

Immuntherapie bei Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinomen: Abskopale Effekte in Kombination mit Radiotherapie, außergewöhnliche Reaktionen in Kombination mit Chemotherapie und Pseudoprogression

Nikko Brix¹, Lara Dunn², Tanguy Seiwert³, Claus Belka^{1,4,5}, Kirsten Lauber^{1,4,5}

¹ Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Klinikum der Universität München, LMU München

² Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, USA

³ Johns Hopkins Medicine, Baltimore, USA

⁴ Klinische Kooperationsgruppe "Personalisierte Radiotherapie von Kopf-Hals-Tumoren", Helmholtz Zentrum München, Neuherberg

⁵ Deutsches Konsortium für translationale Krebsforschung (DKTK), Partnerstandort München

Die Immuncheckpoint-Blockade hat in den letzten Jahren das klassische Therapiespektrum bestehend aus Chirurgie und Radiochemotherapie zur Behandlung rezidivierender und/oder metastasierter Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinome (HNSCCs) erweitert. Beim HNSCC zwar seltene, aber entitätsübergreifend in der Klinik zunehmend beobachtete Folgen des Einsatzes dieser neuartigen Krebsimmuntherapeutika sind systemische, "abskopale" Effekte lokaler Bestrahlung und Synergien der Immuntherapie mit Chemotherapie. Beiden Phänomenen liegt eine (Re-)Aktivierung körpereigener Anti-Tumor-Immunmechanismen zu Grunde, die in einzelnen Fällen in bildgebenden Verfahren als Pseudoprogression in Erscheinung treten können [32].

Bei der Behandlung von Plattenepithelkarzinomen der Kopf-Hals-Region (HNSCCs; *head and neck squamous cell carcinomas*) nimmt die Strahlentherapie eine zentrale Rolle ein. Für das lokoregionär fortgeschrittene HNSCC wird die definitive oder postoperative intensitätsmodulierte Bestrahlung mit konventioneller Fraktionierung (1,8 bis 2,2 Gy werktäglich) eingesetzt – entweder als alleinige Therapie oder in Kombination mit simultaner Chemotherapie oder Inhibition des epidermalen Wachstumsfaktorrezeptors (EGFR) durch den Antikörper Cetuximab [4, 5]. Die bisherige Erstlinientherapie beim rezidivierenden und/oder metastasierenden HNSCC erfolgte gemäß EXTREME-Protokoll unter Verwendung von Cisplatin bzw. Carboplatin, 5-Fluorouracil und Cetuximab [55]. Bis zum Jahr 2016 war die EGFR-Blockade die einzige molekular zielgerichtete Therapieoption beim HNSCC. Mit dem Nachweis der klinischen Wirksamkeit von Inhibitoren der PD-1/PD-L1-Achse (*Programmed cell death protein-1* und *PD-ligand 1*) hat sich diese Situation jüngst verändert, und die Immuncheckpoint-Blockade ist inzwischen Teil der Erstlinientherapie beim rezidivierenden und/oder metastasierenden HNSCC geworden [11, 52]. Allerdings bleiben die Ansprechraten auf eine Immuncheckpoint-Blockade begrenzt auf 10 bis 20% der HNSCC-Patienten, und – anders als bei Radio(chemo)therapie – kann die Wirkung der Immuntherapie mit großer zeitlicher Verzögerung und vereinzelt sogar mit initialer radiologischer Progression trotz klinischen Ansprechens auftreten [14, 15, 21]. Entsprechend ist die Identifizierung belastbarer Prädiktoren zur Vorhersage des Therapieansprechens von großer klinischer Bedeutung. In einigen Fällen wurden unerwartet starke Synergien bei der Kombination von Immuncheckpoint-Blockade mit Radio(chemo)therapie beobachtet. Man geht davon aus, dass hierfür eine (Re-)Aktivierung körpereigener Anti-Tumor-Immunmechanismen ursächlich ist.

MECHANISMEN DER SYSTEMISCHEN ANTI-TUMOR-IMMUNITÄT NACH RADIO- UND/ODER CHEMOTHERAPIE

Seit langer Zeit ist die durch Strahlen- und/oder Chemotherapie bedingte Immunsuppression bekannt – insbesondere Lymphozyten sind äußerst radio- und chemosensibel, und dementsprechend ist die Lymphopenie eine häufige Begleiterscheinung der Krebstherapie [2, 26]. Auf der anderen Seite zeigen jedoch verschiedene präklinische und inzwischen auch klinische Analysen, dass Strahlentherapie und bestimmte DNA-schädigende Chemotherapeutika eine (Re-)Aktivierung der Anti-Tumor-Immunantwort bewirken können und somit in der Lage sind, das Tumor-Mikromilieu grundlegend zu verändern [9, 26]. Durch beide Therapiemodalitäten werden DNA-Schäden induziert, die – sofern keine ausreichende Reparatur erfolgt – zu Tumorzelltod oder Tumorzellseneszenz führen. Zelluläre Nekrose, Apoptose, mitotische Katastrophe und/oder Seneszenz werden nach Radio- und Chemotherapie beobachtet, wobei die vorherrschende Antwort von der applizierten Dosis, dem histologischen Ursprung der Zellen, ihrem genetischen Repertoire sowie der

Funktionalität von Zellzyklus-Regulatoren abhängt [33, 42]. Hervorzuheben ist, dass sich die immunologischen Konsequenzen sowohl qualitativ als auch quantitativ je nach Art des Zelltodstimulus (Strahlendosis und Strahlenqualität bzw. Dosis und Wirkstoffklasse des Chemotherapeutikums) massiv unterscheiden können [33, 42]. Präklinische Studien haben gezeigt, dass die Aktivierung von Anti-Tumor-Immunmechanismen bestimmter Zelltodformen bedarf, die vom Immunsystem als "gefährlich" (*dangerous*) interpretiert werden und mit der Freisetzung sogenannter *danger signals* oder *damage-associated molecular patterns* (DAMPs) einhergehen. Durch diese werden monozytäre Zellen angezogen und ihre Ausreifung zu professionellen, Antigen-präsentierenden Zellen (APCs, *antigen-presenting cells*) forciert. Diese APCs (kreuz-)präsentieren in der Folge Tumorantigene und ermöglichen somit das *Priming* naiver T-Zellen, die eine Anti-Tumor-Immunantwort gegen verbleibende Tumorzellen und insbesondere auch gegen distante Metastasen vermitteln können (Abb. 1).

Auf molekularer Ebene werden diese Effekte durch eine Kaskade intra-tumoraler Typ I- und Typ II-Interferone gesteuert [10, 17, 40, 50]: Typ I-Interferone verstärken die Kreuzpräsentation von Tumorantigenen und erleichtern so das T-Zell-*Priming* in den drainierenden Lymphknoten [10, 53]. Aktivierte T-Zellen und natürliche Killerzellen (NK-Zellen) sind wiederum in der Lage, verbleibende Tumorzellen abzutöten und Typ II-Interferone zu sezernieren. Diese verstärken die Expression von MHC I (*major histocompatibility complex I*)-Molekülen und die Rekrutierung weiterer T-Zellen [35, 40, 49]. Insbesondere vor Therapiebeginn wirkt das Phänomen der Immunevasion diesen Anti-Tumor-Immunmechanismen entgegen: Häufig beobachtet werden immunologisch "kalte" Tumoren, charakterisiert durch das weitgehende Fehlen oder die lokale Ausgrenzung von Immuninfiltraten bzw. essentieller Immunzellsubpopulationen, v.a. der zytotoxischen T-Zellen. Umgekehrt sind immunologisch "heiße" Tumoren mit ausgeprägter Infiltration zytotoxischer T-Zellen und einer intra-tumoralen Interferon-Signatur selten. Zumindest in präklinischen Modellen wurde gezeigt, dass durch Radio- und Chemotherapie "kalte" Tumoren in "heiße(re)" umgewandelt werden können. Dies folgt den oben beschriebenen Mechanismen und führt zu einer vermehrten Rekrutierung von APCs und T-Zellen, zur Präsentation eines erweiterten MHC I-Ligandoms und zur verstärkten Exposition mutierter, immunogener Tumorantigene [23]. Folglich können Radio- und Chemotherapie als In-situ-Vakzinierungsverfahren betrachtet werden, durch die die Komponenten einer klassischen Vakzine intra-tumoral freigesetzt werden: tumorspezifische (Neo-)Antigene und DAMPs als Adjuvantien [22]. Allerdings wird der Vakzinierungseffekt im Monotherapie-Setting oft durch die im Tumor dominierenden Immuncheckpoints gebremst, so dass die Kombination mit einer Immuncheckpoint-Blockade höchst vielversprechend erscheint.

>> ABSKOPALE EFFEKTE DER STRAHLENTHERAPIE STELLEN DIE IMMUNVERMITTELTE REGRESSION DISTANTER HERDE AUßERHALB DES BESTRAHLUNGSFELDES DAR.

Da die beteiligten Immunzellen systemisch zirkulieren, können durch Bestrahlung nicht nur lokale Anti-Tumor-Effekte etwa im bestrahlten Primärtumor, sondern auch in distanten Körperregionen ausgelöst und somit Metastasen außerhalb des Bestrahlungsfeldes eliminiert werden. Diese Phänomene werden als abskopale Effekte der Strahlentherapie bezeichnet (von lat. *ab-* und griech. *skopos*: "entfernt vom Ziel") [41]. Obwohl erstmals vor über einem Jahrhundert bei einer Neoplasie im Larynxbereich beobachtet [39], wurde dieses Phänomen bis vor wenigen Jahren entitätsübergreifend nur anekdotenhaft beschrieben. Interessanterweise scheinen unter den verschiedenen Tumorentitäten maligne Melanome,

Lymphome, Nierenzellkarzinome und hepatozelluläre Karzinome überrepräsentiert zu sein. Ganz allgemein hat die Häufigkeit der beobachteten abskopalen Effekte mit der klinischen Implementierung der Immuncheckpoint-Inhibition durch CTLA-4 (*cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4*)- und/oder PD-1/PD-L1-blockierende Antikörper deutlich zugenommen [9]. Jedoch treten sie klinisch nicht annähernd so häufig auf wie für präklinische Tumormodelle beschrieben.

SYSTEMISCHE ANTI-TUMOR-IMMUNREAKTIONEN: DIE LÜCKE ZWISCHEN PRÄKLINISCHEN BEOBACHTUNGEN UND KLINISCHEN ERFAHRUNGEN

Während abskopale Effekte im Tiermodell fast ausnahmslos in heterotopen Transplantations-situationen beobachtet und in verschiedenen Tumorentitäten reproduzierbar herbeigeführt werden können, wurden orthotop transplantierte oder autochthone – also spontan orthotop entstehende – Tumoren bisher nur selten untersucht [9]. Der Unterschied zur Klinik ist offensichtlich, und es kann vermutet werden, dass abskopale Effekte in subkutanen Tumormodellen häufiger sind, da sowohl die Stärke von Immunreaktionen als auch die beteiligten Effektorzellen je nach umliegendem Gewebe sehr unterschiedlich sind.

Des Weiteren gibt es Unterschiede zwischen Präklinik und Klinik hinsichtlich der angewandten Bestrahlungs-regime: Abskopale Effekte im Tierversuch wurden bisher fast ausschließlich durch höhere Einzeldosen von bis zu 60 Gy ausgelöst, während in der klinischen Routine die fraktionierte Strahlentherapie mit täglichen Dosen von etwa 2 Gy vorherrscht und hierbei die Induktion systemischer Antitumor-Immunität offenbar ausbleibt [9]. Aktuell laufende klinische Studien, in denen Immuncheckpoint-Inhibition mit Bestrahlung kombiniert wird, tragen dieser Beobachtung bereits Rechnung – hier werden vermehrt höhere Einzeldosen oder hypofraktionierte Protokolle eingesetzt (NCT03085719, NCT03247712; siehe clinicaltrials.gov).

Ein weiterer wichtiger Aspekt ist die zeitliche Abfolge verschiedener Therapiemodalitäten. Die durch Bestrahlung ausgelöste In-situ-Vakzinierung setzt voraus, dass eine hinreichende Menge an Tumor-(Neo-)Antigenen und Adjuvantien freigesetzt wird. In der präklinischen Situation ist dies gegeben, da die Tumoren in der Regel ohne vorherige Resektion radiotherapiert werden, während in der Klinik die chirurgische Entfernung bzw. Reduzierung der Tumormasse und auch der für Antigenpräsentation und T-Zellen-*Priming* notwendigen Lymphknoten oft einer Strahlentherapie vorausgehen. Entsprechend stellt sich die Frage, ob bei anschließender Bestrahlung residueller Tumorzellen noch ausreichend Antigene und Adjuvantien freigesetzt werden. Mit dem Ziel abskopaler Tumorrogression sollte also auch der bestmögliche Zeitpunkt der Radiotherapie relativ zur chirurgischen Entfernung des Tumors und der drainierenden Lymphknoten identifiziert werden. Auch dies wird in aktuell laufenden Studien adressiert, und es werden definitive oder neoadjuvante Radiotherapieschemata mit Immuncheckpoint-Inhibition kombiniert (NCT02999087, NCT02764593, NCT03623646, NCT03383094, NCT03635164, NCT03618134, NCT03247712).

ABSKOPALE EFFEKTE IM HNSCC

Obwohl die Erstbeschreibung eines abskopalen Effekts bei einem Patienten mit einem Larynx-Tumor – möglicherweise einem HNSCC – erfolgte [39], ist diese Tumorentität diesbezüglich präklinisch und klinisch eher unterrepräsentiert. Es stellt sich die Frage, ob die insgesamt eher mittelgradige Immunogenität des HNSCCs ursächlich hierfür ist. Im HNSCC sind diverse Mechanismen der Immunsuppression beschrieben – unter anderem vermittelt durch supprimierende Immunzellpopulationen, wie tumorassozierte Makrophagen, myeloide Suppressorzellen und regulatorische T-

Zellen, sowie immunsuppressive Zytokine, wie TGF- β (transformierender Wachstumsfaktor β) und Interleukin-10 [20]. Dies ist klinisch relevant, denn immunologisch "heiße" Tumoren sind mit einer verbesserten Prognose assoziiert, wohingegen Marker "kalter" Tumoren schlechte Prognostikatoren darstellen. Dabei sind HPV (humanes Papillomvirus)-positive Tumoren häufiger immunologisch "heiß" als HPV-negative, wobei die Ursache hierfür wahrscheinlich nicht in einer unterschiedlichen Mutationslast (TMB, *tumor mutational burden*) liegt. Jedoch ist die Prognose HPV-positiver Tumoren signifikant besser und vermutlich auch deren Ansprechen auf Immuncheckpoint-Inhibition [15, 21]. Ob der Effekt einer In-situ-Vakzinierung durch Bestrahlung im HNSCC gezielt ausgelöst werden kann, wurde bisher nicht systematisch untersucht. Molekulargenetisch können HNSCCs – insbesondere HPV-negative HNSCCs – als "Loss-of-function"-Tumoren betrachtet werden, in denen inaktivierende Mutationen von Tumorsuppressorgenen, wie TP53 (*tumor suppressor protein 53*) und CDKN2A (*cyclin dependent kinase inhibitor 2A*), dominieren [13]. Dies könnte sich sowohl auf den Modus des strahlungsinduzierten Zelltods als auch auf die Immunogenität auswirken. Starke aboskopale Effekte wurden in der Regel mit "Gain-of-function"-Tumormodellen (insbesondere Melanomen) erreicht, die von aktivierenden Mutationen im RAS/RAF-Signalweg getrieben werden. Eine Assoziation von RAS-Status und PD-L1-Expression ist bereits beschrieben worden. Darüber hinaus könnten auch TP53-abhängige Signalwege für aboskopale Tumorregression relevant sein, und es stellt sich die Frage, ob Unterschiede im TP53- und RAS-Status ursächlich für die unterschiedlich starken systemischen Antitumor-Immuneffekte HPV-positiver und -negativer Tumoren sind [12]. Bisher sind aboskopale Effekte beim HNSCC ein klinisch sehr seltenes Phänomen – der erste und einzige umfangreich dokumentierte Fall aboskopaler Tumorregression unter Immuncheckpoint-Blockade wurde erst kürzlich veröffentlicht [48]. Zumindest in präklinischer Testung erscheinen beim HNSCC multimodale Kombinationsansätze von Immuncheckpoint-Blockade mit zusätzlichen immunstimulatorischen Substanzen vielversprechend [45].

>>AUCH DURCH SIMULTANE CHEMOTHERAPIE KANN DER EFFEKT DER IMMUNTHERAPIE VERSTÄRKT WERDEN.

Analog zur Strahlentherapie wurde auch für diverse Chemotherapeutika im Tierrmodell und in der Klinik gezeigt, dass immunogene Zelltodformen induziert werden können, die zu systemischer Antitumor-Immunität führen. Die Effektstärke einer Antitumor-Immunantwort hängt dabei stark von der Substanz und deren Dosierung ab [1, 26, 34, 37, 38, 50, 54]. Das immunogene Potential der für die Therapie des HNSCCs essentiellen platinbasierten Chemotherapien wurde anfangs kontrovers diskutiert [34, 50]. Jedoch legen aktuelle Arbeiten nahe, dass Cisplatin pro-immunogen wirken und die Effekte der Immuncheckpoint-Blockade sowie strahlungsinduzierte aboskopale Effekte verstärken kann [37, 54]. Die aktuell veröffentlichte KEYNOTE-048-Studie zur Kombination von Chemotherapie und PD-1-Blockade beim rekurrenten und/oder metastasierten HNSCC bestätigt diese synergistische Wirkung von Chemo- und Immuntherapie [11]. Zusammenfassend lässt sich also festhalten, dass seit dem Einzug der Immuncheckpoint-Blockade in die Klinik zunehmend systemische Antitumor-Immuneffekte nach Radio- und/oder Chemotherapie im HNSCC beobachtet werden – wenn auch weit weniger häufig als bei hochgradig immunogenen Tumoren, wie dem malignen Melanom. In diesem Kontext von zentraler Bedeutung ist das radiologische Monitoring des Therapieansprechens, das für den Nachweis aboskopaler Effekte essentiell ist. Anders als bei alleiniger Radio(chemo)therapie zeigt sich die Wirkung der Immuncheckpoint-Blockade jedoch nicht immer binnen weniger Tage nach Behandlungsbeginn; vielmehr können Monate vergehen, bis das

radiologische und/oder klinische Ansprechen erkennbar wird.

PSEUDOPROGRESSION BEI IMMUNTHERAPIE

Unter Pseudoprogession versteht man die vorübergehende Vergrößerung von Tumorherden in der radiologischen Bildgebung mit anschließender Regression. Aus biologischer Sicht beschreibt die Pseudoprogession kein tatsächliches Tumorwachstum, sondern sie ist Konsequenz der Infiltration des Tumors durch Immunzellen und/oder der Entstehung von intra-tumoralen Ödemen oder Nekrosen infolge der Immuntherapie [14]. Während scheinbares Tumorwachstum bei der initialen Bildgebung und physischen Untersuchung vorliegen kann, sollte eine Pseudoprogession nicht mit einer klinischen Verschlechterung einhergehen.

Initial wurde das Phänomen im Melanom unter Immuntherapie mit CTLA-4-blockierenden Antikörpern [18] sowie in späteren Studien mit PD-1-Blockade beschrieben [28, 29]. Tumorbiopsien, die zum Zeitpunkt der initialen radiologischen Progression bei Anti-CTLA-4-behandelten Melanomen genommen wurden, zeigten entzündliche Reaktionen, welche die Rekrutierung aktivierter T-Zellen in den Tumor nahelegen und die artifizielle Zunahme der Tumorgroße in der radiologischen Darstellung erklären.

Die klinische Bewertung des Tumorwachstums durch RECIST 1.1 (*response evaluation criteria for solid tumors*, [19]) wird diesem atypischen Ansprechen auf die Immuntherapie nur eingeschränkt gerecht (TABELLE 1): Die Verwendung von RECIST 1.1 in klinischen Studien könnte zum verfrühten Absetzen der Immuncheckpoint-Inhibition in Patienten führen, die tatsächlich von der Therapie profitieren. Dem wird durch die Verwendung von iRECIST Rechnung getragen: 2017 wurde die zugehörige Konsensus-Richtlinie mit dem Ziel der standardisierten Datensammlung bezüglich des radiologischen Ansprechens veröffentlicht [47]. Hierbei bleiben die Kriterien für Vollremission, partielle Remission und stabile Erkrankung (*complete response*, *partial response* und *stable disease*) unverändert, aber iRECIST unterscheidet zusätzlich *immune unconfirmed progressive disease* (iUPD) von *immune confirmed progressive disease* (iCPD). *Progressive disease* nach RECIST 1.1 ist folglich synonym mit iUPD. Allerdings muss gemäß iRECIST iUPD durch erneute Bildgebung binnen vier bis acht Wochen bestätigt werden, um als tatsächliche Progression (dann iCPD) klassifiziert zu werden (TABELLE 1). Die Verwendung von iRECIST garantiert somit ein einheitliches Vorgehen bei der Durchführung weiterer klinischer Studien mit Immuntherapeutika und berücksichtigt insbesondere das Phänomen der Pseudoprogession.

>>DIE AUFTRETENSWAHRSCHEINLICHKEIT DER PSEUDOPROGRESSION UNTER IMMUNTHERAPIE IST MIT UNTER 10% ENTITÄTSÜBERGREIFEND EHER GERING<<

Die Pseudoprogession ist ein eher seltenes Phänomen: Über alle Tumorentitäten hinweg liegt die Häufigkeit unter 10% [6, 14]. Bei verschiedenen Studien mit Anti-PD-1-Monotherapie im Melanom wurde beispielsweise in 4,6 bis 8,3% der Fälle eine *partial response* nach vorheriger *progressive disease* gemäß RECIST beschrieben [28, 36, 44, 56]. Beim NSCLC unter Anti-PD-1- oder Anti-PD-L1-Therapie wurde Pseudoprogession bei 1,9 bis 6,9% der Patienten beschrieben [7, 8, 24, 30, 43]; vergleichbare Zahlen liegen bei der Immuntherapie von Nierenzellkarzinomen vor [25]. Auch beim HNSCC, dessen Ansprechraten auf Immuncheckpoint-Blockade wesentlich geringer sind, wurden Pseudoprogessionsphänomene beschrieben, jedoch erwartungsgemäß deutlich seltener als bei den zuvor genannten Entitäten: In der KEYNOTE-012-Studie mit Anti-PD-1-Therapie in Patienten mit rekurrentem und/oder metastasiertem HNSCC gab es einen Fall einer atypischen Antwort mit initialem *tumor flare* und anschließender *complete response* [46], und auch in

zwei weiteren randomisierten Phase-III-Studien mit Immuncheckpoint-Blockade im HNSCC – CheckMate-141 und KEYNOTE-040 – wurden Fälle von Pseudoprogession beschrieben [16, 21].

PSEUDOPROGRESSION VERSUS TATSÄCHLICHE PROGRESSION

Die Zeitspanne vom Therapiestart bis zur Pseudoprogession ist nicht immer gleich lang. Sie wird häufiger binnen der ersten Wochen nach Behandlungsbeginn beobachtet, kann aber auch erst Monate später auftreten [31]. Eine klinische Verschlechterung sollte allerdings nicht im Rahmen einer (vermuteten) Pseudoprogession stattfinden; vielmehr ist dies ein Hinweis auf tatsächliche Progression [47]. Eine verlässliche Methode zur direkten Unterscheidung von Pseudoprogession und Progression in der Klinik fehlt bisher. So lassen sich tatsächliche Progression und Pseudoprogession durch ¹⁸F-Fluorodesoxyglucose-Positionen-Emissions-Tomographie (¹⁸FDG-PET) nicht adäquat unterscheiden [51]. Dies könnte künftig durch gezielte Markierung intra-tumoraler Immunzellen verbessert werden. Solche "Immuno-PET"-Ansätze sind derzeit in präklinischer und auch klinischer Testung, sodass möglicherweise in Zukunft diejenigen Tumoren, die immunologisch ansprechen, schon in der PET-Bildgebung klar identifiziert werden könnten [3, 27]. Bis auf Weiteres gilt jedoch, dass unter Immuntherapie die Chance für ein dauerhaftes Therapieansprechen mit deutlichem Überlebensvorteil sorgfältig gegenüber dem Risiko einer weiteren Behandlung mit einer letztlich wirkungslosen Therapie abgewogen werden muss.

Folglich gilt sowohl für die Pseudoprogession als auch für die bisher in der Klinik seltenen und nicht vorhersagbar auftretenden aboskopalen Effekte der Strahlentherapie oder die verstärkte Wirkung der Chemotherapie, dass die Identifizierung neuer, verlässlicher Biomarker und/oder Prädiktoren für diese Phänomene ein wichtiges Etappenziel in der Zukunft der Tumorimmuntherapie darstellt.

FAZIT FÜR DIE PRAXIS

- Seit der Zulassung von Immuncheckpoint-blockierenden Antikörpern für die Therapie des HNSCCs treten systemische Anti-Tumor-Immuneffekte auch in dieser Tumorentität auf. Im rekurrenten und/oder metastasierten HNSCC zeigt die Immuntherapie vielversprechende Ergebnisse, aber die Ansprechraten sind mit 10-20% der Patienten gering.
- Eine Stimulation systemischer Anti-Tumor-Immunität ist durch lokale Bestrahlung möglich (aboskopale Effekte). Auch einige Chemotherapeutika können die immunvermittelte Regression von Tumoren forcieren.
- Die Kombination von Radio- und/oder Chemotherapie mit Immuncheckpoint-Blockade verstärkt das Auftreten systemischer Anti-Tumor-Immuneffekte. Prädiktoren hierfür sind jedoch bisher klinisch nicht etabliert.
- Unter Immuntherapie kann Pseudoprogession beobachtet werden: Einer eigentlichen Tumorregression geht dabei eine transiente Vergrößerung von Tumorherden in der radiologischen Bildgebung voraus. Ursächlich sind Immunzellinfiltrate, Ödembildung sowie intra-tumorale Nekrosen.
- Die Häufigkeit von Pseudoprogessionsphänomenen unter Immuntherapie liegt allgemein unter 10%, im HNSCC eher noch darunter. Standardisierte bildgebende Methoden oder molekulare Marker zur Prädiktion von Pseudoprogession unter Immuntherapie fehlen bislang.

Korrespondenzadresse:

Kirsten Lauber
Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie
LMU Klinikum der Universität München
Marchioninstr. 15
81377 München

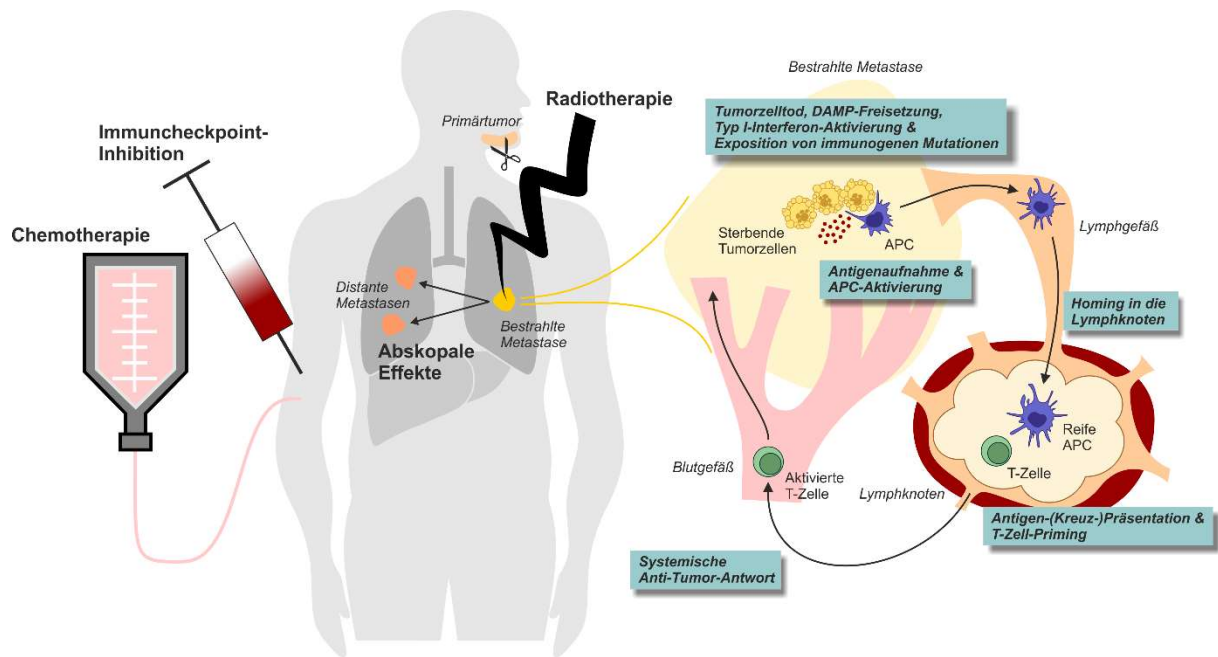


ABBILDUNG 1: MECHANISMEN DER SYSTEMISCHEN ANTI-TUMOR-IMMUNITÄT UNTER RADIOIMMUNOCHEMOTHERAPIE.

Im Beispielfall eines rekurrenten, metastasierten HNSCCs wird durch Immunecheckpoint-Blockade in Kombination mit Bestrahlung einer pulmonalen Metastase und/oder Chemotherapie eine systemische Anti-Tumor-Immunantwort ausgelöst. Bestrahlung und/oder Chemotherapie generieren eine in-situ-Tumorvakzine, die in Gegenwart der Immunecheckpoint-Blockade die Aktivierung systemischer Anti-Tumor-Immunmechanismen stimuliert: Tumorantigene und adjuvant wirkende DAMPs werden von sterbenden Tumorzellen freigesetzt und werden aufgenommen und prozessiert von Antigen-präsentierenden Zellen (APCs), die nach Wanderung in die drainierenden Lymphknoten diese Tumorantigene naiven T-Zellen (kreuz-)präsentieren. Systemische Anti-Tumor-Immunität wird vermittelt durch die aktivierten T-Zellen, die die Lymphknoten verlassen und anschließend alle Tumormetastasen (auch nicht bestrahlte Metastasen) attackieren. Modifiziert nach [9, 32].

	RECIST 1.1 [19]	iRECIST [47]
Complete Response (CR)		Verschwinden aller Target-Läsionen
Partial Response (PR)		>30% Abnahme der Tumorgroße; keine neuen Läsionen
Stable Disease (SD)		Alle Zustände zwischen PR und PD
Progressive Disease (PD)	Über 20% Zunahme in der Summe der Produkte der Durchmesser der Target-Läsionen bei absoluter Zunahme von mehr als 5 mm; neue Läsionen	Bedarf iCPD vier bis acht Wochen nach iUPD (letzteres ist äquivalent zu PD gemäß RECIST 1.1)
Neue Läsionen	Führt zu PD	Führt zu iUPD und anschließend zu iCPD, sofern weitere Läsionen auftreten oder eine Größenzunahme zweier neuer Läsionen beobachtet wird
Bestätigung von PD	Nicht erforderlich	Erforderlich
Berücksichtigung des klinischen Status	Wird nicht berücksichtigt	Wird berücksichtigt, um zu entscheiden, ob die Behandlung bei iUPD fortgesetzt werden kann

TABELLE 1: RADIOLOGISCHE BEWERTUNG DES ANSPRECHENS: RECIST 1.1 VERSUS iRECIST

ENTHALTUNG ETHISCHER RICHTLINIEN

Entfällt.

LITERATUR

1. Ariyan CE, Brady MS, Siegelbaum RH et al. (2018) Robust Antitumor Responses Result from Local Chemotherapy and CTLA-4 Blockade. *Cancer Immunol Res* 6:189-200
2. Belka C, Ottinger H, Kreuzfelder E et al. (1999) Impact of localized radiotherapy on blood immune cells counts and function in humans. *Radiother Oncol* 50:199-204
3. Bensch F, Lamberts LE, Smeenk MM et al. (2017) (89)Zr-Lumretuzumab PET Imaging before and during HER3 Antibody Lumretuzumab Treatment in Patients with Solid Tumors. *Clin Cancer Res* 23:6128-6137
4. Bernier J, Domenge C, Ozsahin M et al. (2004) Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 350:1945-1952
5. Bonner JA, Harari PM, Giralt J et al. (2010) 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* 11:21-28
6. Borcoman E, Nandikolla A, Long G et al. (2018) Patterns of Response and Progression to Immunotherapy. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 38:169-178
7. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L et al. (2015) Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 373:1627-1639
8. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P et al. (2015) Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 373:123-135
9. Brix N, Tiefenthaler A, Anders H et al. (2017) Abscopal, immunological effects of radiotherapy: Narrowing the gap between clinical and preclinical experiences. *Immunol Rev* 280:249-279
10. Burnette BC, Liang H, Lee Y et al. (2011) The efficacy of radiotherapy relies upon induction of type I interferon-dependent innate and adaptive immunity. *Cancer Res* 71:2488-2496
11. Burtner B, Harrington KJ, Greil R et al. (2019) Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*
12. Camphausen K, Moses MA, Menard C et al. (2003) Radiation abscopal antitumor effect is mediated through p53. *Cancer Res* 63:1990-1993
13. Cancer Genome Atlas N (2015) Comprehensive genomic characterization of head and neck squamous cell carcinomas. *Nature* 517:576-582
14. Chiou VL, Burotto M (2015) Pseudoprogression and Immune-Related Response in Solid Tumors. *J Clin Oncol* 33:3541-3543
15. Chow LQM, Haddad R, Gupta S et al. (2016) Antitumor Activity of Pembrolizumab in Biomarker-Unselected Patients With Recurrent and/or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Results From the Phase Ib KEYNOTE-012 Expansion Cohort. *J Clin Oncol* 34:3838-3845
16. Cohen EEW, Soulières D, Le Tourneau C et al. (2019) 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* 393:156-167
17. Deng L, Liang H, Xu M et al. (2014) STING-Dependent Cytosolic DNA Sensing Promotes Radiation-Induced Type I Interferon-Dependent Antitumor Immunity in Immunogenic Tumors. *Immunity* 41:843-852
18. Di Giacomo AM, Danielli R, Guidoboni M et al. (2009) Therapeutic efficacy of ipilimumab, an anti-CTLA-4 monoclonal antibody, in patients with metastatic melanoma unresponsive to prior systemic treatments: clinical and immunological evidence from three patient cases. *Cancer Immunol Immunother* 58:1297-1306
19. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J et al. (2009) New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 45:228-247
20. Ferris RL (2015) Immunology and Immunotherapy of Head and Neck Cancer. *J Clin Oncol* 33:3293-3304
21. Ferris RL, Blumenschein G, Jr., Fayette J et al. (2016) Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N Engl J Med* 375:1856-1867
22. Formenti SC, Demaria S (2012) Radiation therapy to convert the tumor into an in situ vaccine. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 84:879-880
23. Formenti SC, Rudqvist NP, Golden E et al. (2018) Radiotherapy induces responses of lung cancer to CTLA-4 blockade. *Nat Med* 24:1845-1851
24. Gandara DR, Von Pawel J, Mazieres J et al. (2018) Atezolizumab Treatment Beyond Progression in Advanced NSCLC: Results From the Randomized, Phase III OAK Study. *J Thorac Oncol* 13:1906-1918
25. George S, Motzer RJ, Hammers HJ et al. (2016) Safety and Efficacy of Nivolumab in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma Treated Beyond Progression: A Subgroup Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2:1179-1186
26. Heinhuis KM, Ros W, Kok M et al. (2019) Enhancing antitumor response by combining immune checkpoint inhibitors with chemotherapy in solid tumors. *Ann Oncol* 30:219-235
27. Higashikawa K, Yagi K, Watanabe K et al. (2014) 64Cu-DOTA-anti-CTLA-4 mAb enabled PET visualization of CTLA-4 on the T-cell infiltrating tumor tissues. *PLoS One* 9:e109866
28. Hodi FS, Hwu WJ, Kefford R et al. (2016) Evaluation of Immune-Related Response Criteria and RECIST v1.1 in Patients With Advanced Melanoma Treated With Pembrolizumab. *J Clin Oncol* 34:1510-1517
29. Hodi FS, Sznol M, Kluger HM et al. (2014) Long-term survival of ipilimumab-naïve patients (pts) with advanced melanoma (MEL) treated with nivolumab (anti-PD-1, BMS-936558, ONO-4538) in a phase I trial. *J. Clin. Oncol.* 32:9002-9002
30. Kazandjian D, Keegan P, Suzman DL et al. (2017) Characterization of outcomes in patients with metastatic non-small cell lung cancer treated with programmed cell death protein 1 inhibitors past RECIST version 1.1-defined disease progression in clinical trials. *Semin Oncol* 44:3-7
31. Kong BY, Menzies AM, Saunders CA et al. (2016) Residual FDG-PET metabolic activity in metastatic melanoma patients with prolonged response to anti-PD-1 therapy. *Pigment Cell Melanoma Res* 29:572-577
32. Lauber K, Dunn L (2019) Immunotherapy Mythbusters in Head and Neck Cancer: The Abscopal Effect and Pseudoprogression. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 39:352-363
33. Lauber K, Ernst A, Orth M et al. (2012) Dying cell clearance and its impact on the outcome of tumor radiotherapy. *Front Oncol* 2:116
34. Lesterhuis WJ, Punt CJ, Hato SV et al. (2011) Platinum-based drugs disrupt STAT6-mediated suppression of immune responses against cancer in humans and mice. *J Clin Invest* 121:3100-3108
35. Lim JY, Gerber SA, Murphy SP et al. (2014) Type I interferons induced by radiation therapy mediate recruitment and effector function of CD8(+) T cells. *Cancer Immunol Immunother* 63:259-271
36. Long GV, Weber JS, Larkin J et al. (2017) Nivolumab for Patients With Advanced Melanoma Treated Beyond Progression: Analysis of 2 Phase 3 Clinical Trials. *JAMA Oncol* 3:1511-1519
37. Luo R, Firat E, Gaedicke S et al. (2019) Cisplatin Facilitates Radiation-Induced Abscopal Effects in Conjunction with PD-1 Checkpoint Blockade Through CXCR3/CXCL10-Mediated T-cell Recruitment. *Clin Cancer Res*
38. Mathios D, Kim JE, Mangraviti A et al. (2016) Anti-PD-1 antitumor immunity is enhanced by local and abrogated by systemic chemotherapy in GBM. *Sci Transl Med* 8:370ra180
39. Mcculloch HD (1908) ON THE ANALOGY BETWEEN SPONTANEOUS RECOVERIES FROM CANCER AND THE SPECIFIC IMMUNITY INDUCED BY X RAY IRRADIATIONS OF THE LYMPHATIC GLANDS INVOLVED. *Br Med J* 2:1146-1148
40. Minn AJ (2015) Interferons and the Immunogenic Effects of Cancer Therapy. *Trends Immunol* 36:725-737
41. Mole RH (1953) Whole body irradiation; radiobiology or medicine? *Br J Radiol* 26:234-241
42. Ricci MS, Zong WX (2006) Chemotherapeutic approaches for targeting cell death pathways. *Oncologist* 11:342-357
43. Rizvi NA, Mazieres J, Planchard D et al. (2015) Activity and safety of nivolumab, an anti-PD-1 immune checkpoint inhibitor, for patients with advanced, refractory squamous non-small-cell lung cancer (CheckMate 063): a phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol* 16:257-265
44. Robert C, Long GV, Brady B et al. (2015) Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med* 372:320-330
45. Sato-Kaneko F, Yao S, Ahmadi A et al. (2017) Combination immunotherapy with TLR agonists and checkpoint inhibitors suppresses head and neck cancer. *JCI Insight* 2
46. Seiwart TY, Burtner B, Mehra R et al. (2016) Safety and clinical activity of pembrolizumab for treatment of recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-012): an open-label, multicentre, phase 1b trial. *Lancet Oncol* 17:956-965
47. Seymour L, Bogaerts J, Perrone A et al. (2017) iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. *Lancet Oncol* 18:e143-e152
48. Shinde A, Novak J, Freeman ML et al. (2019) Induction of the Abscopal Effect with Immunotherapy and Palliative Radiation in Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: A Case Report and Review of the Literature. *Cureus* 11:e4201
49. Showalter A, Limaye A, Oyer JL et al. (2017) Cytokines in immunogenic cell death: Applications for cancer immunotherapy. *Cytokine* 97:123-132
50. Sistigu A, Yamazaki T, Vacchelli E et al. (2014) Cancer cell-autonomous contribution of type I interferon signaling to the efficacy of chemotherapy. *Nat Med* 20:1301-1309
51. Solinas C, Porcu M, Hlavata Z et al. (2017) Critical features and challenges associated with imaging in patients undergoing cancer immunotherapy. *Crit Rev Oncol Hematol* 120:13-21
52. Szturz P, Vermorken JB (2017) Immunotherapy in head and neck cancer: aiming at EXTREME precision. *BMC Med* 15:110
53. Takeshima T, Chamoto K, Wakita D et al. (2010) Local radiation therapy inhibits tumor growth through the generation of tumor-specific CTL: its potentiation by combination with Th1 cell therapy. *Cancer Res* 70:2697-2706
54. Tran L, Allen CT, Xiao R et al. (2017) Cisplatin Alters Antitumor Immunity and Synergizes with PD-1/PD-L1 Inhibition in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Cancer Immunol Res* 5:1141-1151
55. 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
56. Weber JS, D'angelo SP, Minor D et al. (2015) Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 16:375-384

Deutsche Zusammenfassung

Hintergrund

Das Therapieportfolio für rezurrenente und/oder metastasierte Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinome (HNSCC) hat sich mit der klinischen Implementierung der Immuntherapie erweitert: Die einzige molekular zielgerichtete Therapieoption bis zum Jahr 2016 war die EGFR-Blockade. Inzwischen ist jedoch die Immuncheckpoint-Inhibition Teil der Erstlinientherapie beim rezurrenente oder metastasierten HNSCC.

Fragestellung

Untersucht wurde, inwieweit bei der Immuntherapie des HNSCC aboskopale Effekte der Strahlentherapie, ausgeprägte Synergien mit Chemotherapie sowie Pseudoprogessionsphänomene auftreten.

Material und Methode

Literaturrecherche unter Berücksichtigung aktueller klinischer Studien zur Immuntherapie des HNSCCs wie auch präklinischer Arbeiten über die zu Grunde liegenden biologischen Mechanismen

Ergebnisse

Wie bei anderen Tumorentitäten bereits beobachtet, treten auch bei der Therapie des rezurrenente und/oder metastasierten HNSCCs synergistische Effekte bei Kombination von Immuntherapie mit Radio- und/oder Chemotherapie in der Klinik auf. Ursächlich hierfür ist eine (Re-)Aktivierung der körpereigenen Anti-Tumor-Immunantwort. In Einzelfällen tritt dies in der Bildgebung in Form einer Pseudoprogession in Erscheinung. Verlässliche Biomarker für die genannten Phänomene sind klinisch bisher nicht etabliert.

Schlussfolgerungen

Auch beim rezurrenente und/oder metastasierten HNSCC werden sich systemische Effekte der Radiochemoimmuntherapie in der Klinik mehr und die Suche nach Biomarkern für aboskopale Effekte der Strahlentherapie und unerwartet starke Synergien mit Chemotherapeutika unter Immuntherapie sowie für Pseudoprogession entsprechend an Bedeutung gewinnen.

Schlüsselwörter

Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinome, Immuntherapie, aboskopale Effekte, Radiochemotherapie, Pseudoprogession

Englisches Abstract

Background

The clinical implementation of immunotherapy has broadened the therapeutic options for recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). Until 2016, the only molecularly targeted therapy was EGFR blockade. However, immune checkpoint inhibition has recently become part of first-line treatment in recurrent and/or metastatic HNSCC.

Objectives

The occurrence of abscopal effects of radiotherapy and synergisms between immunotherapy and chemotherapy as well as the phenomenon of pseudoprogession in HNSCC were investigated.

Methods

Key publications of recent clinical trials as well as preclinical studies on the underlying biological mechanisms were analyzed.

Results

As already observed in other tumor entities, synergistic effects upon combination of immunotherapy with radio- and/or chemotherapy are observed in the clinical management of recurrent and/or metastatic HNSCC, and this is mediated by (re)activation of host anti-tumor immune mechanisms. In selected patients, this may be radiologically detected as pseudoprogession. Reliable biomarkers for these phenomena are so far clinically not established.

Conclusions

For recurrent and/or metastatic HNSCC, the occurrence of systemic effects upon radiochemoimmunotherapy in the clinic is on the rise. Hence, the identification of biomarkers for abscopal effects of radiotherapy and unexpected synergisms between chemotherapy and immunotherapy as well as for pseudoprogession is gaining importance.

Keywords

head and neck squamous cell carcinoma, immunotherapy, abscopal effects, radiochemotherapy, pseudoprogession

Englischer Titel

Immunotherapy in HNSCC: abscopal effects in combination with radiotherapy, extraordinary responses in combination with chemotherapy and pseudoprogession

Interessenkonflikte

Nikko Brix und Kirsten Lauber:
No conflict of interest

Claus Belka:
Research funding: MERCK, ViewRay, ELEKTA, Brainlab, C-RAD, OPASCA
Consultant or advisory role: MERCK, AstraZeneca, MSD, BMS, Novartis

Tanguy Seiwert:
Research funding: Bristol-Myers Squibb, Jounce Therapeutics, and Merck/MSD
Consultant or advisory role: Merck/MSD, Bristol-Myers Squibb, AstraZeneca, Aduro, Bayer, Celgene, Innate, Loxo Oncology, and Nanobiotix.

Lara Dunn:
Research funding: Eisai Pfizer Regeneron
Consulting or advisory role: Regeneron