

# Immuntherapie des HNSCC

## Quo vadis?

**Nachdem die Wirksamkeit der neuen Immuntherapeutika für die palliative Zweitlinientherapie in der CheckMate-141-Studie und der Keynote-012 Studie für Kopf-Hals-Karzinome gezeigt wurde, steht nun die Erstlinien- und kurative Primärtherapie im Fokus. Die Federal Drug Administration hat im August 2016 eine beschleunigte Zulassung für Pembrolizumab bei rezidierten/metastasierten HNSCC erteilt. Für die Palliativtherapie werden Immunmodulatoren mit Chemotherapeutika und etablierten Antikörpern kombiniert. In der Primärtherapie werden Kombinationen mit einer Radiotherapie oder Chirurgie getestet. Um die passende Therapie für den jeweiligen Patienten zu finden, werden allerdings nach wie vor prädiktive Biomarker benötigt. Im Idealfall wird ein Immunogramm erstellt, das das Ansprechen auf die geplante Therapie verlässlich vorhersagen kann.**

### Biomarker für Immunmodulatoren notwendig

Die hohen Kosten für die neuartigen Immuntherapeutika machen es unerlässlich, vor Therapiebeginn eine Aussage über die Wahrscheinlichkeit eines Ansprechens des Tumors auf das jeweilige Medikament treffen zu können und möglicherweise aus mehreren zur Auswahl stehenden Präparaten das für den Patienten passende zu filtern. Wie wichtig die Suche nach geeigneten Biomarkern ist, wird am bisherigen Verhältnis zwischen Therapiekosten und klinischem Benefit für die Patienten ersichtlich. Die klinischen Ergebnisse beim nichtklein-

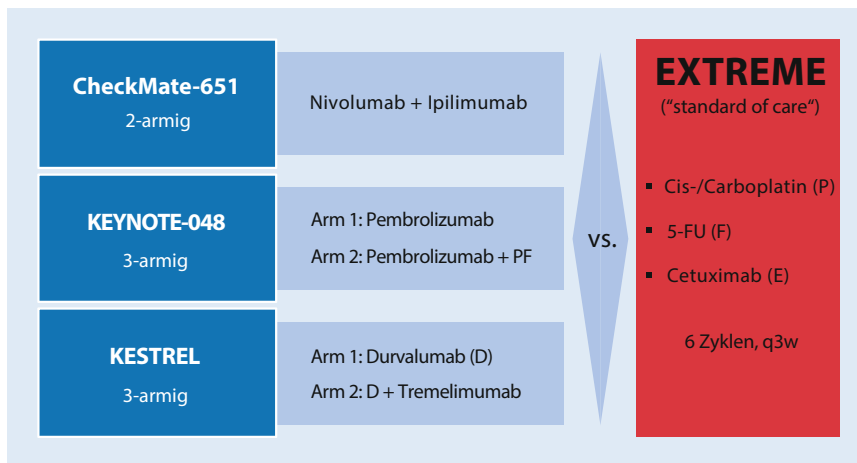
zelligem Lungenkarzinom (NSCLC) in der CheckMate-057-Studie (Nivolumab vs. Docetaxel) ergaben einen erheblichen klinischen Benefit (18-Monats-Gesamtüberleben: Nivolumab: 39 % vs. Docetaxel: 23 %; Grad III/IV „adverse events“, AE: Nivolumab: 10 % vs. Docetaxel: 54 %) und führten zur Zulassung für diese Entität [4]. Eine Schweizer Kosten-Effektivitäts-Analyse dieser Studie ergab jedoch, trotz des erheblichen klinischen Effekts und geringerer Nebenwirkungen, eine schlechte Kosten-Effektivitäts-Balance für Nivolumab in der CheckMate-057-Studie.

### » PD-1 Antikörper zeigen bei HNSCC in Palliativsituation ein Gesamtansprechen von knapp unter 20 %

Für Antikörper gegen die PD-1-/PD-L1-Achse („programmed cell death protein 1“/„programmed death ligand 1“) gibt es reichlich Daten, die bei einigen Tumorentitäten eine höhere Ansprechrate bei Patienten mit hoher PD-L1-Expression im Tumor und umgebendem Gewebe zeigen konnten [32]. Für NSCLC liegt der empfohlene Cut-off-Wert beispielsweise bei  $\geq 50\%$  [11]. Dies trifft jedoch nicht auf alle Tumorarten gleichermaßen zu. So gab es bei „head and neck squamous cell carcinoma“ (HNSCC) in einer der Studien mit dem längsten Follow-up (KEYNOTE-012-Studie) keinen signifikanten Unterschied in der Ansprechrate abhängig vom PD-L1-Status des Tumors [6]. Das Gesamtansprechen der Immuntherapeutika ist mit Werten um die 20 % zwar deutlich besser als bei her-

kömmlichen Zweitlinienschemata, allerdings nicht überwältigend hoch und es gilt diejenigen Patienten herauszufiltern, die von der Therapie nicht profitieren.

Im letzten Jahr wurde über die verschiedenen von den Herstellern der therapeutischen Antikörper verwendeten diagnostischen Antikörper („companion diagnostics“, [20]) berichtet. Die Frage, ob es relevante Unterschiede bei diesen verschiedenen Antikörpern gibt, konnte auf dem diesjährigen ASCO-Meeting mit einer großen Studie von Gatalica et al. vorerst verneint werden. Die Arbeitsgruppe analysierte über 10.000 Tumorproben mit 4 in großen Studien verwendeten Antikörpern. Es ergab sich eine Übereinstimmung von über 90 %, die sogar unabhängig vom angewendeten Cut-off-Wert war [12]. Eine Studie aus Deutschland widersprach diesen Ergebnissen allerdings für das NSCLC. Hier wurden erhebliche Unterschiede zwischen verschiedenen Antikörpern festgestellt [26]. Trotz dieser Ergebnisse scheint eine alleinige PD-L1-Expression für eine prognostische Aussage nicht auszureichen. So spricht auch ein Teil PD-L1-negativer Patienten auf die Therapie mit PD-1-Antikörpern an. Die Fallstricke bei der Auswertung der PD-L1-Expression sind mannigfaltig und reichen vom optimalen Zeitpunkt der Biopsie bis zur Lokalisation des Proteins, da nur membranständige Liganden funktionell aktiv sind und zu einer Inaktivierung von T-Zellen führen [33]. Ein weiterer wichtiger Punkt ist die Definition von „PD-L1-positiven“ Tumoren. Die Daten der CheckMate-141-Studie zeigten bezogen auf das Gesamtüberleben für einen Cut-off-Wert von  $\geq 1\%$  PD-L1-Expression eine Hazard Ratio (HR) von



**Abb. 1** ▲ Übersicht über die anlaufenden Phase-III-Studien für die palliative Erstlinientherapie von Kopf-Hals-Karzinomen. 5-FU 5-Fluoruracil, q3w 3-wöchentlich, P Cis-/ Carboplatin, F 5-FU, PF Cis-/ Carboplatin + 5-FU

0,55 (95 %-Konfidenzintervall [95 %-KI]: 0,36–0,83) zugunsten von Nivolumab, bei einem Cut-off-Wert von  $\geq 5\%$  eine HR von 0,50 (95 %-KI: 0,30–0,83) und bei einem Cut-off-Wert von  $\geq 10\%$  eine HR von 0,56 (95 %-KI: 0,31–1,01), während bei einem Cut-off-Wert  $< 1\%$  die HR bei 0,89 lag (95 %-KI: 0,54–1,45; [7]). Dies unterstreicht in dieser Studie zwar die bessere Prognose PD-L1-positiver Tumoren, verdeutlicht anhand der KI allerdings auch, dass PD-L1 als Biomarker nicht ausreichend zu sein scheint. Um eine verlässlichere Aussage treffen zu können, werden also weitere Marker benötigt. Hier wird zurzeit die zusätzliche Auswertung einer PD-L2-Expression und eine Interferon(IFN)- $\gamma$ -Gensignatur untersucht. Erste Ergebnisse wurden bereits in diesem Jahr präsentiert und zeigten ein besseres Ansprechen und Überleben für Patienten mit PD-L1-positiven/PD-L2-positiven Tumoren gegenüber PD-L1-positiven/PD-L2-negativen Tumoren. Zudem konnten Chow et al. eine Präzisierung der Vorhersage durch Einschluss des Entzündungszellinfiltrats in die Auswertung der PD-L1-Expression zeigen [6]. Allerdings wird keine Aussage darüber getroffen, wie hoch der Anteil der Immunzellen in der Auswertung sein muss und wie sinnvoll der verwendete Cut-off-Wert von  $> 1\%$  für die PD-L1-Expression im Tumor ist. Eine Patientenauswahl mit adäquater Prädiktion des Ansprechens ist auf Ba-

sis der PD-L1 Expression aktuell nicht adäquat möglich.

### » Eine IFN- $\gamma$ -Signatur ist signifikant mit verlängertem Überleben und höherer Ansprechrare assoziiert

Eine vom malignen Melanom abgeleitete IFN- $\gamma$ -Signatur war ebenfalls signifikant mit einem verlängerten Überleben und höherer Ansprechrare assoziiert [6]. Bezüglich des IFN- $\gamma$ -Signatur-Scores besteht allerdings auch eine Überlappung zwischen Respondern und Nonrespondern, weshalb auch eine allein auf diesem Score basierte Patientenauswahl problematisch erscheint (niedriger positiver Vorhersagewert bei vertretbarem negativem Vorhersagewert). Weitere noch in der Erprobung befindliche mögliche Biomarker sind die Mutationslast eines Tumors, Immunzellinfiltrate im Tumor, die Untersuchung des T-Zell-Rezeptor-Repertoires und die Analyse peripherer Lymphozyten.

Für den Erfolg einer Cytotoxic-T-lymphocyte-associated-protein-4(CTLA-4)-Blockade konnte bereits im Jahr 2014 eine Assoziation mit einer hohen Mutationslast gezeigt werden. Allerdings konnte keine Vorhersage über ein generelles Ansprechen getroffen werden, sondern nur über die Dauer des Therapieerfolgs, da es auch Patienten mit

einer hohen Mutationsrate im Tumor gab, die überhaupt nicht auf die Therapie ansprechen [30]. Dementsprechend geht auch für diesen Angriffspunkt die Suche nach geeigneten Biomarkern weiter.

### » Zur standardisierten Messung des Immuninfiltrats im Tumor wird ein Immunoscore etabliert

Als prognostischer Biomarker und möglicherweise zukünftiger Parameter in der klassischen TNM-Klassifikation wird seit dem Jahr 2012 in einer weltweiten Multizenterstudie unter Führung von Jerome Galon ein Immunoscore zur standardisierten Messung des Immuninfiltrats im Tumor etabliert. Hierzu präsentierte Galon abschließende Daten für das Kolonkarzinom. Es konnte bei insgesamt 3855 Patienten mit einem Tumor im Stadium I–III gezeigt werden, dass ein hohes Immunzellinfiltrat im Tumor primär basierend auf CD3-positiven und CD8-positiven Zellen ein verlängertes Gesamt- und tumorfreies Überleben vorhersagen kann. In der Studie war die Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs bei Patienten mit niedrigem Immunzellinfiltrat signifikant kürzer als bei Patienten mit einem hohen Immunzellinfiltrat im Tumor [10]. Möglicherweise lässt sich hier in Zukunft ebenfalls ein Biomarker für das Ansprechen auf Immuntherapeutika definieren.

Zusammengenommen wäre die Erstellung eines „Immunogramms“, also einer Kombination verschiedener Biomarker, die eine verlässliche Vorhersage über den Erfolg einer Immuntherapie treffen können, das wünschenswerte und dringend benötigte Fernziel [3].

### Checkpointinhibitoren in der palliativen Erstlinientherapie

Verschiedene Chemotherapeutika (u. a. Paclitaxel und 5-Fluoruracil [5-FU]) führten zu einer verstärkten Expression von PD-L1 auf Tumorzellen [41]. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass traditionelle Chemotherapeutika myeloide Suppressorzellen [38] oder auch regulatorische T-Zellen reduzieren können [37]. Aus diesen Gründen scheint

es schon beinahe auf der Hand zu liegen, eine klassische Chemotherapie mit einer PD-1/PD-L1 Inhibition zu verknüpfen. Dies findet nun im Rahmen verschiedener Studien zur Immuntherapie in der palliativen Erstlinientherapie Anwendung (■ **Abb. 1**).

Nachdem in der CheckMate-141-Studie eine Gesamtansprechrate von 13,3 % gegenüber 5,8 % Ansprechen auf die Standardtherapie mit Methotrexat (MTX), Docetaxel oder Cetuximab und in der KEYNOTE-012-Studie sogar in 18 % ein Ansprechen auf die Therapie mit Pembrolizumab gezeigt werden konnte [7, 28], werden die Folgestudien mit großer Spannung erwartet.

Die nun anlaufende KEYNOTE-048-Studie (NCT02252042) ist eine offene 3-armige Phase-III-Studie, in der Patienten mit einem rezidierten oder metastasierten Kopf-Hals-Karzinom in der palliativen Erstlinie randomisiert entweder mit einer Pembrolizumabmonotherapie, einer Kombinationstherapie aus Pembrolizumab, einem Cis-/Carboplatin und 5-FU oder nach EXTREME-Schema ([36]; Cis-/Carboplatin, 5-FU, Cetuximab) behandelt werden. Primärer Endpunkt ist das progressionsfreie Überleben gemessen anhand der Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST 1.1) bzw. Immune-Related Response Criteria (iRC).

Auch Nivolumab wird in der CheckMate-651-Studie in die Erstlinientherapie geführt. In der aktuell noch nicht angelaufenen Untersuchung soll eine Kombination aus Nivolumab und Ipilimumab (Anti-CTLA-4-Antikörper) mit einer Therapie nach EXTREME-Schema verglichen werden (NCT02741570).

In der KESTREL-Studie wird ebenfalls eine Kombination aus einer CTLA-4- und einer PD-L1-Inhibition mit einer Therapie nach EXTREME-Schema oder einer Anti-PD-L1-Monotherapie verglichen. Bei den Antikörpern handelt es sich um Tremelimumab und Durvalumab, die alle 4 Wochen in aus Vorstudien bekannten Dosierungen verabreicht werden sollen. Die primären Endpunkte sind Gesamt- und progressionsfreies Überleben (NCT02551159; [29]).

J. Döscher · C.-J. Busch · P. J. Schuler · S. Laban

## Immuntherapie des HNSCC . Quo vadis?

### Zusammenfassung

**Hintergrund.** Die Entwicklungen in der Immuntherapie für Plattenepithelkarzinome des Kopf-Hals-Bereichs („head and neck squamous cell carcinoma“, HNSCC) ist sehr dynamisch und die Anzahl der neu initiierten Studien seit mehreren Jahren beeindruckend hoch. Die Ergebnisse bisheriger Studien sind in der palliativen Zweitlinientherapie für HNSCC vielversprechend und es werden nun Anwendungen in der palliativen Erstlinie sowie der kurativen Therapie getestet. Hierbei gibt es Konzepte für die primär nichtchirurgische, die adjuvante sowie die neoadjuvante Behandlung mit Immunmodulatoren. Die bislang verwendeten Biomarker reichen allerdings noch nicht aus, um eine exakte Prädiktion für das Therapieansprechen zu generieren.

**Ziel der Arbeit.** Anlässlich des diesjährigen Meetings der American Society of Clinical Oncology (ASCO) wird ein Ausblick über die in den nächsten Jahren zu erwartenden Entwicklungen im Feld der Immuntherapie gegeben.

**Methoden.** Ausgehend von den auf dem ASCO-Meeting 2016 präsentierten kommenden Studien wurde eine Übersicht über die zukünftigen Anwendungen der Immuntherapie erstellt.

**Ergebnisse.** Insbesondere die Suche nach prädiktiven Biomarkern steht im Fokus der Forschung für die nächsten Jahre. Zahlreiche neue Substanzen drängen auf den Markt und werden in klinischen Studien erprobt. Zunehmend werden nun auch Kombinationen aus verschiedenen Checkpointinhibitoren mit Chemotherapeutika, Bestrahlung und Antikörpern erprobt.

**Schlussfolgerung.** Für den optimalen Einsatz der neuen Immuntherapeutika fehlen bisher verlässliche Kriterien für die Patientenauswahl. Daher müssen Biomarker identifiziert werden, die diese Prädiktion möglich machen können.

## Immunotherapy for HNSCC. Quo vadis?

### Abstract

**Background.** Immunotherapy remains a hot topic with an endless stream of new upcoming clinical trials. The results of studies to date are promising for second-line palliative treatment of head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). The next step is testing these strategies in randomized trials for first-line and curative treatment in an adjuvant, neoadjuvant, and primarily nonsurgical setting. So far, established biomarkers have not proven reliable enough to predict response rates precisely.

**Objectives.** On occasion of the annual meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO), we aimed to investigate the future of immunotherapies.

**Methods.** We collected the most promising upcoming studies alongside current research in the field of biomarkers with a view

to interesting new immunotherapeutic strategies.

**Results.** The search for appropriate biomarkers in particular seems to be a central research objective in the short term. There is a broad range of new agents that will be tested in clinical trials as well as the combination of immunotherapy with chemo- and chemoradiotherapy or other immunomodulating drugs.

**Conclusion.** The real challenge will be to find the most fitting therapy for each patient out of a large panel of available regimens. Therefore, it is most important to find a set of reliable biomarkers that together could predict treatment response.

## Primär kurative Therapien

Als nächster Schritt in die Zukunft sollen die Immunmodulatoren auch in der Primärtherapie mit kurativem Ansatz Anwendung finden. Die Einsatzmöglichkeiten und Studien reichen hier von einer kurativen Radiochemoimmuntherapie über eine adjuvante bis hin zu einer neoadjuvanten Behandlung.

Eine Kombination aus Immuntherapie und Bestrahlung wird bereits seit einigen Jahren getestet, da gezeigt werden konnte, dass eine Bestrahlung immunogene Effekte hat [8]. Es bleibt allerdings noch abzuwarten, welche Substanz hierfür am besten geeignet ist. Die zurzeit anlaufenden Studien sollen diesen Prozess unterstützen. Zunächst ist eine Studie zu nennen, in der eine Kombination aus klassischer platinbasierter Radiochemotherapie in Standarddosierung für eine kurative Intention und Pembrolizumab mit einer „loading dose“ von 200 mg alle 2 Wochen, die dann bei Ansprechen in eine Erhaltungsdosierung von den üblichen 200 mg alle 3 Wochen übergeht, erprobt werden soll. Die Suche nach Biomarkern ist ebenfalls Teil dieser Studie. Primär wird eine PD-L1-Baseline-Expression vor Therapie bestimmt, jedoch soll auch ein breites Panel verschiedener Biomarker im Verlauf analysiert werden (NCT02586207; [23]). Die UPCI-12-084-Studie kombiniert Cetuximab, Bestrahlung und Ipilimumab in der primären Therapie neu diagnostizierter weit fortgeschrittener HNSCC (NCT01935921). Die RTOG3504-Studie erprobt die Verknüpfung zwischen Nivolumab und Radiochemotherapie mit Cisplatin (NCT02764593).

### » Im Kopf-Hals-Bereich wird die neoadjuvante einmalige Pembrolizumabgabe evaluiert

Eine neoadjuvante Anwendung von Pembrolizumab wird beispielsweise für das muskelinvasive Urothelkarzinom in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin getestet [15]. Im Kopf-Hals-Bereich wurde von R. Uppaluri eine Studie vorgestellt in der neoadjuvant eine einmalige Gabe von Pembrolizumab

in einer Dosierung von 10 mg/kgKG verabreicht wird. Nach 2–3 Wochen erfolgt eine chirurgische Tumorsektion in kurativer Intention. Abhängig vom pathologischen Ergebnis schließt sich die adjuvante Therapie an. Hochrisikopatienten mit R1-Resektionsstatus oder kapselüberschreitenden Lymphknotenmetastasen erhalten zusätzlich zur adjuvanten Radiochemotherapie über ein Jahr eine Erhaltungstherapie mit Pembrolizumab. Insgesamt sollen 46 Patienten eingeschlossen werden und über einen Zeitraum von einem Jahr hinsichtlich der Rate an Lokalrezidiven und der Häufigkeit eines Auftretens von Fernmetastasen beobachtet werden (NCT02296684; [34]).

## Innovative Ansätze und Kombinationen

Eine interessante Idee wurde zum Thema Brustkrebs präsentiert. Bekanntlich begünstigt der Verlust des  $\beta_2$ -Mikroglobulin( $\beta_2M$ )-Moleküls und somit eine Funktionseinschränkung des MHC-I-Moleküls einen „immune escape“ des Tumors. Gyorffy et al. präsentierten Daten zu einer Hypermethylierung der entsprechenden Gene in allen untersuchten Tumorsubtypen [14]. Passend zu diesen Ergebnissen wurde auf dem diesjährigen deutschen Hals-Nasen-Ohren-Kongress in Düsseldorf eine Arbeit vorgestellt, in der eine deutliche Abnahme der Expression von membranständigem  $\beta_2M$  bei Oropharynxkarzinomen, die für humane Papillomviren (HPV) positiv getestet sind, festgestellt wurde [18]. Somit könnte insbesondere für HPV-positive Karzinome eine Therapie mit Methylierungsinhibitoren interessant sein und sollte zunächst im präklinischen Model erprobt werden.

Bereits in einem Tiermodel erprobt wurde MEDI0641, ein gegen das onkofetale 5T4-Glykoprotein gerichteter Antikörper. Dieses Molekül ist als Stammzellmarker mit verschiedenen protoonkogenen Mechanismen, wie Herunterregulation von E-Cadherin und Überexpression von CXCR4 assoziiert [31]. In vitro und in vivo konnte gezeigt werden, dass 5T4 bei HNSCC häufig überexprimiert ist und dies mit einer schlechten Prognose

einhergeht. Die Blockade des Moleküls durch MEDI0641 führte zu einem Zellzyklusarrest und im weiteren Verlauf zur Apoptose. Im Mausmodell konnte eine Tumorregressionsdauer von über 200 Tagen und eine Reduktion der Rezidivrate nach primär chirurgischer Resektion erzielt werden [17]. Diese Ergebnisse könnten schließlich auch zu einer Erprobung des neuen Antikörpers im Menschen führen, wobei bereits seit einigen Jahren klinische Studien zu einer Vakzine gegen 5T4 (TroVax) laufen und bei verschiedenen fortgeschrittenen soliden Tumoren gute Ergebnisse erzielen.

Ein weiteres innovatives Feld, das zurzeit v. a. im Bereich der hämato-onkologischen Erkrankungen von Bedeutung ist, sind sog. Chimeric-antigen-receptor(CAR)-T-Zellen. Hierbei handelt es sich um T-Zellen, die genetisch so modifiziert werden, dass eine Untereinheit eines gegen ein Tumorantigen gerichteten Antikörpers mit der intrazellulären Domäne des T-Zell-Rezeptors fusioniert. So kann die T-Zelle MHC-unabhängig Tumorzellen erkennen und vernichten [1]. In den letzten Jahren konnten gegen CD19 gerichtete CAR-T-Zellen erfolgreich bei verschiedensten malignen hämatologischen Erkrankungen eingesetzt werden [13]. Auf dem diesjährigen ASCO-Meeting wurde eine präklinische Studie zum Einsatz dieser spezifischen T-Zellen für „human epidermal growth factor receptor 2“ (HER2) exprimierende Ovarial- und Magenkarzinomzelllinien vorgestellt. Die modifizierten T-Zellen zeigten im Mausmodell eine deutlich höhere antitumorale Effizienz als normale T-Zellen. Um die Toxizität einzudämmen, kann ein „suicide switch“ in die CAR-T-Zellen integriert werden, der eine Ablation nach der Therapie ermöglicht [9]. Die ersten Studien für solide Tumoren am Menschen sind bereits initiiert und rekrutieren momentan meist verschiedene Karzinome, die positiv auf ein jeweils spezifisches Antigen getestet wurden. Adressiert werden allerdings noch vornehmlich Malignome des Gastrointestinaltrakts sowie Glioblastome. Ein erster Vorstoß in Richtung HNSCC geht vom King's College in London aus. Hier soll in einer Phase-I-Studie ein gegen ErbB gerichteter CAR bei Patienten



Tab. 1 Checkpointinhibitoren im Überblick				
Internationaler Freiname	Handelsname	Hersteller	Angriffspunkt	Immunglobulin
Atezolizumab	Tecentriq®	Roche	PD-L1	IgG1-κ
Avelumab	n/a	MSD Sharp & Dohme, Pfizer	PD-L1	IgG1
Durvalumab	n/a	AstraZeneca	PD-L1	IgG1-κ
Ipilimumab	Yervoy®	Bristol-Myers Squibb	CTLA-4	IgG1-κ
Nivolumab	Opdivo®	Bristol-Myers Squibb	PD-1	IgG4-κ
Pembrolizumab	Keytruda®	MSD Sharp & Dohme	PD-1	IgG4-κ
Pidilizumab	n/a	CureTech	PD-1	IgG1-κ
Tremelimumab	n/a	AstraZeneca	CTLA-4	IgG2-κ

ten in hochpalliativer Situation getestet werden (NCT01818323; [35]).

Für eine Kombinationstherapie mit verschiedenen, möglicherweise synergistisch wirkenden Immunmodulatoren wurden mehrere Studien, die zurzeit beginnen, präsentiert. Auch hier steht eine Anti-PD-1/PD-L1-Therapie im Fokus der Untersuchungen. Die Vielzahl der erhältlichen und in Erprobung befindlichen Antikörper ist zum besseren Verständnis in **Tab. 1** zusammengefasst [27].

In einer aktuell rekrutierenden einarmigen Phase-I-Studie wird die Kombination aus Pembrolizumab und Enoblituzumab (MGA271) getestet (NCT02475213; [25]). Bei dem relativ neuen Agens Enoblituzumab handelt es sich um einen monoklonalen Antikörper, der gegen B7-H3 gerichtet ist und im präklinischen Modell eine starke antitumorale Wirkung bei B7-H3 exprimierenden Tumoren zeigte [21]. Der Vorteil von Enoblituzumab ist, dass das Zielprotein zwar in einer großen Anzahl solider Tumoren, allerdings kaum in normalem Gewebe exprimiert wird [39]. Es können verschiedene solide Tumoren in Rezidiv- oder Metastasierungssituation, die B7-H3 exprimieren und mindestens mit einer Systemtherapie vorbehandelt wurden, in die Studie eingeschlossen werden.

### » B7-H3 wird in einer großen Anzahl von Tumoren exprimiert

In einer weiteren Studie wird eine Therapie mit Atezolizumab (Anti-PD-L1-Antikörper) und einem OX40-Agonisten (MOXR0916) kombiniert. Bislang liegen

nur Daten zur guten Verträglichkeit der Therapie ohne schwere Nebenwirkungen vor. In der nun folgenden Expansionskohorte werden die Patienten mit der für eine Monotherapie empfohlenen Dosierung von 300 mg MOXR0916 und 1200 mg Atezolizumab alle 3 Wochen behandelt (NCT02410512). Eingeschlossen werden können u. a. Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen, rezidierten oder metastasierten Kopf-Hals-Karzinom [16].

Die Kombination aus einem Anti-CD73-Antikörper (MEDI9447) und Durvalumab (Anti-PD-L1) soll ab sofort in einer Phase-I-Studie getestet werden. CD73 ist eine Nukleotidase, die die extrazelluläre Adenosinproduktion katalysiert und so den Tumor vor einer T-Zell-vermittelten Immunantwort schützen kann [40]. In der zurzeit rekrutierenden Studie werden Patienten entweder mit einer Anti-CD73-Monotherapie oder einer Kombinationstherapie mit Durvalumab über einen Zeitraum von 52 Wochen mit 4 unterschiedlichen Dosierungen behandelt. Eingang finden alle soliden Tumoren, die bereits erfolglos vorbehandelt wurden und den übrigen Einschlusskriterien entsprechen (NCT02503774; [2]).

Ebenfalls erwähnt werden sollte die JAVELIN-Medley-Studie, in der Kombinationen zwischen Avelumab (Anti-PD-L1) und verschiedenen anderen Immunmodulatoren getestet werden. Zunächst wird Utomilumab, ein agonistisch wirkender Antikörper gegen 4-1BB (CD137), erprobt [24]. 4-1BB gehört zur Superfamilie des Tumornekrosefaktors und stimuliert die T-Zell-Proliferation, das T-Zell-Überleben und die

Zytokinproduktion [5]. Unter anderem können Patienten mit einem Progress oder Rezidiv eines HNSCC in die Studie eingeschlossen werden (NCT02554812).

Für eine Epidermal-growth-factor-receptor(EGFR)-Inhibition konnte gezeigt werden, dass diese zu einer vermehrten Expression von HLA-II auf den Tumorzellen und so zu einer verstärkten Reaktion EGFR-spezifischer CD4-positiver T-Zellen führt [19]. Eine vermehrte Expression von MHC-I- und MHC-II-Molekülen konnte sowohl für Tyrosinkinaseinhibitoren als auch für klassische Antikörper gezeigt werden [22]. Eine Studie, die die Therapie mit Pembrolizumab und Cetuximab kombiniert, soll für das Kolonkarzinom in der Mitte des Jahres 2016 anlaufen (NCT02713373). Kombinationen für HNSCC sind zu erwarten, auch wenn noch keine Studien verfügbar sind.

### Fazit für die Praxis

- Um die beste Therapie mit der größtmöglichen Ansprechwahrscheinlichkeit zu finden, werden bessere prädiktive Marker benötigt.
- Ein Immunogramm bestehend aus mehreren immunologischen Parametern könnte einen sinnvollen Ansatz darstellen.
- Immunmodulatoren werden, nach guten Ergebnissen in der palliativen Zweitlinientherapie, nun z. T. in Kombination mit Chemotherapie in die palliative Erstlinientherapie gebracht.
- Erste Studien zur Evaluation einer primären, adjuvanten und neoadjuvanten Immuntherapie bei HNSCC laufen zur Zeit an.
- Zahlreiche Kombinationen verschiedener Immuntherapeutika werden in den nächsten Jahren getestet.
- Neuartige immuntherapeutische Ansätze werden in präklinischen Modellen erfolgreich angewandt und könnten schon bald in klinischen Studien weiterverfolgt werden.

## Korrespondenzadresse



### Dr. J. Döscher

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

## Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** S. Laban hat an einem Advisory Board Meeting von Astra Zeneca teilgenommen. J. Doescher, C.-J. Busch und P. J. Schuler geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

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

## Literatur

- Almasbak H, Aarvak T, Vemuri MC (2016) CAR T cell therapy: A game changer in cancer treatment. *J Immunol Res* 2016:5474602. doi:10.1155/2016/5474602
- Bendell JC, Reddy V, Tavakkoli F et al (2016) A phase 1 study to evaluate the safety, tolerability, pharmacokinetics, immunogenicity, and antitumor activity of MEDI9447 alone and in combination with durvalumab (MEDI4736) in patients with advanced solid tumors. *ASCO Meeting Abstracts* 34:TPS3096
- Blank CU, Haanen JB, Ribas A et al (2016) *CANCER IMMUNOLOGY*. The „cancer immunogram“. *Science* 352:658–660
- Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L et al (2015) Nivolumab versus docetaxel in advanced non-squamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 373:1627–1639
- Chen S, Lee LF, Fisher TS et al (2015) Combination of 4-1BB agonist and PD-1 antagonist promotes antitumor effector/memory CD8 T cells in a poorly immunogenic tumor model. *Cancer Immunol Res* 3:149–160
- Chow LQM, Mehra R, Haddad RI et al (2016) Biomarkers and response to pembrolizumab (pembro) in recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma (R/M HNSCC). *ASCO Meeting Abstracts* 34:6010
- Ferris RL, Blumenschein GR, Fayette J et al (2016) Further evaluations of nivolumab (nivo) versus investigator's choice (IC) chemotherapy for recurrent or metastatic (R/M) squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN): CheckMate 141. *ASCO Meeting Abstracts* 34:6009
- Formenti SC, Demaria S (2013) Combining radiotherapy and cancer immunotherapy: A paradigm shift. *J Natl Cancer Inst* 105:256–265
- Foster AE, Crisostomo J, Chang P et al (2016) Efficacy and safety of Her2-targeted chimeric antigen receptor (CAR) T cells using MyD88/CD40 costimulation and iCaspase-9 suicide switch. *ASCO Meeting Abstracts* 34:3050
- Galon J, Mlecnik B, Marliot F et al (2016) Validation of the Immunoscore (IM) as a prognostic marker in stage I/II/III colon cancer: Results of a worldwide consortium-based analysis of 1,336 patients. *ASCO Meeting Abstracts* 34:3500
- Garon EB, Rizvi NA, Hui R et al (2015) Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 372:2018–2028
- Gatalica Z, Vanderwalde AM, Rose I et al (2016) Distribution of PD-L1 expression in diverse cancer types: Experience with over 10,000 cases. *ASCO Meeting Abstracts* 34:11548
- Gill S, June CH (2015) Going viral: Chimeric antigen receptor T-cell therapy for hematological malignancies. *Immunol Rev* 263:68–89
- Gyorffy B, Nagy A, Pongor L et al (2016) Effect of DNA hypermethylation on immune escape through downregulation of antigen presentation genes in breast cancer. *ASCO Meeting Abstracts* 34:11547
- Hoimes CJ, Abuoussaly R, Saltzman JN et al (2016) HCRN GU14-188: Neoadjuvant pembrolizumab (P) and gemcitabine (G) with or without cisplatin (C) in muscle invasive urothelial cancer (MIUC). *ASCO Meeting Abstracts* 34:TPS4578
- Infante JR, Hansen AR, Pishvaian MJ et al (2016) A phase Ib dose escalation study of the OX40 agonist MOXR0916 and the PD-L1 inhibitor atezolizumab in patients with advanced solid tumors. *ASCO Meeting Abstracts* 34:101
- Kerk S, Pearson AT, Warner K et al (2016) 5T4 oncofetal antigen as a prognostic marker and target for treatment in head and neck squamous cell carcinoma. *ASCO Meeting Abstracts* 34:e17516
- Klußmann J, Evers S, Wagner S et al (2016) MHC I-verlust und zytotoxische NK-Zellen im HPV-assoziierten Oropharynxkarzinom (OSCC). Jahresversammlung der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie Meeting Abstracts 87
- Kumai T, Matsuda Y, Oikawa K et al (2013) EGFR inhibitors augment antitumor helper T-cell responses of HER family-specific immunotherapy. *Br J Cancer* 109:2155–2166
- Laban S, Doescher J, Schuler PJ et al (2015) [Immunotherapy of head and neck tumors : Highlights of the ASCO Meeting 2015]. *Hno* 63:612–619
- Loo D, Alderson RF, Chen FZ et al (2012) Development of an Fc-enhanced anti-B7-H3 monoclonal antibody with potent antitumor activity. *Clin Cancer Res* 18:3834–3845
- Pollack BP, Sapkota B, Cartee TV (2011) Epidermal growth factor receptor inhibition augments the expression of MHC class I and II genes. *Clin Cancer Res* 17:4400–4413
- Powell SF, Gitau MM, Spanos WC et al (2016) Phase IB study of pembrolizumab in combination with chemoradiotherapy (CRT) for locally-advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (LA-SCCHN). *ASCO Meeting Abstracts* 34:TPS6107
- Ribas A, Chow LQ, Boyd JK et al (2016) Avelumab (MSB0010718C; anti-PD-L1) in combination with other cancer immunotherapies in patients with advanced malignancies: The phase 1b/2 JAVELIN Medley study. *ASCO Meeting Abstracts* 34:TPS3106
- Rizvi NA, Loo D, Baughman JE et al (2016) A phase 1 study of enoblituzumab in combination with pembrolizumab in patients with advanced B7-H3-expressing cancers. *ASCO Meeting Abstracts* 34:TPS3104
- Scheel AH, Dietel M, Heukamp LC et al (2016) Diagnostic PD-L1 immunohistochemistry in NSCLC: Results of the first German harmonization study. *ASCO Meeting Abstracts* 34:3028
- Schuler PJ, Doescher JC, Laban S et al (2016) Immunomodulation as innovative therapy for head and neck tumors: Current developments. *HNO* 64(7):470–478. doi:10.1007/s00106-016-0131-0
- 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(7):956–965. doi:10.1016/S1470-2045(16)30066-3
- Seiwert TY, Weiss J, Baxi SS et al (2016) A phase 3, randomized, open-label study of first-line durvalumab (MEDI4736) {+/-} tremelimumab versus standard of care (SoC; EXTREME regimen) in recurrent/metastatic (R/M) SCCHN: KESTREL. *ASCO Meeting Abstracts* 34:TPS6101
- Snyder A, Makarov V, Merghoub T et al (2014) Genetic basis for clinical response to CTLA-4 blockade in melanoma. *N Engl J Med* 371:2189–2199
- Stern PL, Brazzatti J, Sawan S et al (2014) Understanding and exploiting 5T4 oncofetal glycoprotein expression. *Semin Cancer Biol* 29:13–20
- Sunshine J, Taube JM (2015) PD-1/PD-L1 inhibitors. *Curr Opin Pharmacol* 23:32–38
- Topalian SL, Taube JM, Anders RA et al (2016) Mechanism-driven biomarkers to guide immune checkpoint blockade in cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 16:275–287
- Uppaluri R, Zolkind P, Lin T et al (2016) Immunotherapy with pembrolizumab in surgically resectable head and neck squamous cell carcinoma. *ASCO Meeting Abstracts* 34:TPS6110
- Van Schalkwyk MC, Papa SE, Jeannon JP et al (2013) Design of a phase I clinical trial to evaluate intratumoral delivery of ErbB-targeted chimeric antigen receptor T-cells in locally advanced or recurrent head and neck cancer. *Hum Gene Ther Clin Dev* 24:134–142
- 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
- Walter S, Weinschenk T, Stenzl A et al (2012) Multipetide immune response to cancer vaccine IMA901 after single-dose cyclophosphamide associates with longer patient survival. *Nat Med* 18:1254–1261
- Welters MJ, Van Der Sluis TC, Van Meir H et al (2016) Vaccination during myeloid cell depletion by cancer chemotherapy fosters robust T cell responses. *Sci Transl Med* 8:334ra352–334ra352. doi:10.1126/scitranslmed.aad8307
- Zang X, Allison JP (2007) The B7 family and cancer therapy: Costimulation and coinhibition. *Clin Cancer Res* 13:5271–5279
- Zhang B (2010) CD73: A novel target for cancer immunotherapy. *Cancer Res* 70:6407–6411
- Zhang P, Su DM, Liang M et al (2008) Chemopreventive agents induce programmed death-1 ligand 1 (PD-L1) surface expression in breast cancer cells and promote PD-L1-mediated T cell apoptosis. *Mol Immunol* 45:1470–1476