

# Neoadjuvante Immuntherapie bei Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinomen

## Neoadjuvant immunotherapy for head and neck squamous cell carcinoma



Autorinnen/Autoren

Cornelius H. L. Kürten<sup>1</sup>, Robert L. Ferris<sup>2, 3, 4</sup>

### Institute

- 1 Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Universitätsklinikum Essen, Universität Duisburg-Essen, Essen
- 2 Department of Otolaryngology, University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA, USA
- 3 UPMC Hillman Cancer Center, University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA, USA
- 4 Department of Immunology, University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA, USA

### Schlüsselwörter

neoadjuvante Therapie, Immuntherapie, des Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinome, Checkpoint-Inhibitoren, Tumormikroumgebung

### Keywords

neoadjuvant therapy, immunotherapy, head and neck squamous cell carcinoma, checkpoint inhibitor, tumor microenvironment

### Bibliografie

Laryngo-Rhino-Otol 2024; 103: S167–S187

DOI 10.1055/a-2183-5802

ISSN 0935-8943

© 2024. The Author(s).

This is an open access article published by Thieme under the terms of the Creative Commons Attribution-NonDerivative-NonCommercial-License, permitting copying and reproduction so long as the original work is given appropriate credit. Contents may not be used for commercial purposes, or adapted, remixed, transformed or built upon. (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Georg Thieme Verlag, Rüdigerstraße 14,  
70469 Stuttgart, Germany

### Korrespondenzadresse

Dr. Cornelius H. L. Kürten  
Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery  
University Hospital Essen, University Duisburg-Essen  
Hufelandstraße 55  
45147 Essen  
Germany

### ZUSAMMENFASSUNG

Das Konzept der neoadjuvanten Immuntherapie stellt einen bedeutenden Paradigmenwechsel bei der Behandlung von potenziell heilbaren Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinomen (HNSCC, head and neck squamous cell carcinoma) dar. Die derzeitigen Therapien sind zwar hochgradig individualisiert und innovativ, erreichen aber oft keine zufriedenstellenden Langzeitüberlebensraten und sind häufig mit einer erheblichen Morbidität verbunden.

Der Hauptvorteil dieses Ansatzes liegt in dem Potenzial, die Therapie mit einer spezifischen Behandlungsmodalität zu intensivieren und zu verbessern, die den bestehenden Dreiklang aus Chirurgie, Strahlentherapie und Chemotherapie ergänzt. Checkpoint-Inhibitoren spielen bei dieser Entwicklung eine Vorreiterrolle. Sie zeigen einen moderaten, aber signifikanten Überlebensvorteil bei rezidivierten oder metastasierten Krebserkrankungen mit einem relativ besseren Sicherheitsprofil im Vergleich zu konventionellen Behandlungen. Somit sind sie vielversprechend, wenn sie für frühere Stadien des HNSCC in Betracht gezogen werden.

Ein wesentlicher Vorteil der Einführung einer neoadjuvanten Immuntherapie ist die Möglichkeit einer Deeskalation der Behandlung. Durch die Verringerung der Tumormasse vor der Operation könnten diese Strategien zu weniger invasiven chirurgischen Eingriffen führen. Die Aussicht auf organschonende Protokolle ist in diesem Zusammenhang ein erstrebenswertes Ziel. Darüber hinaus könnte die frühzeitige Anwendung von Immuntherapien eine wirksamere und dauerhaftere Immunreaktion auslösen. Die Induktion eines Immungedächtnisses kann möglicherweise zu einer effektiveren Überwachung der Krankheit durch das Immunsystem führen, die Raten lokaler, regionaler und Fernmetastasen senken und so das Gesamtüberleben und das rezidivfreie Überleben verbessern.

Die neoadjuvante Immuntherapie ist jedoch nicht risikofrei. Eines der Hauptprobleme ist das Sicherheits- und Nebenwirkungsprofil. Zwar deuten die Daten darauf hin, dass unerwünschte Ereignisse relativ selten und überschaubar sind, doch ist das langfristige Sicherheitsprofil bei der neoadjuvanten Behandlung, insbesondere im Kontext der langfristigen, kurativen Absicht, weiterhin Gegenstand laufender Forschungsarbeiten. Ein weiteres ungelöstes Problem liegt in der genauen

Bewertung des Ansprechens auf die Behandlung. Es lässt sich eine Diskrepanz zwischen der radiologischen Bewertung anhand der RECIST-Kriterien und den histologischen Befunden feststellen, was auf eine mangelnde Fähigkeit der derzeitigen bildgebenden Verfahren hinweist, das tatsächliche Ansprechen auf Immuntherapie genau wiederzugeben. Diese Diskrepanz unterstreicht die Notwendigkeit verbesserter bildgebender Verfahren und der Entwicklung neuer radiologischer und pathologischer Kriterien, die auf die genaue Bewertung des Ansprechens auf eine Immuntherapie zugeschnitten sind.

Kombinationsbehandlungen und das Timing der Therapie stellen eine weitere komplexe Herausforderung dar. Es gibt eine Vielzahl von Möglichkeiten, Immuntherapeutika mit konventioneller Chemotherapie, zielgerichtete Krebstherapie (eng. targeted therapy), Bestrahlung und experimentellen Ansätzen zu kombinieren. Die Bestimmung des optimalen Behandlungsschemas für den einzelnen Patienten wird zu einer komplizierten Aufgabe, insbesondere wenn kleine, einarmige, nicht randomisierte Studien mit unterschiedlichen Schemata und Ergebnismessungen verglichen werden.

Außerdem muss die Bedeutung der prä- und intraoperativen Entscheidungsfindung im Zusammenhang mit der neoadjuvanten Immuntherapie berücksichtigt werden. Mit zunehmender Erfahrung mit diesem Behandlungsparadigmen besteht das Potenzial für maßgeschneiderte chirurgische Ansätze auf der Grundlage der verbleibenden Tumorlast des Patienten nach der neoadjuvanten Behandlung. Diese Überlegung ist besonders bei umfangreichen Operationen von Bedeutung, bei denen organschonende Protokolle evaluiert werden könnten.

Im klinischen Alltag führt der multimodale Charakter dieser Behandlungsstrategie zu praktischen Herausforderungen, insbesondere außerhalb klinischer Studien. Die Patienten müssen sich einer der Behandlungslandschaft zurechtfinden, die eine Koordination verschiedener medizinischer Disziplinen erfordert. Dies unterstreicht die Notwendigkeit eingespielter Behandlungspfade in spezialisierten Zentren, um ein effektives Behandlungsmanagement zu ermöglichen, sollte der neoadjuvante Ansatz in der Praxis eingeführt werden.

Diese potenziellen Herausforderungen und offenen Fragen unterstreichen die dringende Notwendigkeit sorgfältig konzipierter klinischer Studien und translationaler Untersuchungen, um Sicherheit und Wirksamkeit für die Patienten zu gewährleisten. Nur so kann sichergestellt werden, dass dieser neue Behandlungsansatz auf ethische Weise eingeführt wird und sein Potential erfüllt.

## ABSTRACT

The neoadjuvant immunotherapy approach marks a significant shift in the treatment paradigm of potentially curable HNSCC. Here, current therapies, despite being highly individualized and advanced, often fall short in achieving satisfactory long-term survival rates and are frequently associated with substantial morbidity.

The primary advantage of this approach lies in its potential to intensify and enhance treatment regimens, offering a distinct modality that complements the existing triad of surgery, radiotherapy, and chemotherapy. Checkpoint inhibitors have been at the forefront of

this evolution. Demonstrating moderate yet significant survival benefits in the recurrent-metastatic setting with a relatively better safety profile compared to conventional treatments, these agents hold promise when considered for earlier stages of HNSCC.

On the other hand, a significant potential benefit of introducing immunotherapy in the neoadjuvant phase is the possibility of treatment de-escalation. By reducing the tumor burden before surgery, this strategy could lead to less invasive surgical interventions. The prospect of organ-sparing protocols becomes a realistic and highly valued goal in this context. Further, the early application of immunotherapy might catalyze a more effective and durable immune response. The induction of an immune memory may potentially lead to a more effective surveillance of residual disease, decreasing the rates of local, regional, and distant recurrences, thereby enhancing overall and recurrence-free survival. However, neoadjuvant immunotherapy is not without its challenges. One of the primary concerns is the safety and adverse events profile. While data suggest that adverse events are relatively rare and manageable, the long-term safety profile in the neoadjuvant setting, especially in the context of curative intent, remains a subject for ongoing research. Another unsolved issue lies in the accurate assessment of treatment response. The discrepancy between radiographic assessment using RECIST criteria and histological findings has been noted, indicating a gap in current imaging techniques' ability to accurately reflect the true efficacy of immunotherapy. This gap underscores the necessity for improved imaging methodologies and the development of new radiologic and pathologic criteria tailored to evaluate the response to immunotherapy accurately.

Treatment combinations and timing represent another layer of complexity. There is a vast array of possibilities in combining immunotherapy agents with conventional chemotherapy, targeted therapy, radiation, and other experimental treatments. Determining the optimal treatment regimen for individual patients becomes an intricate task, especially when comparing small, single-arm, non-randomized trials with varying regimens and outcome measures.

Moreover, one needs to consider the importance of pre- and intraoperative decision-making in the context of neoadjuvant immunotherapy. As experience with this treatment paradigm grows, there is potential for more tailored surgical approaches based on the patient's remaining disease post-neoadjuvant treatment. This consideration is particularly relevant in extensive surgeries, where organ-sparing protocols could be evaluated. In practical terms, the multi-modal nature of this treatment strategy introduces complexities, especially outside clinical trial settings. Patients face challenges in navigating the treatment landscape, which involves coordination across multiple medical disciplines, highlighting the necessity for streamlined care pathways at specialized centers to facilitate effective treatment management if the neoadjuvant approach is introduced to the real-world.

These potential harms and open questions underscore the critical need for meticulously designed clinical trials and correlational studies to ensure patient safety and efficacy. Only these can ensure that this new treatment approach is introduced in a safe way and fulfils the promise it theoretically holds.

## Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	S167	2.4	Lehren aus der adjuvanten Immuntherapie bei HNSCC	S178
ABSTRACT	S168	2.5	Lehren aus der neoadjuvanten Immuntherapie bei Nicht-HNSCC-Krebserkrankungen	S179
1. Hintergrund	S169	2.6	Ergebnisse aus Studien zur neoadjuvanten Immuntherapie bei HNSCC	S180
1.1 Die Notwendigkeit von besseren Behandlungsergebnissen bei HNSCC	S169	3.	Offene Fragen und Herausforderungen bei der neoadjuvanten Immuntherapie	S182
1.2 Die Einführung der Immuntherapie als vierte Säule der HNSCC-Behandlung	S171	3.1	Sicherheits- und Nebenwirkungsprofil	S182
1.3 Grundsätze der Immunonkologie und Grundlagen der aktuellen HNSCC-Immuntherapie	S172	3.2	Radiologische Bewertung des Therapieansprechens	S182
2. Immuntherapie in der neoadjuvanten Situation	S175	3.3	Pathologische Bewertung des Ansprechens	S182
2.1 Mögliche Risiken und Vorteile der Anwendung der Immuntherapie in der neoadjuvanten Phase	S175	3.4	Prä- und intraoperative Entscheidungsfindung	S183
2.2 Lehren aus der neoadjuvanten Chemotherapie bei HNSCC	S176	3.5	Kombination und Timing der Behandlung	S183
2.3 Lessons learned aus der Immuntherapie bei HNSCC in der RM-Situation	S178		Literatur	S183

### ABKÜRZUNGEN

APM	antigen processing machinery
DC	dendritic cell
dMMR	mismatch repair deficiency
IMRT	intensity-modulated radiotherapy
irPRC	immune-related pathologic response criteria
HNSC	Head and neck squamous cell carcinoma
MPR	major pathological response
MSI-H	microsatellite instability-high
NPR	no pathological response
NSCLC	non-small cell lung cancer
pCR	pathologic complete response
pPR	pathologic partial response
PROM	patient-reported outcomes
RECIST	response evaluation criteria in solid tumors
RVT	residual viable tumor
SBRT	stereotactic body radiation therapy
scRNAseq	single-cell RNA sequencing
TANS	tumor-associated neutrophils
TIL	tumor infiltrating lymphocytes
TORS	transoral robotic surgery
Treg	regulatory T cell

## 1. Hintergrund

### 1.1 Die Notwendigkeit von besseren Behandlungsergebnissen bei HNSCC

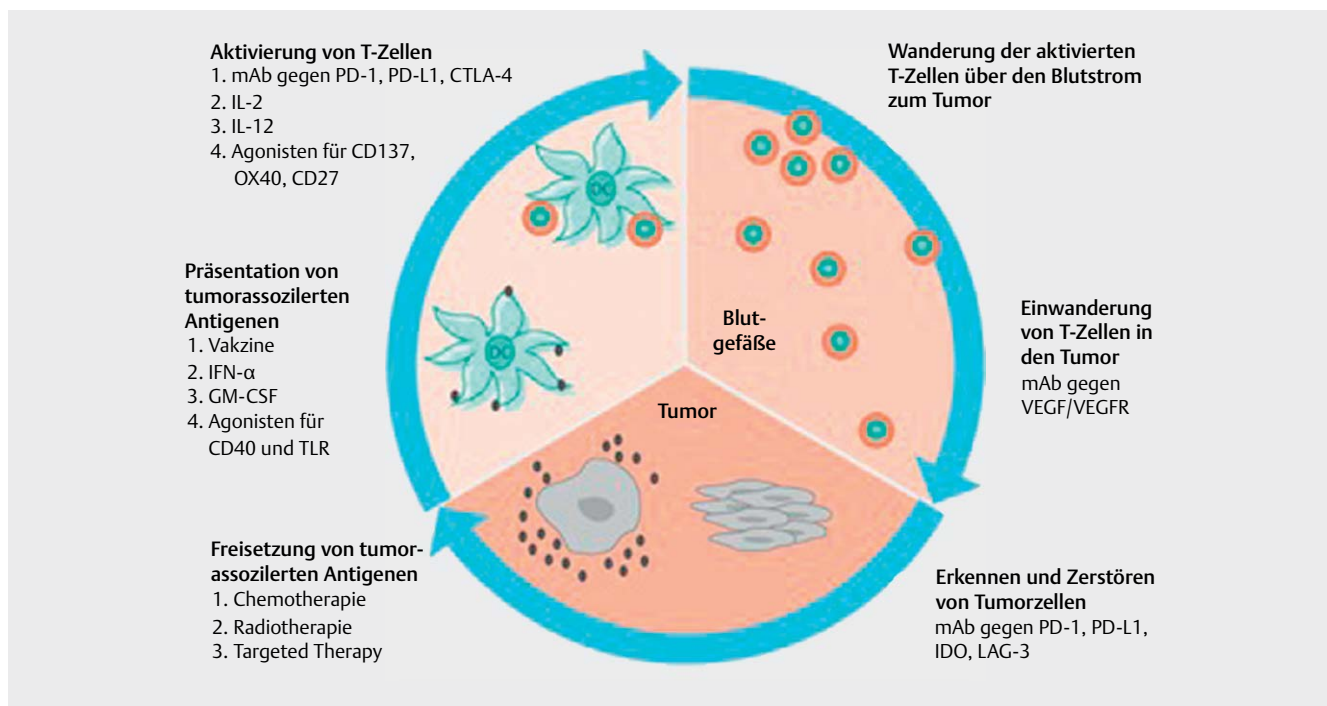
Die derzeitigen Behandlungsmöglichkeiten für Patienten mit Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereichs (HNSCC) beschränken sich auf drei Hauptmodalitäten: Operation oder Strahlentherapie mit oder ohne Chemotherapie. Die Entscheidung hinsichtlich der Behandlung richtet sich nach dem Tumorstadium und der Resektabilität, der chirurgischen Expertise, den Vorerkrankungen und der Patientenpräferenz. Das Ausmaß der Operation, die Notwendigkeit einer lokalen Rekonstruktion sowie die Dosierung und der Umfang der Bestrahlung führen zu einem hohen Maß an Behandlungsvariabilität und Individualisierung. Als dritte Behandlungsmodalität kommt die klassische zytoreduktive Chemotherapie in der primären Strahlentherapie und die adjuvante Strahlentherapie bei entsprechenden Risikofaktoren hinzu [1, 2]. In den letzten Jahrzehnten gab es Verbesserungen und Innovationen im gesamten Behandlungsspektrum: Die transorale Roboterchirurgie (TORS, transoral robotic surgery) kann die chirurgische Morbidität minimieren, [3] die intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT, intensity-modulated radiotherapy) reduziert die Bestrahlung von gesundem Gewebe außerhalb des Zielgebiets, [4] und innovative monoklonale Antikörper wie Cetuximab können in Fällen, in denen Cisplatin nicht in Frage kommt, als Alternative eingesetzt werden [5]. Die Verbesserung des Patientenüberlebens insgesamt war jedoch eher minimal [6] und wurde wahrscheinlich hauptsächlich durch eine Zunahme von HPV-assoziierten Oropharynxkarzinomen verursacht [7].

Für die Patienten und ihre Familien ist natürlich das onkologische Ergebnis, gemessen als rezidivfreie und Gesamtüberlebens-

zeit, das wichtigste Anliegen. Hier sind die entscheidenden prognostischen Faktoren nach wie vor das Tumorstadium und die Lage des Tumors zum Zeitpunkt der Diagnose. Mit dem Aufkommen HPV-assoziiierter HNSCC als eigenständige biologische und klinische Entität gibt es zwar eine Untergruppe von Patienten mit guten Gesamtergebnissen. Dies ist jedoch auf die zugrundeliegende Pathophysiologie der Tumorgenese und nicht die verbesserten Behandlungsalgorithmen zurückzuführen [7]. Bei nicht-HPV-assoziierten Krebserkrankungen, mit Ausnahme von Erkrankungen der Glottis und der Mundhöhle, die früh und in resektablen Stadien auftreten, sind die Überlebensergebnisse unbefriedigend. Dies ist vor allem angesichts der hochinvasiven und umfangreichen chirurgischen Eingriffe und der intensiven Hochdosis-Radiochemotherapie festzustellen, der sich die Patienten unterziehen müssen, um diese Ergebnisse zu erzielen. Eine detaillierte Analyse der SEER-Daten, in der die Veränderungen der relativen Überlebensrate über vier Jahrzehnte (1976–2015) verglichen wurden, zeigt einen deutlichen Anstieg der Überlebensrate nur für oropharyngeale und Zungentumore, während sich die Überlebensrate für andere Tumoren – des Larynx, Hypopharynx, Nasopharynx und der Mundhöhle – in der multivariaten Analyse über 40 Jahre kaum veränderte [8]. So ergab die Studie auch ein unbefriedigendes relatives 5-Jahres-Überleben für die jüngste Kohorte von 2006 bis 2015 von 38,4% bei Mundhöhlenkarzinomen (ohne Zunge), 31,2% bei Hypopharynxkarzinomen und 35,8% bei Kehlkopfkrebs im lokal fortgeschrittenen Stadium. Dies ist besonders relevant, da sich ein hoher Prozentsatz der Patienten in eben diesem fortgeschrittenen Krankheitsstadium vorstellen [9].

Bei Patienten, die ein langfristiges Überleben erreichen, ist dies mit einer erheblichen Morbidität und einer eingeschränkten Lebens-

qualität verbunden. Je nach Lage des Primärtumors können eine oder mehrere der grundlegenden physiologischen und alltäglichen sozialen Funktionen wie Atmen, Sprechen, Schlucken, Schmecken und Riechen gestört sein [10]. Das Ausmaß des Funktionsdefizits variiert je nach Ausmaß der Primärerkrankung und der gewählten Behandlungsmodalität, ist aber dennoch bei allen Therapien und Patienten vergleichbar. Stimm- und Sprechprobleme wurden bei zwei Dritteln der HNSCC-Patienten festgestellt – auch noch 10 Jahre nach der primären Strahlentherapie [11]. Dysphagie und eingeschränkte orale Nahrungsaufnahme sind ebenfalls häufige Probleme, welche durch intensive Sprechtherapie und Rehabilitation behandelt werden müssen [12]. Xerostomie und Geschmacksverlust wurden meist mit der primären Strahlentherapie in Verbindung gebracht und sind nach wie vor langfristige Folgen dieser Therapie mit begrenzten Behandlungsmöglichkeiten [13]. Weitere Behandlungsfolgen, die im Rahmen eines multidisziplinären Ansatzes bei der Langzeitbetreuung von Kopf- und Halskarzinomen behandelt werden sollten, sind Müdigkeit, sexuelle Funktionsstörungen, chronische Schmerzen, Karies und Zahnprobleme, Lymphödeme und zervikale Dystonie [14]. Chirurgische Eingriffe, ob in der Primär- oder in der Salvagephase, mit Problemen verbunden, die langfristig zu einer Störung des Körperbilds führen können [15]. Dies gilt insbesondere für mutilierende Eingriffe wie Laryngektomien, Exenteratio orbitae oder Ablatio nasi sowie für die Notwendigkeit von gestielten oder freien Gewebetransfers. All dies kumuliert und führt zu einer langfristigen Beeinträchtigung der Lebensqualität von HNSCC-Überlebenden [16–18]. Alarmierenderweise zeigen Berichte, dass das Risiko, durch Selbstmord zu sterben, bei Kopf-Hals-Tumorpatienten im Vergleich zu anderen Krebsarten doppelt so hoch ist [19].



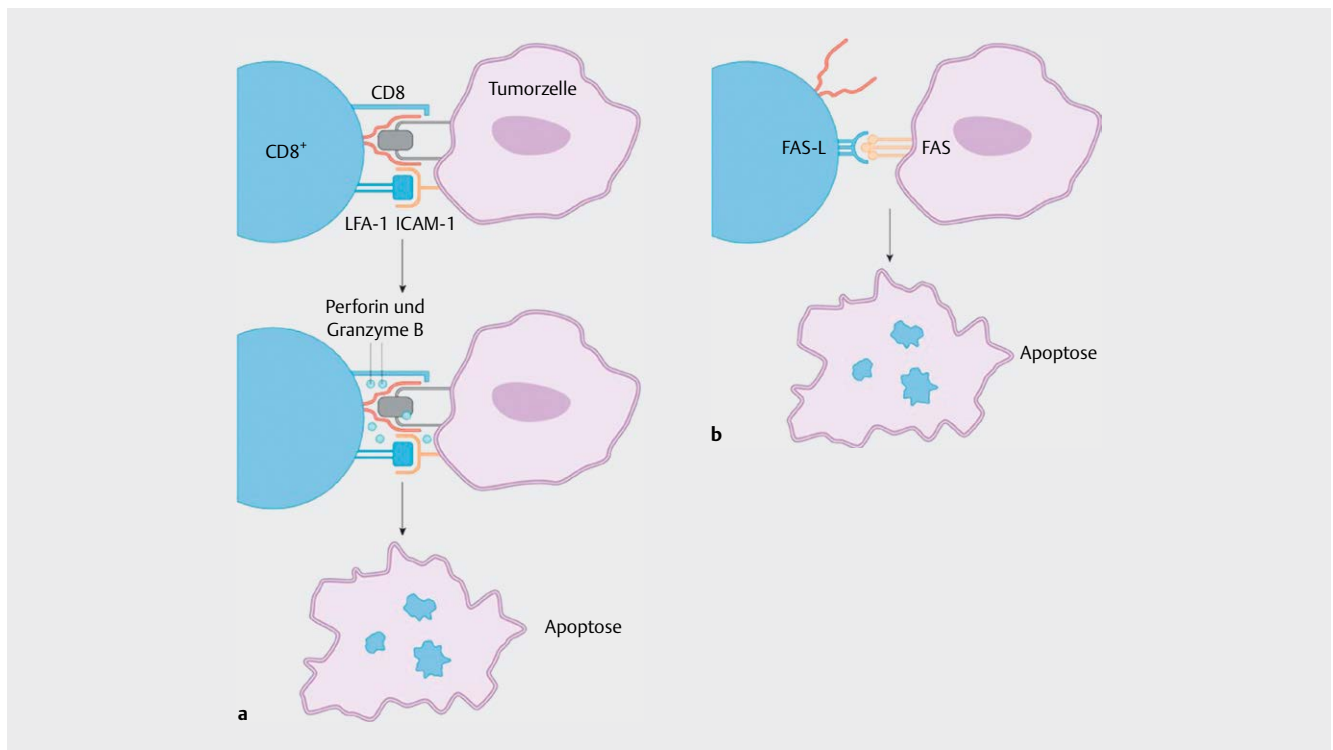
► **Abb. 1** Therapien, die den Krebsimmunitätszyklus beeinflussen könnten. Quelle: Dietz A, Stöhr M, Zebralla V et al. Immunonkologie bei Kopf-Hals-Tumoren. Laryngo-Rhino-Otologie 2021; 100(04): 303–321. doi:10.1055/a-1337-0882

Zusammengefasst unterstreichen diese Befunde, dass trotz erheblicher Anstrengungen und Fortschritte bei der Verbesserung der Mortalität und Morbidität von HNSCC-Patienten die derzeitigen, modernen Therapieoptionen keine zufriedenstellenden Ergebnisse sowohl hinsichtlich des Langzeitüberlebens als auch der Behandlungsfolgen und der daraus resultierenden Lebensqualität bieten.

## 1.2 Die Einführung der Immuntherapie als vierte Säule der HNSCC-Behandlung

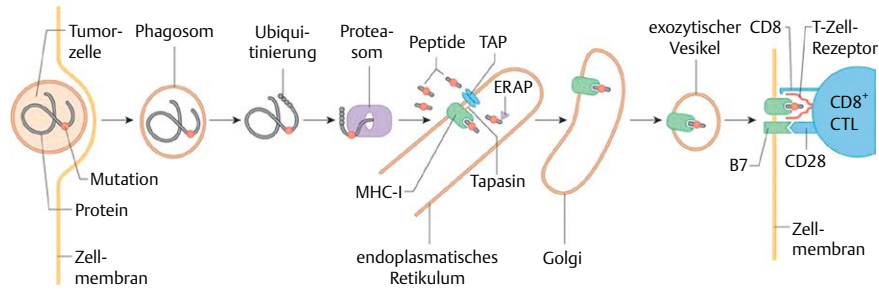
In den letzten zehn Jahren hat die Einführung von Behandlungsmöglichkeiten, die das Immunsystem zur Erkennung und Eliminierung von Krebszellen nutzen, sowohl bei den Patienten als auch bei den Behandlern Hoffnungen auf bessere klinische Ergebnisse geweckt [20]. Seit Jahrzehnten gibt es klinische Indizien für die Rolle des Immunsystems bei der Interaktion zwischen Tumor und Wirt. Beispiele hierfür sind die spontane Rückbildung von Karzinomen, die manchmal mit fieberhaften Infektionen zusammenfällt [21], das Wiederauftreten von Metastasen in transplantierten Organen, wie z. B. im Falle von Melanommetastasen, die von einem Spender auf einen Nierentransplantationspatienten übertragen wurden [22], und das vermehrte Auftreten von Krebserkrankungen bei Personen mit genetisch bedingter oder erworbener Immunsuppression [23, 24]. Neben diesen klinischen Beobachtungen gibt es auch grundlagenwissenschaftliche Erkenntnisse, die mit der Hypothese einer schützenden Wirkung des Immunsystems gegen Krebs übereinstimmen. Hierzu gehört unter anderem eine Korrelation zwischen tumorinfiltrierenden Lymphozyten (TIL, tumor infiltrating lymphocytes) und der Prognose [25]. Die Idee einer schützenden Wirkung des Immun-

systems wurde durch Studien an immunsupprimierten Mausmodellen untermauert, die zur Hypothese zum Konzept der Immunüberwachung („immune surveillance“) führten [26], welche im Folgenden näher erläutert wird. Nach einer langen Ära der Skepsis wurden diese Erkenntnisse letztendlich in die Klinik übertragen. Zunächst wurden Zytokine, die das Immunsystem auf breiter Basis stimulieren, wie IL-2 zur Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms und des Melanoms [27] oder alpha-Interferon bei der Haarzelleukämie [28], von der FDA zugelassen. Andere frühe innovative und bahnbrechende Interventionen waren die Ex-vivo-Expansion und Reinfusion von TIL [29]. Weitere Studien zur Rolle der T-Zellen und ihrer Interaktion mit Tumorzellen (die weiter unten ausführlicher beschrieben werden), insbesondere zur Bedeutung der Checkpoint-Rezeptoren bei dieser Interaktion, ebneten den Weg für die aktuelle Ära der Checkpoint-Inhibitoren, monoklonaler Antikörper, die die Hemmung der Antitumor-Immunantwort durch Krebszellen blockieren. Hier markierte die Zulassung von Ipilimumab, einem Anti-CTLA-4-Antikörper, beim metastasierten Melanom im Jahr 2011 den Ausgangspunkt für eine explosionsartige Zunahme der Indikationen [30]. Bei HNSCC zeigte die CheckMate-141-Studie, dass Nivolumab, ein Anti-PD1-Antikörper, das Gesamtüberleben von Patienten mit rezidivierender oder metastasierter Erkrankung, die gegenüber platinbasierten Behandlungen refraktär ist verbessert [31]. Darüber hinaus zeigte die KEYNOTE-048-Studie einen Gesamtüberlebensvorteil für Pembrolizumab, einen Anti-PDL1-Antikörper, im Vergleich zum EXTREME-Schema (Chemotherapie plus Cetuximab) bei der Erstlinienbehandlung von rezidivierenden oder metastasierten Tumoren [32]. Es ist nun als Monotherapie für Patienten mit einer PD-L1-Expression von > 1 % und in Kombination mit Chemotherapie bei PD-L1-nega-

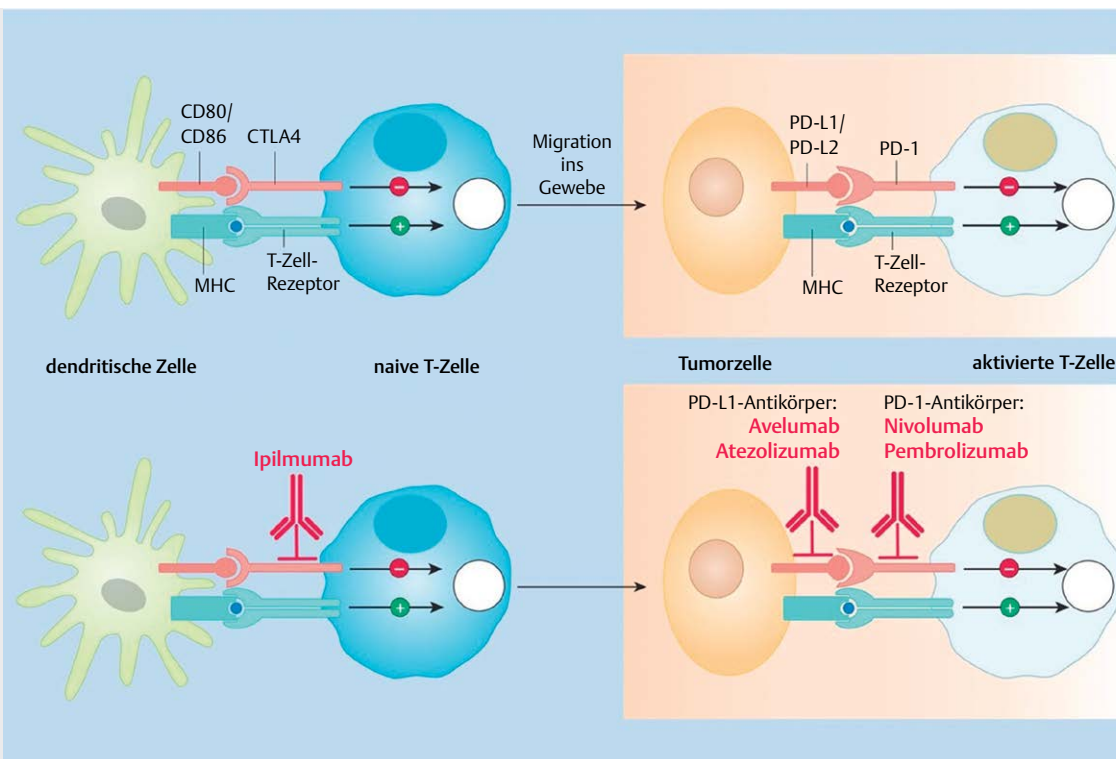


► **Abb. 2** Effektorfunktionen von CD8+ -zytotoxischen T-Zellen. Quelle: Wagener C, Müller O. Tumorummunologie und Immuntherapie. In: Wagener C, Müller O, Hrsg. Molekulare Onkologie. 4., aktualisierte und erweiterte Auflage. Stuttgart: Thieme; 2022. doi:10.1055/b000000085





► **Abb. 3** P2C-Weg der Kreuzpräsentation. Quelle: Wagener C, Müller O. T-Zell-Hilfe und Kreuzpräsentation. In: Wagener C, Müller O, Hrsg. Molekulare Onkologie. 4., aktualisierte und erweiterte Auflage. Thieme; 2022. doi:10.1055/b000000085



► **Abb. 4** Wirkprinzip der Immun-Checkpoint-Blockade. Quelle: Müller M, Weisel K, Kanz L. Immunescape. In: Blum H, Müller-Wieland D, Hrsg. Klinische Pathophysiologie. 11., unveränderte Auflage. Stuttgart: Thieme; 2020. doi:10.1055/b000000121

tiven Tumoren zugelassen. Weitere Innovationen auf diesem Gebiet, die den Rahmen dieser Übersichtsarbeit übersteigen, werden an anderer Stelle ausführlich erörtert [33]. Letztendlich zeigen diese Studien eine Verbesserung der Behandlungsergebnisse, d. h. ein besseres Überleben und eine geringere Morbidität, die bei Patienten mit rezidivierender oder metastasierter Erkrankung. Diese Ergebnisse unterstreichen die Durchführbarkeit dieser Behandlungsmodalität und regen dazu an, sie in frühere, kurative Therapiestadien, wie z. B. die adjuvante oder neoadjuvante Behandlung, einzubeziehen.

### 1.3 Grundsätze der Immunonkologie und Grundlagen der aktuellen HNSCC-Immuntherapie

#### 1.3.1 Immun-Eliminierung, Gleichgewicht (Equilibrium) und Escape

Die Grundfunktion der adaptiven Immunreaktion ist die Entwicklung einer spezifischen Reaktion gegen eine Struktur, das Antigen, das vom Immunsystem als fremd erkannt wird. Diese Reaktion unterscheidet sich je nach Zelltyp und Kontext und kann in der Produktion spezifischer Antikörper durch B-Zellen oder in der zytokin-gesteuerten Organisation der Immunantwort (CD4 + Helferzellen) bestehen. Die direkte Abtötung von als fremd erkannten Strukturen ist die Aufgabe der zytotoxischen T-Zellen [34]. Die Antigene

können in verschiedenen Kontexten erkannt werden: in infizierten somatischen Zellen bei akuten oder chronischen Infektionen, in autologem Gewebe bei Autoimmunität, in einem Spenderorgan bei einer Abstoßungsreaktion oder in mutierten Zellen bei der Anti-Tumor-Immunität.

Die Idee, dass das Immunsystem Krebszellen erkennen und eliminieren kann – die sogenannte Immunüberwachungshypothese – wurde in den frühen 1960er Jahren vorgeschlagen, aber aufgrund fehlender wissenschaftlicher Beweise und unzureichender experimenteller Modelle nicht weiter verfolgt [26]. Da sich die Forschungslandschaft auf die Krebszelle und ihre genetischen Störungen, wie Onkogene und Tumorsuppressorgene, konzentrierte, gab es eine lange Zeit keine Fortschritte auf dem Gebiet der Immunologie [35]. Das Interesse an der Tumor-Wirt-Interaktion erwachte in den 2000er Jahren wieder, aufbauend auf neuen und ermutigenden Erkenntnissen aus dem vorangegangenen Jahrzehnt [36]. Dabei wurde der konzeptionelle Rahmen der Immunüberwachung auf die 3-Es des Immunoeditingmodells ausgeweitet. Hiermit wurde anerkannt, dass die Interaktion zwischen Krebs und Wirt nicht mit der Zerstörung klinisch inapparenter Tumorerkrankungen, dem Zustand der Immunüberwachung oder „Eliminierung“, endet, sondern dass der „immunogene Phänotyp des Tumors kontinuierlich von den immunologischen Kräften in seiner Umgebung geformt wird“ [36]. Wenn der Tumor nicht eliminiert wird, tritt er in einen „Equilibrium“ (Gleichgewichtszustand) ein, in dem er klinisch nicht auffällig ist, aber vom Immunsystem nicht beseitigt werden kann. Danach kommt es zu einer dritten, „Escape“-Phase, in der der Tumor aus der Pattsituation mit dem Immunsystem herauswächst und klinisch sichtbar wird.

### 1.3.2 Erkennung und Aktivierung von T-Zellen-Antigenen

Aufgrund der Potenz aktivierter T-Zellen ist die Initiierung der zytotoxischen Effektorfunktion hochgradig reguliert und umfasst mehrere Schritte oder Signale [37]. Damit eine Immunantwort aus der Erkennung eines auf einer Krebszelle exprimierten Tumorantigens entsteht, muss dasselbe Antigen der T-Zelle ein zweites Mal von einer Antigen-präsentierenden Zelle gezeigt werden (das erste Signal), zusammen mit einem co-stimulatorischen oder co-inhibitorischen Rezeptor (das zweite Signal) sowie einer modulierenden Zytokinsekretion (das dritte Signal). Wenn dieser Prozess zum ersten Mal im Rahmen einer akuten Immunreaktion wie einer Infektion oder einer Impfung auftritt, entwickelt sich eine naive T-Zelle, d. h. eine Zelle, die noch nie mit ihrem Antigen in Kontakt war, zu einer Effektor-T-Zelle, die sich dann teilt und ihre zytotoxische Funktion ausübt. Parallel dazu entwickeln sich Gedächtnis-T-Zellen, die bei einem späteren Wiederauftreten des Antigens im Organismus schnell eine Immunantwort bereitstellen [38]. Je nach Lokalisation dieser Zellen werden sie in zentrale Gedächtnis-T-Zellen in lymphatischen Organen oder in Effektor-Gedächtniszellen im Gewebe unterteilt [39].

Die zytotoxische Effektor-T-Zelle und ihre Aktivierung stehen im Mittelpunkt des sogenannten Tumor-Immunitäts-Zyklus (Abb. 1). Therapien, die den Krebsimmunitätszyklus beeinflussen könnten, in dem bei jedem Schritt tumorbegünstigende und tumorverhindernde Einflüsse des Immunsystems auftreten können: Freisetzung des Tumorantigens, Präsentation des Tumorantigens, Aktivierung

der T-Zelle, Invasion des Tumors durch die T-Zelle, T-Zell-vermittelte Erkennung des Tumors und Abtötung von Tumorzellen. Der Zyklus dient als gutes Modell für das Verständnis der wichtigsten Komponenten und Interaktionen sowie möglicher therapeutischer Interventionen. Analog zur Interaktion zwischen dem Wirt und Infektionen steht im Mittelpunkt des Tumor-Immunitätszyklus die Erkennung von Antigenen durch das adaptive Immunsystem. Durch den immunogenen Zelltod werden Antigene in das extrazelluläre Milieu freigesetzt. Dendritische Zellen (DCs, dendritic cells) fangen dann diese Antigene ab und wandern zu den tumor-drainierenden Lymphknoten, wo sie naiven T-Zellen über MHC-Moleküle präsentiert werden. Die Bindung von T-Zell-Rezeptoren durch MHC-Antigen-Komplexe in Anwesenheit von co-stimulatorischen Molekülen wie CD28 führt zur Aktivierung der T-Zellen. Diese kehren dann zum Tumor zurück, wo sie ihr jeweiliges Tumorantigen erkennen und durch ihre zytotoxischen Eigenschaften die Abtötung der Krebszellen einleiten. Die zytotoxische Effektor-Funktion besteht hier in der Freisetzung von Perforin und Granzyme-B-Granula, der Aktivierung des Fas-Rezeptors durch den Fas-Liganden und der Aktivierung anderer Immunzellen durch proinflammatorische Zytokine wie Interferon-gamma und TNF-alpha [REF: [40]. Perforin bildet Poren in der Membran der Zielzelle, durch die Granzyme eindringen und die Caspase-abhängige Apoptose innerhalb der Krebszelle aktivieren können, während Fas extrinsische apoptotische Wege auslöst (Abb. 9.6 Effektorfunktionen von CD8+ -zytotoxischen T-Zellen). Der Tod der Krebszelle mit der Freisetzung von Antigenen kann dann zu einer Rückkopplungsschleife der Anti-Tumor-Reaktion führen.

### 1.3.3 Umgehung der Anti-Tumor-Immunität bei HNSCC

HNSCC entzieht sich der Erkennung und Zerstörung durch das Immunsystem auf verschiedene Weise, die mit den oben erörterten Prinzipien zusammenhängen. Komponenten der Antigenverarbeitungs-maschinerie (APM, antigen processing machinery) werden zu wenig exprimiert oder sind mutiert, was zu einer verminderten Präsentation von Tumorantigenen und einer geringeren Erkennung durch T-Zellen führt, [41–44] wenn auch nicht in einem solchen Ausmaß, dass es zu einer Aktivierung von NK-Zellen führt, als Zellen zu eliminieren, die kein HLA exprimieren. In der Tat wurde eine mangelhafte APM mit schlechterem Überleben bei HNSCC in Verbindung gebracht. [45] (Abb. 9.10 P2C-Weg der Kreuzpräsentation).

In einigen Fällen kann eine geringe MHC-Expression durch eine Interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ )-Reaktion hochreguliert werden. Wenn sich IFN- $\gamma$  mit seinem Rezeptor verbindet, löst es die Phosphorylierung der Janus-Kinase 1/2 (JAK1/2) und des Signaltransducens und Aktivators der Transkription 1 (STAT1) aus, wodurch der JAK/STAT-Signalweg in Gang gesetzt wird. STAT1 fungiert als Transkriptionsfaktor und steigert die Produktion des Interferon-Regulationsfaktors 1 (IRF1) und von p48. Dies wiederum führt zu einer verstärkten Expression von MHC I. Die Interferon- $\gamma$ -Signalübertragung kann jedoch bei HNSCC reduziert sein, [46] was zu einer Beeinträchtigung der Antigenpräsentation und der T-Zell-Funktion führt [47].

Ein klinisch wichtiger Weg, wie sich HNSCC der Immunüberwachung und -zerstörung entziehen kann, ist die Expression von Immun-Checkpoints. In einer physiologischen Umgebung haben

diese die Aufgabe, die übermäßige Zerstörung von gesundem Gewebe durch das Immunsystem bei akuten Infektionen zu begrenzen und Autoimmunität zu verhindern. Krebserkrankungen können sich diesen Mechanismus zunutze machen, indem sie hemmende Rezeptoren wie PD1, CTLA-4, LAG-3, TIGIT oder Tim-3 exprimieren. Aufgrund seiner klinischen Anwendung steht PD1 im Mittelpunkt des Forschungsinteresses. In der Interaktion zwischen dem Rezeptor für den programmierten Zelltod 1 (PD-1) und seinen Liganden, dem programmierten Todesliganden 1 (PD-L1) und dem programmierten Todesliganden 2 (PD-L2), [48] die auf der Oberfläche von Tumorzellen sowie von Antigen-präsentierenden Zellen überexprimiert sind, überträgt der PD-1-Rezeptor ein inhibitorisches Signal, das die T-Zell-Aktivierung und die Effektor-Funktionen abschwächt und die Immunantwort dämpft (Abb. 2.19 Wirkprinzip der Immun-Checkpoint-Blockade). Auf der Ebene einer einzelnen T-Effektorzelle wird ein zunehmend dysfunktionaler (erschöpfter) Zustand der T-Zelle induziert, der von der Stärke, d. h. einer hohen Antigenbelastung, sowie von der Dauer der Stimulation abhängt [49, 50]. Zu den grundlegenden Merkmalen erschöpfter T-Zellen gehören eine Abnahme der Effektorfunktionen (Zytotoxizität, Zytokinsekretion), eine verringerte Proliferation, ein verändertes metabolisches Zellprogramm, eine epigenetische Umprogrammierung und eine erhöhte Expression inhibitorischer Checkpoint-Rezeptoren [51].

Ein Durchbruch, der letztlich das Aufkommen von Checkpoint-Inhibitoren als neue Medikamentenklasse für die Behandlung von Krebs ermöglichte, war die Erkenntnis, dass T-Effektorzellen bei chronischen Virusinfektionen durch die Blockierung von Checkpoint-Rezeptoren verjüngt oder wiederbelebt werden können [52, 53]. Es ist wichtig, die Heterogenität innerhalb dysfunktionaler T-Zellen anzuerkennen, da es eine hierarchische, abgestufte Entwicklung der T-Zell-Erschöpfung gibt: CD127 + KLRG1-Effektor-T-Zellen entwickeln sich in mindestens zwei Subpopulationen, PD-1<sup>mid</sup>T-bethigh<sup>Tex</sup> sowie PD1<sup>high</sup>EOMES<sup>high</sup>Tex, von denen nur erstere durch Blockade der PD1/PDL1-Achse wiederbelebt werden können [54, 55]. In ähnlicher Weise können Zellen, die verschiedene Checkpoint-Rezeptoren gemeinsam exprimieren, durch eine Kombination von Checkpoint-Inhibitoren reaktiviert werden [56]. Bei HNSCC hat sich gezeigt, dass das Ausmaß der PD1-Expression ein kritischer Aspekt ist, wobei hohe Frequenzen von PD1-high-Patienten mit mehr dysfunktionalen T-Zellen und schlechterem Überleben in Verbindung gebracht wurden [57].

### 1.3.4 Die Mikromilieu von Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinomen

Unabhängig von der Immunsynapse zwischen der T-Zelle und der Krebszelle hat die Mikroumgebung des Tumors einen starken Einfluss auf das Potenzial zur Eliminierung oder Umgehung des Immunsystems. Bei HNSCC sind mehrere immunsuppressive Zelltypen beschrieben worden.

Die Rolle der regulatorischen T-Zellen (Tregs) in der Tumormikroumgebung von Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereichs (HNSCC) wurde charakterisiert, obwohl ihre endgültige prognostische oder therapeutische Bedeutung noch nicht feststeht [58]. Tregs missbrauchen ihre physiologische Funktion – die Regulierung der T-Zell-Hyperaktivität und die Verhinderung von Autoimmunität – zugunsten eines immunsuppressiven Milieus, das dem

Tumorstadium förderlich ist [59]. Insbesondere hemmen Tregs die Antitumorimmunität, indem sie sich gegen zytotoxische T-Zellen richten. Ihre Suppressionsmechanismen umfassen die Aufrechterhaltung der Expression der hochaffinen IL-2-Rezeptor-alpha-Kette, wodurch die IL-2-induzierte Aktivierung in Effektorzellen abgeschwächt wird, die Expression von Immun-Checkpoint-Molekülen wie CTLA-4, die mit den ko-stimulatorischen Molekülen CD80/CD86 interagieren und dadurch die T-Zell-Aktivierung hemmen, sowie die Sekretion von immunsuppressiven Zytokinen wie IL-10 und TGF-beta [60]. Neue Erkenntnisse aus der Darmkrebsforschung deuten darauf hin, dass die herkömmliche Klassifizierung von CD4 + FoxP3 + Tregs zu oberflächlich ist [61, 62]. Möglicherweise ist eine differenziertere Stratifizierung auf der Grundlage der CD45RA- und FoxP3-Expression erforderlich, bei der naive (CD45RA<sup>-</sup> und FoxP3<sup>niedrig</sup>, nTreg), nicht-suppressive (CD45RA<sup>+</sup> und FoxP3<sup>niedrig</sup>, nsT-reg) und Effektor- (CD45RA<sup>+</sup> und FoxP3<sup>hoch</sup>) Treg-Subtypen abgegrenzt werden. Naive Tregs werden nach Antigenexposition im Tumor zu suppressiven Effektorzellen. Spezialisierte suppressive Treg-Untergruppen, die durch CD39<sup>+</sup> und Tim3<sup>+</sup>-Expression gekennzeichnet sind, wurden bei HNSCC identifiziert und zeigten ein erhöhtes immunsuppressives Potenzial [63–64].

Ein weiterer Zelltyp, der an der Resistenz des Tumors gegen Immuntherapie und an der Pro-Tumor-Immunität beteiligt ist, sind neutrophile Granulozyten. Diese Zellen spielen eine zweifache Rolle, da sie nachweislich sowohl tumorfördernde als auch tumorhemmende Funktionen besitzen [65]. Die Forschung der letzten Jahre hat den bedeutenden Einfluss der tumorassoziierten Neutrophilen (TANs, tumor-associated neutrophils) auf die Tumorangio-genese und das Tumorstadium aufgezeigt, der weitgehend durch die Sekretion spezifischer Zytokine und Wachstumsfaktoren vermittelt wird [66]. Darüber hinaus begünstigen TANs die Ausbreitung von Metastasen und schwächen Anti-Tumor-Immunreaktionen, indem sie eine prämetastatische Nische schaffen [67]. Die Plastizität der Neutrophilen wird durch die Mikroumgebung des Tumors entscheidend beeinflusst, beispielsweise durch die Polarisierung der Neutrophilen, die durch Faktoren wie Typ-I-Interferone, TGF-beta und G-CSF moduliert wird. Pro-tumorale neutrophile Granulozyten, insbesondere solche, die in Abwesenheit von Typ-I-Interferonen entstehen – wie in IFN-Knockout-Mausmodellen beobachtet – fördern die Angiogenese und das Tumorstadium durch die Hochregulierung von proangiogenen Molekülen wie VEGF und MMP9. Darüber hinaus weisen diese neutrophilen Granulozyten im Vergleich zu ihren antitumoralen Gegenspielern eine längere Lebensdauer und eine erhöhte Chemokinsekretion auf [68–71]. Bei HNSCC haben In-vivo-Bildgebungsmodelle einen verringerten Kontakt zwischen Neutrophilen und T-Zellen in Mäusen mit Interferonrezeptordefizit (Ifnar1<sup>-/-</sup>) gezeigt, was zu einer verminderten T-Zell-Proliferation und -Aktivierung führt [72]. Das Verhältnis von Pro-Tumor- zu Anti-Tumor-Neutrophilen kann mit der Tumorstadiumprogression schwanken, wodurch sich ihr Einfluss auf die Tumordynamik verändert [73]. In diesem Zusammenhang haben jüngste Studien gezeigt, dass bei HNSCC mit Antigenen beladene TANs in die Lymphknoten wandern, wo sie T-Zell-abhängige Anti-Tumor-Immunantworten stadienabhängig modulieren. In frühen Phasen vor der lymphatischen Metastasierung (cN0) haben Neutrophile einen Antigen-präsentierenden Phänotyp (HLA<sup>-</sup>DR<sup>+</sup>CD80<sup>+</sup>CD86<sup>+</sup>ICAM1<sup>+</sup>PD-L1<sup>-</sup>) und aktivieren T-Zellen. In spä-



teren Krebsstadien produzieren Lymphknotenmetastasen (cN+) GM-CSF, das über die Aktivierung des STAT3-Signalwegs die Bildung von PD-L1<sup>+</sup> immunsuppressiven neutrophilen Granulozyten auslöst, was zur Unterdrückung von T-Zell-Reaktionen und zum weiteren Wachstum des Tumors führt [74].

In jüngster Zeit haben Einzelzell-RNA-Sequenzierungsanalysen (eng. single cell RNA sequencing, scRNAseq) der Kopf-Hals-Tumorumgebung dazu beigetragen, die Heterogenität des Kopf-Hals-Tumormikromilieus zu auflösen und prognostisch relevante Zelltypen zu identifizieren. ScRNAseq ist eine Technik der Grundlagen- und der translationalen Forschung, die sich von einer hochspezialisierten Nischenmethode zu einer Mainstream-Anwendung entwickelt hat [75]. Begünstigt durch verschiedene technische Entwicklungen ist die Zahl der Versuchsplattformen in den letzten Jahren explosionsartig gestiegen und die Methode erfreut sich großer Beliebtheit [76]. Vereinfacht ausgedrückt ermöglicht die Einzelzell-RNA-Sequenzierung die Darstellung des gesamten Transkriptom einer Probe bei gleichzeitiger Beibehaltung der Einzelzellauflösung. Auf diese Weise wird eine bioinformatische Karte der einzelnen Zellen sowie ihres mRNA-Gehalts erstellt. Je nach Methode können auf diese Weise Millionen von Zellen mit durchschnittlich Tausenden von Genen ausgelesen werden. Bei HNSCC hat scRNAseq dazu beigetragen, kritische Unterschiede zwischen der Immunstruktur von HPV-assoziierten und nicht-HPV-assoziierten HNSCC zu beschreiben, und gezeigt, dass CD4<sup>+</sup> T-Helferzellen und B-Zellen zwischen diesen beiden Ätiologien divergieren [77]. Darüber hinaus ist die Genexpressionssignatur von CD4<sup>+</sup> T-follikulären Helferzellen mit einem längeren progressionsfreien Überleben bei HNSCC-Patienten verbunden. Des Weiteren sind Tumor-infiltrierende B-Zellen und tertiäre lymphoide Strukturen mit besserem Überleben bei HNSCC assoziiert [78]. Außerdem kann man scRNAseq HNSCC verwenden, um die Rolle von Nicht-Immunzellen und ihre Interaktion mit dem Immunsystem zu erforschen und die zelluläre Heterogenität zwischen Krebszellen, Perizyten, Fibroblasten und Endothelzellen aufzuzeigen [79]. Bei der Analyse des Spektrums intratumoraler T-Zellen wird, analog zu Studien in anderen Entitäten wie dem malignen Melanom, kolorektalen Karzinom, hepatozelluläres Karzinom sowie nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom – deutlich, dass der Erschöpfungszustand von T-Zellen ein Kontinuum ist.

## 2. Immuntherapie in der neoadjuvanten Situation

### 2.1 Mögliche Risiken und Vorteile der Anwendung der Immuntherapie in der neoadjuvanten Phase

Bevor die Gründe für eine neoadjuvante Immuntherapie im Detail erörtert werden, ist es wichtig, sich die Unterschiede zwischen Checkpoint-Inhibition sowie klassischen, zytoreduktiven Chemotherapien vor Augen zu führen. Während die Immuntherapie darauf abzielt, die körpereigene Antitumorreaktion zu verstärken, greifen die klassischen Chemotherapeutika, die bei HNSCC eingesetzt werden, in die Fähigkeit der schnellen Zellteilung ein. Der am häufigsten eingesetzte Wirkstoff Cisplatin wirkt vor allem durch die Bildung von Intra- und Interstrang-DNA-Addukten [80]. Dies führt zu Strukturveränderungen und löst eine Kaskade von Zellreaktionen aus, darunter beeinträchtigte DNA-Reparaturmechanismen, Zell-

zyklusstillstand und Apoptose. In der Primär- oder Induktionstherapie werden sie daher in erster Linie eingesetzt, um die Symptome einer großen Tumorlast zu lindern und den Tumor vor Beginn der primären Strahlentherapie zu verkleinern. Im Rahmen der Kombinationstherapie dient Cisplatin als wirksamer Radiosensibilisator, der die zytotoxische Wirkung ionisierender Strahlung auf Krebszellen verstärkt. Die von Cisplatin gebildeten DNA-Addukte wirken synergistisch mit strahleninduzierten Brüchen, erschweren deren Reparatur und fördern so die Apoptose.

In Anbetracht des bisher erörterten grundlagenwissenschaftlichen und klinischen Hintergrunds gibt es mehrere Gründe, die für den Einsatz der Immuntherapie, insbesondere der Checkpoint-Inhibition, in der neoadjuvanten, präoperativen Phase bei HNSCC sprechen.

In erster Linie besteht angesichts der schlechten Ergebnisse der derzeitigen Therapien eindeutig ein medizinischer Bedarf an einer Intensivierung der Behandlungsverfahren. Angesichts der Morbidität und der negativen Auswirkungen auf die Lebensqualität der Patienten, die sich der aktuell gängigen Behandlung unterziehen, ist es jedoch offensichtlich, dass dies mit den derzeitigen Modalitäten allein nicht erreicht werden kann. Hier erscheint es sinnvoll, eine vierte Modalität mit einem anderen Wirkmechanismus und einem anderen Nebenwirkungsspektrum in die Primärbehandlung aufzunehmen.

Dies gilt insbesondere angesichts der bekannten klinischen Wirksamkeit und des relativ guten Sicherheitsprofils der Checkpoint-Inhibition. Darüber hinaus wurden in den letzten zehn Jahren umfangreiche klinische Erfahrungen mit der Überwachung und Behandlung von unerwünschten Ereignissen bei Checkpoint-Inhibitoren in der Palliativmedizin bei einer Vielzahl von Krebsarten gesammelt. Wie im Folgenden näher erläutert wird, zeigte die Immuntherapie einen mäßigen, aber klinisch bedeutsamen Überlebensvorteil bei rezidierten oder metastasierten Krebserkrankungen und wies gleichzeitig ein überlegenes Sicherheitsprofil auf.

Tatsächlich gibt es Grund zu der Annahme, dass die Ansprechraten in der präoperativen Phase höher sein könnten als in der adjuvanten oder palliativen Situation, was auf eine Reihe von patienten- und tumorbezogenen Faktoren zurückzuführen ist. Erstens gibt es in unbehandelten Fällen mehr Tumorgewebe und damit mehr Möglichkeiten für eine Interaktion des Immunsystems mit den Tumorzellen. Dies könnte sowohl für die absolute Quantität der Tumorantigene als auch für die Vielfalt und Qualität der Antigene gelten, da sie nicht durch den evolutionären Druck einer Langzeiterkrankung und mehrerer vorheriger Therapien selektiert wurden. Daher könnte die Wahrscheinlichkeit einer wirksamen Antitumorreaktion in einem Anfangsstadium stochastisch höher sein. Dasselbe gilt im Prinzip auch für die tumordrainierenden Lymphknoten, die bei HNSCC in der Regel während der Operation entfernt oder im Rahmen der primären Strahlentherapie hoch bestrahlt werden. Im unbehandelten Zustand kann hier das Priming von T-Zellen durch dendritische Zellen ungehindert stattfinden. Auf der Patientenseite ist die Wahrscheinlichkeit einer behandlungsbedingten Beeinträchtigung der Immunantwort zu Beginn einer Behandlung geringer. Die undifferenzierte zytotoxische Wirkung der Chemotherapie in der primären oder adjuvanten Behandlung kann die Fähigkeit des Patienten, eine wirksame Antitumorreaktion zu entwickeln, beeinträchtigen. Ebenso können umfangreiche chirurgische

Eingriffe mit der Notwendigkeit einer mühsamen Rehabilitation oder die Belastung einer wochenlangen Strahlentherapie die Effektivität des Immunsystems einschränken.

In diesem Sinne könnte eine frühzeitige Stimulation des Immunsystems durch Checkpoint-Inhibition nicht nur zu einer intensiveren Primärreaktion, sondern auch zu einer länger anhaltenden, im Idealfall sogar dauerhaften Remission führen. Dies kann durch eine effektivere Gedächtnisbildung geschehen. Eine Zunahme der Breite und Menge der Gedächtnis-Effektor-T-Zellen, die nach der Primärtherapie im Körper verbleiben, könnte besser in der Lage sein, mikroskopische Tumorresiduen lokal oder in entfernten Mikrometastasen zu bekämpfen und zu beseitigen. Klinisch könnte dies zu einer Verringerung lokaler und regionaler sowie entfernter Rezidive führen und somit das Gesamtüberleben und das rezidivfreie Überleben verbessern.

Gleichzeitig kann eine neoadjuvante Immuntherapie zu einem signifikanten lokalen Ansprechen des Tumors führen. Dies könnte – nach strenger Bewertung in entsprechenden klinischen Studien, in denen zuverlässige Biomarker für ein Ansprechen definiert wurden – dazu führen, dass weniger umfangreiche Resektionen und Rekonstruktionen erforderlich sind oder organschonende Protokolle verbessert werden. Ebenso könnte eine Verkleinerung des Primärtumors oder der lokalen Lymphknotenmetastasen dazu führen, dass weniger Hochrisiko-Merkmale wie knappe Resektionsränder oder extrakapsuläre Ausbreitung der Lymphknoten auftreten, was wiederum die Notwendigkeit an adjuvanten Therapien und ihren jeweiligen Behandlungsfolgen minimieren würde. Somit könnte die Hinzunahme einer vierten Behandlungsmodalität eine Möglichkeit zur Deeskalation der Behandlung oder zumindest zur Verringerung der Morbidität bei ausgewählten Patientengruppen bieten.

Nicht zuletzt bietet der Zeitraum zwischen Panendoskopie und Diagnose und der chirurgischen Primärbehandlung ein treffend bezeichnetes „(Zeit)Fenster der Möglichkeiten“ (eng. „window-of-opportunity“). Dieses kann genutzt werden, um zahlreiche grundlagenwissenschaftliche und translationale Forschungsfragen zu untersuchen [81]. Dazu gehören unter anderem Details der Tumor-Wirt-Interaktion, Resistenzmechanismen, die Auswirkungen immunsuppressiver Zellpopulationen sowie Biomarker für das Ansprechen oder die Identifikation von Hochrisikoszenarien, die eine adjuvante Therapie rechtfertigen. Im Idealfall führt dies zu einer positiven Rückkopplungsschleife von Innovationen, die vom Labor zum Krankenbett und zurück gelangen.

Angeichts der möglichen Vorteile einer frühzeitigen Immuntherapie in der nicht vorbehandelten Situation ist es ebenso wichtig, potentielle Nachteile zu berücksichtigen, damit diese bedacht oder vermieden werden können. In Anbetracht der theoretischen Zunahme des Ansprechens auf die Behandlung in der Erstbehandlung besteht genauso ein Risiko für ausgeprägtere Nebenwirkungen in Bevölkerungsgruppen mit einem gesunden Immunsystem. Dies könnte bedeuten, dass unerwünschte Ereignisse, insbesondere Autoimmunkrankheiten, häufiger und in größerem Umfang auftreten. Bei der neoadjuvanten Behandlung ist es wichtig zu bedenken, dass sich diese Patienten in einem potenziell heilbaren Krankheitsstadium befinden und für den Rest ihres Lebens mit dauerhaften Nebenwirkungen leben müssen, insbesondere mit Autoimmunerkrankungen wie Diabetes, Schilddrüsenunterfunk-

tion oder Hypophysenfehlfunktion. Außerdem könnten unerwünschte Ereignisse der Grade 3 oder 4 den geplanten Operationstermin des Patienten verzögern und somit ein Fortschreiten des Tumors begünstigen, während sich der Patient erholt. Außerdem ist es wichtig, die Möglichkeit einer negativen Studie in Betracht zu ziehen, bei der nicht alle Patienten ausreichend von einer zusätzlichen Immuntherapie vor der Primärbehandlung profitieren.

Ein letzter praktischer Aspekt ist, dass der multimodale Ansatz der Integration der neoadjuvanten Immuntherapie in die Standardbehandlung eine Reihe spezieller Herausforderungen mit sich bringen kann, insbesondere was die Anwendbarkeit außerhalb der kontrollierten Umgebung klinischer Studien betrifft. Er erfordert die Zusammenarbeit verschiedener medizinischer Disziplinen, darunter Onkologie, Chirurgie, Radiologie und Pathologie. Die Koordination der Versorgung in diesen verschiedenen Bereichen kann komplex sein und zu logistischen und kommunikativen Problemen führen. Für Patienten kann es entmutigend sein, sich in dieser Behandlungslandschaft zurechtzufinden, vor allem wenn sie zwischen verschiedenen Therapiephasen wechseln und mit mehreren Behandlern zu tun haben. Die Komplexität der Terminplanung, das Verständnis der verschiedenen Behandlungsaspekte und die Bewältigung der Nebenwirkungen, die sich aus einem solch umfassenden Ansatz ergeben können, kann eine große Herausforderung darstellen. Diese Überlegungen machen deutlich, wie wichtig optimierte Behandlungspfade und die Therapie von Patienten in spezialisierten Zentren sind.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass das Potenzial der neoadjuvanten Immuntherapie bei der Behandlung von HNSCC in der Tat vielversprechend ist, dass sie aber in diesem frühen Stadium unbedingt mit Bedacht und Vorsicht eingesetzt werden muss. Inwieweit sie eingesetzt werden kann, hängt entscheidend von der Konzeption und Durchführung sorgfältig ausgearbeiteter klinischer Studien und Biomarkeranalysen ab. Diese müssen so strukturiert sein, dass nicht nur der potenzielle Nutzen untersucht wird, sondern auch alle damit verbundenen langfristigen Schäden oder seltenen unerwünschten Nebenwirkungen erfasst werden. Ein Beispiel für eine solche klinische Studie ist die PIONEER – Window of opportunity study of preoperative immunotherapy with atezolizumab (Tecentriq) in local head and neck squamous cell carcinoma (NCT04939480) – Studie, die derzeit Patienten in Essen rekrutiert. Diese klinischen Studien sollten so angelegt sein, dass sie ein breites Spektrum von Patienten erfassen und sicherstellen, dass die Ergebnisse repräsentativ und auf die vielfältige Patientenpopulation, die von HNSCC betroffen ist, anwendbar sind.

## 2.2 Lehren aus der neoadjuvanten Chemotherapie bei HNSCC

Vor der Ära der Immuntherapie wurden neoadjuvante Behandlungsstrategien bei HNSCC in der kurativen, präoperativen Phase mit einer ähnlichen Intention angewandt – in der Hoffnung, bislang unbefriedigende Ergebnisse zu verbessern. Beispielsweise wurden 256 Patienten in einer randomisierten Phase-3-Studie bei operablen HNSCC im Stadium III oder IVA entweder einer Chemotherapie (Docetaxel, Cisplatin, Fluorouracil) plus Operation oder einer Operation allein zugeführt, wobei in beiden Gruppen eine adjuvante Strahlentherapie durchgeführt wurde [82]. Obwohl diese Studie eine gute Durchführbarkeit (91,6% der Patienten wurden innerhalb

Author	Year	Arms	N	Week 1	Week 2	Week 3	Week 4	Week 5	Week 6	Week 7	Week 8	Week 9	Week 10	Week 11	Week 12	pCR	MPR
<b>Immunotherapy only</b>																	
Uppaluri et al	2020	1	36	Pembro		Surgery										0%	-
Schoenfeld et al	2020	1	14	Nivo		Surgery										0%	8%
		2	15	Nivo + Ipi		Surgery										7%	20%
Vos et al	2021	1	6	Nivo		Surgery										0%	17%
		2	26	Nivo + Ipi		Surgery										4%	35%
Knochehmann et al	2021	1	12	Nivo												0%	-
Wise-Draper et al	2022	1	92	Pembro		Surgery										-	7%
Ferris et al	2021	1	52	Nivo												0%	6%
Ferraro et al	2020	1	14	Durva												8%	8%
		2	14	Durva + Treme												8%	8%
Hama et al	2020	1	28	Nivo + Irlumab		Surgery										0%	14%
<b>Immunotherapy + other agents</b>																	
Lughebi et al	2022	1	20	Nivo												5%	5%
		2	25	Nivo		Tadafilf daily										8%	12%
Onka et al	2021	1	10	Nivo		Sifunavir daily										10%	30%
																10%	40%
Ju et al	2023	1	20	Camre		Apatinib daily										10%	40%
Reichman et al	2022	1	14	bivalirap-alfa		bivalirap-alfa										0%	0%
Zhang et al	2022	1	30	Camre + paxlidaxel + cisplatin												37%	74%
Huang et al	2023	1	20	Toripa + paxlidaxel + cisplatin												30%	60%
Huang et al	2022	1	23	Toripa + gemtacinibine + cisplatin												17%	44%
Wang et al	2023	1	22	Pembro + paxlidaxel + cisplatin												36%	55%

► **Abb. 5** Overview of published neoadjuvant immunotherapy trials in HNSCC. Pembro = Pembrolizumab, Nivo = Nivolumab, Ipi = Ipilimumab, Durva = Durvalumab, Treme = Tremelimumab, Camre = Camrelizumab, Toripa = Toripalimab, pCR = pathological complete response, MPR = major pathological response

von vier Wochen nach der Chemotherapie operiert) und ein gutes klinisches Ansprechen (80,6% RECIST-Ansprechrates und 27,7% pathologische Ansprechrates) nachwies, wurde der primäre Endpunkt der Studie verfehlt, da sich kein Vorteil in Bezug auf das Gesamtüberleben oder das rezidivfreie Überleben feststellen ließ. Auch für die Chemotherapie vor der Strahlentherapie – in diesem Zusammenhang als "Induktion" bezeichnet – zeigt die große, aktualisierte MACH-NC-Metaanalyse von 93 Studien und 17.493 Patienten keinen Nutzen dieses Ansatzes (Hazard Ratio 0,96, 95% CI 0,90–1,02) [83].

Angesichts der Diskrepanzen zwischen dem klinischen Ansprechen und der Übertragung desselben in einen Überlebensvorteil für die Patienten, welcher letztlich die Behandlungsentscheidungen bestimmt, ist dies ein warnendes Beispiel für die derzeitigen neoadjuvanten Studien.

### 2.3 Lessons learned aus der Immuntherapie bei HNSCC in der RM-Situation

Seit der Einführung der Checkpoint-Inhibition bei rezidivierten oder metastasierten Patienten in der Erstlinie sowie bei platinrefraktären Patienten gab es vielfältige Gelegenheiten, die Behandlungseffekte, Sicherheitsprofile und Biomarker für das Ansprechen zu untersuchen.

Die ersten Studien, die zur FDA-Zulassung von Nivolumab und Pembrolizumab führten, haben bereits einen moderaten, aber signifikanten Überlebensvorteil der Immuntherapie gegenüber der konventionellen Chemotherapie in dieser Situation gezeigt. Die langfristige Nachbeobachtung dieser Kohorten sowie die laufenden Phase-IV-Studien haben gezeigt, dass es eine kleine Untergruppe von Patienten gibt, die ein dauerhaftes Ansprechen – sogar eine Heilung – ihrer eigentlich palliativen Erkrankung erfahren. In einer 2-Jahres-Nachbeobachtung der Checkmate-141-Studie betrug das Gesamtüberleben 16,9% in der Nivolumab-Gruppe gegenüber 6,0% in der Standardtherapiegruppe [84]. Außerdem deuten die langfristigen 4-Jahres-Follow-up-Daten der KEYNOTE-048-Studie darauf hin, dass die Gesamtüberlebensrate in der Gruppe mit Pembrolizumab allein und in der Gruppe mit Pembrolizumab und Chemotherapie bei etwa 20% liegt (Gesamtkohorte und CPS  $\geq 1$ ) [85]. Ähnliche Ergebnisse lassen sich aus einer gepoolten Analyse der Ausgangs- und der Erweiterungskohorte der KEYNOTE-012-Studie ableiten, bei der 71% der Patienten auf Pembrolizumab ansprechen, und dieses Ansprechen mehr als ein Jahr anhielt [86]. Dies deutet darauf hin, dass, auch wenn nur ein relativ kleiner Teil der Patienten von Immuntherapien profitiert, diejenigen, die eine dauerhafte Reaktion zeigen, diese wahrscheinlich auf eine Gedächtnisbildung des adaptiven Immunsystems zurückzuführen ist.

Wichtig ist, dass sich das Nebenwirkungsprofil der Checkpoint-Inhibitoren langfristig als günstig erwies: 7,2% der Patienten in der Check-Mate-141-Studie hatten schwerwiegende Nebenwirkungen, verglichen mit 15,3% in der konventionellen Therapiegruppe [84]. Ebenso unterstreichen die Langzeitdaten von KEYNOTE-048 das relativ bessere Sicherheitsprofil der Checkpoint-Inhibitoren: Bei 17,0% der Patienten, die eine Pembrolizumab-Monotherapie erhielten, traten unerwünschte Ereignisse ab Grad 3 auf, gegenüber 71,7% in der Pembrolizumab-Chemotherapie- und 69,3% in der Cetuximab-Chemotherapie-Gruppe [85].

Besonders relevant und interessant in diesem Zusammenhang ist die Einführung von Lebensqualitätsmessungen als explorative Endpunkte. In der Checkmate-141-Studie wurden die von den Patienten berichteten Ergebnisse (PROM, patient-related outcome measures) mit Hilfe von drei Fragebögen erhoben [87]. Im EORTC Quality of Life Questionnaire-Core 30 (QLQ-C30) wurde eine klinisch bedeutsame Verschlechterung in 8/15 (53%) Bereichen in der Chemotherapie-Gruppe beobachtet, während sich die PROM in der Nivolumab-Gruppe stabilisierte. Ein ähnlicher Effekt wurde im EORTC-Modul für Kopf- und Halskrebs (EORTC QLQ-H&N35) beobachtet. Auch der dreistufige europäische Lebensqualitätsindex EQ-5D (Quality of Life-5 Dimensions), ein Maß für den allgemeinen Gesundheitszustand, zeigte in der Nivolumab-Gruppe einen Vorteil.

Anhand von Studien in der metastatischen Situation wurden prädiktive Biomarker untersucht. Die Expression von PDL1 ist ein offensichtlicher, aber unvollkommener Prädiktor für das Ansprechen auf eine Checkpoint-Inhibition, die auf die PD1-PDL1-Interaktion abzielt [88]. Eine explorative Biomarker-Analyse der Checkmate-141-Studie deutet darauf hin, dass eine Tumor-PD-L1-Expression von  $\geq 1\%$  eine ausgeprägtere Wirkung haben könnte [31]. In der KEYNOTE-040, einer randomisierten, offenen Phase-3-Studie mit Pembrolizumab im Vergleich mit der Standardtherapie bei HNSCC, das unter einer platinbasierten Therapie fortgeschritten war, ergab es einen klaren Überlebensvorteil in Abhängigkeit von der PDL1-Expression. Beim kombinierten positiven Score (CPS)  $\geq 1$  gegenüber  $< 1$  betrug die Hazard Ratio 0,74 (95% CI 0,58–0,93,  $p = 0,0049$ ) bzw. 1,28 (95% CI 0,80–2,07,  $p = 0,8476$ ), 89 mit vergleichbaren Ergebnissen für einen Tumor Proportion Score (TPS)  $\geq 50\%$  oder  $< 50\%$ . In ähnlicher Weise zeigte eine Untergruppenanalyse der KEYNOTE-048-Studie, bei der Pembrolizumab in der Erstlinienbehandlung eingesetzt wurde, einen erhöhten Überlebensvorteil bei höherer PD-L1-Expression, gemessen als CPS [90].

### 2.4 Lehren aus der adjuvanten Immuntherapie bei HNSCC

Angesichts der Tatsache, dass das niedrige Gesamtüberleben bei HNSCC-Patienten in erster Linie auf lokale oder regionale Rezidive zurückzuführen ist und nicht auf Patienten, die primär oder sekundär Fernmetastasen aufweisen, schien es hinreichend begründet, die Immuntherapie in die adjuvante Behandlung nach primärer Radiochemotherapie aufzunehmen, in der Hoffnung, lokale und regionale Rezidive zu reduzieren.

Bei der Javelin Head and Neck 100-Studie handelte es sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie, die die Überlegenheit des Anti-PD-L1-Antikörpers Avelumab gegenüber Placebo nach einer primären Radiochemotherapie bei 697 Patienten untersuchen sollte [91]. Die Studie wurde nach einer geplanten Zwischenanalyse abgebrochen, die zeigte, dass das primäre Ziel, das progressionsfreie Überleben gemäß den RECIST-Kriterien, nicht erreicht wurde.

In einem ähnlichen Patientenkollektiv wurde bekannt gegeben, dass KEYNOTE-412, eine randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie, in der Pembrolizumab oder Placebo gleichzeitig mit der primären Radiochemotherapie und als adjuvante Erhaltungstherapie appliziert wurde, ihren primären Endpunkt, das ereignisfreie Überleben, nicht erreicht hat, obwohl die publizierten Ergebnisse noch

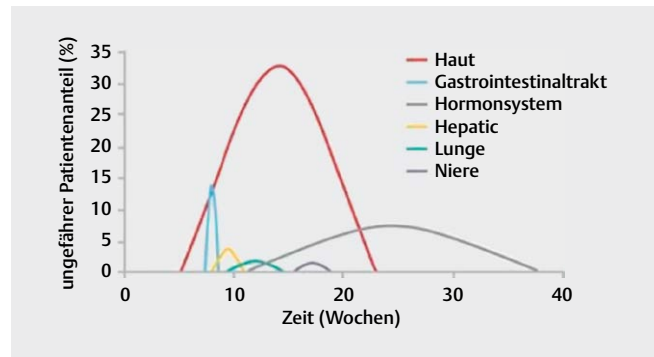
nicht vorliegen. Eine dritte randomisierte Phase-III-Studie, die Imvoke010, in der Atezolizumab im Vergleich zu Placebo nach primärer Radiochemotherapie getestet wird, rekrutiert derzeit aktiv, ohne dass Informationen über die Ergebnisse vorliegen.

Diese negativen Ergebnisse kamen unerwartet, da sich die adjuvante Immuntherapie bei anderen Krankheitsbildern als vorteilhaft erwiesen hat [92]. Translationale Studien haben seitdem eine überzeugende Erklärung für die fehlende Wirkung der adjuvanten Immuntherapie bei HNSCC geliefert und gleichzeitig ihren möglichen Wert in der neoadjuvanten Situation unterstrichen. Nach der Entwicklung eines Modells für die Halslymphknotenausräumung bei Mäusen wurde gezeigt, dass die chirurgische Entfernung der tumordrainierenden Lymphknoten das Ansprechen auf eine anschließende Anti-PD1- oder Anti-CTLA4-Therapie hemmt. In ähnlicher Weise führte eine Bestrahlung des lokalen Lymphknotenbeckens zu einer verminderten Anti-CTLA4-Antwort [93]. Darüber hinaus wurde eine elektive Lymphknotenbestrahlung, wie sie in den derzeitigen primären und adjuvanten Protokollen für HNSCC als Standardbehandlung durchgeführt wird, in einem anderen Mausmodell untersucht. Hier zeigte sich eine verminderte Tumorkontrolle, systemische Immunität und T-Zell-spezifische Immunantwort [94]. Diese Ergebnisse werden durch Ex-vivo-Analysen systemischer Biomarker von Patienten, die sich einer Radiochemotherapie unterzogen, unterstützt, die eine Zunahme immunsuppressiver Zelltypen beim Vergleich von Proben vor und nach der Behandlung zeigten [95]. Zusammengenommen können diese Studien dazu beitragen zu erklären, warum Therapien, die auf die lokalen, tumordrainierenden Lymphknoten abzielen, die Anti-Tumor-Immunantwort des Wirts einschränken. Außerdem legen diese Daten nahe, die Behandlung so zu planen, dass die Checkpoint-Inhibition vor der chirurgischen Lymphknotenentfernung oder Strahlentherapie verabreicht wird, wie dies bei neoadjuvanten Behandlungsschemata der Fall ist.

## 2.5 Lehren aus der neoadjuvanten Immuntherapie bei Nicht-HNSCC-Krebserkrankungen

In Anbetracht der Notwendigkeit, die Behandlungsergebnisse auch bei Tumorerkrankungen außerhalb des Kopf- und Halsbereichs zu verbessern, ist es nicht überraschend, dass die Immuntherapie auch bei anderen Krankheitsbildern im Rahmen der neoadjuvanten Therapie eingesetzt wird. In der Tat gab es bemerkenswerte klinische Reaktionen und Patientenergebnisse, die sogar zur FDA-Zulassung für einige dieser Indikationen führten.

Angesichts der pathologischen und klinischen Ähnlichkeiten können Studien bei nicht-kleinzelligem Lungenkrebs (NSCLC, non-small cell lung cancer) einen geeigneten Vergleich und ein Modell für Studien bei Kopf- und Halskarzinomen bieten. Tatsächlich wurde die erste klinische Studie, die den präoperativen Einsatz einer Anti-PD1-Therapie untersuchte, bei nicht-kleinzelligem Lungenkrebs durchgeführt, wobei 21 Patienten vor der chirurgischen Tumorsektion mit Nivolumab behandelt wurden [96]. Selbst diese frühe und kleine Studie lieferte Erkenntnisse, die einen Hinweis für künftige Untersuchungen liefern. Fast die Hälfte der Patienten zeigte ein deutliches pathologisches Ansprechen mit einer > 10%igen Tumorregression in den chirurgischen Präparaten. Außerdem gab es einen deutlichen Unterschied zwischen dem radiologischen Ansprechen, gemessen nach den RECIST-Kriterien, und dem histolo-



► **Abb. 6** Auftreten verschiedener Toxizitäten in Abhängigkeit der stattgefundenen Therapiezeit mit PD-1- und PD-L1-Inhibitoren (Daten aus [32]). Aus: [https://cme.thieme.de/cme-webapp/#journals/0935-8943/a\\_1337\\_0882\\_toc/10.1055-a-1337-0882](https://cme.thieme.de/cme-webapp/#journals/0935-8943/a_1337_0882_toc/10.1055-a-1337-0882)

gischen Befund im Tumorpräparat, wobei ersterer die Wirkung der neoadjuvanten Behandlung deutlich unterschätzte. Außerdem erwies sich die Behandlung in dieser Studie als sicher, ohne größere unerwünschte Ereignisse oder Verzögerungen bei der Operation. Folglich wurden in einer großen Phase-III-Studie (Checkmate-816) 385 Patienten mit resektablem NSCLC in eine dreimonatige Chemotherapie mit oder ohne Nivolumab und eine anschließende Operation randomisiert [97]. Es gab keine Nachteile in Bezug auf Sicherheit, zusätzliche Toxizität oder Verzögerungen bei der Operation in der Behandlungsgruppe mit zusätzlicher Immuntherapie. In dieser Gruppe waren sogar weniger umfangreiche Operationen erforderlich. Was die Behandlungsergebnisse betrifft, so war das ereignisfreie Überleben (EFS, event-free survival) in der experimentellen Gruppe um etwa ein Jahr verlängert. Analog zu diesen Ergebnissen stieg der Prozentsatz der Patienten, die ein vollständiges pathologisches Ansprechen zeigten, von 2,2% in der Gruppe mit alleiniger Chemotherapie auf 24,0% bei den Patienten, die zusätzlich eine Immuntherapie erhielten. Diese bahnbrechende Studie unterstreicht die tiefgreifende potenzielle Wirkung einer Immuntherapie in der präoperativen Phase.

Eine weitere Krankheitsentität, bei der die neoadjuvante Immuntherapie inzwischen zum Standard gehört, ist der dreifach negative Brustkrebs (eng. triple negative breast cancer, TNBC), bei dem bisher nur eine neoadjuvante Chemotherapie zugelassen war. Keynote 522, eine Phase-III-Studie, bei der 1174 Patientinnen entweder eine Chemotherapie plus Pembrolizumab oder Placebo erhielten, gefolgt von einer Operation, war die erste Studie, die letztlich zur FDA-Zulassung für eine neoadjuvante Checkpoint-Inhibition führte. Sie konnte einen Anstieg des ereignisfreien Überlebens von 76,8% in der alleinigen Chemotherapiegruppe auf 84,5% in der experimentellen Gruppe sowie einen Anstieg des pathologischen vollständigen Ansprechens von 56% auf 63% zeigen.

Eine weitere Entität, die als interessante Fallstudie für die Leistungsfähigkeit der Identifizierung prädiktiver Biomarker für das Ansprechen auf eine neoadjuvante Immuntherapie dienen kann, ist Darmkrebs mit Mismatch-Repair-Defizienz (dMMR). dMMR stellt eine wichtige molekulare Aberration in einer kleinen Untergruppe von Darmkrebspatienten dar, die eng mit dem Phänotyp der erhöhten Mikrosatelliteninstabilität (eng. microsatellite instability –



high, MSI-H) verbunden ist. Dieser Mangel entsteht durch den Funktionsverlust von Schlüsselproteinen, die am Mismatch-Repair-System beteiligt sind, MLH1, MSH2, MSH6 und PMS2, was dazu führt, dass Basenpaar-Fehlpaarungen während der DNA-Replikation nicht korrigiert werden. Folglich führt dMMR zu einer Anhäufung von Fehlern in Mikrosatellitensequenzen, die sich als MSI-H manifestieren. Dieser hypermutierte Zustand trägt nicht nur zur Tumorgenese bei, sondern auch zu einer höheren Mutationslast und der Präsentation neuer, immunogener Neoantigene. Klinisch sind Tumore mit dMMR in der Regel mit einer besseren Prognose in frühen Stadien verbunden, sprechen aber paradoxerweise weniger gut auf herkömmliche Chemotherapeutika wie Fluoropyrimidine an, die die Grundlage der Dickdarmkrebsbehandlung in späten Stadien bilden. Diese Chemoresistenz erfordert alternative Behandlungsparadigmen für dMMR-Patienten. In einer kleinen einarmigen Phase-2-Studie wurde Dostarlimab, ein monoklonaler Anti-PD-1-Antikörper, sechs Monate lang vor einer geplanten Radiochemotherapie und Operation verabreicht. Allerdings zeigten 12/12 Patienten (100 %, 95 % CI, 74–100) bei der endoskopischen Untersuchung mit Biopsie, MRT oder PET-Bildgebung keine Anzeichen eines Resttumors, [98] sodass sie keine weitere Behandlung erhielten. Dies unterstreicht die potenziell kurative Wirkung einer Immuntherapie-Monotherapie bei einer sehr spezifischen Untergruppe von Patienten.

## 2.6 Ergebnisse aus Studien zur neoadjuvanten Immuntherapie bei HNSCC

Neoadjuvante Immuntherapie-Studien, deren Ergebnisse veröffentlicht wurden, sind in Abbildung zusammengefasst (hier bitte auf große Übersichtstabelle verweisen). Es wird deutlich, wie vielfältig die Behandlungsschemata sind. Zu den Variablen gehören das/die Behandlungsmedikament(e), die Dosierung, die Anzahl der Zyklen, Immuntherapiekombinationen, die Dauer der neoadjuvanten Phase, die adjuvante Therapie und sogar die Kombination mit präoperativer Bestrahlung oder zielgerichteter Therapie.

### 2.6.1 Studien zur alleinigen Immuntherapie

In mehreren Studien wurde die präoperative Behandlung mit einer alleinigen Immuntherapie untersucht. Im ersten hierzu veröffentlichten Bericht wurde in einer multizentrischen Phase-II-Studie 36 Patienten mit nicht-HPV-assoziiertem HNSCC in einem Zeitfenster von zwei bis drei Wochen vor der Operation eine Einzeldosis Pembrolizumab verabreicht, gefolgt von einer risikoangepassten adjuvanten Radiochemotherapie. Dieses Protokoll erwies sich als sicher, da keine unerwünschten Ereignisse der Grade 3 oder 4 oder Verzögerungen bei der Operation auftraten. Bei 22 % der Patienten wurde eine pTR (pathologischen Tumorausprechen, eng. pathological tumor response)  $\geq 50\%$  und bei weiteren 22 % eine pTR von 10–49 % erreicht. Es gab keine pCR (vollständiges pathologisches Ansprechen, eng. pathologic complete response) [99]. In einer Phase-II-Studie wurden 29 Patienten mit Mundhöhlenkrebs in einen Arm mit entweder Nivolumab in Woche 1 und 3 oder Nivolumab plus Ipilimumab in Woche 1 und Nivolumab in Woche 3 randomisiert, gefolgt von einer Operation innerhalb einer Woche. Hier traten bei 13 % der Patienten im Nivolumab-Arm und bei 33 % im Nivolumab-plus-Ipilimumab-Arm unerwünschte Nebenwirkungen der Grade 3 oder 4 auf. Auch hier gab es keine Verzögerung der Operations-

termine. Eine pTR von 10–49 % wurde bei 38 % der Patienten unter Nivolumab und bei 40 % im Kombinationsarm beobachtet, während eine pTR  $\geq 50\%$  nur bei 15 % der Patienten unter Nivolumab, aber bei 33 % im Nivolumab-plus-Ipilimumab-Arm beobachtet wurde, darunter ein Patient mit pCR (7 %) [100]. Ein ähnliches Protokoll und eine ähnliche Patientenkohorte wurden in der IMCISON-Studie untersucht; im Phase-Ib-Teil der Studie zur Überprüfung der Verträglichkeit wurden 6 Patienten in den Wochen 1 und 3 mit Nivolumab behandelt, während 6 Patienten in Woche 1 Nivolumab plus Ipilimumab erhielten, gefolgt von Nivolumab in Woche 3. Die Studie wurde zu einer einarmigen IIa-Erweiterungskohorte mit 20 Patienten verlängert, die die letztgenannte Kombinationstherapie erhielten. Die Sicherheitsbewertung ergab, dass bei 33 % der Patienten in der Nivolumab-Gruppe und bei 38 % der Nivolumab-plus-Ipilimumab-Patienten unerwünschte Ereignisse der Grade 3 oder 4 auftraten, wobei keines davon zu einer Verzögerung der Operation führte. Die Patienten wurden auf der Grundlage zuvor beschriebener Kriterien aus Melanomstudien in ein hochgradiges pathologisches Ansprechen (MPR, major pathological response), ein partielles pathologisches Ansprechen (PPR, partial pathological response) oder kein pathologisches Ansprechen (NPR, no pathological response) eingeteilt [101]. In der Nivolumab-Gruppe wurde bei 17 % der Patienten ein MPR beobachtet, während in der Kombinationsgruppe 35 % der Patienten ein MPR aufwiesen, darunter 4 % mit pCR [102]. Eine stärker individualisierte einarmige Studie wurde bei 12 Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle durchgeführt, bei denen nach dreimaliger Verabreichung von Nivolumab alle zwei Wochen eine klinische und radiologische Neubewertung darüber entschied, ob eine vierte Dosis verabreicht wurde [103]. Es gab keine unerwünschten Nebenwirkungen der Grade 3 oder 4, die definitiv oder möglicherweise mit der neoadjuvanten Immuntherapie zusammenhingen, und es gab keine Verzögerung der Operation. Das Ansprechen wurde durch den Vergleich des maximalen Tumordurchmessers des chirurgischen Präparats mit der größten Tumorausdehnung auf der Bildgebung vor der Behandlung gemessen, wobei ein partielles Ansprechen als eine Verkleinerung um mehr als 30 % definiert wurde. Von den Patienten zeigten 33 % eine stabile Erkrankung, 33 % ein partielles pathologisches Ansprechen, 0 % ein vollständiges pathologisches Ansprechen und 33 % ein Fortschreiten der Erkrankung. In einer aktuellen, großen, multizentrischen Phase-II-Studie wurde eine Einzeldosis Pembrolizumab ein bis drei Wochen vor der Operation bei 96 Patienten untersucht. Ein partielles pathologisches Ansprechen, definiert als Tumorregression  $\geq 20\%$  bis  $< 90\%$ , wurde bei 32 % der Patienten erreicht, während ein hochgradiges pathologisches Ansprechen, d. h. eine Tumorregression von  $\geq 90\%$ , bei 7 % beobachtet wurde [104].

Zwei Studien untersuchten die neoadjuvanten Immuntherapie vorwiegend im Zusammenhang mit Oropharynxkarzinomen. CheckMate 358, eine multizentrische Multikohortenstudie, umfasste neoadjuvante HNSCC-Kohorten von HPV-assoziierten und nicht-HPV-assoziierten Krebsarten und rekrutierte 52 Patienten, die in Woche 1 und 2 Nivolumab erhielten, gefolgt von einer Operation in Woche 4 [105]. Unerwünschte Ereignisse der Grade 3 oder 4 wurden bei 19,2 % der HPV-assoziierten und 11,5 % der nicht-HPV-assoziierten Krebsarten beobachtet, wobei sich die Operation nicht aufgrund unerwünschter Ereignisse verzögerte. Das pathologische

Ansprechen wurde anhand der Bewertung des vitalen Resttumorgewebes (RVT, residual viable tumor) beurteilt, wobei 0 % RVT einem pCR,  $\leq 10\%$  RVT einem MPR und  $> 10\%$ -50 % RVT einem PPR entspricht. Von den 34 auswertbaren Patienten erreichten 7 % der HPV-assoziierten HNSCC eine MPR und 18 % eine PPR, während nicht-HPV-assoziierte Patienten in 6 % der Fälle eine PPR erreichten. In einer ähnlichen Patientenkohorte wurden in der CIAO-Studie Patienten auf zwei Zyklen Durvalumab gegenüber Durvalumab plus Tremelimumab randomisiert. Schwere unerwünschte Ereignisse der Grade 3 oder 4 wurden bei 20 % der Patienten in der Durvalumab-Gruppe gegenüber 7 % in der Durvalumab-plus-Tremelimumab-Gruppe beobachtet. Ein MPR, definiert als  $\leq 10\%$  vitaler Tumor, wurde bei 7 % des Primärtumors in beiden Armen und bei 50 % der Lymphknoten in der Durvalumab-Gruppe gegenüber 22 % in der Kombinationsgruppe erreicht [106].

Eine Studie, die in ihrem Protokoll und der Studienpopulation besonders spezifisch ist, war eine Phase-II-Studie mit einer Einzeldosis Nivolumab und Lirilumab (Anti-KIR) bei 28 Patienten mit rezidiviertem, aber potentiell resektablem HNSCC [107]. Es gab keine Verzögerungen bei der Operation aufgrund unerwünschter Ereignisse. Bei den an der Studie teilnehmenden Patienten wurden bei 14 % der Patienten ein MPR ( $\leq 10\%$  vitale Tumorzellen) erreicht, und bei 29 % der Patienten ein pathologisches Teilansprechen (pPR) ( $\leq 50\%$  vitale Tumorzellen).

### 2.6.2 Immuntherapie in Kombination mit anderen Wirkstoffen

Es gibt mehrere veröffentlichte Studien, in denen die präoperative Immuntherapie mit anderen Behandlungsmodalitäten wie zielgerichteter Therapie, Chemotherapie und Strahlentherapie kombiniert wird.

In einer zweiarmligen, multizentrischen Studie wurde bei 45 Patienten Nivolumab in den Wochen 1 und 2 mit einem täglichen Phosphodiesterase-5-Hemmer (Tadalafil) kombiniert, gefolgt von einer Operation in Woche 4. Es gab keine unerwünschten Ereignisse der Grade 3 oder 4 und keine Verzögerungen bei der Operation. Patienten mit einem pathologischen Tumoransprechen von  $\geq 20\%$  wurden als Responder definiert,  $> 0\%$ - $< 20\%$  als minimale Responder, 0 % als Non-Responder und 100 % als komplette Responder. In beiden Kohorten hatten 51 % der Patienten ein Ansprechen und weitere 7 % ein vollständiges Ansprechen. Es gab keinen Unterschied in Bezug auf das pathologische Ansprechen zwischen den Armen mit und ohne Tadalafil erhielten [108].

In einer anderen Kombinationsstudie wurden 10 Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen mit einer Dosis Nivolumab in Woche 2 in Kombination mit täglichem Sitravatinib, einem oralen Rezeptortyrosinkinaseinhibitor, behandelt, gefolgt von einer Operation in Woche 3 [109]. Es gab eine behandlungsbedingte Nebenwirkung Grad 3, aber keine mit Grad 4. Es gab eine Thrombozytopenie Grad 2, die zu einer zweiwöchigen Verzögerung der Operation führte. Von den Patienten erreichten 10 % ein vollständiges pathologisches Tumoransprechen mit 0 % verbleibenden Tumorzellen, 20 % der Patienten ein hochgradiges Ansprechen mit  $< 10\%$  verbleibendem vitalem Tumor und die übrigen 70 % ein unvollständiges Ansprechen.

In einer Phase-I-Studie mit 20 Patienten mit Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle wurde Camrelizumab, ein monoklonaler Anti-PD-1-Antikörper, in den Wochen 1, 2 und 4 mit einer vierwöchi-

gen oralen Gabe von Apatinib, einem Tyrosinkinaseinhibitor, der den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor 2 (VEGF-2, eng. vascular endothelial growth factor) hemmt, kombiniert. In der präoperativen Phase traten keine Ereignisse der Grade 3 oder 4 auf, eine Operation wurde aufgrund einer spontan regredienten Erhöhung des kardialen Troponins I um eine Woche verschoben, die sich jedoch spontan erholte. Der Gehalt an verbleibenden vitalen Tumorzellen wurde bewertet, wobei 40 % der Patienten ein deutliches pathologisches Ansprechen zeigten ( $< 10\%$  vitaler Resttumor), darunter 10 % mit vollständigem pathologischem Ansprechen. Bemerkenswert ist, dass 95 % der Patienten ein Tumoransprechen von  $\geq 50\%$  aufwiesen [110].

In einer Phase-I-Studie wurden 14 Patienten mit einer oder zwei Dosen von Bintrafusp alfa behandelt, einem bifunktionalen Fusionsprotein, das aus dem TGF- $\beta$ -Rezeptor II in Verbindung mit Anti-PD-L1 besteht, gefolgt von einer Operation. Bei 7,1 % der Patienten traten unerwünschte Ereignisse Grad 3 auf. Es gab kein vollständiges oder hochgradiges pathologisches Ansprechen, und 36 % der Patienten zeigten ein partielles Ansprechen ( $> 50\%$  Rückbildung) [111].

In mehreren aktuellen Studien wurde die kombinierte Wirkung von Chemotherapie und Immuntherapie im neoadjuvanten Setting untersucht. In einer einarmigen Phase-II-Studie wurde die Wirkung von Paclitaxel oder Docetaxel plus Cisplatin in Kombination mit Camrelizumab, einem monoklonalen Anti-PD1-Antikörper, über drei Zyklen untersucht. In Bezug auf die Sicherheit traten bei 6,3 % der Patienten unerwünschte Ereignisse Grad 3 auf, aber es gab keine Toxizitäten Grad 4, keine Verzögerungen bei der Operation und keinen Abbruch der Studie. Ein hochgradiges pathologisches Ansprechen wurde bei 74,1 % erreicht, darunter 37,0 % mit einem vollständigen pathologischen Ansprechen [112]. In einer ähnlichen Studie mit Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle erhielten 20 Patienten zwei Zyklen Paclitaxel, Cisplatin und Toripalimab, einen monoklonalen Anti-PD1-Antikörper. Bei 15 % der Patienten traten unerwünschte Ereignisse Grad 3 oder 4 auf, von denen keines zum Abbruch der Behandlung oder zur Verzögerung der Operation führte. Ein sehr gutes pathologisches Ansprechen mit  $\leq 10\%$  verbleibenden vitalen Tumorzellen wurde bei 60 % der Patienten festgestellt, wobei 30 % ein vollständiges pathologisches Ansprechen erreichten [113]. In einer weiteren Studie, einer einarmigen Phase-Ib-Studie, wurden einer gemischten Kohorte von 23 Patienten mit HNSCC zwei Zyklen Gemcitabin und Cisplatin mit Toripalimab verabreicht. Unerwünschte Ereignisse Grad 3 traten bei 13,0 % und Grad 4 bei 8,7 % der Patienten auf, wobei es zu keinen behandlungsbedingten Verzögerungen der Operation kam. Von den Patienten erreichten 44,4 % ein hochgradiges pathologisches Ansprechen, darunter 16,7 %, die ein vollständiges pathologisches Ansprechen [114]. In einer weiteren ähnlichen einarmigen, monozentrischen Studie mit einer gemischten Kohorte von HNSCC wurden bei 22 Patienten 2–3 Zyklen Pembrolizumab mit Cisplatin und Paclitaxel untersucht. Bei 9,2 % der Patienten traten Toxizitäten Grad 3 auf, jedoch keine Ereignisse Grad 4 und keine behandlungsbedingten Verzögerungen bei der Operation. Das hochgradige pathologische Hauptansprechen lag bei 54,5 %, darunter 36,4 % mit pathologischem Komplettansprechen [115].

In einer Phase-Ib-Studie wurde die Rolle der neoadjuvanten Nivolumab-Behandlung mit zusätzlicher stereotaktischer Körperbestrah-

lung (SBRT, stereotactic body radiation therapy) vor der Operation bei 21 Patienten untersucht, die in vier Behandlungsgruppen eingeteilt wurden, welche sich hinsichtlich Bestrahlungsintensität (40 Gy gegenüber 24 Gy), HPV-Status und Nivolumab-Gabe unterschieden. Es gab keine Verzögerungen bei der Operation aufgrund unerwünschter neoadjuvanter Behandlungsnebenwirkungen. Über alle Kohorten hinweg lag das MPR bei 86 %, davon 67 % pathologisch vollständiges Ansprechen [116].

### 3. Offene Fragen und Herausforderungen bei der neoadjuvanten Immuntherapie

#### 3.1 Sicherheits- und Nebenwirkungsprofil

In Anbetracht der kurativen Absicht bei nicht-metastasiertem, potentiell heilbarem HNSCC waren die Durchführbarkeit und Sicherheit eines neoadjuvanten Ansatzes die Hauptanliegen in den bisher veröffentlichten Phase-I- und -II-Studien. Wie oben ausführlich beschrieben, scheinen unerwünschte Ereignisse selten und überschaubar zu sein (Abb. 12 Auftreten verschiedener Toxizitäten in Abhängigkeit der stattgefundenen Therapiezeit). Eine Metaanalyse hierz von 344 Patienten, die die aktuelleren Studien zur Kombination aus Immun- und Chemotherapie noch nicht einschließt, errechnete eine Rate von präoperativen unerwünschten Ereignissen der Grade 3 bis 4 von 8,4 % [117]. Wichtig ist, dass in allen oben untersuchten Studien nur über zwei Verzögerungen der Operation berichtet wurde, eine von zwei Wochen aufgrund von Thrombozytopenie [109] und eine von einer Woche aufgrund eines selbstlimitierenden Troponinanstiegs [110]. Solange nicht in großen Phase-III-Studien über seltene schwere oder späte unerwünschte Nebenwirkungen berichtet wird, ist die Checkpoint-Inhibition in der neoadjuvanten Behandlung also als sicher einzustufen. Auch wenn in einigen Studien über chirurgische Komplikationen berichtet wurde, sind deren Zusammenhang mit einer neoadjuvanten (Chemo-)Immuntherapie und deren Einfluss auf Morbidität und Lebensqualität nicht konsequent und systematisch untersucht worden.

#### 3.2 Radiologische Bewertung des Therapieansprechens

Ähnlich wie bei Lungenkrebs [96] gab es auch bei HNSCC eine deutliche Diskrepanz zwischen der Bildgebung, die anhand der RECIST-Kriterien gemessen wurde, und dem Ansprechen, das sich in der Histologie zeigte. Bereits in der ersten publizierten neoadjuvanten Studie in HNSCC hatten zwei der drei Patienten mit Erkrankungsprogress, gemessen nach RECIST, ein pathologisches Tumoransprechen von 10–49 % bzw. > 50 % [99]. Analoge Beobachtungen wurden in anderen Studien gemacht und zugleich nach besser geeigneten Modalitäten gesucht. In einer Studie wurden die Testvaliditätskriterien für das MRT zur Erkennung eines sehr guten pathologischen Ansprechens bewertet, wobei sich eine hohe Spezifität von 100 %, aber eine geringe Sensitivität von 29 % ergab [102]. Zugleich wurde in derselben Kohorte eine Abnahme des metabolischen Tumolvolumens oder der Gesamtläsionsglykolyse vor und nach der Immuntherapie als potenzieller Marker zur Erkennung des Ansprechens identifiziert [118]. Zusammengefasst deuten diese Studien darauf hin, dass die hybride Bildgebung zwar in

der Lage sein könnte, Responder zu identifizieren, die konventionelle Bildgebung mittels MRT oder CT jedoch nicht in der Lage ist, eine stabile oder progrediente Erkrankung von einer erfolgreichen Anti-Tumor-Immunantwort zu unterscheiden.

#### 3.3 Pathologische Bewertung des Ansprechens

Während die radiologische Bestimmung des Tumoransprechens im Rahmen der Immuntherapie nur begrenzt möglich ist, scheinen pathologische Ansprechkriterien im chirurgischen Präparat optimal zur Beurteilung der Wirksamkeit geeignet zu sein. Auf der Grundlage der Erfahrungen mit der neoadjuvanten Chemotherapie aus der Zeit vor der Immuntherapie wurden entsprechende Kriterien entwickelt, die sich bei verschiedenen Krebsarten als prognostische Marker erwiesen haben. Vollständiges pathologisches Ansprechen, d. h. keine vitalen Tumorzellen, sowie hochgradiges pathologisches Ansprechen, d. h. < 10 % vitale Tumorzellen, sind die in diesem Zusammenhang am häufigsten verwendeten und beschriebenen Parameter [119]. Obwohl diese Kriterien in den oben beschriebenen neoadjuvanten Immuntherapie-Studien bis zu einem gewissen Grad angewandt wurden, gibt es große methodische Unterschiede. In einigen Studien wurden individuelle Kriterien festgelegt, wie z. B. PTR 10–49 % gegenüber PTR > 50 % [99] oder der Vergleich des maximalen Tumordurchmessers der chirurgischen Probe mit der größten Tumorgroße in der Bildgebung vor der Behandlung [103]. Andere Studien berichteten über PCR und MPR, legten aber individuelle Grenzwerte für das partielle pathologische Ansprechen, wie z. B. 20–90 %, [104] ≤ 50 %, [107] oder > 20 % [108] vitales Tumorgewebe fest. Es ist wichtig zu bedenken, dass die meisten dieser Kriterien auf der Grundlage des Ansprechens auf eine Chemotherapie und nicht auf eine Immuntherapie entwickelt wurden. Dies wurde im Zusammenhang mit dem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) erarbeitet, wo die pathologischen Merkmale im Rahmen einer neoadjuvanten Immuntherapie anders sein können. Dies führte zur Entwicklung eigenständiger, immunbedingter pathologischer Ansprechkriterien (irPRC, immune-related pathologic response criteria) führte [120]. Diese sind jedoch möglicherweise nicht auf Nicht-NSCLC-Entitäten anwendbar, da selbst innerhalb des NSCLC der optimale Grenzwert für den prozentualen Anteil des vitalen Tumors zwischen Adenokarzinom und Plattenepithelkarzinom variiert [121]. Dies gilt auch dann, wenn ein Entitäts-übergreifendes Pan-Tumor-Scoring-System entwickelt wurde, das HNSCC-Proben einschließt [122]. Ein weiterer strittiger Punkt ist die Frage, inwieweit die tumordrainierenden Lymphknoten in die Metrik des pathologischen Ansprechens einbezogen werden sollten, da in mehreren HNSCC-Studien eine Divergenz zwischen dem Ansprechen des Primarius und der Lymphknoten beschrieben wurde [106, 113, 123]. Dies macht deutlich, wie wichtig es ist, HNSCC-spezifische pathologische Ansprechkriterien und Grenzwerte zu entwickeln, bestenfalls unter Verwendung von 10%-Schritten des verbleibenden vitalen Tumorgewebes – möglicherweise getrennt für den Primarius und die tumordrainierenden Lymphknoten. Dies würde den Vergleich zwischen mehreren Studien. Alternativ hierzu sollte das Pan-Tumor-Scoring-System bei HNSCC weiter validiert werden.

### 3.4 Prä- und intraoperative Entscheidungsfindung

Ein Aspekt, der bisher noch nicht im Detail untersucht wurde, ist der Einfluss der Immuntherapie auf das Ausmaß der Operation. In dieser frühen Phase des neoadjuvanten Behandlungsparadigmas bei HNSCC haben die meisten Studien berichtet, in den prätherapeutischen Tumorgrenzen operiert zu haben. Um das sicherzustellen haben einige die Tumorgrenzen detailliert tätowiert oder die Bildgebung und Fotografie vor der Immuntherapie als Referenz verwendet [113]. Mit größeren Studien, mehr Erfahrung, besseren Daten und präoperativen Markern für das Ansprechen könnte es möglich sein, die Operation direkter auf die verbleibende Tumormasse des Patienten nach der neoadjuvanten Behandlung abzustimmen. Dies ist vor allem bei entstellenden Operationen wie Laryngektomien, Exenteratio orbitae oder Ablatio nasi von Bedeutung. Hier könnten neue, organerhaltende Protokolle getestet werden.

### 3.5 Kombination und Timing der Behandlung

Angesichts der großen Zahl möglicher Kombinationen aus Immuntherapeutika (z. B. Anti-PD1, anti-CTLA4, Anti-LAG3 usw.), konventioneller Chemotherapie, zielgerichteter Therapie, Bestrahlung und sogar experimentellen Behandlungen wie onkolytischen Viren oder therapeutischen Impfungen bleibt es eine große Herausforderung, das optimale Behandlungsschema für jeden einzelnen Patienten zu finden. Man muss vorsichtig sein beim Vergleich kleiner einarmer, nicht randomisierter Studien mit unterschiedlichen Therapieansätzen und abweichender Bestimmung des Therapieansprechens. In Bezug auf letzteres sind das vollständige und hochgradige pathologische Ansprechen die am häufigsten und konsequentesten berichteten Werte. Angesichts der bisher vorliegenden Daten scheint es einen zusätzlichen Nutzen zu geben, wenn die Checkpoint-Inhibition durch eine zielgerichtete Therapie oder Chemotherapie ergänzt wird. Hier steigen die publizierten Raten an vollständigem pathologischem Ansprechen von Nivolumab (0%) [99], Nivolumab plus Ipilimumab (7%), [100] oder 4% [102] auf 10% in zwei den Studien, in denen die Immuntherapie mit einer zielgerichteten Therapie kombiniert wurde [109, 110]. In der Kombination mit einer Chemotherapie stieg diese Rate weiter auf 37,0%, [112] 30%, [113] 16,7%, [114] und 36,4%, [115]. Diese Einschätzung wird durch eine kürzlich durchgeführte Metaanalyse des Gesamtansprechens (overall response rate, ORR) beim Vergleich der neoadjuvanten Immuntherapie mit einer Immunchemotherapie unterstützt. [125]

#### Interessenkonflikt

Die Autorinnen/Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

#### Literatur

- [1] Lacas B, Carmel A, Landais C et al. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): An update on 107 randomized trials and 19,805 patients, on behalf of MACH-NC Group. *Radiation Oncol* 2021; 156: 281–293. DOI: 10.1016/j.radonc.2021.01.013

- [2] Bernier J, Cooper JS, Pajak TF et al. Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: a comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (# 9501). *Head Neck* 2005; 27: 843–850. DOI: 10.1002/hed.20279
- [3] Hussain A, Kim EY, Khachemoune A. Systematic review of benefits and practical challenges for application of Mohs surgery for oral tumors [published online ahead of print, 2023 May 12]. *Arch Dermatol Res* 2023 10.1007/s00403-023-02632-3. DOI: 10.1055/a-1647-8650
- [4] Nutting CM, Morden JP, Harrington KJ et al. Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): a phase 3 multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2011; 12: 127–136. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70290-4
- [5] Mehra R, Cohen RB, Burtness BA. The role of cetuximab for the treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Clin Adv Hematol Oncol* 2008; 6: 742–750
- [6] Pulte D, Brenner H. Changes in survival in head and neck cancers in the late 20th and early 21st century: a period analysis. *Oncologist* 2010; 15: 994–1001. DOI: 10.1634/theoncologist.2009-0289
- [7] Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM et al. Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. *J Clin Oncol* 2011; 29: 4294–4301. DOI: 10.1200/JCO.2011.36.4596
- [8] Kim YJ, Kim JH. Increasing incidence and improving survival of oral tongue squamous cell carcinoma. *Sci Rep* 2020; 10: 7877. Published 2020 May 12. DOI: 10.1038/s41598-020-64748-0
- [9] Huang SH, Xu W, Waldron J et al. Refining American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control TNM stage and prognostic groups for human papillomavirus-related oropharyngeal carcinomas. *J Clin Oncol* 2015; 33: 836–845. DOI: 10.1200/JCO.2014.58.6412
- [10] Johnson DE, Burtness B, Leemans CR, Lui VVWY, Bauman JE, Grandis JR. Head and neck squamous cell carcinoma [published correction appears in *Nat Rev Dis Primers*. 2023 Jan 19;9(1):4]. *Nat Rev Dis Primers* 2020; 6: 92. Published 2020 Nov 26. DOI: 10.1038/s41572-020-00224-3
- [11] Kraaijenga SA, Oskam IM, van Son RJ et al. Assessment of voice, speech, and related quality of life in advanced head and neck cancer patients 10-years + after chemoradiotherapy. *Oral Oncol* 2016; 55: 24–30. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2016.02.001
- [12] Kuhn MA, Gillespie MB, Ishman SL et al. Expert Consensus Statement: Management of Dysphagia in Head and Neck Cancer Patients. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2023; 168: 571–592. DOI: 10.1002/ohn.302
- [13] Nathan CO, Asarkar AA, Entezami P et al. Current management of xerostomia in head and neck cancer patients. *Am J Otolaryngol* 2023; 44: 103867. DOI: 10.1016/j.amjoto.2023.103867
- [14] Verdonck-de Leeuw I, Dawson C, Licita L et al. European Head and Neck Society recommendations for head and neck cancer survivorship care. *Oral Oncol* 2022; 133: 106047. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2022.106047
- [15] Melissant HC, Jansen F, Eerenstein SE et al. Body image distress in head and neck cancer patients: what are we looking at? *Support Care Cancer* 2021; 29: 2161–2169. DOI: 10.1007/s00520-020-05725-1
- [16] Rathod S, Livergant J, Klein J, Witterick I, Ringash J. A systematic review of quality of life in head and neck cancer treated with surgery with or without adjuvant treatment. *Oral Oncol* 2015; 51: 888–900. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2015.07.002
- [17] Hammerlid E, Silander E, Hornestam L, Sullivan M. Health-related quality of life three years after diagnosis of head and neck cancer—a longitudinal study. *Head Neck* 23: 113–125

- [18] Liao LJ, Hsu WL, Lo WC et al. Health-related quality of life and utility in head and neck cancer survivors. *BMC Cancer* 2019; 19: 425. DOI: 10.1186/s12885-019-5614-4
- [19] Osazuwa-Peters N, Simpson MC, Zhao L et al. Suicide risk among cancer survivors: Head and neck versus other cancers. *Cancer* 2018; 124: 4072–4079. DOI: 10.1002/cncr.31675
- [20] Esfahani K, Roudaia L, Buhlaiga N, Del Rincon SV, Papneja N, Miller WH Jr. A review of cancer immunotherapy: from the past, to the present, to the future. *Curr Oncol* 2020; 27: S87–S97. DOI: 10.3747/co.27.5223
- [21] Kucerova P, Cervinkova M. Spontaneous regression of tumour and the role of microbial infection—possibilities for cancer treatment. *Anticancer Drugs* 2016; 27: 269–277. DOI: 10.1097/CAD.0000000000000337
- [22] MacKie RM, Reid R, Junor B. Fatal melanoma transferred in a donated kidney 16 years after melanoma surgery. *N Engl J Med* 2003; 348: 567–568. DOI: 10.1056/NEJM200302063480620
- [23] Simard EP, Pfeiffer RM, Engels EA. Cumulative incidence of cancer among individuals with acquired immunodeficiency syndrome in the United States. *Cancer* 2011; 117: 1089–1096. DOI: 10.1002/cncr.25547
- [24] Haas OA. Primary Immunodeficiency and Cancer Predisposition Revisited: Embedding Two Closely Related Concepts Into an Integrative Conceptual Framework. *Front Immunol* 2019; 9: 3136. Published 2019 Feb 12. DOI: 10.3389/fimmu.2018.03136
- [25] Uppaluri R, Dunn GP, Lewis JS Jr. Focus on TILs: prognostic significance of tumor infiltrating lymphocytes in head and neck cancers. *Cancer Immunol* 2008; 8: 16. Published 2008 Dec 4
- [26] Dunn GP, Bruce AT, Ikeda H, Old LJ, Schreiber RD. Cancer immunoeediting: from immunosurveillance to tumor escape. *Nat Immunol* 2002; 3: 991–998. DOI: 10.1038/ni1102-991
- [27] Margolin KA. Interleukin-2 in the treatment of renal cancer. *Semin Oncol* 2000; 27: 194–203
- [28] Ahmed S, Rai KR. Interferon in the treatment of hairy-cell leukemia. *Best Pract Res Clin Haematol* 2003; 16: 69–81. DOI: 10.1016/s1521-6926(02)00084-1
- [29] Rosenberg SA, Yang JC, Sherry RM et al. Durable complete responses in heavily pretreated patients with metastatic melanoma using T-cell transfer immunotherapy. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 4550–4557. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-0116
- [30] Morad G, Helmink BA, Sharma P, Wargo JA. Hallmarks of response, resistance, and toxicity to immune checkpoint blockade [published correction appears in *Cell*. 2022 Feb 3;185(3):576]. *Cell* 2021; 184: 5309–5337. DOI: 10.1016/j.cell.2021.09.020
- [31] Diabetic Retinopathy Clinical Research NetworkWells JA, Glassman AR et al. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *N Engl J Med* 2015; 372: 1193–1203. DOI: 10.1056/NEJMoa1602252
- [32] Burtneß B, Harrington KJ, Greil R et al. 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 [published correction appears in *Lancet*. 2020 Jan 25;395(10220):272] [published correction appears in *Lancet*. 2020 Feb 22;395(10224):564] [published correction appears in *Lancet*. 2021 Jun 12;397(10291):2252]. *Lancet* 2019; 394: 1915–1928. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32591-7
- [33] Ruffin AT, Li H, Vujanovic L, Zandberg DP, Ferris RL, Bruno TC. Improving head and neck cancer therapies by immunomodulation of the tumour microenvironment. *Nat Rev Cancer* 2023; 23: 173–188. DOI: 10.1038/s41568-022-00531-9
- [34] Pennock ND, White JT, Cross EW, Cheney EE, Tamburini BA, Kedl RM. T cell responses: naive to memory and everything in between. *Adv Physiol Educ* 2013; 37: 273–283. DOI: 10.1152/advan.00066.2013
- [35] Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000; 100: 57–70. DOI: 10.1016/s0092-8674(00)81683-9
- [36] Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoediting. *Immunity* 2004; 21: 137–148. DOI: 10.1016/j.immuni.2004.07.017
- [37] Ferris RL. Immunology and Immunotherapy of Head and Neck Cancer. *J Clin Oncol* 2015; 33: 3293–3304. DOI: 10.1200/JCO.2015.61.1509
- [38] Kürten CH et al. Stimulierende und inhibierende Signalwege der APZ- und T-Zell-Interaktion sowie Einfluss von TLR-Agonisten auf APZ. *HNO* 2020; 68, no. 12: 916–921. DOI: 10.1007/s00106-020-00960-8
- [39] Chen SD, Mellman I. Oncology Meets Immunology: The Cancer-Immunity Cycle. *Immunity* 2013; 39 (1): 1–10, Article 1. DOI: 10.1016/j.immuni.2013.07.012
- [40] Mahnke YD, Brodie TM, Sallusto F, Roederer M, Lugli E. The who's who of T-cell differentiation: human memory T-cell subsets. *Eur J Immunol* 2013; 43: 2797–2809. DOI: 10.1002/eji.201343751
- [41] Farber DL, Yudanin NA, Restifo NP. Human memory T cells: generation, compartmentalization and homeostasis. *Nat Rev Immunol* 2014; 14: 24–35. DOI: 10.1038/nri3567
- [42] Demers KR, Reuter MA, Betts MR. CD8(+) T-cell effector function and transcriptional regulation during HIV pathogenesis. *Immunol Rev* 2013; 254: 190–206. DOI: 10.1111/immr.12069
- [43] Lawrence MS, Stojanov P, Polak P et al. Mutational heterogeneity in cancer and the search for new cancer-associated genes. *Nature* 2013; 499: 214–218. DOI: 10.1038/nature12213
- [44] Ogino T, Shigyo H, Ishii H et al. HLA class I antigen down-regulation in primary laryngeal squamous cell carcinoma lesions as a poor prognostic marker. *Cancer Res* 2006; 66: 9281–9289. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-0488
- [45] Ferris RL, Whiteside TL, Ferrone S. Immune escape associated with functional defects in antigen-processing machinery in head and neck cancer. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 3890–3895. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-05-2750
- [46] Ferris RL, Hunt JL, Ferrone S. Human leukocyte antigen (HLA) class I defects in head and neck cancer: molecular mechanisms and clinical significance. *Immunol Res* 2005; 33: 113–133. DOI: 10.1385/IR:33:2:113
- [47] Concha-Benavente F, Srivastava R, Ferrone S, Ferris RL. Immunological and clinical significance of HLA class I antigen processing machinery component defects in malignant cells. *Oral Oncol* 2016; 58: 52–58. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2016.05.008
- [48] Gillison ML, Akagi K, Xiao W et al. Human papillomavirus and the landscape of secondary genetic alterations in oral cancers. *Genome Res* 2019; 29: 1–17. DOI: 10.1101/gr.241141.118
- [49] Leibowitz MS, Andrade Filho PA, Ferrone S, Ferris RL. Deficiency of activated STAT1 in head and neck cancer cells mediates TAP1-dependent escape from cytotoxic T lymphocytes. *Cancer Immunol Immunother* 2011; 60: 525–535. DOI: 10.1007/s00262-010-0961-7
- [50] Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, Sharpe AH. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. *Annu Rev Immunol* 2008; 26: 677–704. DOI: 10.1146/annurev.immunol.26.021607.090331
- [51] Wherry EJ, Kurachi M. Molecular and cellular insights into T cell exhaustion. *Nat Rev Immunol* 2015; 15: 486–499. DOI: 10.1038/nri3862
- [52] Parsa AT, Waldron JS, Panner A et al. Loss of tumor suppressor PTEN function increases B7-H1 expression and immunoresistance in glioma. *Nat Med* 2007; 13: 84–88. DOI: 10.1038/nm1517



- [53] Pauken KE, Wherry EJ. Overcoming T cell exhaustion in infection and cancer. *Trends Immunol* 2015; 36: 265–276. DOI: 10.1016/j.it.2015.02.008
- [54] Barber DL, Wherry EJ, Masopust D et al. Restoring function in exhausted CD8 T cells during chronic viral infection. *Nature* 2006; 439: 682–687. DOI: 10.1038/nature04444
- [55] Hirano F, Kaneko K, Tamura H et al. Blockade of B7-H1 and PD-1 by monoclonal antibodies potentiates cancer therapeutic immunity. *Cancer Res* 2005; 65: 1089–1096
- [56] Blackburn SD, Shin H, Freeman GJ, Wherry EJ. Selective expansion of a subset of exhausted CD8 T cells by alphaPD-L1 blockade. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105: 15016–15021. DOI: 10.1073/pnas.0801497105
- [57] Paley MA, Kroy DC, Odorizzi PM et al. Progenitor and terminal subsets of CD8+ T cells cooperate to contain chronic viral infection. *Science* 2012; 338: 1220–1225. DOI: 10.1126/science.1229620
- [58] Blackburn SD, Shin H, Haining WN et al. Coregulation of CD8+ T cell exhaustion by multiple inhibitory receptors during chronic viral infection. *Nat Immunol* 2009; 10: 29–37. DOI: 10.1038/ni.1679
- [59] Kansy BA, Concha-Benavente F, Srivastava RM et al. PD-1 Status in CD8+ T Cells Associates with Survival and Anti-PD-1 Therapeutic Outcomes in Head and Neck Cancer. *Cancer Res* 2017; 77: 6353–6364. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-16-3167
- [60] Fridman WH, Zitvogel L, Sautès-Fridman C, Kroemer G. The immune contexture in cancer prognosis and treatment. *Nat Rev Clin Oncol* 2017; 14: 717–734. DOI: 10.1038/nrclinonc.2017.101
- [61] Wing JB, Tanaka A, Sakaguchi S. Human FOXP3+ Regulatory T Cell Heterogeneity and Function in Autoimmunity and Cancer. *Immunity* 2019; 50: 302–316. DOI: 10.1016/j.immuni.2019.01.020
- [62] Tanaka A, Sakaguchi S. Regulatory T cells in cancer immunotherapy. *Cell Res* 2017; 27: 109–118. DOI: 10.1038/cr.2016.151
- [63] Miyara M, Yoshioka Y, Kitoh A et al. Functional delineation and differentiation dynamics of human CD4+ T cells expressing the FoxP3 transcription factor. *Immunity* 2009; 30: 899–911. DOI: 10.1016/j.immuni.2009.03.019
- [64] Saito T, Nishikawa H, Wada H et al. Two FOXP3(+)CD4(+) T cell subpopulations distinctly control the prognosis of colorectal cancers. *Nat Med* 2016; 22: 679–684. DOI: 10.1038/nm.4086
- [65] Liu S, Li S, Hai J et al. Targeting HER2 Aberrations in Non-Small Cell Lung Cancer with Osimertinib. *Clin Cancer Res* 2018; 24: 2594–2604. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-1350
- [66] Schuler PJ, Schilling B, Harasymczuk M et al. Phenotypic and functional characteristics of CD4+ CD39+ FOXP3+ and CD4+ CD39- FOXP3neg T-cell subsets in cancer patients. *Eur J Immunol* 2012; 42: 1876–1885. DOI: 10.1002/eji.201142347
- [67] Granot Z, Jablonska J. Distinct Functions of Neutrophil in Cancer and Its Regulation. *Mediators Inflamm* 2015; 2015: 701067. DOI: 10.1155/2015/701067
- [68] Jablonska J, Leschner S, Westphal K, Lienenklaus S, Weiss S. Neutrophils responsive to endogenous IFN-beta regulate tumor angiogenesis and growth in a mouse tumor model [published correction appears in *J Clin Invest*. 2010 Nov 1;120(11):4163]. *J Clin Invest* 2010; 120: 1151–1164. DOI: 10.1172/JCI37223
- [69] Jablonska J, Lang S, Sionov RV, Granot Z. The regulation of pre-metastatic niche formation by neutrophils. *Oncotarget* 2017; 8: 112132–112144. Published 2017 Nov 30. DOI: 10.18632/oncotarget.22792
- [70] Pylaeva E, Lang S, Jablonska J. The Essential Role of Type I Interferons in Differentiation and Activation of Tumor-Associated Neutrophils. *Front Immunol*. 2016; 7: 629. Published 2016 Dec 21. DOI: 10.3389/fimmu.2016.00629
- [71] Andzinski L, Kasnitz N, Stahnke S et al. Type I IFNs induce anti-tumor polarization of tumor associated neutrophils in mice and human. *Int J Cancer* 2016; 138: 1982–1993. DOI: 10.1002/ijc.29945
- [72] Andzinski L, Wu CF, Lienenklaus S, Kröger A, Weiss S, Jablonska J. Delayed apoptosis of tumor associated neutrophils in the absence of endogenous IFN-β. *Int J Cancer* 2015; 136: 572–583. DOI: 10.1002/ijc.28957
- [73] Jablonska J, Wu CF, Andzinski L, Leschner S, Weiss S. CXCR2-mediated tumor-associated neutrophil recruitment is regulated by IFN-β. *Int J Cancer* 2014; 134: 1346–1358. DOI: 10.1002/ijc.28551
- [74] Hussain B, Xie Y, Jabeen U et al. Activation of STING Based on Its Structural Features. *Front Immunol* 2022; 13: 808607. Published 2022 Jul 19. DOI: 10.3389/fimmu.2022.878959
- [75] Fridlender ZG, Albelda SM. Tumor-associated neutrophils: friend or foe. *Carcinogenesis* 2012; 33: 949–955. DOI: 10.1093/carcin/bgs123
- [76] Pylaeva E, Korschunow G, Spyra I et al. During early stages of cancer, neutrophils initiate anti-tumor immune responses in tumor-draining lymph nodes. *Cell Rep* 2022; 40: 111171. DOI: 10.1016/j.celrep.2022.111171
- [77] Papalexis E, Satija R. Single-cell RNA sequencing to explore immune cell heterogeneity. *Nat Rev Immunol* 2018; 18: 35–45. DOI: 10.1038/nri.2017.76
- [78] Svensson V, Vento-Tormo R, Teichmann SA. Exponential scaling of single-cell RNA-seq in the past decade. *Nat Protoc* 2018; 13: 599–604. DOI: 10.1038/nprot.2017.149
- [79] Cillo AR, Kürten CHL, Tabib T et al. Immune Landscape of Viral- and Carcinogen-Driven Head and Neck Cancer. *Immunity* 2020; 52: 183–199 e9. DOI: 10.1016/j.immuni.2019.11.014
- [80] Ruffin AT, Cillo AR, Tabib T et al. B cell signatures and tertiary lymphoid structures contribute to outcome in head and neck squamous cell carcinoma. *Nat Commun* 2021; 12: 3349. Published 2021 Jun 7. DOI: 10.1038/s41467-021-23355-x
- [81] Kürten CHL, Kulkarni A, Cillo AR et al. Investigating immune and non-immune cell interactions in head and neck tumors by single-cell RNA sequencing. *Nat Commun* 2021; 12: 7338. Published 2021 Dec 17. DOI: 10.1038/s41467-021-27619-4
- [82] Dasari S, Tchounwou PB. Cisplatin in cancer therapy: molecular mechanisms of action. *Eur J Pharmacol* 2014; 740: 364–378. DOI: 10.1016/j.ejphar.2014.07.025
- [83] Marron TU, Galsky MD, Taouli B et al. Neoadjuvant clinical trials provide a window of opportunity for cancer drug discovery [published correction appears in *Nat Med*. 2022 Aug;28(8):1723]. *Nat Med* 2022; 28: 626–629. DOI: 10.1038/s41591-022-01681-x
- [84] Zhong LP, Zhang CP, Ren GX et al. Randomized phase III trial of induction chemotherapy with docetaxel, cisplatin, and fluorouracil followed by surgery versus up-front surgery in locally advanced resectable oral squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2013; 31: 744–751. DOI: 10.1200/JCO.2012.43.8820
- [85] MACH-NC Collaborative Group Pignon JP, le Maître A, Maillard E, Bourhis J. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol* 2009; 92: 4–14. DOI: 10.1016/j.radonc.2009.04.014
- [86] Ferris RL, Blumenschein G Jr, Fayette J et al. Nivolumab vs investigator's choice in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: 2-year long-term survival update of CheckMate 141 with analyses by tumor PD-L1 expression. *Oral Oncol* 2018; 81: 45–51. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2018.04.008
- [87] Harrington KJ, Burtneß B, Greil R et al. Pembrolizumab With or Without Chemotherapy in Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Updated Results of the Phase III KEYNOTE-048 Study. *J Clin Oncol* 2023; 41: 790–802. DOI: 10.1200/JCO.21.02508

- [88] Mehra R, Seiwert TY, Gupta S et al. Efficacy and safety of pembrolizumab in recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma: pooled analyses after long-term follow-up in KEYNOTE-012. *Br J Cancer* 2018; 119: 153–159. DOI: 10.1038/s41416-018-0131-9
- [89] Harrington KJ, Ferris RL, Blumenschein G Jr et al. 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; 18: 1104–1115. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30421-7
- [90] Cohen R, Bennouna J, Meurisse A et al. RECIST and iRECIST criteria for the evaluation of nivolumab plus ipilimumab in patients with microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer: the GERCOR NIPICOL phase II study. *J Immunother Cancer* 2020; 8: e001499. DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy507>
- [91] 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 [published correction appears in *Lancet*. 2019 Jan 12;393(10167):132]. *Lancet* 2019; 393: 156–167. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31999-8
- [92] Burtnebs B, Bischin D, Greil R et al. Pembrolizumab Alone or With Chemotherapy for Recurrent/Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma in KEYNOTE-048: Subgroup Analysis by Programmed Death Ligand-1 Combined Positive Score. *J Clin Oncol* 2022; 40: 2321–2332. DOI: 10.1200/JCO.21.02198
- [93] Lee NY, Ferris RL, Psyrri A et al. Avelumab plus standard-of-care chemoradiotherapy versus chemoradiotherapy alone in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021; 22: 450–462. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30737-3
- [94] Antonia SJ, Villegas A, Daniel D et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2017; 377: 1919–1929. DOI: 10.1056/NEJMoa1709937
- [95] Saddawi-Konefka R, O'Farrell A, Faraji F et al. Lymphatic-preserving treatment sequencing with immune checkpoint inhibition unleashes cDC1-dependent antitumor immunity in HNSCC. *Nat Commun* 2022; 13: 4298. Published 2022 Jul 25. DOI: 10.1038/s41467-022-31941-w
- [96] Darragh LB, Gadwa J, Pham TT et al. Elective nodal irradiation mitigates local and systemic immunity generated by combination radiation and immunotherapy in head and neck tumors. *Nat Commun* 2022; 13: 7015. Published 2022 Nov 16. DOI: 10.1038/s41467-022-34676-w
- [97] Sridharan V, Margalit DN, Lynch SA et al. Definitive chemoradiation alters the immunologic landscape and immune checkpoints in head and neck cancer. *Br J Cancer* 2016; 115: 252–260. DOI: 10.1038/bjc.2016.166
- [98] Forde PM, Chaft JE, Smith KN et al. Neoadjuvant PD-1 Blockade in Resectable Lung Cancer [published correction appears in *N Engl J Med*. 2018 Nov 29;379(22):2185]. *N Engl J Med* 2018; 378: 1976–1986. DOI: 10.1056/NEJMoa1716078
- [99] Forde PM, Spicer J, Lu S et al. Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer. *N Engl J Med* 2022; 386: 1973–1985. DOI: 10.1056/NEJMoa2202170
- [100] Cercek A, Lumish M, Sinopoli J et al. PD-1 Blockade in Mismatch Repair-Deficient, Locally Advanced Rectal Cancer. *N Engl J Med* 2022; 386: 2363–2376. DOI: 10.1056/NEJMoa2201445
- [101] Uppaluri R, Campbell KM, Egloff AM et al. Neoadjuvant and Adjuvant Pembrolizumab in Resectable Locally Advanced, Human Papillomavirus-Unrelated Head and Neck Cancer: A Multicenter, Phase II Trial [published correction appears in *Clin Cancer Res*. 2021 Jan 1;27(1):357]. *Clin Cancer Res* 2020; 26: 5140–5152. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-1695
- [102] Schoenfeld JD, Hanna GJ, Jo VY et al. Neoadjuvant Nivolumab or Nivolumab Plus Ipilimumab in Untreated Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma: A Phase 2 Open-Label Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2020; 6: 1563–1570. DOI: 10.1001/jamaoncol.2020.2955
- [103] Tetzlaff MT, Messina JL, Stein JE et al. Pathological assessment of resection specimens after neoadjuvant therapy for metastatic melanoma. *Ann Oncol* 2018; 29: 1861–1868. DOI: 10.1093/annonc/mdy226
- [104] Vos JL, Elbers JBW, Krijgsman O et al. Neoadjuvant immunotherapy with nivolumab and ipilimumab induces major pathological responses in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Nat Commun* 2021; 12: 7348. Published 2021 Dec 22. DOI: 10.1038/s41467-021-26472-9
- [105] Knochelmann HM, Horton JD, Liu S et al. Neoadjuvant presurgical PD-1 inhibition in oral cavity squamous cell carcinoma. *Cell Rep Med* 2021; 2: 100426. Published 2021 Oct 19. DOI: 10.1016/j.xcrm.2021.100426
- [106] Wise-Draper TM, Gulati S, Palackdharry S et al. Phase II Clinical Trial of Neoadjuvant and Adjuvant Pembrolizumab in Resectable Local-Regionally Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Clin Cancer Res* 2022; 28: 1345–1352. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-21-3351
- [107] Ferris RL, Spanos WC, Leidner R et al. Neoadjuvant nivolumab for patients with resectable HPV-positive and HPV-negative squamous cell carcinomas of the head and neck in the CheckMate 358 trial [published correction appears in *J Immunother Cancer*. 2021 Aug;9(8)]. *J Immunother Cancer* 2021; 9: e002568. DOI: 10.1136/jitc-2021-002568
- [108] Ferrarotto R, Bell D, Rubin ML et al. Impact of Neoadjuvant Durvalumab with or without Tremelimumab on CD8+ Tumor Lymphocyte Density, Safety, and Efficacy in Patients with Oropharynx Cancer: CIAO Trial Results. *Clin Cancer Res* 2020; 26: 3211–3219. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-3977
- [109] Hanna GJ, O'Neill A, Shin KY et al. Neoadjuvant and Adjuvant Nivolumab and Lirilumab in Patients with Recurrent, Resectable Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *Clin Cancer Res* 2022; 28: 468–478. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-21-2635
- [110] Luginbuhl AJ, Johnson JM, Harshyne LA et al. Tadalafil Enhances Immune Signatures in Response to Neoadjuvant Nivolumab in Resectable Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Clin Cancer Res* 2022; 28: 915–927. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-21-1816
- [111] Oliva M, Chepeha D, Araujo DV et al. Antitumor immune effects of preoperative sitravatinib and nivolumab in oral cavity cancer: SNOW window-of-opportunity study. *J Immunother Cancer* 2021; 9: e003476. DOI: 10.1136/jitc-2021-003476
- [112] Ju WT, Xia RH, Zhu DW et al. A pilot study of neoadjuvant combination of anti-PD-1 camrelizumab and VEGFR2 inhibitor apatinib for locally advanced resectable oral squamous cell carcinoma. *Nat Commun* 2022; 13: 5378. Published 2022 Sep 14. DOI: 10.1038/s41467-022-33080-8
- [113] Redman JM, Friedman J, Robbins Y et al. Enhanced neoepitope-specific immunity following neoadjuvant PD-L1 and TGF- $\beta$  blockade in HPV-unrelated head and neck cancer. *J Clin Invest* 2023; 133: e172059. Published 2023 Jun 1. DOI: 10.1172/JCI172059
- [114] Zhang Z, Wu B, Peng G et al. Neoadjuvant Chemoimmunotherapy for the Treatment of Locally Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: A Single-Arm Phase 2 Clinical Trial. *Clin Cancer Res* 2022; 28: 3268–3276. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-22-0666
- [115] Huang Y, Sun J, Li J et al. Neoadjuvant immunochemotherapy for locally advanced resectable oral squamous cell carcinoma: a prospective single-arm trial (Illuminate Trial). *Int J Surg* 2023; 109: 2220–2227. Published 2023 Aug 1. DOI: 10.1097/J9.0000000000000489

- [116] Huang X, Liu Q, Zhong G et al. Neoadjuvant toripalimab combined with gemcitabine and cisplatin in resectable locally advanced head and neck squamous cell carcinoma (NeoTGP01): An open label, single-arm, phase Ib clinical trial. *J Exp Clin Cancer Res* 41: 300 2022. DOI: 10.1186/s13046-022-02510-2
- [117] Wang AX, Ong XJ, D'Souza C, Neeson PJ, Zhu JJ. Combining chemotherapy with CAR-T cell therapy in treating solid tumors. *Front Immunol* 2023; 14: 1140541. Published 2023 Mar 6. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1189752>
- [118] Leidner R, Crittenden M, Young K et al. Neoadjuvant immunoradiotherapy results in high rate of complete pathological response and clinical to pathological downstaging in locally advanced head and neck squamous cell carcinoma. *J Immunother Cancer* 2021; 9: e002485. DOI: 10.1136/jitc-2021-002485
- [119] Masarwy R, Kampel L, Horowitz G, Gutfeld O, Muhanna N. Neoadjuvant PD-1/PD-L1 Inhibitors for Resectable Head and Neck Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2021; 147: 871–878. DOI: 10.1001/jamaoto.2021.2191
- [120] Vos JL, Zuur CL, Smit LA et al. [<sup>18</sup>F]FDG-PET accurately identifies pathological response early upon neoadjuvant immune checkpoint blockade in head and neck squamous cell carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2022; 49: 2010–2022. DOI: 10.1007/s00259-021-05610-x
- [121] Hellmann MD, Chaft JE, William WN Jr et al. Pathological response after neoadjuvant chemotherapy in resectable non-small-cell lung cancers: proposal for the use of major pathological response as a surrogate endpoint. *Lancet Oncol* 2014; 15: e42–e50. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70334-6
- [122] Cottrell TR, Thompson ED, Forde PM et al. Pathologic features of response to neoadjuvant anti-PD-1 in resected non-small-cell lung carcinoma: a proposal for quantitative immune-related pathologic response criteria (irPRC). *Ann Oncol* 2018; 29: 1853–1860. DOI: 10.1093/annonc/mdy218
- [123] Qu Y, Emoto K, Eguchi T et al. Pathologic Assessment After Neoadjuvant Chemotherapy for NSCLC: Importance and Implications of Distinguishing Adenocarcinoma From Squamous Cell Carcinoma. *J Thorac Oncol* 2019; 14: 482–493. DOI: 10.1016/j.jtho.2018.11.017
- [124] Stein JE, Lipson EJ, Cottrell TR et al. Pan-Tumor Pathologic Scoring of Response to PD-(L)1 Blockade. *Clin Cancer Res* 2020; 26: 545–551. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-2379
- [125] Merlino DJ, Johnson JM, Tuluc M et al. Discordant Responses Between Primary Head and Neck Tumors and Nodal Metastases Treated With Neoadjuvant Nivolumab: Correlation of Radiographic and Pathologic Treatment Effect. *Front Oncol* 2020; 10: 566315. Published 2020 Dec 2. DOI: 10.3389/fonc.2020.566315
- [126] Chen S, Yang Y, Wang R, Fang J. Neoadjuvant PD-1/PD-L1 inhibitors combined with chemotherapy had a higher ORR than mono-immunotherapy in untreated HNSCC: Meta-analysis. *Oral Oncol* 2023; 145: 106479. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2023.106479