

Venla Loimu, Sanni Tulokas ja Tommy Wilkman

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

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

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

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

## Oma potilas

Perusterveellä 61-vuotiaalla aiemmin tupakoineella naisella todettiin pieni paikallinen T1N0M0-tasoinen

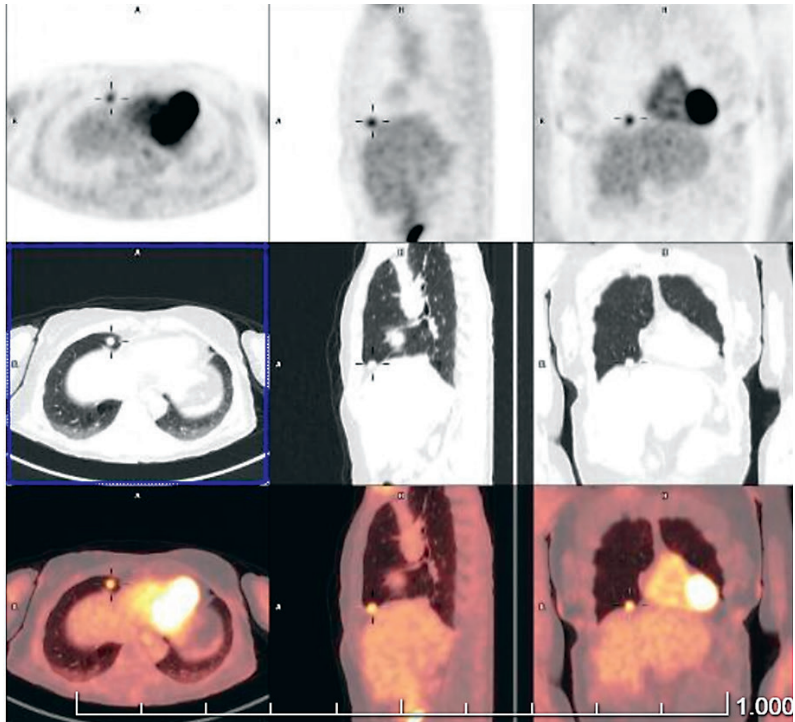
suunpohjan levyepiteelikarsinoma, joka leikattiin primaarisesti hyvin marginaalein. Vajaa vuosi leikkauksen jälkeen todettiin hiukan yllättäen hyvin laaja paikallisuusiutuma, jonka vuoksi potilaalle tehtiin alaleuan resektio, suunpohjan poisto ja kauladissektio. Leikkauksen jälkeen potilas sai sisplatiinipohjaisen kemosädehoidon.

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

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

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

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



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

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



**KUVA 2.** Vasemman posken ihoetäpesäkkeet ennen leikkausta.

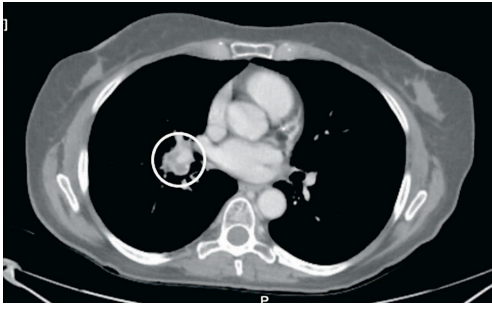
(**KUVA 3**) ja tuossa vaiheessa päädyttiin suosittamaan vastikään käyttöluvan saanutta nivolumabihoitoa.

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

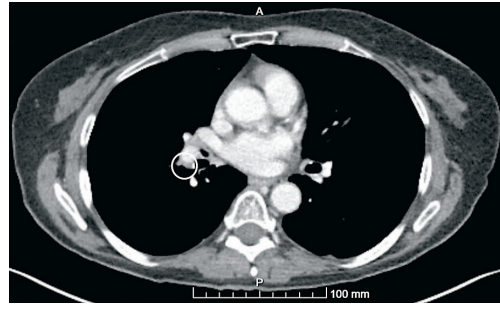
Reilun kahden vuoden kuluttua nivolumabihoidon tauotuksesta todettiin seuranta-TT:ssä yksittäinen uusi 8 mm:n läpimittainen keuhkopesäke. Alkuperäisestä diagnoosista oli tuolloin kulunut jo lähes seitsemän vuotta. Koska kokonsa ja sijaintinsa puolesta muutos ei ollut biopositavissa, jäi epäselväksi,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

## Pohdinta

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



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



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

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

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

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

Syövän hoitoa on viimeisen vuosikymmenen aikana mullistanut immuno-onkologisten hoi-

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

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

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

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

OS = kokonaiselossaoloaika, PFS = etenemättömyysaika

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

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

<sup>1</sup>Setuksimabi, sisplatiini tai karboplatiini ja 5-fluorourasiili  
NS = ei-merkittävä ero

tauti on edennyt platinapohjaisen standardihoitoajan aikana tai sen jälkeen.

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

Pembrolitsumabin teho edenneen pään ja kaulan alueen syövän ensilinjan hoidossa osoitettiin vuonna 2018 julkaistussa kolmannen vaiheen Keynote-048-tutkimuksessa, jossa lähes 900 potilasta oli satunnaistettu saamaan joko pembrolitsumabia yksittäisaineena, Extreme-protokollan mukaista yhdistelmähoitoa tai pembrolitsumabia Extreme-protokollassa käytettyihin solunsalpaajiin yhdistettynä (8).

Potilaat oli jaoteltu kolmeen ryhmään kasvainsolujen ja kasvainkudoksessa esiintyvien immuunisolujen suhteellisen PD-L1-ilmentymisen mukaan (combined positive score, CPS-pistemäärä): kokonaispopulaatioon, potilaisiin, joilla CPS-pistemäärä oli yli 1 ja potilaisiin, joilla CPS-pistemäärä oli yli 20.

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

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

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

## Lopuksi

PD-1:n estäjät ovat tuoneet uutta toivoa edenneen pään ja kaulan alueen syövän hoitoon. Vaikka vasteluvut ovat pääosin melko vaatimatonta, pieni osa potilaista saa hyvinkin pitkäkestoisia hoitovasteita. Omalle potilaallemme oli jo ehditty suunnitella oireenmukaiseen hoi-

toon siirtymistä ennen kuin käyttö lupa lopulta täydellisen hoitovasteen tuottaneelle nivolumabille saatiin.

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

**VENLA LOIMU, LL, erikoislääkäri**  
HUS, Syöpäkeskus

**SANNI TULOKAS, LL, erikoislääkäri**  
HUS, Syöpäkeskus

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

**VASTUUTOIMITTAJA**  
Riikka Nevala

## SIDONNAISUUDET

**Venla Loimu:** Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Merck, MSD)

**Sanni Tulokas:** Apuraha (Suomen melanoomaryhmä ry, Kurt och Doris Palanders Stiftelse), luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Suomen Melanoomaryhmä, Suomen poliklinikkasairaanhoidajat, Suomen syöpäsairaanhoidajat ry, BMS, Novartis), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Amgen, Roche, Novartis, BMS), muut sidonnaisuudet (Kliiniset lääketutkimukset, osallistuminen tutkimukseen sivututkijana: BMS, Pfizer, EORTC, Medfiles)

**Tommy Wilkman:** Ei sidonnaisuuksia

## KIRJALLISUUTTA

1. Suomen Syöpärekisteri [verkkosivu]. [www.syoparekisteri.fi](http://www.syoparekisteri.fi)
2. Argiris A, Karamouzis MV, Raben D, ym. Head and neck cancer. *Lancet* 2008; 371:1695–709.
3. Lefebvre J-L. Current clinical outcomes demand new treatment options for SCCHN. *Ann Oncol* 2005;16:Suppl 6:vi7–vi12.
4. Vermorken J, Mesia R, Rivera F, ym. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2008;359:1116–27.
5. Ferris RL, Blumenschein G Jr, Fayette J, ym. Nivolumab for recurrent squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2016;375:1856–67.
6. Ferris RL, Blumenschein G Jr, Fayette J, ym. Nivolumab vs investigator's choice in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: 2-year long-term survival update of CheckMate 141 with analyses by tumor PD-L1 expression. *Oral Oncol* 2018;81:45–51.
7. Cohen EEW, Soulieres D, Le Tourneau C, ym. Pembrolizumab versus methotrexate, docetaxel, or cetuximab for recurrent or metastatic head-and-neck squamous cell carcinoma (KEYNOTE-040): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2019; 393:156–67.
8. Burtneß B, Harrington KJ, Greil R, ym. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2019;394:1915–28.
9. León X, Hitt R, Constenla M, ym. A retrospective analysis of the outcome of patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck refractory to a platinum-based chemotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2005;17:418–24.
10. Lala M, Chirovsky D, Cheng JD, ym. Clinical outcomes with therapies for previously treated recurrent/metastatic head-and-neck squamous cell carcinoma (R/M HNSCC): a systematic literature review. *Oral Oncol* 2018;84:108–20.
11. Vihinen P, Mattila K, Mäkelä S, ym. Immuno-onkologisten lääkkeiden käyttö, haittavaikutukset ja niiden hoito. *Duodecim* 2019;135:2095–103.