

P. J. Schuler¹ · A. von Witzleben¹ · J. Doescher¹ · B. Wollenberg² · A. Dietz³ · T. K. Hoffmann¹

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

² Kopf-Hals-Tumorzentrum Lübeck, Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde und Kopf-Hals-Chirurgie, Universitätsklinik Lübeck, Lübeck, Deutschland

³ Kopf-Hals-Tumorzentrum Leipzig, Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde und Kopf-Hals-Chirurgie, Universitätsklinik Leipzig, Leipzig, Deutschland

Immun-, radio- und chemotherapeutische Studien bei Kopf-Hals-Tumoren

Highlights der ASCO-Jahrestagung 2017

Das humane Immunsystem besteht aus entzündungsfördernden und inhibitorischen Effektoren. Bei gesunden Menschen stellt sich hierdurch ein Gleichgewicht ein, das Autoimmunerkrankungen verhindert und bei akuter Entzündung die physiologische Immunantwort auslöst. Im Rahmen einer Tumorerkrankung zeigt sich aber eine Immunevasion, welche dazu führt, dass im Tumormikromilieu v. a. die immunsuppressiven Effektoren überwiegen [1]. Die verschiedenen Formen der Immuntherapie haben das Ziel, dieses Ungleichgewicht zu korrigieren und das weitere Tumorwachstum zu stoppen (■ **Abb. 1**). Die schon im letzten Jahr vorgestellten Checkpointinhibitoren des PD1-Rezeptors, wie z. B. Pembrolizumab und Nivolumab, wirken diesem inhibitorischen Effekt entgegen. Der PD1-Rezeptor wird auf T-Zellen und Pro-B-Zellen exprimiert. Die Liganden PD-L1 und PD-L2 werden nicht nur auf Tumorzellen, sondern z. B. auch auf Stromazellen und dendritischen Zellen exprimiert [10]. Sie binden an den PD1-Rezeptor der T-Zellen und unterbinden damit deren Immunantwort [3, 16].

J. Schuler und A. von Witzleben haben zu gleichen Teilen zum Manuskript beigetragen.

Kontribution Literaturrecherche – AD, TKH; Schreiben des Manuskripts – PJS, AW; Abbildungen und Tabelle – JD, BW; Korrektur – BV, TKH.

Auf der ASCO-Jahrestagung 2017 wurden dazu weitere Studien vorgestellt. Beispielsweise wird die präoperative Gabe von Pembrolizumab von den Patienten gut vertragen und zeigt möglicherweise eine signifikante Verbesserung des Überlebens nach 12 Monaten [25]. Neben den v. a. im letzten Jahr beschriebenen PD-L1-Inhibitoren sind nun neue, weitere Inhibitoren, wie z. B. gegen Indolamin-2,3-Dioxygenase 1 (IDO1), verfügbar. Hier ist der spezifische Inhibitor Epacadostat zu nennen, welcher das Enzym IDO1 in den Tumorzellen, dendritischen Zellen und auch Makrophagen blockiert [18]. Hierdurch wird weniger Tryptophan abgebaut, was zytotoxische T-Zellen zur Immunantwort anregen kann (■ **Abb. 2**). Dies führt ebenso zu einer Verstärkung der immunologischen Kontrolle im Mikromilieu wie die Inhibition von PD1.

» Epacadostat blockiert IDO1 in Tumorzellen, dendritischen Zellen und Makrophagen

Dieses Jahr wurde eine Phase-I/II Studie (ECHO 202) zur palliativen Therapie bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren mit der Kombination aus PD1- und IDO1-Inhibitor vorgestellt. Dabei zeigten 1/3 der Patienten einen Tumorprogress [14]. Ein weiteres zentrales Thema

des Kongresses waren die Forschungsergebnisse zum Thema Biomarker. Darunter versteht man prognostisch wichtige Informationen, die auf ein verbessertes Ansprechen einer Therapie hinweisen können [15]. So zeigte sich z. B. ein verbessertes Ansprechen auf die PD1-Inhibition, wenn im Blut der Patienten erhöhte CD8⁺-TK-Zellen und verminderte PD1⁺-regulatorische T-Zellen zu finden waren [5]. Die Expression von PD-L1 ergab keinen Beleg für eine Funktion als prognostischer Marker [21].

Im Folgenden werden die wichtigsten Studien des ASCO 2017 – sortiert nach der jeweiligen Therapiephase – vorgestellt (■ **Abb. 3**; ■ **Tab. 1**).

Kurative Therapie

PD1-Inhibition neoadjuvant (NCT02296684)

Uppaluri et al. überprüften im Rahmen einer prospektiven Phase-II-Studie die Effektivität des PD-1-Inhibitors Pembrolizumab im kombinierten neoadjuvanten und adjuvanten Einsatz. Der primäre Endpunkt war eine verbesserte Überlebensrate nach 12 Monaten im Vergleich zu einer historischen Patientenkohorte [6]. Bisher wurden 21 Patienten mit auf humanes Papillomavirus negativen (HPV-negativen) fortgeschrittenen Kopf-Hals-Karzinomen eingeschlossen,

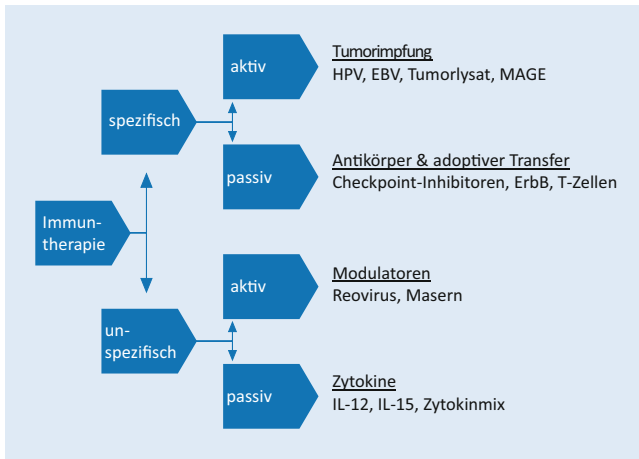


Abb. 1 ◀ Unterteilung der Immuntherapie in einen unspezifischen oder spezifischen Ansatz für tumorssoziierte Antigene sowie in einen aktiven oder passiven Ansatz. *EBV* Epstein-Barr-Virus, *HPV* humanes Papillomavirus, *IL* Interleukin, *MAGE* „melanoma-associated antigen“

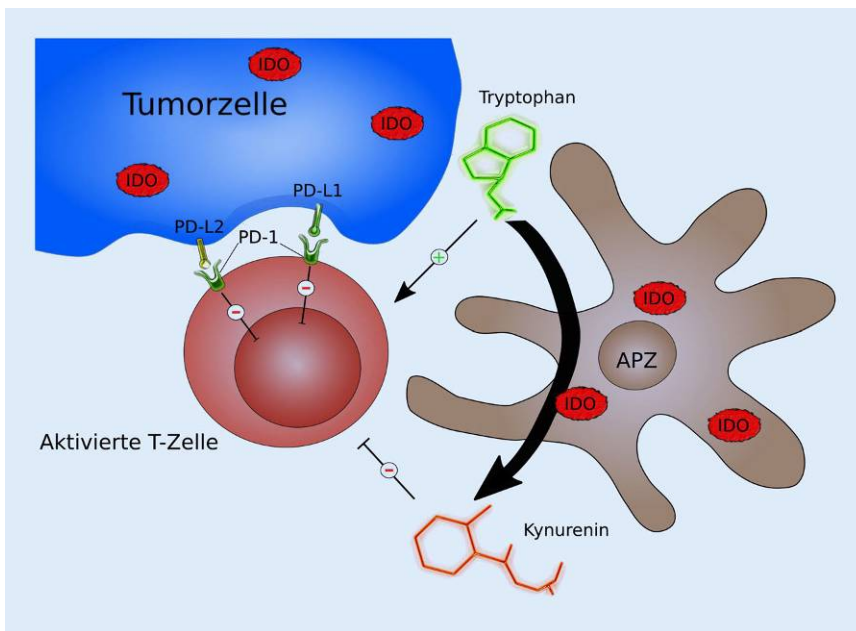


Abb. 2 ▲ Inhibition des Enzyms IDO1 durch den spezifischen Antikörper Epacadostat in Tumorzellen, dendritischen Zellen und Makrophagen. Folge: langsamerer Abbau des immunstimulatorischen Tryptophans. *APZ* antigenpräsentierende Zelle, *IDO* Indolamin-2,3-Dioxygenase; *PD1* „programmed death-1“; *PD-L1* Programmed-Death-1-Ligand 1; *PD-L2* Programmed-Death-1-Ligand 2

wobei die Rekrutierungsphase noch nicht abgeschlossen ist. Alle Patienten erhielten präoperativ eine Dosis Pembrolizumab (200 mg). Nur die Patienten mit Hochrisikofaktoren wie extranodale Extension (ENE⁺) oder nichtausreichenden Resektionsrändern (R1/„close margin“) erhielten eine postoperative Radiochemotherapie und anschließend erneut Pembrolizumab. Dabei wiesen 18/21 Patienten einen cT4-Tumor und 13/21 eine fortgeschrittene Lymphknotenbeteiligung (cN2) auf. Es zeigten 9/21 Patienten eine pathologische Reaktion auf die neoadjuvante Therapie

mit Pembrolizumab, welche mit Tumorzellnekrose und/oder Riesenzellreaktion auf Keratindetritus in >10% des Tumoreals definiert wurde. Bei 10/21 Patienten (48%) zeigte sich eine Tumorreduktion unter der neoadjuvanten Therapie. Eine signifikante Korrelation wurde zwischen der Expression von PD-L1 im Tumorgewebe und dem Auftreten einer pathologischen Therapiereaktion aufgezeigt ($p < 0,0005$). Die Autoren erhoffen sich durch die neoadjuvante PD1-Inhibition mit Verringerung des Tumolvolumens eine Reduktion der benötigten postoperativen adjuvanten Therapie.

Adjuvante Radiochemotherapie mit Cisplatin (CTRI/2012/10/003062)

Die Dosierung und Frequenz von Cisplatin während der Radiochemotherapie wurde im Rahmen einer randomisierten Phase-III-Studie von Noronha et al. neu evaluiert. Eingeschlossen wurden Patienten mit fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region (PKH), welche entweder eine adjuvante (93%) oder primäre (7%) Radiochemotherapie erhielten ($n = 300$). Im Standard-Arm erhielten die Patienten Cisplatin (100 mg/m²) einmalig in den Wochen 1, 3 und 6 (kumulativ 300 mg/m²). Patienten im experimentellen Arm erhielten Cisplatin (30 mg/m²) wöchentlich (kumulativ 210 mg/m²). Die lokoregionale Rezidivrate war im Standard-Arm signifikant niedriger als im experimentellen Arm mit wöchentlicher Cisplatingabe (30 vs. 42%, $p < 0,035$). Eine Nichtunterlegenheit konnte somit nicht nachgewiesen werden, und eine wöchentliche Cisplatingabe mit reduzierter Gesamtdosis wird von den Autoren nicht empfohlen. Die Überlebensdaten zeigen bisher keine signifikanten Unterschiede.

Primäre Radiochemotherapie mit EGFR-Inhibition (NCT01345669, Lux-II)

Burtneß et al. präsentierten die Ergebnisse der Lux-II-Studie. In dieser randomisierten Phase-III-Studie erhielten Patienten ($n = 617$) mit fortgeschrittenem PKH nach abgeschlossener primärer Radiochemotherapie zusätzlich Afatinib. Das vollständige Verschwinden des Tumors („complete response“) nach abgeschlossener Radiochemotherapie war ein Kriterium zur Studienteilnahme. Der Tyrosinkinase-Inhibitor Afatinib blockiert die Enzyme der Erb-Familie inklusive EGFR („epidermal growth factor receptor“, epidermaler Wachstumsfaktor) und wurde in dieser Studie täglich mit 40 mg oral für 18 Monate verabreicht. Die Therapie wurde bei Tumorrezidiv oder Unverträglichkeit abgebrochen. Die mediane Behandlungsdauer im Afatinib-Arm betrug etwa 10 Monate.

Die Studienrekrutierung wurde nach geplanter Zwischenanalyse durch das Studienkomitee geschlossen. Ausschlaggebend war die fehlende Effektivität von Afatinib. Außerdem waren die therapiebedingten unerwarteten Nebenwirkungen im Vergleich zum Placebo-Arm deutlich erhöht (96 % vs. 55 %).

Primäre Radiochemotherapie mit Paclitaxel (NCT01126216)

Fietkau et al. stellten eine randomisierte klinische Studie vor, in der das Standardprotokoll für die primäre Radiochemotherapie (Cisplatin, 5-FU, 70 Gy) mit dem experimentellen Protokoll (Cisplatin, Paclitaxel, 64 Gy) verglichen wurde. Cisplatin wurde in beiden Armen in der Dosis 20 mg/m²/Tag in Woche 1 und 5 verabreicht. Primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben („progression-free survival“, PFS). Insgesamt wurden 221 Patienten bei einem medianen Follow-up von 38 Monaten eingeschlossen. Nach 3 Jahren zeigte sich kein Vorteil der paclitaxelbasierten Therapie (48 % PFS) im Vergleich zur Standardtherapie (58 % PFS). Im Standard-Arm traten allerdings vermehrt hämatologische Nebenwirkungen wie Anämie (11 vs. 4 %) oder Neutropenie (40 vs. 16 %) auf.

Primäre Radiochemotherapie mit PD1-Inhibition (NCT02586207)

Die Möglichkeit, eine primäre Radiochemotherapie durch den PD1-Inhibitor zu erweitern, wurde durch Powell et al. in einer nichtrandomisierten Phase-I-Studie evaluiert. Insgesamt wurden 27 Patienten mit fortgeschrittenem PKH eingeschlossen, bei denen die Indikation zur primären Radiochemotherapie bestand. Hierbei handelte es sich hauptsächlich um Oropharynxkarzinome (22/27, 82 %) und positivem HPV-Status (20/27, 74 %). Pembrolizumab (200 mg) wurde vor, während und nach der Radiochemotherapie insgesamt 8-mal im Abstand von jeweils 3 Wochen verabreicht (kumulativ 1600 mg). Cisplatin (40 mg/m²) wurde wöchentlich verabreicht (kumulativ max. 240 mg/m²) in Kombination mit einer Gesamtstrahlendosis von 70 Gy. Drei Patienten mussten die

P. J. Schuler · A. von Witzleben · J. Doescher · B. Wollenberg · A. Dietz · T. K. Hoffmann

Immun-, radio- und chemotherapeutische Studien bei Kopf-Hals-Tumoren. Highlights der ASCO-Jahrestagung 2017

Zusammenfassung

In den letzten Jahren zeigte sich die Immuntherapie als vielversprechender Ansatz zur Behandlung verschiedenster Tumorentitäten. Aufgrund von weiteren pharmakologischen Entwicklungen und neuer Studien sind die Checkpointinhibitoren nun in der Klinik angekommen. Im Kopf-Hals-Bereich profitieren Patienten davon bisher im Rahmen einer palliativen Therapie. Aktuelle klinische Studien testen weitere Indikationen für die Checkpointinhibitoren

als Monotherapie oder in Kombination mit weiteren Therapieansätzen. Im vorliegenden Artikel werden nach entsprechender Einleitung die Höhepunkte des amerikanischen Krebskongresses ASCO Annual Meeting (American Society of Clinical Oncology) zusammengefasst.

Immuno-, radio-, and chemotherapeutic studies in head and neck cancer. Highlights of the ASCO Annual Meeting 2017

Abstract

In recent years, immunotherapy has been shown to be a promising approach for the treatment of various tumor entities. Due to further pharmacological developments and new studies, the checkpoint inhibitors have now arrived in the clinic. To date, patients with cancers in the head and neck region have benefited from these agents as part of a palliative therapy. Current clinical trials are testing other indications for the checkpoint

inhibitors as monotherapy or in combination with other therapeutic approaches. The following article summarizes the highlights of the American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting.

Therapie aufgrund von unerwünschten immunvermittelten Nebenwirkungen („immune-related adverse events“, irAEs) abbrechen. Es handelte sich dabei um: Neuropathie, Antistreptolysintiter(AST)-Anstieg, Lhermitte-Syndrom. Bei weiteren 11/27 Patienten musste die Therapie abgebrochen werden aufgrund von Protokollverstößen ($n=3$), mit der Chemoradiotherapie (CRT) assoziierten Nebenwirkungen ($n=7$) oder Tod ($n=1$). Abschließend wurden in dieser kleinen Patientenkohorte keine neuen Toxizitätssignale festgestellt, sodass die Studie für eine Erweiterungskohorte wieder geöffnet wurde.

Palliative Therapie

PD1-Inhibition in der Palliativsituation – Sicherheit und Effektivität (NCT02105636, Checkmate-141)

Der PD1-Inhibitor Nivolumab ist dieses Jahr in Europa für das Kopf-Hals-Karzinom bei Cisplatinresistenz unter dem Namen Optivo[®] zugelassen worden. Die Ergebnisse der Phase-III-Zulassungsstudie Checkmate-141 sind bereits von Ferris et al. publiziert worden [7]. Die Patientenkohorte ($n=361$) wurde randomisiert zwischen einem Standard-Arm (Methotrexat, Cetuximab oder Doxetacel) und einem experimentellen Arm (Nivolumab 3 mg/kg, alle 2 Wochen). Alle Patienten hatten vor Studieneinschluss einen Tumorprogress nach Cisplatintherapie gezeigt. Nach 12 Monaten war das Gesamtüberleben im Nivolumab-

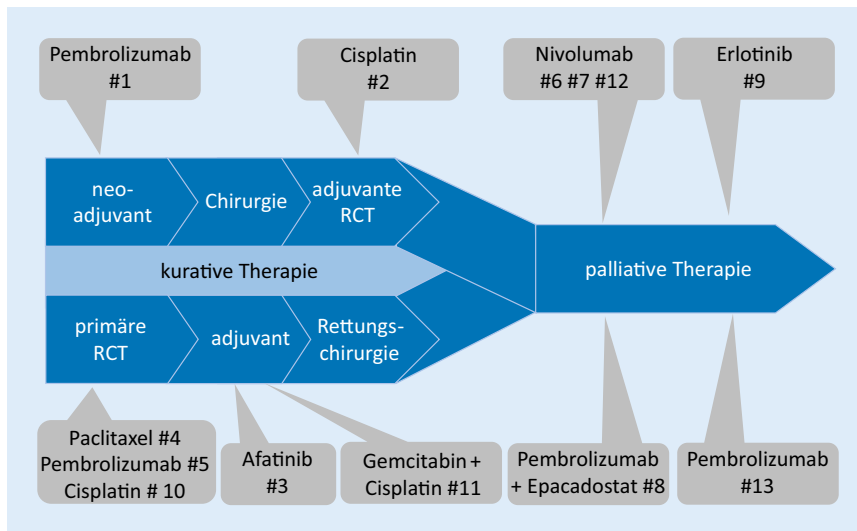


Abb. 3 ▲ Die wichtigsten Studien des ASCO-2017, sortiert nach der jeweiligen Therapiephase. # Nr. der Reihenfolge in Tab. 1, RCT Radiochemotherapie

Arm signifikant besser als im Standard-Arm ($p=0.01$). Die Verlaufsdaten nach 18 Monaten wurden nun von Gillison et al. präsentiert. Auch hier zeigte sich ein signifikanter Überlebensvorteil in der Nivolumabgruppe gegenüber dem Standard-Arm (21,5 vs 8,3 Monate, $p < 0,05$). Die erhoffte Plateaubildung in der Kaplan-Mayer-Kurve für die Patienten, welche auf Nivolumab ansprechen, konnte in den Verlaufsdaten allerdings nicht erkannt werden. So scheint die Gruppe der Patienten, welche in der Palliativsituation langfristig von einer PD1-Inhibition profitieren, doch kleiner als erwartet.

PD1-Inhibition in der Palliativsituation nach Cetuximabgabe (NCT02105636, Checkmate-141)

Die Daten der beschriebenen Checkmate-141-Studie wurden durch Ferris et al. einer Subgruppenanalyse unterzogen. Die Fragestellung war hierbei, ob eine vorausgegangene Therapie mit dem Anti-EGFR-Antikörper Cetuximab einen Einfluss auf die Ansprechrate von Nivolumab hat. Insgesamt hatten 221 Patienten vor Studieneinschluss Cetuximab erhalten, wovon 147 Patienten in den Nivolumab-Arm randomisiert wurden. Von den anderen 140 Patienten ohne Cetuximabtherapie erhielten 93 Patienten während der Studie Nivolumab. Die Analyse zeigte, dass die Ansprech-

rate nach 18 Monaten für Nivolumab in beiden Gruppen vergleichbar war (19 vs. 25%). Es war aber die Ansprechrate im Standard-Arm besser in der Patientengruppe, welche zuvor Cetuximab erhalten hatte. Dies kann eventuell dadurch erklärt werden, dass diese Gruppe ausschließlich Methotrexat oder Doxetacel erhalten hatte, aber nicht nochmals Cetuximab. Hierdurch fiel in der mit Cetuximab vorbehandelten Gruppe auch der Unterschied im Gesamtüberleben nach 18 Monaten zwischen dem Nivolumab-Arm und dem Standard-Arm geringer aus (19 vs. 9%).

Kombinierte Inhibition von PD1 und IDO1 in der Palliativsituation (NCT02178722)

Weiteres Potenzial für die Behandlung von Patienten mit PKH wird in der Kombination von verschiedenen Checkpointinhibitoren vermutet. Hamid et al. behandelten eine palliative Patientenkohorte ($n=38$) mit dem PD1-Inhibitor Pembrolizumab und dem IDO1-Inhibitor Epacadostat im Rahmen einer nichtrandomisierten Phase-I/II-Studie (ECHO-202/Keynote-037). Alle Patienten hatten vor Studieneinschluss einen Tumorprogress nach Cisplatintherapie gezeigt. Ähnlich wie PD1 führt auch die Aktivierung des intrazellulären Checkpoints IDO1 durch den Abbau von Tryptophan zu einer Suppression der

Immunantwort in T-Zellen. Die Dosierung von Epacadostat war aufgrund verschiedener Studienphasen mit Dosiseskalerung und Expansionskohorte nicht einheitlich. Bei einem Teil der Patienten (9/38, 24%) führten therapiebezogene Nebenwirkungen zu einer Unterbrechung, Dosisreduktion oder zum Abbruch der Therapie. Außerdem wird ein therapiebedingter Todesfall aufgrund von respiratorischem Versagen beschrieben (1/38, 3%). Eine therapiebedingte Tumorregression $>30\%$ zeigte sich bei 13/38 Patienten (34%). Das Nebenwirkungsprofil war vergleichbar mit der jeweiligen Monotherapie, sodass eine weiterführende Phase-III-Studie in Vorbereitung ist.

EGFR-Inhibition in der Palliativsituation (NCT01064479)

William et al. überprüften in einer randomisierten Phase-II-Studie die Wirksamkeit des Tyrosinkinase-Inhibitors Erlotinib (150 mg/d) in Kombination mit einer palliativen Standardchemotherapie aus Cisplatin und Doxetacel (jeweils 75 mg/m²). Primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben. Eingeschlossen wurden insgesamt 119 Patienten mit Indikation zur palliativen Therapie. Das mediane progressionsfreie Überleben war in der Erlotinibgruppe signifikant besser als in der Placebogruppe (6,1 vs. 4,4 Monate, $p < 0,03$). Allerdings war die Toxizität durch die Zugabe von Erlotinib erhöht. Das mediane Gesamtüberleben zeigte keine signifikante Verbesserung (17 vs. 13,7 Monate, $p=0,07$). Das vorgeschlagene Schema mit Cisplatin, Docetaxel und Erlotinib ist somit vergleichbar mit dem standardmäßig eingesetzten EXTREME-Schema mit Cisplatin, Docetaxel und Cetuximab.

Nasopharynxkarzinom

Primäre Radiochemotherapie mit Cisplatin (ChiCTR-TRC-12001979)

Analog zu der beschriebenen Studie von Noronha et al. wurde eine alternative Frequenz der Cisplatingabe bei der primären Radiochemotherapie beim

Tab. 1 Ausgewählte Studien für Kopf-Hals-Karzinome im Überblick (s. auch **Abb. 2**)

Laufende Nr.	Autor, ASCO-Publikationsnummer	Studiennummer	Substanz (Ziel)	Setting	Status	Patienten (Literaturverweis)
<i>Kurativ</i>						
1	Uppaluri, #6012	NCT02296684	Pembrolizumab (PD1)	Neoadjuvant	Offen	25 [25]
2	Noronha, #6007	CTRI/2012/10/003062	Cisplatin	Adjuvante RCT	Geschlossen	300 [20]
3	Burtness, #6001	NCT01345669 Lux-II	Afatinib (EGFR)	Primäre RCT	Geschlossen	617 [2]
4	Fietkau, #6016	NCT01126216	Paclitaxel	Primäre RCT	Geschlossen	217 [9]
5	Powell, #6011	NCT02586207	Pembrolizumab (PD1)	Primäre RCT	Offen	27 [22]
<i>Palliativ</i>						
6	Gillison, #6019	NCT02105636 Checkmate-141	Nivolumab (PD1)	Palliativ	Geschlossen	361 [11]
7	Ferris, #6020	NCT02105636 Checkmate-141	Nivolumab (PD1)	Palliativ	Geschlossen	361 [8]
8	Hamid, #6010	NCT02178722 Keynote-037	Pembrolizumab + Epcadostat (IDO)	Palliativ	Offen	38 [14]
9	William, #6017	NCT01064479	Erlotinib (EGFR)	Palliativ	Geschlossen	119 [26]
<i>Nasopharynxkarzinom</i>						
10	Liang, #6006	ChiCTR-TRC-12001979	Cisplatin	pRCT	Geschlossen	510 [17]
11	Chan, #6002	NCT00370890	Cisplatin/Gemcitabin	Adjuvant	Geschlossen	104 [4]
<i>Biomarker</i>						
12	Concha, #6050	NCT02105636 Checkmate-141	Nivolumab (PD1)	Palliativ	Geschlossen	36 [5]
13	Haddad, #6009	NCT01848834 Keynote-012	Pembrolizumab (PD1)	Palliativ	Geschlossen	107 [13]
14	Pai, #6040	n. a. Supreme-HN	PD-L1-Expression	Retrospektiv	Geschlossen	138 [21]
15	Mehanna, #6004	n. a. Predictr-OPC	HPV, Survivin, TIL	Retrospektiv	Geschlossen	985 [19]
<i>Sonstiges</i>						
16	Gillison, #6003	n. a.	HPV-Vakzine	Prophylaktisch	n. a.	2627 [12]
17	Rafei, #6042	n. a.	Acetylsalicylsäure (ASS)	Retrospektiv	n. a.	584 [23]

ASCO American Society of Clinical Oncology; EGFR „epidermal growth factor receptor“, epidermaler Wachstumsfaktor; HPV humanes Papillomavirus; IDO1 Indolamin-2,3-Dioxygenase 1; n. a. nicht angegeben; OPC Oropharynxkarzinom; PD1 „programmed death-1“, PD-L1 Programmed-Death-1-Ligand 1; pRCT primäre Radiochemotherapie; RCT Radiochemotherapie; TIL Tumor-infiltrierende Lymphozyten

Nasopharynxkarzinom überprüft. Insgesamt konnten Liang et al. 510 Patienten einschließen, welche randomisiert Cisplatin entweder wöchentlich (40 mg/m², kumulativ max. 240 mg/m²) oder im 3-Wochen-Abstand (100 mg/m², kumulativ 200 mg/m²) erhielten. Sowohl im rezidivfreien Überleben als auch im Gesamtüberleben zeigte sich nach einem medianen Follow-up von 2 Jahren kein

signifikanter Unterschied. Hämatologische Nebenwirkungen, wie Leukopenie und Thrombozytopenie, treten bei wöchentlicher Cisplatingabe allerdings häufiger auf.

Adjuvante Chemotherapie mit Cisplatin und Gemcitabin (NCT00370890)

Den Effekt einer adjuvanten Chemotherapie beim Nasopharynxkarzinom untersuchten Chan et al. im Rahmen einer Studie mit 104 randomisierten Patienten. Primärer Endpunkt war das rezidivfreie Überleben. Vor Studienbeginn

hatten alle Patienten je nach Tumorstadium eine Radiatio erhalten. Zusätzlich war bei 85 % aller Patienten eine neoadjuvante oder simultane Chemotherapie durchgeführt worden. Die Randomisierung erfolgte anhand des Tumorstadiums und dem Nachweis von EBV-DNA nach abgeschlossener Radiatio.

» Positiver EBV-Nachweis nach abgeschlossener Radiatio als unabhängiger negativer prognostischer Marker

Hochrisikopatienten mit positivem EBV-Nachweis erhielten die adjuvante Chemotherapie, welche mit Cisplatin (40 mg/m², kumulativ 240 mg/m²) und Gemcitabin (1 g/m², kumulativ 6 g/m²) im 3-Wochen-Abstand verabreicht wurde. Die Studie zeigte nach 5 Jahren keine Verbesserung des rezidivfreien Überlebens durch die adjuvante Chemotherapie (57 vs. 58 %, $p > 0,7$). Allerdings ist der positive EBV-Nachweis nach abgeschlossener Radiatio ein unabhängiger negativer prognostischer Marker für das rezidivfreie Überleben nach 5 Jahren (80 vs. 49 %, $p < 0,0001$).

Biomarker

Checkpointexpression bei PD1-Inhibition (NCT02105636, Checkmate-141)

Eine große Herausforderung ist die Identifikation von verlässlichen Biomarkern für das Ansprechen auf die neue Wirkstoffgruppe der Checkpointinhibitoren. Concha-Benavente et al. untersuchten in einer Subgruppe mit etwa 10 % der Patienten aus der Checkmate-141-Studie, welche Veränderungen in den Immunzellen unter PD1-Inhibition auftreten. Alle Patienten hatten nach Cisplatintherapie einen Tumorprogress gezeigt und anschließend Nivolumab ($n = 24$) oder die Standardtherapie mit Cetuximab, Docetaxel oder Methotrexat ($n = 12$) als Studienmedikation erhalten. Die Blutentnahmen waren vor Beginn der Therapie und nach 6 Wochen entnommen worden und mittels Durchflusszy-

tometrie analysiert worden. Die Analyse dieser Patientengruppe zeigte, dass eine gute Ansprechrate assoziiert ist mit einer erhöhten Frequenz von peripheren CD8⁺-T_K-Zellen und CD8⁺-CTLA4⁺-T_K-Zellen sowie einer verminderten Frequenz von CD8⁺PD1⁺-T_K-Zellen und PD1⁺-regulatorischen T-Zellen zu Beginn der Therapie. Die Autoren sehen sich daher in dem Ansatz der kombinierten Checkpointinhibition für PD1 und CTLA4 bestätigt.

Genomik bei PD1-Inhibition (NCT02105636, Keynote-012)

Im Rahmen der Keynote-012-Studie waren Patienten mit Kopf-Hals-Karzinom in der Palliativsituation mit Pembrolizumab therapiert worden. Haddad et al. analysierten nun retrospektiv die Daten von 107 Studienpatienten, von denen vollständige Exom-Sequenzierungsdaten vorlagen. In der initialen Publikation der Studie war schon die Idee eines IFN γ -Gen-Expressionsprofils (GEP) als möglicher prognostischer Biomarker eingeführt worden [24]. Die aktuelle Analyse bestätigte nun, dass sowohl die Mutationslast als auch das GEP unabhängige prognostische Marker für das Ansprechen auf Pembrolizumab sind.

PD-L1-Expression beim Kopf-Hals-Karzinom (Supreme-HN)

Ziel dieser retrospektiven Studie war es, den Wert der PD-L1-Expression als prognostischen Marker beim Kopf-Hals-Karzinom unabhängig von einer Immuntherapie zu ermitteln. Pai et al. schlossen in 6 internationalen Studienzentren insgesamt 138 Patienten in die Studie ein. Die PD-L1-Expression wurde zentral mittels einem validierten Testverfahren an archivierten Tumorproben ermittelt und mit den Überlebensdaten der Patienten korreliert. Die Analyse der Daten zeigte keinen Unterschied im medianen Überleben der Patienten mit hoher oder niedriger Expression von PD-L1 (8,2 vs. 8,8 Monate, $p = 0,9$). Ebenso zeigten sich keine signifikanten Unterschiede beim progressionsfreien Überleben ($p = 0,29$). Die Autoren schließen daraus, dass die allei-

nige Expression von PD-L1 als prognostischer Biomarker nicht ausreichend zu sein scheint.

Multivariabler Biomarker bei Oropharynxkarzinom (Predictr-OPC)

Mehanna et al. entwickelten anhand einer systematischen Metaanalyse einen multivariablen Prädiktor für Patienten mit Oropharynxkarzinom, anhand dessen eine Therapieempfehlung abgegeben werden kann. Das Prädiktormodell beinhaltete die Biomarker Survivin und p16 mittels Immunhistochemie, HPV mittels In-situ-Hybridisierung und die tumorinfiltrierenden Lymphozyten mittels Hämatoxylin-Eosin(HE)-Färbung. Der Einsatz des Prädiktors bevorzugte bei Hochrisikopatienten die chirurgische Therapie gegenüber der Radiochemotherapie, was bei entsprechender Anwendung die Überlebensrate der Patienten langfristig verbessern könnte.

Sonstiges

Auswirkungen der prophylaktischen HPV-Impfung

Es besteht die Hoffnung, dass die Inzidenz der HPV-assoziierten Karzinome im Kopf-Hals-Bereich durch die prophylaktische HPV-Impfung deutlich reduziert werden kann. Gillison et al. untersuchten nun die Langzeitauswirkungen der HPV-Impfung an einem amerikanischen Kollektiv ($n = 2627$, 18–33 Jahre). Alle Teilnehmer hatten in der Vergangenheit eine prophylaktische HPV-Impfung erhalten und wurden nun mittels Mundspülung auf eine Infektion mit den Hochrisikoerregern (HPV 6, 11, 16, 18) untersucht. Die Infektionsrate war in der geimpften Teilnehmerpopulation signifikant geringer als in einer vergleichbaren Kontrollgruppe (0,1 vs. 1,6 %, $p < 0,008$), wobei männliche Teilnehmer besonders von dem Impfschutz profitierten. Laut den Autoren verhindert aber die geringe Impfrate einen größeren Schutzeffekt in der Gesamtpopulation.

ASS-Einnahme bei Patienten mit Kopf-Hals-Karzinom

Der PI3K-Signalweg ist bei Kopf-Hals-Karzinomzellen überdurchschnittlich häufig alteriert, was in einer vermehrten Ausschüttung von Prostaglandinen und einer verminderten Apoptoserate resultiert. Die Einnahme von Acetylsalicylsäure (ASS) kann die Produktion von Prostaglandinen reduzieren und somit Einfluss auf das Tumorwachstum nehmen. Rafei et al. untersuchten die Einnahme von ASS in einem retrospektiven Patientenkollektiv mit Kopf-Hals-Karzinom ($n = 584$). In der multivariaten Analyse stellte die ASS-Einnahme einen unabhängigen prognostischen Faktor dar, assoziiert mit verbessertem krankheitsfreiem Überleben und krankheitsspezifischem Überleben für Patienten mit ASS-Einnahme ($p < 0,001$).

Fazit für die Praxis

- Effektive Verbesserungen der Tumorthherapie werden aktuell hauptsächlich durch die Checkpointinhibitoren erreicht.
- Nach der Zulassung der PD1-Inhibition für die palliative Therapie werden nun neue Indikationen getestet.
- Ebenso wird die Kombination mit anderen Antikörpertherapien diskutiert.
- Die Suche nach effektiven Biomarkern schreitet weiter voran und zeigt schon jetzt interessante immunologische Zusammenhänge auf.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. P. J. Schuler

Kopf-Hals-Tumorzentrum Ulm, Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde und Kopf-Hals-Chirurgie, Universitätsklinik Ulm
Frauensteige 12, 89070 Ulm, Deutschland
patrick.schuler@uniklinik-ulm.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. P.J. Schuler: BMS Advisory Board; B. Wollenberg: AstraZeneca, MSD, BMS Advisory Board, AstraZeneca Consultant and Research Funding; A. Dietz: AstraZeneca, MSD, BMS, Roche, Sanofi, Merck, Amgen Advisory Board, Vortragshonorare erhalten von MSD, BMS, Roche, Sanofi, Merck, Amgen. T. K. Hoffmann: MSD Advisory Board, Merck Consultant. A. von Witzleben und J. Doescher geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

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

Literatur

1. Blank CU, Haanen JB, Ribas A et al (2016) CANCER IMMUNOLOGY. The "cancer immunogram". *Science* 352:658–660
2. Burtneß B, Haddad RI, Dinis J et al (2017) LUX-head and neck 2: randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of afatinib as adjuvant therapy after chemoradiation (CRT) in primary unresected, high/intermediate-risk, squamous cell cancer of the head and neck (HNSCC) patients (pts). *J Clin Oncol* 35:6001–6001
3. Butte MJ, Keir ME, Phamduy TB et al (2007) Programmed death-1 ligand 1 interacts specifically with the B7-1 costimulatory molecule to inhibit T cell responses. *Immunity* 27:111–122
4. Chan A, Hui P, Ngan R et al (2017) A multicenter randomized controlled trial of adjuvant chemotherapy in NPC with residual plasma EBV DNA following primary radiotherapy or chemoradiation. *J Clin Oncol* 35:6002–6002
5. Concha-Benavente F, Gillison ML, Blumenschein GR et al (2017) Characterization of potential predictive biomarkers of response to nivolumab in CheckMate 141 in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN). *J Clin Oncol* 35:6050–6050
6. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA et al (2004) Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 350:1937–1944
7. Ferris RL, Blumenschein G Jr., Fayette J et al (2016) Nivolumab for recurrent squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 375:1856–1867
8. Ferris RL, Licitra L, Fayette J et al (2017) Nivolumab (Nivo) vs investigator's choice (IC) in patients with recurrent or metastatic (R/M) squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN): efficacy and safety in CheckMate 141 by prior cetuximab use. *J Clin Oncol* 35:6020–6020
9. Fietkau R, Iro H, Hecht M et al (2017) Randomised phase-III-trial of concurrent chemoradiation (CRT) for locally advanced head and neck cancer (stage III-IVB): comparing dose reduced radiotherapy (63,6 Gy) with paclitaxel/cisplatin to standard radiotherapy (70,6 Gy) with fluorouracil/cisplatin. *J Clin Oncol* 35:6016–6016
10. Gibbons Johnson RM, Dong H (2017) Functional expression of programmed death-ligand 1 (B7-H1) by immune cells and tumor cells. *Front Immunol* 8:961
11. Gillison ML, Blumenschein GR, Fayette J et al (2017) Nivolumab (Nivo) vs investigator's choice (IC) for platinum-refractory (PR) recurrent or metastatic (R/M) squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN; Checkmate 141): Outcomes in first-line (1L) R/m patients and updated safety and efficacy. *J Clin Oncol* 35:6019–6019
12. Gillison ML, Broutian T, Graubard B et al (2017) Impact of prophylactic human papillomavirus (HPV) vaccination on oral HPV infections among young adults in the U.S. *J Clin Oncol* 35:6003–6003
13. Haddad RI, Seiwert TY, Chow LQM et al (2017) Genomic determinants of response to pembrolizumab in head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). *J Clin Oncol* 35:6009–6009
14. Hamid O, Bauer TM, Spira AI et al (2017) Epcadostat plus pembrolizumab in patients with SCCHN: preliminary phase 1/2 results from ECHO-202/KEYNOTE-037. *J Clin Oncol* 35:6010–6010
15. Hoffmann TK, Schuler PJ, Laban S et al (2017) Response evaluation in head and neck oncology: definition and prediction. *Orl J Otorhinolaryngol Relat Spec* 79:14–23
16. Karwacz K, Bricogne C, Macdonald D et al (2011) PD-L1 co-stimulation contributes to ligand-induced T cell receptor down-modulation on CD8+ T cells. *Embo Mol Med* 3:581–592
17. Liang H, Xia WX, Lv X et al (2017) Comparison of concurrent chemoradiotherapy with 3-weekly versus weekly cisplatin in patients with locally advanced nasopharyngeal carcinoma: a phase 3 multicentre randomised controlled trial. *J Clin Oncol* 35:6006–6006
18. Liu X, Shin N, Koblisch HK et al (2010) Selective inhibition of IDO1 effectively regulates mediators of antitumor immunity. *Blood* 115:3520–3530
19. Mehanna HM, Haider S, Rapozo DC et al (2017) Developing and validating a multivariable predictive biomarker for treatment selection for oropharyngeal squamous cell carcinoma: the PREDICTR-OPC study. *J Clin Oncol* 35:6004–6004
20. Noronha V, Joshi A, Patil VM et al (2017) Phase III randomized trial comparing weekly versus three-weekly (W3W) cisplatin in patients receiving chemoradiation for locally advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol* 35:6007–6007
21. Pai SI, Cohen E, Lin D et al (2017) A retrospective cohort study of PD-L1 expression in recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (SUPREME-HN). *J Clin Oncol* 35:6040–6040
22. Powell SF, Gitau MM, Sumey CJ et al (2017) Safety of pembrolizumab with chemoradiation (CRT) in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (LA-SCCHN). *J Clin Oncol* 35:6011–6011
23. Rafei H, Lumley C, Han J et al (2017) Aspirin use and survival in head and neck squamous cell cancer (HNC) patients. *J Clin Oncol* 35:6042–6042
24. 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
25. 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
26. William WN, Feng L, Kies MS et al (2017) Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II trial of first-line platinum/docetaxel with or without erlotinib (E) in patients (pts) with recurrent and/or metastatic (R/M) head and neck squamous cell carcinomas (HNSCCs). *J Clin Oncol* 35(6017):6017