



Pembrolizumab ist effektiver und besser verträglich als Methotrexat, Docetaxel oder Cetuximab bei rezidivierten oder metastasierten HNO-Karzinomen (KEYNOTE-040)

R. M. Hermann¹ · H. Christiansen²

Online publiziert: 27. Juni 2019
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2019

Hintergrund und Fragestellung Standardbehandlung rezidivierender oder metastasierter Plattenepithelkarzinome der Kopf-Hals-Region (HNSCC, „head and neck squamous cell carcinoma“) ist eine 5-FU- und platinhaltige Kombinationstherapie mit Cetuximab, einem Antikörper gegen den EGFR („epidermal growth factor receptor“). Dieses Regimen (EXTREME) führt zu einer signifikanten Verlängerung des Gesamtüberlebens (von 7,4 Monaten auf 10,1 Monate) und des progressionsfreien Überlebens von 3,3 Monaten auf 5,6 Monate im Vergleich zu derselben Chemotherapie ohne Cetuximab [1]. Bei Progress nach einer solchen Behandlung können entweder Monochemotherapien (Taxane oder Methotrexat) oder aber ein Immun-Checkpoint-Inhibitor gegeben werden. Durch die Inhibition des PD-1-Rezeptors („programmed death receptor 1“) mit dem monoklonalen Antikörper Pembrolizumab soll eine gegen den Tumor gerichtete Immunantwort ausgelöst werden. In Phase-Ib- und Phase-II-Studien wurde ein Ansprechen von 16–18 % in diesen Patientenkollektiven beschrieben [2].

In Kenntnis dieser Daten wurde die internationale Phase-III-Studie KEYNOTE-040 entwickelt, um die Effektivität und Verträglichkeit von Pembrolizumab im Vergleich zu Methotrexat, Docetaxel oder Cetuximab bei Patienten mit platinrefraktären rezidivierten oder metastasierten HNSCC zu prüfen.

Originalpublikation Cohen EEW, Soulières D, Le Tourneau C et al (2019) Pembrolizumab versus methotrexate, docetaxel, or cetuximab for recurrent or metastatic head-and-neck squamous cell carcinoma (KEYNOTE-040): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 393:156–67

✉ Prof. Dr. med. R. M. Hermann
hermann@strahlentherapie-westerstede.com

- ¹ Zentrum für Strahlentherapie und Radioonkologie, Mozartstr. 30, 26655 Westerstede, Deutschland
- ² Klinik für Strahlentherapie und Spezielle Onkologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland

Patienten und Methode Einschlusskriterien waren Patienten mit HNSCC, die lokalen Therapien nicht mehr zugänglich waren und die während oder nach einer platinhaltigen Kombinationstherapie wegen Rezidiv und/oder Metastasen progredient wurden oder ein Rezidiv/Progress nach 3 Monaten nach multimodaler, platinhaltiger Therapie bei einer lokal fortgeschrittenen Erkrankung entwickelt hatten. Der Allgemeinzustand musste im ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) Performance Status 0 oder 1 erreichen. Ausschlusskriterium war eine vorherige Immun-Checkpoint-Behandlung.

Bei Oropharynxkarzinomen musste der HPV-Status (über p16-Analyse) bekannt sein. Der PD-L1 („programmed cell death ligand 1“-Expressionsstatus wurde zentral in formalinfixierten Tumorproben über die membranöse PD-L1-Anfärbung bestimmt (PD-L1 IHC 22C3 pharmDx assay). Die Expression wurde kategorisiert sowohl in einem „PD-L1 tumour proportion score“ (Prozentsatz der PD-L1 angefarbten Tumorzellen) und in einem „PD-L1 combined positive score“ (Prozentsatz aller PD-L1 positiven Zellen [Tumorzellen, Lymphozyten und Makrophagen] zu allen Zellen im Schnitt).

Randomisiert wurde 1:1 zwischen Pembrolizumab (200 mg alle 3 Wochen, maximal 32 Zyklen) und einer Standard-Mono-Chemotherapie („Standard“) nach Maßgabe des behandelnden Arztes (Methotrexat 40–60 mg/m² wöchentlich oder Docetaxel 75 mg/m² alle 3 Wochen oder Cetuximab 250 mg/m² wöchentlich). Die Therapie wurde fortgesetzt bis zum Progress, nichtakzeptabler Toxizität oder Ablehnung der Weiterführung durch Patient oder Arzt.

Um eine gleichmäßige Aufteilung der Risikofaktoren zwischen den Studienarmen zu gewährleisten, wurde nach ECOG-Status (0 vs. 1), p16-Expression bei Oropharynxkarzinomen (negativ vs. positiv) und „PD-L1 tumour proportion score“ (≥50 % vs. <50 %) stratifiziert. Das Restaging erfolgte nach 2 Monaten, im ersten Jahr dann alle 6 Wochen, danach alle 9 Wochen. Bei Progress unter der Therapie wurde individuell über das weitere Vorgehen entschieden, ein

Tab. 1 Subgruppenanalysen in Hinblick auf die PD-L1-Expression im gesamten Präparat (Tumorzellen und Immunzellen: „PD-L1 combined positive score“) und in den Tumorzellen („PD-L1 tumour proportion score“), als Endpunkt wird das mediane Gesamtüberleben in Monaten, in Klammern werden die 95 % Konfidenzintervalle angegeben

	Standard	Pembrolizumab	Bewertung
PD-L1 combined positive score mind. 1	7,1 (5,7–8,3)	8,7 (6,9–11,4)	Sig. Steigerung
PD-L1 combined positive score < 1	7,0 (5,1–9,0)	6,3 (3,9–8,9)	Kein zusätzlicher Effekt
PD-L1 tumour proportion score mind. 50 %	6,6 (4,8–9,2)	11,6 (8,3–19,5)	Sig. Steigerung
PD-L1 tumour proportion score < 50 %	7,1 (5,7–8,1)	6,5 (5,6–8,8)	Kein zusätzlicher Effekt

Crossover zwischen den Studienarmen war nicht Teil des Protokolls.

Primärer Endpunkt der Studie war das Gesamtüberleben (OS), sekundärer Endpunkt das Gesamtüberleben in den Kollektiven mit einem „PD-L1 combined positive score von mindestens 1“, und im Gesamtkollektiv Sicherheit, progressionsfreies Überleben (PFS, durch ein zentrales, verblindetes radiologisches Review) und Dauer des Ansprechens (definiert als komplette und partielle Remission). Weitere Endpunkte waren das Gesamt- und das progressionsfreie Überleben und das objektive Ansprechen bei den Patienten mit einem „PD-L1 tumour proportion score“ von mindestens 50 %.

Ergebnisse Zwischen 2014 und 2016 wurden 495 Patienten in 20 Ländern randomisiert, 60 % davon in Europa. Im Median waren die Patienten 60 Jahre alt, >80 % männlich. Fast 30 % waren in einem exzellenten Allgemeinzustand, die anderen hatten einen Performance-Status ECOG 1. Mehr als 90 % litten an einer Erkrankung im Stadium IV. Nur 25 % der Oropharynxkarzinome waren EBV-assoziiert, fast zwei Drittel der Patienten hatten eine Raucheranamnese. Ein „PD-L1 tumour proportion score“ von mindestens 50 % fand sich bei 25 % der Patienten, ein „PD-L1 combined positive score“ von mindestens 1 bei fast 80 % der Patienten.

Nur 15 % der Patienten waren vorher in kurativer Absicht behandelt worden, fast 70 % hatten eine palliative First-line-Systemtherapie erhalten, 27 % auch eine Second-line-Therapie; 57 % hatten vorher Cetuximab bekommen. Das mediane OS betrug 8,4 Monate für Pembrolizumab (95 % CI 6,4–9,4) vs. 6,9 Monate (5,9–8,0). Die Überlebensrate nach 1 Jahr wurde durch Pembrolizumab von 26,5 % auf 37 % gesteigert.

Die Hazard-Ratio (HR) hinsichtlich Tod unter Pembrolizumab vs. Standard betrug 0,80 (95 % Konfidenzintervall [KI] 0,65–0,98; $p=0,0161$). Damit wurde das bei der Studienplanung angestrebte Effektivitätskriterium verfehlt (HR 0,7 oder besser im Gesamtkollektiv).

Aus dem mit Pembrolizumab behandelten Kollektiv zeigten 14,6 % (95 % KI 10,4–19,6) ein radiologisches Ansprechen im Vergleich zu 10,1 % (6,6–14,5) unter Standard (n. s.). Mehr Patienten mit einem „PD-L1 tumour proportion score“ von mindestens 50 % sprachen auf Pembrolizumab

an als mit einem niedrigeren Score (26,6 vs. 10,4 %), ein ähnliches Ergebnis fand sich in Abhängigkeit vom „PD-L1 combined positive score“ von mindestens 1 (17,3 % vs. 4 %). In der Standardgruppe zeigte sich keine Korrelation zwischen Ansprechen und den PD-L1-Scores.

Die mediane Zeit bis zum Ansprechen unter Pembrolizumab war mit 4,5 Monaten zwar länger als 2,2 Monate unter Standard, allerdings zeigte sich die mediane Dauer des Ansprechens unter Pembrolizumab deutlich länger bzw. nachhaltiger (18,4 Monate [5,8–18,4] vs. 5,0 Monate [3,6–18,8]). Das mediane PFS hingegen unterschied sich nicht zwischen Pembrolizumab mit 2,1 Monaten (2,1–2,3), verglichen mit dem Standard (2,3 Monate, 2,1–2,8). Allerdings zeigten Patienten mit einem „PD-L1 tumour proportion score“ von mindestens 50 % ein ca. 20 % höheres PFS unter Pembrolizumab als unter Standard nach 1 Jahr.

Therapiebedingte Nebenwirkungen traten bei 63 % der Patienten unter Pembrolizumab und bei 84 % unter Standard auf (dabei 13 % vs. 36 % Grad 3–5) und führten aber nur bei 6 % vs. 5 % zu einem Therapieabbruch. Häufigste Nebenwirkung unter Pembrolizumab waren gastrointestinale Nebenwirkungen (20 %) und Hypothyreosen (13 %), unter Standard gastrointestinale Nebenwirkungen (38 %), Blutbildveränderungen (20 %) und Fatigue (18 %). Vier therapieassoziierte Todesfälle (2 %) wurden unter Pembrolizumab dokumentiert, u. a. ein Stevens-Johnson-Syndrom, verglichen zu 1 % unter Standard.

Schlussfolgerung der Autoren Pembrolizumab führt bei Patienten mit platinrefraktären Rezidiven/Metastasen eines HNSCC zu einer Verbesserung des OS im Vergleich zur Standardbehandlung, insbesondere bei PD-L1-Expression des Tumors und der umgebenden Gewebe. Dabei zeichnet es sich durch ein günstiges Toxizitätsprofil aus. Zukünftige Studien sollten es als Monotherapie oder als Teil eines multimodalen Vorgehens in früheren Erkrankungsstadien evaluieren.

Kommentar

Der erste Beweis für die Wirksamkeit der Immun-Checkpoint-Blockade (als „anti-programmed death 1“ [PD-1] mo-

noklonaler Antikörper, Anti-PD-1) bei platinrefraktären Rezidiven/Metastasen bei HNSCC wurde bereits 2016 für Nivolumab publiziert (Check Mate 141; [3]). In dieser Studie wurde ein ähnliches Patientenkollektiv zwischen Nivolumab und Standardtherapie randomisiert. Mit Keynote-040 zieht jetzt Pembrolizumab für diese Indikation nach. In KEYNOTE-040 verbesserte Pembrolizumab das OS im gesamten Kollektiv und zeichnete sich durch ein günstigeres Nebenwirkungsprofil mit deutlich weniger Nebenwirkungen der Grade 3–5 als im Standardarm aus. Zudem zeigte sich, dass das Ansprechen auf den Immun-Checkpoint-Inhibitor zwar erst später auftritt als bei der Standardbehandlung, dieses dann aber – wie auch in anderen Kollektiven gezeigt – im Krankheitsverlauf deutlich länger anhält (mediane Dauer über 18 Monate).

Die Standardbehandlung in Check Mate 141 bestand aus denselben Therapieoptionen wie in KEYNOTE-040, wenn auch teilweise in anderer Dosierung. Sowohl Pembrolizumab als auch Nivolumab führten zu einem 1-Jahres-OS von 37 % bzw. 36 %, und dies ohne Einfluss auf das PFS in beiden Studien. Die Kontrollgruppe in Check Mate 141 hatte ein 1-Jahres-OS von lediglich 16,6 % im Vergleich zu 26,5 % in KEYNOTE. Die Ursache für das bessere OS in KEYNOTE könnte in einem Wechsel von 13 % der Patienten nach Abbruch der Standardtherapie auf einen Checkpoint-Inhibitor liegen, oder den unterschiedlichen Einschlusskriterien in beiden Studien.

Auch das radiologische Ansprechen war in beiden Studien vergleichbar: Unter Nivolumab zeigten 13,3 % eine vollständige oder partielle Remission im Vergleich zu 14,6 % unter Pembrolizumab.

Insbesondere profitierten die Patienten mit erhöhter PD-L1-Expression im Tumor und den umliegenden Zellen von der Immuncheckpoint-Blockade (s. Tab. 1). Auch in Check Mate 141 war die PD-L1-Expression der Tumorzellen mit der Effektivität der Immuncheckpoint-Blockade korreliert: Bei einer Expression von mindestens 1 % betrug die HR für Tod 0,55 (95 % KI 0,36–0,83) zugunsten für Nivolumab, hingegen 0,89 (0,54–1,45) für eine Expression <1 %. Dennoch ist für die Indikationsstellung zur Behandlung in der Zweitlinie eine PD-L1-Färbung der Präparate nicht notwendig. Zwar profitieren die PD-L1 exprimierenden Tumoren besonders, doch laufen die nichtexprimierenden Tumoren zumindest nicht schlechter im Vergleich zur Standardbehandlung, profitieren aber von der reduzierten Toxizität der Checkpoint-Blockade.

In beiden Studien fiel die mit der spezifischen Checkpoint-Blockade assoziierte Toxizität gering aus: Unter Pembrolizumab wurde nur bei 2 Patienten (0,8 %) eine Hepatitis dokumentiert, bei 3,3 % eine Pneumonitis (davon 0,8 % Grad 3/4). Bei ca. 15 % wurden Veränderungen der Schilddrüsenfunktion (überwiegend Hypothyreose) nachgewiesen. Die Hepatitisrate unter Nivolumab betrug 2,1 %

(Grad 3/4 0,8 %), die Pneumonitisrate 2,1 % (Grad 3/4 0,8 %), bei <5 % zeigten sich Veränderungen der Schilddrüsenfunktion.

Mittlerweile sind als Zweitlinientherapie Nivolumab und Pembrolizumab durch die FDA zur Therapie platinrefraktärer Rezidive oder Metastasen des HNSCC in den USA zugelassen. Zwar gibt es keine Daten über den direkten Vergleich beider Antikörper miteinander. Generell wird aber eine ähnliche Effektivität und Verträglichkeit angenommen.

Der aktuelle Standard der First-line-Therapie metastasierter oder rezidivierender HNSCC ist das EXTREME-Schema [1]. Derzeit laufen verschiedene Studien, um den Stellenwert der Checkpoint-Inhibition auch in dieser früheren Therapielinie zu untersuchen. So randomisierte KEYNOTE-048 Patienten bei rezidivierten oder metastasierten HNSCC zwischen Pembrolizumab vs. Pembrolizumab+Platin +5-FU vs. EXTREME [4]. Check Mate 651 hingegen untersucht Nivolumab zusammen mit dem gegen CTLA-4 (Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4) gerichteten Antikörper Ipilimumab vs. EXTREME in einem ähnlichen Kollektiv [5]. Ein vergleichbarer Ansatz wird in EAGLE getestet mit dem PD-L1-Antikörper Durvalumab vs. Durvalumab + einem anderen CTLA-4-Antikörper (Tremelimumab) vs. EXTREME [6]. Es ist zu erwarten, dass diese 3 Studien den Einzug der Checkpoint-Inhibitor in die Erstlinien-Therapie der metastasierten oder rezidivierten HNSCC begründen werden.

Der nächste logische Schritt wäre die Integration dieser Substanzklasse in die kurative Primärtherapie lokoregionär fortgeschrittener HNSCC. Phase-I-Studien haben bereits die Machbarkeit und Verträglichkeit der Integration von Nivolumab in eine platinbasierte Radiochemotherapie belegt (RTOG 3504; [7]). Derzeit laufen mehrere Phase-III-Studien mit ganz verschiedenen Antikörpern. So untersucht KEYNOTE-412 den Stellenwert von Pembrolizumab im Rahmen einer platinbasierten kurativen Radiochemotherapie [8]. Nivolumab wird zusätzlich gegen Cetuximab im Rahmen einer kurativ intendierten Radio(chemo)therapie getestet (BMS 9TM; [9]). Die Ergebnisse sind noch nicht absehbar, doch besteht die begründete Hoffnung, in diesem hochdynamischen Feld zeitnah weitere Therapieoptionen mit dem Ziel der Prognoseverbesserung in die Hand zu bekommen.

Fazit

- Pembrolizumab führt bei Patienten mit platinrefraktären Rezidiven bzw. Metastasen eines HNSCC zu einer Verbesserung des OS, verglichen mit der bisherigen Standardbehandlung, insbesondere bei PD-L1-Expression des Tumors und der umgebenden Gewebe.

- Auch Patienten ohne erhöhte PD-L1-Expression profitieren von Pembrolizumab: Ihre Prognose ist nicht schlechter als nach Standardtherapie bei besserer Verträglichkeit des PD-1-Rezeptor-Antikörpers.
- Damit ist nach Nivolumab Pembrolizumab der zweite Antikörper, für den das Wirkprinzip der Immun-Checkpoint-Blockade für Patienten mit HNSCC belegt wurde. Konsequenterweise hat ihn deshalb das FDA der USA als Zweitlinie für das rezidierte/metastasierte HNSCC zugelassen.
- In der nächsten Zeit wird der Stellenwert die Immun-Checkpoint-Blockade auch in früheren Therapielinien definiert werden müssen.

*Robert Michael Hermann, Westerstede
Hans Christiansen, Hannover*

Interessenkonflikt R.M. Hermann und H. Christiansen geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F et al (2008) Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med* 359:1116–1127
2. Mehra R, Seiwert TY, Gupta S et al (2018) 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
3. Ferris RL, Blumenschein G Jr, Fayette J et al (2016) Nivolumab for recurrent squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 375:1856–1867
4. Merck Sharp, Dohme Corp (2019) A study of pembrolizumab (MK-3475) for first line treatment of recurrent or metastatic squamous cell cancer of the head and neck (MK-3475-048/KEYNOTE-048). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02358031>. Zugegriffen: 25.06.2019
5. Bristol-Myers Squibb (2019) Study of nivolumab in combination with ipilimumab compared to the standard of care (extreme study regimen) as first line treatment in patients with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (CheckMate 651). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02741570>. Zugegriffen: 25.06.2019
6. AstraZeneca (2019) Study of MEDI4736 monotherapy and in combination with tremelimumab versus standard of care therapy in patients with head and neck cancer (EAGLE). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02369874>
7. Gillison ML et al (2017) A randomized phase II study of chemoradiation (CRT) +/- nivolumab (Nivo) with sequential safety evaluations of Nivo +/- lirilumab (Liri) or ipilimumab (Ipi) concomitant with (C) RT in intermediate (IR) and high-risk (HR) head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) (RTOG 3504, NCT02764593). *J Clin Oncol*. https://doi.org/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.TPS6097
8. Merck Sharp, Dohme Corp. (2019) Study of pembrolizumab (MK-3475) or placebo with chemoradiation in participants with locally advanced head and neck squamous cell carcinoma (MK-3475-412/KEYNOTE-412). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03040999>. Zugegriffen: 25.06.2019
9. Bristol-Myers Squibb (2019) Nivolumab or nivolumab plus cisplatin, in combination with radiotherapy in patients with cisplatin-ineligible or eligible locally advanced squamous cell head and neck cancer. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03349710>. Zugegriffen: 25.06.2019



Lomustin und Temozolomid in Kombination mit Bestrahlung

Neue Option in der Erstlinientherapie bei Patienten mit Glioblastom mit methyliertem MGMT-Promotor

Clemens Seidel¹ · Rolf-Dieter Kortmann¹

Online publiziert: 26. Juni 2019
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2019

Hintergrund Effektivere Therapien für Glioblastome sind dringend erforderlich. Ergebnisse einer früheren nichtrandomisierten Phase-II-Studie legten nahe, dass bei neu diagnostiziertem Glioblastom mit methyliertem MGMT (O6-Methylguanin-DNA-Methyltransferase)-Promoter die Kombination aus Lomustin und Temozolomid zusammen mit Strahlentherapie gegenüber einer Therapie aus Temozolomid und Strahlentherapie allein überlegen ist. Mit der randomisierten Phase III CeTeG/NOA (Neuroonkologische Arbeitsgemeinschaft)-09 Studie wurde der Effekt einer Chemotherapie aus Lomustin und Temozolomid nunmehr weiter untersucht.

Patientengut und Methoden In der open-label, randomisierten Phase-III-Studie wurden Patienten aus 17 deutschen Universitätskliniken im Alter zwischen 18 und 70 Jahren, Karnofsky-Index >70% und Erstdiagnose eines Glioblastoms mit methyliertem MGMT-Promotor eingeschlossen. Die Patienten wurden mit einer prädefinierten SAS-generierten Randomisierungsliste 1:1 zu einer Standard-Radiochemotherapie mit Temozolomid (75 mg/m² pro Tag), konkomitant zu Radiotherapie (59–60 Gy), gefolgt von 6 Zyklen Temozolomid 150–200 mg/m² pro Tag an den ersten 5 von 28 Tagen, randomisiert, oder zu bis zu 6 Zy-

klen Lomustin (100 mg/m² an Tag 1) und Temozolomid (100–200 mg/m² pro Tag an Tag 2–6 eines 6-wöchigen Zyklus) zusammen mit Radiotherapie (59–60 Gy). Wegen der verschiedenen Behandlungsschemata waren Patienten und Behandler hinsichtlich des Therapiearms nicht verblindet. Der primäre Endpunkt war das Gesamtüberleben in der modifizierten Intention-to-treat-Population, die alle randomisierten Patienten, die ihre zugeordnete Chemotherapie begannen, umfasste. Der präspezifizierte Test für Gesamtüberleben war ein Log-rank-Test, stratifiziert nach Zentren und RPA-Klasse. Die Studie ist mit der Clinical Trial.gov Nummer NCT01149109 registriert.

Ergebnisse Zwischen 17. Juni 2011 und 08. April 2014 wurden 141 Patienten in beide Behandlungsarme randomisiert. Die modifizierte Intention-to-treat-Population umfasste 129 Patienten (63 im Temozolomid- und 66 im Lomustin-Temozolomid-Arm). Das mediane Überleben wurde von 31,4 Monaten (95% KI 27,7–47,1 Monate) im Standard Arm zu 48,1 Monaten (95% KI 32,6 – noch nicht erreicht) im Lomustin-Temozolomid-Arm verlängert (Hazard-Ratio [HR] 0,60, 95% KI 0,35–1,03; $p=0,0492$, Log-rank-Test). Auch in einer sekundären Analyse der gesamten Intention-to-treat-Population bestand ein signifikanter Unterschied des Gesamtüberlebens zwischen den beiden Gruppen ($n=141$, HR 0,60, 95% KI 0,35–1,03; $p=0,0432$, Log-rank-Test). Unerwünschte Ereignisse \geq Grad 3 wurden bei 32 (51%) von 63 Patienten der Temozolomid-Gruppe festgestellt und bei 39 von 66 Patienten (59%) der Lomustin-Temozolomid-Gruppe. Therapiebedingte Todesfälle traten nicht auf.

Schlussfolgerung der Autoren Die Ergebnisse legen nahe, dass die Lomustin-Temozolomid-Chemotherapie das Überleben von Patienten mit erstdiagnostiziertem Glioblastom mit methyliertem MGMT-Promotor verlängern könnte.

Originalpublikation Herrlinger U, Tzaridis T, Mack F, Steinbach JP, Schlegel U et al for the Neurooncology Working Group of the German Cancer Society (2019) Lomustine-temozolomide combination therapy versus standard temozolomide therapy in patients with newly diagnosed glioblastoma with methylated MGMT promoter (CeTeG/NOA-09): a randomised, open-label, phase III trial. *Lancet*. Feb 16; 393 (10172):678–688. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31791-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31791-4) (Epub 2019 Feb 14)

✉ Dr. med. Clemens Seidel
clemens.seidel@medizin.uni-leipzig.de

¹ Univ.-Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie, Stephanstraße 9a, 04103 Leipzig, Deutschland

Aufgrund der relativ kleinen Studie sollten die Ergebnisse allerdings mit Zurückhaltung interpretiert werden.

Kommentar

Seit 2005 stagniert die medikamentöse Therapie des Glioblastoms. Viele große Studien mit modernen und potenziell teuren Substanzen [1–4] konnten die hohen in sie gesetzten Erwartungen nicht erfüllen, und der Standard bleibt bis heute das Stupp-Schema aus Bestrahlung und Temozolomid [5]. Die kürzlich veröffentlichte CeTeG/NOA-09-Studie überrascht nun mit positiven Ergebnissen einer Kombination aus „guten, alten Bekannten“ (Lomustin=CCNU und Temozolomid) zusammen mit einer konventionell fraktionierten und dosierten Bestrahlung. In der prospektiven Phase-III-Studie wird der präspezifizierte primäre Endpunkt hinsichtlich eines verlängerten Gesamtüberlebens der modifizierten Intention-to-treat-Population erreicht. Im Arm der Kombinationstherapie wird ein deutlicher Überlebensvorteil von 17 Monaten (31,4 vs. 48,1 Monate) erzielt, also mehr als die onkologisch häufig „üblichen“, wenige Monate anhaltende Prognoseverbesserung.

Natürlich ist auch Vorsicht geboten, denn die Studie ist klein und wegen der verschiedenen Therapieschemata unverblindet und kann deshalb nichtbeschriebene Dysbalancen in sich tragen. Formal statistisch ist die Studie adäquat gepowert, da die Fallzahl dieser Investigator-initiierten Studie auf der Basis einer Phase-II-Studie (UKT-03; [6]) kalkuliert wurde. Die vorher geplante, nach Zentren und RPA stratifizierte Log-rank-Analyse wirkt auf den ersten Blick ungewohnt, erscheint zur Auswertung der Patientenzahl aber schlüssig. Zur besseren Absicherung der Studienergebnisse wären dennoch weitere Daten zur Wirksamkeit der Kombinationstherapie wünschenswert.

Hinsichtlich der Toxizität der Kombinationstherapie ist zu sagen, dass hämatologische Nebenwirkungen häufiger auftraten, engmaschige Blutbildkontrollen also essenziell sind. Diese sind zudem für das im Verlauf der Therapie einzuhaltende Dosisanpassungsschema Voraussetzung. Auch ZNS-Nebenwirkungen wurden im Kombinationsarm etwas öfter beobachtet. In diesem Zusammenhang erscheint bemerkenswert, dass das progressionsfreie Überleben im experimentellen Arm unter der Kombinationstherapie nicht signifikant verlängert wurde, also eine hohe Rate von Pseudoprogressionen bzw. therapiebedingten ZNS-Irritationen vorliegen könnte. Lebertoxizität oder Lungenfibrosen traten im Kombinationsarm nicht vermehrt auf.

Fazit

Die Kombination aus CCNU und Temozolomid ist eine neue Option für die Primärtherapie von Patienten mit Glioblastom. Entsprechend der Einschlusskriterien der Studie sollten nur Patienten mit dieser Therapie behandelt werden, deren Tumor einen methylierten MGMT-Promotor aufweist und die in gutem Allgemeinzustand sowie jünger als 70 Jahre sind. Die Chancen der Therapie erscheinen größer als die Risiken, sofern eine engmaschige hämatologische, klinische und bildmorphologische Kontrolle der Patienten gewährleistet ist und die Dosisanpassung der Medikamente studienkonform erfolgt. Patienten sollten beim Aufklärungsgespräch darauf hingewiesen werden, dass die Kombination aus beiden Substanzen formal einen sog. „off-label-use“ darstellt.

Clemens Seidel und Rolf-Dieter Kortmann, Leipzig

Interessenkonflikt C. Seidel und R.-D. Kortmann geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Chinot OL, Wick W, Mason W et al (2014) Bevacizumab plus radiotherapy-temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med* 370:709–722
2. Gilbert MR, Dignam JJ, Armstrong TS et al (2014) A randomized trial of bevacizumab for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med* 370:699–708
3. Stupp R, Hegi ME, Gorlia T, Erridge SC et al (2014) Cilengitide combined with standard treatment for patients with newly diagnosed glioblastoma with methylated MGMT promoter (CENTRIC EORTC 26071-22072 study): A multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 15(10):1100–1108. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70379-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70379-1)
4. Weller M, Butowski N, Tran DD, Recht LD et al (2017) Rindopimut with temozolomide for patients with newly diagnosed, EGFRvIII-expressing glioblastoma (ACT IV): a randomised, double-blind, international phase 3 trial. *Lancet Oncol* 18(10):1373–1385. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30517-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30517-X)
5. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ et al (2005) Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 352:987–996
6. Herrlinger U, Rieger J, Koch D et al (2006) Phase II trial of lomustine plus temozolomide chemotherapy in addition to radiotherapy in newly diagnosed glioblastoma: UKT-03. *J Clin Oncol* 24(27):4412–4417



Antioxidantien und Selen gehören nicht in einen Topf – Bewertung der Supplementierung während Chemo- oder Strahlentherapie bei Brustkrebs

Marc D. Piroth¹ · Ralph Mücke² · Oliver Micke³

Online publiziert: 1. Juli 2019
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2019

Ziel der Arbeit Abschätzung des Risikos einer Verringerung der Wirksamkeit einer Brustkrebstherapie durch Einnahme von Antioxidanzien bei postmenopausalen Frauen unter Chemotherapie und Strahlentherapie.

Patientinnen und Methoden Daten von 2223 postmenopausalen Brustkrebspatientinnen aus der populationsbasierten MARIE-Studie (Mamma Carcinoma Risk Factor Investigating Study, Details in [1]) wurden inkludiert. Die Patientinnen wurden befragt im Rahmen des Studieneinschlusses 2002–2005, danach erneut im Jahr 2009. Das Follow-up erstreckte sich bis 30.06.2015. Die Abschätzung der Hazard-Ratio (HR) und der korrespondierenden Konfidenzintervalle erfolgte mittels Cox-Regressionsanalyse.

Ergebnisse Eine Supplementierung erfolgte vor bzw. nach Diagnose bei 36% bzw. 45% der Frauen. Insgesamt 240 Todesfälle (134 brustkrebsbedingt) sowie 200 Brustkrebsrezidive wurden gesehen nach einem medianen Follow-up von 6 Jahren (ab Befragungszeitpunkt 2009).

In einem Subgruppenvergleich von 1542 Patientinnen, die keine *Antioxidanzien* während Chemo- und/oder Strahlentherapie eingenommen haben vs. 167 Patienten, die während der Therapie Antioxidanzien einnahmen zeigten sich

mehr Ereignisse zuungunsten der parallelen Antioxidanzien. Bezüglich der Gesamtmortalität, brustkrebspezifischer Mortalität und rezidivfreiem Überleben wurden 170 vs. 24, 94 vs. 16 und 252 vs. 39 Ereignisse gesehen. Nach Adjustierung multipler Covariaten bzgl. möglicher beeinflussender Faktoren (tumor- und patientenspezifische Faktoren) zeigte sich, dass die Einnahme von Antioxidanzien parallel zu einer Chemotherapie oder Strahlentherapie mit einer Verschlechterung der Gesamtmortalität (HR 1,64; $p=0,04$) und der Rezidivfreiheit (HR 1,84; $p=0,002$) assoziiert war. Hinsichtlich der brustkrebspezifischen Mortalität zeigte sich ebenfalls eine Verschlechterung (HR 1,8; $p=0,06$) für eine parallele Supplementierung mit Antioxidanzien, wenn gleich nicht signifikant.

Schlussfolgerung der Autoren Eine Supplementierung von Brustkrebspatientinnen mit antioxidativen Substanzen während einer Chemotherapie oder Strahlentherapie war assoziiert mit einer verschlechterten Prognose bei postmenopausalen Frauen. Eine *Overall*-Assoziation zwischen Supplementierung nach erhaltener Diagnose und Prognose bei postmenopausalen Brustkrebspatientinnen wurde nicht nachgewiesen. Während einer brustkrebspezifischen Therapie sollten Antioxidanzien daher potenziell mit Vorsicht verwendet werden.

Originalpublikation Jung AY, Cai X, Thoene K et al (2019) Antioxidant supplementation and breast cancer prognosis in postmenopausal women undergoing chemotherapy and radiation therapy. *Am J Clin Nutr*, Jan; 109(1): 69–78

✉ Prof. Dr. med. Marc D. Piroth
Marc.Piroth@helios-gesundheit.de

- ¹ Klinik für Strahlentherapie und Radio-Onkologie, Helios Universitätsklinikum Wuppertal, Universität Witten/Herdecke, Wuppertal, Deutschland
- ² Strahlentherapie RheinMainNahe, Bad Kreuznach, Deutschland
- ³ Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Franziskus Hospital Bielefeld, Bielefeld, Deutschland

Kommentar

Die Arbeit von Jung et al. [2] ist durchaus bedeutsam, da sie ein auch für die Radioonkologie immer relevanter werdendes Thema fokussiert, nämlich die zunehmende Nutzung von komplementären Maßnahmen, oft auch Eigennutzung durch Tumorpatienten ohne Wissen des behandelnden Arztes. Dies sind gerade in Deutschland in erster Linie Mikronährstoffe, wie Vitamine, Mineralien und Spurenelemente [3].

Es ist aber dennoch eine kritische Betrachtung der Studie von Jung et al. angebracht, die aus unserer Sicht die Aussagekraft deutlich relativiert.

In der Arbeit werden als „Antioxidanzien“ verschiedene Substanzen, wie Vitamin A, C, E, Zink, Selen, „pflanzliche Präparate“ und allgemein „Multivitamine“ subsummiert, die sich chemisch bzw. hinsichtlich der biologischen Wirkungsmechanismen im Organismus doch erheblich unterscheiden. Die o. g. Substanzen zu subsumieren und pauschal den „Antioxidanzien“ zuzurechnen, ist wissenschaftlich nicht haltbar und teilweise auch unrichtig, wie z. B. bei Zink und Selen. Eine entsprechende Empfehlung kann daher nicht abgeleitet werden.

Ein entscheidender Kritikpunkt in der Arbeit von Jung et al. ist diesbezüglich die nicht den aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen entsprechende Einordnung von Selen bei den Antioxidanzien. Selen ist ein essenzielles Spurenelement und selbst kein reines Antioxidans. Neben seiner antioxidativen Kapazität als Co-Faktor der Glutathionperoxidase und Thioredoxinreduktasen können Krebsprävention und Zytoprotektion auch durch eine selektive Aktivierung von Wildtyp p53 in gesunden Zellen mit konsekutivem Anstieg der DNA-Reparatur unterstützt werden. Ebenfalls ist Selen in der Lage, eine überschießende Aktivität des inflammatorischen Transkriptionsfaktors NFκB zu minimieren und damit einer Reduktion der Produktion und Freisetzung inflammatorischer Zytokine im Sinne einer Zytoprotektion zu bewirken [4].

Weiterhin wäre in der Arbeit von Jung et al. aus unserer Sicht vor allem eine Subanalyse nach Einzelsubstanzen notwendig gewesen, wie es in vergleichbaren Publikationen geschehen ist. Diese konnte jedoch nicht durchgeführt werden aufgrund der kleinen Fallzahl, wie die Autoren selbst konstatieren. Ebenso kritisch ist festzuhalten, dass keinerlei Dosierungen, genauen Zeiträume oder Einnahmebesonderheiten angegeben sind.

Nechuta et al. fanden im Rahmen einer prospektiven Kohortenstudie (SBCSS 2010), bei der 4877 Frauen eingeschlossen wurden, positive Effekte bezüglich der Prognose bei Mammakarzinom für Patientinnen mit Chemotherapie und keine negativen Effekte für Patientinnen mit Strahlentherapie, wenn Vitamin E, Vitamin C oder Multivitamine substituiert wurden [5]. Eine der wenigen sehr differenzierten Analysen zur Wirkung begleitender Substanzen bei Brustkrebspatientinnen wurde von Greenlee et al. durchgeführt [6]. Hier zeigte sich auf Basis der Daten der LACE-Studie ($N=2264$) ein signifikant prognostisch positiver Effekt für Vitamin C und E und kein prognostisch negativer Effekt, wenn Selen substituiert wurde. Entsprechend konnten auch Mücke et al. im Rahmen einer prospektiv-randomisierten Studie zeigen, dass bei Selenmangel eine Selen-substitution im Rahmen einer Beckenbestrahlung bei gynäkologischen Tumoren zu einer signifikanten Verringerung

der Toxizität, aber nicht zu einer prognostischen Kompromittierung der Therapieergebnisse führte [7–9]. Auch andere Arbeiten, die den Seleneinsatz simultan zur Strahlentherapie differenzierter betrachten zeigten, dass Selen radioprotektive Effekte haben kann, ohne die onkologische Effizienz zu kompromittieren [10]. Greenlee et al. konnten allerdings auch zeigen, dass eine häufige Einnahme von Karotinoiden zu einer signifikanten Verschlechterung hinsichtlich der Gesamt- und brustkrebspezifischen Mortalität führte (HR 1,63 und 1,93; [6]).

Fazit

Richtig ist natürlich, dass Antioxidanzien prinzipiell onkologische Therapien, insbesondere eine Strahlentherapie, kompromittieren können, wenngleich die Datenlage hierzu durchaus lückenhaft ist.

Die hier kommentierte Arbeit ist in diesem Kontext bedeutsam und zeigt auf, dass eine Supplementierung von Patienten mit Antioxidanzien immer kritisch geprüft werden muss. Leider ist die Betrachtung der Substanzen nicht differenziert genug, um für den onkologisch Tätigen wirklich hilfreich zu sein.

Die Arbeit kann insbesondere nicht herangezogen werden, um die Effizienz von Vitamin C und E sowie Selen im Rahmen einer Radio- und oder Chemotherapie bei Patientinnen mit Mammakarzinom zu bewerten und Empfehlungen für oder gegen eine Nutzung zu geben.

Letztlich handelt es sich nur um eine Beobachtungsstudie mit allen bzgl. der Methodik inhärenten Schwächen und Ungenauigkeiten. Zu fordern bleiben natürlich kontrollierte, klinische Studien, um höhere Evidenzlevel erreichen zu können [11].

Anzumerken ist aus unserer Sicht noch grundsätzlich, dass Megadosierungen von Mikronährstoffen und Multipräparate vermieden werden sollten und im Bedarfsfall eine gründliche Aufklärung der Patienten über Vor- und Nachteile sowie Limitierungen zu erfolgen hat. Optimal wäre eine Supplementation von Mikronährstoffen nach vorheriger Laboranalyse, wenn Mangelsituationen vorliegen.

Marc Piroth, Wuppertal
Ralph Mücke, Bad Kreuznach
Oliver Micke, Bielefeld

Interessenkonflikt M.D. Piroth, R. Mücke und O. Micke geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Flesch-Jany D, Slanger T, Mutschelknauss E et al (2008) Risk of different histological types of postmenopausal breast cancer by

- type and regimen of menopausal hormone therapy. *Int J Cancer* 123(4):933–941
2. Jung AY, Cai X, Thoene K et al (2019) Antioxidant supplementation and breast cancer prognosis in postmenopausal women undergoing chemotherapy and radiation therapy. *Am J Clin Nutr* 109(1):69–78
 3. Micke O, Bruns F, Glatzel M, Schönekaes K, Micke P, Mücke R, Büntzel J (2009) Predictive factors for the use of complementary and alternative medicine (CAM) in radiation oncology. *Eur J Integr Med* 1(1):19–25
 4. Mücke R, Schomburg L, Büntzel J, Gröber U, Holzhauer P, Micke O (2010) Komplementärer Seleneinsatz in der Onkologie. *Onkologie* 16(2):181–186
 5. Nechuta S, Lu W, Chen Z et al (2011) Vitamin supplement use during breast cancer treatment and survival: A prospective cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 20(2):262–271
 6. Greenlee H, Kwan ML, Kushi LH et al (2012) Antioxidant supplement use after breast cancer diagnosis and mortality in the life after cancer epidemiology (LACE) cohort. *Cancer* 118(8):2048–2058
 7. Muecke R, Micke O, Schomburg L et al (2014) Multicenter, phase III trial comparing selenium supplementation with observation in gynecologic radiation oncology: Follow-up analysis of the survival data 6 years after cessation of randomization. *Integr Cancer Ther* 13(6):463–467
 8. Muecke R, Micke O, Schomburg L et al (2013) Impact of treatment planning target volumen (PTV) size on radiation induced diarrhoea following selenium supplementation in gynecologic radiation oncology—A subgroup analysis of a multicenter, phase III trial. *Radiat Oncol* 8:72
 9. Muecke R, Schomburg L, Glatzel M et al (2010) Multicenter, phase 3 trial comparing selenium supplementation with observation in gynecologic radiation oncology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 78(3):828–835
 10. Puspitasari IM, Abdulah R, Yamazaki C et al (2014) Updates on clinical studies of selenium supplementation in radiotherapy. *Radiat Oncol* 9:125
 11. Hübner J, Münstedt K, Mücke R, Micke O (2013) Is there level I evidence for complementary and alternative medicine (CAM) in oncology? An analysis of Cochrane Reviews. *Trace Elem Electrolytes* 30(1):29–34

Hier steht eine Anzeige.

