

Nutzen der Melanomtherapie unterschätzt?

Die traditionellen RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)-Kriterien haben bisher gute Dienste geleistet. Ob das allerdings auch für Immuntherapien gilt, war bislang nicht klar.

US-Onkologen um Stephen Hodi und Jedd Wolchok vom Memorial Sloan Kettering Cancer Center in New York postulierten nach klinischen Studien mit Ipilimumab, dass auch bei Pembrolizumab die Anwendung der RECIST-Kriterien nicht das ganze Bild des Ansprechens liefern. In der KEYNOTE-001-Studie mit 655 Melanompatienten prüften sie den Zusammenhang zwischen Gesamtüberleben und Ansprechen, beurteilt nach den RECIST-Kriterien (v1.1) bzw. den immunassoziierten Responsekriterien (irRC: immune-related response criteria, Version 2009).

Während es bei den RECIST-Kriterien z. B. als partielles Ansprechen gilt, wenn die Tumorlast um mindestens 30 % im Vergleich zur Ausgangssituation abgenommen hat, verlangen die irRC-Kriterien eine Abnahme von mindestens 50 %. Nach RECIST werden nur maximal 5 Target-Läsionen gefordert, nach den irRC-Kriterien 15. Nicht zuletzt erfolgt

die Vermessung des Tumors nach RECIST nur längs, nach irRC-Kriterien dagegen auch anhand der kurzen Tumormessachse.

In der KEYNOTE-001-Studie waren 84 Patienten, die nur nach RECIST als progredient galten, nicht aber nach



© Dr. Hans Schulz, Bergkamen

Bei der Immuntherapie des malignes Melanom sind möglicherweise andere Beurteilungskriterien als die RECIST-Kriterien relevant.

irRC-Kriterien. Bei ihnen betrug die Gesamtüberlebensrate nach zwei Jahren 37,5 % und war damit höher als bei den 177 Patienten, bei denen eine Krankheitsprogression anhand beider Kriterien gleichermaßen erkannt wurde (17,3 %). Hodi und Kollegen gehen davon aus, dass in der Studie durch Verwendung der RECIST-Kriterien der Nutzen von Pembrolizumab um ungefähr 15 % unterschätzt wurde. Es sei zu vermuten, dass die Patienten von der Immuntherapie auch dann noch profitierten, wenn bereits erste Zeichen einer radiografisch nachweisbaren Progression erkennbar seien, so die Ärzte. Die irRC-Kriterien könnten Therapeuten helfen, die Behandlung nicht vorzeitig abzubrechen.

Fazit: In der retrospektiven Studie mit Melanompatienten wurde das Ansprechen unter Verwendung der traditionellen RECIST-Kriterien unterschätzt. Die Verwendung immunspezifischer Kriterien könnte das vielleicht künftig verhindern. Zuvor sind jedoch noch prospektive Studien erforderlich. *Peter Leiner*

Hodi FS et al. Evaluation of Immune-Related Response Criteria and RECIST v1.1 in Patients With Advanced Melanoma Treated With Pembrolizumab. *J Clin Oncol.* 2016;34(13):1510-7.

Hochdosis-IFN beim Melanom ohne Vorteil bei positivem Sentinel

In der ambitioniert gestarteten Studie „Sunbelt Melanoma Trial“ zur Interferontherapie von Melanompatienten mit einem positiven Sentinel-Lymphknoten haben sich keine Vorteile für die immunstimulierende Behandlung gezeigt.

In die Studie wurden von 1997 bis 2003 insgesamt 774 Melanompatienten mit mindestens 1-mm-Tumordicke aufgenommen. Bei allen Teilnehmern erfolgte eine Biopsie der Sentinel-Lymphknoten (SLN). Bei positivem SLN unterzog man die Patienten dem Therapieprotokoll A: komplette Lymphknotendissektion, anschließend entweder beobachtendes Vorgehen oder Behandlung mit Hochdosis-Interferon alpha-2b (IFN). War der SLN histopathologisch und immunhistochemisch negativ, aber in der RT-PCR positiv auf melanomspe-

zifische Messenger-RNA, trat Protokoll B in Kraft: Beobachtung versus komplette Lymphknotendissektion versus komplette Lymphknotendissektion plus Hochdosis-IFN. Die Nachbeobachtungszeit betrug median knapp sechs Jahre.

Ein Unterschied im krankheitsspezifischen bzw. Gesamtüberleben zwischen den einzelnen Therapiearmen war nicht festzustellen. Damit ergab sich kein Vorteil für hochdosiertes IFN. Zudem zeigte sich in Protokoll B, dass ein molekulares Staging mit RT-PCR keinen prog-

nostischen Nutzen hat. Allenfalls zeigte sich hier ein Vorteil der kompletten Lymphknotendissektion gegenüber abwartendem Beobachten mit Blick auf das krankheitsfreie Überleben. Obwohl signifikant (Hazard Ratio 0,58; $p = 0,028$), schlug sich dieser Effekt nicht in einem besseren Gesamtüberleben nieder.

Fazit: Die hochdosierte IFN-Gabe verbesserte weder krankheitsspezifisches noch Gesamtüberleben, und bei negativer Histologie und Immunchemie wirkte sich eine positive RT-PCR auf melanomspezifische RNA nicht auf das Gesamtüberleben aus. *Robert Bublak*

McMasters KM et al. Final Results of the Sunbelt Melanoma Trial: A Multi-Institutional Prospective Randomized Phase III Study Evaluating the Role of Adjuvant High-Dose Interferon Alfa-2b and Completion Lymph Node Dissection for Patients Staged by Sentinel Lymph Node Biopsy. *J Clin Oncol.* 2016;34(10):1079-86.