

# Immuntherapie von Kopf-Hals-Karzinomen

## Highlights des ASCO-Kongresses 2015

**In den letzten Jahren haben neue immuntherapeutische Substanzen zu einer „Revolution“ in der onkologischen Therapie verschiedenster maligner Erkrankungen geführt. Die Immuncheckpointmodulatoren führten bereits in der Therapie des malignen Melanoms und des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms zu einem Paradigmenwechsel und zur Ablösung der vorherigen Therapiestandards. Bei der diesjährigen Jahrestagung der American Society of Clinical Oncology (ASCO) dominierte dementsprechend die Immuntherapie den Kongress. Aktuelle Entwicklungen für Kopf-Hals-Karzinome werden nachfolgend präsentiert.**

Hinweise für die bedeutende Rolle des Immunsystems in der Entstehung und Behandlung von malignen Tumoren erwachsen aus der Beobachtung einer Häufung maligner Tumoren bei Patienten mit Immundefekten und später bei Immunsupprimierten sowie der sporadischen Beobachtung spontaner Tumoremersionen. Ende des 19. Jahrhunderts setzte William B. Coley erstmals bakterielle Toxine für die nichtchirurgische Therapie von Malignomen ein [11]. Dies war vermutlich die erste Immuntherapie. Aus heutiger Sicht handelte es sich dabei um eine breite Stimulation des Immunsystems durch Zytokine und Pathogene („pathogen-associated molecular patterns“, PAMP). Der besondere Vorteil der Immuntherapie besteht in der hohen

Spezifität und Anpassungsfähigkeit der Immunreaktionen, der hohen Mobilität der Immunzellen und dem dauerhaften Erinnerungsvermögen des Immunsystems. Seit dieser Zeit hat es zahlreiche Versuche gegeben, die Kraft des Immunsystems in der Tumorthherapie zu nutzen: Tumorstoffe, Zytokine und andere Verfahren wurden eingesetzt. Trotz zunehmenden Wissens über die Interaktionen zwischen dem Immunsystem, Tumoren und deren Mikroumgebung blieben große klinische Erfolge über lange Zeit aus. Viele der vorhergegangenen immuntherapeutischen Ansätze, wie der adoptive T-Zell-Transfer oder autologe Vakzinen, sind aufgrund einer hochgradigen Individualisierung sehr aufwendig und kostenintensiv gewesen. Im Gegensatz dazu entfesseln die Immuncheckpointmodulatoren vorbestehende Immunantworten und sind daher umfassender einsetzbar. Das Vorhandensein einer vorbestehenden Immunantwort ist jedoch Voraussetzung für den Therapieerfolg.

Der klinische Durchbruch begann mit der Veröffentlichung einer Phase-III-Studie beim malignen Melanom [6]. Ipilimumab, ein Antikörper gegen „cytotoxic T lymphocyte antigen 4“ (CTLA-4), führte erstmals seit Jahrzehnten zu einer Verlängerung des Gesamtüberlebens und sogar zu andauernden Heilungen beim rezidierten/metastasierten Melanom, obwohl nur etwa 20 % der Patienten auf die Therapie ansprachen. Seitdem wurden zahlreiche andere Substanzen mit verschiedenen Ansatzpunkten in

der Modulation spezifischer Immunantworten entwickelt und in klinischen Studien eingesetzt. Die größten Erfolge wurden bisher mit Substanzen erreicht, welche die Interaktion zwischen dem PD-1-Rezeptor („programmed death receptor 1“) und seinen Liganden (PD-L1, PD-L2) blockieren [3, 14, 15, 24]. Bisher sind die Kosten dieser Antikörper jedoch ebenfalls sehr hoch.

**Die Immuncheckpointmodulatoren können sehr schwere Toxizitäten auslösen.**

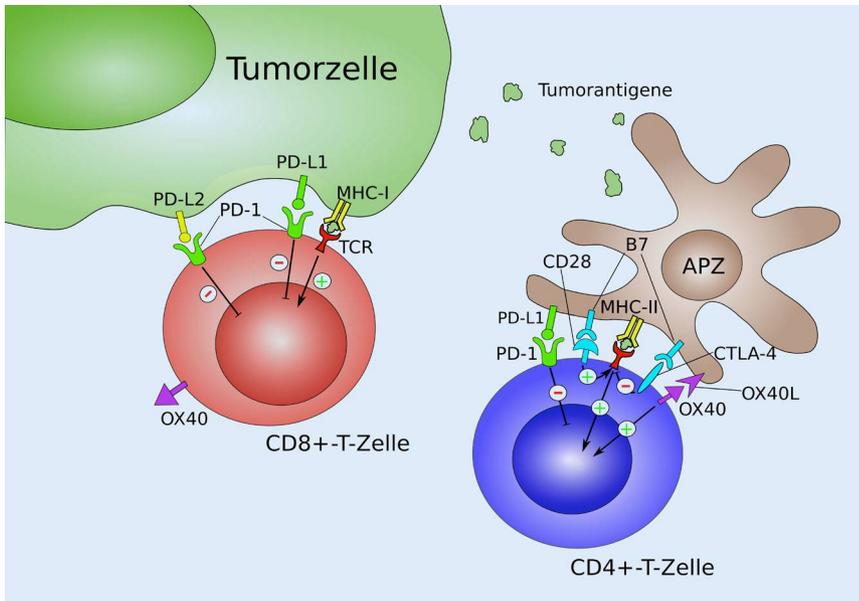
Inzwischen können die lebensbedrohlichen Toxizitäten häufig durch frühe Behandlung der Komplikationen abgemildert werden. Daher ist ein verantwortungsvoller Umgang mit diesen Substanzen durch erfahrene Therapeuten notwendig. Allgemein sind die Toxizitäten bisher bei CTLA-4 Blockade höher als bei Blockade der PD1/PD-L1-Achse.

### Regulation zellulärer Immunantworten

#### Überblick

Dieser Abschnitt soll eine – wenn auch stark vereinfachte – Einführung in die physiologische Regulation zellulärer Immunantworten geben. Schematisch ist dies in **Abb. 1** dargestellt.

Die primäre Aktivierung einer T-Zell-vermittelten Immunantwort beginnt mit der Erkennung eines Tumorantigens durch naive T-Zellen. Dieses Antigen



**Abb. 1** ▲ Immunaktivierung und -regulation. APZ antigenpräsentierende Zellen, CTLA-4 „cytotoxic T lymphocyte antigen 4“, MHC-I „major histocompatibility antigens“ Klasse I, MHC II „major histocompatibility complex II“, PD-1 „programmed death 1“, PD-L1, PD-L2 dessen Liganden, TCR T-Zell-Rezeptor einer CD4+-T-Helferzelle. Erläuterung s. Text (Copyright: Die Autoren)

kann über „major histocompatibility complex“ (MHC) Klasse I (MHC-I) direkt von der Tumorzelle präsentiert werden oder nach Aufnahme untergegangener Zellbestandteile durch antigenpräsentierende Zellen (APZ, z. B. dendritische Zellen, Makrophagen) über MHC-II den T-Helferzellen präsentiert werden. Die Bindung des über MHC präsentierten Antigens an den T-Zell-Rezeptor führt zur Aktivierung, Reifung und Proliferation der T-Zelle. Über die Interaktion von B7 auf APZ mit CD28 auf T-Zellen wird ein kostimulatorisches Signal ausgelöst. Die Stimulation von OX40 durch OX40-L ist ein weiterer kostimulatorischer Faktor, der zu einer Reifung und Aktivierung der T-Zelle führen kann.

Die Aktivierung spezifischer T-Zellen kann, wie bereits erwähnt, über 2 Wege geschehen. Antigenpräsentierende Zellen (APZ) können Antigene z. B. einer Tumorzelle phagozytieren, prozessieren und über „major histocompatibility complex II“ (MHC II) präsentieren. Diese über MHC-II präsentierten Antigene können von einem spezifischen T-Zell-Rezeptor (TCR) einer CD4+-T-Helferzelle erkannt werden und in Kombination mit kostimulatorischen Faktoren wie der

Interaktion von CD28 mit B7 zu deren Aktivierung und Proliferation führen. Die CD4+-T-Helferzelle kann nun über die Ausschüttung verschiedener Zytokine weitere Immunzellen anlocken und aktivieren. Auch die Interaktion des TCR einer CD8+-zytotoxischen T-Zelle mit einem via MHC-I präsentierten (Tumor-)Antigen führt in Kombination mit weiteren kostimulatorischen Faktoren zu einer Aktivierung der T-Zelle sowie zur Proliferation dieser T-Zelle. Die zytotoxische CD8+-T-Zelle kann Granzyme und Perforine produzieren, die wiederum in die Zielzelle eindringen und eine Apoptose der Zielzelle auslösen. Durch verschiedene sog. Immuncheckpoints wird die Immunantwort reguliert. OX40 wirkt sowohl auf die Aktivierung von CD4+- als auch von CD8+-T-Zellen stimulierend und führt zu einer verstärkten Proliferation und der Bildung von Erinnerungszellen. Um eine überschießende Immunantwort zu verhindern, kann die aktivierte Immunantwort wieder reduziert werden. Dazu zählt die Interaktion von „cytotoxic T lymphocyte antigen 4“ (CTLA-4) mit B7, was zu einer Inhibition und Anergie der entsprechenden T-Zelle führt. Ein weiterer Mechanismus ist die Interaktion von „programmed

death 1“ (PD-1) mit dessen Liganden PD-L1 und PD-L2. Die Liganden können sowohl von Tumorzellen als auch von APZ exprimiert werden und führen zu einer Hemmung der entsprechenden T-Zelle.

## Immuncheckpointmodulation

Der Begriff der Immuncheckpoints bezeichnet physiologisch existierende immunregulatorische Ansatzpunkte, die ein Überschießen der Immunantwort verhindern sollen. Es existieren verschiedene Mechanismen, welche die Immunantwort supprimieren können. Es gibt einerseits inhibitorische Signalwege wie CTLA-4 und die PD-1-Achse, andererseits kostimulatorische Faktoren wie z. B. OX40. CTLA-4 wird überwiegend auf CD4+-T-Zellen und in geringerem Ausmaß auf CD8+-T-Zellen exprimiert. Ein therapeutischer Antikörper gegen CTLA-4 unterbindet die Interaktion von CTLA-4 mit B7. Die Interaktion von CTLA-4 mit B7 würde physiologisch zu einer Hemmung der T-Zell-Aktivität (Anergie) führen. Die CTLA-4-Blockade stellt somit eine Enthemmung der Hemmung dar. Dies wird als Lösung einer Bremse des Immunsystems („releasing the brake of the immune system“) bezeichnet. Es überwiegt dann die Interaktion von CD28 mit B7, die eine kostimulatorische Funktion ausübt und somit die Immunantwort aktiviert (vgl. [Abb. 1](#)).

Eine weitere Möglichkeit, diese Bremse zu lösen, besteht in der Unterbindung der Interaktion von PD-1 mit dessen Liganden PD-L1 und PD-L2. Dies ist möglich durch einen hemmenden Antikörper gegen PD-1, welcher die Interaktion sowohl mit PD-L1 als auch PD-L2 unterbindet. Eine weitere Möglichkeit ist der therapeutische Einsatz von Antikörpern gegen PD-L1, wodurch ebenfalls dessen Interaktion mit PD-1 unterbunden wird. Dies betrifft dann in der Regel nicht die Interaktion mit PD-L2.

Ein anderer Ansatz der Immuncheckpointmodulation ist die Stimulation aktivierender Signalwege. Stimulierende Antikörper gegen OX40 führen zu einer verstärkten T-Zell-Proliferation, -Aktivität und der Bildung von Erinnerungszellen. Die Endstrecke der Immuncheck-

## Immuntherapie von Kopf-Hals-Karzinomen. Highlights des ASCO-Kongresses 2015

### Zusammenfassung

**Hintergrund.** Seit wenigen Jahren sind neue immuntherapeutische Medikamente verfügbar: die sog. Immuncheckpointmodulatoren. Diese haben bei verschiedenen malignen Erkrankungen, wie dem malignen Melanom und weiteren Malignomen, außergewöhnliche Therapieergebnisse erzielt und somit zu einer Revolution in der onkologischen Therapie geführt. Das Feld der Immuntherapie entwickelt sich seitdem rasant und steht nun wieder im Mittelpunkt der Aufmerksamkeit. **Ziel der Arbeit.** Aufgrund der rasanten Entwicklungen auf dem Gebiet der Immuntherapie gibt dieser Artikel, basierend auf Studien, die auf der Jahrestagung der American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2015 präsentiert wurden, einen Überblick und eine Einführung in das Feld der modernen Immuntherapie.

**Material und Methoden.** Die wichtigsten ASCO-2015-Beiträge zur Immuntherapie bei Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals Bereich wurden identifiziert, aufgearbeitet und im Hinblick auf den aktuellen Stand der Forschung diskutiert.

**Ergebnisse.** Die immuntherapeutische Studienlandschaft wird aktuell von den neuen Immuncheckpointmodulatoren dominiert. Auch für Plattenepithelkarzinome im Kopf-Hals Bereich werden diese Substanzen zunehmend eingesetzt. Im Fokus steht aktuell vor allem die Inhibition der Programmed-Death-1 (PD-1)-Achse. Die Immuntherapie mit Immuncheckpointmodulatoren scheint unabhängig vom Status in Bezug auf das humane Papillomvirus (HPV) wirksam zu sein. Sichere Kriterien für die Patientenselektion gibt es bisher nicht.

**Diskussion.** Die bisherigen Daten im Bereich der Immuncheckpointmodulation sind vielversprechend. Die Integration dieser Medikamente in die Standardtherapie ist mittelfristig wahrscheinlich. Die Identifikation prädiktiver Marker für die Patientenselektion muss auch aus gesundheitsökonomischen Gesichtspunkten und in Bezug auf unerwünschte Arzneimittelwirkungen vorangetrieben werden.

## Immunotherapy of head and neck tumors. Highlights of the ASCO Meeting 2015

### Abstract

**Background.** In recent years, new immunotherapeutic drugs have become available: the so-called immune checkpoint modulators. With these drugs, unprecedented treatment results have been achieved in different malignant diseases; primarily malignant melanoma, but also in various other malignomas. These achievements have revolutionized the oncologic treatment landscape. This quickly expanding research field, driven by revolutionary treatment results, has put immunotherapy in the focus of attention.

**Objective.** Due to rapid developments in the field of immunotherapy, this article aims at introducing, illustrating, and summarizing the field of modern immunotherapy, based on recently presented clinical data from the

Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2015.

**Materials and methods.** The most important ASCO Meeting 2015 immunotherapy trials for head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) were identified, summarized, and discussed with respect to the current state of research.

**Results.** The oncologic landscape of clinical trials is currently dominated by the new immune checkpoint modulating drugs. Also for HNSCC, a variety of clinical trials and substances are under way. The current primary focus of these trials is targeting and inhibiting the programmed death 1 (PD-1) axis. Cancer immunotherapy with immune checkpoint modulating drugs seems to be independent of human papilloma virus (HPV) status. Robust

predictive markers for patient selection are not yet available.

**Conclusion.** Current data from clinical trials with immune checkpoint modulators are promising. In the coming years, integration of these drugs into clinical routine can be expected. With regard to the public health economic burden and potential adverse events, the identification of predictive markers for patient selection is a major task for future trials.

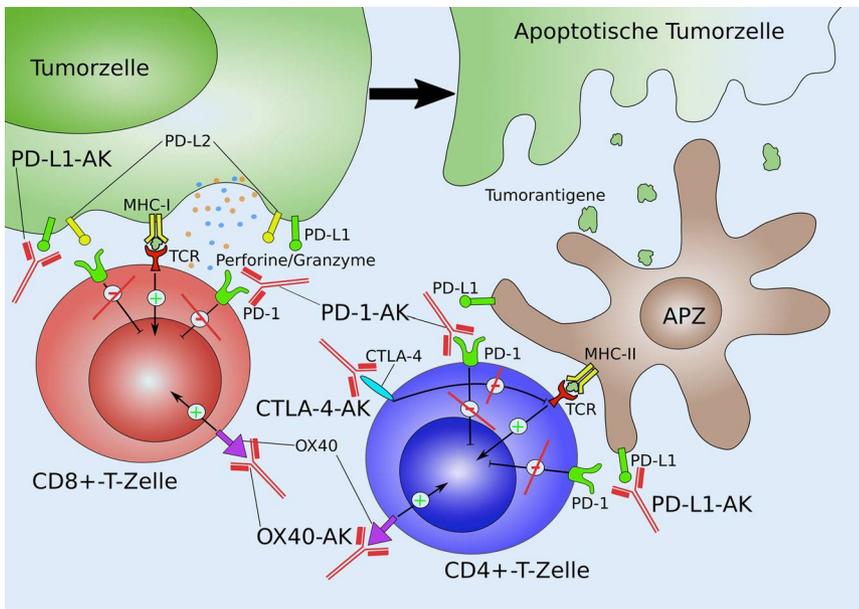
pointmodulation ist ähnlich: Es kommt zu einer verstärkten T-Zell-Aktivität. Zytotoxische T-Zellen schütten nach Antigenkontakt Granzyme und Perforine aus, die in die Zielzelle eindringen und deren Apoptose auslösen. Durch die Apoptose der Zielzelle (Tumorzelle) wird Tumorentantigen freigesetzt, das wiederum über APZ präsentiert werden kann. Eine vorbestehende tumorspezifische Immunreaktion ist die Voraussetzung für die Wirk-

samkeit der Immuncheckpointmodulation. Die Angriffspunkte der Immuncheckpointmodulatoren und deren Auswirkungen sind schematisch in **Abb. 2** dargestellt.

### Studien zur Checkpointinhibition

#### Keynote-012 (MK-3475-012)

Für HNSCC sind Studien zur „Checkpointinhibition“ mit Pembrolizumab (MK-3475), einem humanisierten IgG4-Antikörper gegen PD-1 von Fa. Merck Sharp & Dohme (MSD, Kenilworth/NJ, USA) am weitesten fortgeschritten. Die



**Abb. 2** ▲ Immuncheckpointmodulation. Über Immuncheckpoints wird die Immunreaktion reguliert. Inhibitorische Checkpoints sind CTLA-4 und die PD-1-Achse, ein kostimulatorischer Angriffspunkt ist z. B. OX40. Therapeutische Antikörper gegen CTLA-4 unterbinden die Interaktion von CTLA-4 mit B7. CTLA-4 „cytotoxic T lymphocyte antigen 4“, CTLA-4-AK CTLA-4-Antikörper, MHC-I „major histocompatibility antigens“ Klasse I, MHC-II „major histocompatibility complex II“, OX40-AK OX40-Antikörper, PD-1 „programmed death 1“, PD-L1, PD-L2 dessen Liganden, PD-1-AK PD-1-Antikörper, PD-L1-AK PD-L1-Antikörper, TCR T-Zell-Rezeptor. Erläuterung s. Text (Copyright: Die Autoren)

Keynote-012 ist eine Phase-Ib-Multikohorten-Studie für verschiedene solide Malignome (Clinical Trial Registry Number NCT01848834). Eine der Kohorten besteht aus 132 metastasierten oder rezidierten Kopf-Hals-Karzinomen (R/M-HNSCC), die in palliativer Intention Pembrolizumab erhielten [20]. Die wichtigsten Einschlusskriterien waren ein Leistungsstatus („performance status“) gemäß Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) von 0 oder 1 und eine radiologisch messbare Tumorerkrankung. Zu Beginn der Studie erhielten die Patienten 10 mg/kgKG (Körpergewicht) Pembrolizumab i. v. alle 2 Wochen für maximal 24 Monate, welches später auf eine feste Dosis von 200 mg Pembrolizumab alle 3 Wochen reduziert wurde. Der primäre Endpunkt war die Sicherheit der Pembrolizumab-anwendung, also die Häufigkeit unerwünschter Ereignisse („adverse events“, AE) und der Therapieabbruch wegen AE, sowie die Ansprechrate nach RECIST 1.1 und nach Untersuchereinschätzung.

Die in die Studie eingeschlossenen Patienten hatten in 71,2 % der Fälle einen Performance Status von ECOG 1 und zu

81,8 % eine oder mehrere palliative Vortherapien. AE aller Schweregrade traten bei 59,8 % der Patienten auf, meistens im Sinne einer Abgeschlagenheit und/oder einer Hypothyreose. Schwere AE (Grad 3–4) traten bei 9,8 % der Patienten auf, am häufigsten in Form von Schwellungen und Pneumonie. Therapieassoziierte Todesfälle traten nicht ein. Von den 132 Patienten gingen 117 in die Evaluation der Ansprechrate nach RECIST 1.1 ein. Eine komplette Remission („complete remission“, CR) konnte in einem Fall, eine Teilremission („partial remission“, PR) in 28, ein unverändertes Krankheitsbild („stable disease“, SD) in 29 Fällen und bei 48 der Patienten eine progrediente Erkrankung („progressive disease“, PD) festgestellt werden. Bei 11 Patienten konnte keine Auswertung durchgeführt werden, da keine posttherapeutische Bildgebung vorlag oder die Bildgebung von unzureichender Qualität war. Eine allgemeine Größenreduktion der tumorösen Läsionen wurde bei 56 % der Patienten erreicht. Das Gesamtansprechen (CR + PR) lag bei 24,8 %, unabhängig vom HPV-Status (20,6 % bei HPV<sup>+</sup> vs. 27,2 % bei HPV<sup>-</sup>). Verglichen

mit Gesamtansprechraten von 15 bis 44 % von palliativen Erstlinientherapien [22, 23] ist die Ansprechrate von Pembrolizumab für eine Zweitlinientherapie sicher beachtlich, aber nicht außergewöhnlich. Die Besonderheit liegt darin, dass 25 von 29 Patienten ein langandauerndes Therapieansprechen zeigten. Bereits 2014 wurde berichtet, dass die Ansprechrate bei PD-L1-positiven Patienten höher war als bei PD-L1-negativen Patienten (5/11 vs. 5/44, [19]).

### Phase-I/II-Studie mit MEDI4736

MEDI4736 ist ein humaner monoklonaler IgG1-Antikörper gegen PD-L1 der Fa. Medimmune, Gaithersburg/MD, USA, der ebenfalls die Interaktion zwischen PD-1 und PD-L1 blockiert. In einer Phase-I/II-Dosisesskalationsstudie (NCT01693562) wurden auch rezidivierende/metastasierte Kopf-Hals-Karzinome (R/M-HNSCC) behandelt. Es wurde ein klassisches 3 × 3-Dosisesskalationsdesign verwendet und Daten von 62 R/M-HNSCC-Patienten präsentiert, die im Median 3 vorherige palliative Systemtherapien erhalten hatten (Spannweite: 1–10). Unerwünschte Nebenwirkungen traten bei fast allen Patienten auf, wobei hier kutane Toxizitäten wie Ausschläge, Pruritus oder Erytheme (15/62), aber auch gastrointestinale Nebenwirkungen (5/62) und eine Hypothyreose (3/62) im Vordergrund standen. Schwere Nebenwirkungen (Grad 3–4) wurden bei der Hälfte der Patienten beobachtet. Therapieassoziierte Todesfälle gab es nicht. Zweiundzwanzig der Tumoren wurden positiv auf eine PD-L1-Expression getestet. Die Ansprechrate dieser Patienten lag bei 18 % – verglichen mit 8 % bei den PD-L1 negativen – bei einer Gesamtansprechrate von nur 11 %. Auch hier wurde von einem länger andauernden Ansprechen berichtet: Fünf von 7 Patienten, die initial auf die Therapie ansprachen, zeigten zum Zeitpunkt der Präsentation noch keine Tumorprogression [17].

<b>Tab. 1</b> Präsentierte Immuntherapiestudien für Kopf-Hals-Karzinome im Überblick						
<b>Autor, Referenz</b>	<b>Studienphase</b>	<b>NCT Nummer</b>	<b>Studiendesign</b>	<b>Getestete Substanz</b>	<b>Patientenzahl</b>	<b>Status</b>
Segal et al. [17]	Phase 1/2	NCT01693562	Offen, einarmig, multizentrisch	MEDI4736 (PD-L1-Antikörper)	Bislang 62	Patientenrekrutierung für Q2 W Dosiserhöhung
Siu et al. [21]	Phase 1	NCT02262741	Offen, randomisiert, multizentrisch	Tremelimumab (CTLA-4-Antikörper) und MEDI4736 (PD-L1-Antikörper) vs. Tremelimumab	66	Patientenrekrutierung
Zandberg et al. [25]	Phase 2	NCT02207530	Offen, einarmig, multizentrisch	MEDI4736 (PD-L1-Antikörper)	112	Patientenrekrutierung
Cohen et al. [2]	Phase 3	NCT02252042	Offen, randomisiert, multizentrisch	Pembrolizumab (PD-1-Antikörper) vs. M, D oder C	600	Patientenrekrutierung
Powell et al. [13]	Phase 2	NCT02255097	Offen, einarmig, multizentrisch	Pembrolizumab (PD-1-Antikörper)	150	Patientenrekrutierung
Seiwert et al. [19, 20]	Phase 1b	NCT01848834	Offen, einarmig, multizentrisch	Pembrolizumab (PD-1-Antikörper)	132	Auswertung laufend
Leidner et al. [9]	Phase 1	NCT02318394	Offen, einarmig, multizentrisch	MEDI0562 (OX40 Agonist)	50	Patientenrekrutierung
Miles et al. [10]	Phase 2	NCT02002182	Offen, zweiarmig, monozentrisch	ADX511-001 (HPV E7 attenuierte L. monocytogenes)	30	Patientenrekrutierung

*PD-1* „programmed cell death 1“, *PD-L1* „programmed death-ligand 1“, *OX40* „tumor necrosis factor receptor superfamily, member 4“, *M* Methotrexat; *D* Docetaxel, *C* Cetuximab, *CTLA-4* „cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4“, *Q2W* Medikamentengabe alle 2 Wochen.

## Aktuell rekrutierende Studien zur Immuncheckpointmodulation

Der nachfolgende Abschnitt gibt einen Überblick über die zahlreichen aktuell laufenden Studien mit „Immuncheckpointmodulatoren“, für die zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch keine Ergebnisse vorliegen. Zwar wird die Mehrzahl der Studien derzeit in den Vereinigten Staaten von Amerika durchgeführt, einige Studien laufen aber auch unter Beteiligung deutscher Studienzentren, sodass auch unsere Patienten bereits von der Immuncheckpointmodulation profitieren können. Einen Überblick über die aktuelle Studienlandschaft gibt **Tab. 1**.

## HAWK

Zandberg et al. präsentierten das Studiendesign der HAWK-Studie (NCT02207530), einer Phase-II-Studie mit einer MEDI4736-Monotherapie [25]. In die geplante Studie sollen 112 Patienten aus Nordamerika und Europa eingeschlossen werden, die PD-L1 überexprimieren. Einschlusskriterien sind Patienten mit R/M-HNSCC und Progress nach platinhaltiger Chemotherapie, die zuvor keine Immuntherapie erhalten haben. Die Patienten erhalten den Antikörper über 12 Monate alle 14 Tage in einer Dosierung von 10 mg/kgKG. Der primäre Endpunkt der Studie ist die Ansprechrate auf MEDI4736. Sekundäre Ziele sind die Auswertung der Tumorkontrollraten, die Dauer des Ansprechens, das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben. Außerdem sollen die

Sicherheit und Therapietoleranz sowie die Lebensqualität erhoben werden. Die Patientenrekrutierung ist zum aktuellen Zeitpunkt noch nicht abgeschlossen.

## Tremelimumab ± MEDI4736

In einer weiteren Phase-I-Studie (NCT02262741) wird Tremelimumab, ein IgG2-CTLA-4-Antikörper der Fa. Medimmune, bei R/M-HNSCC allein oder in Kombination mit dem PD-L1-Antikörper MEDI4736 eingesetzt [21]. Das kombinierte „Targeting“ von CTLA-4 und PD-1/PD-L1 ist aufgrund der unterschiedlichen Ansätze in der T-Zell-Interaktion interessant. CTLA-4 wirkt v. a. durch die hemmende Interaktion antigenpräsentierender Zellen mit T-Zellen, während die Interaktion von PD-1 auf Immunzellen mit PD-L1 auf Tumorzellen zu einer T-Zell-Hemmung

führt (■ **Abb. 1 und 2**). Der CTLA-4-Antikörper Ipilimumab hat kombiniert mit dem PD-1-Antikörper Nivolumab (beide von Fa. Bristol-Myers Squibb, München) beim malignen Melanom zu einer beeindruckenden Gesamtansprechrate von 57,6 % geführt, aber auch zu einer deutlichen Erhöhung der Nebenwirkungsrate [8].

### MEDI0562 mit OX40 als Target

Ein weiterer Ansatzpunkt in der Immuncheckpointmodulation ist OX40, das als kostimulatorischer Faktor z. B. von T-Zellen exprimiert wird. Die Stimulation von OX40 durch aktivierende Antikörper, wie MEDI0562, einem humanisierten Antikörper der Fa. Medimmune (sollte ggf. auch bei den anderen Antikörpern mit dem Zusatz der Verortung versehen werden), kann zu einer T-Zell-Aktivierung führen. In einer Phase-I-Studie (NCT02318394) wird MEDI0562 bei R/M-HNSCC eingesetzt. Auch hier handelt es sich um ein klassisches 3 × 3-Dosisescalationsdesign. Der primäre Endpunkt der Studie mit einer geplanten Rekrutierung von 50 Patienten ist die Sicherheit, sekundäre Endpunkte sind das Gesamtüberleben, die Dauer des Ansprechens und das krankheitsfreie Überleben [9]. In einer weiteren Studie wird auch die OX40-Stimulation mit der PD-L1-Blockade kombiniert (NCT02221960).

### Keynote-055 (MK-3475-055)

Die Keynote-055 (NCT02255097) ist eine Phase-II-Studie mit Pembrolizumab (200 mg alle 3 Wochen), in der als primärer Endpunkt die Gesamtansprechrate und das Gesamtüberleben analysiert wird [13]. Die wichtigsten Einschlusskriterien sind: R/M-HNSCC mit dokumentiertem Progress auf vorhergegangene platinhaltige Therapie, eine frische Biopsie für die zentrale Analyse der PD-L1-Expression, radiologisch messbare Erkrankung und ein Leistungsstatus („performance status“) von ECOG 0/1. Diese Studie wird multizentrisch in den USA durchgeführt, und der Einschluss von 150 Patienten wird angestrebt.

### Keynote-040 (MK-3475-040)

Die Keynote-040 (NCT02252042) ist eine multizentrische, 1:1 randomisierte Phase-III-Studie, in der Pembrolizumab in einer festen Dosis von 200 mg alle 3 Wochen mit einer Monotherapie mit Cetuximab (400 mg/m<sup>2</sup> Startdosis, dann 250 mg/m<sup>2</sup> wöchentlich), Methotrexat (40 mg/m<sup>2</sup> wöchentlich) oder Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> alle 3 Wochen) verglichen wird [2]. Die Auswahl des Monotherapieprotokolls bei der Randomisierung in den Vergleichsarm obliegt dem Untersucher bzw. wird durch die vorhergegangene Therapie bestimmt.

Die wichtigsten Einschlusskriterien sind analog der Keynote-055. Es ist der Einschluss von 466 Patienten geplant. Diese Studie wird den Stellenwert von Pembrolizumab in der Palliativtherapie von R/M-HNSCC definieren. Studienzentren in Deutschland sind die Universitätskliniken Aachen, Berlin, Hannover, Leipzig, München (TU) und Ulm.

### CheckMate-141 (BMS-936558)

Die Phase-III-Studie CheckMate-141 (NCT02105636) für R/M-HNSCC wurde beim ASCO-Kongress 2015 zwar nicht präsentiert, soll hier der Vollständigkeit halber jedoch auch erwähnt werden. Das Studiendesign ist ähnlich dem der Keynote-040. Multizentrisch und randomisiert wird bei R/M-HNSCC eine Monotherapie mit dem PD-1-Antikörper von Fa. Bristol-Myers Squibb, München, Nivolumab (3 mg/kg alle 2 Wochen), mit einer Monotherapie mit Cetuximab, Methotrexat oder Docetaxel verglichen. Die Dosierungen der Chemotherapie sind ebenfalls identisch wie in der Keynote-040 mit Ausnahme von Docetaxel, das hier in einer Dosis von 30 oder 40 mg/m<sup>2</sup> wöchentlich eingesetzt wird. Die Rekrutierung für diese Studie wurde kürzlich beendet.

### Prädiktive Biomarker für die Immuntherapie

Aufgrund der ausgesprochen hohen Therapiekosten bei Einsatz der modernen Immuncheckpointinhibitoren gilt es, prädiktive Marker für den Therapieerfolg

zu definieren. Für Antikörper der PD-1- und PD-L1-Achse scheint die tumorale Expression von PD-L1 ein prädiktiver Marker für das Ansprechen zu sein [8, 17, 20]. Auf der anderen Seite sprechen auch immer wieder Patienten mit PD-L1-negativen Tumoren an, weshalb entweder die Bestimmung spezifiziert und standardisiert oder auf alternative Prädiktoren ausgewichen werden muss. Beim Einsatz des PD-L1-Antikörpers (MPDL3280A) der Fa. Roche/Genentech, Basel, Schweiz, zur Therapie verschiedener solider Tumoren war z. B. die Expression von PD-L1 auf tumorinfiltrierenden Immunzellen ausschlaggebend [4].

Aktuell sind die die Cut-off-Werte für die PD-L1-Expression noch nicht genau definiert. Teilweise wird eine 1%ige Expression, in anderen Fällen eine 5%ige Expression als positiv gewertet. Auch bezüglich der zu nutzenden diagnostischen Antikörper werden verschiedene Wege genutzt: Während Fa. Bristol-Myers Squibb mit Fa. DAKO, Hamburg, für die PD-L1-Detektion kooperiert, arbeitet Fa. Medimmune mit der Roche-Tochter Ventana (SP263). Fa. Merck Sharp & Dohme nutzt einen eigenen diagnostischen Antikörper (22C3) und Fa. Roche/Genentech ebenso (SP142).

Bemühungen zu Etablierung weiterer prädiktiver Biomarker sind mannigfaltig. Die Gruppe um Seiwert untersuchte in der Keynote-012-Studie bei R/M-HNSCC 4 verschiedene Gensignaturen: eine Interferon- $\gamma$ -Signatur, bestehend aus 6 Genen, eine T-Zell-Rezeptor-Signatur, bestehend aus 13 Genen, eine erweiterte Immunsignatur aus 18 Genen und eine De-novo-Signatur aus 33 Genen [18]. Diese 4 Signaturen waren signifikant mit dem Gesamtüberleben und sogar dem progressionsfreien Überleben korreliert. Am besten schnitt die Interferon- $\gamma$ -Signatur ab, sie erzielte einen positiven Vorhersagewert von 40 % und einen negativen Vorhersagewert von 95 %. Die Gruppe analysierte auch anhand der Datenbank The Cancer Genome Atlas (TCGA) typische genetische Aberrationen des T-Zell-Entzündungsphänotyps („T cell inflamed phenotype“, TCIP). Der TCIP zeichnete sich durch eine signifikant höhere Rate an PD-L1/JAK2-Amplifikationen aus [26].

In einer weiteren Arbeit hat dieselbe Gruppe um Seiwert CD8-Immunzellinfiltrate von 73 Patienten mit HNSCC analysiert [16]. Bei 58 Präparaten dieser Patienten wurde zusätzlich eine PD-L1-Färbung durchgeführt. Die Gruppe definierte, basierend auf eigenen und weiteren Vorarbeiten, 4 Typen der Immuninfiltrate:

- immunologische Ignoranz (II): keine CD8-T-Zellen im Tumor oder der Peripherie (6/73),
- ausgegrenztes Immuninfiltrat („excluded immune infiltrate“, EII): CD8-T-Zellen in der Peripherie des Tumors, aber nicht im Tumor selbst (14/73),
- funktionelle Immunantwort („functional immune response“, FIR): CD8-T-Zell-Infiltrat + PD-L1-Expression,
- nichtfunktionelle Immunantwort („non-functional immune response“, NFIR): CD8-T-Zell-Infiltrat ohne PD-L1-Expression.

Von den 20 Patienten ohne CD8-Immunzellinfiltrat (II + EII) exprimierten nur 5 Tumoren PD-L1. Von den 53 Tumoren mit CD8-Infiltrat konnten 38 in Bezug auf die PD-L1-Expression analysiert werden. Von diesen wurden 24 aufgrund der positiven PD-L1-Expression der Gruppe FIR und 14 der Gruppe NFIR zugerechnet. Verglichen mit den Tumoren der FIR-Gruppe lag in der Gruppe der NFIR eine deutlich geringere Genexpression von Granzymen und Perforinen vor. Dies zeigt, dass die differenzierte Analyse von Immuninfiltraten in Zukunft möglicherweise auch zur Patientenselektion für den Einsatz von Inhibitoren der PD-1/PD-L1-Achse genutzt werden könnte. Aufgrund der geringen Patientenzahl und wegen der vom klinischen Ansprechen auf eine entsprechende PD-1/PD-L1-Blockade losgelösten Daten ist man heute von einem klinischen Einsatz der Charakterisierung von Immuninfiltraten als prädiktiver Therapiemarker noch weit entfernt. Offensichtlich besteht bei der Definition adäquater Prädiktoren vor Einsatz von Immuncheckpointmodulatoren in der klinischen Routine erheblicher Forschungsbedarf.

## Andere immuntherapeutische Ansätze

Neben dem Einsatz von Substanzen aus der Familie der Immuncheckpointmodulatoren gab es beim diesjährigen ASCO-Kongress auch weitere immuntherapeutische Therapieansätze.

## HPV-spezifische Immuntherapie

Ein sehr innovativer Ansatz ist die HPV-spezifische Immuntherapie in einem kurzen neoadjuvanten Setting präoperativ („window of opportunity“). In dieser Phase-II-Studie wird eine Vakzine aus lebenden, attenuierten Keimen der Gattung *Listeria monocytogenes*, die durch Bioengineering das HPV-spezifische Onkogen E7 exprimieren, über einen Zeitraum von 5 Wochen vor geplanter kurativer Chirurgie injiziert [10]. Dass HPV-spezifische Antigene, wie das Onkogen E7, vom Immunsystem der Patienten mit HPV-assoziierten Tumoren erkannt werden können, ist bekannt [5, 7, 12]. Jedoch sind die Immunantworten funktionell offensichtlich unzureichend, um den Tumor zu eliminieren. Die zugrunde liegende Hypothese der Studie ist, dass eine HPV-spezifische Vakzine die Immunantwort intensivieren könnte. Durch die Nutzung von *Listeria monocytogenes* als Vehikel könnte zudem die immunaktivierende Wirkung fremder, bakterieller Strukturen, so genannter PAMP, die Immunreaktion auf E7 verstärken (vgl. Coley's Toxine). Als Vergleich wird eine Gruppe von Patienten eingeschlossen, die keine Vakzine, sondern direkt die chirurgische Resektion erhalten. Die Endpunkte beziehen sich primär auf die Effektivität der Vakzine, eine posttherapeutische Immunantwort zu initiieren. Zusätzlich zum zellulären Immunmonitoring in der Peripherie werden Immuninfiltrate, immunologische Genprofile und T-Zell-Rezeptorprofile analysiert.

## Unspezifische Immunstimulation

In einer doppelt verblindeten Phase-III-Studie der GORTEC (Groupe d'Oncologie Radiothérapie Tête et Cou) wurde eine orale Immunformulierung,

die mit L-Arginin,  $\omega$ -3-Fettsäuren und Ribonukleinsäuren angereichert wurde, mit einer isokalorischen und isonitrogenen Formulierung verglichen. Die Gabe erfolgte nach kurativer Chirurgie 3-mal täglich jeweils 5 Tage vor der Cisplatinapplikation ( $3 \times 100 \text{ mg/m}^2$ , Tag 1, 22, 43) im Rahmen der adjuvanten Radiochemotherapie. Wöchentlich wurde die Mukositisintensität beurteilt. Die Mukositisrate und -intensität unterschied sich jedoch nicht signifikant. Gesamtüberleben („overall survival“, OS;  $p = 0,22$ ) und erkrankungsfreies Überleben („disease-free survival“, DFS;  $p = 0,07$ ) unterschieden sich ebenfalls nicht signifikant in der Intent-to-treat (ITT)-Analyse ( $n = 172$ ). Es wurde jedoch auch eine Per-Protocol (PP)-Analyse durchgeführt. Diese beinhaltete alle Patienten mit einer Einnahmecompliance  $\geq 75\%$  ( $n = 109$ ). In dieser Subgruppe war ein signifikant besseres DFS festzustellen ( $p = 0,0004$ ; [1]). Diese Ergebnisse sind vor dem Hintergrund der geringen Kosten einer oralen Nahrungsergänzung interessant. Jedoch macht die Diskrepanz zwischen ITT- und PP-Analyse die Abstraktion der Daten fragwürdig.

Zusammenfassend ist die Immuntherapie durch den Einsatz von Immuncheckpointmodulatoren auch bei der (zunächst palliativen) Behandlung von Patienten mit HNSCC wieder in den Fokus gerückt. In den meisten Studien wird die PD-1/PD-L1-Achse als Zielstruktur verwendet, und einige Substanzen haben bereits die fortgeschrittene Phase III erreicht, die bei positiven Ergebnissen zu einer Zulassung führen könnte. Wenngleich die Nebenwirkungsrate begrenzt erscheint, müssen nicht zuletzt auch aus gesundheitsökonomischen Gründen verlässliche prädiktive Marker identifiziert werden.

## Fazit für die Praxis

- Immuncheckpointmodulatoren zeigten in frühen klinischen Studien vielversprechende Ansprechraten bei Patienten mit HPV<sup>+</sup> und HPV-R/M-HNSCC.
- In den meisten Studien wird die PD-1/PD-L1-Achse als Zielstruktur verwendet.

- Aktuell fokussieren sich die Studien auf die Palliativsituation. Adjuvante oder neoadjuvante Strategien werden bisher nicht berücksichtigt.
- Bisher fehlen prädiktive Faktoren für die adäquate Patientenselektion. In Zukunft sind diese auch aus Kostengründen dringend zu definieren. Die PD-L1-Expression gibt einen Anhalt für das Ansprechen, reicht jedoch als Prädiktor nicht aus.
- Aufgrund möglicher schwerwiegender Toxizitäten, die früh erkannt und behandelt werden müssen, sollte die Behandlung nur durch erfahrene Therapeuten erfolgen.
- Verschiedene Gensignaturen und auch Immuninfiltrate werden als Prädiktoren evaluiert.
- Die aktuelle Studienlandschaft ist vielfältig. Weitere Immuncheckpointmodulatoren, wie Antikörper gegen CTLA-4 oder OX40, werden in klinischen Studien allein oder in Kombination eingesetzt.
- Neben den genannten Immuncheckpointmodulatoren werden auch tumorspezifische Vakzinen sowie Nahrungssupplemente als Immuntherapeutika evaluiert.

## Korrespondenzadresse



### Dr. S. Laban

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

## Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** S. Laban, J. Doescher, P.J. Schuler, L. Bullinger, C. Brunner, J. A. Veit und T. K. Hoffmann geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

## Literatur

1. Boisselier P, Graff-Cailleaud P, Sire C et al (2015) Double blind multicenter phase III GORTEC

- trial evaluating the efficacy of oral immune modulating formulae therapy during adjuvant radiochemotherapy in head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). ASCO Meet Abstr 33:6066
2. Cohen EEW, Machiels J-PH, Harrington KJ et al (2015) KEYNOTE-040: A phase III randomized trial of pembrolizumab (MK-3475) versus standard treatment in patients with recurrent or metastatic head and neck cancer. ASCO Meet Abstr 33:TPS6084
3. 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
4. Herbst RS, Soria JC, Kowanzet M et al (2014) Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients. *Nature* 515:563–567
5. Heusinkveld M, Welters MJ, Van Poelgeest MI et al (2011) The detection of circulating human papillomavirus-specific T cells is associated with improved survival of patients with deeply infiltrating tumors. *Int J Cancer* 128:379–389
6. Hodi FS, O'day SJ, McDermott DF et al (2010) Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 363:711–723
7. Hoffmann TK, Arsov C, Schirlau K et al (2006) T cells specific for HPV16 E7 epitopes in patients with squamous cell carcinoma of the oropharynx. *Int J Cancer* 118:1984–1991
8. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R et al (2015) Combined Nivolumab and Ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med* 373:23–34
9. Leidner RS, Patel SP, Fury MG et al (2015) A phase I study to evaluate the safety, tolerability, PK, pharmacodynamics, and preliminary clinical activity of MEDI0562 in patients with recurrent or metastatic (R/M) squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN). ASCO Meet Abstr 33:TPS6083
10. Miles B, Gnjatic S, Donovan M et al (2015) Window of opportunity trial of HPV E7 antigen-expressing Listeria-based therapeutic vaccination prior to robotic surgery for HPV-positive oropharyngeal cancer. ASCO Meet Abstr 33:TPS6088
11. Nauts HC, Swift WE, Coley BL (1946) The treatment of malignant tumors by bacterial toxins as developed by the late William B. Coley, M.D., reviewed in the light of modern research. *Cancer Res* 6:205–216
12. Parikh F, Duluc D, Imai N et al (2014) Chemoradiotherapy-induced upregulation of PD-1 antagonizes immunity to HPV-related oropharyngeal cancer. *Cancer Res* 74(24):7205–7216
13. Powell SF, Liu SV, Sukari A et al (2015) KEYNOTE-055: A phase II trial of single agent pembrolizumab in patients (pts) with recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) who have failed platinum and cetuximab. ASCO Meet Abstr 33:TPS3094
14. Robert C, Long GV, Brady B et al (2015) Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med* 372:320–330
15. Robert C, Schachter J, Long GV et al (2015) Pembrolizumab versus Ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 372:2521–2532
16. Saloura V, Zuo Z, Khattri A et al (2015) Patterns of CD8+ T-cell infiltration and immune escape mechanisms in head and neck cancer. ASCO Meet Abstr 33:6078
17. Segal NH, Ou S-HI, Balmanoukian AS et al (2015) Safety and efficacy of MEDI4736, an anti-PD-L1 antibody, in patients from a squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN) expansion cohort. ASCO Meet Abstr 33:3011
18. Seiwert TY, Burtneß B, Weiss J et al (2015) Inflamed-phenotype gene expression signatures to predict benefit from the anti-PD-1 antibody pembrolizumab in PD-L1+ head and neck cancer patients. ASCO Meet Abstr 33:6017
19. Seiwert TY, Burtneß B, Weiss J et al (2014) A phase Ib study of MK-3475 in patients with human papillomavirus (HPV)-associated and non-HPV-associated head and neck (H/N) cancer. ASCO Meet Abstr 32:6011
20. Seiwert TY, Haddad RI, Gupta S et al (2015) Antitumor activity and safety of pembrolizumab in patients (pts) with advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN): Preliminary results from KEYNOTE-012 expansion cohort. ASCO Meet Abstr 33:LBA6008
21. Siu LL, Papadopoulos KP, Tsai FY-C et al (2015) Phase I study to evaluate the safety and efficacy of MEDI4736 in combination with tremelimumab in patients with recurrent or metastatic (R/M) squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN). ASCO Meet Abstr 33:TPS3090
22. 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
23. Vermorken JB, Specenier P (2010) Optimal treatment for recurrent/metastatic head and neck cancer. *Ann Oncol* 21(Suppl 7):vii252–261
24. Wolchok JD, Kluger H, Callahan MK et al (2013) Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 369:122–133
25. Zandberg DP, Jarkowski A, Emeribe UA et al (2015) A Phase 2, multicenter, single-arm, global study of MEDI4736 monotherapy in patients with recurrent or metastatic (R/M) squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN): HAWK (NCT02207530). ASCO Meet Abstr 33:TPS6086
26. Zuo Z, Saloura V, Kohrt HE et al (2015) Correlation of specific genetic aberrations and signaling pathways with T-cell inflamed phenotype (TCIP) in head and neck cancer and as novel candidate biomarkers for checkpoint blockade therapy. ASCO Meet Abstr 33:6079