

Neue Strategien in der Therapie von Kopf-Hals-Tumoren

Autor: Prof. Dr. Andreas Dietz, Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde, Universität Leipzig, Liebigstrasse 10, 04103 Leipzig, E-Mail: andreas.dietz@medizin.uni-leipzig.de

Neue Therapiestrategien bei den Kopf-Hals-Tumoren zeichnen sich aktuell sehr deutlich in der Immunonkologie ab. Diese ist zwar im Feld der medikamentösen Tumorthherapie angesiedelt, doch darf man nicht den Fehler machen, die verschiedenen Therapieoptionen zu isoliert zu betrachten. Nach großen Problemen wegen Langzeittoxizität nach primärer Radio-chemotherapie, insbesondere im Behandlungsfeld Larynxorganerhalt sowie den sehr guten Behandlungsergebnissen HPV-positiver Oropharynxkarzinome, erfahren wir aktuell eine Renaissance der primär chirurgischen Therapie (transorale Techniken, TLM, TORS) mit Fokus auf Präzision und Reduktion der Zugangsmorbidität.

Mit der klinischen Etablierung von Cetuximab in 2006 durch Bonner et al. (Bonner 2006, 2010) wurde die Krebsimmuntherapie von Kopf-Hals-Tumoren (in diesem Artikel ausschließlich behandelte Plattenepithelkarzinome der Mundhöhle, des Oro-, Hypopharynx und Larynx, HNSCC) zu einer realen Option, die sogar Einzug in die Leitlinien hielt. Im Falle von Rezidi-ven/Metastasen (RM-HNSCC) wurde die „second line“ Anwendung von Cetuximab-Monotherapie mit ca. 13 % Ansprechrate der aktuelle Benchmarkwert für alle weiteren „biologicals“ in der klinischen Prüfung. In der „first line“ fand die EXTREME-Studie Einzug, die nach Dekaden frustrierender palliativer Chemotherapieansätze einen signifikanten Überlebensvorteil der Kombination von Cetuximab und Cisplatin oder Carboplatin/5-FU bei RM-HNSCC zeigen konnte. Aus diesem Grunde wurde das EXTREME-Protokoll in die ESMO-Richtlinien 2009 als neuer Standard der „first line“ Therapie aufgenommen und bislang nicht geändert (Vermorken 2008).

Der primäre Ansatz einer spezifischen Antikörpertherapie gegen EGFR von Cetuximab wurde rasch durch die zusätzlich beobachtete ADCC (antibody dependend cellular cytotoxicity; Kimura 2007) aufgrund der speziellen biologischen Eigenschaften des Antikörpers ergänzt. Die ADCC gewann an Prominenz seitdem das EGFR-Targeting durch weitere Substanzen, wie dem Antikörper Panitumumab (im Gegensatz zu Cetuximab „full humaniced“, also keine speziesfremden Anteile und daher nur geringe Immunogenität) und den „small molecules“ Afatinib, Lapatinib etc. in klinischen Studien weit hinter den Erwartungen zurückblieb. Durch die hohe Expressionsrate von EGFR auf HNSCC fungiert Cetuximab auch als sehr geeignetes Antigen und verstärkt somit die Immunogenität des Tumors. In der Szene ist für viele Beobachter der ADCC-Ansatz in der antitumoralen Wirkungsbetrachtung von Cetuximab plausibler als das eigentliche EGFR-Targeting. Die immunologische Wirkung beschränkt sich also nicht nur auf die Antikörperverbindung mit EGFR, sondern bedient auch eine direkte Stimulation des Immunsystems mit Zellaktivierung. Bislang konnte man nicht sehr viel mit dieser zellulären Immunität anfangen, da doch der Tumor über sensationell gute „Escape“-Mechanismen gegenüber dem Immunsystem verfügt. Das T-Zell-Antigen PD-1 ist einer dieser Immuncheckpoints, dessen Ligand PD-L1 als Antwort auf Entzündungen in vielen Tumoren exprimiert wird und damit potentielle tumorvernichtende Killerzellen ausbremst (PD-L1 „down-reguliert“ die T-Zellfunktion). Die Wirkung einer alleinigen PD-1-Blockade und damit Demaskierung des Tumors für das Immunsystem wurde nach den sensationellen Beobachtungen beim Melanom auch für das HNSCC entdeckt.

Die ungeahnte Kraft der Checkpoint-Inhibition geriet in den Mittelpunkt der Betrachtung, nachdem Seiwert et al. auf dem ASCO 2014 erste Daten zum PD-1-Inhibitor Pembrolizumab

(MSD) aus einer Phase 1b-Studie (Keynote-012) vorstellte (Seiwert 2014). Alle Patienten wurden vor Studienbeginn immunhistochemisch auf PD-L1-Expression überprüft und bei Nachweis (>1 % positive Zellen) mit Pembrolizumab Mono (10mg/kg alle 2 Wochen) behandelt. 77,9 % der gescreenten Patienten waren PD-L1-positiv, sodass schließlich 60 Patienten mit RM-HNSCC eingeschlossen wurden (23 HPV+, 37 HPV-). Die Gesamt-Ansprechraten war 19,6 % (10PR, 1CR, 16 SD von 56 evaluierbaren Patienten). 17 Patienten erhielten die Therapie länger als 6 Monate. Erste Beobachtungen gaben Hinweise auf eine Korrelation des Ansprechens mit dem PD-L1-Expressionsstatus. Insgesamt wurden auf dem ASCO 2014 358 Abstracts zum Thema PD-1/PD-L1-Inhibition vorgestellt. 2015 wurden weitere Beobachtungen der Keynote 012 vorgestellt (Seiwert 2015). Pembrolizumab zeigte vergleichsweise wenig Autoaggressionen mit massiven Toxizitäten. Die ORR bei 117 dokumentierten Patienten war 24,8 % (0,9 CR, 23,9 PR). 24,8 % boten auch das Bild einer SD (stable disease). Bei insgesamt 56 % der Patienten wurde eine Schrumpfung der Zielläsion bemerkt. Die Response zeigte keinen Zusammenhang bei der Betrachtung des HPV-Status, bot sogar höhere Ansprechraten bei den HPV-negativen Tumoren. Die Checkpoint (CP)-Inhibitoren stellen seither ein komplett neues Behandlungsfeld in der Kopf-Hals-Onkologie dar. Aufgrund der revolutionären Therapieergebnisse beim Stadium IV-Melanom laufen derzeit zahlreiche Studien bei weiteren soliden Tumoren mit verschiedenen Substanzen dieser Wirkstoffgruppe und beherrschen mittlerweile den ASCO und ESMO.

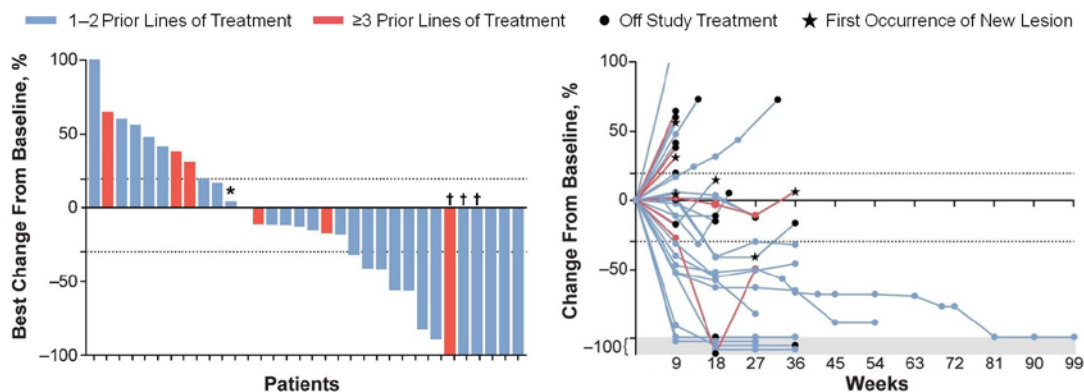
Man muss sich vor Augen halten, dass PD-1 vorrangig auf zytotoxischen T-Zellen und Subpopulationen von NK-Zellen exprimiert wird. Diese potentiell die Zytolyse von Tumorzellen bewirkenden Zellen sind über eine mit der antigenspezifischen Stimulation einhergehende simultane Aufregulation von PD-1 und Bindung an PD-L1 und PD-L2 auf antigenpräsentierenden Zellen (APC) daran gehindert, die Zelle zu lysieren, die ihnen die aktivierenden Signale gibt. Während PD-1 nur bei antigenspezifisch aktivierten T-Zellen getriggert wird, werden die Liganden PD-L1 und PD-L2 relativ konstant exprimiert. Beide Liganden auf APC (PD-L1 und PD-L2) bewirken, dass die APC nicht durch PD-1 exprimierende T-Zellen lysiert werden. Jede Aktivierung von T-Zellen, sowohl von den zytotoxischen wie auch von den T-Helferzellen, erfordern eine antigenspezifische Interaktion und Vermeidung der Attacke auf die APC. Vor allem steht fest, dass PD-1 der Rezeptor ist, für den es mehrere (mindestens PD-L1 und PD-L2) Liganden gibt. Es ist nicht klar, ob es bei diesen Liganden bleibt. Bei fast allen Rezeptoren findet man früher oder später weitere Liganden. Die EGFR-Story hat dies auch gezeigt und nach EGF später erst zur Entdeckung der Vielzahl von Liganden geführt.

Der definitive Durchbruch der Immuntherapie mit Immuno-Checkpoint-Inhibitoren bei HNSCC gelang mit der Veröffentlichung der Checkmate 141-Phase III, randomisierten kontrollierten Studie von Maura Gillison and Bob Ferris in 2016 (Ferris 2016). Bei der Studie wurden Patienten mit RM-HNSCC nach teilweise umfangreicher Erst-, Zweit- und Drittlinietherapie mit Monotherapie Nivolumab (Anti-PD-1, BMS) behandelt und mit „Investigators Choice“ (single-agent systemic therapy: methotrexate, docetaxel, or cetuximab) verglichen. In der Studie wurde das mediane OS der Patienten signifikant von 5,1 Monaten im Vergleichsarm auf 7,5 Monate verlängert ($p = 0,0101$; Hazard Ratio: 0,70; 95%-Konfidenzintervall: 0,51–0,96). Es resultierte eine mit 36,0 % unter Nivolumab gegenüber 16,6 % unter „Investigator's Choice“ mehr als doppelt so hohe 1-Jahresüberlebensrate. Bei geringer Toxizität konnten nahezu alle relevanten Lebensqualitätsparameter deutlich verbessert werden (Harrington 2017). Dies führte in 2017 zur Zulassung von Nivolumab zur Behandlung des Plattenepithelkarzinoms des Kopf-Hals-Bereichs mit einer Progression während oder nach einer platinbasierten Therapie [Opdivo Fachinformation].

Nivolumab hat damit in der „second line“ die Monotherapie mit Cetuximab definitiv abgelöst und einen neuen Benchmark gesetzt. Zum aktuellen Zeitpunkt kann dies auch nur für die „second line“ Therapie postuliert werden, da unverändert in der „first line“ das EXTREME-Protokoll als Standard besteht. Hierzu laufen allerdings mehrere Studien mit Kombinations-

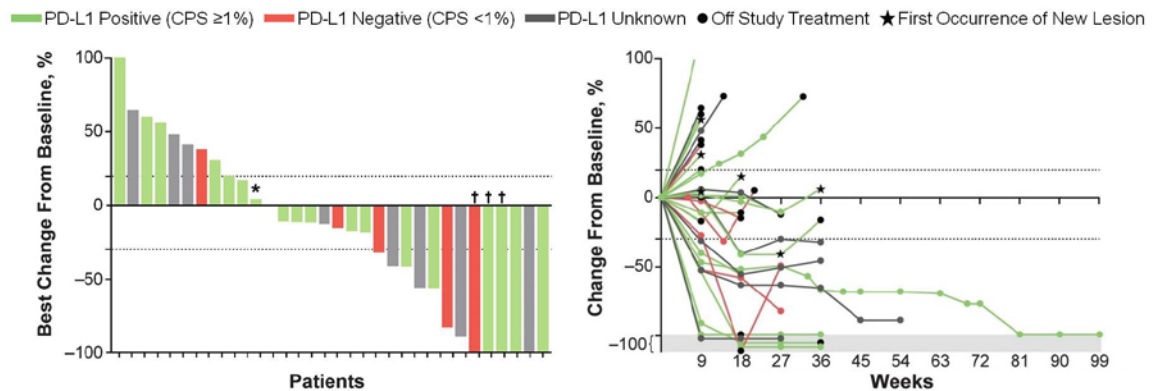
therapien (Pembrolizumab, Nivolumab, Durvalomab (AZ), Tremelimumab (AZ)), die voraussichtlich zu einer Ablösung des EXTREME-Standards führen werden. Beeindruckend ist die Länge der bislang beobachteten stabilen partiellen bzw. kompletten Remissionen unter Therapie. Der Blick bei RM-HNSCC ändert sich im Kontext der Immunocheckpoint-Inhibitoren von dem Postulat des Erfolgsparameters Tumorfreiheit hin zu der Beobachtung „Stabilisierung mit Resttumor“ über deutlich längere Zeitspannen als bei der bisherigen Chemotherapie bekannt.

Die nächsten Entwicklungsschritte sind bereits in einer aus Sicht der bisherigen Dynamik bei HNSCC, die Innovationen in etwas 10-Jahres-Zyklen generiert hat, schwindelerregenden Geschwindigkeit in Gang. Beispielsweise stehen die Kombinationen aus PD-1-, PD-L1-Inhibition mit CTLA4-Blockade, sowie mit den sog. IDO1-Inhibitoren am Start. IDO1 ist ein IFN γ -induziertes interzelluläres Enzym, das den ersten und limitierenden Schritt der Tryptophan-Degradation im Kynurenin-Pathway katalysiert. Depletion von Tryptophan und Produktion von Kynurenin und anderen Metaboliten verschiebt die lokale Immun-Mikroumgebung zu einem immunsuppressiven Zustand. Epacadostat ist ein potenter und spezifischer oraler Inhibitor von IDO1, der den Tryptophan-Metabolismus und die Verstärkung der Immunkontrolle in der Tumormikroumgebung unterstützt. Dieser ergänzende neue Wirkmechanismus zeigt Wirkung auch bei HNSCC. Auf dem diesjährigen ASCO wurde von Hamid et al (Hamid 2017) erste Daten zur Kombination von Pembrolizumab (PD1-Inhibition, MSD) mit Epacadostat (IDO1-Inhibition, Incyte) aus einer Phase I/II-Studie an RM-HNSCC-Patienten mit mindestens „second line“-Status vorgestellt (ECHO-202/KEYNOTE-037 Studie). Die folgende Abbildung zeigt Waterfall- und Spider-Plots mit farblicher Markierung der Vorbehandlungen (oben) und der immunhistochemischen Positivität (>1 %) bzw. Negativität (<1 %) von PD-L1 im Tumorgewebe (von allen 38 Patienten sind dargestellt: ≥ 1 post-baseline Scan (32 Pat.); 6 Patienten sind nicht dargestellt; 2 Patienten mit neu aufgetretenen Läsionen; 2 Patienten mit klinischer Progression und Therapieabbruch; 2 verstorbene Patienten).



CR, complete response; DCR, disease control rate; ORR, objective response rate; PD, progressive disease; PR, partial response; RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; SCCHN, squamous cell carcinoma of the head and neck; SD, stable disease.
Of 38 efficacy-evaluable patients, data are shown for the 32 with ≥ 1 postbaseline scan that included assessment of target lesions. Six patients are not included in this figure: 2 patients were PD per new lesions (target lesions were not assessed); 2 patients had clinical progression and discontinued treatment prior to the first postbaseline scan; and 2 patients died before the first postbaseline scan.
* Overall response is PD (SD per target lesions, PD per new lesions). † Overall response is PR (CR per target lesions, non-CR/non-PD per nontarget lesions).

10



CPS, combined positive score; CR, complete response; PD, progressive disease; PD-L1, programmed death ligand 1; PR, partial response; SCCHN, squamous cell carcinoma of the head and neck; SD, stable disease.
 Of 38 efficacy-evaluable patients, data are shown for the 32 with ≥ 1 postbaseline scan that included assessment of target lesions. Six patients are not included in this figure: 2 patients were PD per new lesions (target lesions were not assessed); 2 patients had clinical progression and discontinued treatment prior to the first postbaseline scan; and 2 patients died before the first postbaseline scan.
 * Overall response is PD (SD per target lesions, PD per new lesions). † Overall response is PR (CR per target lesions, non-CR/non-PD per nontarget lesions).

11

Die obige Abbildung vom diesjährigen ASCO (Amerikanischer Krebskongress 2017) zeigt eine weitere Linksverschiebung des Scheitelpunktes des Waterfall Plots hin zu höheren Responderaten mit sehr guter Verträglichkeit [Das Sicherheitsprofil war konsistent mit bereits berichteten Phase I und I/II Daten bei anderen Tumorentitäten und gepoolten Phase II Sicherheitsdaten dieser Studie¹. Generell war die Rate von Grad 3/4 AEs bei dieser Kombinationstherapie ähnlich wie bei der Monotherapie, die Frequenz von Grad 3/4 Hautausschlägen war unter der Kombination höher, 2, 3 Toxizitäten führten bei 7 Patienten (18 %) zu Therapieunterbrechungen, bei einem Patienten zu einer Dosisreduktion (Pneumonitis), bei einem Patienten zu einem Therapieabbruch (erhöhte asymptotische Grad 3 Amylase und erhöhte Grad 3 Lipase)]. Die Autoren schlussfolgern, dass Epacadostat + Pembrolizumab bei RM-HNSCC wirksam ist. Die Wirksamkeit war konsistent mit Ergebnissen bei anderen Tumorentitäten (Melanom, NSCLC, RCC und UC)- Bei Patienten mit 1-2 vorherigen Therapie-Linien war die ORR 39% (CR 10 %) und die DCR 65 % (RECIST v1.1); 10/13 Ansprechen waren andauernd, mediane Ansprechdauer war 18,4+ Wochen (range 7,1-90,3+).

Abschließend soll die Studie von Uppaluri et al (Uppaluri 2017) vorgestellt werden, bei der eine einzige Applikation Pembrolizumab 2-3 Wochen präoperativ, also als Induktion in der operativen Primärtherapie in einem kleinen Kollektiv von 24 nicht vorbehandelten HNSCC-Patienten vorgeschaltet wurde (96 % Stadium IV). In der Studie wurden Therapieeffekte nach chirurgischer Therapie aufgrund des Pathologiereports definiert. 10/24 (42 %) Patienten zeigten deutliche Therapieeffekte entweder im Primärtumor oder am Hals (Reduktion der LK-Metastasen). 25 % der Patienten zeigten sogar große Therapieeffekte mit teilweise Tumorreduktionen von >90 %. Diese Ergebnisse wurden mit großer Aufmerksamkeit verfolgt, da die bisherigen Erfahrungen mit Induktionstherapien (zuletzt TPF-Kombination) dazu führten, aufgrund der hohen Toxizität und dem ausbleibenden Überlebensvorteil dieses Konzept (außer beim Larynxorganerhalt) zu verlassen. Die Autoren schlussfolgerten, dass bei einer einzelnen neoadjuvanten Gabe von Pembrolizumab keine beobachteten Sicherheitseinschränkungen und keine Verzögerung der Operation auftraten und die Rate an „extracapsular spread“ von Halslymphknotenmetastasen und positiven Resektionsgrenzen niedriger als erwartet ausfiel.

Zukünftig vorstellbar sind Kombinationen der Checkpoint-Inhibitoren in der Primärtherapie unter Prüfung der Effektivität im Rahmen chirurgischer und adjuvanter bzw. primärer radiochemotherapeutischer Konzepte bei fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren. Es gibt viele Fragen zu dem geeigneten Biomarker (IHC PD-L1), zu der Rolle der tumorinfiltrierenden Lymphozyten, div. Zytokinen und zu dem beobachteten Neoantigen-„Load“, der die Immunogenität eines HNSCC steigern könnte, ohne dass bislang eine klare prädiktive Signatur gefunden worden wäre. Sehr viel Energie wird darauf verwandt, immunologische „kalte“ von „heißen“ Tumoren zu unterscheiden, bzw. kalte zu heißen Tumoren „umzupolen“. Zudem geraten weitere Faktoren, die die Reaktivität des Immunsystems verbessern könnten, wieder in den Fokus vieler Arbeitsgruppen. Allen voran ist hier der Zusammenhang des intestinalen Mikrobioms mit der Response gegenüber Checkpoint-Inhibitoren zu nennen, der zumindest am Mausmodell als bewiesen erscheint (Silvan 2015). Es lohnt sich also, das Entwicklungsfeld der Immuntherapie bei HNSCC intensiv zu beobachten und die zahlreichen, mittlerweile auch in der Primärtherapie durchgeführten Studien mit Spannung zu erwarten.

Fazit:

Die Immunonkologie etabliert sich aktuell als weitere Säule der Tumorthherapie im Kopf-Hals-Bereich. Prinzipiell ist der Einsatz von Checkpointinhibitoren assoziiert mit der Kraft des Immunsystems und dürfte in der Primärtherapie, also der Kombination mit primär chirurgischen Verfahren, Effektivitätssteigerungen ohne höhere Toxizitäten erwarten lassen. Die aktuellen Studien prüfen verschiedenen Kombinationen, sodass mit Spannung die Entwicklung der nächsten Jahre verfolgt werden kann. Hierbei ist nicht zu erwarten, dass die operativen Verfahren in´s Hintertreffen geraten könnten. Grundsätzlich ist dem HNO-Arzt zu raten, sich intensiv mit der medikamentösen Tumorthherapie zu beschäftigen, da wir zukünftig zumindest bei der Immunonkologie vermehrt dauerhaft zu behandelnde Patienten mit guten stabilen Tumorremissionen sehen werden, die im engen Verbund zwischen Zentrum und assoziierten Praxen betreut werden können.

Literatur

1. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Azarnia N, Shin DM, Cohen RB, Jones CU, Sur R, Raben D, Jassem J, Ove R, Kies MS, Baselga J, Yousoufian H, Amellal N, Rowinsky EK, Ang KK. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med.* 2006 Feb 9;354(6):567-78
2. Bonner JA¹, Harari PM, Giralt J, Cohen RB, Jones CU, Sur RK, Raben D, Baselga J, Spencer SA, Zhu J, Yousoufian H, Rowinsky EK, Ang KK. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol.* 2010 Jan;11(1):21-8.
3. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, Remenar E, Kawecki A, Rottey S, Erfan J, Zabolotnyy D, Kienzer HR, Cupissol D, Peyrade F, Benasso M, Vynnychenko I, De Raucourt D, Bokemeyer C, Schueler A, Amellal N, Hitt R. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med.* 2008 Sep 11;359(11):1116-27.
4. Kimura H¹, Sakai K, Arao T, Shimoyama T, Tamura T, Nishio K. Antibody-dependent cellular cytotoxicity of cetuximab against tumor cells with wild-type or mutant epidermal growth factor receptor. *Cancer Sci.* 2007 Aug;98(8):1275-80.
5. Seiwert T, Burtness B, Weiss J, Gluck I, Eder JP, Pai SI, et al. A phase Ib study of MK3475 in patients with human papillomavirus (HPV) associated and non-HPV associated head and neck (H/N) cancer. *J Clin Oncol* 32:5s, 2014 (suppl; abstr 6011)
6. Seiwert T., Robert I. Haddad, Shilpa Gupta, Ranee Mehra, Makoto Tahara, Raanan Berger, Se-Hoon Lee, Barbara Burtness, Dung T. Le, Karl Heath, Amy Blum, Marisa Dolled-Filhart, Kenneth Emancipator, Kumudu Pathiraja, Jonathan D. Cheng, Laura Q. Chow. 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. *J Clin Oncol* 33, 2015 (suppl; abstr LBA6008).

7. Ferris RL, Blumenschein G Jr, Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra L, Harrington K, Kasper S, Vokes EE, Even C, Worden F, Saba NF, Iglesias Docampo LC, Haddad R, Rordorf T, Kiyota N, Tahara M, Monga M, Lynch M, Geese WJ, Kopit J, Shaw JW, Gillison ML.

8. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. N Engl J Med. 2016 Nov 10;375(19):1856-1867.

9. Opdivo Fachinformation, Stand: Juni 2017

10. Harrington KJ, Ferris RL, Blumenschein G Jr, Colevas AD, Fayette J, Licitra L, Kasper S, Even C, Vokes EE, Worden F, Saba NF, Kiyota N, Haddad R, Tahara M, Grünwald V, Shaw JW, Monga M, Lynch M, Taylor F, DeRosa M, Morrissey L, Cocks K, Gillison ML, Guigay J. Nivolumab versus standard, single-agent therapy of investigator's choice in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (CheckMate 141): health-related quality-of-life results from a randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2017 Jun 23. pii: S1470-2045(17)30421-7.

11. Hamid O, Bauer TM, Spira AI, Olszanski AJ, Patel SP, Wasser J, Smith DC, Balmanoukian AS, Aggarwal C, Schmidt EV, Zhao Y, Gowda H, Gangadhar TC: Epacadostat plus pembrolizumab in patients with SCCHN: Preliminary phase I/II results from ECHO-202/KEYNOTE-037. J Clin Oncol 35, 2017 (suppl; abstr 6010)

12. Uppaluri R, Zolkind P, Lin T, Nussenbaum B, Jackson RS, Rich J, Pipkorn P, Paniello R, Thorstad W, Michel L, Mudiando T, Oppelt PJ, Wildes TM, Dunn GP, Piccirillo J, Kallogjeri D, Rodig S, Hagemann JS, Chernoock

R, Adkins D: Neoadjuvant pembrolizumab in surgically resectable, locally advanced HPV negative head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). J Clin Oncol 35, 2017 (suppl; abstr 6012)

13. Sivan A, Corrales L, Hubert N, Williams JB, Aquino-Michaels K, Earley ZM, Benyamin FW, Lei YM, Jabri B, Alegre ML, Chang EB, Gajewski TF. Commensal Bifidobacterium promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy. Science. 2015 Nov 27;350(6264):1084-9