



## Risiko für venöse Thromboembolien nach Krebs im Kindesalter lebenslang erhöht

Überlebende kindlicher Krebserkrankungen benötigen eine vigilante Überwachung hinsichtlich später thromboembolischer Ereignisse. Daten einer aktuellen Studie zeigen eine Verdopplung des Risikos im Vergleich zu Geschwistern ohne Tumoranamnese.

Für Kinder besteht in den ersten 5 Jahren nach Diagnose eines Malignoms ein 25-fach erhöhtes Risiko für venöse Thromboembolien (VTE). Bisher gab es jedoch wenige Daten zur langfristigen Entwicklung des VTE-Risikos Krebsüberlebender über Jahrzehnte hinweg. Diese Lücke wurde nun von der Childhood Cancer Survivor Study geschlossen. 24.355 Überlebende kindlicher Malignome und 5.051 Geschwister wurden hierfür im Median 21,3 Jahre nach Diagnose nachbeobachtet.

Die Inzidenz später VTE ( $\geq 5$  Jahre nach Tumordiagnose), primärer Endpunkt, lag bei ehemaligen Krebspatienten mit 1,1 Ereignissen/1.000 Personen-

jahren doppelt so hoch wie bei Geschwistern mit 0,5 Ereignissen (Rate Ratio [RR] 2,2; 95%-Konfidenzintervall [95%-KI] 1,7–2,8). Die kumulative Inzidenz 35 Jahre nach Tumordiagnose betrug 4,9%, was 2,5 zusätzlichen Ereignissen/100 Krebsüberlebenden über 35 Beobachtungsjahre entspricht.

Die Forscher geben zu bedenken, dass das Risiko nicht bei allen Patienten gleichermaßen erhöht ist und von verschiedenen anamnestischen Faktoren beeinflusst wird. Weibliches Geschlecht, Vortherapien (Cisplatin, L-Asparaginase), Über- oder Untergewicht und das Auftreten von Spätrezidiven oder Sekundär malignomen scheinen zu einem Risikoan-

stieg beizutragen. Überlebende von Osteosarkomen der unteren Extremität nach Cisplatin-Exposition oder nach extremitätenerhaltender Operation gelten auch als Hochrisikopatienten.

Das Auftreten von VTE erhöhte unabhängig von Alter, Geschlecht oder medizinischer Vorgeschichte die Spätmortalität (RR 1,9; 95%-KI 1,6–2,3).

**Fazit:** Überlebende von Krebserkrankungen im Kindesalter haben ein lebenslang erhöhtes VTE-Risiko und das Auftreten einer VTE ist mit einer Zunahme der Mortalität assoziiert. Diese Patienten benötigen daher eine aufmerksame Beobachtung. Eine Therapie modifizierbarer Komorbiditäten, wie Übergewicht, sowie eine leitliniengerechte Prophylaxe in Hochrisikosituationen (Hospitalisation, Immobilisation) sollten bei solchen Patienten erwogen werden.

*Sophie Christoph*

Madenci AL et al. Long-Term Risk of Venous Thromboembolism in Survivors of Childhood Cancer: A Report From the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol.* 2018; <https://doi.org/10.1200/JCO.2018.78.4595>

## Welchen Krebspatienten Pembrolizumab hilft

In der Keynote-028-Studie wurde bei 20 verschiedenen Tumoren untersucht, welche Biomarker die Wirksamkeit des PD-1-Antikörpers vorhersagen können.

Wirkstoffe wie der PD-1-Antikörper Pembrolizumab werden bereits gegen eine Vielzahl von Tumoren eingesetzt. Noch erfolgreicher könnten diese Substanzen sein, wenn sich schon vor Beginn der Behandlung sagen ließe, welche Patienten große Chancen haben, auf die Therapie anzusprechen.

In einer ersten, nicht randomisierten Phase-Ib-Studie wurde nun untersucht, ob die typischen Biomarker, die ein Ansprechen auf eine Anti-PD-1-Therapie vorhersagen können, auch eine Aussage über die klinische Effizienz von Pembrolizumab erlauben. Zu diesen Biomarkern zählen GEP („t-cell-inflamed gene expression profile“), die PD-L1-Expressi-

on sowie die Mutationslast des Tumors („tumor mutational burden“, TMB).

Es wurden 475 Patienten mit fortgeschrittenen, PD-L1-positiven soliden Tumoren aufgenommen (20 Tumorentitäten). Alle Patienten erhielten Pembrolizumab (10 mg/kg q2w) für 2 Jahre oder bis ihre Krankheit progredierte oder die Toxizität inakzeptabel wurde. Primärer Endpunkt war die objektive Ansprechrate (ORR); sekundäre Endpunkte waren Sicherheit, progressionsfreies Überleben (PFS) und Gesamtüberleben (OS).

Die ORR, das PFS und das OS variierten stark zwischen den verschiedenen Tumoren: Die ORR lag zwischen 0% beim Pankreaskarzinom und 33% beim kleinzelligen Lungenkarzinom. Das PFS betrug 1,7 Monate beim Pankreaskarzinom und 6,8 Monate bei Schilddrüsentumoren. Das mediane OS reichte von 3,9 Monaten bei Tumoren der Vulva bis zu 21,1 Monaten bei Karzinoiden. Eine hö-

here ORR und ein längeres PFS gab es bei Tumoren mit höherem GEP, höherer PD-L1-Expression und/oder höherer TMB. Die Korrelationen von TMB mit GEP und PD-L1 waren niedrig. Die Ansprechmuster weisen darauf hin, dass Patienten, die hohe Level von TMB und von Markern wie GEP oder PD-L1 aufwiesen, am ehesten auf die Therapie ansprechen würden.

**Fazit:** Biomarker wie GEP, PD-L1 und TMB können das Ansprechen auf Pembrolizumab vorhersagen und somit helfen, geeignete Patienten für eine solche Behandlung auszuwählen. Dies gilt über ein breites Spektrum verschiedener Tumorentitäten. *Christian Behrend*

Ott PA et al. T-Cell-Inflamed Gene-Expression Profile, Programmed Death Ligand 1 Expression, and Tumor Mutational Burden Predict Efficacy in Patients Treated With Pembrolizumab Across 20 Cancers: KEYNOTE-028. *J Clin Oncol.* 2019;37(4):318-27