

## Metastasiertes Kolorektalkarzinom

# Neuer Standard in der Erstlinientherapie?

Die Kombination aus dem Fluoropyrimidin S-1 und Irinotecan plus Bevacizumab war in der Erstlinientherapie beim metastasierten Kolorektalkarzinom den Standardregimen mFOLFOX6 bzw. CapeOX plus Bevacizumab in puncto progressionsfreies Überleben nicht unterlegen.

Patienten aus 53 Institutionen mit zuvor unbehandeltem metastasiertem Kolorektalkarzinom wurden auf mFOLFOX6 oder CapeOX plus Bevacizumab (Kontrollgruppe; n = 243) oder S-1 plus Irinotecan plus Bevacizumab (Studiengruppe; n = 241) randomisiert. Die Studienmedikation wurde als drei- oder vierwöchiges Regime verabreicht (dreiwöchig: i. v. Infusionen Irinotecan 150 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche [KOF] und Bevacizumab 7,5 mg/kg Körpergewicht [KG] an Tag 1, orales S-1

80 mg/m<sup>2</sup> KOF zweimal täglich über zwei Wochen, gefolgt von einer Woche Pause; vierwöchig: Irinotecan 100 mg/m<sup>2</sup> KOF und Bevacizumab 5 mg/kg KG an den Tagen 1 und 15, S-1 80 mg/m<sup>2</sup> KOF zweimal täglich über zwei Wochen, gefolgt von zwei Wochen Pause). Primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS). Die Nichtunterlegenheitsgrenze lag bei 1,25; als Nichtunterlegenheit galt es, wenn der obere Wert des 95%-Konfidenzintervalls (95%-KI) der Hazard Ratio (HR) für den Vergleich Kontrollgruppe versus Studiengruppe unter dieser Grenze lag.

Das mediane PFS betrug 10,8 Monate (95%-KI 9,6–11,6) in der Kontrollgruppe und 14,0 Monate (12,4–15,5) in der Studiengruppe (HR 0,84; 95%-KI 0,70–1,02; p < 0,0001 für Nichtunterlegenheit;



Beim metastasierten Kolorektalkarzinom wurde eine neue Chemotherapie geprüft.

p = 0,0815 für Überlegenheit). Der obere Wert der HR für das PFS war damit niedriger als der zuvor für Nichtunterlegenheit festgelegte Grenzwert von 1,25.

157 Patienten (64,9%) in der Kontrollgruppe und 140 (58,6%) in der Studiengruppe erlitten Nebenwirkungen vom Grad 3 oder höher. *Kathrin von Kieseritzky*

Yamada Y et al. S-1 and irinotecan plus bevacizumab versus mFOLFOX6 or CapeOX plus bevacizumab as first-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer (TRICOLORE): a randomized, open-label, phase III, noninferiority trial. *Ann Oncol.* 2018;29(3):624-31.

## Rezidierte FLT3-ITD-positive AML nach Stammzelltransplantation

# Besseres Langzeitüberleben unter Sorafenib

Patienten mit rezidivierter oder therapieresistanter akuter myeloischer Leukämie (AML) und internen Tandemduplikationen der Juxtamebrandomäne (FLT3-ITD), die nach einer allogenen Stammzelltransplantation ein Rezidiv erlitten haben, profitieren von einer Langzeittherapie mit dem Multikinaseinhibitor

Sorafenib. Vor allem Patienten mit komplettem molekularem Ansprechen dürfen auf ein längeres Leben hoffen.

Die Datenbasis für die Langzeitauswertung bildete eine Kohorte von 29 FLT3-ITD-positiven AML-Patienten, die nach einem Rezidiv nach allogener Stammzelltransplantation eine orale Dauertherapie

mit Sorafenib erhielten. Nach medianen 7,5 Jahren waren 6 (21%) der 29 Patienten noch am Leben. Fünf Patienten erreichten unter Sorafenib eine dauerhafte komplette Remission, bei vier von ihnen besteht eine therapiefreie Remission über median 4,4 Jahre. Ein weiterer Patient erhielt eine zweite Stammzelltransplantation.

Wichtige Voraussetzung für den anhaltenden Therapieerfolg unter dem Multikinaseinhibitor scheint eine vorangegangene Stammzelltransplantation zu sein, diskutieren die Hämatonkologen. Zusätzlich erreichten in dieser Kohorte auch nur solche Patienten gute Langzeitergebnisse, die unter Sorafenib ein komplettes molekulares Ansprechen (CMR) erreichten. Die CMR unter Sorafenib bietet sich damit als früher prognostischer Marker für einen anhaltenden Therapieerfolg unter Multikinaseinhibitoren an. Außerdem kann der Tyrosinkinasehemmer bei CMR-Patienten unter einer Sorafenib-Langzeitgabe in der Regel nach mehr als 20 Therapiemonaten abgesetzt werden, eine Wiederaufnahme im Rezidiv ist erfolversprechend.

*Barbara Kreutzkamp*

Metzelder SK et al. Long-term survival of sorafenib-treated FLT3-ITD-positive acute myeloid leukaemia patients relapsing after allogeneic stem cell transplantation. *Eur J Cancer.* 2017;86:233-9.

## kurz notiert

### Nobelpreis für die Checkpointhemmung

Sie heißen Ipilimumab, Nivolumab oder Pembrolizumab – pharmakologische „Blockbuster“, deren Erfolge in der Krebsimmuntherapie ohne die Forschung von James P. Allison und Tasuku Honjo wohl nicht möglich geworden wäre. Jetzt ist den beiden Medizinern der Nobelpreis für Physiologie oder Medizin verliehen worden – für die „Entdeckung der Krebstherapie durch negative Regulierung des Immunsystems“ (Pressemittteilung der Nobelversammlung; <https://tinyurl.com/checkpointhemmung>). Der US-Immunologe Allison und sein Team hatten sich in den 1990er-Jahren mit dem Immuncheckpointmolekül CTLA-4 beschäftigt. Nach Erfolgen im Mausmodell [Leach DR et al. *Science.* 1996;271(5256):1734-6] gelang um 2010 vollends der Durchbruch beim Menschen: Durch medikamentöse Blockade von CTLA-4 mit Hilfe des monoklonalen Antikörpers MDX-010 – später bekannt als Ipilimumab – konnten bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom bis dato unerreichte Überlebensraten erzielt werden [vgl. Achkar T, Tarhini AA. *J Hematol Oncol.* 2017;10(1):88]. Allison's japanischer Kollege Honjo hatte zusammen mit Mitarbeitern 1992 das „programmed cell death protein 1“ – kurz PD-1 – identifiziert [Ishida Y et al. *EMBO J.* 1992;11(11):3887-95]. Auch diese Entdeckung ließ sich mit großem Erfolg „from bench to bedside“ transponieren. Bereits drei PD-1-Hemmer sind in den USA, zwei in der EU bei diversen Entitäten zugelassen. *Moritz Borchers*