



## Checkpointinhibition beim kolorektalen Karzinom doch erfolgversprechend?

Bislang schien die Effektivität der Checkpointblockade beim kolorektalen Karzinom (CRC) begrenzt. Eine Metaanalyse belegt aber die prognostische Relevanz des Checkpoints PD-L1 („programmed cell death-ligand 1“).

Chinesische Forscher untersuchten die prognostische Rolle von PD-L1 beim CRC in einer Metaanalyse. Dabei betrachteten sie auch die Assoziation der PD-L1-Expression mit klinischen und pathologischen Charakteristika der CRC-Patienten.

Die systematische Suche in den Datenbanken PubMed, Embase und der Cochrane Library ergab zwischen 2013 und Oktober 2018 12 publizierte Studien mit 4.344 Patienten mit CRC, die Informationen zur PD-L1-Expression und dem Überleben enthielten.

Die PD-L1-Schwellenwerte waren unterschiedlich definiert, häufig war eine

PD-L1-Positivität mit > 5 % definiert, teilweise auch mit > 1 %. Die gepoolte Auswertung der Ergebnisse belegte, dass eine hohe PD-L1-Expression mit einem kürzeren Gesamtüberleben (OS) assoziiert war. Die Hazard Ratio (HR) betrug 1,47 gegenüber einer geringen PD-L1-Expression (95 % Konfidenzintervall [95 %-KI] 1,01–2,15,  $p = 0,04$ ). Die hohe PD-L1-Expression war auch mit einem kürzeren rezidivfreien beziehungsweise krankheitsfreien Überleben (RFS/DFS) assoziiert (HR 1,47; 95 %-KI 1,01–2,15,  $p = 0,04$ ).

Es zeigten sich zudem Assoziationen zu Tumorcharakteristika. So war die

PD-L1-Expression mit einem ungünstigeren Tumorstadium oder einer fehlenden Gefäßinvasion assoziiert. Dagegen fand sich keine Assoziation von PD-L1 und Alter, Geschlecht, Tumorlokalisation, Tumordifferenzierung, pT-Stadium, pN-Stadium, dem Mikrosatelliten-Status oder Mutationen in den DNA-Mismatch-Reparaturgenen.

**Fazit:** Die Forscher kommen zu dem Schluss, dass PD-L1 als wichtiger Biomarker beim CRC dienen könnte. Einerseits deutet eine hohe PD-L1-Expression auf eine ungünstige Prognose hin, andererseits weist sie auch auf ungünstige Tumoreigenschaften hin. Demnach könnte es sich lohnen, die PD-L1-Hemmung als Therapieprinzip bei Patienten mit CRC weiter zu entwickeln, so die Wissenschaftler

Friederike Klein

Yang L et al. Prognostic and clinicopathological value of PD-L1 in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Onco Targets Ther.* 2019;12:3671-82

## ASS-Unterstützung des immunologischen Stuhltests

In Beobachtungsstudien war der immunologische Stuhltest („fecal immunochemical test“, FIT) unter Einnahme von niedrig dosierter Acetylsalicylsäure (ASS) besonders sensitiv. Eine Interventionsstudie prüfte die Sensitivität des FIT bei ASS-Einmalgabe.

In den Beobachtungsstudien war die ASS-Einnahme zur kardiovaskulären Prävention als Dauermedikation mit 100 mg/Tag erfolgt. Für die aktuelle Interventionsstudie wählten die deutschen Wissenschaftler eine Einmalgabe von 300 mg ASS. Hypothese hinter der ASS-Gabe zur Verbesserung der Sensitivität des FIT war, dass unter ASS fortgeschrittene Adenome und Tumoren des Darms möglicherweise eher bluten und entsprechend der Nachweis von Hämoglobin im Stuhl als Hinweis auf solche Neoplasien besser gelingt.

An der Studie nahmen 2.422 Patienten im Alter zwischen 40 und 80 Jahren (mittel 59,6 Jahre) teil, die in 14 gastroenterologischen Praxen und vier Klini-

ken in Deutschland für eine Früherkennungskoloskopie anstanden. Die Patienten erhielten zwei Tage vor der Stuhlprobe für eine FIT eine 300 mg Dosis ASS ( $n = 1.208$ ) oder ein Placebo ( $n = 1.214$ ). Anschließend erfolgte die bereits zuvor vereinbarte Früherkennungskoloskopie. Keiner der Patienten hatte in der Zeit vor Studieneinschluss ASS oder andere Medikamente mit antithrombotischen Effekten eingenommen.

Ausgewertet werden konnte Daten von 2.134 Patienten, von denen in der Koloskopie 224 (10,5 %) fortgeschrittene Neoplasien aufwiesen, davon 8 (0,4 %) ein kolorektales Karzinom und 216 (10,1 %) fortgeschrittene Adenome. Die Sensitivität des FIT für fortgeschrittene Neo-

plasien betrug bei dem Schwellenwert des Herstellers von 10,2 µg Hb/g Stuhl nach ASS-Gabe 40,2 %, nach Placebo-Gabe 30,4 %. Der Unterschied von 9,8 % war nicht signifikant (95 % Konfidenzintervall [95 %-KI] -3,1–22,2;  $p = 0,14$ ). Das galt auch für die Sensitivität bei dem Schwellenwert für die qualitative FIT von 17 µg Hb/g Stuhl (ASS: 28,6 %, Placebo: 22,5 %, Differenz: 6,0 %; 95 %-KI -5,7–17,5,  $p = 0,32$ )

**Fazit:** Bei Patienten im Alter zwischen 40 und 80 Jahren, die weder ASS noch andere antithrombotisch wirkende Medikamente einnehmen, kann eine Einmalgabe von 300 mg ASS zwei Tage vor FIT die Testsensitivität nicht erhöhen. Die Forscher spekulieren, ob eine andere ASS-Dosis oder die Einnahme von ASS über einige Tage vor dem Test doch noch die FIT-Sensitivität verbessern kann und regen entsprechende Studien an.

Friederike Klein

Brenner H et al. Effect of a Single Aspirin Dose Prior to Fecal Immunochemical Testing on Test Sensitivity for Detecting Advanced Colorectal Neoplasms: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2019;321(17):1686-92