

J. Doescher¹ · C.-J. Busch² · B. Wollenberg³ · A. Dietz⁴ · N. Würdemann⁵ · P. Schuler¹ · T. K. Hoffmann¹ · S. Laban¹

¹ Kopf-Hals-Tumorzentrum des Universitätsklinikums Ulm, Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde und Kopf-Hals-Chirurgie, Universitätsklinikum Ulm, Ulm, Deutschland

² Kopf-Hals-Tumorzentrum des Universitären Cancer Center Hamburg, Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf-Hals-Chirurgie und -Onkologie, Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf, Hamburg, Deutschland

³ Kopf-Hals-Tumorzentrum am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Universitätsklinikum Schleswig Holstein, Lübeck, Deutschland

⁴ Kopf-Hals-Tumorzentrum am Universitätsklinikum Leipzig, Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde, Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig, Deutschland

⁵ Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde, Uniklinik Köln, Köln, Deutschland

Immuntherapie von Kopf-Hals-Tumoren

Highlights der ASCO-Jahrestagung 2019

Bei der Jahrestagung der American Society of Clinical Oncology wurde die finale Auswertung der Studie Keynote-048 (NCT02358031) präsentiert. Die Ergebnisse könnten Pembrolizumab in der palliativen Erstlinientherapie bei platinresistenten Patienten etablieren.

Rezidierte/metastasierte Kopf-Hals-Tumoren

In der platinrefraktären Situation (Progress nach palliativer platinhaltiger Chemotherapie oder Progress nach kurativer platinhaltiger Chemotherapie innerhalb von 6 Monaten) sind die Antikörper gegen PD1 („programmed cell death 1“) Nivolumab [11] und Pembrolizumab [8] bereits zugelassen. Die Behandlungslandschaft könnte sich durch die Ergebnisse der Studie Keynote-048 nun allerdings erheblich ändern [14].

Erstlinie (Platin-naiv o. Progress > 6 Monate)

Die palliative Standardtherapie in der Erstlinie (platinnaiv oder Progress > 6 Monate) für rezidierte/metastasierte Plattenepithelkarzinome im Kopf-Hals-Bereich (R/M-HNSCC, „head and neck squamous cell carcinoma“) bestand seit

2008 aus einer Dreifachkombination: Cisplatin (P; 100 mg/m², Tag 1; oder Carboplatin AUC5, Tag 1), 5-Fluorouracil (F; 1000 mg/m², Tag 1-4) und dem Epidermal-Growth-Factor-Rezeptor(EGFR)-Antikörper Cetuximab (E; 400 mg/m² „loading dose“, 250 mg/m², Tag 1/8/15), dem sog. EXTREME-Schema [16]. Verschiedene Versuche, diesen Standard zu ersetzen oder zu ergänzen, sind in den letzten Jahren nicht erfolgreich gewesen [17, 18]. Drei erfolgversprechende immuntherapeutische Phase-III-Studien, die jeweils als Vergleichsarm das EXTREME-Schema beinhalten, haben die Autoren bereits 2016 gegenübergestellt [9]: die Studien Checkmate-651 (NCT02741570), Keynote-048 (NCT02358031) und die KESTREL-Studie (NCT02551159).

Die Keynote-048-Studie bestand neben dem Vergleichsarm aus 2 experimentellen Armen: Einerseits einer Monotherapie mit Pembrolizumab (200 mg Tag 1), andererseits aus einer Kombination der Chemotherapie aus der EXTREME-Studie (PFE) mit Pembrolizumab (Pembrolizumab + PF) anstatt Cetuximab. Die Patienten wurden 1:1:1 in die 3 Arme randomisiert. Als Stratifizierungsfaktoren wurde die PDL1-Expression („programmed cell death ligand 1“) mit dem PDL1-Antikörper 22C3 bestimmt (Fa. DAKO/

Agilent, Santa Clara/CA, USA). Die Expression wurde mittels Tumor Proportion Score als TPS < 50 vs. TPS ≥ 50 bewertet. Weitere Stratifizierungsfaktoren waren der Humane Papillomvirus(HPV)-Status (CINtec® p16 Histology, Fa. Roche Diagnostics, Basel, Schweiz) und der Eastern Cooperative of Oncology Group (ECOG) Performance Status (ECOG 0 vs. 1).

Es wurden sowohl Patienten mit R/M-Plattenepithelkarzinomen im Pharynx, in der Mundhöhle oder dem Larynx in die Studie eingeschlossen, die platinnaiv waren, als auch solche, die eine platinhaltige Chemotherapie im Rahmen einer kurativen Therapie als adjuvante oder primäre Radiochemotherapie erhalten hatten. Im letzteren Fall musste der Progress > 6 Monate nach Therapieende eingetreten sein.

Anders als bei der Stratifizierung im Rahmen der Randomisation wurde zur Auswertung bezüglich der Endpunkte die PDL1-Expression nicht durch TPS, sondern mittels Combined Positive Score

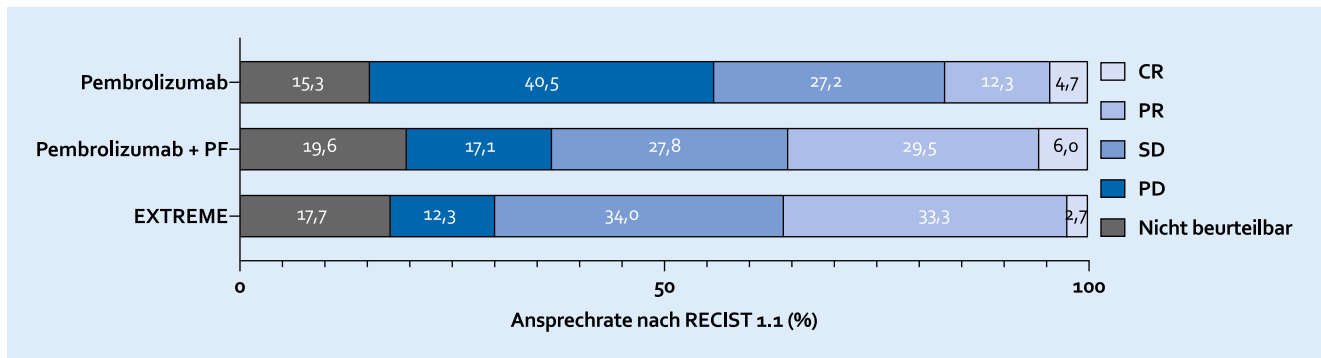


Abb. 1 ▲ Ansprechraten in der Studie Keynote-048 [14] nach Kriterien für das Therapieansprechen solider Tumoren (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, RECIST 1.1). x-Achse Patientenanteil je RECIST 1.1-Kategorie in %. PD fortschreitende Erkrankung („progressive disease“), SD stabile Phase der Erkrankung („stable disease“), PR partielles Ansprechen („partial response“), CR vollständiges Ansprechen („complete response“). Nichtbeurteilbare Fälle: Fehlen messbarer Zielläsionen gemäß zentraler Bewertung oder Fehlen von Verlaufsbildern, P Cis-/Carboplatin, F 5-Fluorouracil

(CPS) bewertet. Der CPS wird nach folgender Formel berechnet:

$$CPS = \frac{\text{Anzahl PDL1 positive Zellen (Tumorzellen, Lymphozyten, Macrophagen)}}{\text{Anzahl Tumorzellen}} \times 100.$$

Primäre Endpunkte waren Gesamtüberleben („overall survival“, OS) und progressionsfreies Überleben („progression-free survival“, PFS) jeweils bestimmt für die 3 folgenden Gruppen: Gesamtkohorte, CPS ≥ 20 , CPS ≥ 1 . Aufgrund der hohen Anzahl von Hypothesen und Gruppen, die analysiert wurden, kam eine komplexe, stufenweise statistische Auswertungsstrategie zur Anwendung.

» In Zukunft besteht ein hoher Bedarf an Studien für Patienten in der PD1-refraktären Situation

Erste Ergebnisse der Keynote-048 wurden bereits beim Kongress der European Society for Medical Oncology (ESMO) 2018 gezeigt [5]. Hier lag der Fokus auf der Auswertung des Monotherapiearms. Beim ASCO wurde nun die finale Analyse inklusive detaillierten Analysen des Kombinationstherapiearms gezeigt [14]. Insgesamt wurden 882 Patienten randomisiert. Die wichtigsten Patientencharakteristika wie Alter, Geschlecht, HPV-Status (p16), ECOG-Status, Erkrankungsausdehnung (metastasiert vs.

lokoregionär) waren gleichmäßig auf die 3 Arme verteilt. Die radiologischen Ansprechraten der 3 Behandlungsgruppen gemäß den Kriterien für das Therapieansprechen solider Tumoren (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, RECIST 1.1) sind in **Abb. 1** gegenübergestellt. Während die Rate stabiler Erkrankungen („stable disease“, SD) in den beiden experimentellen Armen vergleichbar war, lag die SD-Rate im EXTREME-Arm nominell höher. Der Anteil an Patienten mit partiellem Ansprechen („partial response“, PR) auf eine Pembrolizumab-Monotherapie war hingegen deutlich niedriger als auf Pembrolizumab + PF oder EXTREME. Entsprechend war auch die Progressionsrate („progressive disease“, PD) im Monotherapiearm deutlich höher als in den chemotherapiehaltigen Regimen. Die Rate an Fällen mit Komplettansprechen lag im Gegenzug bei den pembrolizumabhaltigen Regimen höher als im Vergleichsarm. Die hohe Rate an PD zeigt, dass in Zukunft ein hoher Bedarf besteht, Studien für Patienten in der PD1-refraktären Situation anzubieten.

Verglichen wird meist primär die objektive Ansprechraten („objective response rate“, ORR = CR + PR). Die ORR des Standardarms war gut vergleichbar mit der ORR aus der ursprünglichen EXTREME-Studie [16]. Die Ansprechraten der Pembrolizumab-Monotherapie lag deutlich unter der der Pembrolizumab-Kombination (Pembrolizumab + PF) oder des Standardarms (EXTREME).

Für die verschiedenen PDL1-Kategorien (Gesamtkohorte, CPS ≥ 1 , CPS ≥ 20) sind die ORR der 3 Behandlungsarme in **Abb. 2** dargestellt.

Trotz der niedrigeren Ansprechraten war die Pembrolizumab-Monotherapie dem EXTREME-Regime in Bezug auf das Gesamtüberleben gleichwertig („non-inferior“) [5], in den Kohorten CPS ≥ 20 und CPS ≥ 1 sogar signifikant überlegen [14]. Bemerkenswert ist dies v. a. vor dem Hintergrund, dass die Rate schwerer Nebenwirkungen (Common Toxicity Criteria for Adverse Events, CTCAE; Grad 3–5) bei der Monotherapie (54,7%) im Vergleich zu EXTREME (83,3%) erheblich niedriger war.

Für die Kombinationstherapie (Pembrolizumab + PF) war das Gesamtüberleben in allen 3 Gruppen signifikant besser als im EXTREME-Vergleichsarm. Dies wurde jedoch mit einer vergleichbar hohen Rate schwerer Nebenwirkungen erkauft. Die Hazard Ratios für die beiden experimentellen Arme im Vergleich sind in **Abb. 3** dargestellt.

» Pembrolizumab mit Chemotherapie ergab kein deutlich besseres Langzeitüberleben als Monotherapie

Entgegen den Erwartungen hat die Kombination von Pembrolizumab mit Chemotherapie jedoch nicht zu einer deutlichen Verbesserung der Langzeit-

überlebensrate im Vergleich zur Monotherapie geführt. Nach 24 Monaten lag die Überlebensrate für die Monotherapie bei 27%, nach 36 Monaten bei 19,7%, für Pembrolizumab + PF wurden entsprechend 29,4% und 22,6% erreicht, im EXTREME-Arm 18,8% und 10%. Das Ansprechen auf die Chemotherapie scheint nicht 1:1 in ein immunologisches Ansprechen zu übertragen zu sein.

Nicht gezeigt wurden bisher die Ergebnisse von Patienten mit $CPS < 20 \geq 1$ und $CPS < 1$. Daher ist nicht bekannt, in welcher Weise diese Patientengruppen im Vergleich zu EXTREME einen Vorteil haben. Dadurch wird die Einordnung von Pembrolizumab und Pembrolizumab + PF in die Behandlungsstandards für Patienten in diesen Gruppen erschwert und von Experten sehr kontrovers diskutiert.

In den USA haben diese Ergebnisse bereits zur Zulassung der Pembrolizumab-Monotherapie für Patienten mit $CPS \geq 1$ und von Pembrolizumab + PF für alle Patienten (inkl. $CPS < 1$) durch die Federal Drug Administration (FDA) geführt. In Europa ist das Zulassungsverfahren zum Zeitpunkt der Artikelverfassung noch nicht beendet, es wird aber mit einer ähnlichen Entscheidung gerechnet. Vor dem Hintergrund der deutlich niedrigeren Nebenwirkungsrate der Monotherapie bei „non-inferiority“ bezüglich des Gesamtüberlebens wäre auch eine Entscheidung zugunsten der Monotherapie unabhängig vom CPS vertretbar. Patienten, deren Tumoren unter Pembrolizumab-Monotherapie rasch progredient sind, könnten dann zügig auf eine andere Therapie umgestellt werden.

Dringend benötigt werden somit Studienkonzepte für Patienten nach Progress auf PD1-Antikörper-Therapie. Nach aktueller Datenlage wird nach Versagen der PD1-Therapie stattdessen zunächst vermutlich eine platinhaltige Chemotherapie in Kombination mit Cetuximab [12, 16] oder eine Monotherapie mit einem Taxan, Methotrexat oder Cetuximab zur Verfügung stehen.

J. Doescher · C.-J. Busch · B. Wollenberg · A. Dietz · N. Würdemann · P. Schuler · T. K. Hoffmann · S. Laban

Immuntherapie von Kopf-Hals-Tumoren. Highlights der ASCO-Jahrestagung 2019

Zusammenfassung

Hintergrund. Auf dem Feld der Immuntherapie von Kopf-Hals-Tumoren ist weiterhin eine hohe Studienaktivität zu verzeichnen. Beim diesjährigen Treffen der American Society of Clinical Oncology (ASCO) waren v. a. die Ergebnisse der Keynote-048-Studie zur Erstlinientherapie mit Pembrolizumab ein Highlight.

Material und Methoden. Alle Abstracts und Präsentationen zur Immuntherapie von Kopf-Hals-Tumoren vom ASCO 2019 wurden bezüglich Relevanz beurteilt. Die interessantesten Studien wurden aufgearbeitet.

Ergebnisse. Die Keynote-048-Studie zeigte eine Verbesserung des Gesamtüberlebens mit Pembrolizumab für die Kohorten mit einer messbaren PDL1-Expression („programmed cell death ligand 1“) nach Combined Positive Score (CPS) und für alle Gruppen mit Pembrolizumab + Platin/5-FU (5-Fluorouracil). In der EAGLE-Studie zu Durvalumab ± Tremelimumab in der Zweitli-

nientherapie ließ sich keine Verbesserung der Ansprechraten bzw. des Gesamtüberlebens gegenüber der Standardtherapie nachweisen. Darüber hinaus wurden einige neue immuntherapeutische Therapieansätze und Kombinationen präsentiert.

Schlussfolgerung. Die Ergebnisse der Keynote-048-Studie haben in den USA bereits zu einer Zulassung von Pembrolizumab in der platin sensitiven Erstlinie geführt, und die zu erwartende Zulassung in Europa wird auch hier voraussichtlich die Therapielandschaft nachhaltig verändern. Vor allem werden in Zukunft wirksame Therapien für Patienten mit fehlendem Ansprechen auf eine PD1 („programmed cell death 1“)/PDL1-Inhibition benötigt.

Immunotherapy for head and neck cancer. Highlights of the 2019 ASCO Annual Meeting

Abstract

Background. In the field of immunotherapy of head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC), a high level of study activity can still be observed. The results of the Keynote-048 study on first-line therapy with pembrolizumab were a highlight at this year's meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO).

Materials and methods. All abstracts and presentations on immunotherapy of head and neck tumors presented at ASCO 2019 were evaluated for relevance and the most interesting studies were summarized.

Results. The Keynote-048 study showed an improvement in overall survival with pembrolizumab monotherapy for patients with measurable programmed cell death ligand 1 (PD-L1) expression according to the combined positive score (CPS), and for the whole cohort with the combination of pembrolizumab and platin/5-fluorouracil (FU). The EAGLE study on durvalumab ± tremelimumab

in second-line therapy did not demonstrate any improvement in response rates or overall survival compared to standard therapy. In addition, several new immunotherapeutic approaches and combinations were presented.

Conclusion. The results of the Keynote-048 study have already led to the approval of pembrolizumab in the first line for platinum sensitive HNSCC in the USA and the expected approval in Europe will presumably change the therapeutic landscape in the long term. In the future, effective therapies for patients without a response to programmed cell death 1 (PD-1)/PD-L1 inhibition will be needed.

Keywords

Tumor antibodies · Head and neck neoplasms · Human papilloma viruses · Antineoplastic agents · Squamous cell carcinoma

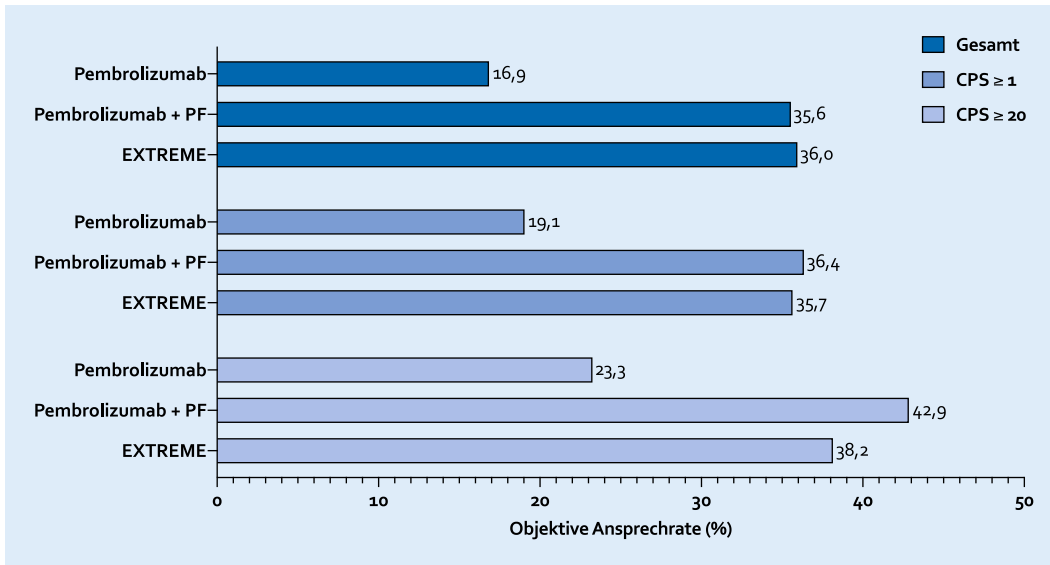


Abb. 2 ◀ Objektive Ansprechrate (ORR) der Studie Keynote-048 [14], je nach PDL1-Expression („programmed cell death ligand 1“). x-Achse objektive Ansprechrate („objective response rate“, ORR) in % für die 3 Behandlungsarme, je nach Combined Positive Score (CPS), P Cis-/Carboplatin, F 5-Fluorouracil

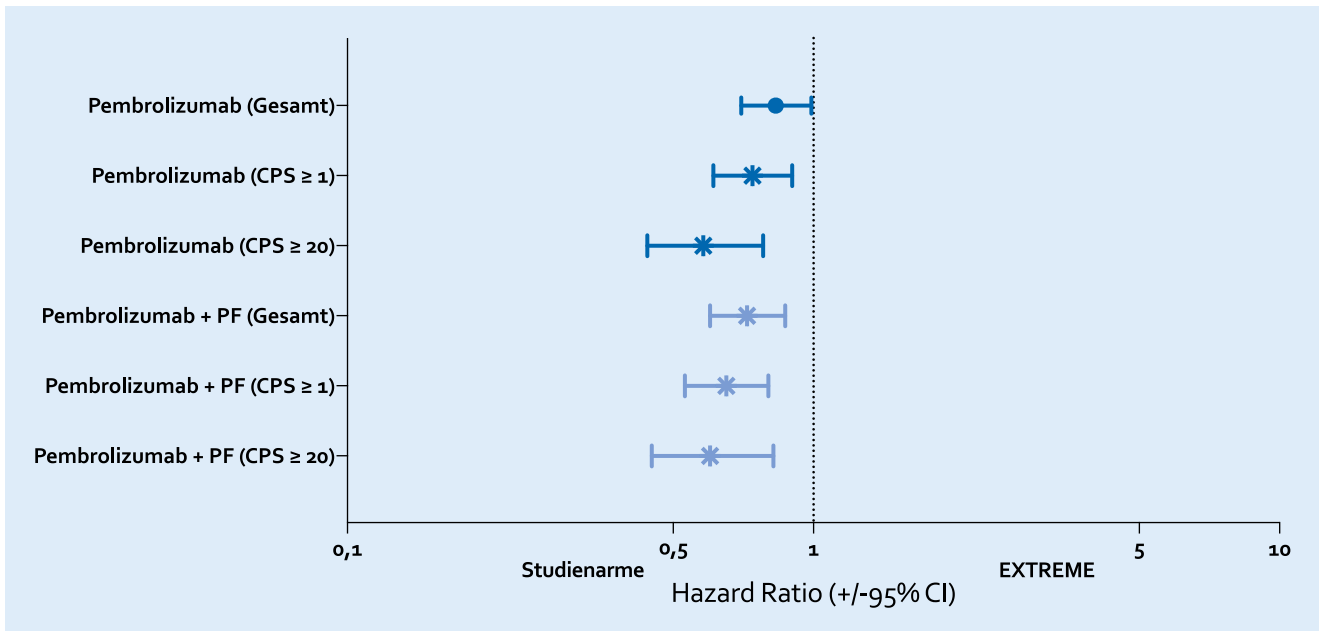


Abb. 3 ▲ Hazard Ratios der Studie Keynote-048 [14]. x-Achse relatives Risiko der Studientherapie für das Gesamtüberleben (Pembrolizumab oder Pembrolizumab + PF) im Verhältnis zum Vergleichsarm (EXTREME). 95%CI 95%-Konfidenzintervall, Stern signifikante Unterschiede des Gesamtüberlebens; P Cis-/Carboplatin, F 5-Fluorouracil, CPS Combined Positive Score, EXTREME EXTREME-Studie

Platinrefraktäre Patienten (R/M-HNSCC)

Für platinrefraktäre R/M-HNSCC sind auf Basis zweier Phase-III-Studien Nivolumab [11] und Pembrolizumab [8] zugelassen, wobei in Europa für Pembrolizumab eine erhöhte PDL1-Expression nachgewiesen werden muss (TPS ≥ 50). Die dritte Studie in diesem Setting war die EAGLE-Studie von Fa. Astra

Zeneca/Medimmune, London, Großbritannien [13]. Die EAGLE-Studie bestand aus 3 Armen: Dem PDL1-Antikörper Durvalumab (D) als Monotherapie (10 mg/kg; 2-wöchentlich, q2w), Durvalumab (20 mg/kg, 4-wöchentlich, q4w) in Kombination mit dem CTLA-4-Antikörper Tremelimumab (T, 1 mg/kg, 4-wöchentlich, q4w) und dem Vergleichsarm mit einer Monotherapie nach Auswahl des

Prüfers (Standard of Care, SOC): Methotrexat, Docetaxel, Cetuximab, 5-FU. Es wurden 736 Patienten 1:1:1 randomisiert. Stratifiziert wurde nach PDL1-Status, VENTANA PD-L1 (SP 263) der Fa. Roche Diagnostics, Basel, Schweiz, <25 % in Tumorzellen vs. ≥25 %, außerdem nach Tumorregion und HPV-Status (Oropharynx HPV+, Oropharynx HPV-, Non-Oropharynx) sowie nach Raucheranamnese (>10 Packyears vs.

Tab. 1 Phase-III-Studienvergleich im platinrefraktären Setting für R/M-HNSC

		Eagle (Durvalumab)	Eagle (Durvalumab, Tremelimumab)	Checkmate-141 (Nivolumab)	Keynote-040 (Pembrolizumab)
ORR (CR + PR, in %)	Prüfmedikament	17,9	18,2	13,3	14,6
	Standard of Care			5,8	10,1
Medianes OS (Monate)	Prüfmedikament	7,6	6,5	7,5	8,4
	Standard of Care	8,3		5,1	6,9
Ein-Jahres-OS (%)	Prüfmedikament	37,0	30,4	36,0	37,0
	Standard of Care	30,5		16,6	26,5

R/M-HNSCC rezidierte/metastasierte Kopf-Hals-Tumoren („head and neck squamous cell carcinoma“), ORR „objective response rate“, objektive Ansprechrates, CR „complete response“, vollständiges Ansprechen, PR „partial response“, partielles Ansprechen, OS „overall survival“, Gesamtüberleben

<10 Packyears). Der primäre Endpunkt war ein besseres Gesamtüberleben der experimentellen Arme im Vergleich zum SOC-Arm.

Die Ansprechrates für D unterschied sich kaum von der Kombination aus D + T oder dem SOC-Arm. Der Endpunkt wurde ebenfalls nicht erreicht. Weder das mediane Gesamtüberleben unter D noch unter der Kombination aus D und T war im Vergleich zu SOC signifikant verlängert. Warum im Gegensatz zu Nivolumab oder Pembrolizumab für D bzw. D + T keine Überlebensverbesserung erreicht wurde, bleibt ungeklärt.

Zum Vergleich mit den Studienergebnissen mit Nivolumab in der Checkmate-141-Studie [11] oder Pembrolizumab in der Keynote-040-Studie [8] dient **Tab. 1**. Während sich weder die Ansprechrates der PD1/PDL1-Checkpointinhibitoren noch das mediane Gesamtüberleben oder das Einjahresüberleben zuungunsten von D unterscheiden, fallen erhebliche Unterschiede bei den Ergebnissen der SOC-Gruppen auf. Diese Unterschiede in den Studien könnten an der Präferenz der Prüfer für verschiedene SOC liegen. In den Studien Checkmate-141 und Keynote-040 war der Unterschied der PD1-Antikörper zu Docetaxel als Monotherapie jeweils am geringsten und nicht signifikant.

Hyperprogression

Als Hyperprogression wird eine beschleunigte Progression unter Therapie mit Immuntherapeutika verstanden. Die Beobachtung schlechter Verläufe unter

Immuncheckpointinhibitoren hat die Frage aufgeworfen, ob eine Patientengruppe existiert, die nicht nur keinen Vorteil von solchen Therapien, sondern sogar eine beschleunigte Verschlechterung der Erkrankung erleben. In einer retrospektiven Studie aus 2017 wurde dies für HNSCC in einer kleinen Kohorte von 34 Patienten evaluiert und für 10/34 (29,4%) Patienten eine Hyperprogression postuliert [15]. Definiert wurde eine Hyperprogression als Verdopplung der Tumorwachstumskinetik („tumor growth kinetics“, TGK), also einer TGK-Rate ($TGK_{\text{post}}/TGK_{\text{prä}} \geq 2$).

» Ist „Hyperprogression“ bei Immuntherapie häufiger als bei konventioneller Chemotherapie?

In 2 Beiträgen wurde diese Frage in größeren Kohorten untersucht [1, 10]. In der ersten, etwas größeren Kohorte [1] wurden 88 Fälle von Patienten, die mit PD1-Antikörpern behandelt wurden, retrospektiv ausgewertet. Methodisch wurde die Hyperprogression wie oben beschrieben definiert. Voraussetzung war, dass mindestens 3 bildgebende Untersuchungen vorlagen: Eine vor der Ausgangsbildgebung, die Ausgangsbildgebung vor Therapiebeginn mit PD1-Antikörpern sowie die erste Evaluation des Ansprechens auf PD1-Antikörper. Bei 7/88 (8,0%) auswertbaren Fällen wurde eine Hyperprogression festgestellt. Die Patienten mit Hyperprogression wiesen eine signifikant jüngere Altersstruktur und ein erhöhtes Verhältnis neutrophili-

er Granulozyten zu Lymphozyten im peripheren Blut auf.

In der zweiten Studie wurden 62 Patienten retrospektiv untersucht [10]. Neben einer TGK-Rate ≥ 2 wurde auch eine rasche klinische Verschlechterung als Hyperprogression gewertet. In dieser Arbeit wurde eine Hyperprogression bei 16/62 (25,8%) Patienten festgestellt. Bei 10/16 Patienten lag eine radiologische Hyperprogression vor. Für die Chemotherapie nach PD1-Progress wurde ein signifikant längeres progressionsfreies Überleben bei Patienten mit Hyperprogression im Vergleich zu Patienten mit frühem Progress (<3 Monate bis Progress), nicht aber zu Patienten mit Progress ≥ 3 Monaten festgestellt.

Die unterschiedlichen Ergebnisse lassen offen, wie häufig eine Hyperprogression tatsächlich vorkommt. Bei allen genannten Studien liegen erhebliche methodische Limitationen vor. Durch die retrospektive Auswertung bestehen mehrere Unschärfen. Eine rückblickende Auswahl von Targetläsionen kann die Auswertung verzerren. Unklar bleibt auch, wie regelmäßig die Bildgebungsintervalle waren. In der Routine wird an vielen Zentren etwas seltener eine Bildgebung durchgeführt als in klinischen Studien. Abweichungen von den Bildgebungsintervallen werden außerhalb von Studien eher geduldet. Somit ist die Bestimmung der TGK durch diese Faktoren beeinträchtigt. Auch die Anzahl vorheriger Therapien kann eine große Rolle spielen. Das größte Manko besteht in fehlenden Vergleichsgruppen von Patienten, die statt einer Immuntherapie mit einer konventionellen Chemotherapie behandelt wurden. Denn Patienten mit raschem Progress auf bestimmte Therapien oder im weit fortgeschrittenen Therapieverlauf nach mehreren durchgeführten Therapielinien gab es schon immer. Sind es unter Immuntherapie tatsächlich mehr? Möglich ist dies, da hochproliferative Tumoren von einer Immuntherapie nur eingedämmt werden können, wenn die Aktivierung des Immunsystems stark ist, während klassische Chemotherapien gerade schnell proliferierende Zellen besonders treffen.

Eine qualitativ hochwertigere Beantwortung der Fragestellung, ob eine

Hyperprogression unter Immuntherapie tatsächlich häufiger als unter Chemotherapie ist, wäre durch (möglichst gepoolte) Auswertung der großen Phase-III-Studien im platinrefraktären Setting (Checkmate-141, Keynote-040, EAGLE) möglich. Allerdings müsste im Vorfeld die TGK vor Studieneinschluss für die im Rahmen der Studienbildung definierten Zielläsionen nachträglich erhoben werden.

Neue Targets/Kombinationen in der palliativen Immuntherapie

Eine der vorgestellten Kombinationen in der palliativen Immuntherapie besteht aus Pembrolizumab und der intratumoralen Injektion von SD-101 [7], einem synthetischen Oligonukleotid, das eine agonistische Wirkung auf den Toll-like-Rezeptor 9 (TLR9) hat und so die Antigenpräsentation durch dendritische Zellen verstärkt. In eine Phase-Ib/II-Studie (NCT02521870) wurden 50 Patienten mit R/M-HNSCC eingeschlossen. Patienten mit einer früheren Anti-PD1/PDL1-Behandlung wurden ausgeschlossen. Erste Ergebnisse beschreiben eine gute Verträglichkeit und eine ORR von 24% für die Gesamtkohorte und 36% für HPV-positive Tumoren. Dies ist mehr als doppelt so hoch wie die ORR der Pembrolizumab-Monotherapie in einem ähnlichen Umfeld in der Keynote-040-Studie (14,6%) beträgt [8].

Eine weitere spannende Kombination besteht aus Cetuximab und dem Anti-ErbB3-Antikörper CDX-3379 [2], der in präklinischen Versuchen die antitumorale Wirkung von Phosphoinositid-3-Kinase (PI3K)-Inhibitoren verstärken konnte [4]. In die präsentierte 2-stufige Studie (NCT03254927) wurden bisher 14 Patienten mit R/M-HPV-HNSCC eingeschlossen. Die Patienten mussten mit Cisplatin, Anti-PD1-Antikörpern und Cetuximab vorbehandelt sein. Hiervon wies ein Patient eine CR zum Zeitpunkt der Datenanalyse auf und 7 weitere Patienten immerhin eine SD. Die ORR von 7% erscheint zunächst ernüchternd, jedoch ist eine „clinical benefit rate“ von 29% vor dem Hintergrund der extrem stark vorbehandelten Kohorte durchaus vielversprechend.

Ein innovatives Konzept wird ab sofort in einer Phase-III-Studie für Patienten mit einem lokoregionären Rezidiv eines HNSCC getestet (NCT03769506) [3]. Bei der Prüfsubstanz handelt es sich um ein Konjugat aus einem photosensiblen Farbstoff und Cetuximab. Der Antikörper wird direkt im Tumor aktiviert, indem nichtthermisches rotes Licht direkt an oder sogar in den Tumor gebracht wird. Ergebnisse einer Phase-IIb-Studie mit einer analogen Substanz wurden ebenfalls auf dem diesjährigen ASCO-Kongress präsentiert. Für 30 in die Studie eingeschlossene Patienten, wovon die meisten mehrfach vorbehandelt waren, wurde eine ORR von 50% bei nur 10% therapieassoziierten schweren Nebenwirkungen beobachtet. Bei immerhin 4 Patienten konnte eine CR und bei 9 Patienten eine PR erzielt werden [6]. In die Studie sollen ungefähr 275 Patienten 2:1 randomisiert werden. Die Kontrollgruppe wird mit einer Monotherapie nach Standard of Care behandelt [3].

Fazit für die Praxis

- In der platinaiven Situation ist die Zulassung von Pembrolizumab als Monotherapie und in Kombination mit Platin/5-FU (5-Fluorouracil) abhängig vom PDL1-Status („programmed cell death ligand 1“) wahrscheinlich.
- Pembrolizumab-Monotherapie führt unabhängig vom PDL1-Status zu mit der EXTREME-Studie vergleichbaren Überlebensergebnissen bei geringerer Toxizität.
- Die Einordnung dieser Studienergebnisse in die bisherigen Behandlungsstandards wird sehr kontrovers diskutiert.
- Die EAGLE-Studie ergab im platinrefraktären Setting im Vergleich mit einer Monochemotherapie keine Verbesserung des Gesamtüberlebens durch Durvalumab oder die Kombination aus Durvalumab/Tremelimumab.
- Optionen für gegen Anti-PD1/PDL1 („programmed cell death 1“) refraktäre Patienten müssen gefunden werden.

— Neue Therapieansätze beinhalten Kombinationen verschiedenster Antikörper.

Korrespondenzadresse



PD Dr. med. S. Laban

Kopf-Hals-Tumorzentrum des Universitätsklinikums Ulm, Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde und Kopf-Hals-Chirurgie, Universitätsklinikum Ulm Frauensteige 12, 87070 Ulm, Deutschland
simon.laban@uniklinik-ulm.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. C.-J. Busch: Reisekosten und Studienunterstützung: Bristol Myers Squibb (BMS). Vortragshonorare: BMS, Merck Serono, Astra Zeneca (AZ), Merck Sharp & Dohme (MSD). B. Wollenberg: Forschungsförderung: AZ. Advisory Boards: MSD, BMS, AZ. A. Dietz: Vortragshonorare/Advisory Boards: Sanofi, MSD, Merck Serono, Astra Zeneca, BMS. P. Schuler: Advisory Boards: BMS, MSD. T.K. Hoffmann: Advisory Board für MSD und BMS. Vortragshonorare: Merck Serono, BMS. S. Laban: Advisory Boards: AZ, MSD. Vortragshonorare: BMS, Merck Serono, MSD. J. Doescher und N. Würdemann geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

1. Alfieri S, Ferrara R, Calareso G et al (2019) Hyperprogressive disease (HPD) in head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) patients treated with immune checkpoint inhibitors (ICI). JCO 37:6029–6029
2. Bauman JE, Saba NF, Wise-Draper TM et al (2019) CDX3379-04: Phase II evaluation of CDX-3379 in combination with cetuximab in patients with advanced head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). JCO 37:6025–6025
3. Biel MA, Gillenwater AM, Cognetti DM et al (2019) A global phase III multicenter, randomized, double-arm, open label trial of ASP-1929 photoimmunotherapy versus physician's choice standard of care for the treatment of patients with locoregional, recurrent head and neck squamous cell carcinoma (rHNSCC). J Clin Oncol 37:TP56094–TP56094
4. Brand TM, Hartmann S, Bholra NE et al (2018) Crosstalk Signaling between HER3 and HPV16 E6 and E7 Mediates Resistance to PI3K Inhibitors in Head and Neck Cancer. Cancer Res 78:2383–2395
5. Burtneß B, Harrington KJ, Greil R et al (2018) LBA8_PRKEYNOTE-048: Phase III study of first-line pembrolizumab (P) for recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma (R/M

- HNSCC). *Ann Oncol*. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy424.045>
6. Cognetti DM, Johnson JM, Curry JM et al (2019) Results of a phase 2a, multicenter, open-label, study of RM-1929 photoimmunotherapy (PIT) in patients with locoregional, recurrent head and neck squamous cell carcinoma (rHNSCC). *JCO* 37:6014–6014
 7. Cohen EEW, Nabell L, Wong DJL et al (2019) Phase 1b/2, open label, multicenter study of intratumoral SD-101 in combination with pembrolizumab in anti-PD-1 treatment naïve patients with recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). *JCO* 37:6039–6039
 8. Cohen EEW, Soulieres D, Le Tourneau C et al (2019) 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
 9. Doscher J, Busch CJ, Schuler PJ et al (2016) Immuntherapie von Kopf-Hals-Tumoren: Quo vadis? [Immunotherapy for HNSCC : Quo vadis? *HNO* 64:700–707
 10. Economopoulou P, Spathas NS, Papaxoinis G et al (2019) Clinical implications of hyperprogression with immune checkpoint inhibitors in patients with head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). *JCO* 37:6034–6034
 11. Ferris RL, Blumenschein GJ, Fayette J et al (2016) Nivolumab for recurrent squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 375:1856–1867
 12. Friesland S, Tsakonas G, Kristensen C et al (2018) Randomised phase II study with cetuximab in combination with 5-FU and cisplatin or carboplatin versus cetuximab in combination with paclitaxel and carboplatin for treatment of patients with relapsed or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (CETMET trial). *JCO* 36:6032–6032
 13. Licitra LF, Haddad RI, Even C et al (2019) EAGLE: A phase 3, randomized, open-label study of durvalumab (D) with or without tremelimumab (T) in patients (pts) with recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma (R/M HNSCC). *JCO* 37:6012–6012
 14. Rischin D, Harrington KJ, Greil R et al (2019) Protocol-specified final analysis of the phase 3 KEYNOTE-048 trial of pembrolizumab (pembro) as first-line therapy for recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma (R/M HNSCC). *JCO* 37:6000–6000
 15. Saada-Bouzid E, Defaucheux C, Karabajakian A et al (2017) Hyperprogression during anti-PD-1/PD-L1 therapy in patients with recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma. *Ann Oncol* 28:1605–1611
 16. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F et al (2008) Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med* 359:1116–1127
 17. Vermorken JB, Peyrade F, Krauss J et al (2014) Cisplatin, 5-fluorouracil, and cetuximab (PFE) with or without cilengitide in recurrent/metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: results of the randomized phase I/II ADVANTAGE trial (phase II part). *Ann Oncol* 25:682–688
 18. Vermorken JB, Stohlmacher-Williams J, Davidenko I et al (2013) Cisplatin and fluorouracil with or without panitumumab in patients with recurrent or metastatic squamous-cell carcinoma of the head and neck (SPECTRUM): an open-label phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol* 14:697–710