

DR. MARCEL KLOPPENBURG

Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde,  
Medizinische Universität Innsbruck

DR. FLORIAN KOCHER, PHD

Universitätsklinik für Innere Medizin V  
(Hämatologie und Onkologie),  
Medizinische Universität InnsbruckDR.<sup>IN</sup> GABRIELE GAMERITHUniversitätsklinik für Innere Medizin V  
(Hämatologie und Onkologie),  
Medizinische Universität Innsbruck

Chancen durch innovative Therapien für eine heterogene Erkrankung mit einem bunten Patient:innenkollektiv

## Behandlung einer älteren Patientin mit Plattenepithelkarzinom der Nasennebenhöhlen

Im vorliegenden Fallbeispiel konnte bei einer älteren Patientin mit Plattenepithelkarzinom der Nasennebenhöhlen durch eine Pembrolizumab-Monotherapie eine Komplettremission erreicht werden.

- Patientin Mitte 80 mit ausgedehntem Plattenepithelkarzinom der Nasennebenhöhlen
- Stadium cT4, N0, M1; inoperabel, keine strahlentherapeutische Option
- hohe PD-L1\*-Expression („combined positive score“: 90)
- Komplettremission unter Pembrolizumab-Monotherapie
- ausgezeichnete Verträglichkeit

### Erstvorstellung

Im Oktober 2020 stellte sich eine Patientin Mitte 80 in der Notfallambulanz der HNO-Klinik der Medizinischen Universität Innsbruck wegen einer unklaren Wangenschwellung links vor. Die Patientin berichtete über langsam zunehmende lageunabhängige Schmerzen an der Wange, die auch in die linke Oberlippe und in den Unterkiefer ausstrahlten.

Die Schwellung bestand bereits seit vier Wochen und zeigte sich unabhängig von der Nahrungsmittelaufnahme. Vom niedergelassenen Zahnarzt wurde bereits ein Zahnfokus ausgeschlossen. Sinusitische Beschwerden wurden verneint.

Nach einer HNO-ärztlichen Fachuntersuchung ohne wegweisenden Befund wurde eine bildgebende Abklärung mit Hilfe eines Computertomogramms (CT) durchgeführt. Dieses zeigte erosive, kalzifizierte Veränderungen im linken Sinus maxillaris mit Ausläufern in der linken Orbita – auch passend zu Pansinusitis (Abb. 1a). Bei jedoch keinen klinischen sinusitistypischen Beschwerden und somit bei Divergenz der Klinik und der Bildgebung erfolgte letztlich die weitere Abklärung durch eine Nasennebenhöhlenoperation, bei der reichlich polypoides Gewebe aus allen Nasennebenhöhlen entfernt und seitengrennt zur histologischen Aufarbeitung versandt wurde.

### Diagnose

Histologisch zeigte sich unerwarteterweise in sämtlichen Proben ein verhornendes Plattenepithelkarzinom mit einer hohen PD-L1-Expression („tumor proportion score“: 80%; „combined positive score“ [CPS]: 90). Nahezu 100 % des aus der linken und 60 % des aus der rechten Nasennebenhöhle entnommenen Materials zeigten Anteile des Karzinoms.

Basierend auf diesem Ergebnis erfolgte die ergänzende Durchführung eines Positronen-Emissions-Tomografie(PET)-Scans (Abb. 1b, c), der den ausgeprägten Befall des Nasennebenhöhle systems bestätigte. Zusätzlich fiel ein glukosehypermetaboler Befund im linken Unterkiefer auf, der durch eine Biopsie als Metastase des Plattenepithelkarzinoms verifiziert wurde. Somit lag ein inoperables Plattenepithelkarzinom der Nasennebenhöhlen im Stadium cT4 N0 M1 vor.

Nach interdisziplinärer Sichtung der Bilder und der Histologie erging bei Inoperabilität und ohne strahlentherapeutische Option die Empfehlung zur Evaluierung einer palliativen Systemtherapie.

### Therapieentscheidung

Generell sollte die Therapieentscheidung individuell und symptomorientiert erfolgen.<sup>1,2</sup>



Zum Schutz personenbezogener Daten wurden die dargestellten Patientendaten sowie die damit verbundenen Informationen anonymisiert.  
Disclaimer: Einzelfall, von dem nicht auf andere Krankheits- und Therapieverläufe geschlossen werden kann.

Abb. 1: CT (a) und PET-CT (b, c) bei Erstdiagnose im Oktober 2020

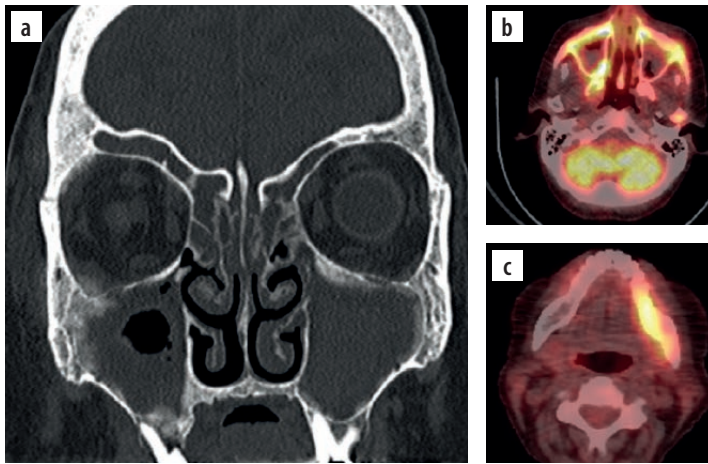
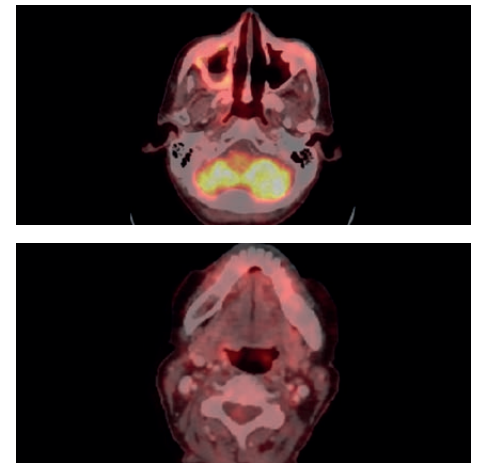


Abb. 2: PET-CT: partielle Remission im Februar 2021



Als Erstlinientherapien kommen bei einem PD-L1-positiven Plattenepithelkarzinom im HNO-Bereich (mit Ausnahme des Nasopharynxkarzinoms) in Anlehnung an die KEYNOTE-048-Studie eine Chemoimmuntherapie oder bei PD-L1-Expression  $\geq 20\%$  auch eine alleinige Immuntherapie in Frage.<sup>3</sup> Bei Kontraindikationen gegen selbige oder fehlender PD-L1-Expression wären auch alleinige Chemotherapien analog zum „TPExtreme randomized trial“<sup>4</sup> oder zur EXTREME-Studie<sup>5</sup> denkbar. Ersteres zeigte für jüngere, fitte Patient:innen eine verbesserte Lebensqualität im Vergleich zum EXTREME-Regime bei gleichem Gesamtüberleben.<sup>4,5</sup>

Die Patientin präsentierte sich in gutem Allgemeinzustand mit einem ECOG\*\* von 0. Als wichtigste Nebendiagnosen waren bei Diagnostik beidseitige tiefe Beinvenenthrombosen sowie eine Polymyalgia rheumatica und eine arterielle Hypertonie erhebbar. Bezüglich der Polymyalgia rheumatica war die Patientin seit Jahren mit einer Low-Dose-Methotrexat-Therapie und einer Steroidtherapie jeden 2. Tag (2,5 mg Aprednislon) in Behandlung und diesbezüglich beschwerdefrei. In Zusammenschau dieser Befunde und der Komorbiditäten bei altersentsprechend fitter Patientin und bestehendem Therapiewunsch wurde bei hoher PD-L1-Expression trotz Vorliegen der Polymyalgia rheumatica als relativer Kontraindikation nach ausführlicher Diskussion und Aufklärung ein Therapieversuch mit Pembro-

lizumab alle drei Wochen begonnen. Aufgrund des Alters und der außerordentlich hohen PD-L1-Expression (CPS 90) wurde auf die zusätzliche Chemotherapie verzichtet.

#### Therapieverlauf

Die Patientin erhielt die Erstgabe im November 2020, und innerhalb der ersten Wochen zeigte sich die Wangenschwellung bereits rückläufig. Gleichzeitig besserten sich die Symptome der Patientin erheblich. Es traten keine immunvermittelten Nebenwirkungen auf. Es kam zu keinem Wiederauftreten der Polymyalgia rheumatica.

Die durchgeführten bildgebenden Verlaufskontrollen bestätigten das klinisch bereits suszipierte gute Ansprechen durch Nachweis einer partiellen Remission im Februar 2021 (Abb. 2).

Die endoskopischen Kontrolluntersuchungen im weiteren Verlauf zeigten ebenso reizlose Schleimhäute in den Nasennebenhöhlen ohne Hinweis auf Tumorgewebe. Mittlerweile war die Patientin komplett beschwerdefrei. Aufgrund des guten Ansprechens wurde die Therapie fortgeführt, und im Zwischenstaging im Februar 2022 zeigte sich eine metabolische Komplettremission bei weiterhin keinen Nebenwirkungen und anhaltend altersentsprechend fitter Patientin.

\* Programmed death-ligand 1; \*\* Eastern Cooperative Oncology Group

Referenzen: (1) Machiels JP et al., Ann Oncol 2020; 31(11):1462–75 (2) Roden D et al., Head Neck 2019; 41(12):4128–35 (3) Burtness B et al., Lancet 2019; 394(10212):1915–28 (4) Guigay J et al., J Clin Oncol 2019; 37(Suppl. 15):6002 (5) Vermorken JB et al., N Engl J Med 2008; 359(11):1116–27 (6) Cramer JD et al., Oral Oncol 2019; 99:104460

#### resümee

Kopf-Hals-Tumor-Patient:innen repräsentieren eine sehr heterogene Patient:innengruppe, und eine individuelle Risiko-Nutzen-Abwägung bezüglich der Therapieentscheidung ist essenziell. Neue Studien und Therapieoptionen mit Immuncheckpoint-Inhibitoren, aber auch adaptierte Chemotherapieschemata führten in den letzten Jahren zu verbessertem Patient:innenüberleben und besserer Verträglichkeit.<sup>1,6</sup> Auch ältere Patient:innen mit relativen Kontraindikationen können von entsprechenden Therapieoptionen unter adaptierten engmaschigen Kontrollen profitieren. Voraussetzungen sind immer eine ausführliche Aufklärung über die Risiken und Nebenwirkungen sowie die Adaption der Therapien und Dosierungen – basierend auf den Komorbiditäten.<sup>2</sup>

Entgeltliche Einschaltung von Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.

## Immuntherapie bei Kopf-Hals-Tumoren

# Pembrolizumab als Erstlinientherapie bei PD-L1-CPS\* $\geq 1$

Pembrolizumab ist als Erstlinientherapie bei Plattenepithelkarzinomen der Kopf-Hals-Region mit einem PD-L1-CPS  $\geq 1$  zugelassen.<sup>1</sup> Assoc. Prof. Priv.-Doz. Dr. Thorsten Füreder, Universitätsklinik für Innere Medizin I, Medizinische Universität Wien, AKH Wien, erklärt, wie er den Einsatz von Pembrolizumab in der klinischen Praxis gestaltet und für welche Patient:innen eine Monotherapie in Frage kommt.

Redaktion: Mag. Doris Hummel, PhD

**Für welche Patient:innen ist eine Pembrolizumab-Monotherapie in der Erstlinienbehandlung indiziert? Bei welchem Patienten/welcher Patientin würden Sie eine Kombinationstherapie durchführen?**

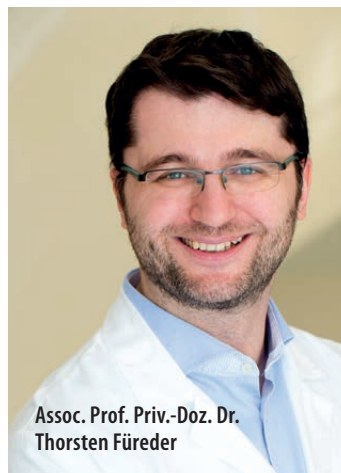
**Assoc. Prof. Priv.-Doz. Dr. Thorsten Füreder:** Das ist eine komplexe Frage. Zuerst gilt es die Zulassung zu beachten: Sowohl die Pembrolizumab-Monotherapie als auch die Kombinationstherapie sind bei Patient:innen mit Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit einem PD-L1-Combined-Positive-Score (CPS)  $\geq 1$  zugelassen. Dann muss die Frage geklärt werden, was im individuellen Fall das Therapieziel ist. Zu beachten sind Komorbiditäten, Wachstumsdynamik des Tumors, Symptomlast und Tumorlokalisation. Es können zwei Gruppen unterschieden werden: Bei Patient:innen mit intermediärer oder hoher PD-L1-Expression, hoher Symptomlast und raschem Progress sollte eine Kombinationstherapie mit Pembrolizumab und einem Chemotherapeutikum durchgeführt werden.

Patient:innen mit Komorbiditäten oder jene, die keine platinhaltige Therapie vertragen, kommen für eine Pembrolizumab-Monotherapie in Frage. Ist ein rasches Ansprechen notwendig, eine Pembrolizumab-Monotherapie aber nicht Therapie der Wahl, sollten auch andere Therapieoptionen wie etwa eine Kombination aus Cetuximab, Taxan und Platin erwogen werden.

**Welchen Vorteil bringt aus Ihrer Sicht die PD-L1-Testung der Tumoren mit Hilfe des „combined positive score“ (CPS) für die Einschätzung, ob ein Patient/eine Patientin für die Therapie geeignet ist?**

Der CPS ist der einzige validierte Biomarker in Erstlinie in diesem Setting, der uns helfen kann, Patient:innen zu identifizieren, die von einer Immuntherapie profitieren. Der große Vorteil des CPS im Vergleich zum „tumor proportion score“ (TPS) ist, dass die Vorhersagbarkeit des Ansprechens bei niedriger PD-L1-Expression besser ist. Außerdem ist ein CPS  $\geq 1$  gemäß der Zulassung Voraussetzung für die Behandlung von Patient:innen mit Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region. Patient:innen mit CPS  $< 1$  profitieren mutmaßlich nicht von einer Pembrolizumab-Behandlung bzw. sind andere Biomarker notwendig, um eine Vorhersage zu treffen.

In der Zweitlinie, vor allem im platinresistenten Setting, sind mit Pembrolizumab und Nivolumab zwei Immunmonotherapien zur Behandlung zugelassen. Während Pembrolizumab bei einem TPS von  $\geq 50$  eingesetzt werden kann, ist eine Nivolumab-Behandlung unabhängig von der PD-L1-Expression.



Assoc. Prof. Priv.-Doz. Dr. Thorsten Füreder

**Welche Therapie würden Sie in der Zweitlinie nach einer Pembrolizumab-Mono- bzw. Kombinationstherapie einsetzen?**

Das hängt wiederum von den Patient:innenfaktoren ab, wie das Therapieziel gemeinsam mit dem Patienten/der Patientin definiert wurde und auch davon, ob in der Erstlinie eine Mono- oder Kombinationstherapie zum Einsatz kam. Meiner Meinung nach – und das ist auch international so üblich – bietet man den Patient:innen Chemotherapeutika in Kombination mit zielgerichteten Therapien – etwa Cetuximab – an. Derzeit laufende Studien untersuchen, welche Nachfolgetherapie nach einer Immun- oder Chemoimmuntherapie am besten wirkt.

**Bei welchen Patient:innen ist Pembrolizumab als Zweitlinientherapie geeignet?**

Der Einsatz von Pembrolizumab in der Zweitlinie ist ein Ausnahmefall. Die KEYNOTE-048<sup>2</sup> zeigte eindeutig, dass Pembrolizumab mit oder ohne Chemotherapie bei einem CPS  $\geq 1$  – das betrifft etwa 85 % der Patient:innen – in der Erstlinie angewandt werden sollte. Falls der CPS aufgrund eines sehr raschen Progresses in der Erstlinie nicht verfügbar ist, wird in der Regel eine Chemotherapie mit Cetuximab eingeleitet. In diesem Setting ist eine Zweitlinientherapie mit Pembrolizumab (bei TPS  $\geq 50$ ) eine Option.

**Kürzlich wurde eine Subgruppenanalyse<sup>3</sup> der KEYNOTE-048-Studie veröffentlicht, die das progressionsfreie- und Gesamtüberleben von Patient:innen mit Tumoren mit PD-L1-CPS  $< 1$  und CPS 1 bis 19 verglich. Welche Auswirkungen hat diese Analyse bei Ihren Patient:innen und Patienten auf die Therapiewahl?**

Dabei handelt es sich um eine Post-hoc-, also eine explorative Analyse, das sollte bei der Interpretation der Daten bedacht werden.

Die Ergebnisse zeigen, dass Patient:innen mit einem CPS zwischen 1 und 19 besonders von einer Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit einer Chemotherapie profitieren, aber auch eine Pembrolizumab-Monotherapie ist eine Option. Die Ansprechraten der Patient:innen mit diesem CPS sind allerdings unter einer Monotherapie geringer als unter einer Kombinationstherapie. Wenn das Ansprechen also das Therapieziel ist, etwa bei hoher Symptomlast, sollte gerade auch bei Patient:innen mit intermediärem CPS eine Chemoimmuntherapie angewandt werden. •

**Referenzen:** (1) Keytruda® Fachinformation, Mai 2022 (2) Burtness B et al., Lancet 2019; 394(10212):1915–28 (3) Burtness B et al., J Clin Oncol 2022; DOI: 10.1200/JCO.21.02198 \* PD-L1 = Programmed death-ligand 1; CPS = Combined-Positive-Score