



Moderate Hypofraktionierung beim Harnblasenkarzinom – ein neuer Versorgungsstandard?

Oliver J. Ott¹

Angenommen: 8. Juni 2021 / Online publiziert: 6. Juli 2021
© Der/die Autor(en) 2021

Hintergrund und Ziel Im englischsprachigen Raum werden lokal fortgeschrittene Harnblasenkarzinome üblicherweise alternativ mit 64 Gy in 32 Fraktionen über 6,5 Wochen oder mit 55 Gy in 20 Fraktionen über 4 Wochen organerhaltend bestrahlt. Auf der Basis vorliegender Daten wurde eine vergleichbare Effektivität und Verträglichkeit beider Schemata angenommen, ein direkter Vergleich beider Fraktionierungen wurde jedoch bislang noch nicht vorgenommen bzw. publiziert.

Patienten und Methoden Zu diesem Zweck wurden die Daten von zwei randomisierten britischen Multicenterstudien (BC2001: Radiotherapie ±5-FU und Mitomycin C, NCT00024349; BCON: Radiotherapie ± hypoxiemodifizierende Therapie, NCT00033436) gepoolt und analysiert [1]. In die Metaanalyse wurden pT1G3- sowie T2-4N0M0-Harnblasenkarzinome eingebracht. Die Fraktionierung wurde in beiden Studien gemäß den geltenden lokalen Behandlungsstandards gewählt. Primäre Endpunkte der Metaanalyse waren die invasive lokoregionale Kontrolle sowie die Spättoxizität an Harnblase und Rektum.

Ergebnisse Aus den beiden Studien konnten 782 Patient*innen einer Fraktionierung zugeordnet werden; 376/782 (48 %) erhielten 64 Gy in 32 Fraktionen und 406/782 (52 %) 55 Gy in 20 Fraktionen. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 120 Monate (IQR 99–159). Patient*innen mit 55 Gy in 20 Fraktionen hatten ein ver-

gleichsweise niedrigeres Risiko für ein invasives lokoregionales Rezidiv (adjustierte Hazard-Ratio 0,71 [95 % CI 0,52–0,96]). Bezüglich der Toxizität fanden sich keine Unterschiede (adjustierte Risikodifferenz –3,37 % [95 % CI –11,85 bis 5,10]).

Schlussfolgerung der Autoren Die moderate Hypofraktionierung mit 55 Gy in 20 Fraktionen war der konventionellen Fraktionierung hinsichtlich invasiver lokoregionaler Tumorkontrolle sowie Toxizität nicht unterlegen („non-inferiority“), bezüglich invasiver lokoregionaler Kontrolle sogar überlegen. Daher sollte die moderate Hypofraktionierung mit 55 Gy in 20 Fraktionen für Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Harnblasenkarzinom als neuer Versorgungsstandard übernommen werden.

Kommentar

Die Autoren präsentieren hier eine sehr interessante Metaanalyse zur Fraktionierung der Radiotherapie (RT) beim lokal fortgeschrittenen Transitionalzellkarzinom der Harnblase mit dem Anspruch, einen neuen Therapiestandard zu organerhaltenden Vorgehen zu definieren. Die Daten wurden in zwei randomisierten Studien [2, 3] prospektiv gesammelt und nach allen Regeln der Kunst zusammen analysiert. Auch die Fallzahl imponiert. Es stellen sich allerdings einige Bedenken ein, ob die beschriebene Überlegenheit des moderat hypofraktionierten Vorgehens auch außerhalb der britischen Inseln als neuer Standard übernommen werden kann:

1. In der heutigen Zeit erwartet man als Anlass für eine weitreichende Änderung eines erprobten Therapiestandards einen direkten randomisierten Vergleich (oder noch besser mehrerer randomisierter Studien), wie z. B. bei der Etablierung der Hypofraktionierung bei der Radiotherapie des Mammakarzinoms der Frau. Im vorliegenden Fall handelt es sich zwar um Patient*innen aus randomisier-

Originalpublikation Choudhury A, Porta N, Hall E, Song YP, Owen R, MacKay R, West CML, Lewis R, Hussain SA, James ND, Huddart R, Hoskin P, on behalf of the BC2001 and BCON investigators (2021) Hypofractionated radiotherapy in locally advanced bladder cancer: an individual patient data meta-analysis of the BC2001 and BCON trials. *Lancet Oncol* 22:246–55

✉ Prof. Dr. med. Oliver J. Ott
oliver.ott@uk-erlangen.de

¹ Strahlenklinik, Universitätsklinikum Erlangen, Universitätsstr. 27, 91054 Erlangen, Deutschland

ten Studien, jedoch ging es in beiden Studien um einen Vergleich mit und ohne Radiosensibilisierung. Die beiden genannten Fraktionierungsschemata wurden in insgesamt 50 teilnehmenden Zentren je nach lokaler Präferenz gewählt und die vorliegende Metaanalyse ungeplant durchgeführt. Um die dabei entstehenden Unsicherheiten zu kompensieren, nahm man allerhand Adjustierungen vor. Es handelt sich letztlich also hinsichtlich der Fraktionierungen nicht um einen direkten und prospektiv geplanten Vergleich.

2. Im Vergleich mit der in anderen Ländern etablierten trimodalen Therapie [4–6] erscheint uns die erreichte invasive lokoregionale 5-Jahres-Rezidivrate mit 28 % doch ziemlich hoch. Grund dafür scheint uns die Tatsache zu sein, dass die obligate kurativ intendierte transurethrale Resektion (TUR) mit dem Ziel, vor der RCT in den repräsentativen Rand- und Grundproben eine R0-Resektion zu erreichen, im Vereinigten Königreich nicht flächendeckend vorgesehen war.
3. Ein weiterer kritischer Punkt ist zu bedenken: Postoperativ gilt die alleinige Radiotherapie gegenüber der simultanen RCT als unterlegen und sollte laut der aktuellen Leitlinien auch nicht mehr vorgenommen werden, wenn der/die Patient*in fit für eine begleitende Chemotherapie ist [7, 8]. In Kontinentaleuropa und in den Vereinigten Staaten von Amerika wurde und wird dabei bevorzugt eine Cisplatin-basierte Radiochemotherapie empfohlen [4]. Da aber mit der Hypofraktionierung eine Verkürzung der Gesamtbehandlungszeit auf vier Wochen verbunden ist, kann die notwendige simultane Chemotherapie mit der in Deutschland verbreiteten Applikation in der ersten und fünften Bestrahlungswoche nicht mehr realisiert werden. Vor diesem Hintergrund erscheint es sehr unwahrscheinlich, dass der in unserer hier kommentierten Studie beschriebene Vorteil der lokalen Tumorkontrolle durch eine moderate Hypofraktionierung erreichbar wäre. Sicherlich gäbe es dafür Lösungen, aber bisher jedenfalls keine Daten. Und es ist letztlich auch unklar, ob eine Radiochemotherapie mit 5-FU und Mitomycin C einer Cisplatin-basierten RCT gleichwertig ist, denn auch hier fehlt ein entsprechender randomisierter Vergleich.
4. Schließlich darf nicht übersehen werden, dass in den beiden britischen Studien nur eine mehr oder weniger entleerte Harnblase mit einem 1,5 cm breiten Sicherheitssaum bestrahlt wurde ohne Einschluss der pelvinen Lymphabflussgebiete, die zumindest in Deutschland elektiv traditionell mitbestrahlt werden [7]. Es ist deshalb auch hier fraglich, ob die Gleichwertigkeit der beiden Fraktionierungsschemata insbesondere hinsichtlich der Toxizität auch dann noch gegeben wäre.

Fazit

Zweifelsfrei handelt es sich bei der diskutierten Metaanalyse um einen wertvollen Beitrag in der Diskussion zur Optimierung der organerhaltenden Therapie beim Harnblasenkarzinom. Wie bei anderen Entitäten, z. B. Mamma- und Prostatakarzinom, könnte die moderate Hypofraktionierung auch beim Harnblasenkarzinom für die Patient*innen Vorteile mit sich bringen. Jedoch lässt es die aktuelle Datenlage nicht zu, auch außerhalb des Herrschaftsgebietes der Windsor von einem neuen Standard zu sprechen.

Oliver J. Ott, Erlangen

Funding Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Interessenkonflikt O.J. Ott gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Open Access Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

1. Choudhury A, Porta N, Hall E et al (2021) Hypofractionated radiotherapy in locally advanced bladder cancer: an individual patient data meta-analysis of the BC2001 and BCON trials. *Lancet Oncol* 22:246–255
2. James ND, Hussain SA, Hall E et al (2012) Radiotherapy with or without chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. *N Engl J Med* 366:1477–1488
3. Hoskin PJ, Rojas AM, Bentzen SM, Saunders MI (2010) Radiotherapy with concurrent carbogen and nicotinamide in bladder carcinoma. *J Clin Oncol* 28:4912–4918
4. Ploussard G, Daneshmand S, Efsthathiou JA et al (2014) Critical analysis of bladder sparing with trimodal therapy in muscle-invasive bladder cancer: a systematic review. *Eur Urol* 66:120–137
5. Rödel C, Grabenbauer GG, Kuhn R et al (2002) Combined-modality treatment and selective organ preservation in invasive bladder cancer: long-term results. *J Clin Oncol* 20:3061–3071
6. Merten R, Ott O, Haderlein M et al (2019) Long-term experience of chemoradiotherapy combined with deep regional hyperthermia for organ preservation in high-risk bladder cancer (Ta, tis, T1, T2). *Oncologist* 24:e1341–e1350
7. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF) (2020) S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms,

Langversion 2.0. <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/harnblasenkarzinom/>. Zugegriffen: 8. Apr. 2021 (AWMF-Registrierungsnummer 032/038OL)

8. Witjes AJ, Lebet T, Comperat EM et al (2017) Updated 2016 EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer. *Eur Urol* 71:462–475



Konditionierung mit Ganzkörperbestrahlung oder Chemotherapie bei ALL im Kindesalter

Eine multinationale, randomisierte Phase-III-Studie auf Nichtunterlegenheit

Martin G. Sauer¹

Angenommen: 8. Juni 2021 / Online publiziert: 2. Juli 2021
© Der/die Autor(en) 2021

Fragestellung Die Ganzkörperbestrahlung (TBI) als Bestandteil der Konditionierung vor allogener Blutstammzelltransplantation (HSCT) ist effektiv bei Kindern mit Hochrisiko-ALL. Die Spätfolgen der Bestrahlung können allerdings substanziell sein. Deswegen wurde die Frage gestellt, ob eine reine Chemokonditionierung die Ganzkörperbestrahlung ersetzen kann.

Patienten und Methoden Die Studie (*Akronym*: FORUM) wurde als randomisierte, kontrollierte, internationale open-label Phase-III-Studie auf Nichtunterlegenheit konzipiert und multizentrisch durchgeführt. Kinder und Jugendliche, die sich zum Zeitpunkt der HSCT in kompletter Remission befanden, 4–21 Jahre alt waren und einen HLA-kompatiblen Spender hatten, wurden zwischen einer Konditionierung mit 12 Gy TBI und Etoposid oder einer reinen Chemokonditionierung mit Fludarabin, Thiotepa und entweder Treosulfan oder Busulfan randomisiert. Die Schwelle für Nichtunterlegenheit wurde auf 8 % festgesetzt. Bei 1000 zu randomisierenden Patienten innerhalb von 5 Jahren, einer Nachbeobachtung von mindestens 2 Jahren und einem alpha-Fehler von 5 % wurde eine Aussagekraft von 80 % errechnet. Ein frühzeitiger Studienabbruch sollte in dem Fall

erfolgen, wenn sich die reine Chemokonditionierung der TBI im Verlauf unterlegen zeigen sollte.

Ergebnisse Zwischen April 2013 und Dezember 2018 wurden 417 Patienten randomisiert, 212 in die TBI- und 201 in die Chemotherapiegruppe. Im März 2019 musste die Studie vorzeitig abgebrochen werden. Die mediane Nachbeobachtungszeit lag zu dieser Zeit bei 2,1 Jahren. Das Überleben nach zwei Jahren war in der TBI-Gruppe signifikant besser als in der Chemotherapiegruppe (91 % vs. 75 %; $p < 0,0001$). Die kumulative Inzidenz für ein Rezidiv und die therapieassoziierte Letalität nach TBI lagen bei 12 % bzw. 2 % und nach Chemokonditionierung bei 33 % bzw. 9 % ($p < 0,0001$ bzw. $p = 0,269$).

Schlussfolgerung der Autoren Aufgrund des signifikant besseren Gesamtüberlebens und einer niedrigeren Rezidivrate nach einer Konditionierung mit TBI und Etoposid im Vergleich zur reinen Chemokonditionierung wird erstere zukünftig bei Kindern mit HR-ALL empfohlen, die älter als 4 Jahre sind.

Kommentar

Die Bestrahlung als hochwirksame Therapiekomponente in der Behandlung der akuten lymphatischen Leukämie konnte über die vergangenen Jahrzehnte zunehmend durch intensiviertere Chemotherapieregime verlassen werden. Dieses führte unter Erhalt guter rezidivfreier Überlebensraten zu einer signifikanten Reduktion strahlentherapieinduzierter Spätfolgen wie Wachstumsdefizienz, einer anhaltenden Reduktion der kognitiven Leistungsfähigkeit, Störungen der zentralen Hormonsteuerung, Ausbildung von Katarakten und Zweitmalignomen [1]. Busulfan mit seiner aus-

Originalpublikation Peters C, Dalle JH, Locatelli F, Poetschger U et al (2021) Total body irradiation or chemotherapy conditioning in childhood ALL: a multinational, randomized, noninferiority phase III study. *J Clin Oncol* 39:295–307

✉ Prof. Dr. med. Martin G. Sauer
sauer.martin@mh-hannover.de

¹ Bereich Pädiatrische Stammzelltransplantation und Zelltherapie, Klinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Medizinische Hochschule Hannover, Carl-Neuberg-Straße 1, OE 6780 Hannover, Deutschland

gezeichneten Liquorgängigkeit und seinen myeloablativen Eigenschaften wurde in der Transplantation bereits früh als Ersatz für eine Ganzkörperbestrahlung (TBI) eingeführt und deshalb auch gelegentlich als „liquid radiation“ bezeichnet. In der klassischen Kombination mit Cyclophosphamid war Busulfan aber mit nicht unerheblichen Akuttoxizitäten verbunden. In der Tat schien eine große Metaanalyse eine signifikant höhere therapieassoziierte Letalität nach busulfanbasierten Konditionierungsregimen zu belegen [2]. Auch für die TBI ist bzw. war der klassische Kombinationspartner Cyclophosphamid. Eine ursprünglich in Deutschland pilotierte und später in die USA (City of Hope) überführte Kombination einer TBI mit Etoposid war mit vergleichbarem leukämiefreien Überleben und relativ guter Verträglichkeit assoziiert und deshalb Jahre später konzeptionell für die Pädiatrie übernommen und im Rahmen des Berlin-Frankfurt-Münster-Studienverbundes wieder nach Europa repatriert worden.

Im ALL-SCT-BFM-2003-Trial wurde damit bei guter Leukämiekontrolle eine bis dahin unerreicht niedrige therapieassoziierte Letalität im einstelligen Prozentbereich erzielt [3]. Inzwischen waren Fludarabin und Thiotepa als relativ gut tolerierte und antileukämisch hochwirksame Agentien als Partner für Busulfan in reinen Chemokonditionierungen bei ALL verwendet worden. Treosulfan als dem Busulfan ähnliche, aber einfacher zu handhabende Substanz, verdrängte in einigen europäischen Ländern zunehmend das Busulfan in der HSCT [4]. Die sich nun aufdrängende wichtige Frage, ob diese wirksamen und relativ gut verträglichen Chemokonditionierungen in Zukunft eine TBI-haltige Konditionierung bei Kindern mit ALL ersetzen und damit entscheidend zur Verringerung strahlenassoziiierter Nebenwirkungen nach HSCT beitragen könnten, muss nach dieser wichtigen randomisierten Studie wegen der signifikant schlechteren Leukämiekontrolle ohne TBI als negativ beantwortet werden.

Fazit

Dies ist die erste randomisiert durchgeführte Studie, die prospektiv eine TBI-basierte vs. eine reine Chemokonditionierung (beide myeloablativ) hinsichtlich eines leukämiefreien Überlebens nach HSCT vergleicht. Bei Kindern und Jugendlichen mit ALL erzielt eine Konditionierung mit Ganzkörperbestrahlung (12 Gy, aufgeteilt auf 6 Fraktionen über 3 Tage) in Kombination mit Etoposid (1,8 g/m²; Höchstdosis: 3,6 g) eine signifikant bessere Leukämiekontrolle bei tendenziell besserer Akutverträglichkeit als eine Chemokonditionierung, bestehend aus Fludarabin (30 mg/m² einmal täglich an 5 aufeinanderfolgenden Ta-

gen), Thiotepa (5 mg/kg zweimal am Tag an einem Tag) und entweder Treosulfan (14 g/m² einmal am Tag an 3 aufeinanderfolgenden Tagen) oder gewichtsadaptiertes Busulfan (an 4 aufeinanderfolgenden Tagen). Interessanterweise verlaufen dabei die Kurven für leukämiefreies Überleben mit dem gut liquorgängigen Busulfan im Vergleich mit dem wenig ZNS-gängigen Treosulfan fast identisch.

Diese Studie muss als Meilenstein in der hämatopoetischen Stammzelltransplantation angesehen werden und wird die Verwendung der Ganzkörperbestrahlung bei der pädiatrischen ALL auf Jahre hinaus als State of the Art festlegen.

Martin G. Sauer, Hannover

Funding Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Interessenkonflikt M.G. Sauer gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Open Access Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

1. Moricke A, Zimmermann M, Reiter A, Henze G, Schrauder A, Gadner H et al (2010) Long-term results of five consecutive trials in childhood acute lymphoblastic leukemia performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 2000. *Leukemia* 24:265–284
2. Gupta T, Kannan S, Dantkale V, Laskar S (2011) Cyclophosphamide plus total body irradiation compared with busulfan plus cyclophosphamide as a conditioning regimen prior to hematopoietic stem cell transplantation in patients with leukemia: a systematic review and meta-analysis. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* 4:17–29
3. Peters C, Schrappe M, von Stackelberg A, Schrauder A, Bader P, Ebell W et al (2015) Stem-cell transplantation in children with acute lymphoblastic leukemia: a prospective international multicenter trial comparing sibling donors with matched unrelated donors—the ALL-SCT-BFM-2003 trial. *J Clin Oncol* 33:1265–1274
4. Boztug H, Sykora KW, Slatter M, Zecca M, Veys P, Lankester A et al (2016) European Society for Blood and Marrow Transplantation analysis of treosulfan conditioning before hematopoietic stem cell transplantation in children and adolescents with hematological malignancies. *Pediatr Blood Cancer* 63:139–148



Strahlentherapie mit 24-Gy-Einzeldosis und 3-Fractionen-SBRT zur Behandlung von oligometastasierten Malignomen?

Eine multizentrische Phase-III-Studie

Hossein Hemmatzad¹ · Etienne Mathier¹ · Daniel M. Aebersold¹ · Mohamed Shelan¹

Angenommen: 8. Juni 2021 / Online publiziert: 29. Juni 2021
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2021

Hintergrund Eine prospektive, randomisierte Phase-III-Studie sollte prüfen, ob eine ultrahochdosierte Strahlentherapie („single dose radiotherapy“ [SDRT] mit 24 Gy) die lokale Kontrolle von Metastasen oligometastasierter Tumoren gegenüber einer hypofraktionierten stereotaktischen Strahlentherapie („stereotactic body radiotherapy“ [SBRT] mit 3 × 9 Gy) verbessern kann. Der sekundäre Endpunkt des Protokolls waren die assoziierten Toxizitäten und die Auswirkung der Ablation auf das klinische Muster der metastatischen Progression.

Patientengut und Methoden Zwischen November 2010 und September 2015 wurden 117 Patienten mit oligometastasierten Malignomen und 154 Läsionen (≤ 5 /Patienten) in einem 1:1-Verhältnis zwischen SDRT und SBRT randomisiert. Die lokale Kontrolle (LC) innerhalb des bestrahlten Feldes und der Zustand der metastatischen Ausbreitung wurden jeweils durch periodische Computertomographie (CT), Knochenszintigraphie und Ganzkörper-PET/CT oder MRT-Aufnahmen beurteilt. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 52 Monate.

Ergebnisse Insgesamt 59 Patienten mit 77 Läsionen wurden in die SDRT-Gruppe und 58 Patienten mit 77 Läsionen

in die SBRT-Gruppe randomisiert. Die kumulative Inzidenz eines Lokalrezidivs für SDRT-Läsionen betrug 2,7 % (95 % CI 0–6,5 %) und 5,8 % (95 % CI 0,2–11,5 %) nach 2 bzw. 3 Jahren, verglichen mit 9,1 % (95 % CI 2,6–15,6 %) und 22 % (95 % CI 11,9–32,1 %) für SBRT-Läsionen ($p=0,0048$). Die kumulative 2- und 3-Jahres-Inzidenz einer Fernmetastasenprogression bei den SDRT-Patienten betrug 5,3 % (95 % CI 0–11,1 %), verglichen mit 10,7 % (95 % CI 2,5–18,8 %) bzw. 22,5 % (95 % CI 11,1–33,9 %) für die SBRT-Patienten ($p=0,010$). Es wurden keine Unterschiede in der Toxizität beobachtet.

Schlussfolgerung der Autoren Die SDRT ist der SBRT überlegen. Eine effektive Ablation oligometastatischer Läsionen schwächt die Fernmetastasenprogression signifikant ab.

Kommentar

Als Teil der gegen Metastasen gerichteten Lokaltherapie (MDT) ist die SBRT zunehmend zu einem Routineverfahren für Patienten mit oligometastatischen bzw. oligoprogressiven Tumoren geworden. Die Rolle der Fraktionierung zum Erreichen einer möglichst hohen LC und eines verbesserten onkologischen Outcomes ist dabei aber noch nicht geklärt. Die schon publizierten retrospektiven Analysen zeigen nämlich widersprüchliche Resultate [1, 2]. Die aktuelle randomisierte Phase-III-Studie von Zelefsky et al. verglich z. B. eine Einzeitbestrahlung (SDRT) mit einer hypofraktionierten stereotaktischen Radiotherapie (SBRT). Dabei kamen die Autoren zu dem Schluss, dass die SDRT mit 1 × 24 Gy die lokale Kontrolle (LC) im Vergleich zur SBRT mit 3 × 9 Gy signifikant verbessert und die Fernmetastasen-

Originalpublikation Zelefsky MJ, Yamada Y, Greco C, Lis E et al (2021) Phase III multi-center, prospective, randomized trial comparing single dose 24 Gy radiotherapy to a 3-fraction SBRT regimen in the treatment of oligometastatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2021.01.004>

✉ Dr. med. Mohamed Shelan
mohamed.shelan@insel.ch

¹ Department of Radiation Oncology, Inselspital, Bern University Hospital and University of Bern, Freiburgstrasse 10, 3010 Bern, Switzerland

progression vermindert. Es sollten jedoch folgende Punkte beachtet werden:

- In dieser Studie wurden oligometastatische Patienten mit immobilisierenden Knochen- und Lymphknotenmetastasen eingeschlossen. Mehr als 50 % der eingeschlossenen Läsionen waren Wirbelsäulen(WS)-Metastasen ($n = 66/117$). Obwohl die Konsensus-Leitlinien des International-Spine-Radiosurgery(ISRS)-Konsortiums für die Zielvolumendefinition in der spinalen stereotaktischen Radiochirurgie bereits 2012 veröffentlicht wurden [3], wurden die spinalen Metastasen im Rahmen der hier kommentierten Studie ohne elektive ossäre Komponenten bestrahlt, d. h. das Gross Target Volume (GTV) und das Clinical Target Volume (CTV) waren identisch. Diese Zielvolumendefinition ist für isolierte metastatische Lymphknoten zwar akzeptabel, jedoch besteht für WS-Metastasen eine gewisse Inhomogenität, da die Beteiligung des Epiduralraums (Bilsky-Score; [4]) oder eine paraspinale Weichteilkomponente eine wichtige prädiktive Rolle für die LC spielen. Außerdem machen vor allem die epidurale Beteiligung und das intraspinale Tumorstadium die SDRT viel anspruchsvoller als die SBRT, da die Dosis-Constraints des Rückenmarks sorgfältig beachtet werden müssen. Eine im Wirbelkörper begrenzte Metastase kann aufgrund der adäquaten Myelom-Schonung einfacher mit SDRT behandelt werden als eine Metastase, die sich am hinteren Rand des Wirbelkörpers befindet, den Pedikel betrifft oder den Spinalkanal infiltriert.
- Die Charakteristik der WS-Metastasen und die Aufteilung in beide Gruppen ist ebenfalls unklar.
- Die Bildgebungen im Follow-up (FU) stehen in dieser Studie ebenfalls zur Diskussion. Obwohl zahlreiche Studien darauf hinweisen, dass die optimale Modalität zur Beurteilung des Therapieansprechens nach SBRT von WS-Metastasen ein MRT mit Funktionssequenzen ist, wurde die Nachsorge hier mittels Knochenszintigraphie, Computertomographie, Ganzkörper-PET oder MRT durchgeführt. Auch ist von dieser Studie noch unklar, wie die LC der Knochenmetastasen evaluiert wurde. Da die Knochenszintigraphie den Knochen-Turn-over und nicht den Tumor selbst darstellt, könnte diese Modalität verschiedene klinische Zustände im Zusammenhang mit einem Knochenumbau und nicht unbedingt die Tumoraktivität widerspiegeln [5]. Außerdem ist die Skelettszintigraphie relativ unempfindlich und wird für das FU von osteolytischen Knochenläsionen nicht empfohlen [6]. Zusätzlich kann eine diagnostische CT zwischen sklerotischen und lytischen Knochenläsionen unterscheiden, ist aber insgesamt nur begrenzt für die Beurteilung des Ansprechens nach SBRT geeignet [7].
- Darüber hinaus definierte die Studie die LC als keine radiologische Progression im GTV, wenn keine Weichteilkomponente vorhanden war. Wenn aber die radiologische Progression auf volumetrischen Veränderungen im GTV basiert, besteht das Risiko einer Fehlinterpretation; denn einige Berichte berichten volumetrische Veränderungen nach SBRT, ohne dass ein Lokalrezidiv (LR) vorliegt [8, 9].
- Hinsichtlich der Toxizität berichtete die Studie zwar niedrige Raten von strahleninduzierten WS-Frakturen, und zwar sowohl nach SDRT als auch nach SBRT. Etwa die Hälfte der Läsionen waren jedoch Metastasen eines Prostatakarzinoms, welche ein überwiegend osteoblastisches Muster haben. Dies kann eine Erklärung dafür sein, dass nur eine geringe Inzidenz von strahleninduzierten Frakturen erkannt wurde. Wie wir aus der Literatur wissen, sind lytische Läsionen und Frakturen in der Ausgangssituation die wichtigsten prädiktiven Faktoren, insbesondere für die SBRT der Wirbelsäule [10]. Darüber hinaus wurden in dieser Studie nur Frakturrisiken des Grades 2+ berichtet, die häufig Interventionen erfordern. Ein weiterer prädiktiver Faktor für das Frakturrisiko bei Wirbelsäulenläsionen ist der Spinal Instability Neoplastic Score (SINS; [11]), der in dieser Studie nicht bewertet wurde.
- Die Einzelheiten der Systemtherapie sind im Rahmen der Zilefsky-Publikation nicht klar dargestellt. Obwohl eine wegweisende konkurrierende Risikoanalyse durchgeführt wurde, bleibt für den Leser unklar, ob die systemische Therapie konkomitant oder adjuvant verabreicht wurde. Außerdem gab es kein verbindliches Protokoll für die systemische Behandlung, und der Anteil der einzelnen Therapiegruppen wird nicht erwähnt. Für eine solche Studie wäre es unerlässlich gewesen, die Indikationen für eine konventionelle Chemotherapie, für Targeted-Therapien, Immuntherapien, die Androgendeprivations-therapie (ADT) oder eine Kombination aller dieser Möglichkeiten festzulegen.
- Wie bereits oben erwähnt, gibt es widersprüchliche Empfehlungen bezüglich der Fraktionierung einer stereotaktischen RT. Heron et al. verglichen retrospektiv die Effektivität von Single-Session- vs. Multi-Session-SRS zur Behandlung spinaler Metastasen [12]. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass beide Schemata hinsichtlich Schmerzlinderung sowie auch bezüglich Toxizität gleichwertig sind, die Multisession-SRS jedoch eine bessere LC und weniger Bedarf an Nachbehandlungen bei Langzeitüberlebenden erreicht [12]. Die Studie von Park et al. zeigte dagegen eine bessere Schmerzlinderung nach SBRT in 3 Fraktionen, verglichen mit Einzeitbestrahlungen [13]. Durch die Schmerzlinderung verbesserte sich der Allgemeinzustand, jedoch war die LC in beiden Gruppen gleich [13].

- In einer weiteren Übersichtsarbeit von Huo et al. wurde die Sicherheit und Wirksamkeit der Wirbelsäulen-SBRT hinsichtlich Dosis und Fraktionierung bewertet [2]. Die Ergebnisse zeigten mögliche Vorteile der Hypofraktionierung gegenüber der Einzeitbestrahlung bezüglich Toxizität [2]. Eine weitere interessante Studie von Shuryak et al. untersuchte zwei Aspekte der SBRT, dosisabhängige tumorizide Mechanismen und die Tumorkontrollwahrscheinlichkeit (TCP) bei Einzeitbestrahlungen und Mehrfraktionierungen [14]. Es wurden Lungentumoren und Hirnmetastasen analysiert. Und bei der Mehrfraktionierung zeigte sich eine bessere TCP für Hirnmetastasen, doch für Lungentumoren blieb die TCP gleich [14].

Fazit

Die hier kommentierte, randomisierte Studie verleiht der SDRT („single dose radiotherapy“) bei oligometastasierten Erkrankungen mehr Gewicht. Allerdings sollten das Studiendesign, die Patientenauswahl und die Techniken sowie Zielvolumenkonzepte kritisch mit der gebührenden Vorsicht studiert werden. Zumindest kann die SBRT mit einmal 24 Gy auf beliebige Wirbelsäulenmetastasen durchaus herausfordernd sein, insbesondere, wenn das Myelon geschont werden muss. Schließlich hatten zwei kürzlich abgeschlossene Phase-III-Studien zur SBRT von Wirbelsäulenmetastasen nur ZV-Dosen von $1 \times 16/18$ Gy und 2×12 Gy im experimentellen Studienarm gewählt [15, 16].

Deshalb sollte man Dosierung und Fraktionierung der SBRT auf Tumorgröße, Tumorlokalisation, Tumorhistologie, geplante Systemtherapie und die ortsspezifischen prognostischen Scores wie SINS oder Bilsky-Score für spinale Metastasen abstimmen.

Hossein Hemmatzad, Etienne Mathier, Daniel M. Aebersold und Mohamed Shelan, Bern

Interessenkonflikt H. Hemmatzad, E. Mathier, D.M. Aebersold und M. Shelan geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- Gong Y, Xu L, Zhuang H et al (2019) Efficacy and safety of different fractions in stereotactic body radiotherapy for spinal metastases: a systematic review. *Cancer Med* 8(14):6176–6184. <https://doi.org/10.1002/cam4.2546>
- Huo M, Sahgal A, Pryor D, Redmond K, Lo S, Foote M (2017) Stereotactic spine radiosurgery: review of safety and efficacy with respect to dose and fractionation. *Surg Neurol Int* 8(1):30. <https://doi.org/10.4103/2152-7806.200581>
- Cox BW, Spratt DE, Lovelock M et al (2012) International spine radiosurgery consortium consensus guidelines for target volume definition in spinal stereotactic radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 83(5):e597–e605. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2012.03.009>
- Bilsky MH, Laufer I, Fourney DR et al (2010) Reliability analysis of the epidural spinal cord compression scale. *J Neurosurg Spine* 13(3):324–328. <https://doi.org/10.3171/2010.3.SPINE09459>
- O’Sullivan S, McDermott R, Keys M, O’Sullivan M, Armstrong J, Faul C (2020) Imaging response assessment following stereotactic body radiotherapy for solid tumour metastases of the spine: current challenges and future directions. *J Med Imaging Radiat Oncol* 64:385–397. <https://doi.org/10.1111/1754-9485.13032>
- Heindel W, Gübitz R, Vieth V, Weckesser M, Schober O, Schäfers M (2014) The diagnostic imaging of bone metastases. *Dtsch Arztebl Int* 111(44):741–747. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2014.0741>
- Thibault I, Chang EL, Sheehan J et al (2015) Response assessment after stereotactic body radiotherapy for spinal metastasis: a report from the SPIne response assessment in Neuro-Oncology (SPINO) group. *Lancet Oncol* 16(16):e595–e603. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00166-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00166-7)
- Chiu N, Probyn L, Raman S et al (2016) Radiological changes on CT after stereotactic body radiation therapy to non-spine bone metastases: a descriptive series. *Ann Palliat Med* 5(2):116–124. <https://doi.org/10.21037/apm.2016.03.01>
- Amini B, Beaman CB, Madewell JE et al (2016) Osseous pseudo-progression in vertebral bodies treated with stereotactic radiosurgery: a secondary analysis of prospective phase III clinical trials. *AJNR Am J Neuroradiol* 37(2):387–392. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A4528>
- Faruqi S, Tseng CL, Whyne C et al (2018) Vertebral compression fracture after spine stereotactic body radiation therapy: a review of the pathophysiology and risk factors. *Neurosurgery* 83(3):314–322. <https://doi.org/10.1093/neuros/nyx493>
- Fisher CG, Dipaola CP, Ryken TC et al (2010) A novel classification system for spinal instability in neoplastic disease: an evidence-based approach and expert consensus from the spine oncology study group. *Spine* 35(22):1221–1229. <https://doi.org/10.1097/BRS.0b013e3181e16ae2>
- Heron DE, Rajagopalan MS, Stone B et al (2012) Single-session and multisection CyberKnife radiosurgery for spine metastases—University of Pittsburgh and Georgetown University experience: clinical article. *J Neurosurg Spine* 17(1):11–18. <https://doi.org/10.3171/2012.4.SPINE11902>
- Park C, Howell EP, Mehta VA et al. (2020) Patient outcomes and tumor control in single-fraction versus hypofractionated stereotactic body radiation therapy for spinal metastases. *J Neurosurg Spine*. 6:1–10. <https://doi.org/10.3171/2020.6.SPINE20349>
- Shuryak I, Carlson DJ, Brown JM, Brenner DJ (2015) High-dose and fractionation effects in stereotactic radiation therapy: analysis of tumor control data from 2965 patients. *Radiother Oncol* 115(3):327–334. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2015.05.013>
- Sahgal A, Myrehaug SD, Siva S et al (2020) CCTG SC.24/TROG 17.06: a randomized phase II/III study comparing 24 Gy in 2 stereotactic body radiotherapy (SBRT) fractions versus 20 Gy in 5 conventional palliative radiotherapy (CRT) fractions for patients with painful spinal metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 108(5):1397–1398. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2020.09.019>
- Ryu S, Deshmukh S, Timmerman RD et al (2019) Radiosurgery compared to external beam radiotherapy for localized spine metastasis: phase III results of NRG oncology/RTOG 0631. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 105(1):S2–S3. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2019.06.382>



Prädiktion der pathologischen Komplettremission beim Ösophaguskarzinom nach neoadjuvanter Radiochemotherapie mittels FDG-PET/CT und diffusionsgewichteter MRT

Markus Hecht¹ · Sabine Semrau¹

Angenommen: 28. Juni 2021 / Online publiziert: 19. Juli 2021
© Der/die Autor(en) 2021

Hintergrund und Ziele Nach neoadjuvanter Radiochemotherapie (RCT) von Ösophaguskarzinomen erreicht eine relevante Patientenzahl eine pathologische Komplettremission. Eine exakte Identifikation von Komplettremissionen könnte eine Patientengruppe identifizieren, bei denen weder eine zusätzliche Operation noch eine Dosiserhöhung der Strahlentherapie (RT) auf über 50 Gy hinaus erforderlich ist. Damit könnte ähnlich wie beim Rektumkarzinom in dieser Subgruppe ein kompletter Organerhalt durch RCT erreicht werden und die Therapieletalität im Zusammenhang mit der Resektion vermieden werden; diese liegt selbst bei erfahrenen Zentren mit vielen Resektionen in Deutschland bei 7%. Ziel der hier kommentierten, prospektiven multizentrischen Studie war es, durch multimodale Bildgebung mittels ¹⁸F-FDG-PET/CT und einer diffusionsgewichteten MRT pathologische Komplettremissionen präoperativ zuverlässig voraussagen zu können.

Patienten und Methoden Patienten mit Erstdiagnose eines nichtmetastasierten Ösophaguskarzinoms erhielten eine neoadjuvante RCT. An den beiden niederländischen Zentren wurde diese in Einzeldosen von 1,8 Gy bis zu einer

Gesamtdosis von 41,4 Gy mit simultanem Carboplatin/Paclitaxel durchgeführt. Am MD Anderson Cancer Center erhielten die Patienten eine Gesamtdosis von 50,4 Gy in Einzeldosen von 1,8 Gy zusammen mit einer simultanen Chemotherapie bestehend aus 5-Fluorouracil in Kombination mit Taxanen oder Platinsubstanzen. Im Anschluss erhielten alle Patienten eine transhiatale oder transthorakale Ösophagektomie mit Lymphadenektomie und Rekonstruktion. Die Bildgebung mittels ¹⁸F-FDG-PET/CT und diffusionsgewichteter MRT erfolgte vor Beginn der RCT, während der RCT (im Median 13 Tage nach Beginn) und 5 Wochen nach Abschluss. Die in der ¹⁸F-FDG-PET/CT erfassten Parameter beinhalteten den mittleren und maximalen „standardized uptake value“ (SUV_{mean}, SUV_{max}), das „metabolic tumor volume“, die „total lesion glycolysis“ (TLG) und das Produkt aus „metabolic tumor volume“ und SUV_{max}. In der diffusionsgewichteten MRT wurden die mittleren „apparent diffusion coefficient“-Werte (ADC) ermittelt. Diese wurden jeweils im Verhältnis zum Ausgangswert betrachtet. Aus diesen Werten wurde zusammen mit der Histologie des Tumors ein Modell zur Prädiktion der erwarteten pathohistologischen Komplettremission errechnet.

Originalpublikation Borggreve AS, Goense L, van Rossum PSN, Heethuis SE, van Hillegersberg R, Lagendijk JJW, Lam MGEH, van Lier ALHMW, Mook S, Ruurda JP, van Vulpen M, Voncken FEM, Aleman BMP, Bartels-Rutten A, Ma J, Fang P, Musall BC, Lin SH, Meijer GJ (2020) Preoperative prediction of pathologic response to neoadjuvant chemoradiotherapy in patients with esophageal cancer using (18)F-FDG PET/CT and DW-MRI: a prospective multicenter study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 106(5):998–1009. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2019.12.038>. Epub 2020 Jan 25

✉ PD Dr. med. Markus Hecht
markus.hecht@uk-erlangen.de

¹ Universitäts-Strahlenklinik Erlangen,
Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg,
Universitätsstraße 27, 91054 Erlangen, Deutschland

Ergebnisse Zwischen Oktober 2013 und Juli 2017 wurden 82 Patienten in den 3 Zentren eingeschlossen, wovon allerdings nur die Daten von 69 Patienten analysiert werden konnten. Histologisch handelte es sich vor allem um Adenokarzinome ($n=57, =83\%$). Bei 18 Patienten (26%) wurde eine pathologische Komplettremission erreicht, wobei diese signifikant häufiger bei Patienten mit Plattenepithelkarzinomen auftrat. In der FDG-PET/CT nach RCT unterschieden sich die Parameter SUV_{mean} und TLG im Verhältnis zum Ausgangswert in den Gruppen mit und ohne Komplettremission. In der diffusionsgewichteten MRT während RCT unterschied sich der ADC im Verhältnis zum Ausgangswert in den Gruppen mit und ohne Komplettre-

mission. Am besten geeignet zur Vorhersage der pathologischen Komplettremission war ein Modell, in das die Histologie, der ADC in der MRT während Therapie im Verhältnis zum Ausgangswert und der SUV_{mean} im FDG-PET/CT nach Therapie im Verhältnis zum Ausgangswert eingingen.

Schlussfolgerung der Autoren Veränderungen im ^{18}F -FDG-PET/CT nach Therapie und in der diffusionsgewichteten MRT während der RCT können zur Prädiktion von pathologischen Komplettremissionen bei Patienten mit Ösophaguskarzinom herangezogen werden. Die Ergebnisse beider Untersuchungen sind dafür vermutlich komplementär.

Kommentar

Die CROSS-Studie hat bereits den Nutzen einer neoadjuvanten Radiochemotherapie bei resektablen Ösophaguskarzinomen bezüglich des Überlebens (OS) der Patienten belegt. Darüber hinaus zeigte sich, dass 49 % der Patienten mit Plattenepithel- und 23 % der Patienten mit Adenokarzinom eine komplette Tumorremission im Resektionspräparat aufwiesen [1]. Das heute gültige Behandlungskonzept besagt deshalb, dass bei operablen Tumoren nach der neoadjuvanten RCT immer eine kurativ intendierte Resektionsbehandlung zu erfolgen hat. Das operative Vorgehen birgt allerdings eine Reihe von Risiken, wie Anastomoseninsuffizienz, Blutungen, ARDS, Chylusfisteln oder Nervenverletzungen [2]. Gerade beim Vorliegen von Ösophaguskarzinomen und insbesondere bei Plattenepithelkarzinomen haben die Patienten hochfrequent Begleiterkrankungen, die zumindest postoperative Komplikation implizieren können, die wiederum mit einem Anstieg der Letalität auf 12 % (in Häusern mit hohen Fallzahlen) bzw. 20 % (bei Häusern mit niedrigen Fallzahlen) auch in Deutschland einhergehen. Zudem erfahren resezierte Patienten Einbußen an Lebensqualität; diese nähert sich erst nach etwa 2 Jahren derjenigen von Patienten nach alleiniger RCT, also ohne Operation, an [3]. Daher stellt sich beim Ösophaguskarzinom noch dringlicher als bei Vorliegen eines Rektumkarzinoms die Frage, ob die Subgruppe der Patienten mit Komplettremissionen nach neoadjuvanter RCT sicher identifiziert werden kann, um eine Operation zu vermeiden. Uns scheint es dabei sogar gerechtfertigt, eine geringe Rate an rezidivierenden Patienten in Kauf zu nehmen, bei denen sich trotz attestierter Komplettremission nach RCT ein Lokalrezidiv einstellt. Diese können nämlich noch einer Salvageresektion nach 41,4 Gy bzw. 50,4 Gy zugeführt werden.

Mehrere Strategien zur Identifizierung von kompletten Respondern nach neoadjuvanter RCT werden insbesondere von niederländischen Arbeitsgruppen und der RTOG vorangetrieben. Während die RTOG in der RTOG 0246-Studie auf radiologische Bildgebung, Endoskopie und Abwarten

setzte, um den Grad der Remission herauszufinden [4], befassen sich niederländische Arbeitsgruppen mit multimodalen diagnostischen Konzepten zur frühen Identifikation solcher Verläufe. Eines ist das Konzept der perSANO-Studie, bei der strategische und geschichtete Biopsien („bite-on-bite biopsy“) und die Endosonographie im Vordergrund stehen [5]. Die andere ist das der PET- und MRT-Bildgebung. Die hier besprochene Studie zur multiparametrischen Bildgebung mittels ^{18}F -FDG-PET/CT und der diffusionsgewichteten MRT sind erste Ansätze dazu.

Bisherige Studien haben zunächst meist nur eine bildgebende Modalität untersucht. In einer Metaanalyse zur FDG-PET/CT wurde der Rückgang des SUV_{max} 2 Wochen nach Beginn der RT gefunden als geeigneter prädiktiver Parameter für den Endpunkt „<10 % lebende Tumorzellen“. Jedoch war die Sensitivität zu gering, ebenso die Spezifität, um den Einsatz in der Klinik zu wagen [6]. Zudem wurden erste Daten zur Wertigkeit der diffusionsgewichteten MRT in dieser Situation veröffentlicht [7]. Die komplementäre Bildgebung mit beiden Methoden, also die FDG-PET/CT nach Therapie, die relative SUV_{mean} , die TLG sowie die diffusionsgewichtete MRT während der RCT und auch der relative ADC-Wert zu verschiedenen Zeitpunkten der Therapie, haben in der hier diskutierten Publikation die zuverlässigsten prädiktiven Parameter identifiziert für die Vorhersage pathohistologischer Tumor-Komplettremissionen. Zudem entwickelten die Autoren einen Score, der auch die Tumorhistologie berücksichtigt und so die pathohistologische Komplettremission relativ präzise (Sensitivität von 83 %) im untersuchten Kollektiv vorhersagen konnte. Auf diese Entwicklung können zukünftig personalisierte Therapiekonzepte aufgebaut werden.

Allerdings weist die Studie, wie andere in der Methodenentwicklung übrigens häufig auch, mehrere Schwachpunkte auf, so dass man das hier beschriebene Konzept keineswegs schon in der klinischen Routine etablieren kann. Neben methodischen Problemen, dass beispielsweise nur 69 der 82 eingeschossenen Patienten analysiert werden konnten, was u. a. an den zu kleinen Tumolvolumina und fehlenden Signalen in der Bildgebung lag, wurden die Patienten auch nicht konzeptionell einheitlich behandelt. Die Gesamtdosis der Bestrahlung betrug entweder 41,4 Gy oder 50,4 Gy, was relativ betrachtet eine mehr als 20 % höhere Dosis darstellt. Zudem erfolgte die simultane Chemotherapie entweder mit Carboplatin/Paclitaxel oder 5-Fluorouracil-basiert (zusammen mit Platin oder Taxan). Die größte Schwäche besteht allerdings darin, dass lediglich eine explorative Kohorte untersucht wurde und die so generierten Daten bisher nicht an anderen Patientenkollektiven validiert werden konnten. Daher besteht ein relevantes Risiko, dass die Etablierung des Modells durch „overfitting“ im verwendeten Patientenkollektiv deutlich bessere Ergebnisse geliefert hat, als es der Realität entspricht.

Nichtsdestotrotz scheinen beide bildgebenden Verfahren einen gewissen Wert für die Prädiktion des Therapieansprechens auf eine neoadjuvante RCT von Ösophaguskarzinomen zu besitzen. Sicher ist aber auch, dass es noch kein perfektes Modell für ihren Einsatz gibt. An ihm muss noch gearbeitet werden. Ein Anfang ist durch die niederländische Arbeitsgruppe gemacht. Man darf auf die Phase-III-Studien gespannt sein, die das CROSS-Protokoll inklusive der frühen Resektion bei klinisch als Komplettresponder eingeschätzten Patienten mit denen des Zuwartens und Salvageresektion vergleicht. Bereits in der Studie von Bedenne und Mitarbeitern [8] zeigte sich nämlich, dass die Responder nach RCT, die mithilfe des *altertümlichen* Röntgenbreitschlusses erkannt worden waren, keinen Überlebensnachteil dadurch hatten, dass auf die Resektion zugunsten einer Fortführung der RCT verzichtet wurde.

Fazit

Die Daten dieser Studie legen einen prädiktiven Wert der diffusionsgewichteten MRT während einer neoadjuvanten Radiochemotherapie und der ¹⁸F-FDG-PET/CT nach neoadjuvanter Radiochemotherapie hinsichtlich pathohistologischer Komplettremissionen von Ösophaguskarzinomen nahe. Die Ergebnisse mit Berechnung eines prädiktiven Scores müssen als explorativ eingestuft werden und bedürfen der Validierung durch Nachfolgeprotokolle. Zukünftig könnten diese Verfahren zur Personalisierung der Therapie von Patienten mit Ösophaguskarzinom beitragen.

Markus Hecht und Sabine Semrau, Erlangen

Funding Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Interessenkonflikt M. Hecht und S. Semrau geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Open Access Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprüng-

lichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

1. van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ et al (2012) Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med* 366:2074–2084
2. Low DE, Kuppusamy MK, Alderson D et al (2019) Benchmarking complications associated with esophagectomy. *Ann Surg* 269:291–298
3. Teoh AY, Yan Chiu PW, Wong TC, Liu SY, Hung Wong SK, Ng EK (2011) Functional performance and quality of life in patients with squamous esophageal carcinoma receiving surgery or chemoradiation: results from a randomized trial. *Ann Surg* 253:1–5
4. Swisher SG, Moughan J, Komaki RU et al (2017) Final results of NRG oncology RTOG 0246: an organ-preserving selective resection strategy in esophageal cancer patients treated with definitive Chemoradiation. *J Thorac Oncol* 12:368–374
5. Noordman BJ, Spaander MCW, Valkema R et al (2018) Detection of residual disease after neoadjuvant chemoradiotherapy for oesophageal cancer (preSANO): a prospective multicentre, diagnostic cohort study. *Lancet Oncol* 19:965–974
6. Chen YM, Pan XF, Tong LJ, Shi YP, Chen T (2011) Can (1)(8)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography predict responses to neoadjuvant therapy in oesophageal cancer patients? A meta-analysis. *Nucl Med Commun* 32:1005–1010
7. Aoyagi T, Shuto K, Okazumi S, Shimada H, Kazama T, Matsubara H (2011) Apparent diffusion coefficient values measured by diffusion-weighted imaging predict chemoradiotherapeutic effect for advanced esophageal cancer. *Dig Surg* 28:252–257
8. Bedenne L, Michel P, Bouche O et al (2007) Chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in squamous cancer of the esophagus: FFCD 9102. *J Clin Oncol* 25:1160–1168