

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

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

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

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

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

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

Highlights der ASCO Jahrestagung 2018 zur Immuntherapie von Kopf-Hals-Tumoren

Bei der Jahrestagung 2018 der American Society of Clinical Oncology (ASCO) stand die Immuntherapie erneut im Mittelpunkt der Aufmerksamkeit. Zwar blieben für die Behandlung von Kopf-Hals-Tumoren in diesem Jahr unmittelbar praxisverändernde Ergebnisse von Phase-III-Studien aus, doch gab es viele innovative und erwähnenswerte Ansätze.

Neoadjuvante Immuntherapie

Bereits im vergangenen Jahr wurden erste Ergebnisse zum neoadjuvanten Einsatz von Antikörpern gegen „programmed cell death 1“ (PD-1) präsentiert [23]. Dieser Trend setzte sich auch im aktuellen Jahr fort. In **Abb. 1** ist eine grafische Übersicht der 3 im Folgenden beschriebenen Studien zur neoadjuvanten Immuntherapie bei Kopf-Hals-Karzinomen dargestellt.

OX40-Agonisten

Bell et al. präsentierten Ergebnisse einer neoadjuvanten Phase-Ib-Studie mit dem agonistischen OX40-Antikörper MEDI6469 (ClinicalTrials.gov-Identifizier: NCT02274155; [2]). OX40 ist ein Immun-Checkpoint-Molekül, das durch

kostimulatorische Signale antigenspezifische T-Zellen aktivieren kann.

Patienten mit resektablem Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs („head and neck squamous cell carcinoma“, HNSCC) in den Stadien II–IVa (Version 7, AJCC) erhielten an den Tagen 0 (Montag), 2 (Mittwoch) und 4 (Freitag) je eine i.v.-Dosis von MEDI6469 (0,4 mg/kg) vor geplanter Chirurgie. Die Endpunkte waren Sicherheit und Durchführbarkeit dieser neoadjuvanten Immuntherapie (Verzögerung der geplanten Chirurgie, medikamentenassoziierte unerwünschte Ereignisse und chirurgische Komplikationen).

Nach 3-maliger MEDI6469-Applikation wurden stufenweise 3 unterschiedliche Zeitpunkte für die chirurgische Resektion evaluiert: Tag 7 (Montag), Tag 11 (Freitag) und Tag 18 (Freitag). Begleitend wurde ein umfassendes Immun-Monitoring-Programm durchgeführt, um explorativ die Effekte der Immuntherapie im Vergleich zum prätherapeutischen Status („baseline“) zu erfassen. Es wurden tumorinfiltrierende Lymphozyten (TIL) bei Baseline mithilfe der Immunfluoreszenz mit dem chirurgischen Resektat verglichen. Tumorinfiltrierende Lymphozyten und peripheres Blut wurden im Verlauf der Therapie zytometrisch sowie durch

RNA- und T-Zell-Rezeptor-Sequenzierung untersucht.

» Bei 4 der 17 Patienten kam es nach MEDI6469-Applikation zur Steigerung antigenspezifischer T-Zellen

In die Studie aufgenommen wurden 17 Patienten (Humane-Papillomaviren[HPV]-Status: HPV+ $n=6$; HPV- $n=11$). Die Immuntherapie verzögerte die geplante Chirurgie nicht. Schwere medikamentenassoziierte unerwünschte Ereignisse („common toxicity criteria for adverse events“ [CTCAE], Grade III–IV) traten nicht auf. Höhergradige chirurgische Komplikationen traten bei 5 von 17 Patienten auf (Clavien-Dindo-Klassifikation > Grad III [4, 8]). Diese relativ hohe chirurgische Komplikationsrate wurde in der Präsentation nicht näher kommentiert. Bei einem medianen Follow-up von 24 Monaten nach Chirurgie waren 5 Rezidive aufgetreten (Lokalrezidive: $n=1$, Fernmetastasen: $n=4$). Ein Patient verstarb an einem Rezidiv, das 3 Monate nach Ende der adjuvanten Therapie auftrat. Phänotypische Veränderungen wurden durchflusszytometrisch insbesondere

















Neoadjuvante Therapieansätze		
Phase Ib	Phase II	
Bell et al. [2]  MEDI6469 (OX ₄ -AK)  HNSCC-Stadien II-IVa  3-armig Operation an Tag 7, Tag 11 oder Tag 18  Sicherheit & Durchführbarkeit	Wise-Draper et al. [21]  Pembrolizumab (PD-1-AK)  HNSCC-Stadien III/IVa p16-  1-armig Risikoadapt. Adjuvans  Pathologisches Ansprechen	Ottensmeier et al. [13]  AMG319 (PI3K δ -Inhibitor)  resektables HNSCC Behandlungsnaiv  2-armig verblindet vs. Placebo  Veränderung im Immuninfiltrat
 Prüfsubstanz  Einschlusskriterien  Studiendesign  Endpunkte		

Abb. 1 ▲ Gegenüberstellung der Eckpunkte der 3 Studien zur neoadjuvanten Immuntherapie von Bell et al. [2], Ottensmeier et al. [16] und Wise-Draper et al. [24]. AK Antikörper, PI3K δ -Isoform der Phosphoinositol-3-Kinase, PD-1 „programmed cell death 1 protein“

in den TIL nachgewiesen. Bei 4 der 17 Patienten kam es zu einer Steigerung der Anzahl antigenspezifischer T-Zellen (CD8+CD39+CD103+). Keiner dieser Patienten erlitt ein Rezidiv. Die maximale Aktivierung dieser T-Zellen trat 14 Tage nach MEDI6469-Gabe ein. Im Gegensatz zum neoadjuvanten Einsatz des PD-1-Antikörpers Pembrolizumab [23] kam es jedoch nicht zu klinisch pathologischem Ansprechen.

Pembrolizumab

In einer weiteren, aktuell noch rekrutierenden, neoadjuvanten Phase-II-Studie wird eine Dosis Pembrolizumab (200 mg) eine bis 3 Wochen vor geplanter Chirurgie appliziert (ClinicalTrials.gov-Identifizier: NCT02296684; [24]). Zu einer adjuvanten Radiochemotherapie mit 60–66 Gy und Cisplatin, 40 mg/m²KOF wöchentlich, erhalten Patienten mit Hochrisikokonstellation (T3/T4, ≥ 2 befallene Lymphknoten) 6 Dosen Pembrolizumab in 3-wöchigem Abstand. Berichtet wurde über 28 von 80 geplanten Patienten. Während der Sicherheitsphase zu Beginn traten keine dosislimitierenden Toxizitäten auf. Neun der ersten 19 Patienten zeigten ein pathologisches Ansprechen, das als „Tu-

moreffekt > 10 %“ definiert war, wobei 6 dieser 19 Patienten einen Tumoreffekt > 70 % aufwiesen. Es wurde auch ein vollständiges Ansprechen („complete response“, CR) registriert.

Trotz nicht ganz kongruenter Definition des Tumoreffekts sind diese vorläufigen Ergebnisse vergleichbar mit den im letzten Jahr präsentierten Daten von Uppaluri et al. [23]. In beiden Studien konnten ein pathologisch nachvollziehbares Tumoransprechen bei ca. 40 % der Patienten und sogar vereinzelt CR registriert werden. Ebenfalls berichteten beide Gruppen von einer höheren Ansprechrate bei „Programmed-death-receptor-ligand-1“ (PD-L1)-positiven Patienten.

Aufgrund der komplementären Wirkmechanismen von OX40-Stimulation (Stimulation antigenspezifischer aktivierter Zellen) und der Inhibition von PD-1 (Reduktion immunsuppressiver Einflüsse) könnte auch eine Kombination dieser Ansätze sinnvoll sein.

PI3K δ -Inhibitor AMG319

Ein weiterer interessanter neoadjuvanter Therapieansatz wurde von Ottensmeier et al. aus Southampton präsentiert [16]. In einer doppelblinden, 2:1-randomisierten Phase-II-Studie wurden Patienten

mit resektablen Tumoren in Mundhöhle, Oro-, Hypopharynx und Larynx mit dem PI3K δ -Inhibitor AMG319 oder Placebo behandelt (ClinicalTrials.gov-Identifizier: NCT02540928). Die orale Einnahme erfolgte in einer Dosierung von 300 mg ($n=8$) oder 400 mg ($n=22$) einmal täglich für 20 bis 29 Tage. Die δ -Isoform der Phosphoinositol-3-Kinase (PI3K δ) ist an der B-Zell-Reifung beteiligt und hat zusätzlich Effekte auf regulatorische T-Zellen, was zu einer Reduktion der tumorspezifischen Immunsuppression führen könnte [1]. Daten von 30 bisher behandelten Patienten wurden verblindet präsentiert. Bei 11 der 30 Patienten konnten <80 % der geplanten Dosis appliziert werden. Es kam zu relevanten kutanen und gastrointestinalen Toxizitäten, beginnend an den Tagen 8 bis 11, die bei 12 der 30 Patienten zum Abbruch der Studienteilnahme führten. Die Studie wurde aufgrund der Toxizitätsfälle vorzeitig geschlossen. Bei 25 bezüglich der Effektivität evaluierbaren Patienten wurden eine pathologische CR und 2 „partial responses“ (PR) beobachtet. Eine Änderung des Behandlungsschemas oder der Dosierung für eine Neuauflage der Studie wird aktuell evaluiert.

Palliative Immuntherapie

Während der Erstellung dieses Beitrags wurde in einer Pressemitteilung von Merck Sharp & Dohme angekündigt, dass in der Phase-III-Studie Keynote-048 (ClinicalTrials.gov-Identifizier: NCT02358031) die Monotherapie mit Pembrolizumab für Patienten mit deutlicher PD-L1-Expression („combined positive score“ > 20) im Vergleich zur Standardtherapie (Cisplatin, 5-Fluoruracil, Cetuximab; EXTREME-Protokoll) in der palliativen Erstlinientherapie (platin-naiv oder Progress > 6 Monate nach kurativer platinhaltiger Therapie) zum verlängerten Überleben geführt hat. Die Präsentation dieser Daten erfolgte beim Kongress der European Society of Medical Oncology detailliert [3]. Pembrolizumab Monotherapie ist in der Gruppe mit CPS 20 und CPS 1 dem EXTREME Schema bezüglich des Gesamtüberlebens signifikant überlegen. Die Kombination aus Pembrolizumab und Chemothera-

pie führte im Vergleich mit EXTREME ebenfalls zu einem signifikant besseren Gesamtüberleben.

Ältere Patienten

Eine primär nicht-geplante Subgruppenanalyse bezüglich des Outcomes älterer Patienten (≥ 65 Jahre), die in der Phase-III-Zulassungsstudie Checkmate-141 (Study ID Number: CA209-141; [9]) nach Versagen einer platinhaltigen Therapie mit dem PD-1-Antikörper Nivolumab behandelt wurden, zeigte weitgehend vergleichbare Ergebnisse bei Patienten im Alter von < 65 und ≥ 65 Jahren [19]. In beiden Subgruppen lag eine ähnliche Verteilung der Patientencharakteristika vor. Die Ansprechraten waren in beiden Altersgruppen in der Nivolumabgruppe besser als in der Standardgruppe. Ein- und Zweijahresgesamtüberleben waren in beiden Gruppen besser als nach Standardchemotherapie (Docetaxel, Methotrexat, Cetuximab). Das relative Risiko („hazard ratio“, HR) betrug für Patienten < 65 Jahre 0,63 (95 %-Konfidenzintervall [95 %-KI] 0,47–0,84) und für Patienten ≥ 65 Jahre 0,75 (95 %-KI: 0,51–1,12). Das 95 %-KI bei den älteren Patienten schloss somit die 1 ein und zeigt keine zweifelsfreie Überlegenheit der Immuntherapie. In Anbetracht der besseren Lebensqualitätsergebnisse unter Nivolumabtherapie im Vergleich zur Standardchemotherapie ist dies aber dennoch ein wichtiges Resultat.

» Das Immunsystem scheint trotz höheren Alters auf die Therapie mit PD-1-Antikörpern zu reagieren

Dieses Ergebnis ist vor dem Hintergrund einer kürzlich veröffentlichten Auswertung von > 500 Melanompatienten, die mit PD-1-Antikörpern behandelt wurden, interessant [14]. Die Autoren fanden für ältere Patienten eine höhere Wahrscheinlichkeit, auf die Therapie anzusprechen, als bei jüngeren Patienten. In dieser Arbeit wurde das Alterslimit allerdings bei 60 Jahren gesetzt. Ältere Patienten sind in den meisten Studien unterreprä-

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

Highlights der ASCO Jahrestagung 2018 zur Immuntherapie von Kopf-Hals-Tumoren

Zusammenfassung

Hintergrund. In der Kopf-Hals-Onkologie gewinnen immuntherapeutische Konzepte an Bedeutung und wurden bei dem diesjährigen amerikanischen Krebskongress in relevanter Anzahl präsentiert.

Ziel der Arbeit. In dieser Arbeit sollen die interessantesten Studien und Studienergebnisse der Immuntherapie von Kopf-Hals-Tumoren zusammengefasst werden.

Material und Methoden. Alle ASCO Abstracts und Präsentationen zur Immuntherapie von Kopf-Halstumoren wurden beurteilt und die interessantesten Studien aufgearbeitet.

Ergebnisse. Auch wenn unmittelbar praxisverändernde Ergebnisse großer Phase-III-Studien ausblieben, wurden einige nennenswerte Ansätze und neue Erkenntnisse für die Immuntherapie von Kopf-

Hals-Tumoren präsentiert. Neoadjuvante Immuntherapiestudien, Ergebnisse zur Immuntherapie im Alter, zum prognostischen Einfluss immunvermittelter Nebenwirkungen und neue Immuntherapiekombinationen werden hier zusammengefasst.

Schlussfolgerung. Die Rolle der Immuntherapie erreicht in der Behandlung von Kopf-Hals-Tumoren einen zunehmenden Stellenwert. Viele wegweisende Studien befinden sich derzeit in der Durchführung, Auswertung oder Planung.

Immunotherapy highlights of the ASCO annual meeting 2018 for head and neck cancers

Abstract

Background. Immunotherapeutic strategies are becoming increasingly more important for head and neck cancer and numerous clinical trials were presented at the annual meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2018.

Objective. In this review the most interesting clinical trials and trial results for immunotherapy of head and neck cancer are summarized.

Material and methods. All abstracts and presentations on immunotherapy of head and neck cancer at the annual meeting of the ASCO 2018 were screened to select the most interesting trials for a more detailed analysis.

Results. For head and neck cancer, practice changing phase III trial results were missing, but several noteworthy new strategies

and trial results for immunotherapy were presented. Neoadjuvant immunotherapy trials, results concerning immunotherapy in old age, prognostic implications of immune-mediated adverse events and new immunotherapy combinations are summarized in this article.

Conclusion. The role of immunotherapy for the treatment of head and neck cancer is markedly increasing. Many pioneering trials are currently ongoing, in the phase of data analysis or in planning.

sentiert, spielen aber in der klinischen Routine eine große Rolle. Bei Kopf-Hals-Tumoren ist zwar keine deutlich höhere Ansprechrate bei älteren Patienten festgestellt worden, aber das Immunsystem scheint trotz fortgeschrittenen Alters auf die Therapie mit PD-1-Antikörpern zu reagieren. In Anbetracht des günstigeren Nebenwirkungsprofils als bei konventio-

neller Chemotherapie ist dies positiv zu bewerten.

Studien, die insbesondere die Therapie bei älteren Patienten untersuchen, wären zur besseren Einordnung dieser Ergebnisse sinnvoll. Aktuell rekrutiert in Deutschland ELDORANDO (ClinicalTrials.gov-Identifizier: NCT03193931). Hier werden in der ältere oder gebrech-

Tab. 1 Einfluss immunvermittelter Nebenwirkungen auf das Patienten-Outcome

	irAE	Keine irAE	p
Patienten (n)	49	65	–
PD-L1+	26/49 (53,1%)	32/65 (49,2%)	0,76
ORR	15/49 (30,6%)	8/65 (12,3%)	0,02
PFS (Median)	6,9 Monate	2,1 Monate	0,0004
OS (Median)	12,5 Monate	6,8 Monate	0,0007

irAE immunvermittelte „adverse events“, ORR „objective response rate“, OS „overall survival“, PD-L1 „programmed death receptor ligand 1“, PFS „progression-free survival“

liche („frail“) Patienten (ECOG 0–2) mit rezidiviertem oder metastasiertem HNSCC, die kein Platin erhalten können, randomisiert entweder Pembrolizumab (200 mg alle 3 Wochen [i.v. q3w]) oder Methotrexat (40 mg/m²KOF i.v. qw) als Monotherapie erhalten.

„Quality of life“ in der Keynote-040

Von der Phase-III-Studie Keynote-040 (Sponsor Protocol Number: MK-3475-040), die vom Aufbau analog zur Checkmate-141 ist, wurden explorative Datenauswertungen zur Lebensqualität präsentiert („quality of life“, QoL; [7]). In der Hauptstudie wurde der primäre Endpunkt zwar verfehlt, die Überlebensraten nach einem Jahr waren im experimentellen Teil mit Pembrolizumab jedoch vergleichbar gut wie mit Nivolumab, während die Standardgruppe in der Keynote-040 deutlich besser abschnitt als in der Checkmate-141. Nun wurden die Ergebnisse der Lebensqualitätsanalyse der validierten und standardisierten Fragebogen QLQ30 (Quality of Life Questionnaire mit 30 items) und QLQ-H&N35 (Quality of Life Questionnaire für Head & Neck Cancer mit 35 items) der European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) demonstriert.

Verglichen wurden die Mittelwerte der Fragebogen vor Therapiebeginn mit den Symptom-Scores in Woche 15 sowie die Veränderungen der Scores mithilfe von „least squares mean“ (LSM). Die Mittelwerte der Scores bei Baseline und in Woche 15 waren in beiden Gruppen vergleichbar. Die Veränderung der Scores zeigte jedoch für Pembrolizumab eine bessere Symptomkontrolle (LSM = 0,4) als in Standardgruppe (LSM = –5,9). Am niedrigsten war der LSM für Doceta-

xel (LSM = –9,7). Somit hat Docetaxel sowohl die größte Effektivität der 3 Standardchemotherapien als auch die höchste therapieassoziierte Morbidität. Die Lebensqualitätsergebnisse der Checkmate-141 wurden in der Zwischenzeit bereits detailliert publiziert [12]. Zusammenfassend konnte also sowohl mit Pembrolizumab als auch mit Nivolumab eine Stabilisierung der Lebensqualität im Gegensatz zu einer Verschlechterung mit konventioneller Chemotherapie erreicht werden.

Positiver Einfluss autoimmuner Nebenwirkungen?

Im Jahr 2017 wurde von Schadendorf et al. eine retrospektive Auswertung von 329 Melanompatienten der Checkmate-067 und Checkmate-069 publiziert [21]. Patienten, die wegen schwerer autoimmuner Nebenwirkungen (≥ 3 ; „adverse events“, AE) die Therapie mit Nivolumab und Ipilimumab abbrechen mussten, hatten keinen prognostischen Nachteil im Vergleich zu Patienten, deren Therapie nicht abgebrochen werden musste. Basierend auf dieser Beobachtung wurde eine ähnliche Analyse für Patienten durchgeführt, die PD-1-Antikörper nach Progress auf platinhaltige Chemotherapie erhielten und die Behandlung aufgrund von AE abbrechen mussten [10].

Foster et al. konnten Daten von 117 HNSCC-Patienten auswerten. Bei 49 Patienten traten 59 immunvermittelte AE auf. Schwere AE (≥ 3) wurden bei lediglich 5 Patienten registriert. Die Ergebnisse bezüglich der objektivierbaren Ansprechrate („objective response rate“, ORR), des progressionsfreien Überlebens („progression-free survival“, PFS) und des Gesamtüberlebens („overall survival“, OS) sind in **Tab. 1** aufgeführt.

In einer multivariaten Analyse konnten immunvermittelte AE als unabhängiger Faktor für eine bessere ORR sowie ein besseres PFS und OS identifiziert werden.

» Adäquat behandelte Patienten mit autoimmunen AE könnten trotz Therapieabbruch prognostisch profitieren

Zusammenfassend können autoimmunne Nebenwirkungen lebensbedrohliche Ausmaße annehmen und müssen frühzeitig erkannt und behandelt werden. Werden sie aber adäquat behandelt, könnten Patienten trotz Therapieabbruch von einer Immuntherapie profitieren.

Besseres Ansprechen auf Chemotherapie nach erfolgloser Immuntherapie?

Eine weitere retrospektive Arbeit beschäftigt sich mit der Frage, ob Patienten, die einen Progress auf Immun-Checkpoint-Modulation (ICM) erleiden, bei der nachfolgenden Chemotherapie besser ansprechen [20]. Diese Vermutung liegt nahe, da in vielen Immuntherapiestudien das PFS meist nicht durch die Immuntherapie verbessert werden kann, aber das OS. Patienten, die zwischen September 2014 und Januar 2018 an einem der 4 teilnehmenden französischen Zentren eine palliative Therapie mit ICM (Anti-PD-1, Anti-PD-L1, Anti-CTLA-4, Anti-KIR) und nach Progress eine weitere Chemotherapie erhielten, konnten in die Studie aufgenommen werden, falls Daten über das Therapieansprechen vorlagen. Von 232 Patienten erfüllten 82 diese Kriterien. Der Endpunkt war die ORR. Als nachfolgende Chemotherapie erhielten 56% eine taxanbasierte, 37% eine platinbasierte Therapie und 7% Methotrexat. Etwa die Hälfte der Patienten erhielt eine Kombinationstherapie mit Cetuximab und Taxan oder Platin. Im Median hatten die Patienten 2 palliative Vortherapien absolviert (Spannweite: 1 bis 6). Drei Patienten erreichten eine CR, 22 eine PR. Die ORR betrug somit 30%. Diese Ansprechrate ist für Patienten mit

mehreren Vortherapien hoch. Allerdings gab es keine adäquate Vergleichsgruppe.

Neue Targets/Kombinationen in der palliativen Immuntherapie

Indolamin-2,3-Dioxygenase: Schnee von gestern?

Im Jahr 2017 war Indolamin-2,3-Dioxygenase (IDO-1), ein Enzym, das Tryptophan in N-Formylkynurenin metabolisiert, als neues Target in aller Munde. Auf Basis der Ergebnisse von Phase-I/II-Studien mit dem IDO-Inhibitor Epcadostat bei verschiedenen Tumoren in Kombination mit Pembrolizumab [11] oder Nivolumab [17] wurden zahlreiche Phase-III-Studien mit der Kombination Epcadostat + PD-1-Antikörper für sämtliche große Indikationen aufgelegt. Neben Epcadostat befanden sich weitere IDO-Inhibitoren in Entwicklung. Die Ansprechraten in Phase I/II waren vielversprechend, die Kombination aus translationaler Sicht sinnvoll, das Nebenwirkungsprofil vorteilhaft und die Erwartungen entsprechend groß. Auch bezüglich Kopf-Hals-Tumoren wurden Studien für die palliative Erstlinie mit dem EXTREME-Protokoll als Standardgruppe aufgelegt [5, 6], obwohl sich in dieser Situation 3 große Phase-III-Studien in der Durchführung befinden, deren Ergebnisse bis heute noch nicht im Detail vorliegen. Kurz nach Beginn der ersten dieser Epcadostatstudien wurden die IDO-Programme aller großen Firmen gestoppt, da in einer Phase-III-Studie der Kombination von Epcadostat mit Pembrolizumab bei metastasierten Melanomen weder eine bessere Ansprechraten noch auf Basis einer Zwischenanalyse ein signifikant besseres OS oder PFS zu erwarten war [15]. In diesem Fall hat es sich nicht ausgezahlt, das Studienprogramm der Phase III so frühzeitig auszurollen. Die detaillierte Studienauswertung zur Klärung der Frage, warum die Kombination die hohen Erwartungen nicht erfüllen konnte, könnte dennoch wertvolle Einblicke in die Immunologie maligner Tumoren geben.

Vorinostat + Pembrolizumab

Ergebnisse einer weiteren Phase-I/II-Studie mit einer Kombination aus dem Histon-Deacetylase(HDAC)-Inhibitor Vorinostat und Pembrolizumab wurden ebenfalls präsentiert [18]. Vorinostat führt durch Hemmung von HDAC zu einer verstärkten Acetylierung von Lysinresten an Histonen und Proteinen und somit zu einer unspezifischen epigenetischen Modifikation. In den USA ist Vorinostat zur Behandlung von T-Zell-Lymphomen zugelassen. An dieser Studie nahmen Patienten mit progredientem, inoperablem HNSCC ($n=25$) oder Speicheldrüsenmalignomen ($n=25$) teil, die bisher keine ICM erhalten hatten. Das Vorhandensein kontrollierter Hirnmetastasen war zugelassen. Vorinostat wurde in einer Dosierung von 400 mg täglich für 5 Tage gegeben, gefolgt von 2 Tagen Einnahmepause, Pembrolizumab wie üblich in einer Dosierung von 200 mg alle 3 Wochen i.v.

» Bei den 25 HNSCC-Patienten erlangten als bestes Ansprechen 8 eine PR

Die Rate schwerer unerwünschter Arzneimittelwirkungen betrug 18/50 (36%) Patienten. Drei Patienten verstarben während der Therapie (ein Myokardinfarkt, eine Aspirationspneumonie, eine immunvermittelte Pneumonitis). Bei den HNSCC-Patienten erlangten als bestes Ansprechen 8/25 eine PR, bei den Speicheldrüsenmalignomen 4/25 eine PR. Ob diese Kombination Zukunft hat, werden Nachfolgestudien zeigen müssen.

Talimogene laherparepvec (T-Vec) + Pembrolizumab

Zu dem genetisch veränderten onkolytischen Herpes-simplex-Virus Talimogene laherparepvec (T-Vec) in Kombination mit Pembrolizumab wurden Daten einer Phase-Ib-Studie (Masterkey-232) für HNSCC-Patienten präsentiert [13]. T-Vec wurde intratumoral alle 3 Wochen injiziert. Zusätzlich wurde Pembrolizumab systemisch in Standarddosie-

rung appliziert. Insgesamt wurden 36 Patienten behandelt. Dosislimitierende Toxizitäten traten nicht ein. Es wurden keine CR erreicht, aber bei 6 der 36 Patienten (16,7%) eine PR. Somit liegt die ORR im Rahmen der Erwartungen für eine Pembrolizumabmonotherapie [22]. Die geplante Phase-III-Studie der Kombinationstherapie wurde vor Kurzem gestoppt. In den nächsten Jahren werden die Ergebnisse der Phase-III-Studie beim malignen Melanom weitere Erkenntnisse zu dieser Kombination erbringen.

Fazit für die Praxis

- Immuntherapien können auch bei älteren Patienten angewendet werden.
- Patienten mit autoimmunen Nebenwirkungen könnten trotz Therapieabbruch prognostisch profitieren, wenn die Toxizitäten adäquat behandelt werden.
- Die Immuntherapie mithilfe von Checkpoint-Inhibitoren könnte die Effektivität einer nachgeschalteten Chemotherapie verbessern, auch wenn kein primäres Ansprechen auf die Immuntherapie verzeichnet wurde.
- Neoadjuvante Immuntherapiekonzepte werden weiterverfolgt.
- Praxisändernde Ergebnisse wurden in diesem Jahr auf der Jahrestagung der ASCO nicht präsentiert.

Korrespondenzadresse

PD Dr. med. S. Laban

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

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. S. Laban: Advisory Boards: AstraZeneca (AZ), Merck Sharp & Dohme (MSD). Vortragshonorare: Bristol-Myers Squibb (BMS), Merck Serono, MSD. C.-J. Busch: Reisekosten und Studienunterstützung: BMS. Vortragshonorare: BMS, Merck Serono, AZ. B. Wollenberg: Forschungsförderung: AZ. Advisory Boards: MSD, BMS, AZ. A. Dietz: Vortragshonorare Advisory Boards: Sanofi, MSD, Merck Serono, AstraZeneca, BMS. P.J. Schuler: Advisory Board für BMS. T.K. Hoffmann: Advisory Board für MSD. Vortragshonorare:

Merck Serono, BMS, J. Doescher und N. Würdemann geben an, dass kein Interessenskonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Ali K, Soond DR, Pineiro R et al (2014) Inactivation of PI(3)K p110delta breaks regulatory T-cell-mediated immune tolerance to cancer. *Nature* 510:407–411
2. Bell RB, Duhon R, Leidner RS et al (2018) Neoadjuvant anti-OX40 (MEDI6469) prior to surgery in head and neck squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol* 36:6011–6011
3. Burtneß B et al (2018) Abstract LBA8_PR 'First-line pembrolizumab for recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma (R/M HNSCC): interim results from the phase 3 KEYNOTE-048 study'. *Ann Oncol* 29:Supplement
4. Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML et al (2009) The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg* 250(2):187–196
5. Cohen EEW, Mehra R, Psyrri A et al (2018) ECHO-310: A phase 3, randomized trial of epacadostat + nivolumab + chemo vs EXTREME as first-line treatment of recurrent/metastatic SCCHN. *J Clin Oncol* 36:TPS6092–TPS6092
6. Cohen EEW, Rischin D, Pfister DG et al (2018) A phase 3, randomized, open-label study of epacadostat plus pembrolizumab, pembrolizumab monotherapy, and the EXTREME regimen as first-line treatment for recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma (R/M SCCHN): ECHO-304/KEYNOTE-669. *J Clin Oncol* 36:TPS6090
7. Cohen EEW, Soulieres D, Tourneau CL et al (2018) Health-related quality of life (HRQoL) of pembrolizumab (pembro) vs standard of care (SOC) for recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma (R/M HNSCC) in KEYNOTE-040. *J Clin Oncol* 36:6013–6013
8. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2004; 240(2):205–213.
9. Ferris RL, Blumenschein GJ, Fayette J et al (2016) Nivolumab for recurrent squamous-cell carcinoma of the head and neck. *New Engl J Med* 375:1856–1867
10. Foster CC, Kochanny S, Khattri A et al (2018) Association of immune-related adverse events (irAEs) with improved response, progression-free survival, and overall survival for patients with metastatic head and neck cancer receiving anti-PD-1 therapy. *J Clin Oncol* 36:6014–6014
11. Hamid O, Bauer TM, Spira AI et al (2017) Epacadostat plus pembrolizumab in patients with SCCHN: Preliminary phase I/II results from ECHO-202/KEYNOTE-037. *J Clin Oncol* 35:6010–6010
12. Harrington KJ, Ferris RL, Blumenschein G Jr. et al (2017) Nivolumab versus standard, single-agent therapy of investigator's choice in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (CheckMate 141): health-related quality-of-life results from a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 18:1104–1115
13. Harrington KJ, Kong AH, Mach N et al (2018) Safety and preliminary efficacy of talimogene laherparepvec (T-VEC) in combination (combo) with pembrolizumab (Pembro) in patients (pts) with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (R/M HNSCC): A multicenter, phase 1b study (MASTERKEY-232). *J Clin Oncol* 36:6036–6036
14. Kugel CH 3rd, Douglass SM, Webster MR et al (2018) Age correlates with response to anti-PD1, reflecting age-related differences in intratumoral effector and regulatory T-cell populations. *Clin Cancer Res.* <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-18-1116>
15. Long GV, Dummer R, Hamid O et al (2018) Epacadostat (E) plus pembrolizumab (P) versus pembrolizumab alone in patients (pts) with unresectable or metastatic melanoma: Results of the phase 3 ECHO-301/KEYNOTE-252 study. *J Clin Oncol* 36:108–108
16. Ottensmeier CH, Jones T, Sacco JJ et al (2018) A randomised, double-blind, placebo-controlled phase IIa trial of AMG319 given orally as neoadjuvant therapy in patients with human papillomavirus (HPV) positive and negative head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). *J Clin Oncol* 36:6068–6068
17. Perez RP, Riese MJ, Lewis KD et al (2017) Epacadostat plus nivolumab in patients with advanced solid tumors: Preliminary phase I/II results of ECHO-204. *J Clin Oncol* 35:3003–3003
18. Rodriguez CP, Wu V, Voutsinas JM et al (2018) Phase I/II trial of pembrolizumab (P) and vorinostat (V) in recurrent metastatic head and neck squamous cell carcinomas (HN) and salivary gland cancer (SGC). *J Clin Oncol* 36:6025–6025
19. Saba NF, Blumenschein GR, Guigay J et al (2018) Nivolumab (nivo) vs investigator's choice (IC) in patients (pts) with recurrent or metastatic (R/M) squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN): Analysis of CheckMate 141 by age. *J Clin Oncol* 36:6028–6028
20. Saleh K, Daste A, Martin N et al (2018) Response to salvage chemotherapy after progression on immune checkpoint inhibitors in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 36:6015–6015
21. Schadendorf D, Wolchok JD, Hodi FS et al (2017) Efficacy and safety outcomes in patients with advanced melanoma who discontinued treatment with nivolumab and ipilimumab because of adverse events: a pooled analysis of randomized phase II and III trials. *J Clin Oncol* 35:3807–3814
22. Seiwert TY, Burtneß B, Mehra R et al (2016) 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* 17:956–965
23. Uppaluri R, Zolkind P, Lin T et al (2017) Neoadjuvant pembrolizumab in surgically resectable, locally advanced HPV negative head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). *J Clin Oncol* 35:6012–6012
24. Wise-Draper TM, Old MO, Worden FP et al (2018) Phase II multi-site investigation of neoadjuvant pembrolizumab and adjuvant concurrent radiation and pembrolizumab with or without cisplatin in resected head and neck squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol* 36:6017–6017