

Teraźniejszość i przyszłość leków biologicznych w terapii nowotworów głowy i szyi

Biological agents in head and neck cancer: current and future considerations

EWA PAWŁOWSKA ^{1/}, RAFAŁ DZIADZIUSZKO ^{1/}, WALDEMAR NAROŻNY ^{2/}

^{1/} Katedra i Klinika Onkologii i Radioterapii, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk

^{2/} Katedra i Klinika Otolaryngologii, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk

Zgodnie z definicją Europejskiej Agencji Leków leki biologiczne są farmaceutykami, których substancja aktywna wytwarzana jest przez żyjący organizm. Mechanizm ich działania polega na modulacji reakcji immunologicznych poprzez naśladowanie naturalnie występujących cząsteczek lub interakcji z ich szlakiem molekularnym. Największą grupę leków biologicznych stanowią przeciwciała monoklonalne.

Cztery leki biologiczne zostały zaaprobowane przez zagraniczne towarzystwa onkologiczne (amerykańską Narodową Sieć Ośrodków Onkologicznych NCCN oraz Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej Wielkiej Brytanii NICE) do terapii nowotworów płaskonabłonkowych głowy i szyi – cetuksymab, afatynib, pembrolizumab i niwolumab. W Polsce tylko pierwszy z nich jest dostępny w codziennej praktyce klinicznej, we wskazaniach ograniczonych ministerialnym programem lekowym. Kwalifikują się do niego chorzy poddawani radykalnej radioterapii, z przeciwwskazaniami do cisplatyny.

Gwałtowny rozwój immunoterapii i leczenia celowanego w ostatnich dekadach sprawił, że obecnie toczą się setki badań klinicznych oceniających skuteczność leków biologicznych w terapii nowotworów rejonu głowy i szyi zarówno w leczeniu radykalnym (neoadjuwantowo, adjuwantowo lub w skojarzeniu z radioterapią) jak i paliatywnym (w monoterapii, skojarzeniu z chemioterapeutykami lub innymi lekami biologicznymi).

Słowa kluczowe: leki biologiczne, nowotwory głowy i szyi, przeciwciała monoklonalne, inhibitory kinaz

According to European Medicines Agency's definition, biological agents are pharmaceuticals whose active substance is made by a living organism. Biologics modulate immunological response by mimicking endogenous proteins or interacting with signaling pathways. The vast majority of biologics used in oncology are monoclonal antibodies.

Use of four biologics in treatment of head and neck cancers - cetuximab, afatinib, pembrolizumab, nivolumab, is supported by National Comprehensive Cancer Network (NCCN) and National Institute for Health and Care Excellence (NICE) guidelines. In Poland only cetuximab can be applied in everyday practice, with some limitations. Cetuximab should be administered concurrently with radical radiotherapy to patients with contraindications for cisplatin.

Due to rapid development of immunotherapy and biologics in the last decades there are currently hundreds of clinical trials conducted, seeking for most optimal regimens of biological drugs in head and neck cancer treatment, both in radical treatment (neoadjuvant and adjuvant therapy or in combination with radiotherapy) and in palliative treatment (in monotherapy, in combination with chemotherapeutic agents or other biological agents).

Key words: biological medicines, head and neck cancer, monoclonal antibodies, kinase inhibitors

© Otorinolaryngologia 2018, 17(1): 1-14

www.mediton.pl/orl



Adres do korespondencji / Address for correspondence

prof. dr hab. med. Waldemar Narożny
Katedra i Klinika Otolaryngologii GUMed
ul. Smoluchowskiego 17, 80-216 Gdańsk
tel. 58 3493393; fax 58 3493120
e-mail: naroznyw@gumed.edu.pl

Wstęp

Leczenie biologiczne (celowane) jest jedną z najnowszych metod farmakoterapii. Tym, co odróżnia leki biologiczne od chemicznych, jest ich ścisłe powiązanie z naturalnie występującymi białkami organizmu. Leki biologiczne albo naśladują prawidłowe substancje, albo wchodzą w interakcje z ich szlakami molekularnymi (np. przeciwciała skierowane przeciwko receptorom błonowym). Według Europejskiej Agencji Leków (*European Medicines Agency*, EMA) lek biologiczny to cząsteczka, której substancja aktywna wytwarzana jest przez żyjący organizm. Leki celowane charakteryzuje duża masa cząsteczkowa, skomplikowany proces produkcji oraz często występująca immunogenność.

Największą grupę leków biologicznych stanowią przeciwciała monoklonalne (*monoclonal antibodies*, mAb). Są one immunoglobulinami modulującymi reakcje immunologiczne, łączącymi się swoiście z białkami na powierzchni komórek. Podstawą ich wytworzenia są mysie przeciwciała, poddawane modyfikacjom za pomocą metod inżynierii genetycznej, zmniejszających ich immunogenność i wydłużających czas półtrwania w surowicy. W zależności od procentowej zawartości komponentu ludzkiego przeciwciała monoklonalne dzielimy na: przeciwciała chimeryzowane (zawierające od 65 do 90% białek ludzkich), humanizowane (95%) oraz ludzkie (100%). Komponentem mysim przeciwciał są regiony zmienne, odpowiadające za rozpoznawanie antygeny. Przeciwciała monoklonalne mają w międzynarodowym nazewnictwie wspólną końcówkę: „-mab”. Ponadto, w zależności od podtypu molekularnego, dodajemy: „-mo-mab” dla przeciwciał w pełni mysich, „-xi-mab” chimericznych, „-zu-mab” humanizowanych i „-u-mab” ludzkich. Leczenie celowane stosowane jest głównie w chorobach autoimmunologicznych (m.in. dermatologicznych, reumatologicznych) i onkologii.

Leczenie biologiczne nowotworów głowy i szyi

Metody leczenia onkologicznego dzielimy na: chemioterapię (ChT), radioterapię (RT), chirurgię, immunoterapię i leczenie celowane.

Założenia immunoterapii, polegającej na stymulacji układu odpornościowego celem wzmocnienia reakcji przeciwko komórkom nowotworowym, znane są od dwóch stuleci. Jej prekursorem był dziewiętnastowieczny amerykański chirurg Wiliam B. Coley. Zainspirowany literaturowymi doniesieniami o remisji nowotworów pod wpływem toczącej się infekcji rozpoczął swoje badania polegające na próbach wywoływania róży poprzez iniekcje *Streptococcus pyogenes*. Zaskoczony efektami – rzadkim

rozwojem infekcji, brakiem odpowiedzi nowotworu na terapię oraz okazjonalnymi zgonami septycznymi, kontynuował swoją pracę dochodząc do koncepcji stosowania nieżywych szczepów bakterii *S. pyogenes* wraz z *S. marcescens* (dawniej *B. prodigiosus*). Silny wpływ immunostymulujący stosowanej mieszanki pozwolił na osiągnięcie upragnionego efektu – remisji nowotworów u leczonych chorych.

Brak postępów w immunoterapii nowotworów po śmierci Coley’a w latach 30. ubiegłego wieku spowodował jej marginalizację na rzecz rozwijających się ChT i RT. Przełom nastąpił niecałą dekadę temu. W 2010 roku Agencja Żywności i Leków (*Food and Drug Administration*, FDA) zaaprobowała mAb przeciwko antygenowi-4 związanemu z limfocytom T cytotoksycznym (*Cytotoxic T Lymphocyte Antigen-4*, CTLA-4) – ipilimumab, do stosowania u chorych z czerniakiem złośliwym w IV stopniu zaawansowania oraz pierwszą terapeutyczną szczepionkę przeciwnowotworową – Sipuleucel T, dedykowaną chorym z rozsiałym rakiem gruczołu krokowego opornym na kastrację. Kolejny rok to prezentacja rewolucyjnych wyników metody CAR T-cell. Polega ona na genetycznej modyfikacji limfocytów T pobranych od chorego, wprowadzeniu do nich genu receptora skierowanego przeciwko przeciwciału błonowemu charakterystycznemu dla komórek nowotworu, a następnie ich zwrotnej infuzji choremu celem wywołania reakcji układu immunologicznego przeciwko nowotworowi [1].

Powyższe odkrycia zapoczątkowały trwający do dziś gwałtowny rozwój immunoterapii jako metody leczenia onkologicznego. U podłoża jej działania leżą trzy podstawowe mechanizmy:

- niespecyficzna stymulacja układu immunologicznego poprzez:
 - pobudzenie komórek efektorowych, np. zastosowanie interleukiny-2 (IL-2) w czerniaku złośliwym lub raku nerki,
 - hamowanie układów regulatorowych: przeciwciała anty-CTLA-4 lub przeciwko białku programowanej śmierci (*programmed cell death-1 protein*, PD-1) i jego ligandowi (*programmed cell death-1 protein ligand-1*, PD-L1);
- aktywna immunizacja wzmacniająca reakcje skierowane przeciwko komórkom nowotworowym (szczepionki nowotworowe);
- pasywny transfer aktywowanych komórek układu odpornościowego skierowanych przeciwko komórkom nowotworowym (immunoterapia adaptacyjna) [2].

Leki biologiczne w onkologii hamują molekularne mechanizmy powstawania i progresji nowotworów. Ich celem jest blokada szlaków sygnałowych

ulegających zaburzeniom w komórkach nowotworowych, a odpowiadających za kluczowe procesy komórkowe, takie jak propagacja cyklu komórkowego, apoptoza czy angiogeneza. Onkologiczne leki biologiczne dzielimy na dwie klasy: przeciwciała monoklonalne i inhibitory kinaz. Charakteryzuje je odmienny profil toksyczności niż klasycznych cytostatyków. Najczęstszym celem molekularnym w onkologii jest receptor nabłonkowego czynnika wzrostu (*epidermal growth factor receptor*, EGFR).

Zastosowanie immunoterapii jak i leczenia biologicznego w nowotworach rejonu głowy i szyi (*head and neck cancer*, HNC) jest obecnie głównie przedmiotem badań klinicznych, a nie codziennej praktyki. W niniejszym opracowaniu przedstawiono rekomendacje amerykańskiej Narodowej Sieci Ośrodków Onkologicznych (*National Comprehensive Cancer Network*, NCCN) oraz Narodowego Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej Wielkiej Brytanii (*National Institute for Health and Care Excellence*, NICE). Zalecenia Europejskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (*European Society for Medical Oncology*, ESMO) pochodzą z 2014 roku i jako nieprzedstawiające aktualnego stanu wiedzy, zostały pominięte.

Leki biologiczne stosowane w leczeniu nowotworów głowy i szyi

Obecnie 4 leki celowane zostały zaakceptowane przez FDA do terapii HNC. Są to: cetuksymab, afatinib, pembrolizumab oraz niwolumab. W Polsce tylko pierwszy z nich jest dostępny w codziennej praktyce klinicznej we wskazaniach określonych programem lekowym. Poniżej przedstawiono mechanizm działania ww. leków oraz wskazania do ich stosowania zgodnie z międzynarodowymi zaleceniami towarzystw onkologicznych.

Cetuksymab

Cetuksymab, najczęściej stosowany lek biologiczny w terapii HNC, jest ludzkim rekombinowanym przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1 skierowanym swoiście przeciwko EGFR. Jego powinowactwo do receptora jest dwukrotnie większe niż endogennych ligandów [3]. Po połączeniu z EGFR hamuje fosforylację i aktywację powiązanych z nim kinaz, blokując wewnątrzkomórkową kaskadę sygnałową. W komórkach nowotworowych wstrzymuje proliferację, indukuje apoptozę oraz hamuje ekspresję czynników angiogennych, zmniejszając unaczynienie i przerzutowanie nowotworu [4]. Cetuksymab wpływa również na cykl komórkowy powodując akumulację komórek w fazie G1 i zmniejszenie frakcji komórek w fazie S [5, 6]. Wykazano, że zahamowanie EGFR prowadzi

do jego internalizacji i zmniejszenia ekspresji na powierzchni komórki [7].

Obecnie na rynku dostępny jest jeden preparat cetuksymabu – Erbitux. W Polsce jego stosowanie ograniczone jest do skojarzenia z radykalną RT u chorych z płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi (*head and neck squamous cell cancer*, HNSCC). Zgodnie z programem lekowym do leczenia kwalifikują się chorzy z nowotworami gardła środkowego i dolnego oraz krtani, w stopniach zaawansowania III-IV (z wyłączeniem T1N1 oraz bez przerzutów odległych), u których występują przeciwwskazania do stosowania cisplatyny (DDP).

Przeciwwskazania do ChT obejmują: zaburzenia czynności nerek (definiowane jako rozpoznanie przewlekłej choroby nerek, stwierdzenie wartości klirensu kreatyniny poniżej 50 ml/min. bez związku z przejściowym odwodnieniem lub potwierdzenie w przynajmniej dwóch badaniach podwyższonej wartości stężenia kreatyniny lub mocznika bez związku z przejściowym odwodnieniem), choroby narządu słuchu (niedosłuch potwierdzony badaniem otolaryngologicznym lub, w przypadku wątpliwości, badaniem audiometrycznym) oraz polineuropatię potwierdzoną badaniem neurologicznym.

Kryteria kwalifikacji do leczenia cetuksymabem obejmują m.in. rozpoznanie histopatologiczne nowotworu na podstawie biopsji ogniska pierwotnego lub patologicznych węzłów chłonnych oraz badanie otolaryngologiczne z fiberoskopią górnych dróg oddechowych. Ze względu na ryzyko wystąpienia reakcji alergicznych podczas infuzji godzinę przed podaniem cetuksymabu stosuje się dożylną premedykację z leku antyhistaminowego i kortykosteroidu. Pierwsze podanie w dawce 400 mg/m² we wlewie dożylnym trwającym 120 minut odbywa się 7 dni przed rozpoczęciem RT. Kolejne dawki 250 mg/m² (czas infuzji 60 minut, podanie 1-3 godzin przed RT) stosuje się co tydzień, począwszy od pierwszego dnia napromieniań. Po podaniu leku pacjent powinien pozostawać pod obserwacją personelu medycznego przez minimum godzinę. Program lekowy szczegółowo określa rodzaj i częstotliwość wykonywania kontrolnych badań laboratoryjnych [8].

Według zaleceń NCCN cetuksymab może być stosowany w HNSCC zarówno razem z radykalną RT (siła dowodów 1 dla nowotworów gardła środkowego, dolnego i krtani oraz 2B dla nowotworów wargi, jamy ustnej, zatoki sitowej, szczękowej oraz FPI), jak i w przypadku nawrotu, braku możliwości leczenia miejscowego lub obecności przerzutów odległych. Schematy paliatywne pierwszej i kolejnych linii obejmują monoterapię cetuksymabem oraz

połączenia z chemioterapeutykami: DDP, pochodną platyny z 5-fluorouracyłem (5-FU), pochodną platyny z taksanem. W raku części nosowej gardła cetuksymab zalecany jest w pierwszej linii leczenia paliatywnego w połączeniu z karboplatiną z siłą dowodów 2A [9].

Według brytyjskich zaleceń NICE cetuksymab może być stosowany w nawrocie lub rozsiewie raka płaskonabłonkowego jamy ustnej w połączeniu z ChT zawierającą pochodne platyny oraz w leczeniu radykalnym HNSCC w skojarzeniu z RT u pacjentów w stanie sprawności KPS (*Karnofsky Performance Status*) $\geq 90\%$ i przeciwwskazaniami do zastosowania DDP [10, 11].

Do najczęstszych działań niepożądanych cetuksymabu należy trądzikopodobna wysypka, zmęczenie, zaburzenia elektrolitowe (głównie hipomagnezemia). Bardzo często występujące zmiany skórne wymagają odpowiedniego leczenia (głównie z zastosowaniem doustnych tetracyklin oraz miejscowo maści z kortykosteroidami), gdyż mogą stanowić czynnik ograniczający stosowanie cetuksymabu. Wykazano również związek pomiędzy ich występowaniem, a poprawą przeżyć całkowitych [12, 13].

Badaniem klinicznym na podstawie którego zarejestrowano cetuksymab do użytku w HNC było badanie prof. Jamesa A. Bonnera (NCT00004227). Włączono do niego chorych z miejscowo zaawansowanym HNSCC, których przydzielono do ramion z samodzielną RT (grupa kontrolna) lub RT z cetuksymabem. Leczenie skojarzone poprawiło czas przeżycia całkowitego (*overall survival*, OS) o 20 miesięcy oraz czas bez wznów miejscowo-regionalnych o 10 miesięcy [14]. Kwestionując zastosowanie samodzielnej RT jako ramienia kontrolnego RTOG przeprowadziło badanie (RTOG 0522, NCT00265941) oceniające zysk z dodania cetuksymabu do standardu leczenia zaawansowanych HNC – radykalnej radiochemioterapii (RTChT) z DDP. 3-letnie wyniki nie wykazały wyższości nowego schematu w odniesieniu do któregośkolwiek punktu końcowego, przy jednoczesnym zwiększeniu toksyczności leczenia i występowaniu częstszych przerw w RT [15]. Dwa badania 2 fazy (NCT00833261, NCT00875849) oceniły zastosowanie cetuksymabu podczas reirradiacji u chorych ze wznową nowotworu w obszarze uprzednio napromienianym (dopuszczalna była przebyta ratunkowa resekcja z dodatnimi marginesami). W pierwszym z nich procent 1-roczych OS wyniósł 60,4%, a procent 1-roczych okresu bez wznowy nowotworu (*recurrence free survival*, RFS) 34,1%. Toksyczność leczenia była akceptowalna, nie odnotowano zgonów jatrogennych [16]. Drugie badanie kwalifikowało chorych ze ściśle

określonymi czynnikami ryzyka: dodatnią linią cięcia wraz z cechą N(+) lub pT4, cechą >2 N(+) u chorych z doszczętną mikroskopowo resekcją, inwazją minimum dwóch obwodowych nerwów, lub zatorami z komórek nowotworowych w naczyniach limfatycznych lub krwionośnych. 2-letni czas wolny od choroby (*disease free survival*, DFS) oraz OS wyniosły odpowiednio 60% i 78,9%. 86% badanych zaprezentowało przynajmniej jedno działanie niepożądane w stopniu co najmniej 3. U 6 chorych przerwano leczenie z powodu toksyczności [17].

Cetuksymab stosowany jest również w leczeniu paliatywnym HNC. Badanie EXTREME (NCT00122460) uczyniło schemat DDP (lub karboplatyna)+ 5-FU + cetuksymab standardem leczenia 1-linii nawracającego lub z rozsiewem odległym HNSCC (*recurrent or metastatic HNSCC*, R/MHNSCC). Dodanie cetuksymabu w porównaniu do samodzielnej ChT wydłużyło OS o 3 miesiące, czas wolny od progresji (*progression free survival*, PFS) o ponad 2 miesiące i podniosło odsetek obiektywnych odpowiedzi (*overall response rate*, ORR) o ponad 15% do 35% [18]. Zysk z leczenia biologicznego w tej grupie pacjentów osiągnięto również w skojarzeniu z samą cisplatyną (NCT00003809) [12]. Podczas kongresu „*Multidisciplinary head and neck cancers symposium. Expanding treatment horizons*” (15-17.02.2018r.) przedstawiono wczesne wyniki badania 2 fazy CACTUX (NCT02270814), oceniającego skuteczność paliatywnego schematu: DDP + nab-paklitaksel + cetuksymab u chorych z R/MHNSCC jamy ustnej, gardła środkowego, dolnego lub krtani. Pierwszorzędownym punktem końcowym jest PFS. Przedstawiono wyniki analizy po rekrutacji 32 chorych. Mediana PFS i OS wyniosły odpowiednio 6,3 i 18,4 miesiąca. Osiągnięty OS jest najdłuższym kiedykolwiek raportowanym w tej grupie chorych. U 19% badanych wystąpiły powikłania 4. stopnia. Odsetek odpowiedzi na leczenie wyniósł 50% [19]. Zestawienie najważniejszych zakończonych badań klinicznych z cetuksymabem przedstawiono w tabeli I.

Obecnie trwają liczne badania kliniczne oceniające przydatność cetuksymabu zarówno w leczeniu radykalnym, w skojarzeniu z RT czy chirurgią, jak i paliatywnym. Najbardziej oczekiwanymi są wyniki badania 3 fazy ARTSCANIII (NCT01969877) porównującego RT z cetuksymabem do klasycznej RTChT z DDP. Chorzy z HNSCC jamy ustnej, gardła dolnego lub krtani w stopniach zaawansowania III-IV przydzielani są do jednego z 4 ramion: dwóch z DDP i dwóch z cetuksymabem, zróżnicowanych pod względem całkowitej dawki RT. Pierwszorzędownym punktem końcowym jest OS. Kolejne ciekawe badania to – NCT00704639 (TROG 07.04) oraz

Tabela I. Zakończone badania kliniczne z zastosowaniem cetuksymabu w terapii płaskonabłonkowych nowotworów złośliwych głowy i szyi

Nazwa badania	Pacjenci	Ramiona	Wyniki	Uwagi	Rodzaj badania
Bonner JA, (2006) [14] (NCT00004227)	LAHNC podczas radykalnej RT	1-RT 2-RT + cetuksymab	LRC 24,4 vs. 14,9 mies. (p=0.005); OS 49 vs. 29,3 mies. (p=0.03)	Brak korzyści u pacjentów powyżej 65 r.ż., ze sprawnością KPS≤80	3 fazy
Vermorken JB, (2008) [18] EXTREME (NCT00122460)	R/MHNSCC dotychczas nieotrzymujący paliatywnej chemioterapii	1-ChT (DDP/karboplatyna + 5-FU) 2- cetuksymab + ChT (DDP/karboplatyna + 5-FU)	OS 10,1 vs. 7,4 mies. (p=0.0362); PFS 5,6 vs. 3,3 mies. (p<0.0001); ORR 35,6% vs. 19.5% (p=0.0001)	Nie wykazano poprawy OS w przypadku pacjentów starszych niż 65 lat i z KPS ≤80	3 fazy
Burtness B, (2005) [12] ECOG 5397 (NCT00003809)	R/MHNSCC dotychczas nieotrzymujący paliatywnej chemioterapii	1-DDP 2-DDP + cetuksymab	PFS 4,2 vs. 2,7 mies. (p=0.09); OS 9,2 vs. 8 mies. (p=0.21); ORR 26% vs. 10% (p=0.03)	Poprawa OS u osób, które rozwinęły wysypkę (HR 0,42);	3 fazy
Ang KK, (2014) [15] (RTOG 0522, NCT00265941)	LAHNC podczas radykalnej RT	1-RT+DDP 2-RT + DDP + cetuksymab	3-letnie PFS 58,9% vs. 61,2% (p=0.76); 3-letni OS 75,8% vs. 72,9% (p=0.32);		3 fazy
Guigay J, (2015) [20] GORTEC 2008-03	R/MHNSCC	DXL + DDP + cetuksymab	OS 14 mies., PFS 6.2 mies., ORR 51,9%		2 fazy
Hitt R, (2012) [21]	R/MHNSCC	PXL + cetuksymab	ORR 54%, PFS 4.2 mies., OS 1 mies.	Wcześniejsza ChT lub wystąpienie trądzikopodobnej wysypki były czynnikami predykcyjnymi odpowiedzi na leczenie, bez wpływu na przeżycia	2 fazy
Chan AT, (200) [22]	Rak nosogardła z progresją w trakcie lub w ciągu 12-miesięcy od ChT 1. linii opartej na DDP	karboplatyna + cetuksymab	ORR 11,7%, TTP 81 dni, OS 233 dni		2 fazy
Vermorken JB, (2007) [23]	R/MHNSCC z progresją podczas lub po chemioterapii z pochodną platyny	cetuksymab – po progresji dołączenie DDP	cetuksymab: RR 13% TTP 70 dni; cetuksymab+DDP: ORR 0%, TTP-50 dni; OS 178 dni		2 fazy
Awan MJ, [16] (NCT00833261)	RHNSCC po RT	cetuksymab + RTChT (DDP)	1-y OS 60,4%, 1-y RFS 34.1%	Wykazano zależność pomiędzy młodszym wiekiem, a poprawą OS (p=0.01)	2 fazy
Peyrade F, [17] (NCT00875849)	Stan po resekcji HNSCC	cetuksymab + DDP + RT	2-y DFS 60%, 2-y OS 78,9%		2 fazy

5-FU – 5-fluorouracyl, ChT – chemioterapia, DDP – cisplatyna, DXL – docetaksel, HNSCC – płaskonabłonkowy rak głowy i szyi (*head and neck squamous cell cancer*), KPS – stopień sprawności wg skali Karnofsky'ego (*Karnofsky performance status*), LAHNC – miejscowo-zaawansowany nowotwór głowy i szyi (*locally advanced head and neck cancer*), LRC – kontrola miejscowo-regionalna (*locoregional control*), ORR – odsetek obiektywnych odpowiedzi (*overall response rate*), OS – czas przeżycia całkowitego (*overall survival*), PFS – czas wolny od progresji (*progression free survival*), PXL – paklitaksel, RFS – czas wolny od nawrotu (*recurrence free survival*), RHNSCC – nawrót raka płaskonabłonkowego głowy i szyi (*recurrence head and neck squamous cell cancer*), R/MHNSCC – płaskonabłonkowy rak głowy i szyi ze wznową miejscową lub przerzutami odległymi (*recurrent or metastatic squamous head and neck squamous cell cancer*), RR – współczynnik odpowiedzi (*response rate*), RT – radioterapia, RTChT – radiochemioterapia, TTP – czas do progresji (*time to progression*)

NCT00904345, oceniające skuteczność cetuksymabu podczas radykalnej RT w populacji chorych niekwalifikujących się do leczenia DDP. W pierwszym z nich do RT i cetuksymabu dołączona będzie karboplatyna. W drugim RT z cetuksymabem zostaną poddani chorzy w wieku powyżej 70 r.ż. lub z istotnymi chorobami przewlekłymi. Pierwszorzędownymi punktami końcowymi będą OS, PFS oraz zmiany w ekspresji EGFR na komórkach guza. W związku z doniesieniami z ostatnich lat dotyczącymi istotnych różnic w przebiegu klinicznym raka gardła środkowego indukowanego infekcją wirusa brodawczaka ludzkiego (*human papilloma virus*, HPV), toczące się trzy badania 3 fazy [Uk De-ESCALaTE (NCT01874171), RTOG 1016 (NCT01302834), Trog 12.01 (NCT01855451)] kwalifikują taką populację chorych, porównując cetuksymab do DDP w skojarzeniu z RT.

NCT00957853, NCT02124850 i NCT01154920 oceniają zastosowanie leczenia biologicznego w indukcji. W pierwszym z nich chorzy będą przydzieleni do jednego z trzech ramion – monoterapii cetuksymabem, ciksutumumabem (IMC-A12) lub leczenia skojarzonego oboma lekami. Ciksutumumab jest ludzkim mAb klasy IgG1 skierowanym przeciwko błonowemu receptorowi insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (*insulin-like growth factor-1 receptor*, IGF-1R). W prawidłowych warunkach IGF-1R pobudzony przez swój ligand – insulinopodobny czynnik wzrostu (*insulin-like growth factor*, IGF) aktywuje szlak sygnałowy PI3K/AKT (kinaza 3-fosfatydyloinozytolu/kinaza białkowa B). IGF-1R ulega nadekspresji na komórkach wielu nowotworów stymulując ich proliferację oraz hamując apoptozę. Wykazano również jego udział w procesie przerzutowania i transformacji nowotworowej komórek [24]. Pierwszorzędownym punktem końcowym będą zmiany w ekspresji ufosforylowanej postaci białka AKT. W drugim badaniu chorzy będą otrzymywać cetuksymab z motolimodem z lub bez niwolumabu. Motolimod jest przeciwciałem monoklonalnym o działaniu agonistycznym w stosunku do receptora Toll-podobnego 8 (*Toll-like receptor*, TLR). TLRy odgrywają kluczową rolę w przekaznictwie sygnałów związanych z reakcjami immunologicznymi. Aktywacja TLR8, m.in. stymuluje funkcję komórek NK oraz zwiększa sekrecję interferonu gamma. W badaniach przedklinicznych wykazano, że motolimod odgrywa podobną funkcję jak endogenne ligandy TLR8 [25]. Pierwszorzędownym punktem badania będzie ocena biomarkerów odpowiedzi immunologicznej. Trzecie z badań będzie porównywało dwa schematy indukcyjne: karboplatyna + paklitaksel (PXL) + cetuksymab vs. docetaksel (DXL) + DDP + 5-FU + cetuksymab, u chorych poddawanych rady-

kalnej RT samodzielnej lub w skojarzeniu z DDP. Do badania kwalifikowani są chorzy z nowotworami w IV stopniu zaawansowania. Pierwszorzędownym punktem końcowym jest 2-letni PFS.

Poszukiwania skutecznych metod leczenia nawrotów HNSCC (*recurrent HNSCC*, RHNSCC) skłoniły badaczy do rozpoczęcia badań nad RT stereotaktyczną (*stereotactic body radiation therapy*, SBRT), czyli stosującą wysokie dawki frakcyjne. W NCT01104922 i NCT02057107 chorzy poddani SBRT z powodu RHNSCC będą otrzymywać jednocześnie cetuksymab. W drugim z nich do SBRT z cetuksymabem w jednym z ramion zostanie dołączony również DXL.

Skojarzone leczenie biologiczne cetuksymabem i ipilimumabem, przeciwciałem anty-CTLA-4, podczas radykalnej RT, jest przedmiotem dwóch badań 1 fazy NCT01860430 i UPCI-12.084 (NCT01935921). Wczesne wyniki drugiego z nich, określające zalecaną dawkę ipilimumabu dla badań 2 fazy, zaprezentowano podczas kongresu ESMO 2016.

Z badań paliatywnych oceniających skuteczność skojarzenia cetuksymabu ze standardowymi chemioterapeutykami, takimi jak metotreksat (MTX), DDP czy taksany warto zwrócić uwagę na TPEXtreme (GORTEC 2014-01, NCT02268695), które porównuje schemat EXTREME, będący standardową terapią systemową 1-linii, z połączeniem DDP, DXL i cetuksymab. ELAN-UNFIT (NCT01884623) jest z kolei badaniem kwalifikującym chorych po 70 r.ż. do leczenia paliatywnego z zastosowaniem cetuksymabu. Ramieniem kontrolnym jest monoterapia MTX. Ze względu na ograniczoną ilość danych w tej grupie pacjentów jego wyniki mogą zmienić praktykę kliniczną.

Cztery toczące się badania kliniczne stosują połączenie cetuksymabu z innymi rodzajami leczenia celowanego. NCT01254617 to badanie 1 fazy z zastosowaniem cetuksymabu w skojarzeniu z lenalidomidem – doustnym analogiem talidomidu hamującym angiogenezę, zmniejszającym aktywność czynnika martwicy nowotworu alfa (*tumor necrosis factor alpha*, TNF-alpha), stymulującym limfocyty T oraz redukującym stężenie niektórych czynników wzrostu, m.in. naczyniowo-śródbłonkowego (*vascular endothelial growth factor*, VEGF). W komórkach nowotworowych powoduje zatrzymanie cyklu komórkowego w fazie G1 z następczą apoptozą [26]. W badaniu NCT01716416 chorzy będą otrzymywać cetuksymab w połączeniu z pazopanibem – inhibitorem wielokinazowym blokującym działanie m.in. receptora naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu (*vascular endothelial growth factor receptor*,

VEGFR) oraz receptora płytkopochodnego czynnika wzrostu (*platelet-derived growth factor receptor*, PDGFR), zmniejszając tym samym angiogenezę. Skojarzenie cetuksymabu z niwolumabem będzie oceniane w badaniu NCT03370276. Z kolei badanie 1/2 fazy COPAN-ORL06 (NCT02822482) rekrutuje chorych z mutacją/amplifikacją genu PI3K lub utratą genu supresorowego PTEN do leczenia cetuksymabem z kopanlisibem – inhibitorem PI3K.

Przykładem próby połączenia leczenia celowanego z immunoterapią jest badanie NCT02507154 (NKEXPHNC), w którym cetuksymab będzie podawany w skojarzeniu z autologicznymi, aktywowanymi limfocytami NK, pobranymi od pacjenta w procesie aferezy. Limfocyty zostaną podane jednorazowo po pierwszej dawce cetuksymabu, który chorzy otrzymają trzykrotnie.

Ostatnim badaniem z zastosowaniem cetuksymabu w intencji paliatywnej, o którym warto wspomnieć, jest NCT02438995. Chorzy z RHNSCC będą otrzymywać cetuksymab w postaci przetętnicznej, doguzowej iniekcji. W zależności od możliwości zastosowania RT zostaną przydzieleni do ramienia z cetuksymabem i napromienianiem lub cetuksymabem w monoterapii. Badacze przedstawili opis przypadku pierwszego leczonego chorego ze wznową raka nosogardła, którego zakwalifikowano również do ratunkowej reirradiacji. Eksperymentalne leczenie przeprowadzono z dobrym efektem klinicznym, bez istotnych działań niepożądanych [27].

Afatynib

Należy do inhibitorów kinaz tyrozynowych. Nieodwracalnie blokuje kaskadę sygnałów wewnątrzkomórkowych przesyłaną za pośrednictwem homo- i heterodimerów receptorów EGFR (ErbB1), HER2 (ErbB2), HER3 (ErbB3) i HER4 (ErbB4). Podawany jest doustnie. Do jego najczęstszych działań niepożądanych należą biegunka, zmiany skórne, zanokcica oraz zapalenie jamy ustnej.

W Polsce może być stosowany jedynie w ramach programu lekowego w leczeniu nowotworów płuc.

Według NCCN (wersja 2.2017) zalecany jest w HNSCC innych niż rak nosogardła, w drugiej i kolejnych liniach leczenia systemowego, z progresją w trakcie lub po zastosowaniu ChT opartej na związkach platyny (kategoria 2B) [9]. Podstawą tych rekomendacji jest badanie 3 fazy LUX-Head&Neck1 (NCT01345682), w którym skuteczność afatynibu porównano z MTX. Mediana PFS pacjentów otrzymujących afatynib wyniosła 2,6 mies. i była o prawie miesiąc dłuższa niż chorych z ramienia kontrolnego (1,7 mies.) [28]. Z kolei w innym randomizowanym badaniu 2 fazy porównano afatynib

z cetuksymabem nie wykazując różnic w PFS, OS ani ORR. Osoby leczone afatynibem doświadczały więcej działań niepożądanych oraz częściej musiały przerwać leczenie [29].

Obiecujące wydaje się stosowanie afatynibu w leczeniu przedoperacyjnym. W niedawno zakończonym badaniu 2 fazy EORTC-90111-24111 (NCT01538381) biopsję guza, MRI oraz PET wykonywano podczas diagnostyki nowotworu oraz bezpośrednio po jego resekcji. Pierwszorzędownym punktem końcowym była odpowiedź metaboliczna w badaniu PET. W oczekującym na publikację artykule przedstawiającym wyniki badania podano, że z 23 chorych otrzymujących afatynib u 16 osiągnięto częściową odpowiedź metaboliczną, a u 5 częściową odpowiedź wg RECISTv1.1. U jednego chorego terapia afatynibem została przerwana po 11 dniach z powodu biegunki w 3 stopniu nasilenia, powodującej w następstwie ostrą chorobę nerek i konieczność odsunięcia terminu zabiegu o 24 dni. W badaniu nie odnotowano toksyczności 4 i wyższego stopnia [30].

Z toczących się badań klinicznych z zastosowaniem afatynibu warto wspomnieć o badaniu 3 fazy LUX-Head&Neck3 (NCT01856478) porównującym afatynib do MTX u chorych z progresją po pierwszej linii leczenia paliatywnego zawierającej pochodną platyny. Pierwszorzędownym punktem końcowym jest PFS. Ponadto w zeszłym roku zakończyło się badanie 1. fazy oceniające leczenie afatynibem w skojarzeniu z lekiem przeciwwirusowym rybawiryną oraz chemioterapeutykami: PXL i karboplatyną, u chorych z p16(+) rakiem gardła środkowego w stopniu zaawansowania IVA lub IVB. Rybawiryna będąca lekiem przeciwwirusowym wykazała w badaniach przedklinicznych właściwości przeciwnowotworowe. Mechanizm jej działania polega na blokadzie eukariotycznego czynnika inicjującego translację 4E (*eukaryotic translation initiation factor 4*, eIF4E) będącego białkiem pełniącym kluczową rolę w regulacji posttranskrypcyjnej ekspresji genów. eIF4E ulega nadekspresji w licznych nowotworach odpowiadając za wzmożoną proliferację i progresję cyklu komórkowego. W badaniach przedklinicznych wykazano zmniejszenie aktywności eIF4E pod wpływem rybawiryny oraz jego redystrybucję z jądra komórkowego do cytoplazmy [31]. Do tej pory nie przedstawiono wyników powyższego badania (NCT01721525).

Pembrolizumab

Jest dożylnym mAb skierowanym przeciwko PD-1. Do jego najczęstszych działań niepożądanych należą zmęczenie, anemia, hiperglikemia, zaburzenia elektrolitowe, wysypki.

W Polsce zastosowanie pembrolizumabu w leczeniu HNSCC jest możliwe tylko w ramach badań klinicznych.

Zgodnie z NCCN lek zalecany jest w drugiej i kolejnych liniach leczenia w R/MHNSCC innych niż rak nosogardła, z progresją w trakcie lub po ChT opartej na związkach platyny (siła dowodów 2A) oraz w raku nosogardła PD-L1(+) w nawrocie choroby lub wystąpieniu przerzutów odległych (siła dowodów 2B) [9]. Rekomendacje te powstały w oparciu o dwa badania KEYNOTE. KEYNOTE-012 (NCT01848834) było badaniem fazy 1b i dotyczyło pacjentów z R/MHNSCC z ekspresją min. 1% PD-L1. Toksyczność 3. i 4. stopnia wystąpiła u 17% chorych. ORR wyniósł 18% i był wyższy wśród osób z nowotworem p16(+) (25% vs. 14%) [32]. W dalszej części badania, w której zmodyfikowano dawkowanie (200 mg co 3 tygodnie) oraz włączono pacjentów PD-L1 ujemnych (ocena ekspresji na komórkach nowotworu i układu odpornościowego naciekających guz), wykazano istotnie statystycznie wyższy ORR chorych PD-L1(+) vs. PD-L1(-) (22% vs. 4%, $p=0.021$). Mediana OS wyniosła 8 miesięcy. Wskaźniki 6-miesięcznego PFS oraz OS wyniosły odpowiednio 23% i 59% [33]. Na podstawie powyższych wyników rozpoczęto trwające badania KEYNOTE-055, KEYNOTE-040 (2. linia R/MHNSCC) i KEYNOTE-048 (1. linia R/M HNSCC). Wczesne wyniki KEYNOTE-055 przedstawiono na kongresie ESMO 2017. Do badania włączono 171 chorych z progresją R/MHNSCC po zastosowaniu platyny i cetuksymabu. 75% z nich otrzymało wcześniej co najmniej dwie linie paliatywnego leczenia systemowego. Po średnio 4-miesięcznej obserwacji działania niepożądane wystąpiły u 60% leczonych, w stopniu 3-5 u 12%. 20% chorych doświadczyło działań niepożądanych związanych z reakcją immunologiczną, w tym głównie niedoczynności tarczycy i zapalenia płuc (jeden przypadek śmiertelny). ORR wyniósł 15%, ze średnim czasem odpowiedzi wynoszącym 7 miesięcy. U 22% chorych osiągnięto stabilizację. Wstępne wyniki potwierdzają wnioski z KEYNOTE-012, czyli wysoki wskaźnik odpowiedzi na leczenie pembrolizumabem wśród chorych po wielu liniach leczenia paliatywnego [34].

Zastosowanie pembrolizumabu w populacji chorych z nowotworem nosogardła oceniano w badaniu fazy 1b – KEYNOTE-028. Kryteria kwalifikacji obejmowały m.in. ekspresję ligandu PD-L1 $\geq 1\%$ na komórkach guza lub limfocytach go naciekających. Ponad 1/4 chorych odpowiedziała na leczenie. Działania niepożądane w stopniu 3. i wyższym wystąpiły u ~30% badanych [35].

Liczną grupę badań klinicznych z zastosowaniem pembrolizumabu stanowią badania nad jego skojarzeniem z radykalną RT. Szczególnie istotne będą wyniki KEYCHAIN (NCT03383094), w którym klasyczna RTChT zostanie porównana z RT skojarzoną z pembrolizumabem wśród chorych z p16(+) HNSCC. Pozostałe badania (KEYNOTE-412, PEACH, NCT02759575) oceniają efekty dodania pembrolizumabu do RTChT, z czego ostatnie z nich kwalifikuje tylko chorych z nowotworami krtani (pierwszorzędownym punktem końcowym będzie czas wolny od laryngektomii). Dwa badania 2 fazy (PembroRad i NCT02609503) oceniają zastosowanie pembrolizumabu w populacji chorych niekwalifikujących się do DDP. W pierwszym z nich ramieniem kontrolnym będzie standardowa w tej grupie chorych RT z cetuksymabem.

Dla chorych z RHNSCC dostępne są obecnie dwa badania z pembrolizumabem: jedno w skojarzeniu z RT (NCT02289209), drugie w leczeniu konsolidującym po ratunkowej resekcji (NCT02769520). Natomiast chorzy z przetrwałą chorobą po radykalnej RT mogą się zgłaszać do badania 2 fazy NCT02892201, w którym będą otrzymywać pembrolizumab w monoterapii, niezależnie od możliwości wykonania ratunkowej resekcji. Pierwszorzędownym punktem końcowym będzie ORR.

W leczeniu neo- jak i adjuwantowym również toczą się liczne badania kliniczne, w których pembrolizumab jest kojarzony zarówno z ChT (PICH) jak i nowymi lekami biologicznymi. W badaniu NCT03325465 (KEO, 2 fazy) będzie on podawany z epakadostatem – doustnym inhibitorem 2,3-dioksygenazy indoloainy 1 (IDO1), enzymu odpowiedzialnego za proces oksydacyjnej degradacji tryptofanu. Jego blokada powoduje aktywację i zwiększoną proliferację komórek układu odpornościowego, m.in. komórek dendrytycznych, limfocytów NK i T, działając immunostymulująco [36]. Wczesne wyniki badania 2 fazy NCT02641093 z zastosowaniem pembrolizumabu w leczeniu przed- i pooperacyjnym, po włączeniu 16 chorych, zaprezentowano podczas „*Multidisciplinary head and neck cancers symposium. Expanding treatment horizons*”. U 8 z 10 chorych wystąpiła odpowiedź patologiczna po pojedynczej dawce pembrolizumabu. Co ciekawe nawrót nowotworu zaobserwowano tylko u dwóch chorych, u których nie wystąpiła patologiczna odpowiedź na leczenie indukcyjne [37].

Większość toczących się badań klinicznych dotyczy zastosowania pembrolizumabu w intencji paliatywnej. ELDORADO oceni jego skuteczność względem MTX, będącego standardowym leczeniem systemowym chorych niekwalifikujących się do DDP.

Ciekawym wydaje się badanie NCT03245489, w którym chorzy z R/MHNSCC będą otrzymywać naprzemiennie pembrolizumab w monoterapii lub w połączeniu z kłopidogrelem i kwasem acetylosalicylowym. Pierwszorzędownym punktem końcowym będzie ocena stopnia odpowiedzi immunologicznej na podstawie badań jednojądrzastych komórek krwi obwodowej, jak również poziomu produkcji cytokin.

Z badań stosujących skojarzone leczenie biologiczne warto wspomnieć o NCT02475213, w którym chorym podaje się pembrolizumab w połączeniu z enoblituzumabem. Enoblituzumab jest dożylnym przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1 skierowanym przeciwko białku B7-H3, należącemu do rodziny białek regulatorowych B7, powszechnie występującemu na powierzchni komórek licznych nowotworów, w tym HNSCC. Do badania kwalifikowani są chorzy z ekspresją B7-H3.

W badaniu 1. fazy NCT02575404 chorzy będą otrzymywać pembrolizumab w skojarzeniu z GR-MD-02 – inhibitorem białek galektyn, szczególnie galektyny-3. Białka te biorą udział w szeregu procesów komórkowych, m.in. regulują apoptozę, proliferację oraz progresję i przerzutowanie komórek nowotworowych [38].

Skojarzenie pembrolizumabu z lekiem blokującym deacetylazę histonową (*histone deacetylase*, HDAC) – vorinostatem jest przedmiotem badania NCT02538510. Zahamowanie funkcji HDAC powoduje kumulację acetylowanych histonów i czynników transkrypcyjnych, zatrzymanie komórki w fazie G1 cyklu, acetylację innych białek, takich jak p53 czy białek szoku termicznego oraz wywołuje efekt antyproliferacyjny [39]. Obecnie rekrutujące badanie NCT03236935 ocenia połączenie pembrolizumabu z inhibitorem syntazy tlenu azotu – L-NMMA. Wykazano korelację pomiędzy stężeniem tlenu azotu w mikrośrodowisku guza, a stopniem złośliwości nowotworu. Ponadto obecność syntazy tlenu azotu zmniejsza możliwości reakcji immunologicznych [40, 41].

W badaniu NCT02452424 pembrolizumab będzie stosowany z peksidartynibem - inhibitorem wielokinazowym blokującym działanie receptora KIT (*stem cell factor receptor*, receptor czynnika wzrostu komórek macierzystych), receptora CSF1R (*colony-stimulating-factor-1 receptor*, receptora czynnika stymulującego powstawanie kolonii) oraz FTL-3 (*FMS-like tyrosine kinase 3*, fms-podobnej kinazy tyrozynowej), ulegających nadekspresji w licznych nowotworach. Zablockowanie powyższych kinaz powoduje zahamowanie proliferacji oraz aktywności makrofagów, osteoklastów czy komórek tucznych [42, 43].

W badaniu 2 fazy NCT03049618 chorzy z R/MHNSCC będą otrzymywać pembrolizumab wraz z EphB4-HSA – białkiem fuzyjnym podawanym dożylnie, składającym się z pozakomórkowej domeny receptora 4 efryn typu B o aktywności kinazy tyrozynowej (*soluble extracellular domain of human receptortyrosine kinase ephrin type-B receptor 4*, sEphB4) oraz cząsteczki albuminy. Po podaniu łączy się ono z ligandami sEphB4 na powierzchni komórek hamując ich naturalną interakcję oraz angiogenezę i proliferację. Receptory efryn biorą udział w migracji komórek nowotworowych, angiogenezie czy wzroście i proliferacji. Ich nadekspresja występuje na licznych komórkach nowotworowych [44].

Obecnie toczy się jedno badanie, w którym pembrolizumab łączy się z immunoterapią. NCT02626000 (KEYNOTE-137, MASTERKEY232) jest badaniem 1b/3 fazy, w którym chorzy otrzymują pembrolizumab wraz z onkolitycznym wirusem talimoginem laherparepvecem (T-VEC). Jest on modyfikowanym wirusem opryszczki (*herpes simplex type-1*, HSV-1) kodującym ludzki czynnik stymulujący wzrost kolonii granulocytów (*granulocyte-macrophage colony stimulating factor*, GM-CSF). Po doustnym podaniu leku dochodzi do replikacji wirusa w zarażonych HSV-1 komórkach nowotworu oraz ostatecznie ich lizy z uwolnieniem GM-CSF, który może wywołać reakcję cytotoksyczną limfocytów T, ale przede wszystkim działa chemotaktycznie na komórki dendrytyczne. Modyfikacja HSV-1 odpowiada za jego selektywność i infekowanie tylko komórek nowotworu [45].

Istotnych informacji o wpływie pembrolizumabu na funkcję układu immunologicznego może dostarczyć badanie NCT02644369 (INSPIRE-001). U chorych podczas leczenia będą wykonywane powtarzalne biopsje guza przed, w trakcie i w momencie progresji. Ocenie będą podlegały markery odpowiedzi immunologicznej we krwi, jak również materiale tkankowym.

Niwolumab

Niwolumab podobnie jak pembrolizumab jest dożylnym ludzkim mAb klasy IgG4, skierowanym przeciwko receptorowi PD-1.

W badaniu Ferris'a 3 fazy (CheckMate-141, NCT02105636) wykazał wyższą skuteczność w R/MHNSCC, z progresją w trakcie lub po ChT radykalnej lub paliatywnej 1-linii z zastosowaniem pochodnej platyny, w stosunku do monoterapii MTX, cetuksymabem lub DXL. Poprawie uległ OS (7,5 mies. vs. 5,1 mies.), zwiększył się procent przeżyć jednorocznych o blisko 20 punktów procentowych, natomiast nie udało się osiągnąć korzyści

w PFS (2 mies. vs. 2.3 mies.). Procent chorych odpowiadających na leczenie niwolumabem był ponad dwukrotnie większy niż w ramieniu kontrolnym (13,3% vs. 5.8%). Zysk w OS wydaje się być tworzony głównie przez chorych z ekspresją PD-L1 w ponad 1% komórek guza (8,7 vs. 4,6 mies.), chociaż pomiędzy grupami chorych PD-L1 (+) i (-) nie odnotowano różnic istotnych statystycznie [46]. Podczas „2018 Multidisciplinary head and neck cancers symposium. Expanding treatment horizons” opublikowano aktualizację wyników badania. Odsetek 2-letnich OS wyniósł w ramieniu z niwolumabem 16,9%, natomiast w grupie kontrolnej – 6%. OS wyniósł odpowiednio 7,7 i 5,1 miesiąca. Ponownie nie odnotowano różnic w PFS. Potwierdzono korzyść w OS z zastosowania niwolumabu niezależnie od stopnia ekspresji PD-L1. Działania niepożądane w 3-4 stopniu zaawansowania występowały ponad dwukrotnie rzadziej niż w grupie kontrolnej (15,3% vs. 36,9%). Dwóch chorych leczonych niwolumabem zmarło z powodu powikłań jatrogennych – hiperkalcemii i zapalenia płuc [47].

Najczęstsze działania niepożądane niwolumabu obejmują reakcje autoimmunologiczne, zmęczenie, wysypkę, biegunkę, świąd i nudności. Obecnie w Polsce lek nie jest refundowany w leczeniu HNC.

Zgodnie z NCCN niwolumab powinien być stosowany w drugiej i kolejnych liniach leczenia w R/MHNSCC innych niż rak nosogardła, z progresją w trakcie lub po zastosowaniu ChT z pochodnymi platyny (kategoria 1) [9]. Podobne zalecenia występują w rekomendacjach NICE, z ograniczeniem czasu do progresji od ChT opartej na związkach platyny do 6 miesięcy [48].

Trwające badanie RTOG 3504 (NCT02764593) ocenia bezpieczeństwo i możliwość dodania niwolumabu do radykalnej RTChT. W pierwszej części badania pacjenci z zaawansowanymi nowotworami płaskonabłonkowymi jamy ustnej, gardła środkowego, dolnego i krtani kwalifikowani do radykalnej RT zostali zrandomizowani do ramion z: DDP 100 mg/m², 40 mg/m² lub cetuksymabem. Czwarte ramię badania stanowią chorzy w wieku ≥70 lat lub z PS 2 (performance status), neuropatią co najmniej 3. stopnia, niedosłuchem lub niewydolnością nerek. Wszyscy otrzymują niwolumab jednocześnie z RT oraz konsolidująco przez rok po jej zakończeniu. Podczas kongresu „2018 Multidisciplinary head and neck cancers symposium. Expanding treatment horizons” przedstawiono wczesne wyniki analizy bezpieczeństwa w trzech pierwszych grupach chorych. Napromienianie ukończyli zgodnie z planem wszyscy badani, 15 z 17 otrzymało minimum 70% należytą dawkę cisplatyny. Niwolumab przerwano u 3 osób ze względu na typowe działania niepo-

żądane: zaburzenia widzenia, biegunkę oraz bóle stawowe. 6 z 8 pacjentów ukończyło roczne leczenie konsolidujące [49].

Ciekawy protokół ma drugie z badań dotyczące zastosowania niwolumabu podczas radykalnej RT – NCT03349710. W pierwszej kohorcie znajdują się osoby z przeciwwskazaniem do zastosowania DDP. Ramieniem kontrolnym dla niwolumabu będzie cetuksymab. Drugą kohortą będą chorzy poddani klasycznej RTChT z cisplatyną i, w ramieniu eksperymentalnym, niwolumabem.

Kolejna grupa badań klinicznych to te, oceniające niwolumab w leczeniu neoadjuwantowym. Wyniki pośredniej analizy NCT03021993, badania dla chorych z nowotworami jamy ustnej T2-T4, zaprezentowano podczas „2018 Multidisciplinary head and neck cancers symposium. Expanding treatment horizons”, po włączeniu dwóch chorych. Nie odnotowano działań niepożądanych limitujących dawkowanie leku. Pierwsza pacjentka otrzymała przedoperacyjnie 4 dawki niwolumabu. Po resekcji stwierdzono regresję nowotworu o 40% w jego największym wymiarze. Drugi chory otrzymał dotychczasowo 3 dawki leku i osiągnął stabilizację choroby [50]. Kolejne badania prowadzone w intencji przedoperacyjnej oceniają leczenie skojarzone: NCT02919683 oraz NCT03003637 (IMCISION) z ipilimumabem, NCT03342911 z ChT (PXL + karboplatyna), natomiast NCT03247712 z neoadjuwantową RT. W badaniu NCT03238365 chorzy z HNSCC kwalifikującym się do resekcji będą przydzieleni do jednego z dwóch ramion: niwolumabu lub niwolumabu z tadalafilem. Tadalafil jest lekiem o działaniu wazodylatacyjnym. Selektynie hamuje degradację cyklicznego guanozynomonofosforanu (*cyclic guanosine monophosphate*, cGMP) poprzez blokadę cGMP specyficznej fosfodiesterazy-5. Stosowany jest w zaburzeniach erekcji. W ostatnich latach wykazano jego wpływ na zmniejszenie populacji mieloidalnych komórek supresorowych (*myeloid-derived suppressor cells*, MDSC) oraz limfocytów T regulatorowych, odpowiadających za progresję HNSCC. W badaniach klinicznych tadalafil wykazał immunostymulujący wpływ na komórki podścieliska nowotworu [51].

Cztery toczone badania (NCT03355560, NCT03406247, NCT03341936, NCT03317327) oceniają skuteczność niwolumabu w leczeniu uzupełniającym po resekcji RHNSCC. W NCT03341936 chorzy otrzymują po zabiegu niwolumab w połączeniu z lirilumabem – ludzkim mAb przeciwko immunoglobulinopodobnym receptorom komórek NK (KIR). Lirilumab blokując te receptory o działaniu hamującym aktywację komórek NK powoduje wzmożenie ich aktywności przeciwnowotworowej

[52]. Pierwszorzędowym punktem badania jest PFS. W badaniu NCT03317327 (REPORT) chorzy ze wznową lub drugim pierwotnym nowotworem po przebytej radykalnej RT będą otrzymywać niwolumab w skojarzeniu z powtórным napromienianiem oraz adjuwantowo do 12 miesięcy lub progresji.

Z badań dotyczących zastosowania niwolumabu w intencji paliatywnej warto wspomnieć o dwóch badaniach CheckMate. CheckMate651 (NCT02741570) jest badaniem 3. fazy oceniającym zastosowanie niwolumabu z ipilimumabem w leczeniu paliatywnym pierwszej linii. Ramię kontrolne stanowić będzie ChT wg schematu EXTREME. W badaniu 2. fazy CheckMate714 (NCT02823574) monoterapia niwolumabem będzie porównana z jego skojarzeniem z ipilimumabem. Pierwszorzędowymi punktami końcowymi są ORR i czas trwania odpowiedzi.

Połączenie leczenia celowanego niwolumabem z immunoterapią enadenotucirewem jest przedmiotem badania SPICE (NCT02636036). Enadenotucir jest szczepionką przeciwnowotworową – chimerycznym, onkolitycznym adenowirusem. Po podaniu doguzowym wirus selektywnie replikuje się w komórkach nowotworu powodując ich lizę. Wybiórczość wirusa uwarunkowana jest delecją genu E1B [53]. Obecnie trwa rekrutacja chorych do badania.

Pozostałe badania w intencji paliatywnej oceniają niwolumab w leczeniu skojarzonym z innymi terapiami biologicznymi. W NCT02327078 (ECHO-204) będzie on połączony z epakadostatem. Badanie 1 fazy NCT02834247 będzie oceniało połączenie z TAK-659 – lekiem blokującym śledzionową kinazę tyrozynową (*spleen tyrosine kinase*, syk). Syk jest cytoplazmatyczną kinazą niereceptorową występującą głównie w komórkach linii hematopoetycznej. Stanowi element szlaku sygnałowego przekazywanego m.in. przez limfocyty B, makrofagi, neutrofile, odpowiadający za proliferację, różnicowanie czy fagocytozę. Pełni kluczową funkcję w procesie dojrzewania i proliferacji komórek układu odpornościowego. Nadmierną ekspresję tego białka wykazano w licznych nowotworach [54]. NCT02526017 jest badaniem 1. fazy z zastosowaniem kabiralizumabu (FPA008) w połączeniu z niwolumabem u chorych z zaawansowanymi nowotworami litymi, m.in. HNSCC. Kabiralizumab jest mAb klasy IgG4 przeciwko kinazie tyrozynowej receptora czynnika stymulacji wzrostu kolonii 1 (*colony stimulating factor 1 receptor*, CSF-1R). CSF-1R znajduje się na powierzchni monocytów, makrofagów i osteoklastów. Kabiralizumab blokuje połączenie CSF-1R z naturalnymi ligandami, wstrzymując ścieżkę

sygnałową stymulującą wytwarzanie mediatorów stanu zapalnego. Ponadto lek ten wpływa na mikrośrodowisko guza poprzez blokadę aktywności makrofagów związanych z guzem (*tumor associated macrophages*, TAM), wywierających wpływ immunosupresyjny, a w zamian zwiększa infiltrację limfocytami T [55]. W NCT02335918 niwolumab jest podawany jednocześnie z warlilumabem – mAb o działaniu agonistycznym w stosunku do antygenu CD27. CD27 jest receptorem błonowym należącym do nadrodziny czynnika martwicy nowotworu, występującym na dojrzałych limfocytach T, limfocytach pamięci B czy komórkach NK. Odgrywa istotną rolę w procesach proliferacji i aktywacji limfocytów T i B. Ulega nadekspresji w licznych nowotworach. Przyłączenie warlilumabu do CD27 powoduje wzrost aktywności cytotoksycznej limfocytów T przeciwko komórkom prezentującym ten antygen [56].

Cztery badania kliniczne z niwolumabem rekrutują chorych z nowotworami ślinianek, niekwalifikującymi się do leczenia radykalnego. W dwóch z nich chorzy będą otrzymywać lek w monoterapii, w pozostałych będzie on skojarzony z ipilimumabem.

Ciekawy aspekt działania immunostymulującego RT jest przedmiotem badania NCT02684253, w którym chorzy z rozsiałym HNSCC będą otrzymywać niwolumab wraz z SBRT na jedno ognisko wtórne nowotworu, celem uwolnienia do krwioobiegu antygenów komórek trudno osiągalnych dla leczenia systemowego, np. z obszaru hipoksji czy martwicy, co ma hipotetycznie wzmocnić odpowiedź układu odpornościowego przeciwko nowotworowi. Ramię kontrolnym będzie monoterapia niwolumabem. Tę samą hipotezę bada NCT03313804 rekrutujące chorych rozpoczynających terapię inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych, np. pembrolizumabem, niwolumabem, atezolizumabem. Pierwszorzędowym punktem końcowym jest odsetek 6-miesięcznych PFS.

Podsumowanie

Leki biologiczne, modulujące funkcję układu immunologicznego poprzez interakcje ze szlakami sygnałowymi, pozwoliły na poprawę wyników leczenia wielu jednostek chorobowych, głównie autoimmunologicznych i onkologicznych. Ich odmienny w stosunku do klasycznych farmaceutyków mechanizm działania wiąże się również z nietypowym profilem toksyczności i częstym występowaniem reakcji z autoagresji.

W otolaryngologii leki celowane stosowane są w terapii nowotworów płaskonabłonkowych głowy i szyi. Z czterech leków zaaprobowanych przez FDA

w Polsce w codziennej praktyce klinicznej dostępny jest tylko cetuksymab, i to we wskazaniach ograniczonych do programu lekowego. Restrykcje te, wynikające z wysokich kosztów leków, powodują, że możliwości zastosowania onkologicznych terapii biologicznych w naszym kraju pokrywają zaledwie niewielki procent zaleceń międzynarodowych wytycznych towarzystw onkologicznych.

Wysokie ceny leków biologicznych powodujące ograniczenia w ich dostępności spowodowały równoległy rozwój leków biopodobnych (*biosimilar medicines*). Wg definicji EMA lek biopodobny to taki, który wykazał wysokie podobieństwo do referencyjnego leku biologicznego odnośnie struktury, aktywności biologicznej, skuteczności, bezpieczeństwa i profilu immunogenności. Jako dowód powyższego podobieństwa producent leku biopodobnego przeprowadza porównawcze badanie kliniczne, w którym musi wykazać brak istotnych klinicznie różnic pomiędzy produktami. Niższa cena leków biopodobnych wynika z braku konieczności przeprowadzania dużych, randomizowanych badań klinicznych, gdyż podstawą do ich rejestracji są badania leku referencyjnego (po czasie wygaśnięcia patentu – 10 latach). Wprowadzenie na rynek tańszych leków biopodobnych wywiera również korzystny z punktu widzenia pacjentów i systemu ochrony zdrowia efekt konkurencji, powodujący w większości przypadków obniżenie ceny leku oryginalnego. Kontrowersje dotyczące leków biopodobnych budzi fakt, że są one podobne do leku referencyjnego, a nie identyczne. Ponadto przed dopuszczeniem do obrotu udowadnia się tylko ich biopodobność, a nie klinicz-

ną skuteczność i bezpieczeństwo. Kolejną kwestią sporną jest ekstrapolacja wskazań do stosowania leku biologicznego na lek biopodobny. W przypadku przeciwciał monoklonalnych mechanizm ich działania może zależeć od wielu miejsc interakcji z receptorem. Ponieważ w większości przypadków nie znamy markerów pozwalających na bezpośrednią ocenę skuteczności leczenia biologicznego ocena jego efektywności dokonywana jest na podstawie efektów klinicznych. Stąd wykazanie w trakcie badań laboratoryjnych jakichkolwiek różnic np. w powinowactwie do blokowanego receptora (taka sytuacja miała miejsce z lekiem biopodobnym do infliksimabu) jest trudne do interpretacji w odniesieniu do ostatecznego efektu klinicznego. Wątpliwości budzi również kwestia immunogenności, czyli ryzyka wytworzenia przeciwciał przeciwko lekowi. Obecnie producent leku biopodobnego musi wykazać w tym aspekcie podobieństwo do leku oryginalnego. Dyskusje dotyczą okresu obserwacji chorych oraz kwestii zamiennego stosowania leków, co w opinii niektórych ekspertów może przyspieszać wytworzenie przeciwciał przeciwko aktywnej substancji biologicznej.

Pierwszym lekiem biopodobnym dopuszczonym w 2013 roku do obrotu na rynkach Unii Europejskiej było przeciwciało anti-TNF α [57].

W związku z toczącymi się setkami badań klinicznych oceniających zastosowanie leków biologicznych w terapii onkologicznych i nieonkologicznych chorób otolaryngologicznych, należy mieć nadzieję na dalszy postęp w tej dziedzinie, w przeciągu najbliższych lat.

Piśmiennictwo

1. Decker WK, da Silva RF, Sanabria MH, et al. Cancer immunotherapy: historical perspective of a clinical revolution and emerging preclinical animal models. *Front Immunol* 2017; 8: 829.
2. DeVita Vincent T Jr. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, 10th ed. Wolters Kluwer Health / Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2015.
3. Kim ES, Khuri FR, Herbst RS. Epidermal growth factor receptor biology (IMC-C225). *Curr Opin Oncol* 2001; 13: 506-13.
4. Perrotte P, Matsumoto T, Inoue K, et al. Anti-epidermal growth factor receptor antibody C225 inhibits angiogenesis in human transitional cell carcinoma growing orthotopically in nude mice. *Clin Cancer Res* 1999; 5: 257-65.
5. Cortes-Reynosa P. Epidermal growth factor promotes epidermal growth factor receptor nuclear accumulation by a pathway dependent on cytoskeleton integrity in human breast cancer cells. *Arch Med Res* 2009; 40(5): 331-8.
6. Roskoski R Jr. The ErbB/HER family of protein-tyrosine kinases and cancer. *Pharmacol Res* 2014; 79: 34-74.
7. Lin SY. Nuclear localization of EGF receptor and its potential new role as transcription factor. *Nat Cell Biol* 2001; 3(9): 802-8.
8. Hadari YR, Doody JF, Wang Y, et al. The IgG1 monoclonal antibody cetuximab induces degradation of the epidermal growth factor receptor. *J Clin Oncol* 2004; 22 (abstract 234).
9. <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/programy-lekowe/>
10. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf.
11. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta473/chapter/1-Recommendations>.
12. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta145>.
13. Burtneß B, Goldwasser MA, Flood W, et al. Phase III randomized trial of cisplatin plus placebo compared with cisplatin plus cetuximab in metastatic/recurrent head and neck cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8646-54.
14. Yarden Y, Sliwkowski MX. Untangling the ErbB signaling network. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2001; 2: 127-37.

13. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomized trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival; *Lancet Oncol* 2010; 11: 21-8.
14. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2006; 354: 567-78.
15. Ang KK, Zhang Q, Rosenthal DI, et al. Randomized phase III trial of concurrent celebritated radiation plus cisplatin with or without cetuximab for stage III and IV head and neck carcinoma: RTOG 0522; *J Clin Oncol* 2014; 27: 2940-50.
16. Awan MJ, Nedzi L, Wang D, et al. Final results of a multi-institutional phase II trial of reirradiation with weekly cisplatin and cetuximab for recurrent or second primary squamous cell carcinoma of the head and neck. *Ann Oncol* 2018; 29(4): 998-1003.
17. Peyrade F, Righini Ch, Gal J, et al. Adjuvant radiotherapy (RDT) plus cisplatin (Cis) and cetuximab (Cet) in resected head and neck squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2014; 15 (suppl): 6042.
18. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2008; 359: 1116-27.
19. Adkins D, Ley J, Atiq O, et al. Multicenter phase 2 trial of cis/carboplatin, nAb-paclitaxel, and CeTUXimab (CACTUX) as first-line therapy for recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma. 2018 Multidisciplinary Head and Neck Cancers Symposium. http://headandnecksymposium.org/uploadedFiles/Head_and_Neck_Symposium/2018_Head_and_Neck_Symposium/Abstracts/CompleteHeadNeckPapers.pdf.
20. Guigay J, Fayette J, Dillies A-F, et al. Cetuximab, docetaxel, and cisplatin as first-line treatment in patients with recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: a multicenter, phase II GORTEC study. *Ann Oncol* 2015; 26: 1941-7.
21. Hitt R. Phase II study of the combination of cetuximab and weekly paclitaxel in the first-line treatment of patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of head and neck. *Ann Oncol* 2012; 23: 1016-22.
22. Chan AT, Hsu MM, Goh BC, et al. Multicenter, phase II study of cetuximab in combination with carboplatin in patients with recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3568-76.
23. Vermorken JB, Trigo J, Hitt R, et al. Open-label, uncontrolled, multicenter phase II study to evaluate the efficacy and toxicity of cetuximab as a single agent in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck who failed to respond to platinum-based therapy. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2171-7.
24. Fürstenberger G, Senn HJ. Insuline-like growth factors and cancer. *Lancet Oncol* 2002; 3(5): 298-302.
25. Chow LQM, Morishima C, Eaton KD, et al. Phase 1b trial of the Toll-like receptor 8 agonist, motolimod (VTX-2337), combined with cetuximab in patients with recurrent or metastatic SCCHN. *Clin Cancer Res* 2017; 23(10): 2442-50.
26. Kotla V, Goel S, Nischal S, et al. Mechanism of action of lenalidomide in hematological malignancies. *J Hematol Oncol* 2009; 2: 36.
27. Tham T, White TG, Chakraborty S i wsp. Intra-arterial cetuximab for the treatment of recurrent unresectable head and neck squamous cell carcinoma. *J Exp Ther Oncol* 2016; 11(4): 293-301.
28. Machiels JP, Haddad RI, Fayette J, et al. Afatinib versus methotrexate as second-line treatment in patients with recurrent or metastatic squamous-cell carcinoma of the head and neck progressing on or after platinum-based therapy (LUX-Head & Neck 1): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 583-94.
29. Seiwert TY, Fayette J, Cupissol D, et al. A randomized, phase II study of afatinib versus cetuximab in metastatic or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *Ann Oncol* 2014; 25: 1813-20.
30. Machiels JP, Bossi P, Menis J, et al. Activity and safety of afatinib in a window pre-operative EORTC study in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN). *Ann Oncol* 2018; 29(4): 985-91.
31. Borden KLB, Culjickovic-Kraljacic B. Ribavirin as an anti-cancer therapy: Acute Myeloid Leukemie and beyond? *Leuk Lymphoma* 2010; 51(10): 1805-15.
32. Seiwert TY, Burtneß B, Mehra R, et al. Safety and clinical activity of pembrolizumab for treatment of recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-012): an open-label, multicentre, phase 1b trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 956-65.
33. Chow LQ, Haddad R, Gupta S, et al. Antitumor activity of pembrolizumab in biomarker-unselected patients with recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: results from the phase Ib KEYNOTE-012 expansion cohort. *J Clin Oncol* 2016; 34: 3838-45.
34. Haddad R, Seiwert Y, Pfister DG, et al. Pembrolizumab after progression on platinum and cetuximab in head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC): results from KEYNOTE-055. *Ann Oncol* 2016; 27: 328-35.
35. Hsu C, Lee SH, Ejadi S, et al. Safety and antitumor activity of pembrolizumab in patients with programmed death-ligand 1-positive nasopharyngeal carcinoma: results of the KEYNOTE-028 study. *J Clin Oncol* 2017; 35: 4050-6.
36. Moon YW, Hajjar J, Hwu P, et al. Targeting the indoleamine 2,3-dioxygenase pathway in cancer. *J Immunother Cancer* 2015; 3: 51.
37. Palackdharry S, Gillison M, Worden F, et al. Neoadjuvant pembrolizumab is active in surgically resected head and neck cancer. 2018 Multidisciplinary Head and Neck Cancers Symposium. http://headandnecksymposium.org/uploadedFiles/Head_and_Neck_Symposium/2018_Head_and_Neck_Symposium/Abstracts/CompleteHeadNeckPapers.pdf.
38. Ahmed H, AlSadek DMM. Galectin-3 as a potential target to prevent cancer metastasis. *Clin Med Insights Oncol* 2015; 9: 113-21.
39. Richon VM. Cancer biology: mechanism of antitumor action of vorinostat (suberoylanilide hydroxamic acid), a novel histone deacetylase inhibitor. *Br J Cancer* 2006; 95(Suppl 1): S2-S6.
40. Thomsen LL, Miles DW, Happerfield L, et al. Nitric oxide synthase activity in human breast cancer. *Br J Cancer* 1995; 72: 41-4.
41. Bronte V, Kasic T, Gri G i wsp. Boosting antitumor responses of T lymphocytes infiltrating human prostate cancers. *J Exp Med* 2005; 201(8): 1257-68.

42. Hatcher JM, Weisberg E, Sim T, et al. Discovery of a highly potent and selective indenoindolone type 1 pan-flt3 inhibitor. *ACS Med Chem Lett* 2016; 7(5): 476-81.
43. Mok S, Koya RC, Tsui C, et al. Inhibition of CSF1 receptor improves the anti-tumor efficacy of adoptive cell transfer immunotherapy. *Cancer Res* 2014; 74(1): 153-61.
44. Chen Y, Zhang H, Zhang Y. Targeting receptor tyrosine kinase EphB4 in cancer therapy. *Semin Cancer Biol* 2017; S1044-579X(17)30162-1.
45. Rehman H, Silk AW, Kane MP, et al. Into the clinic: Talimogene laherparepvec (T-VEC), a first-in-class intratumoral oncolytic viral therapy. *J Immunother Cancer* 2016; 4: 53.
46. Ferris R, Blumenschein G, Fayette J, et al. Nivolumab for recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2016; 375: 1856-67.
47. Ferris RL, Blumenschein GR, Fayette J, et al. Two-year update from CheckMate 141: outcomes with nivolumab (nivo) vs. investigator's choice (IC) in recurrent or metastatic (R/M) squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN) in the overall population and PD-L1 subgroups. 2018 Multidisciplinary Head and Neck Cancers Symposium. http://headandnecksymposium.org/uploadedFiles/Head_and_Neck_Symposium/2018_Head_and_Neck_Symposium/Abstracts/CompleteHeadNeckPapers.pdf.
48. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta490>.
49. Gillison M. Safety evaluation of Nivolumab concomitant with platinum-based chemoradiation therapy for intermediate and high-risk local-regionally advanced head and neck squamous cell carcinoma: RTOG Foundation 3504; 2018 Multidisciplinary Head and Neck Cancers Symposium, http://headandnecksymposium.org/uploadedFiles/Head_and_Neck_Symposium/2018_Head_and_Neck_Symposium/Abstracts/CompleteHeadNeckPapers.pdf.
50. Kaczmar J, Kompelli A, Graboyes E, et al. Phase 2 trial of nivolumab, an anti-PD-1 monoclonal antibody, as a novel neoadjuvant pre-surgical therapy for locally advanced oral cavity cancer. 2018 Multidisciplinary Head and Neck Cancers Symposium. http://headandnecksymposium.org/uploadedFiles/Head_and_Neck_Symposium/2018_Head_and_Neck_Symposium/Abstracts/CompleteHeadNeckPapers.pdf.
51. Weed DT, Vella JL, Reis IM, et al. Tadalafil reduces myeloid-derived suppressor cells and regulatory T cells and promotes tumor immunity in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2015; 12(1): 39-48.
52. Holbrook EK, Thielens A, Marabelle A, et al. Anti-KIR antibody enhancement of anti-lymphoma activity of natural killer cells as monotherapy and in combination with anti-CD20 antibody. *Blood* 2014; 123(5): 678-86.
53. Illingworth S, Di Y, Bauzon M, et al. Preclinical safety studies of enadenotucirev, a chimeric group B human-specific oncolytic adenovirus. *Mol Ther Oncolytics* 2017; 5: 62-74.
54. Lam B, Arikawa Y, Cramlett J i wsp. Discovery of TAK-659 an orally available investigational inhibitor of Spleen tyrosine kinase (SYK). *Bioorg Med Chem Lett* 2016; 26(24): 5947-50.
55. Brahmer J, Rasco D, Chen M, et al. A phase 1a/1b study of FPA008 in combination with nivolumab in patients with selected advanced cancers. *Cancer Immun Res* 2016; 4(1): B143.
56. Van de Ven K, Borst J. Targeting the T-cell co-stimulatory CD27/CD70 pathway in cancer immunotherapy: rationale and potential. *Immunotherapy* 2015; 7(6): 655-67.
57. Ebbers HC, Chamberlain P. Controversies in establishing biosimilarity: extrapolation of indications and global labeling practices. *BioDrugs* 2016; 30: 1-8.