

## Inoperabler Pankreaskrebs: Bedeutung der Radiotherapie

Bei lokal fortgeschrittenen, inoperablen Pankreas-karzinomen ist derzeit die Chemotherapie die Standardbehandlung. Eine zusätzliche Bestrahlung erwies sich in der deutschen Phase-III-Studie CONKO-007 als vorteilhaft.

In der CONKO-007-Studie erhielten 525 Patienten mit fortgeschrittenem, inoperablem Pankreaskarzinom zunächst eine Induktionschemotherapie für drei Monate (402 FOLFIRINOX, 93 Gemcitabin) [Fietkau R et al. ASCO. 2022; Abstr 4008]. 190 Patienten mussten danach bereits ausgeschlossen werden, aufgrund von Toxizität oder Metastasenbildung. Bei 336 Patienten konnte die Tumorphase aber vorerst aufgehalten werden, sie erhielten deshalb randomisiert die Chemotherapie (CTX) für drei Monate weiter oder bekamen eine Radiochemotherapie (RCT; kumulative Dosis 50,4 Gy [Einzeldosis 1,8 Gy] plus Gemcitabin 300 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche [KOF] wöchentlich, gefolgt von 1 Zyklus Gemcitabin 1.000 mg/m<sup>2</sup> KOF an den Tagen 1, 8, 15). Der ursprünglich vorgesehene primäre Endpunkt Gesamtüberleben (OS) hätte aufgrund einer schwierigen Patientenrekrutierung im nötigen Zeitrahmen nicht erreicht werden können, weswegen dann die R0-Resektion als primärer Endpunkt bestimmt wurde. Patienten, für die dieses Ziel erreichbar schien, wurde dann eine Operation angeboten.

Nach einem Follow-up von im Median 55,13 Monaten konnten letztendlich insgesamt 122 (ca. 36%) Patienten aus beiden Gruppen operiert werden, freute sich Rainer Fietkau, Erlangen-Nürnberg,

auf dem ASCO 2022. In der RCT-Gruppe sei die R0-Resektionsrate mit 69% allerdings signifikant höher gewesen als in der Gruppe mit reiner CTX (50%). Ebenso war in der RCT-Gruppe die Rate für resezierte Tumoren höher, deren Abstand vom zirkumferentiellen Resektionsrand (CRM) mindestens 1 mm betrug (CRM-Negativität): 47 versus 25% im CTX-Arm. Außerdem führte die zusätzliche Bestrahlung zu einer höheren Rate an pathologischen Komplettremissionen (18 vs. 2% unter CTX allein). Hämatologische Toxizitäten waren unter der RCT häufiger als unter CTX.

### Rolle der Bestrahlung bleibt diffus

Zusammengenommen würden die Ergebnisse auf einen starken Effekt der RCT auf die Resektabilität der Pankreastumoren hinweisen, resümierte Fietkau. Zwar hätte dieser Vorteil sich nicht in einen signifikanten Überlebensvorteil (sowohl hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens [PFS] als auch des OS) für die RCT im Vergleich zur CTX übersetzt; gleichzeitig verwies Fietkau aber darauf, dass die 5-Jahres-OS-Rate bei 4,3% unter alleiniger CTX lag und bei 9,6% unter zusätzlicher Bestrahlung.

Das Ziel in der Behandlung dieser Patienten sollte es sein, eine R0-Resektion mit CRM-Negativität zu erreichen, forderte er. Dafür sei eine Induktionschemotherapie mit anschließender RCT und einer nachfolgenden Operation ein sinnvolles Konzept.

Sabrina Kempe

Bericht vom ASCO Annual Meeting 2022, das vom 3. bis 7. Juni 2022 in Chicago, IL/USA, und virtuell stattfand

## BCG-refraktäres Urothelkarzinom: Zytokin hilf!

Bei oberflächlichen Urothelkarzinomen ist die BCG-Therapie Standard. Wer auf BCG nicht anspricht, könnte ggf. von einem künstliche Interleukin profitieren.

Hat ein Harnblasenkarzinom noch keine muskulären Anteile der Blase infiltriert (NMIBC, „nonmuscle-invasive bladder cancer“), ist die Therapie mit BCG (Bacillus Calmette-Guérin) Behandlung der Wahl: In die Blase instilliert, löst die abgeschwächte Form des Rindertuberkulosebakteriums Mycobacterium bovis eine lokale Immunreaktion aus, die dann die Tumorzellen bekämpft. Sprechen Betroffene auf eine BCG-Therapie nicht an, ist das weitere therapeutische Vorgehen nicht leicht: Eine Zystektomie würde zwar das Karzinom beseitigen, führt aber auch zu starken Einschränkungen in der Lebensqualität, weswegen wünschenswert ist, sie möglichst weit hinauszuzögern.

Hoffnung wecken in dieser Hinsicht jetzt Daten zu einer kombinierten Therapie aus BCG und einem speziellen Zytokin-komplex – IL-15RaFc –, die Karim Chamie, UCLA Health, Los Angeles, CA/USA, auf dem ASCO 2022 präsentiert hat [Chamie K et al. ASCO. 2022; Abstr 4508]. Aufgabe von IL-15RaFc ist es, die Immunstimulation durch BCG noch zu verstärken, indem

es T- und natürliche Killerzellen aktiviert (ohne immunsuppressive T-Zellen zu sehr zu aktivieren).

Tatsächlich sprachen 71% der eigentlich BCG-refraktären NMIBC-Erkrankten mit einem Carcinoma in Situ (CIS; n = 83) vollständig auf die Kombination aus BCG plus IL-15RaFc an, wobei die mediane Ansprechdauer (DOR) bei 26,6 Monaten lag. Über einen Zeitraum von zwei Jahren ließ sich bei 89% eine Zystektomie vermeiden und bei 96% ein Progress in ein muskelinvasives Karzinom.

Chamie wies darauf hin, dass BCG plus IL-15RaFc als lokal applizierte Kombination nicht nur verhältnismäßig nebenwirkungsarm gewesen sei, sondern auch im indirekten Vergleich mit einer Pembrolizumab-Monotherapie in puncto Wirkung gut abgeschnitten hätte: Etwa habe die Rate an vollständigen Remissionen (CR) in der Phase-II-Studie KEYNOTE-057, in der Pembrolizumab mono beim BCG-refraktären NMIBC zum Einsatz kam, bei 41% gelegen, und die mediane DOR bei 16,2% [Balar AV et al. Lancet Oncol. 2021;22(7):919-30]. Zu beachten sind allerdings die Limitationen indirekter Vergleiche.

Moritz Borchers

Bericht vom ASCO Annual Meeting 2022, das vom 3. bis 7. Juni 2022 in Chicago, IL/USA, und virtuell stattfand.