

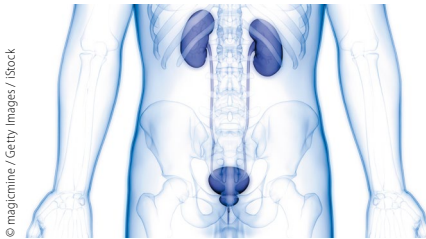
Urothelkarzinom (UC)

NAC bei UC im oberen Harntrakt effektiv

Eine neoadjuvante Chemotherapie (NAC) mit modifizierter Gemcitabin/Cisplatin-Therapie ist nach den Studienergebnissen eine wirksame und tolerable Option für Patientinnen und Patienten mit einem UC im oberen Harntrakt (UCOH) und hohem Risiko (histologisch High-Grade-Karzinom und/oder invasive Erkrankung mit positiver Urinzytologie). Die Modifikation des üblichen Gemcitabin/Cisplatin-Regimes umfasste die Gabe von Cisplatin in geteilter Dosis zusammen mit Gemcitabin an Tag 1 und 8 und das Weglassen der Gemcitabin-Dosis an Tag 15 eines 21-tägigen Zyklus. In vorangegangenen Studien war so eine bessere Tolerabilität bei guter Wirksamkeit des Regimes erreicht worden.

In dieser Studie waren Daten von 57 Personen mit Hochrisiko-UCOH auswertbar,

die diese NAC vor der geplanten OP mit Lymphknotendissektion erhalten hatten. 33 Personen (58%) benötigten toxisitätsbedingt eine Dosismodifikation, 8 (14%) beendeten die Therapie deswegen vorzeitig. Toxizitäten Grad ≥ 3 traten bei 42 (74%)



UC können nicht nur in der Blase sondern auch im Bereich von Harnleiter oder Nierenbecken auftreten.

auf, vier (7%) entwickelten eine febrile Neutropenie. 51 (89%) hatten ≥ 3 Zyklen der NAC toleriert, 27 (47%) alle vier Zyklen. Alle Behandelten konnten operiert werden. Den primären Endpunkt, ein pathologisches Ansprechen, erreichten 36 (63%), bei elf (19%) fand sich ein komplettes Ansprechen (ypT0N0).

Nach median 3,1 Jahren betrug die 2-Jahres-Rate für das progressionsfreie Überleben (PFS) 89%, die 5-Jahres-PFS-Rate 72%. Die Raten für das Gesamtüberleben (OS) lagen bei 93% nach zwei und 79% nach fünf Jahren. Ein pathologisches komplettes oder partielles Ansprechen nach NAC war mit einem verbesserten PFS und OS im Verlauf assoziiert.

Friederike Klein

Coleman JA et al. Multicenter Phase II Clinical Trial of Gemcitabine and Cisplatin as Neoadjuvant Chemotherapy for Patients With High-Grade Upper Tract Urothelial Carcinoma. *J Clin Oncol.* 2023;41(8):1618-25

Morbus Waldenström (MW)

Proteasominhibitor als Add-on

Standardtherapie für unbehandelten oder rezidierten MW ist die Dexamethason/Rituximab/Cyclophosphamid (DRC), da es eine hohe Wirksamkeit aufweist und nur selten mit einer Grad-3/4-Hämatotoxizität verbunden ist. In der großen randomisierten multizentrischen ECWM-1-Studie wurde nun geprüft, ob die Zugabe des Proteasominhibitors (PI) Bortezomib zur Standard-DRC-Therapie die Effektivität der Erstlinientherapie erhöht.

204 unbehandelte Personen mit einem MW erhielten in der ECWM-1-Studie randomisiert für sechs Zyklen entweder DRC oder DRC/Bortezomib (B-DRC), primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS). Nach einem Follow-up von median 27,5 Monaten verlängerte sich die 2-Jahres-PFS-Rate im B-DRC-Arm nicht signifikant um 7,8% (80,6 vs. 72,8%; $p = 0,32$). Auch sprachen mehr Behandelte im B-DRC-Arm an als im Standardarm (80,6 vs. 69,9%), wobei 17,2% ein komplettes oder sehr gutes partielles Ansprechen erreichten im Vergleich zu 9,6% unter der Standardimmunchemotherapie. Insgesamt verkürzte sich die mediane Zeit bis zum ersten Ansprechen um 2,5 Monate,

wenn der PI hinzugenommen wurde (3 vs. 5,5 Monate unter DRC; 95%-Konfidenzintervall 2,9–5,8 Monate). Das hat dazu geführt, dass die Raten für ein mindestens partielles Ansprechen bis hin zu einem kompletten Ansprechen nach drei Therapiezyklen unter B-DRC höher waren als unter DRC allein (57 vs. 32,5%; $p < 0,01$).

Die Toxizität der beiden Regime war vergleichbar, bei fast der Hälfte der Personen traten Nebenwirkungen von Grad ≥ 3 auf (B-DRC: 49,5%; DRC: 49%). Allerdings kam es unter B-DRC zu zwei Fällen von Grad-3-Neuropathie.

Sabrina Kempe

Buske C et al. Bortezomib-Dexamethasone, Rituximab, and Cyclophosphamide as First-Line Treatment for Waldenström's Macroglobulinemia: A Prospectively Randomized Trial of the European Consortium for Waldenström's Macroglobulinemia. *J Clin Oncol.* 2023;41(14):2607-16

kurz notiert

Telomere und Tumorrisiko: Wenn jung bleiben das Altwerden erschwert

Bei jeder Zellteilung verkürzen sich die „Schutzkappen“ am Ende der Chromosomen, die sog. Telomere. Unterschreitet die Telomerlänge (TL) ein bestimmtes Maß, tritt die Zelle in eine Art Ruhestand (Seneszenz) ein, in dem sie sich nicht mehr teilen kann (oder es kommt zur Apoptose). Die TL wird daher als Biomarker für das biologische Alter eines Organismus diskutiert [Mather KA et al. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2011;66(2):202-13]. Personen, deren Telomere länger sind bzw. sich weniger schnell verkürzen, sollten länger jung und fit bleiben, da sich ihre Zellen häufiger teilen können (bevor sie die Seneszenz erreichen), als jene mit kürzeren Telomeren. Das ist aber aus verschiedenen Gründen eine viel zu einfache Annahme. In bestimmten Kontexten trifft sogar das Gegenteil zu, wie ein Forschungsteam gerade dargelegt hat [DeBoy EA et al. *N Engl J Med.* 2023;388(26):2422-33]: Bei Personen mit familiären POT1-Mutationen, die zur weniger schnellen Verkürzung der Telomere führen, wurde vielfach eine sog. klonale Hämatopoese registriert, was ggf. das Risiko für hämatologische Malignome erhöhen kann. Auch bzw. tatsächlich fanden sich bei den Betroffenen häufiger benigne und maligne Neoplasien, vor allem melanozytären und lymphoiden Ursprungs. Eine mögliche Erklärung: Je länger Zelllinien „jung bleiben“ und sich teilen, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit, dass sie somatische Mutationen anhäufen, darunter eben auch maligne Treibermutationen. **Moritz Borchers.**