

Mutiples Myelom

Carfilzomib bei erhöhtem Risiko

Kombinationen mit dem Proteasominhibitor Carfilzomib sind eine hilfreiche Behandlungsoption beim multiplen Myelom (MM). In einer vorgeplanten Subgruppenanalyse der italienischen Studie UNITO-MM-01/FORTE wurde nun untersucht, wie gut die Wirksamkeit Carfilzomib-basierter Regime bei jenen mit erhöhtem zytogenetischen Risiko (HRCA) ist. Ergebnis: Bei Personen mit HRCA werden durch eine Carfilzomib-basierte Therapie ähnliche Raten von progressionsfreiem Überleben (PFS) und Freiheit von MRD („minimal residual disease“) erzielt wie bei Patienten ohne HRCA. Trotz vielversprechender PFS-Raten haben Patienten mit ultrahohem zytogenetischen Risiko (≥ 2 Mutationen; HRCA ≥ 2) aber auch unter dieser Therapie ein erhöhtes Risiko für Progression und Tod.

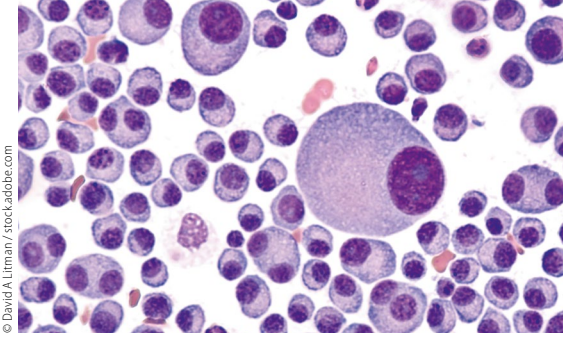
Die UNITO-MM-01/FORTE-Studie war eine randomisierte Open-label-Stu-

die, die an 42 italienischen Krankenhäusern durchgeführt wurde. Aufgenommen wurden transplantierbare Patientinnen und Patienten mit frisch diagnostiziertem MM im Alter von 18–65 Jahren. Sie hatten einen Karnofsky-Performancestatus von mindestens 60 % und zuvor noch keine Anti-MM-Therapie erhalten.

Die Betroffenen wurden im Verhältnis 1:1:1 in einen von drei Therapiearmen randomisiert:

- ▶ KRd (Carfilzomib/Lenalidomid/Dexamethason) plus autologe Stammzelltransplantation (ASCT)
- ▶ KRd12: zwölf 28-Tage-Zyklen KRd
- ▶ KCd (Carfilzomib/Cyclophosphamid/Dexamethason) plus ASCT

Nach der Konsolidierungsphase erhielten sie nach einer zweiten Randomisierung entweder eine Erhaltungstherapie mit Kd oder Lenalidomid allein.



Zytologiebefund beim multiplen Myelom

KRd + ASCT habe im Vergleich zu KRd12 und KCd + ASCT in allen zytogenetischen Risikogruppen zu höheren Raten bezüglich des 4-Jahres-PFS und der Aufrechterhaltung der MRD-Negativität nach einem Jahr geführt, schreibt das Team zu den Ergebnissen. Zwar seien die Ergebnisse für jene mit HRCA ≥ 2 über alle Arme schlechter ausgefallen; gleichwohl hätte KRd plus ASCT mit Blick auf PFS und MRD-Negativität auch hier zu vielversprechenden Ergebnissen geführt. *Christian Behrend/red.*

Mina R et al. Carfilzomib induction, consolidation, and maintenance with or without autologous stem-cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: pre-planned cytogenetic subgroup analysis of the randomised, phase 2 FORTE trial. *Lancet Oncol.* 2023;24(1):64-76

kurz notiert

Was tun bei BTK-Inhibitor-Resistenz?

BTK („Bruton's tyrosine kinase“)-Inhibitoren (BTKI) haben die Behandlung und Prognose von Personen mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) deutlich verbessert, wie Arnon P. Kater und Barbara Eichhorst, Köln, in einem Editorial in der aktuellen Ausgabe des *New England Journal of Medicine* (NEJM) resümieren [*N Engl J Med.* 2023;389(1):83–6]. Gleichwohl brähe ein bedeutsamer Teil der Betroffenen die Therapie ab, etwa aufgrund von Toxizitäten und/oder einem Wirkverlust in Folge von Resistenzentwicklungen. Der Bedarf an weiteren (BTK-gerichteten) Therapien ist also hoch. Eine Option im Falle von BTKI-Resistenzen könnten ggf. sog. nichtkovalente BTKI sein (alle bisher zugelassenen BTKI sind kovalente Inhibitoren). Für einen solchen BTKI – Pirtobrutinib – wurden gerade in derselben NEJM-Ausgabe Phase-I/II-Daten publiziert, die auf eine Wirksamkeit auch nach Resistenz auf kovalente BTKI hindeuten [*Mato AR et al. N Engl J Med.* 2023;389(1):33–44]. Ob bzw. wie lange dieser Effekt (bei spezifischen Resistenzen) anhält, muss sich erst in Folgestudien zeigen. Ähnliches gilt auch für weitere nichtkovalente BTKI, die aktuell in der Entwicklung bzw. Prüfung sind. Kater und Eichhorst verweisen daher auch auf andere Ansätze wie die BTK-Proteindegradation (vgl. [<https://doi.org/kjbb>]) oder zeitlich begrenzte Kombinationsregime als potenzielle Resistenzwege. *Moritz Borchers*

Lokal fortgeschrittenes Zervixkarzinom

Dosisdichte Chemotherapie vorneweg?

Beim lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinom ist die Rolle einer neoadjuvanten Chemotherapie (NAC) noch unklar, insbesondere vor einer kombinierten Radiochemotherapie. Erste Daten einer Phase-III-Studie zur dosisdichten NAC scheinen positiv. Denn nach der Interimsanalyse der Studie wurde mit einer NAC mit wöchentlicher Gabe von Cisplatin und Paclitaxel gefolgt von einer Radiochemotherapie (RCT) eine Ansprechrate von 90 % erreicht. An der Studie hatten Patientinnen mit einem Zervixkarzinom im Stadium IIB–IVA (FIGO 2018) teilgenommen. Randomisiert erhielten sie die NAC in vier wöchentlichen Zyklen mit Cisplatin (40 mg/m² Körperoberfläche [KOF]) und Paclitaxel (60 mg/m² KOF) und nachfolgend eine RCT oder die RCT alleine.

Die Interimsanalyse umfasste 50 im NAC/RCT-Arm behandelte Patientinnen. Primärer Endpunkt war die Ansprechrate nach NAC und zwölf Wochen nach RCT gemäß Kernspin- und/oder Computertomografie. Nach der NAC lag die Gesamtan-

sprechrate (ORR) bei 79,2%, ein Kompletansprechen (CR) zeigten 10,4%. Zwölf Wochen nach RCT hatte sich die ORR auf 90 % erhöht, die CR-Rate auf 72,0%.

Die mediane Beobachtungsdauer für diese Kohorte lag bei 23,8 Monaten. Die Rate für das Gesamtüberleben (OS) nach drei Jahren betrug 83,9%, die Rate für das progressionsfreien Überlebens (PFS) nach drei Jahren 73,6%. Patientinnen, die bereits nach der NAC angesprochen hatten, wiesen ein besseres PFS und OS auf, als diejenigen ohne NAC-Ansprechen ($p < 0,01$). Je fortgeschrittener das FIGO-Stadium war, desto ungünstiger waren CR-Rate, PFS und OS. Späte unerwünschte Ereignisse (AE) seien zu vernachlässigen, so die Forschungsgruppe. Frühe AE umfassten vor allem Folgen der Myelosuppression und gastrointestinale AE. *Friederike Klein*

Li J et al. Neoadjuvant chemotherapy with weekly cisplatin and paclitaxel followed by chemoradiation for locally advanced cervical cancer. *BMC Cancer.* 2023;23(1):51