

Perspektiven für die Praxis

Friederike Klein

Der Onkologe

ISSN 0947-8965

Volume 24

Number 12

Onkologie (2018) 24:1030-1033

DOI 10.1007/s00761-018-0490-0



Your article is protected by copyright and all rights are held exclusively by Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature. This e-offprint is for personal use only and shall not be self-archived in electronic repositories. If you wish to self-archive your article, please use the accepted manuscript version for posting on your own website. You may further deposit the accepted manuscript version in any repository, provided it is only made publicly available 12 months after official publication or later and provided acknowledgement is given to the original source of publication and a link is inserted to the published article on Springer's website. The link must be accompanied by the following text: "The final publication is available at link.springer.com".

Onkologie 2018 · 24:1030–1033

<https://doi.org/10.1007/s00761-018-0490-0>

Online publiziert: 7. November 2018

© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2018



CrossMark

Friederike Klein

Wissenschaftliche Fachkommunikation, München, Deutschland

Perspektiven für die Praxis

43. ESMO-Kongress, 9.–23. Oktober 2018 in München

In diesem Jahr fand der Jahreskongress der European Society for Medical Oncology (ESMO) in Deutschland statt. Aus aller Welt kamen Onkologen der verschiedenen Fachdisziplinen nach München, um neueste Studiendaten und ihre praktischen Implikationen zu diskutieren, beispielsweise für die Therapie von Kopf-Hals-Tumoren oder Mammakarzinomen.

Lange gab es bei den ESMO-Jahreskongressen keine Präsentationen von Studien zu Kopf-Hals-Tumoren, die das Potenzial hatten, die Therapie im klinischen Alltag zu verändern, bedauerte Lisa F. Licitra vom nationalen Krebszentrum in Mailand (Italien) in ihrem Kongressrückblick am letzten Tag. In diesem Jahr wurde beim ESMO-Kongress aber eine ganze Reihe von Studien präsentiert, von denen viele aus dem Bereich der Immunonkologie kommen. Erstmals seit Langem schafften es 2 Präsentationen – eine ohne, eine mit Immuntherapie – auch wieder bis in ein Präsidentensymposium.

Therapievergleich beim Oropharynxkarzinom

Bislang galt in vielen Ländern eine Therapie des für das humane Papillomvirus (HPV) positiven Oropharynxkarzinoms mit Cetuximab zusätzlich zur Strahlentherapie als ebenso wirksam, aber besser verträglich als eine mit Chemotherapie kombinierte Strahlentherapie. Das muss nach einer auf dem ESMO 2018 vorgestellten prospektiven Head-to-Head-Studie mit 334 Patienten mit HPV-positivem Oropharynxkarzinom und niedrigem Risiko überdacht wer-

den [1]. Die Rate des Gesamtüberlebens („overall survival“, OS) war mit 97,5 % mit Cisplatin signifikant höher als mit Cetuximab (89,4 %; Hazard Ratio, HR: 4,99; 95%-Konfidenzintervall, 95%-KI: 1,70–14,67; $p = 0,001$). Die 2-Jahres-Rezidivraten zeigten mit 16,1 % im Cetuximab- gegenüber 6,0 % im Cisplatin-Arm ebenfalls einen klaren Vorteil für die Chemotherapiekombination (HR: 3,39; 95%-KI: 1,61–7,19; $p = 0,0007$). Die Zahl der Nebenwirkungen war in beiden Armen vergleichbar, auch die der akuten oder späten schweren Nebenwirkungen des Grads 3–5. Allerdings waren im Cisplatin-Arm schwere renale oder hämatologische Nebenwirkungen häufiger als im Cetuximab-Arm.

Direkte Vergleiche sind also wichtig – wie sich beim Oropharynxkarzinom zeigt. In seinem Kommentar betonte Dr. Branislav Bysticky, Direktor der Radioonkologie des Universitätskrankenhauses Trenčín in der Slowakei, dass diese für die Radiochemotherapie sprechenden Ergebnisse konsistent sind mit Zwischenergebnissen einer US-amerikanischen Studie (RTOG 1016, Radiation Therapy Oncology Group), die ebenfalls eine im Vergleich zu Cisplatin verringerte Wirksamkeit von Cetuximab zusätzlich zur Strahlentherapie zeigt [2]. Zu untersuchen sei noch, ob Patienten mit einer KRAS-Mutation möglicherweise doch eher von Cetuximab zusätzlich zur Bestrahlung profitieren könnten.

Immuntherapie bei fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren

Bei rezidivierten oder metastasierten Kopf-Hals-Tumoren wurde mit dem

Programmed-Death-1 (PD-1)-Inhibitor Pembrolizumab erstmals seit Jahren eine Verbesserung des OS unter Immuntherapie gegenüber dem Standard einer platinhaltigen Chemotherapie plus Cetuximab erreicht. In der Phase-III-Studie KEYNOTE-048 erhielten 882 Patienten, die bislang keine Chemotherapie erhalten hatten, zu gleichen Teilen randomisiert entweder

- eine Standardbehandlung mit 5-Fluorouracil und Cisplatin oder Carboplatin plus Cetuximab (Kontrolle),
- eine Monotherapie mit Pembrolizumab oder
- die Kombination von Pembrolizumab mit einer platinbasierten Chemotherapie.

Der Vergleich zwischen dem PD-1-Inhibitor allein und dem Standard zeigte bei Patienten mit starker Expression des PD-Liganden 1 (PD-L1) einen signifikanten Vorteil für Pembrolizumab: Das mediane OS lag hier bei 14,9 Monaten, unter Standardtherapie bei 10,7 Monaten (HR: 0,61; 95%-KI: 0,45–0,83; $p = 0,0007$) [3]. Auf Pembrolizumab sprachen weniger Patienten an (23,3 %) als auf eine Chemotherapie plus Cetuximab (36,1 %); das Ansprechen hielt aber deutlich länger an (20,9 vs. 4,5 Monate). Das progressionsfreie Überleben („progression-free survival“, PFS) unterschied sich zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant (HR: 0,99, 95%-KI: 0,75–1,29). Patienten mit weniger ausgeprägter PD-L1-Expression profitierten immer noch signifikant von der Immuntherapie. Für die Gesamtkohorte unabhängig vom PD-L1-Expressionsstatus fand sich aber nur eine Nichtunterlegenheit bei insgesamt günstigerem Nebenwirkungsprofil unter

Tab. 1 Ergebnisse zur Wirksamkeit von Atezolizumab (Ate) zusätzlich zu nab-Paclitaxel (P) beim tripelnegativen Mammakarzinom („triple-negative breast cancer“, TNBC) in der Studie IMpassion130. (Nach [4])

	Intention-to-treat-Population		PD-L1-positive Subpopulation ^a	
	Ate + nab-P (n = 451)	Plac + nab-P (n = 451)	Ate + nab-P (n = 185)	Plac + nab-P (n = 184)
<i>Koprimäre Endpunkte</i>				
Mittleres PFS (Monate), 95%-KI	7,2 5,6–7,5	5,5 5,3–5,6	7,5 6,7–9,2	5,0 3,8–5,6
PFS, HR, 95%-KI; p-Wert	0,80 0,69–0,92; p = 0,0025		0,62 0,49–0,78; p < 0,0001	
Mittleres OS ^a (Monate), 95%-KI	21,3 17,3–23,4	17,6 15,9–20,0	25,0 22,6–NE	15,5 13,1–19,4
OS ^a , HR, 95%-KI; p-Wert	0,84 0,69–1,02; p = 0,0840		0,62 0,45–0,86; p = 0,0035	
<i>Sekundäre Endpunkte</i>				
ORR, auswertbare Fälle, Anzahl n	450	449	185	183
ORR (%), 95%-KI	56 51–61	46 41–51	59 51–66	43 35–50
Differenz bei ORR (%), 95%-KI; p-Wert	10 3–17; p = 0,0021		16 6–27; p = 0,0016	
DOR, auswertbare Fälle, Anzahl n	252	206	109	78
Mittlere DOR (Monate), 95%-KI	7,4 6,9–9,0	5,6 5,5–6,9	8,5 7,3–9,7	5,5 3,7–7,1

Plac Placebo, OS „overall survival“, Gesamtüberleben nach erster Interimsanalyse, DOR „duration of response“, Dauer des Ansprechens, HR Hazard Ratio, NE „not estimated“, nicht bestimmbar, ORR „objective response rate“, objektive Ansprechrate, PD-L1 Programmed-Death-Ligand 1, PFS „progression-free survival“, progressionsfreies Überleben, 95%-KI 95%-Konfidenzintervall

^aPD-L1-Positivität wurde definiert als PD-L1-Expression auf tumorinfiltrierenden Immunzellen $\geq 1\%$ im VENTANA-SP142-IHC-Test

Pembrolizumab. Allerdings waren hier immunvermittelte Nebenwirkungen wie Hypothyreose, Pneumonitis und Hyperthyreose häufiger.

Kombiniert mit platinbasierter Chemotherapie verlängerte Pembrolizumab das mediane OS gegenüber der Standardtherapie um 2,3 Monate (13,0 vs. 10,7 Monate; HR: 0,77; 95%-KI: 0,63–0,93; p = 0,0034). Die Ansprechraten waren in diesem Fall vergleichbar (35,6 vs. 36,3%), und auch das PFS unterschied sich in beiden Gruppen nicht. Die Rate an höhergradigen und tödlichen Nebenwirkungen (Grad 3–5) lagen mit 71 bzw. 69% vergleichbar hoch. Ob auch bei Kombination des PD-1-Antikörpers mit Chemotherapie die PD-L1-Expression für den Therapieerfolg von Bedeutung ist, wird derzeit noch untersucht.

PD-L1-Inhibitor bei tripel-negativem Mammakarzinom

Auch beim tripelnegativen Mammakarzinom wurde ein längeres Überleben unter Therapie mit einem PD-L1-Inhibitor nachgewiesen. Wie bei fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren hatte es auch beim metastasierten oder inoperablen lokal fortgeschrittenen tripelnegativen Mammakarzinom („triple-negative breast cancer“, TNBC) lange keinen wirklichen Fortschritt für die Patienten gegeben. Das scheint sich jetzt nach der IMpassion-130-Studie mit dem PD-L1-Inhibitor Atezolizumab zu ändern. In der Studie erhielten insgesamt 902 Patientinnen randomisiert in Kombination mit nab-Paclitaxel entweder Atezolizumab oder Placebo.

Die Therapie mit Atezolizumab resultierte in einem medianen PFS von 7,2 Monaten, im Kontrollarm von 5,5 Monaten

(Tab. 1; [4]). Die auf ein Jahr bezogene PFS-Rate lag im Atezolizumab-Arm bei 24%, im Kontrollarm bei 18% (HR: 0,80; 95%-KI: 0,69–0,92; p = 0,0025). In der PD-L1-positiven Subgruppe war der Vorteil noch ausgeprägter mit einer Einjahres-PFS-Rate von 29 vs. 16% und einer HR von 0,62 (95%-KI: 0,49–0,78; p < 0,0001).

Das OS zeigt nach einer ersten Interimsanalyse einen klaren Vorteil für Atezolizumab plus nab-Paclitaxel in der PD-L1-positiven Patientenkohorte (2-Jahres-OS-Rate 54 vs. 37% im Placeboarm; HR: 0,62; 95%-KI: 0,45–0,86), während die Patienten ohne PD-L1-Expression hinsichtlich des OS bislang nicht von der Checkpointblockade zu profitieren scheinen.

Das Nebenwirkungsprofil war in beiden Studienarmen vergleichbar und entsprach überwiegend dem der Chemotherapie mit nab-Paclitaxel, erklärte Peter Schmid, Klinikdirektor des Londoner Brustkrebszentrums St. Bartholomew (England), bei der Präsentation der Daten. Nur periphere Neuropathien waren geringfügig häufiger (Grad 3/4: 6 vs. 3%). Aufgrund des klaren klinischen Nutzens einer relevanten Überlebensverlängerung ohne zusätzliche Toxizität schlägt er Atezolizumab plus nab-Paclitaxel als neuen Standard für die Therapie von Patienten mit inoperablen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten TNBC vor.

Überlebensvorteil unter Palbociclib

Verschiedene cyclinabhängige Kinase(CDK)-4/6-Inhibitoren haben in ähnlichem Ausmaß die Wirksamkeit der antihormonellen Therapie beim fortgeschrittenen Mammakarzinom mit Hormonempfindlichkeit (Hormonrezeptorpositiv, HR+) und ohne Überexpression des humanen epidermalen Wachstumsfaktorrezeptors 2 (HER2-negativ, HER2-) gesteigert. Bislang gab es allerdings nur günstige Ergebnisse zum progressionsfreien Überleben, nicht zum Gesamtüberleben. In der aktuellen Analyse der Phase-III-Studie PALOMA 3 mit 521 Patienten mit Rezidiv eines HR+ HER2- Mammakarzinoms nach

endokriner Therapie wurde nun erstmals auch ein OS-Vorteil nachgewiesen: Bei Therapie mit Palbociclib zusätzlich zu Fulvestrant lag das mediane OS nach einer Beobachtungszeit von median 44,8 Monaten bei 34,9 Monaten, bei Gabe von Placebo plus Fulvestrant bei 28,0 Monaten ($p=0,043$) [5]. Damit hat sich der zunächst gezeigte Gewinn an PFS in der Studie auch in einen OS-Gewinn übersetzt. Der CDK4/6-Inhibitor interferierte nicht mit der Wirksamkeit der folgenden Therapien nach einem weiteren Progress, betonte Massimo Cristofanilli vom Comprehensive Cancer Center of Northwestern University in Chicago (USA) bei der Vorstellung der Studiendaten.

PI3K-gerichtete Therapie beim Rezidiv

Bei 40 % der metastasierten HR+ HER2-Mammakarzinome besteht eine aktivierende Mutation im *PIK3CA*-Gen, das für die α -Untereinheit der Phosphatidylinositol-3-Kinase (PI3K) kodiert. Deshalb ist die Hemmung dieser Kinase ein interessantes Therapieziel bei einem Rezidiv nach antihormoneller Therapie mit oder ohne CDK4/6-Inhibitor. Bisherige Versuche mit unspezifischen PI3K-Hemmern führten noch nicht zu dem gewünschten Erfolg. Mit Alpelisib, das die α -Untereinheit von PI3K selektiv hemmt, scheint es jetzt einen Durchbruch zu geben. In der SOLAR-1-Studie verbesserte die Kombination von Alpelisib und Fulvestrant das PFS bei Männern und postmenopausalen Frauen mit fortgeschrittenem HR+ HER2-Mammakarzinom mit Rezidiv nach einer endokrinen Therapie bei Vorliegen der *PI3K*-Mutation. Das PFS lag in der Alpelisib-Fulvestrant-Gruppe bei 11 Monaten, in der Placebo-Fulvestrant-Gruppe bei 5,7 Monaten [6]. In der konfirmativen Kohorte mit Patienten ohne die Mutation fand sich kein Effekt. Hauptnebenwirkungen der Therapie mit dem selektiven PI3K-Inhibitor waren Hyperglykämien (63 % Grad 3 und 4) und Hautausschläge.

Brustkrebs beim Mann

Dass für die SOLAR-1-Studie auch Männer mit einem hormonsensitiven HER2-negativen Mammakarzinom rekrutiert wurden, ist bislang noch eine Ausnahme. Auf dem ESMO 2018 wurden aber mehrere Studien präsentiert, die der mangelnden Evidenz bei der Therapie der Brustkrebs des Mannes erste Daten entgegensetzen.

Aus einer nationalen Datenbank zum neu diagnostizierten metastasierten Mammakarzinom von 18 onkologischen Spitzenzentren in Frankreich selektierten die Autoren 149 Männer (0,89 % von insgesamt 16.701 erfassten Patienten), um retrospektiv Charakteristika und Therapie mit denen der weiblichen Patienten zu vergleichen. Das mittlere Alter der Männer bei Diagnose war mit 68,1 Jahren etwas höher als das der betroffenen Frauen (im Mittel 60,6 Jahre; $p < 0,0001$) [7]. Mehr als drei Viertel der Männer (105/149; 78,4 %) wiesen ein HR+ HER2-Mammakarzinom auf – ein etwas höherer Anteil als bei Frauen (65,6 %; $p=0,0019$). Die Therapie der männlichen Patienten entsprach weitgehend der bei Frauen: Von 105 Patienten erhielten 45 (42,9 %) in erster Linie eine antihormonelle Therapie, v. a. mit Tamoxifen oder Aromatasehemmern plus Analoga des Gonadotropin-freisetzungshormons (Gonadotropin-Releasing-Hormon, GnRH). Das mediane PFS lag mit 9,8 Monaten in einem ähnlichen Bereich wie das von einer Gruppe in demografischen und Krankheitscharakteristika vergleichbaren Frauen (13,0 Monate; $p=0,8$). Einer von 4 Männern mit HR+ HER2-Mammakarzinom erhielt bereits in erster Linie eine Chemotherapie, auch hier mit einem ähnlichen PFS wie bei vergleichbaren Frauen, bei denen dies eingesetzt wurde (6,9 vs. 6,3 Monate, HR: 1,24; 95%-KI: 0,69–2,23). Das OS in der Gesamtkohorte der Männer war ähnlich wie bei den Frauen (41,8 vs. 34,9 Monate; $p=0,745$). Im nächsten Schritt soll nun auch die *BRCA*-Mutationsinzidenz bei den männlichen Patienten berücksichtigt werden.

Auch aus Deutschland kam ein Beitrag zur Therapie männlicher Brustkrebspatienten. In der prospektiven Male-

GBG54-Studie erhielten 55 Männer mit HR+ HER2-Mammakarzinom randomisiert entweder Tamoxifen allein, ein GnRH-Analogon plus Tamoxifen oder den Aromatasehemmer Exemestan [8]. Unter der Therapie mit GnRH-Analoga plus Tamoxifen oder Exemestan plus GnRH-Analogon sanken die Östradiolspiegel innerhalb von 3 Monaten steil ab mit einer Reduktion von 85 bzw. 73 %, während unter alleiniger Tamoxifeneinnahme die Spiegel um 67 % anstiegen. Der Östradiolanstieg bei Tamoxifentherapie ist auch bei Frauen bekannt, allerdings nicht ganz so ausgeprägt.

Alle Therapien wurden gut vertragen, es zeigte sich aber bei der Therapie mit GnRH-Analoga und Exemestan eine deutliche Einschränkung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der erektilen Funktion, während unter Tamoxifen kaum Lebensqualitätseinbußen mitgeteilt wurden.

Aus der Phase-III-Studie CompLEElement-1 berichtete Claudio Zamagni vom Krankenhaus Sant'Orsola-Malpighi in Bologna (Italien) über Sicherheitsdaten zum CDK4/6-Hemmer Ribociclib kombiniert mit dem Aromatasehemmer Letrozol und dem GnRH-Analogon Goserelin zur Therapie beim fortgeschrittenen HR-positiven HER2-negativen Brustkrebs [9]. Er geht nach diesen ersten Sicherheitsdaten davon aus, dass die Tolerabilität und Toxizität von Ribociclib als Ergänzung zur antihormonellen Therapie bei Männern vergleichbar gut ist wie bei Frauen. Die häufigsten Nebenwirkungen der antihormonellen Therapie von 20 Männern waren Hitzewallungen ($n=6$; 30,0 %), Neutropenien ($n=4$; 20,0 %) und Obstipation ($n=4$; 20,0 %). Eine Toxizität vom Grad 3 und mehr erreichten Neutropenien bei 4 Patienten (20 %), Alaninaminotransferaseerhöhungen bei 2 Patienten (10 %) und die Aminotransferaseerhöhung bei einem Patienten (5 %). Bei 3 Männern entwickelte sich eine QT-Zeit-Verlängerung, die aber einen Grad 2 nicht überschritt. Eine Dosisreduktion oder Therapieunterbrechung war bei einem Drittel der Männer notwendig, 2 brachen die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen ganz ab.

Immuntherapie bei HIV-Infektion?

Einem besonders heiklen Problem ging das französische Netzwerk Cancer VIH („virus de l'immunodéficience humaine“) nach: Sie prüften, ob eine Anti-PD-1-Therapie auch bei Patienten mit einer Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV) möglich ist [10]. Alle 2 Monate treffen sich beteiligte Experten verschiedener Disziplinen, um die Therapie von Krebserkrankungen von Patienten mit HIV zu diskutieren. Seit Mai 2014 wurden 470 Patienten in dem Tumorboard vorgestellt. Eine Immuntherapie mit dem Anti-PD-1-Antikörper Nivolumab erhielten 20 von ihnen, 19 (95%) wegen eines metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms („Non-small cell lung cancer“, NSCLC) und ein Patient (5%) wegen eines metastasierten Melanoms. Nach einem medianen Beobachtungszeitraum von 10,8 Monaten war nur bei einem Patienten ein Anstieg der Viruslast und ein Abfall der CD4-Lymphozyten aufgetreten, nachdem er

die antivirale Therapie unterbrochen hatte. Toxizitäten mit Todesfolge gab es nicht, auch keine immunabhängigen Nebenwirkungen. Von 17 Patienten mit Angaben zum Ansprechen wiesen 4 ein partielles Ansprechen auf die Therapie auf, bei 2 Patienten hatte sich die Erkrankung stabilisiert und bei 11 war es zum Progress gekommen. Die Autoren betonen, dass eine Immuntherapie bei Patienten mit HIV grundsätzlich möglich ist, dass die antiretrovirale Therapie aber nicht unterbrochen werden sollte. Die Patienten sollten ihrer Ansicht nach dringend in klinische Studien einbezogen werden, um Toleranz und Wirksamkeit einer Immuntherapie in dieser Situation besser beurteilen zu können.

Korrespondenzadresse

Friederike Klein

Wissenschaftliche Fachkommunikation
Landwehrstr. 31, 80336 München, Deutschland
klein.friederike@mnet-online.de

Interessenkonflikt. F. Klein gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Mehanna H et al (2018) Abstract LBA9_PR.43. 43rd ESMO Congress, München, 19.–23.10.
2. Trotti A et al (2018) Abstract LBA4. 60th ASTRO Annual Meeting 2018, San Antonio, 21.–24.10.
3. Burtness B et al (2018) Abstract LBA8_PR. 43rd ESMO Congress, München, 19.–23.10.
4. Schmid P et al (2018) Abstract LBA1_PR. 43rd ESMO Congress, München, 19.–23.10.
5. Cristofanilli M et al (2018) Abstract LBA2_PR. 43rd ESMO Congress, München, 19.–23.10.
6. Fabrice A et al (2018) Abstract LBA3_PR. 43rd ESMO Congress, München, 19.–23.10.
7. Sirieix J et al (2018) Abstract 294PD_PR. 43rd ESMO Congress, München, 19.–23.10.
8. Reinisch M et al (2018) Abstract 273PD_PR. 43rd ESMO Congress, München, 19.–23.10.
9. Zamagni C et al (2018) Abstract 293PD_PR. 43rd ESMO Congress, München, 19.–23.10.
10. Gibert A et al (2018) Abstract 1213P_PR. 43rd ESMO Congress, München, 19.–23.10.

Hier steht eine Anzeige.