

## Chronisch lymphatische Leukämie Kombination langfristig erfolgreich

Körperliche fitte, bisher unbehandelte Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) profitieren auch langfristig mehr von einer Chemoimmuntherapie in Kombination mit dem monoklonalen Antikörper Rituximab als von

einer Chemotherapie mit Fludarabin und Cyclophosphamid allein. Das spiegelt sich in der CLL-8-Studie u. a. in der Überlebensdauer ohne Fortschreiten der Erkrankung wider.

An der Phase-III-Studie hatten 817 CLL-Patienten in körperlich guter Verfassung teilgenommen, die noch keine Therapie erhalten hatten. Sie waren median 61 Jahre alt. 31 % hatten eine CLL im Binet-Stadium C, 64 % im Stadium B. Mit einem Anteil von 63 % hatten die meisten Patienten ein nicht mutiertes IGVH-Gen, was prognostisch ungünstiger ist.

Bei einem medianen Follow-up von 5,9 Jahren wurde in der Gruppe mit Dreifachkombination ein progressionsfreies Überleben (primärer Endpunkt) von 56,8 Monaten, in der Vergleichsgruppe von 32,9 Monaten erreicht (Hazard Ratio [HR] 0,59;  $p < 0,001$ ). Bei den Patienten mit Chemoimmuntherapie wurde der

Wert für den Endpunkt Gesamtüberleben noch nicht erreicht, in der Vergleichsgruppe lag er bei 86,0 Monaten (HR 0,68;  $p = 0,001$ ).

Bei Patienten mit mutiertem IGHV-Gen waren sowohl das progressionsfreie Überleben als auch das Gesamtüberleben im Vergleich zu Patienten mit ausschließlicher Chemotherapie deutlich verbessert (HR 0,47;  $p < 0,001$  bzw. HR 0,62;  $p = 0,1$ ). Nach fünf Jahren lebten nach der Dreifachkombination noch 66,6 % der Patienten ohne Fortschreiten der Erkrankung, in der Vergleichsgruppe noch 36,2 %. Nach sechs Jahren Nachbeobachtungszeit lebten in der Gruppe mit Immuntherapie sogar noch 83 % der Patienten.

Die Ergebnisse bei Patienten mit mutiertem IGHV-Gen könnten Anlass dafür sein, die Chemoimmuntherapie künftig an diesem Genmutationsstatus auszurichten.

Peter Leiner



Einige CLL-Patienten profitieren von einer Chemotherapie kombiniert mit Rituximab.

Fischer K et al. Long Term Remissions After FCR Chemoimmunotherapy In Previously Untreated Patients With CLL: Updated results of the CLL8 trial. *Blood*. 2016 Jan 14;127(2):208-15.

## Nichtkleinzelliges Lungenkarzinom Test auf KRAS-Mutation sinnvoll?

Ob Patienten mit nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) auf Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) ansprechen, lässt sich bislang nur schwer vorhersagen. Oft wird der KRAS-Mutationsstatus als Prädiktor herangezogen. In 20–30 % aller Adenokarzinome, aber nur selten in Plattenepithelkarzinomen liegen Mutationen im KRAS-Gen vor; eine Rolle scheinen auch Mutationen im EGFR selbst zu spielen. Doch zuletzt ließen Studien Zweifel am prädiktiven Nutzen von KRAS aufkommen. Eine Metaanalyse aus China sollte nun mehr Klarheit bringen. Die Forscher prüften zwölf prospektive Studien mit 1.859 unselektierten Patienten. Der Analyse zufolge war eine KRAS-Mutation im Vergleich zu den unselektierten Patienten mit einem kürzeren Gesamtüberleben (Hazard Ratio [HR] 2,09), einem kürzeren progressionsfreien Überleben (HR 1,82) sowie einer niedrigeren Gesamtansprechrate (Relative Rate 0,25) assoziiert. Eine Subgruppenanalyse zeigte, dass der Zusammenhang stärker wurde, wenn die

EGFR-TKI-Behandlung die Zweit- oder höhergradige Therapielinie betraf. Dann betrug der Risikoquotient für Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben 2,45 bzw. 1,86. Das Vorliegen eines Wildtyp-KRAS konnte ein Ansprechen hier aber nicht mehr signifikant vorhersagen ( $p = 0,153$ ). Um die Rolle des KRAS-Status bei EGFR-Wildtyp zu beurteilen, wurden vier weitere Studien analysiert. Demnach war das Vorliegen einer KRAS-Mutation mit keinem der Endpunkte bei Wildtyp-EGFR-Patienten, die eine EGFR-TKI-Therapie erhielten, assoziiert. Fazit: Bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC könnte das Vorliegen einer KRAS-Mutation ein negativer Prädiktor für den Nutzen einer EGFR-TKI-Behandlung sein.

Christina Berndt

Ying M et al. Should KRAS mutation still be used as a routine predictor of response to EGFR-TKIs in advanced non-small-cell lung cancer? A reevaluation based on meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2015;141(8):1427-39.

### kurz notiert

#### Modifizierte T-Zellen bei HER2-positivem Sarkom geprüft

CAR-T-Zellen sind T-Lymphozyten, die so modifiziert wurden, dass sie den chimären Antigenrezeptor (CAR) exprimieren. Damit wird erreicht, dass sie Krebszellen zielgerichtet erkennen können. Die Anwendung von CAR-T-Zellen führte bei CD19-positiven Tumoren bereits zu vielversprechenden Ergebnissen. Nun wurde dieses Prinzip auch bei HER2-positiven Sarkomen getestet, wobei HER2-spezifische CARs verwendet wurden. In Tierexperimenten konnte für HER2-CAR-T-Zellen bereits eine Antitumoraktivität nachgewiesen werden. Die Sicherheit und Wirksamkeit dieser Strategie wurde nun auch an 19 Patienten mit HER2-positiven Sarkomen untersucht [Ahmed N et al. *J Clin Oncol*. 2015;33 (15):1688-96]. Dabei zeigte sich, dass die HER2-CAR-T-Zellen für mindestens sechs Wochen im Blut der Patienten persistierten. Die Therapie wurde gut vertragen, es wurden keine dosislimitierenden Toxizitäten beobachtet. Der klinische Nutzen dieser Behandlung war allerdings begrenzt. Bei vier Patienten stabilisierte sich die Erkrankung über drei bis 14 Monate. Die Autoren schlussfolgern, dass aufgrund der Ergebnisse nun weitere Studien durchgeführt werden können, in denen HER2-CAR-T-Zellen mit anderen immunmodulatorischen Ansätzen kombiniert werden.

Judith Neumaier