegek avelumab/placebo kezelésben részesültek, majd CRT-vel történő egyidejű alkalmazást követően egy éves fenntartó kezelés következett avelumabbal/placebóval. Az elsődleges végpont (PFS) tekintetében az első interim elemzés során a vizsgálat nem érte el a kitűzött hatékonysági küszöböt, és a futility határ átlépése miatt a vizsgálatot leállították. A PFS-re vonatkozó kockázati arány 1,21 volt (95% CI: 0,93–1,57; $p=0,92$). A másodlagos elemzésben a teljes túlélés sem javult az avelumabcsoporthoz (HR: 1,31, 95% CI: 0,93–1,85; $p=0,94$). Megjegyzendő, hogy azoknál a betegeknél, akiknél a PD-L1-expresszió $\geq 25\%$ volt, trend mutatkozott a PFS javulására az avelumabcsoporthoz (HR: 0,59, 95% CI: 0,28–1,22), de ez nem volt statisztikailag szignifikáns [20].

A REACH (GORTEC 2017-01) egy III. fázisú, randomizált klinikai vizsgálat volt, amely az avelumab és cetuximab kombinációját értékelte intenzitásmódult sugárterápiával (IMRT) együtt, összehasonlítva a standard kezelésekkel helyileg előrehaladott fej-nyaki laphámrákban szenvedő betegeknél. A vizsgálatban 2 kohorsz volt: az 1-es kohorszban (ciszplatinra alkalmas betegek) a standard kezelési kar IMRT+nagy dózisú ciszplatin (100 mg/m² 3 hetente) volt, míg a kísérleti karon IMRT+cetuximab+avelumab, majd 12 hónapos avelumab fenntartó kezelést kaptak a betegek. A 2-es kohorszban (ciszplatinra alkalmatlan betegek) a standard kezelési kar radio-bioterápia volt. A primer végpont (progressziómentes túlélés) első interim elemzése során a PFS 1 éves aránya 64% volt az avelumabos karon, míg 73% a standard karon (HR: 1,27, 95% CI: 0,83–1,93). A vizsgálatot a futility határ átlépése miatt leállították. További elemzések során kimutatták, hogy az avelumab hozzáadása cetuximabhoz és sugárterápiához nem javította szignifikánsan a teljes túlélést egyik betegcsoportban sem. Bár a ciszplatinra alkalmatlan betegek esetében csökkent a távoli áttétek megjelenésének aránya, ez nem eredményezett összességében jobb túlélést [21].

A KEYNOTE-412 egy III. fázisú, randomizált, kettős vak klinikai vizsgálat volt, amely a pembrolizumab hozzáadását értékelte a standard radio-kemoterápiához helyileg előrehaladott, újonnan diagnosztizált, nem reszekálható fej-nyaki laphámrákban szenvedő, nagy dózisú ciszplatin alapú CRT-re alkalmas betegeknél ($n=804$). A betegek randomizációt követően 1:1 arányban kaptak pembrolizumabot (200 mg 3 hetente) vagy placebót CRT-vel kombinálva, majd 14 ciklusos fenntartó kezelést ugyanazzal az ágenssel. Elsődleges végpont az eseménymentes túlélés (EFS), másodlagos végpontok a teljes túlélés és biztonságosság voltak. A primer végpont analízise során a medián EFS-t a pembrolizumab+CRT karon nem érték el (95% CI: 44,7 hónap – nem elért), míg a placebo+CRT karon ez 46,6 hónap volt (95% CI: 27,5–nem elért). A HR 0,83 (95% CI: 0,68–1,03; $p=0,043$) volt, amely nem érte

el az előre meghatározott statisztikai szignifikanciaküszöböt ($p \leq 0,0242$). A medián teljes túlélési küszöböt egyik kar sem érte el. A 36 hónapos OS-arány tekintetében nem volt szignifikáns különbség a két kar között: 71,9% (pembrolizumab) vs. 70,1% (placebo), HR: 0,90, 95% CI: 0,71–1,15. A PD-L1 CPS ≥ 20 alcsoportban a 36 hónapos EFS-arány 66,7% (pembrolizumab) vs. 57,2% (placebo) volt; HR: 0,73, 95% CI: 0,49–1,06. Az OS-arányok ugyanebben az alcsoportban 79,1% vs. 73,0% voltak (HR: 0,67, 95% CI: 0,43–1,04). Súlyos (grade ≥ 3) mellékhatások a pembrolizumabkarban a betegek 92%-ánál, míg a placebocarban 88%-ánál jelentkeztek.

A KEYNOTE-412 vizsgálat eredményei alapján a pembrolizumab hozzáadása a standard radio-kemoterápiához nem eredményezett statisztikailag szignifikáns javulást az eseménymentes túlélésben a helyileg előrehaladott, nem reszekálható HNSCC-ben szenvedő betegeknél. Bár numerikus előnyt megfigyeltek, különösen a magasabb PD-L1-expressziójú alcsoportokban, ez nem érte el a statisztikai szignifikanciát. A biztonságossági profil összhangban volt a korábbi megfigyelésekkel, új biztonságossági aggályok nem merültek fel [22].

Az IMv010 egy III. fázisú, globális, kettős vak, placebokontrollált, randomizált klinikai vizsgálat volt, amely az atezolizumab (PD-L1-gátló) hatékonyságát és biztonságosságát értékelte magas kockázatú, helyileg előrehaladott fej-nyaki laphámrákban szenvedő betegeknél, akik multimodális definitív kezelés után nem progrediáltak. A klinikai vizsgálatban randomizált 406, előzőleg multimodális definitív kezeléssel átesett (beleértve a műtétet, sugárterápiát és/vagy kemoterápiát) beteg 1:1 arányban kapott atezolizumabot (1200 mg) vagy placebót háromhetente, legfeljebb egy évig. Elsődleges végpontok az eseménymentes túlélés, másodlagos végpontok a teljes túlélés és biztonságosság voltak. A medián EFS az atezolizumabkaron 59,5 hónap (95% CI: 46,8–nem elért), míg a placebókaron 52,7 hónap (95% CI: 41,4–nem elért) volt. A HR 0,94 (95% CI: 0,70–1,26; $p=0,68$) alapján az EFS nem mutatott szignifikáns különbséget a két kar között. A 24 hónapos OS-arány az atezolizumabkaron 82,0%, míg a placebókaron 79,2% volt. Az atezolizumab biztonságossági profilja összhangban volt a korábbi megfigyelésekkel.

Az IMv010 vizsgálat eredményei alapján az atezolizumab adjuváns alkalmazása nem javította szignifikánsan az eseménymentes vagy a teljes túlélést magas kockázatú, helyileg előrehaladott fej-nyaki laphámrákban szenvedő betegeknél, akik multimodális definitív kezelést kaptak [23].

A KEYNOTE-689-ES VIZSGÁLAT: PERIOPERATÍV PEMBROLIZUMAB RESZEKÁBILIS, HELYILEG ELŐREHALADOTT FEJ-NYAKI LAPHÁMRÁKBAN

A KEYNOTE-689 fázis III-as klinikai vizsgálatban a pembrolizumab perioperatív alkalmazását vizsgálták helyileg előrehaladott (III-as vagy IVA stádiumú), reszekálható fej-nyaki laphámrákban szenvedő betegeknél. A klinikai vizsgálat eredményei az utóbbi évek talán legjelentősebb előrelépését hozhatják a fenti betegcsoport kezelésében.

ECOG 0-1 státuszú, szövettanilag igazolt, reszekálható, helyileg előrehaladott fej-nyaki laphámrákkal újonnan diagnosztizált betegek vehettek részt a vizsgálatban, a következő kritériumrendszer alapján: III. stádiumú orofaringeális, p16-pozitív [T4 (N0-N2), M0], vagy III/IVA stádiumú orofaringeális, p16-negatív betegség. Gége-, hipofarinx- vagy szájüregi kiindulásnál is III/IVA stádiumú betegek voltak beválaszthatók a vizsgálatba, p16-státusztól függetlenül [24]. A vizsgálatban az eredeti terv szerint 704 beteget randomizáltak 1:1 arányban. A vizsgálati karon a betegek 2 ciklus neoadjuváns pembrolizumabot kaptak 3 hetente 200 mg iv. adagban, ezt követte a sebészi reszekció, majd adjuváns pembrolizumab 15 ciklusban, standard kezelés (ld. alább) mellett. A kontrollkaron a betegek sebészi reszekciót követően standard adjuváns kezelést kaptak.

A vizsgálatban a standard kezelést (standard of care, SOC) az alábbiak szerint definiálták:

- Alacsony kockázatú betegség esetén: 60 Gy összdózis, 30 frakciós adjuváns sugárkezelés;
- magas kockázatú betegség esetén: adjuváns radio-ke-moterápia – ciszplatín 100 mg/m² 3 hetente iv., 3 ciklusban+66 Gy összdózis, 33 frakcióban;
- makroszkópos reziduális betegség esetén: adjuváns sugárkezelés 70 Gy összdózisban, 35 frakcióban.

A főbb stratifikációs faktorok a primer tumor lokalizációja (orofarinx/szájüreg vs. gége vs. hipofarinx), a tumor stádiuma (III vs. IVA), valamint a PD-L1-státusz (TPS ≥50% vs. TPS <50%) voltak. A posztoperatív képalkotó vizsgálatokra a SOC kezelés befejezése után 12 héttel kerül sor, majd 3 havonta a 3. év végéig, azt követően 6 havonta az 5. évig. A vizsgálat (kettős) elsődleges végpontjai a major patológiai válasz (major pathologic response, mPR) és eseménymentes túlélés voltak. Major patológiai válaszként értékelték, ha a műtéti mintában a primer tumor területén, illetve az eltávolított regionális nyirokcsomókban a reziduális tumorszövet aránya (központi meghatározás alapján) ≤10% volt. Másodlagos végpontok a teljes túlélés, teljes patológiai remisszió (pathologic complete response, pCR), az életminőséghez kapcsolódó mutatók, valamint a biztonságosság voltak.

Az első interim analízis eredményeit a 2025-ös AACR kongresszuson publikálták [25]. A 12, 24 és 36 hónapos eseménymentes túlélési adatokat a 4. táblázat tartalmazza. A pembrolizumab perioperatív alkalmazása szignifikánsan javította az EFS-t a hagyományos kezeléshez képest. Az EFS-adatok összefüggést mutattak a PD-L1-expresszióval. A CPS ≥10 betegek körében a medián EFS a pembrolizumab+standard kezelés (SOC) karon 59,7 hónap volt (95% CI: 41,1–nem elért), szemben a csak SOC-karban mért 26,9 hónappal (95% CI: 18,3–51,5); HR: 0,66, 95% CI: 0,49–0,88; p=0,0022. A CPS ≥1 értékkel rendelkező betegeknél a fenti adatok a következőképpen alakultak: medián EFS 59,7 hónap (95% CI: 37,9–nem elért) vs. 29,6 hónap (95% CI: 19,5–41,9); HR: 0,70, 95% CI: 0,55–0,89; p=0,0014).

4. TÁBLÁZAT. A KEYNOTE-689 vizsgálat EFS-adatai

Mutató / esemény	Pembrolizu- mab+SOC (n=363)	SOC (n=351)
12 hónapos EFS	75,1%	62,5%
24 hónapos EFS	65,0%	54,6%
36 hónapos EFS	57,6%	46,4%
Medián EFS	51,8 hónap (95% CI: 37,5–NR)	30,4 hónap (95% CI: 21,8–50,1)
HR	0,73	
p-érték	0,0041	

EFS: eseménymentes túlélés (event free survival), HR: kockázati arány (hazard ratio), NR: nem elért, SOC: standard ellátás/kezelés (standard of care)

Az mPR szintén összefüggést mutatott a PD-L1-státusz-szal. Az összes beteg tekintetében az mPR-arány pembrolizumab alkalmazása mellett 9,4% (95% CI: 6,6–12,8%) volt, míg a CPS ≥10 alcsoportban 13,7% (95% CI: 9,5–18,8%).

A teljes túlélés tekintetében érett adatok még nem állnak rendelkezésre. Kimutatható egy pozitív teljes túlélési trend a pembrolizumab alkalmazása mellett, amely a statisztikai szignifikanciát az első interim elemzés idején még nem érte el. A CPS ≥10 alcsoportban a 12., 24. és 36. havi OS-arányok a pembrolizumab+SOC és a csak SOC karban rendre 85,8% vs. 77,8%, 74,8% vs. 67,1%, illetve 68,2% vs. 59,2% voltak. OS-eseményeket a betegek 31,2%-ánál (pembrolizumab/SOC) és 38,5%-ánál (SOC) jelentettek. A medián OS-t a pembrolizumab/SOC kar nem érte el (NR), míg a SOC-karban 61,8 hónap volt (HR: 0,72, 95% CI: 0,52–0,98; p=0,02).

A kezelt populációban a kezelés medián időtartama a pembrolizumab+SOC karban (n=361) 9,1 hónap volt (tartomány: 0,03–22,3 hónap), míg a SOC-karban (n=315) 2,9 hónap (tartomány: 0,03–7,2 hónap).

A biztonságossági adatok elemzése alapján kijelenthető, hogy a perioperatív pembrolizumabkezelés jól tolerálható volt, új, váratlan mellékhatásokat a kezelés során nem észleltek. Bármely fokozatú, kezeléssel összefüggő adverz esemény (treatment related adverse event, TRAE) a betegek 81,4%-ánál (pembrolizumab/SOC), illetve 81,9%-ánál (SOC) fordult elő. A kezeléssel összefüggő mellékhatások a kezelés megszakításához a kombinált karon 17,7%-ban, a kontrollkaron 12,4%-ban vezettek. Súlyos TRAE előfordulása 19,1 vs. 10,5% volt, grade 5 TRAE ritkán, 1,1% vs. 0,3%-ban fordult elő. A hipotireózis kombinált karon való magasabb előfordulása (19,4% vs. 1,9%) nem meglepő. Emellett kiemelendő főként az irradiáció okozta mellékhatásoknak a pembrolizumabbal kombinált karon megfigyelhető alacsonyabb előfordulása (5. táblázat). Ennek hátterében a pembrolizumab következtében lehetővé váló terápiás deeszkaláció állhatott.

5. TÁBLÁZAT. A KEYNOTE-689 vizsgálat TRAE-adatai

Mellékhatás	Pembrolizumab+SOC (%)	Csak SOC (%)
Sugárzás okozta bőrkárosodás	39,3%	47,0%
Sztomatitisz	38,8%	52,1%
Hipotireózis	19,4%	1,9%
Fáradtság	18,0%	13,0%
Hányinger	17,7%	21,3%
Szájszárazság	17,5%	21,6%
Ízérzékelési zavar	12,7%	17,8%
Neutrofilszám csökkenése	11,6%	18,7%
Limfocitaszám csökkenése	11,4%	8,9%
Hányás	10,8%	7,9%
Fehérvérszám csökkenése	10,8%	15,9%
Nyelési nehézség	10,2%	15,6%
Testsúlycsökkenés	9,7%	10,8%
Vérzegénység	8,9%	10,8%

TRAE: kezeléssel összefüggő advers esemény (treatment-related adverse event), SOC: standard ellátás/kezelés (standard of care)

A 2025-ös ASCO-kongresszuson mutatták be a vizsgálat frissített adatait [26]. Az összes beteg tekintetében az EFS medián értéke 51,8 hónap volt a pembrolizumabkaron, szemben a kontroll 30,4 hónapjával (HR: 0,73, 95% CI: 0,58–0,92; $p=0,0041$). PD-L1 CPS ≥ 10 , illetve CPS ≥ 1 esetén is szignifikáns EFS-előny mutatkozott a pembrolizumab alkalmazása mellett (HR: 0,66; $p=0,0022$, illetve HR: 0,70; $p=0,0014$ értékekkel). A publikált analízisben teljes túlélési előny továbbra is trendként mutatkozik, érett adatok még nem állnak rendelkezésre. A kimutatott EFS-előny elsősorban a távoli áttétek megjelenésének alacsonyabb valószínűségéből adódhat: a távoli áttétől mentes túlélés (DMFS) 51,8 vs. 35,7 hónap (HR: 0,71, 95% CI: 0,56–0,90), míg a lokoregionális kontroll érdemben nem javult.

Összefoglalásként kijelenthető, hogy a KEYNOTE-689-es klinikai vizsgálat közel két évtized után az első pozitív vizsgálat reszekábilis, lokálisan előrehaladott fej-nyaki daganatok kezelésében, és azt sugallja, hogy a pembrolizumab perioperatív alkalmazása új kezelési standardként jelenhet meg a közeljövőben. A frissen publikált feltáró analízisek alapján a kimutatott eseménymentes túlélési előny elsősorban a távoli áttétek kialakulásának hatékony gátlásából adódhat. Ez természetesen rendkívül örömteli fejlemény, de sok kérdést fog felvetni a közeljövőben a rekuráló/metasztatikus betegek további kezelési stratégiájának felállításakor.

A NIVOPOSTOP (GORTEC 2018-01) VIZSGÁLAT: NIVOLUMABBAL KOMBINÁLT ADJUVÁNS RADIO-KEMOTERÁPIA RESZEKÁLT, MAGAS KIÚJULÁSI KOCKÁZATÚ FEJ-NYAKI LAPHÁMKARCINÓMA ESETÉN

A 2025. évi ASCO-kongresszuson kiemelt figyelmet kapott a NIVOPOSTOP fázis III-as vizsgálat [27]. A klinikai vizsgálatba magas kiújulási kockázatú, lokálisan előrehaladott fej-nyaki laphámsejtes karcinóma miatt reszekción átesett betegeket vontak be ($n=680$). Magas kiújulási kockázatot állapítottak meg R1 reszekció és/vagy extranodális daganatterjedés (ENE+), illetve ≥ 4 nyirokcsomó érintettsége, valamint perineurális invázió esetén. A primer daganat lokalizációja szájüreg és szájgarat, hipofarinx és gége lehetett. Elsődleges végpont a betegségmentes túlélés (DFS), fő másodlagos végpontok pedig a teljes túlélés és biztonságosság voltak. A betegek randomizációja 1:1 arányban történt a műtétet követően. A standard kezelési karon (SOC) a betegek 66 Gy, platina-bázisú radio-kemoterápiát kaptak (ciszpaltin 100 mg/m² 3 hetente, max. 3 ciklusban), míg a vizsgálati karon 3 héttel a radio-kemoterápia megkezdése előtt 1 ciklus (240 mg) nivolumabot követően SOC radio-kemoterápia (CRT) történt 3 ciklus nivolumab 360 mg Q3W, majd 6 ciklus poszt-radio-terápiás nivolumab (480 mg Q4W) kiegészítéssel.

Az nivolumabbal kiegészített posztoperatív radio-kemoterápia a vizsgált betegcsoportban szignifikáns betegségmentes túlélési előnyt mutatott. A 3 éves DFS-arány 63,1% (95% CI: 57–68,7%) volt a nivolumabos karon, szemben a standard radio-kemoterápia mellett kimutatott 52,5%-os értékkel (95% CI: 46,2–58,4%). Ez az előny főként a lokoregionális kiújulás valószínűségének csökkentésében jelentkezett: a publikált analízisben a lokoregionális kiújulás 39 vs. 61 (abszolút betegszámok) volt, míg a távoli áttétek megjelenésében nem volt számottevő különbség [37 vs. 40]. A teljes túlélési előny ebben a klinikai vizsgálatban is trendként mutatkozik, érett adatok még nem állnak rendelkezésre. A NIVOPOSTOP vizsgálat eddigi eredményei alapján a nivolumab adjuváns alkalmazása radio-kemoterápia mellett a standard of care részévé válhat magas kockázatú, reszekábilis LA HNSCC kezelésében, PD-L1-státusztól függetlenül. Több mint két évtized után ez az első alkalom, hogy egy kombinációs terápia felülmúlta a standard radio-kemoterápia hatékonyságát reszekált, magas kiújulási kockázatú, lokálisan előrehaladott fej-nyaki laphámkarcinómás betegek esetében.

ÖSSZEFOGLALÁS

Az elmúlt évek klinikai vizsgálatai egyértelműen bizonyították, hogy a fej-nyaki laphámsejtes karcinóma kezelésében a hagyományos kemoterápiás protokollok mellett az immun- és biológiai terápiák integrálása jelentős túlélési előnyt biztosíthat a betegek számára. Az újonnan közölt adatok, különösen a perioperatív és adjuváns immunterápiás stratégiák (például KEYNOTE-689, NIVOPOSTOP) áttörést hoztak a lokálisan előrehaladott, reszekábilis esetek kezelésében is. Bár szá-

mos kérdés továbbra is nyitott – különösen a szekvenciális terápiák optimális megválasztása és a biomarker-alapú beteg kiválasztás terén –, a legfrissebb eredmények alapján a személyre szabott, multimodális kezelési megközelítések

meghatározó szerepet kapnak a jövőben. A folyamatos klinikai kutatás és a napi gyakorlatba történő gyors beépítés kulcsfontosságú a fej-nyaki daganatos betegek prognózisának javítása érdekében.

IRODALOM

1. Sung H, Ferlay J, Bray F, et al: Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 71:209-249, 2021
2. Burtness B, Harrington KJ, Greil R, 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* 394:1915-1928, 2019
3. Harrington KJ, Burtness B, Rischin D, et al: Pembrolizumab with or without chemotherapy in recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: updated results of the phase III KEYNOTE-048 study. *J Clin Oncol* 41:790-802, 2023
4. Haddad RI, Harrington K, Argiris A, et al: Nivolumab plus ipilimumab versus EXTREME regimen as first-line treatment for recurrent/metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: the final results of CheckMate 651. *J Clin Oncol* 41:2166-2180, 2023
5. Psyrri A, Fayette J, Harrington K et al: Durvalumab with or without tremelimumab versus the EXTREME regimen as first-line treatment for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: KEYNOTE-751, a randomized, open-label, phase III study. *Ann Oncol* 34:262-274, 2023
6. 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
7. Guigay J, Aupérin A, Fayette J, et al: TPEX versus EXTREME regimens in recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma: Results of a randomized phase II trial. *Ann Oncol* 32: 552-561, 2021
8. Haddad R, Concha-Benavente F, Blumenschein G Jr, et al: Nivolumab treatment beyond RECIST-defined progression in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck in CheckMate 141: A subgroup analysis of a randomized phase 3 clinical trial. *Cancer* 125:3208-3218, 2019
9. Cohen EEW, Soulières D, Le Tourneau C, et al: 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* 393:156-167, 2019
10. Koyama T, Kiyota N, Minami H, et al: A phase II trial of paclitaxel plus biweekly cetuximab for patients with recurrent or metastatic head and neck cancer previously treated with both platinum-based chemotherapy and anti-PD-1 antibody. *ESMO Open* 9:103652, 2024
11. Füreder T, Klinghammer K, Hahn DA, et al: Paclitaxel plus cetuximab for the treatment of recurrent and/or metastatic head and neck cancer after first-line checkpoint inhibitor failure: Primary analysis from the pace ace trial. *Ann Oncol* 35:S629, Abstr. 880P, 2024
12. Posner MR, Herschock DM, Blajman CR, et al: Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. *N Engl J Med* 357:1705-1715, 2007
13. Haddad RI, Rabinowits G, Tishler RB, et al: Randomized phase III study of induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy (CRT) versus CRT alone in locally advanced HNSCC (PARADIGM trial). *J Clin Oncol* 31(10_suppl):Abstr. 6007, 2013
14. Cohen EE, Karrison TG, Kocherginsky M, et al: DeCIDE: A randomized phase III trial of docetaxel/cisplatin/5-FU induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in locally advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol* 32:2735-2743, 2014
15. Lefebvre JL, Andry G, Chevalier D, et al: Laryngeal preservation with induction chemotherapy for hypopharyngeal squamous cell carcinoma: 10-year results of EORTC trial 24891. *Ann Oncol* 23:2708-2714, 2012
16. Pointreau Y, Garaud P, Chapet S, et al: Randomized trial of induction chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil with or without docetaxel for larynx preservation. *J Natl Cancer Inst* 101:498-506, 2009
17. Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, et al: Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med* 349:2091-2098, 2003
18. Ma J, Liu Y, Yang X, et al: Induction chemotherapy in patients with resectable head and neck squamous cell carcinoma: a meta-analysis. *World J Surg Oncol* 11:67, 2013
19. Gao P, Gong L, Wang X: Induction chemotherapy in patients with resectable laryngeal cancer: A meta-analysis. *Mol Clin Oncol* 9:155-162, 2018
20. Yu Y, Lee NY: JAVELIN Head and Neck 100: a Phase III trial of avelumab and chemoradiation for locally advanced head and neck cancer. *Future Oncol* 15:687-694, 2019
21. Bourhis J, Tao Y, Sun X, et al: Avelumab-cetuximab-radiotherapy versus standards of care in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of head and neck (LA-SCCHN): Randomized phase III GORTEC-REACH trial. *Ann Oncol* 32(Suppl 5):S1310, 2021
22. Machiels JP, Tao Y, Licitra L, et al: Pembrolizumab plus concurrent chemoradiotherapy versus placebo plus concurrent chemoradiotherapy in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-412): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 25:572-587, 2024
23. Haddad R, Fayette J, Teixeira M, et al: Atezolizumab in high-risk locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: a randomized clinical trial. *JAMA* 333:1599-1607, 2025
24. Klochikhin A, Haddad R, Meirovitz A, et al: Pembrolizumab as neoadjuvant and adjuvant therapy in combination with standard of care in resectable, locally advanced head and neck squamous cell carcinoma: Phase 3 KEYNOTE-689. *Clin Cancer Res* 29(18_Supplement):PO-002, 2023
25. Uppaluri R, Haddad RI, Tao Y, et al: Neoadjuvant and adjuvant pembrolizumab plus standard of care in resectable locally advanced head and neck squamous cell carcinoma: phase 3 KEYNOTE-689 study. *Cancer Res* 85(8_Supplement-2):CT001, 2025
26. Adkins D, Haddad R, Tao Y, et al: Neoadjuvant and adjuvant pembrolizumab plus standard of care (SOC) in resectable locally advanced head and neck squamous cell carcinoma (LA HNSCC): Exploratory efficacy analyses of the phase 3 KEYNOTE-689 study. *J Clin Oncol* 43(16 suppl):6012, 2025
27. Bourhis J, Auperin A, Borel C, et al: NIVOPOSTOP (GORTEC 2018-01): A phase III randomized trial of adjuvant nivolumab added to radio-chemotherapy in patients with resected head and neck squamous cell carcinoma at high risk of relapse. *J Clin Oncol* 43(17 suppl):LBA2, 2025