

Systemische Therapien

Fortgeschrittene Thymusmalignome

Etwa die Hälfte der malignen Neoplasien des vorderen Mediastinums sind Thymusmalignome und somit die häufigsten Malignome dieser Lokalisation. Thymusmalignome sind bei einer Inzidenz von 0,15-0,3/100000 pro Jahr sehr selten. Die Ursache ist weitgehend unbekannt wobei gewisse Fälle in Assoziation mit einer Epstein-Barr Virus Infektion beschrieben wurden. Das typische Erkrankungsalter von Patienten mit Thymomen beträgt 40–70 Jahre. Männer sind ähnlich häufig betroffen wie Frauen. Der vorliegende Artikel konzentriert sich auf die systemische Behandlung von nicht kurativ behandelbaren, fortgeschrittenen, metastasierten oder rezidierten Thymusmalignomen.



Environ la moitié des néoplasmes malins du médiastin antérieur sont des malignités thymiques et donc les tumeurs malignes les plus courantes de cette localisation. Les malignités thymiques sont très rares avec une incidence de 0,15–0,3/100000 par an. La cause est largement inconnue et certains cas ont été décrits en association avec l'infection par le virus Epstein-Barr. L'âge typique de la maladie est 40–70 ans. Les hommes sont plus touchés que les femmes. Cet article se concentre sur le traitement systémique des malignités thymiques non curatives, avancées, métastatiques ou récurrentes.

Bei Vorliegen einer Raumforderung im vorderen Mediastinum kann radiologisch oft nicht zwischen einem Thymusmalignom, einer Thymushyperplasie, einem Teratom, einem Lymphom, einem Nicht-seminomatösen Keimzelltumor oder einem Schilddrüsenkarzinom unterschieden werden, so dass eine biopsische Abklärung notwendig ist. Im Falle einer primär operablen Erkrankung bei Patienten älter als 30 Jahre und Vorliegen von typischen paraneoplastischen Syndromen wie einer Myasthenie kann auf die präoperative Biopsie verzichtet werden. Paraneoplastische Syndrome treten in bis zu 40% der Patienten mit Thymomen und seltener bei Patienten mit Thymuskarzinomen auf. Die WHO Klassifikation 2015 unterscheidet Thymome Typ A, AB und B1-3 entsprechend dem Grad der Atypien und dem relativen Anteil der nicht tumoralen lymphozytischen Komponente sowie das Thymuskarzinom, welches vom plattenepithelialen Subtyp dominiert wird. Das Staging erfolgt seit 2017 nach der TNM basierten 8. Version des AJCC Cancer Staging Manual, welches die Masaoka-Koga-Klassifikation langsam ablöst. Aufgrund der Seltenheit von Thymusmalignomen sollten betroffene Patienten an einem interdisziplinären Tumorboard besprochen werden und im Falle einer lokalisierten Erkrankung in kurativer Absicht operiert bzw. entsprechend dem Tumorstadium und der Histologie multimodal kurativ behandelt werden.

Erstlinientherapie

Aufgrund fehlender prospektiv randomisierter Studien kann kein Chemotherapieschema gegenüber einem anderen als über-



PDDr. med. Martin Früh
St. Gallen



Dr. med. Christoph J. Ackermann
St. Gallen

legen bezeichnet werden. Basierend auf Phase-2-Studien führen in der ersten Therapielinie Cisplatin- und Anthrazyklin-haltige Kombinationstherapien zu den höchsten Remissionsraten von zirka 50% oder höher. Häufig eingesetzt werden daher die Kombinationstherapien mit Cisplatin, Doxorubicin und Cyclophosphamid (PAC), Cisplatin und Etoposid oder Cisplatin, Doxorubicin, Vincristin und Cyclophosphamid (ADOC). Für Patienten, welche keine aggressive Chemotherapie tolerieren stellt insbesondere bei Thymuskarzinomen eine Kombinationsbehandlung mit Carboplatin und Paclitaxel eine gute Therapiealternative dar. Letztere zeigte in einer Phase-2-Studie mit 46 Patienten eine Ansprechrate von 43% bei einem progressionsfreien Überleben (PFS) von 17 Monaten bei Thymomen, respektive 22% und 5 Monaten bei Thymuskarzinomen (1).

Platin- und/oder Anthrazyklin-vorbehandelte metastasierte Thymusmalignome

Chemotherapie

Ab der zweiten Therapielinie existiert keine Standardbehandlung. Neben der Möglichkeit der Erstlinien-Reexposition gibt es verschiedene Zytostatika, deren antineoplastische Wirkung in unkontrollierten Phase-2-Studien oder retrospektiv nachgewiesen wurde. Die Kombinationstherapie mit Capecitabin und Gemcitabin resultierte im Rahmen einer kleinen italienischen Studie (n = 15) in einer Ansprechrate von 40% (3 Patienten mit kompletter Remission) und einem PFS von 11 Monaten. In dieser Studie wurden mehrheitlich Patienten mit Thymomen und nur 3 Patienten mit Thymuskarzinomen eingeschlossen (2). In einer weiteren, retrospektiven Analyse wurden 14 Patienten mit Thymuskarzinomen oder Thymomen mit Pemetrexed behandelt. Bei den Thymompatienten erreichte 1 (17%) Patient eine partielle Remission (PR) und 5 (85%) eine stabile Tumorerkrankung (SD) bei einem PFS von 14 Monaten. Bei den Thymuskarzinompatienten erreichte 1 (10%) Patient eine PR und 5 (50%) eine SD bei einem PFS von 6,5 Monaten (3). In einer älteren Ifosfamid-Monotherapiestudie mit Thymompatienten zeigte

sich eine Ansprechrate von 36% (5 komplette Remissionen) wobei nur ein Patient in dieser Studie mit Chemotherapie vorbehandelt war und auch Patienten mit Stadium III eingeschlossen wurden (4). Aufgrund der Toxizität von Ifosfamid, wird diese Therapie heutzutage nur zurückhaltend eingesetzt. Eine kürzlich präsentierte Studie mit Einschluss von 33 Patienten mit stark vorbehandeltem Thymom oder Thymuskarzinom zeigte ein Ansprechen mit dem Topoisomerase-II-Hemmer Amrubicin von 18% (5). Amrubicin ist jedoch in der Schweiz und in Europa nicht erhältlich.

Zielgerichtete Therapien

In der TCGA- (The Cancer Genome Atlas) Datenbank wurden 117 Patienten mit Thymusmalignomen untersucht. Dabei zeigte sich, dass Thymusmalignome zu denjenigen Malignomen mit den tiefsten genetischen Tumormutationsraten gehören. Es wurde ein spezifischer Transkriptionsfaktor (GTF2I) gefunden, der gehäuft bei Typ A und B Thymomen vorkommt. Diese Mutation wurde bei keinem anderen Tumor je nachgewiesen. Einem zielgerichteten Therapieansatz blieb jedoch sowohl diese Mutation, als auch andere, seltener gefundene Alterationen wie HRAS-, NRAS- und TP53-Mutationen bisher nicht zugänglich (6). Potentielle Ansätze für eine zielgerichtete Behandlung bieten die in «Next Generation Sequencing»-Analysen nachgewiesenen Alterationen wie der Verlust von CDKN2A/B (Cyclin-dependent Kinase-Inhibitoren), die KIT-Überexpression und -Mutationen (KIT-Inhibitoren), die insulinlike-growth-factor-1-receptor-Überexpression (IGFR-1R-Inhibitoren), die PI3K-Mutationen (PI3K-Inhibitoren), BCL2-Aberrationen (proapoptische Medikamente), mutierte epigenetische Regulationsgene (Histon Deacetylase-Inhibitoren) und vascular endothelial growth factor receptor- (VEGFR) Überexpressionen (VEGFR-Inhibitoren).

Vielversprechende Resultate zeigten sich bei Patienten mit vorbehandeltem Thymuskarzinom mit dem Multikinase-Inhibitor Sunitinib (7). In einer Phase-2-Studie lag das Tumoransprechen bei 26% bei einem PFS von 7.2 Monaten. Thymompatienten zeigten im Vergleich dazu eine geringere Ansprechrate von lediglich 6%. Sunitinib stellt bei Patienten mit vorbehandeltem Thymuskarzinom somit eine gute Behandlungsoption dar (off label).

Der mTOR-Inhibitor Everolimus wurde in einer multizentrischen Studie mit 51 Patienten geprüft (8). Hierbei zeigte sich eine Krankheitsstabilisierung bei 88% der Patienten (94% der Thymome und 78% der Thymuskarzinome) bei einem PFS von 17 Monaten bei Thymompatienten und knapp 6 Monaten bei Thymuskarzinompatienten. Im Mittel war das progressionsfreie Überleben unter Everolimus länger als unter der unmittelbar vorangegangenen systemischen Therapie. Betreffend das Nebenwirkungsprofil von Everolimus wurde eine hohe Rate an Pneumonitiden bei einem Drittel der Patienten, inklusive 3 Todesfällen, rapportiert. Diese Rate an Pneumonitiden ist deutlich höher im Vergleich zu anderen Tumorentitäten unter einer Everolimusbehandlung und bleibt letztlich nicht eindeutig geklärt. Werden Patienten mit Thymusmalignomen mit Everolimus behandelt muss deshalb auf das Risiko einer Pneumonitis ein besonderes Augenmerk gerichtet werden.

Der anti Insulin-like growth factor 1 (IGF-1) -Rezeptor Antikörper Cixutumumab zeigte in einer Studie mit 37 Thymompatienten eine Ansprechrate von 5% sowie eine hohe Krankheitsstabilisierungsrate von 90%, wobei bei keinem der 12 untersuchten Patienten mit Thymuskarzinom ein Ansprechen verzeichnet werden konnte (9).

Auch bei dem Histon-Deacetylase-Inhibitor Belinostat beschränkte sich das Ansprechen ausschliesslich auf Thymompatienten mit einem limitierten Ansprechen von 8% sowie einer Krankheitsstabilisierung

in 68% bei stark vorbehandelten Thymompatienten. Bei Thymuskarzinomen zeigte Belinostat keine Aktivität (10).

In Fallberichten wurde eine Antitumoraktivität von Cetuximab (11), Dasatinib (12), Sorafenib (13) und Imatinib (14, 15) beschrieben. Imatinib sollte basierend auf diesen Fallberichten nur bei Vorliegen einer KIT-Mutation (ca. 10% bei Thymuskarzinomen) erwogen werden. Bei therapierefrakären Patienten kann dementsprechend zur Evaluation einer Therapie mit Imatinib auf eine KIT-Mutation getestet werden.

Im Falle eines positiven Octreotidszintigrammes kann zudem bei Thymomen eine Behandlung mit Octreotid, bzw. einem Somatostatinanalogon, mit oder ohne Prednison, erwogen werden. Eine Studie mit 38 Patienten (32 Thymome), in welcher die Mehrheit der Patienten mit Chemotherapie vorbehandelt waren, zeigte unter Octreotid eine Ansprechrate von 32% (inklusive 2 komplette Remissionen) (16). Insbesondere wenn eine Erkrankungsstabilisierung das Hauptziel der Behandlung darstellt, bietet sich diese Behandlung an. Die Hinzunahme von Prednison zu Octreotid erhöht die Ansprechrate und das PFS, aber auch die Toxizität

Immuntherapien

Bei Thymusmalignomen findet sich eine hohe PD-L1-Expression bei insgesamt tiefer tumorgenetischer Mutationsrate. Diese nimmt jedoch bei zunehmender Dedifferenzierung des Malignoms zu. Insgesamt ergibt sich aus den bisher durchgeführten Studien mit Checkpoint-Inhibitoren ein gutes Ansprechen jedoch zum Preis einer deutlich erhöhten Inzidenz an zum Teil schwerwiegenden, autoimmunvermittelten Nebenwirkungen. Eine Phase-2-Studie untersuchte an 33 Patienten (26 Thymuskarzinome und 7 Thymome) die Therapie mit Pembrolizumab. (17). Patienten mit aktiver Autoimmunerkrankung, welche gegen diese im Vorjahr eine Systemtherapie benötigten wurden von der Studie ausgeschlossen. Die Ansprechrate betrug 24% und das mediane PFS war noch nicht erreicht für Thymome bzw. 6.2 Monate für Thymuskarzinome. Immunvermittelte Grad 3 Nebenwirkungen umfassten Hepatitis (12%), Myokarditis (9%), Myasthenia gravis (6%), Thyoiditis (3%), Glomerulonephritis (3%), Kolitis (3%), subakuter Myoklonus (3%) und Anämie (3%). Ein Viertel der Patienten musste die Immuntherapie im Rahmen immunvermittelter Nebenwirkungen abbrechen. Rajan et al. behandelten 7 Patienten mit Thymomen und 1 Patient mit Thymuskarzinom mit Avelumab (18). Sie beobachteten bei 4 Patienten ein Ansprechen und bei 3 Patienten

Übersicht der Systemtherapien von fortgeschrittenen Thymusmalignomen	
TAB. 1	
Therapieoptionen 1. Linie	
	Cisplatin, Doxorubicin, Cyclophosphamid (PAC)
	Cisplatin, Etoposid (EP)
	Cisplatin, Doxorubicin, Vincristin, Cyclophosphamid (ADOC)
	Carboplatin, Paclitaxel (CbP)
Therapieoptionen ≥ 2. Linie	
	Reexposition der 1. Linienbehandlung
	Capecitabin, Gemcitabin
	Pemetrexed
	Ifosfamid
	Sunitinib
	Everolimus
	Imatinib (bei KIT-Mutation)
	Octreotid (bei pos. Octreotidszintigramm)
	Pembrolizumab

eine Krankheitsstabilisierung und lediglich bei einem Patienten eine Progression. Grad 3 und 4 immunvermittelte Nebenwirkungen sind in 5 Patienten aufgetreten. Interessanterweise erlitten alle 4 Patienten mit Ansprechen eine immunvermittelte Nebenwirkung (Myositis bei 3 Patienten und Enteritis bei 1 Patient). Giaccone et al. präsentierten Resultate einer Studie mit 21 mit Pembrolizumab behandelten Thymuskarzinomen mit einer Ansprechrage von 24% (19). Von 30 Patienten erlitten 4 schwere Autoimmunreaktionen. Zwei Patienten entwickelten eine Polymyositis mit Myokarditis, welche sich unter Steroiden komplett erholte. Ein Patient entwickelte einen Diabetes Mellitus und ein weiterer ein schweres bullöses Pemphigoid.

In der Schweiz sollten Patienten mit metastasiertem B3 Thymom oder Thymuskarzinomen in die aktuell rekrutierende ETOP-EORTC 1525 NIVO THYM Phase-2-Studie eingeschlossen werden, in der die Therapie mit Nivolumab untersucht wird.

PDDr. med. Martin Früh

Dr. med. Christoph J. Ackermann

Kantonsspital St. Gallen, Klinik für Onkologie und Hämatologie
Rorschacherstr. 95, 9000 St. Gallen
martin.frueh@kssg.ch

Interessenkonflikt: Die Autoren haben keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Take-Home Message

- ◆ Interdisziplinäres Management von Patienten mit Thymusmalignomen ist aufgrund der Seltenheit dieser Erkrankung entscheidend.
- ◆ Chemotherapie kann im Rahmen eines kurativen Behandlungskonzeptes zusammen mit operativen Massnahmen oder Radiotherapie eingesetzt werden.
- ◆ Platin- und Anthrazyklin-basierte Kombinationstherapien stellen die Standardbehandlung in der palliativen ersten Linie dar.
- ◆ Neben aktiven zytostatischen Medikamenten sind zielgerichtete Therapien, insbesondere Sunitinib und Everolimus ab der 2. Therapielinie eine Behandlungsoption.
- ◆ Checkpointinhibitoren sind aktiv bei Thymusmalignomen. Aufgrund eines erhöhten Risikos für immunvermittelte Nebenwirkungen insbesondere bei Thymomen, sollten sie jedoch in klinischen Studien eingesetzt werden.

Message à retenir

- ◆ La prise en charge interdisciplinaire des patients atteints de tumeurs malignes du thymus est cruciale en raison de la rareté de cette pathologie.
- ◆ La chimiothérapie peut être utilisée dans le cadre d'un plan de traitement curatif avec la chirurgie ou la radiothérapie.
- ◆ Les associations thérapeutiques à base de platine et d'anthracycline constituent le traitement standard de la première ligne des soins palliatifs.
- ◆ En plus des médicaments cytostatiques actifs, les thérapies ciblées, en particulier le sunitinib et l'évérolimus, constituent une option de traitement de la deuxième ligne.
- ◆ Les inhibiteurs de point de contrôle sont actifs dans les malignités thymiques. Cependant, en raison d'un risque accru d'effets secondaires à médiation immunitaire, en particulier dans les thymomes, ils devraient être utilisés dans des essais cliniques.

Literatur:

1. Lemma, G.L., J.W. Lee, S.C. Aisner, et al., Phase II study of carboplatin and paclitaxel in advanced thymoma and thymic carcinoma. *J Clin Oncol*, 2011. 29(15): p. 2060-5.
2. Palmieri, G., G. Merola, P. Federico, et al., Preliminary results of phase II study of capecitabine and gemcitabine (CAP-GEM) in patients with metastatic pretreated thymic epithelial tumors (TETs). *Ann Oncol*, 2010. 21(6): p. 1168-72.
3. Liang, Y., S.K. Padda, J.W. Riess, R.B. West, J.W. Neal and H.A. Wakelee, Pemtrexed in patients with thymic malignancies previously treated with chemotherapy. *Lung Cancer*, 2015. 87(1): p. 34-8.
4. Highley, M.S., C.R. Underhill, F.X. Parnis, et al., Treatment of invasive thymoma with single-agent ifosfamide. *J Clin Oncol*, 1999. 17(9): p. 2737-44.
5. Wakelee, H.A., S.K. Padda, M. Burns and A.J. Spittler, Phase II trial of single agent amrubicin (A) in patients (pts) with previously treated advanced thymic malignancies (TM). *J Thor Oncol*, 2017. Abstract 7580.
6. Loehrer, P.J., A.S. Tsao, M. Radovich and I. Felau, Molecular analysis of thymic epithelial tumors (TETs): A report by The Cancer Genome Atlas (TCGA) research network. *J Clin Oncol*, 2017. Abstract 8520.
7. Thomas, A., A. Rajan, A. Berman, et al., Sunitinib in patients with chemotherapy-refractory thymoma and thymic carcinoma: an open-label phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2015. 16(2): p. 177-86.
8. Zucali, P.A., T. De Pas, G. Palmieri, et al., Phase II Study of Everolimus in Patients With Thymoma and Thymic Carcinoma Previously Treated With Cisplatin-Based Chemotherapy. *J Clin Oncol*, 2018. 36(4): p. 342-349.
9. Rajan, A., C.A. Carter, A. Berman, et al., Cixutumumab for patients with recurrent or refractory advanced thymic epithelial tumours: a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2014. 15(2): p. 191-200.
10. Giaccone, G., A. Rajan, A. Berman, et al., Phase II study of belinostat in patients with recurrent or refractory advanced thymic epithelial tumors. *J Clin Oncol*, 2011. 29(15): p. 2052-9.
11. Farina, G., M.C. Garassino, M. Gambacorta, N. La Verde, G. Gherardi and A. Scanni, Response of thymoma to cetuximab. *Lancet Oncol*, 2007. 8(5): p. 449-50.
12. Chuah, C., T.H. Lim, A.S. Lim, et al., Dasatinib induces a response in malignant thymoma. *J Clin Oncol*, 2006. 24(34): p. e56-8.
13. Neuhaus, T. and J. Luyken, Long lasting efficacy of sorafenib in a heavily pretreated patient with thymic carcinoma. *Target Oncol*, 2012. 7(4): p. 247-51.
14. Strobel, P., M. Hartmann, A. Jakob, et al., Thymic carcinoma with overexpression of mutated KIT and the response to imatinib. *N Engl J Med*, 2004. 350(25): p. 2625-6.
15. Buti, S., M. Donini, P. Sergio, et al., Impressive response with imatinib in a heavily pretreated patient with metastatic c-KIT mutated thymic carcinoma. *J Clin Oncol*, 2011. 29(33): p. e803-5.
16. Loehrer, P.J., Sr., W. Wang, D.H. Johnson, S.C. Aisner, D.S. Ettinger and I.I.T. Eastern Cooperative Oncology Group Phase, Octreotide alone or with prednisone in patients with advanced thymoma and thymic carcinoma: an Eastern Cooperative Oncology Group Phase II Trial. *J Clin Oncol*, 2004. 22(2): p. 293-9.
17. Cho, J., M.J. Ahn and K.W. Yoo, A phase II study of pembrolizumab for patients with previously treated advanced thymic epithelial tumor. *J Clin Oncol*, 2017. Abstract 8521.
18. Rajan, A., Safety and clinical activity of avelumab in patients with advanced thymic epithelial tumors. Oral presentation at the 17th World Lung Conference in Vienna, Austria. Oral OA20.01., 2016.
19. Giaccone, G., J. Thompson, C. McGuire, M. Manning and K. Bhaskar, Pembrolizumab in patients with recurrent thymic carcinoma: Results of a phase II study. *J Clin Oncol*, 2016. Abstract 8573.