



## Immunonkologische Therapie vs. Chemotherapie – aktuelle Konzepte bei Hals-Kopf-Tumoren

Die Systemtherapie des rezidierten/metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Kopf-Halses (R/M-SCCHN) ist auf dem Weg in eine neue Epoche. Die platinbasierte Chemotherapie stellte bislang den unangefochtenen Goldstandard dar; zukünftige Therapiekonzepte könnten jedoch durch den weiteren Siegeszug der Checkpoint-Inhibitoren (CPI) geprägt sein. Dieser Beitrag skizziert die wesentlichen Therapieoptionen und mögliche relevante Perspektiven der CPI.

Unser Wissen über die immunologische Kontrolle des Tumorwachstums ist vergleichsweise jung. Doch seit der Zulassung der ersten Checkpoint-Inhibitoren wird diese Substanzgruppe in vielen Indikationen klinisch getestet. Auch bei der palliativen systemischen Therapie des rezidierten/metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Kopf-Halses (R/M-SCCHN).

### Standard bis 2018: Erstlinie

Unterschiedliche Kombinationen der platinbasierten Systemtherapie stellten bislang eine unangefochtene Therapiesäule der Behandlung des R/M-HNSCC dar, auch wenn bis 2008 kein substanzieller Fortschritt beim Gesamtüberleben (OS) nachgewiesen werden konnte. 2008 gelang erstmals eine Verbesserung des OS bei Patienten mit R/M-HNSCC durch die Hinzunahme von Cetuximab zur platinbasierten Chemotherapie. Cetuximab ist ein Antikörper gegen den Rezeptor des endothelialen Wachstumsfaktors (EGFR), der im Vergleich zu anderen EGFR-Antikörpern bei der Aktivierung der zellvermittelten Zytotoxizität besonders charakterisiert zu sein scheint.

Das sogenannte EXTREME-Regime konnte in einer Phase-III-Studie für die Chemo-doublette Platin/5-Fluorouracil (5-FU) mit Cetuximab und konsekutiver Cetuxi-

mab-Erhaltungstherapie bei Patienten, die mindestens eine stabile Situation erreichten, gegenüber der alleinigen Platin/5-FU-Therapie im Hinblick auf das progressionsfreie Überleben (PFS) (5,6 vs. 3,3 Monate, Hazard-Ratio: 0,54;  $p < 0,001$ ) und das OS (10,1 vs. 7,4 Monate, Hazard-Ratio: 0,8;  $p = 0,04$ ) seine klare Überlegenheit zeigen. Auch zeigte die Hinzunahme von Cetuximab bessere objektivierbare Ansprechraten (ORR) gegenüber der alleinigen Therapie mit Platin/5-FU (36 vs. 20 %, Odds-Ratio: 2,33;  $p < 0,001$ ) [1].

Erstmals wurde im Rahmen dieser Studie auch die Relevanz der Remission zur Verbesserung der Lebensqualität bei dieser Tumorentität gezeigt (Mesia et al. 2010). So führte die Hinzunahme des EGFR-Antikörpers bzw. die resultierende höhere ORR zu einem positiven Einfluss auf soziale Funktionen und einen Anstieg der Lebensqualität. Insbesondere fällt dies durch reduzierten Schmerz, weniger problematisches Schlucken, weniger Sprachprobleme und weniger Probleme beim gesellschaftlichen Essen auf [2].

Entsprechend dieser Phase-III-Studie, die durch mehrere retrospektive Real-World-Analysen und Observationsstudien im Wesentlichen bestätigt wurde, kann bis heute das EXTREME-Regime als die Standardtherapie des R/M-HNSCC betrachtet werden [3]. Allerdings gilt dieser Standard im Wesentlichen nur für den EMA (European Medicines Agency)-Geltungsbereich, da Cetuximab aufgrund von regulatorischen Besonderheiten bis vor kurzem keine Zulassung durch die US-amerikanische FDA (Food and Drug Administration) erhielt.

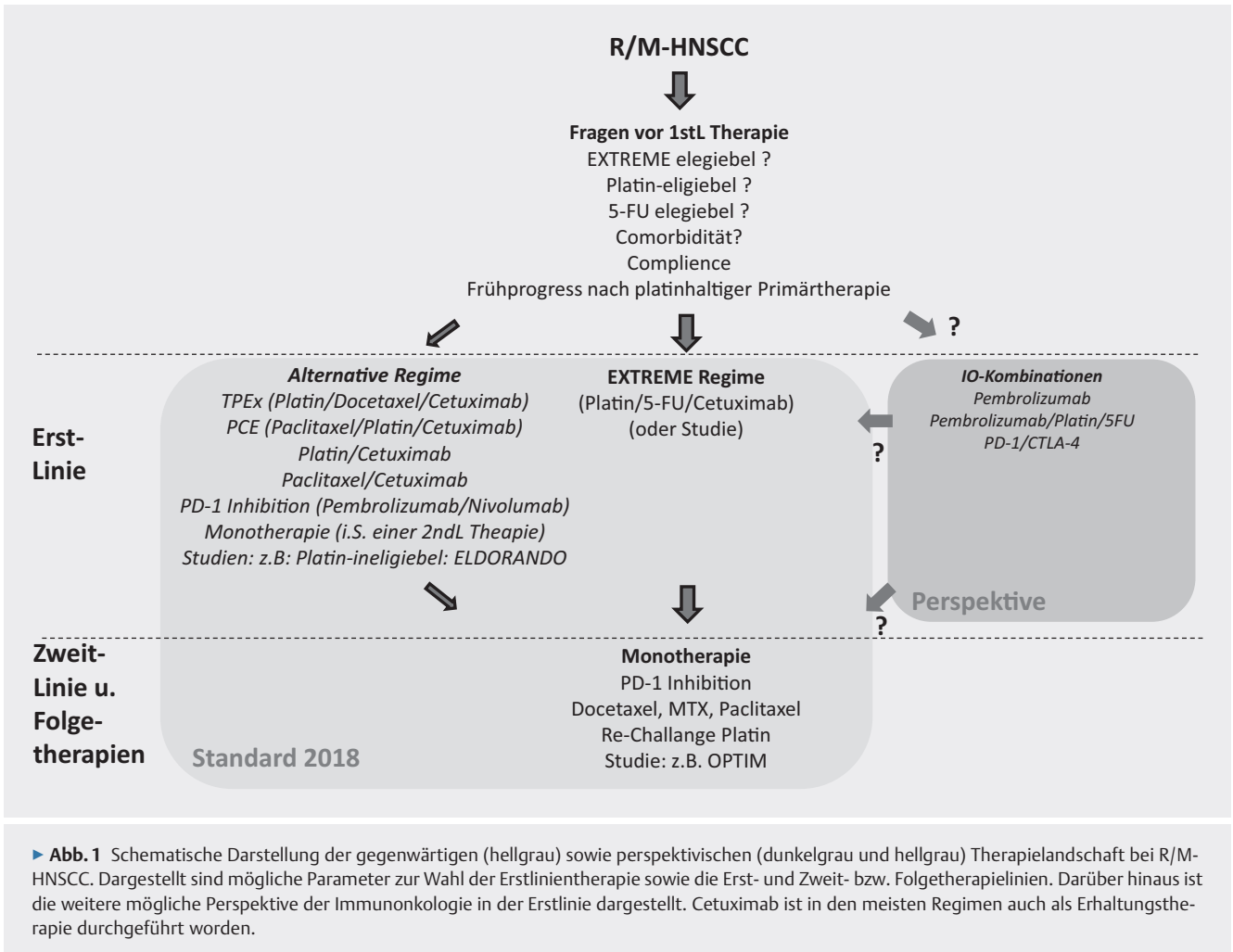
Unterschiedliche Aspekte des EXTREME-Regimes bzw. des EXTREME-Studiendesigns bedingen, dass dieses Regime jedoch nicht als obligater Standard zu verstehen ist [3]. Die hohe Nebenwirkungsrate des

EXTREME-Regimes (82 % schwerwiegende Nebenwirkungen), kardiale Kontraindikationen gegen 5FU, Compliance-Probleme, Platinuntauglichkeit oder Frühprogress (d. h.  $< 6$  Monate) nach platinbasierter Radiochemotherapie oder Progress nach vorheriger Radio-Immunotherapie mit Cetuximab können eine Rationale für die Wahl alternativer Erstlinientherapien darstellen [1] (► **Abb. 1**). Allerdings ist die Evidenz einer solchen Therapieentscheidung im Vergleich zum EXTREME-Regime gering, da der Großteil der Alternativen lediglich auf Phase-II-Studien beruhen und häufig der Mehrwert im Hinblick auf eine OS-Verbesserung unklar ist.

Besteht eine medizinische oder logistische Kontraindikation gegen 5-FU in der Erstlinie, so kann die Substitution des 5-FU durch ein Taxan eine rationale Therapiealternative darstellen [3]. Das sogenannte TPEx- bzw. TPE-Regime, bestehend aus Platin/Docetaxel und Cetuximab (inkl. Erhaltungstherapie), erreichte z. B. in der GORTEC-Studie (Phase II) gute Remissionsraten (ORR: 44,4 %) bei einem medianen OS von 14 Monaten und einem PFS von 6,2 Monaten [4].

Jüngste Daten der CETMET-Studie unterstreichen zumindest im indirekten Studienvergleich eine ähnliche Evidenz und Effektivität für das PCE-Regime (Paclitaxel/Cisplatin/Cetuximab, inkl. Erhaltung) (Argiris et al. 2017). Ob Taxol als Kombinationspartner zum Platin grundsätzlich dem 5-FU überlegen ist, wird gegenwärtig in einem Kopf-an-Kopf-Vergleich prospektiv evaluiert (TEP-extreme-Studie). Weitere Alternativen im Rahmen individueller Therapieentscheidungen bilden in dieser Situation die Kombinationen Platin/Cetuximab bzw. Paclitaxel/Cetuximab [3] (► **Abb. 1**).

Ein Frühprogress ( $< 6$  Monate) nach platinbasierter Radiochemotherapie stellt eine



schwierige Situation dar. Diese Patienten charakterisieren sich häufig durch eine platinrefraktäre Tumorbilologie [3]. Zumeist erhalten diese Patienten eine Monotherapie ggf. in Kombination mit Cetuximab im Sinne einer Zweitlinientherapie. Im Rahmen der bestehenden Evidenz ist jedoch unklar, welche Therapie hier als Standard zu sehen ist. Ferner ist nicht abschließend geklärt, ob für diese Kohorte überhaupt ein OS-Vorteil generiert werden kann [3].

Interessant ist in diesem Zusammenhang eine post-hoc-Subgruppenanalyse der CheckMate-141-Studie. Diese Phase-III-Prüfung des CPI Nivolumab gegenüber einer Standard-Zweitlinientherapie nach Wahl des Prüfers (Cetuximab, MTX oder Docetaxel) führte zur Zulassung von Nivolumab in der platinrefraktären Situation. In dieser Studie befanden sich 21,6% (n = 78) der Patienten formal im Frühprogress nach

platinbasierter primärer oder adjuvanter Therapie [5].

Die konventionelle Monotherapie zeigte bei dieser Kohorte ernüchternde Ergebnisse, während ein positiver Trend zugunsten der PD-1-Inhibition mit Nivolumab im Hinblick auf das ORR (3 vs. 10%) und das OS (3,3 vs. 7,7 Monate, Hazard-Ratio: 0,56) auszumachen war. Somit stellt für diese Kohorte neben der konventionellen Zweitlinienchemotherapie die PD-1-Inhibition eine Therapiealternative dar. Die Definition eines überlegenden Standards ist jedoch auf Grundlage der Studienlage gegenwärtig für diese spezielle Patientenpopulation nicht abschließend möglich (► **Abb. 1**).

Grundsätzlich ist der Frühprogress nach einer primär platinhaltigen Therapie tumorbiologisch von Platinuntauglichkeit zu unterscheiden. Aber auch für diese

Situation ist die prospektive Datenlage schwach, wenngleich aufgrund der Komorbidität der Kopf-Hals-Tumorpatienten hier mutmaßlich ein hoher medizinischer Bedarf besteht. Zumeist erhalten diese Patienten – ebenso auf Grundlage einer unzureichenden Datenbasis – eine Monotherapie. Absehbar werden für diese Kohorte möglicherweise bessere Daten verfügbar sein, die z. B. gegenwärtig durch die 2-armige Phase-II-Studie ELDORANDO der „Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie“ (AIO) generiert werden. Diese Studie untersucht die PD-1-Inhibition gegenüber der Monotherapie mit MTX (► **Abb. 1**).

## Zweitlinie und Folge-therapien

Bis 2017 stellte eine Monochemotherapie, zumeist nach Versagen eines platinhaltigen

gen Systemregimes, die Therapie der Wahl in der Zweitlinie dar. Dabei ist die wöchentliche Therapie mit MTX eine gut untersuchte Therapie, die zumeist als Referenzsubstanz für dieses Setting gewählt wird. Allerdings ist die ORR als marginal einzustufen und der Mehrwert für das OS mit rund 6–7 Monaten letztlich unklar [6].

Einen ähnlichen Stellenwert in diesem Setting haben monotherapeutische Therapieansätze mit Docetaxel, Paclitaxel oder Cetuximab, die teils auf Phase-III-Daten beruhen, wobei letztere Substanz keine EMA-Zulassung erhielt [3]. Bis 2017 konnte keine überlegene Zweitlinientherapie im Hinblick auf das OS definiert werden und auch die Diskussion eines rein supportiven Ansatzes war in dieser Situation legitim. In seltenen Fällen, in denen ein langes Intervall zu einer platinhaltigen Erstlinientherapie vorliegt, kann eine Re-Exposition erwogen werden – wenngleich dieser Zeitraum nicht definiert ist.

Seit 2017 hat die CPI mit der PD-1-Inhibition in der Zweitlinientherapie ihren festen Stellenwert, nachdem die CheckMate-141-Studie erstmals in diesem Setting einen OS-Mehrwert beim R/M-HNSCC nachweisen konnte [7] (► **Abb. 1**). Die PD-1-Inhibition mit Nivolumab konnte hier gegenüber einer Chemotherapie nach Wahl des Prüfers (Docetaxel, MTX oder Cetuximab) das OS signifikant verbessern (7,5 vs. 5,1 Monate, Hazard-Ratio: 0,7). Außerdem zeigte sich die PD-1-Inhibition gegenüber der konventionellen Therapie in der ORR tendenziell (13,3 vs. 5,8%) und im Hinblick auf die Lebensqualität eindeutig überlegen.

Entsprechend ist die CPI mit Nivolumab als Zweitlinientherapie seit 2017 als Standardoption anzusehen. Aber auch der CPI Pembrolizumab hat, basierend auf den Phase-III-Daten der KeyNote-040, Einzug in die Zweitlinientherapie-situation gefunden [8]. Wenngleich diese Studie im Sinne des Studiendesigns formal negativ war, zeigte hier der PD-1-Inhibitor Pembrolizumab im Wesentlichen eine dem Nivolumab ähnelnde Effektivität.

Möglicherweise führten letztlich Gründe des Studiendesigns und der Folgetherapien zu einem formal negativen Studiener-

gebnis. In Kombination mit den Daten der KeyNote-012-Studie folgte jedoch 2018 die Zulassung von Pembrolizumab in der platinrefraktären Situation bei einer PD-L1-Expression von 50% (Tumorzelloberflächen-Score, TPS) und erlaubt damit formal auch den Einsatz bei Patienten mit Frühprogress nach platinbasierter primärer bzw. adjuvanter Therapie.

Somit ist die PD-1-Inhibition aktuell aufgrund des nachgewiesenen Zugewinns an OS im Wesentlichen als Zweitlinientherapie zu definieren. Monochemotherapien, allen voran Docetaxel und MTX, werden in die Folgelinie verdrängt, wenngleich hier die Effekte auf das OS weitgehend unklar sind. Vor dem Hintergrund der unklaren optimalen Drittlinientherapie ist hier auf eine Phase-II-Studie der AIO hinzuweisen. Die sogenannte „OPTIM-Studie“ untersucht in der Drittlinientherapie die immunonkologische Doublettherapie (CTLA-4 und PD-1) mit Nivolumab und Ipilimumab gegenüber einer konventionellen Therapie mit Docetaxel (► **Abb. 1**).

## Frühjahr 2019: Ist jetzt alles anders?

Die gegenwärtig spannendste Frage im Bereich der systemischen Behandlung des Kopf-Hals-Tumors ist die Frage, ob die CPI die Erstlinientherapie verändern wird. 3 relevante Phase-III-Studien werden bei dieser Frage absehbar Klarheit liefern. In der KEYSTREL-Studie wird die duale CPI (CTLA-4 + PD-1-Inhibition) mit Tremelimumab und Durvalumab vs. EXTREME, in der CheckMate 651 die duale CPI mit Ipilimumab und Nivolumab vs. EXTREME und in einem 3-armigen Design der KeyNote-048-Studie Pembrolizumab vs. Pembrolizumab/Platin/5-FU vs. dem EXTREME-Regime verglichen.

Kürzlich musste der Siegeszug der Immunonkologie im R/M-HNSCC-Setting mit den negativen Ergebnissen der CONDOR-Studie einen Rückschlag hinnehmen. In der Zweitlinie zeigte hier die duale CPI, bestehend aus Tremelimumab und Durvalumab, gegenüber der alleinigen Therapie mit dem PD-1-Inhibitor Durvalumab keinen relevanten Mehrwert, sodass die Erwartungen an die duale CPI in der Erstli-

nien-situation vorerst deutlich gedämpft wurden [9] (► **Abb. 1**).

Ende 2018 läutete die zweite Zwischenanalyse der KeyNote-048-Studie dann aber mutmaßlich doch den Zeitenwechsel bei der Erstlinientherapie des R/M-HNSCC ein. In dieser 3-armigen Studie mit einem komplexen hierarchischen Statistikplan zeigten sich bei den primären Endpunkten starke Signale zugunsten der CPI mit dem PD-1-Inhibitor Pembrolizumab [10]. Die Monotherapie mit Pembrolizumab zeigte hier gegenüber dem EXTREME-Regime einen signifikanten Vorteil im OS (OS für CPS  $\geq 20\%$ : 14,9 vs. 10,7 Monate, Hazard-Ratio: 0,61,  $p = 0,0097$ , CPS  $\geq 1\%$ : 12,3 vs. 10,3 Monate, Hazard-Ratio: 0,78,  $p = 0,0086$ ).

Allerdings zeigte sich für das PFS, wie so oft bei den CPI, kein signifikanter Unterschied für diese Subgruppen. Für einen weiteren primären Endpunkt in der Intent-to-Treat-Analyse zeigte auch die Kombination aus Pembrolizumab/Platin/5-FU gegenüber dem EXTREME-Regime einen OS-Vorteil zugunsten der IO-Kombination (13 vs. 10,7 Monate, Hazard-Ratio: 0,77,  $p = 0,00034$ ). Ein signifikanter PFS-Vorteil ist jedoch auch hier nicht erreicht [10] (► **Abb. 1**).

Somit scheint absehbar für den vermutlich größten Teil der Erstlinienpatienten eine PD-1-basierte Therapie die Methode der Wahl zu sein. Wie und ob die PD-1-Inhibition in der Erstlinie das EXTREME-Regime bzw. den Platin-Standard ersetzen wird, bleibt bis zur vollständigen Analyse und Veröffentlichung der KeyNote-048-Studie abzuwarten. Im Hinblick auf die PFS-Daten ist gegenwärtig aber eher fraglich, ob die Kombinationstherapie basierend auf Platin/Cetuximab ihren Stellenwert in der Erstlinie komplett verlieren wird, da möglicherweise Patienten mit hohem Remissionsdruck nach wie vor einer konventionellen Therapie bedürfen.

Ob die duale CPI ebenso einen Stellenwert in der Erstlinie erhalten wird und ob die PD-1-Messung, egal welcher Score auch immer Verwendung findet, bald auch im R/M-HNSCC-Setting alltagsrelevant sein wird, ist unklar. So oder so – die nächsten großen Fragen nach der optimalen Patien-

tenauswahl und der adäquaten Therapie-sequenz stehen schon vor der Tür.

## FAZIT

Die Platin-/Cetuximab-basierte Chemotherapie stellt die Standardtherapie beim R/M-HNSCC dar. Im Rahmen individueller Therapieentscheidungen sind Monochemotherapien als Alternative genau wie die PD-1-Inhibition in diesem Setting evaluierbar. Seit 2017 stellen die PD-1-Inhibitoren den Standard in der Zweitlinientherapie dar, Monochemotherapien sind zunehmend in spätere Therapielinien gerückt.

Der Gezeitenwechsel in der Erstliniensituation steht vor der Tür und absehbar scheint die PD-1-Inhibition auch die Erstlinie zu erobern, wohingegen der Mehrwert der dualen CPI in der Erstlinie gegenwärtig noch unklar ist. Dieser Therapieansatz könnte trotz erster negativer Ergebnisse auch in fortgeschrittenen Therapiesituationen einen Mehrwert haben. Somit werden wir uns zukünftig bei einer absehbaren Zunahme der therapeutischen Optionen insbesondere mit Fragen einer adäquaten Patienten- auswahl für die Therapieoptionen, aber letztlich auch der idealen Therapie-sequenz zwischen konventioneller Chemotherapie, Chemoimmuntherapie und CPI auseinandersetzen müssen (► **Abb. 1**).

## Interessenkonflikt

P.I.: Lecture Honoraria: BMS, AstraZeneca, Merck, Pfizer. Travelgrants: BMS, Merck. Advisory Role: BMS, AstraZeneca, Merck, Pfizer.  
H.E.: Kein Interessenkonflikt.

## Autorinnen/Autoren



**PD Dr. Philipp Ivanyi**  
Medizinische Hochschule  
Hannover



**Dr. Hendrik Eggers**  
Medizinische Hochschule  
Hannover

## Korrespondenzadresse

**PD Dr. Philipp Ivanyi**  
Klinik für Hämatologie, Hämostaseologie,  
Onkologie und Stammzelltransplantation,  
Medizinische Hochschule Hannover  
Carl-Neuberg-Straße 1  
30625 Hannover  
ivanyi.philipp@mh-hannover.de

## Literatur

- [1] Vermorken JB, Mesia R, Rivera F et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *New Engl J Med* 2008; 359: 1116–1127
- [2] Mesia R, Rivera F, Kaweckí A et al. Quality of life of patients receiving platinum-based chemotherapy plus cetuximab first line for recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Ann Oncol* 2010; 21: 1967–1973
- [3] Argiris A, Harrington KJ, Tahara M et al. Evidence-based treatment options in recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Front Oncol* 2017; 7: 72

- [4] Guigay J, Fayette J, Dillies AF et al. Cetuximab, docetaxel, and cisplatin as first-line treatment in patients with recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: a multicenter, phase II GORTEC study. *Ann Oncol* 2015; 26: 1941–1947
- [5] Gillison ML, Blumenschein G, Fayette J et al. CheckMate 141: 1-Year Update and Subgroup Analysis of Nivolumab as First-Line Therapy in Patients with Recurrent/Metastatic Head and Neck Cancer. *Oncologist* 2017; 23: 1079–1082
- [6] Stewart JSW, Cohen EEW, Licitra L et al. Phase III study of gefitinib compared with intravenous methotrexate for recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck corrected. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1864–1871
- [7] Ferris R, Gillison ML. Nivolumab for Squamous-Cell Cancer of Head and Neck. *N Engl J Med* 2017; 376: 596
- [8] Cohen EEW, Soulières D, Le Tourneau C et al. Pembrolizumab versus methotrexate, docetaxel, or cetuximab for recurrent or metastatic head-and-neck squamous cell carcinoma (KEYNOTE-040): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2018. doi:10.1016/S0140-6736(18)31999-8
- [9] Siu LL, Even C, Mesia R et al. Safety and Efficacy of Durvalumab With or Without Tremelimumab in Patients With PD-L1-Low/Negative Recurrent or Metastatic HNSCC: The Phase 2 CONDOR Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2018. doi:10.1001/jamaoncol.2018.4628
- [10] Burtneß B, Harrington KJ, Greil R et al. KEYNOTE-048: Phase III study of first-line pembrolizumab (P) for recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma (R/M HNSCC). *Annals Oncol* 2018; 29: mdy424. 045

## Bibliografie

**DOI** <https://doi.org/10.1055/a-0802-3961>  
TumorDiagn u Ther 2019; 40: 98–101  
© Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart · New York  
ISSN 0722-219X