



Körperstereotaktische Bestrahlung im Vergleich zu moderner Chirurgie zur Behandlung des NSCLC im Stadium I

Matthias Guckenberger¹

Angenommen: 22. Dezember 2021 / Online publiziert: 12. Januar 2022
© The Author(s), under exclusive licence to Springer-Verlag GmbH Germany 2022

Hintergrund Basierend auf vielversprechenden Ergebnissen der Körperstereotaxie (SBRT) bei medizinisch inoperablen Patienten mit nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) im frühen lokalisierten Stadium I waren die randomisierten Phase-III-Studien ROSEL, STARS und SABRTooth gestartet worden, welche die SBRT mit dem historischen Therapiestandard der Lobektomie verglichen. Aufgrund unzureichender Rekrutierung mussten alle drei Studien frühzeitig beendet werden. Eine gepoolte Analyse der ROSEL- und STARS-Studien mit insgesamt 58 Patienten berichtete ein verbessertes Gesamtüberleben (OS) nach SBRT, hatte aber methodische Limitationen. Die aktuelle Arbeit beschreibt die revised-STARS-Studie, die das OS nach SBRT von operablen Patienten mit NSCLC im Stadium I untersuchte.

Methodik Die einarmige Phase-II-Studie wurde am MD Anderson Cancer Center durchgeführt und schloss Patienten mit einem histologisch gesicherten NSCLC im Stadium I (Tumordurchmesser ≤ 3 cm) ein. Alle Patienten waren vor Studieneinschluss thoraxchirurgisch evaluiert und als operabel und geeignet für eine Lobektomie beurteilt worden. Das Staging erfolgte mittels FDG-PET/CT maximal 10 Wochen vor Studieneinschluss, ein Sampling der hilären und mediastinalen Lymphknoten mittels EBUS-Feinnadelbiopsie war grundsätzlich empfohlen und Voraussetzung bei Patienten mit Lymphknotendurchmesser von > 1 cm. Die SBRT erfolgte basierend auf 4D-CT-Bildgebung und unter

Verwendung des ITV-Konzepts zur Kompensation atembewingter Tumorbewegung; zur Definition des PTV wurde ein 5 mm isotroper Sicherheitssaum angewendet. Tumoren mit peripherer Lokalisation wurden in 3 Fraktionen und einer Gesamtdosis von 54 Gy bestrahlt, zentral lokalisierte Tumoren in 4 Fraktionen und einer Gesamtdosis von 50 Gy und mit integriertem Boost im ITV von 60 Gy. Die Bestrahlung erfolgte an C-Arm-Linearbeschleunigern und mit täglicher volumetrischer cone-beam-CT-basierter „image guidance“. Primärer Endpunkt der Studie war das OS nach 3 Jahren. Geplant war zusätzlich ein propensity-score-gematchter Vergleich mit der chirurgischen Kohorte des MD Anderson Cancer Center: Diese Patienten waren während der Rekrutierung der revised-STARS-Studie mittels videoassistierter thorakoskopischer Lobektomie und mediastinaler Lymphknotendissektion (VATS L-MLND) behandelt worden.

Ergebnisse Von September 2015 bis Januar 2017 konnten $n=80$ Patienten eingeschlossen werden und alle Patienten wurden ohne akute Nebenwirkungen mittels SBRT studiengerecht behandelt. Die Mehrzahl der Patienten hatte ein Adeno-Ca (79 %) mit peripherer Lokalisation (67 %) bei einem medianen Tumordurchmesser von 1,8 cm. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 5,1 Jahren betrug das 3-Jahres-OS 91 % und das 5-Jahres-OS 87 %. Lediglich $n=1$ Patient entwickelte eine Grad-3-Nebenwirkung (1 %; Dyspnoe); es wurden keine Grad-4- oder Grad-5-Nebenwirkungen beobachtet. In der mit VATS L-MLND behandelten Kohorte betrug nach „propensity score matching“ das 3-Jahres-OS 91 % und das 5-Jahres-OS 84 %, womit Nichtunterlegenheit festgestellt werden konnte. Auch in der multivariaten Analyse war das OS zwischen mit SBRT und mit VATS L-MLND behandelten Patienten nicht verschieden.

Originalpublikation Chang JY et al (2021) Stereotactic ablative radiotherapy for operable stage I non-small-cell lung cancer (revised STARS): long-term results of a single-arm, prospective trial with prespecified comparison to surgery. *Lancet Oncol* 22:1448–1457.

✉ Prof. Dr. med. Matthias Guckenberger, MD
matthias.guckenberger@usz.ch

¹ Department of Radiation Oncology, University Hospital Zurich (USZ), University of Zurich (UZH), Rämistr. 100, 8091 Zürich, Schweiz

Interpretation der Autoren In der Behandlung von fitten operablen Patienten mit NSCLC im Stadium I sind die Ergebnisse der SBRT den Ergebnissen der operativen Behandlung mittels VATS L-MLND nicht unterlegen.

Kommentar

Obwohl eine radioonkologische Behandlung bei ca. 40 % aller geheilten Krebspatienten einen Beitrag liefert [1], ist eine Strahlentherapie lediglich bei wenigen Tumorerkrankungen im frühen lokalisierten Stadium eine evidenzbasierte und etablierte Alternative zur Chirurgie: u. a. beim Nasopharynx-Ca, Stimmlippenkarzinom, Prostata-Ca und Anal-Ca. Daran hat sich in den letzten Jahren trotz des rasanten technologischen Fortschritts in der Bildgebung, Bestrahlungsplanung und Bestrahlungssapplikation wenig geändert. Das NSCLC im frühen Stadium I ist daher ein Paradebeispiel, wie langwierig und herausfordernd das Generieren entsprechender Evidenz ist, wenn es um den Vergleich von so unterschiedlichen Therapieverfahren wie radikaler Chirurgie und nichtinvasiver Strahlentherapie geht.

Historische Einordnung und Plausibilität Nach erstmaliger Beschreibung der SBRT im Jahr 1994 [2] wurden bereits 1998 vielversprechende Ergebnisse für die körperstereotaktische Bestrahlung des NSCLC im frühen lokalisierten Stadium beschrieben [3]. Die erste prospektive Studie aus dem Jahr 2005 berichtete eine lokale Tumorkontrolle von 98 % und ein 3-Jahres-OS von 83 % im Stadium IA und 72 % im Stadium IB [4]. Multicenteranalysen etablierten die Relevanz einer ausreichend hohen Bestrahlungsdosis und deren Einfluss auf das Gesamtüberleben, sodass bei Patienten ohne schwere Begleiterkrankungen ein exzellentes 3-Jahres-Überleben von 88,4 % im Stadium I des NSCLC berichtet werden konnte [5]. Randomisierte Studien bestätigten dann >10 Jahre später die Überlegenheit der SBRT gegenüber der konventionell fraktionierten Bestrahlung *quoad vitam* [6]. Hohe Effektivität und Sicherheit der SBRT auch im langfristigen Follow-up nach >5 Jahren [7] festigten den Stellenwert der SBRT als Therapiestandard in nationalen und internationalen Leitlinien bei Vorliegen von medizinischer Inoperabilität. Mit Ausnahme des Stagings mittels FDG-PET haben neuere technologische Weiterentwicklungen der SBRT die klinischen Ergebnisse nicht relevant verbessern können [8], haben aber eine sichere, rasche und breitflächige Implementierung und Etablierung der SBRT als Standardmethode in der Radioonkologie ermöglicht [9].

Basierend auf den obigen Daten erscheint die Hypothese nachvollziehbar, dass die SBRT als lokale Therapiemodalität mit dauerhafter lokaler Tumorkontrolle von >90 % auch bei operablen Patienten ein exzellentes, der Chirurgie vergleichbares OS erzielen kann. Die größte retrospektive Analyse basierend auf 661 japanischen Patienten berichtete daher vielversprechende lokale 3-Jahres-Tumorkontrollraten von mindestens 91 % und 3-Jahres-OS von mindestens 74 % im NSCLC-Stadium I [10]. Basierend auf diesen Daten wurden zahlreiche randomisierte Phase-III-Studien gestartet, die SBRT und Lobektomie bei operablen Patienten

mit NSCLC im Stadium I vergleichen wollten (ROSEL, STARS und SABRTooth). Alle drei Studien mussten aber nach Rekrutierung nur sehr weniger Patienten geschlossen werden: In den Studien konnte weder der Bias der rekrutierenden Chirurgen und Radioonkologen kontrolliert werden, noch die Präferenz der Patienten für eine nichtinvasive Therapieoption [11]. Die gepoolte Analyse von ROSEL und STARS berichtete ein 3-Jahres-OS von 95 % nach SBRT [12]. Dies war den Ergebnissen der chirurgisch behandelten Patienten statistisch überlegen, die Limitationen einer gepoolten Analyse von zwei ähnlichen, aber nicht identischen Studien mit insgesamt nur 58 Patienten sollten aber eher von einer Äquivalenz statt Überlegenheit sprechen lassen. Zusammenfassend sind die Ergebnisse der revised-STARS-Studie plausibel und nachvollziehbar.

Übertragbarkeit Die monozentrische Studie wurde am MD Anderson Cancer Center durchgeführt, einem führenden Krebszentrum auch auf dem Gebiet des Lungenkarzinoms. Die operierte Kohorte wurde ausschließlich von spezialisierten Thoraxchirurgen behandelt, alle mit der Erfahrung von mindestens 100 operierten Lungenkrebspatienten pro Jahr. Der Einfluss der individuellen und institutionellen chirurgischen Erfahrung auf die Ergebnisse der operativen Therapie des NSCLC ist in der Literatur belegt [13, 14]. Im Literaturvergleich sind die Ergebnisse der chirurgischen Kohorte als exzellent zu bezeichnen, die vermutlich in vielen kleineren Zentren nicht oder nur schwer reproduziert werden können.

Die Methodik der SBRT in revised STARS entspricht einem sehr guten Standard, wie er 2017 in der ESTRO-ACROP-Leitlinie beschrieben wird [9]: Dies betrifft Bildgebung zur Zielvolumendefinition, Bestrahlungsplanung, Dosierung der SBRT und bildgesteuerte Bestrahlungssapplikation mittels CBCT. Einzig das elektive nodale Staging mittels EBUS geht über den aktuellen Standard hinaus und sollte basierend auf retrospektiven Daten und den exzellenten Ergebnissen der revised-STARS-Studie bei geeigneten Patienten durchgeführt werden [15]. Auch für die SBRT wurde ein positiver Effekt von institutioneller Erfahrung beschrieben [8], die Lernkurve scheint aber im Vergleich zur Chirurgie deutlich steiler zu sein. Es kann folglich davon ausgegangen werden, dass die strahlentherapeutischen Ergebnisse der revised-STARS-Studie gut reproduzierbar sind.

Limitationen Die revised-STARS-Studie rekrutierte insgesamt 80 Patienten und die Non-inferiority-Grenze zu den Ergebnissen der chirurgisch behandelten Kohorte wurde mit einem absolut 12 % schlechteren 3-Jahres-OS und einer Hazard Ratio von 1,965 definiert. Dieser relativ große und klinisch relevante Unterschied ist der niedrigen Patientenzahl geschuldet. Es gilt aber zu berücksichtigen, dass

Tab. 1 Primäre und sekundäre Endpunkte der revised-STARS Studie

	5a-OS [%]	5a-PFS [%]	5a-LR [%]	5a-RR [%]	5a-DM [%]
VATS L-MLND	84	80	1,3	2,7	4,0
SBRT	87	77	6,3	12,5*	8,8

OS Gesamtüberleben, PFS progressionsfreies Überleben, LR Lokalrezidiv, RR regionäre Lymphknotenrezidive, DM Fernmetastasierung

*statistisch signifikant

die Überlebenskurven auch nach 5 Jahren identisch zwischen SBRT und VATS L-MLND verlaufen, numerisch sogar besser nach SBRT mit 5-Jahres-OS von 87 % vs. 84 %. Zusammen mit den Ergebnissen der gepoolten STARS- und ROSEL-Studie und der übrigen Literatur ergibt sich folglich ein stimmiges Bild der Nichtunterlegenheit der SBRT im Vergleich zur VATS L-MLND bei gleichzeitig günstigerem Nebenwirkungsprofil.

Steht die revised-STARS-Studie im Widerspruch zu einzelnen retrospektiven populationsbasierten Studien, die ein verbessertes Überleben nach Operation berichten [16, 17]? Einerseits existieren Studien mit sehr ähnlichem Design, die eine Äquivalenz von SBRT und Chirurgie beschreiben, und zusätzlich scheint die Profession der Autoren einen Einfluss auf die Ergebnisse solcher Studien zu haben [18]. Andererseits können wir auf Erfahrungen z. B. beim Prostatakarzinom zurückgreifen, wo populationsbasierte Studien nicht den Patientenselektionsbias kompensieren konnten und daher wiederholt ein fälschlich besseres OS nach Operation im Vergleich zur Strahlentherapie berichteten [19].

Auch in allen sekundären onkologischen Endpunkten berichtet die revised-STARS-Studie exzellente Ergebnisse der SBRT, die im Vergleich zur operierten Kohorte nicht signifikant unterschiedlich sind (Tab. 1). Lediglich regionäre Lymphknotenrezidive wurden signifikant häufiger in der SBRT-Kohorte beobachtet: 12,5 % vs. 2,7 %. Dieser Unterschied ist sicherlich auf die systematische Lymphknotendissektion in der chirurgischen Kohorte zurückzuführen, während bei der SBRT ja bekanntlich keine elektive Bestrahlung der Lymphabflusswege durchgeführt wird. Das absolut 10 % erhöhte regionäre Rückfallrisiko blieb bezüglich DFS und insbesondere OS ohne Konsequenzen: Mögliche Erklärungen sind effektive Salvage-Optionen bei isoliertem nodalem Rezidiv sowie Ausdruck der nodalen Metastasierung für eine systemische Erkrankung. Ob eine elektive Lymphknotendissektion tatsächlich das OS verbessern kann und einen kurativen Effekt hat oder „nur“ ein präziseres Staging ermöglicht ist basierend auf randomisierten Studien unklar [20].

Ausblick Trotz der diskutierten Komplexität eines randomisierten Vergleichs von Chirurgie und SBRT beim NSCLC im Stadium I sind aktuell weltweit einige entsprechende Studien aktiv (z. B. VALOR NCT02984761). Basierend auf der revised-STARS-Studie und der oben zu-

sammengefassten Literatur erscheint es unwahrscheinlich, dass diese Studien quoad vitam relevante Unterschiede zeigen werden, dennoch schauen wir den Ergebnissen gespannt entgegen.

Sowohl nach Chirurgie als auch nach SBRT ist das Rezidivmuster mehrheitlich distant, sodass auch in frühen Stadien des NSCLC multimodale Therapiekonzepte vielversprechend sind. In der adjuvanten Situation nach Operation des lokal begrenzten NSCLC verbessert eine zielgerichtete Therapie mit Immuncheckpointinhibition (IMpower010; [21]) oder Osimertinib (ADAURA; [22]) das progressionsfreie Überleben. Ob auch das OS durch die adjuvante Therapie verbessert wird, ob dieser Vorteil dann auch im Stadium I vorhanden ist, ob diese Konzepte kosteneffizient sind und ob die Ergebnisse auf die Situation post SBRT übertragen werden können, bleibt abzuwarten. Mindestens 4 randomisierte Phase-II- oder Phase-III-Studien untersuchen heute eine Immuncheckpointinhibition in Kombination mit einer SBRT des NSCLC im frühen Stadium.

Schlussfolgerungen Die revised-STARS-Studie berichtet exzellente Outcomes der SBRT beim NSCLC im Stadium I, die den onkologischen Ergebnissen einer optimalen Chirurgie ebenbürtig sind, bei gleichzeitig günstigerem Toxizitätsprofil. Trotzdem wird die aktuelle Studie für viele Experten keine unmittelbaren Konsequenzen haben: „Believer“ in die SBRT werden argumentieren, diese exzellenten Ergebnisse seien seit vielen Jahren bekannt; „non-believer“ werden argumentieren, dies sei eine weitere zu kleine Studie, die bestätigt, dass die SBRT mit einem höheren Rückfallrisiko verbunden ist. Dennoch hoffe ich, dass revised STARS „impact“ haben wird: Für operable Patienten mit einem erhöhten Risikoprofil aufgrund ihres Alters oder ihrer Komorbiditäten stellt die SBRT eine gleichwertige Alternative dar, welche diesen Patienten aktiv und interdisziplinär angeboten werden sollte.

Matthias Guckenberger, Zürich

Interessenkonflikt M. Guckenberger gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Thompson MK et al (2018) Practice-changing radiation therapy trials for the treatment of cancer: where are we 150 years after the birth of Marie Curie? *Br J Cancer* 119:389–407
2. Lax I, Blomgren H, Näslund I, Svanström R (1994) Stereotactic radiotherapy of malignancies in the abdomen: methodological aspects. *Acta Oncol* 33:677–683
3. Uematsu M et al (1998) Focal, high dose, and fractionated modified stereotactic radiation therapy for lung carcinoma patients: a preliminary experience. *Cancer* 82:1062–1070
4. Nagata Y et al (2005) Clinical outcomes of a phase I/II study of 48 Gy of stereotactic body radiotherapy in 4 fractions for primary lung cancer using a stereotactic body frame. *Int J Radiat Oncol* 63:1427–1431
5. Onishi H et al (2004) Stereotactic hypofractionated high-dose irradiation for stage I nonsmall cell lung carcinoma: clinical outcomes in 245 subjects in a Japanese multiinstitutional study. *Cancer* 101:1623–1631
6. Ball D et al (2019) Stereotactic ablative radiotherapy versus standard radiotherapy in stage 1 non-small-cell lung cancer (TROG 09.02 CHISEL): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 20:494–503
7. Sun B et al (2017) 7-year follow-up after stereotactic ablative radiotherapy for patients with stage I non-small cell lung cancer: results of a phase 2 clinical trial. *Cancer* 123:3031–3039
8. Rieber J et al (2017) Influence of institutional experience and technological advances on outcome of stereotactic body radiation therapy for oligometastatic lung disease. *Int J Radiat Oncol* 98:511–520
9. Guckenberger M et al (2017) ESTRO ACROP consensus guideline on implementation and practice of stereotactic body radiotherapy for peripherally located early stage non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol* 124:11–17
10. Eriguchi T et al (2017) Stereotactic body radiotherapy for operable early-stage non-small cell lung cancer. *Cancer Treat Res* 109:62–67
11. Franks KN et al (2020) SABRtooth: a randomised controlled feasibility study of stereotactic ablative radiotherapy (SABR) with surgery in patients with peripheral stage I nonsmall cell lung cancer considered to be at higher risk of complications from surgical resection. *Eur Respir J*. <https://doi.org/10.1183/13993003.00118-2020>
12. Chang JY et al (2015) Stereotactic ablative radiotherapy versus lobectomy for operable stage I non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials. *Lancet Oncol* 16:630–637
13. Lüchtenborg M et al (2013) High procedure volume is strongly associated with improved survival after lung cancer surgery. *J Clin Oncol* 31:3141–3146
14. Al-Sahaf M, Lim E (2015) The association between surgical volume, survival and quality of care. *J Thorac Dis* 7:S152–S155
15. Vial MR et al (2017) Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in the nodal staging of stereotactic ablative body radiotherapy patients. *Ann Thorac Surg* 103:1600–1605
16. Rosen JE et al (2016) Lobectomy versus stereotactic body radiotherapy in healthy patients with stage I lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 152:44–54.e9
17. Razi SS et al (2021) Lobectomy versus stereotactic body radiotherapy in healthy octogenarians with stage I lung cancer. *Ann Thorac Surg* 111:1659–1665
18. Chen H et al (2018) Stereotactic ablative radiation therapy versus surgery in early lung cancer: a meta-analysis of propensity score studies. *Int J Radiat Oncol* 101:186–194
19. Hamdy FC et al (2016) 10-year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 375:1415–1424
20. Darling GE et al (2011) Randomized trial of mediastinal lymph node sampling versus complete lymphadenectomy during pulmonary resection in the patient with N0 or N1 (less than hilar) non-small cell carcinoma: Results of the American College of Surgery Oncology Group Z0030 Trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 141:662–670
21. Felip E et al (2021) Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB–IIIA non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 398:1344–1357
22. Wu Y-L et al (2020) Osimertinib in resected EGFR-mutated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 383:1711–1723



Prophylaktische Hirnbestrahlung mit und ohne Hippocampusschonung beim kleinzelligen Bronchialkarzinom (PREMER) – eine randomisierte Phase-III-Studie

Fabian Schunn¹ · Stefan Koerber¹

Angenommen: 22. Dezember 2021 / Online publiziert: 13. Januar 2022
© Der/die Autor(en) 2022

Hintergrund der Arbeit Die Höhe der Strahlendosis, der neuronale Stammzellen des Hippocampus im Rahmen einer Ganzhirnbestrahlung ausgesetzt sind, verschlechtert die Neurokognition. Die hauptsächliche Befürchtung bei der Durchführung einer prophylaktischen Hirnbestrahlung mit Hippocampusschonung (HA-PCI) bei Patienten mit kleinzelligem Bronchialkarzinom (SCLC) ist das Auftreten von Hirnmetastasen im Schonungsareal des Hippocampus.

Methode und Patientengut Diese Phase-III-Studie schloss insgesamt 150 SCLC-Patienten (71,3 % im Stadium „limited disease“) ein, die entweder eine prophylaktische Standardhirnbestrahlung (PCI; 25 Gy in 10 Fraktionen) oder eine HA-PCI erhielten. Primärer Endpunkt der Studie war der Delayed-free-recall-Score (DFR) des Free and Cued Selective Reminding Tests (FCSRT) drei Monate nach Bestrahlung. Eine Abnahme um drei oder mehr Punkte vom Ausgangswert wurde dabei als relevante Verschlechterung gewertet. Sekundäre Endpunkte waren die übrigen FCSRT-Scores, Lebensqualität (QoL), Inzidenz und Lokalisation von Hirnmetastasen sowie das Gesamtüberleben (OS). Die

Daten wurden zu Beginn sowie 3, 6, 12 und 24 Monate nach der PCI erfasst.

Ergebnisse Die Patientencharakteristika waren zwischen den beiden Gruppen ausgeglichen. Der mediane Nachbeobachtungszeitraum lag bei den überlebenden Patienten bei 40,4 Monaten. Eine Abnahme des DFR-Scores drei Monate nach Therapie war im HA-PCI-Arm mit 5,8 % vergleichsweise seltener als im PCI-Arm mit 23,5 % (Odds Ratio 5; 95 %-CI 1,57–15,86; $p=0,003$). Die Analyse aller FCSRT-Scores zeigte eine Abnahme des „total recall“ (TR; 8,7 % vs. 20,6 %) nach drei Monaten, DFR (11,1 % vs. 33,3 %), TR (20,3 % vs. 38,9 %) und „total free recall“ (14,8 % vs. 31,5 %) nach sechs Monaten und TR (14,2 % vs. 47,6 %) nach 24 Monaten. Die Inzidenz von Hirnmetastasen, das Gesamtüberleben und die Lebensqualität unterschieden sich nicht signifikant.

Schlussfolgerung der Autoren Die Schonung des Hippocampus während einer PCI verbessert den Erhalt der Neurokognition bei Patienten mit SCLC. Verglichen mit der Standard-PCI wurden keine Unterschiede bezüglich des zerebralen Therapieversagens, des Gesamtüberlebens und der Lebensqualität beobachtet.

Originalpublikation Rodríguez de Dios N, Couñago F, Murcia-Mejía M, Rico-Oses M, Calvo-Crespo P, Samper P, Vallejo C, Luna J, Trueba I, Sotoca A, Cigarral C, Farré N, Manero RM, Durán X, Gisbert JD, Sánchez-Benavides G, Rognoni T, Torrente M, Capellades J, Jiménez M, Cabada T, Blanco M, Alonso A, Martínez-San Millán J, Escribano J, González B, López-Guerra JL. Randomized Phase III Trial of Prophylactic Cranial Irradiation With or Without Hippocampal Avoidance for Small-Cell Lung Cancer (PREMER): A GICOR-GOECF-SEOR Study. *J Clin Oncol.* 2021 Oct 1;39(28):3118–3127.

✉ Fabian Schunn
Fabian.Schunn@med.uni-heidelberg.de

¹ Radiologische Klinik | Klinik für RadioOnkologie und Strahlentherapie, Universitätsklinikum Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 400, 69120 Heidelberg, Deutschland

Kommentar

Die PCI war bei SCLC-Patienten lange Zeit nahezu unumstritten, nachdem Slotman et al. [2] 2007 eine signifikante Reduktion der Inzidenz von Hirnmetastasen sowie ein verlängertes Gesamtüberleben nach PCI aufzeigen konnten. Erst im weiteren Verlauf kamen Diskussionen bezüglich der Patientenselektion auf. Takahashi et al. [3] konnten im Gesamtüberleben von Patienten im Stadium „extensive disease“ keinen Vorteil der PCI gegenüber einer Kontrollgruppe finden, was zu einer strengeren Indikationsstellung beitrug. Heute wird die PCI überwiegend für Patienten im

Stadium „limited disease“ empfohlen und unter dem Standpunkt möglicher Nebenwirkungen kritisch verfolgt [1].

Daten zur Neurotoxizität nach zerebraler Radiotherapie stammen bislang vor allem aus Kollektiven nach palliativer Ganzhirnbestrahlung, liegen vereinzelt aber auch bei Patienten nach PCI vor. Ein hohes Lebensalter, bereits vorbestehende neurokognitive Einschränkungen und die applizierte Dosis scheinen prädiktiv für eine Verschlechterung der Neurokognition nach Radiotherapie zu sein [4]. Vor allem im Setting der prophylaktischen Hirnbestrahlung ist die Vermeidung von Neurotoxizität für Patienten besonders relevant, sodass sich die Frage nach schonenderen Verfahren stellt. Bislang gehörte die Hippocampusschonung dabei nicht zur klinischen Routine – ein Umstand, dessen Veränderung die Autoren auf Basis der veröffentlichten Daten nun fordern.

Was macht den Hippocampus besonders schützenswert? Neben der subventrikulären Zone um die Seitenventrikel ist er nach aktuellem Wissensstand eines der wenigen Hirnareale, in denen beim erwachsenen Menschen Neurogenese stattfindet. Hierfür ist vorwiegend die proliferative Kapazität der neuronalen Progenitorzellen verantwortlich, welche sich in der subgranulären Zone des Gyrus dentatus befinden [5]. Eine radiogene Schädigung dieser Zellen trägt mutmaßlich zu einer Dysfunktion des Hippocampus mit Abnahme der Lernfähigkeit, Gedächtnisleistung und räumlichen Informationsverarbeitung bei.

In der vorliegenden Arbeit konnte die mittlere Hippocampusdosis unter PCI durch eine entsprechende Schonung von 24,5 Gy (SD 2,1 Gy) auf 10,9 Gy (SD 2,0 Gy) reduziert werden, was klinische Relevanz hinsichtlich des Erhalts der Neurokognition prinzipiell plausibel erscheinen lässt. Das Auftreten von Hirnmetastasen nach zwei Jahren unterschied sich mit 22,8% in der HA-PCI- und 17,7% in der PCI-Gruppe nicht signifikant. Ebenso zeigte sich kein Nachteil im medianen Gesamtüberleben, welches bei 23,4 Monaten (HA-PCI) bzw. 24,9 Monaten (PCI) lag. Diese Ergebnisse unterstreichen, wie die ebenfalls dieses Jahr veröffentlichten Daten von Belderbos et al. [6], dass die Hippocampusschonung im Rahmen der PCI wohl sicher durchführbar ist.

Die Kollektive der beiden Studien schlossen mit rund 70% überwiegend Patienten im Stadium „limited disease“ ein. Interessanterweise konnte in den holländischen Daten jedoch kein positiver Einfluss der Hippocampusschonung auf den Erhalt der Neurokognition festgestellt werden. Ursächlich hierfür könnte in erster Linie die jeweilige Messmethodik sein. Während in der holländischen Studie der Hopkins Verbal Learning Test (HVL) verwendet wurde, griffen Rodriguez et al. auf den FCSRT zurück. Die Unterschiede sowie der vermeintliche Vorteil des FCSRT in der Diagnostik hippocampuspezifischer Defizite werden von den Autoren ausgiebig diskutiert. Zusammenfassend wer-

den diesbezüglich ein vermuteter Deckeneffekt des HVL, das Fehlen einer Interferenzphase und eine stärkere Beeinflussbarkeit durch mangelnde Aufmerksamkeit in der Lernphase angeführt.

Als primärer Endpunkt der Arbeit wurde eine Verschlechterung im DFR-Score des FCSRT um mindestens eine Standardabweichung drei Monate nach Radiotherapie definiert. Zu diesem Zeitpunkt wurde ein signifikanter Unterschied zugunsten der HA-PCI-Gruppe mit 5,8% vs. 23,5% (Odds Ratio 5; 95%-CI 1,57–15,86; $p=0,003$) gezeigt. Der Effekt verlief sich jedoch nach 12–24 Monaten, bei im Verlauf deutlich geringerer Fallzahl ($N=42$ nach 24 Monaten vs. 137 bei Baseline). Die übrigen FCSRT-Scores (TR, TFR, DTR) konnten zwar auch zu allen Zeitpunkten eine Überlegenheit des HA-PCI-Arms bezüglich des neurokognitiven Funktionserhalts zeigen, jedoch nur vereinzelt oberhalb des definierten Signifikanzniveaus. Während die Autoren die Knappheit an Daten nach 24 Monaten als Limitation der Studie einräumen, gehen sie leider nicht näher auf einen inhaltlichen Vergleich der unterschiedlichen FCSRT-Scores ein. Es wird lediglich geäußert, dass der DFR-Score die größte Vergleichbarkeit zum Delayed-recall-Score des HVL habe.

Im Hinblick auf die Lebensqualität konnte zwischen beiden Behandlungsarmen kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Vor allem die Cognitive-functioning-Skala des QLQ-C30, welche im „data supplement“ aufgeführt ist, sollte eine für den Patienten im Alltag spürbare – und somit klinisch relevante – Beeinträchtigung der Neurokognition erfassen können. Der vermutete „benefit“ der Hippocampusschonung könnte zu gering sein, um hier ein signifikantes Ergebnis hervorzubringen. Grundlegend wirft die vorliegende Arbeit also vielmehr die Frage auf, welche Methoden und Instrumente für die Messung der Neurokognition im untersuchten Patientenkollektiv tatsächlich geeignet sind, als dass sie eine Überlegenheit der Hippocampusschonung belegen könnte.

Fazit

Unserer Meinung nach bleibt ein für die Patienten spürbarer klinischer „benefit“ durch die Hippocampusschonung während einer PCI letztlich weiterhin fraglich. Die Arbeit zeigt aber wie zuletzt auch die Daten von Belderbos et al., dass die Hippocampusschonung sicher durchführbar ist und keine erhöhte Inzidenz von Hirnmetastasen oder kein schlechteres Gesamtüberleben befürchtet werden muss. Gerade bei jungen Patienten ohne vorbestehende neurokognitive Einschränkungen lassen sich kaum valide Argumente gegen eine Hippocampusschonung finden, sodass sie auf Patientenwunsch mit gutem Gewissen angeboten werden kann. Der schwer quantifizierbare Einfluss auf die Neurokogniti-

on – und damit die klinische Relevanz der Schonung – wird wohl weiterhin Gegenstand der Forschung bleiben.

Fabian Schunn und Stefan Koerber, Heidelberg

Funding Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Interessenkonflikt F. Schunn und S. Koerber 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 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

- Rodríguez de Dios N, Couñago F, Murcia-Mejía M, Rico-Oses M, Calvo-Crespo P, Samper P, Vallejo C, Luna J, Trueba I, Sotoca A, Cigarral C, Farré N, Manero RM, Durán X, Gispert JD, Sánchez-Benavides G, Rognoni T, Torrente M, Capellades J, Jiménez M, Cabaña T, Blanco M, Alonso A, Martínez-San Millán J, Escribano J, González B, López-Guerra JL (2021) Randomized phase III trial of prophylactic cranial irradiation with or without hippocampal avoidance for small-cell lung cancer (PREMER): a GICOR-GOEC-SEOR study. *J Clin Oncol* 39(28):3118–3127
- Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G, Rankin E, Snee M, Hatton M, Postmus P, Collette L, Musat E, Senan S, EORTC Radiation Oncology Group and Lung Cancer Group (2007) Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 357(7):664–672
- Takahashi T, Yamanaka T, Seto T, Harada H, Nokihara H, Saka H, Nishio M, Kaneda H, Takayama K, Ishimoto O, Takeda K, Yoshio H, Tachihara M, Sakai H, Goto K, Yamamoto N (2017) Prophylactic cranial irradiation versus observation in patients with extensive-disease small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 18(5):663–671
- Wolfson AH, Bae K, Komaki R, Meyers C, Movsas B, Le Pechoux C, Werner-Wasik M, Videtic GM, Garces YI, Choy H (2011) Primary analysis of a phase II randomized trial Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 0212: impact of different total doses and schedules of prophylactic cranial irradiation on chronic neurotoxicity and quality of life for patients with limited-disease small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 81(1):77–84
- Monje M, Mizumatsu S, Fike J et al (2002) Irradiation induces neural precursor-cell dysfunction. *Nat Med* 8:955–962
- Belderbos JSA, De Ruysscher DKM, De Jaeger K, Koppe F, Lambrecht MLF, Lievens YN, Dieleman EMT, Jaspers JPM, Van Meerbeeck JP, Ubbels F, Kwint MH, Kuenen MA, Deprez S, De Ruyter MB, Boogerd W, Sikorska K, Van Tinteren H, Schagen SB (2021) Phase 3 randomized trial of prophylactic cranial irradiation with or without hippocampus avoidance in SCLC (NCT01780675). *J Thorac Oncol* 16(5):840–849



Randomisierte Phase-II-Studie zur an der PET-Response orientierten multimodalen Therapie des Speiseröhrenkrebses – Ergebnisse des CALGB 80803 (Alliance) Trial

Lukas Bauer¹ · Kristin Lang¹

Angenommen: 22. Dezember 2021 / Online publiziert: 11. Januar 2022
© Der/die Autor(en) 2022

Ziel/Hintergrund der Arbeit Bewertung des Nutzens einer frühzeitigen Beurteilung des Ansprechens auf Chemotherapie durch eine Positronenemissionstomographie (PET), um die Therapie bei Patienten mit Adenokarzinomen des Ösophagus oder des ösophagogastralen Übergangs anzupassen.

Methode/Patientengut Nach einer Baseline-PET wurden die Patienten nach dem Zufallsprinzip einer Induktionstherapie zugeteilt: modifiziertes Oxaliplatin, Leucovorin und Fluorouracil (FOLFOX) oder Carboplatin plus Paclitaxel (CP). Nach der Induktionstherapie wurde die PET wiederholt und die Veränderung des maximal standardisierten „uptake“ (SUV) gegenüber dem Ausgangswert bewertet. PET-Nonresponder (<35 % Abnahme des SUV) wechselten während der Radiochemotherapie (50,4 Gy in 28 Fraktionen, RCT) zu einer anderen Chemotherapie. PET-Responder (≥35 % Abnahme des SUV) wurden mit der gleichen Chemotherapie während der RCT behandelt. Die Patienten wurden sechs Wochen nach der Radiochemotherapie operiert. Primärer Endpunkt war die Rate an vollständigen pathohistologischen Remissionen (pCR) bei Nonrespondern nach Wechsel der Chemotherapie.

Ergebnisse 241 Patienten erhielten eine Behandlung gemäß Protokoll, von denen 225 Patienten eine auswertbare erneute PET-Bildgebung im Anschluss an die Chemotherapie erhielten. Die pCR-Rate für PET-Nonresponder nach Induktion mit FOLFOX und anschließendem Wechsel zu CP ($n=39$) oder derer, die bei der Induktion mit CP zu FOLFOX wechselten ($n=50$), betrug 18,0 % (95 %-KI 7,5–33,5) bzw. 20 % (95 %-KI 10–33,7). Die pCR-Rate bei Respondern, die eine FOLFOX-Induktionstherapie erhielten, betrug 40,3 % (95 %-KI 28,9–52,5) und bei den Patienten, die CP als Induktion erhielten, 14,1 % (95 %-KI 6,6–25,0). Das mediane Follow-up betrug 5,2 Jahre, die mediane Überlebenszeit 48,8 Monate für PET-Responder und 27,4 Monate für PET-Nonresponder. Für FOLFOX-Induktions-Patienten, die PET-Responder waren, wurde das mediane Überleben noch nicht erreicht.

Schlussfolgerung der Autoren Die frühzeitige Beurteilung des Therapieansprechens mit der PET-Bildgebung als Biomarker, um die Therapie für Patienten mit einem Adenokarzinom des Ösophagus oder ösophagogastralen Übergangs zu verbessern, ist effektiv und verbessert die pCR-Raten bei PET-Nonrespondern. PET-Responder auf die FOLFOX-Induktion und Fortführung von FOLFOX während der RCT erreichten ein vielversprechendes Gesamtüberleben (OS) nach 5 Jahren von 53 %.

Originalpublikation Karyn A. Goodman, Fang-Shu Ou, Nathan C. Hall, Tanios Bekaii-Saab, Briant Fruth, Erin Twohy, Michael O. Meyers, Daniel J. Boffa, Kisha Mitchell, Wendy L. Frankel, Donna Niedzwiecki, Anne Noonan, Yelena Y. Janjigian, Paul J. Thurmes, Alan P. Venook, Jeffrey A. Meyerhardt, Eileen M. O'Reilly, and David H. Ilson (2021) Randomized Phase II Study of PET Response-Adapted Combined Modality Therapy for Esophageal Cancer: Mature Results of the CALGB 80803 (Alliance) Trial. *JCO* 39: 2803–2815.

✉ Dr. med. Kristin Lang
Kristin.Lang@med.uni-heidelberg.de

¹ Universitätsklinikum Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 400, 69120 Heidelberg, Deutschland

Kommentar

Der CALGB 80803 Trial steht im Kontext vieler aktueller Studien, die das Ziel verfolgen, das onkologische Outcome für Patienten mit lokal fortgeschrittenem Adenokarzinom des Ösophagus bzw. des ösophagogastralen Übergangs zu verbessern. Dies geschieht vor dem Hintergrund der deutlich zunehmenden Inzidenz dieser Entität in den westlichen Industrienationen – besonders im Vergleich zum Platten-

epithelkarzinom [1]. Dabei steht neben einer perioperativen Chemotherapie eine neoadjuvante RCT mit anschließender Operation nach den aktuellen Leitlinien als primäre Therapieoption zur Wahl. Die optimale Kombinationstherapie ist zum aktuellen Zeitpunkt allerdings noch nicht festgelegt.

FDG-PET-CT-basierte Therapiekonzepte mit Anpassung der Therapie an die metabolische Tumoraktivität erfreuen sich immer größerer Aufmerksamkeit in der rezenten Literatur. Über signifikant schlechtere pCR-Raten von PET-Nonrespondern im Vergleich zu PET-Respondern unter Fortführung der Chemotherapie als präoperative RCT berichteten bereits verschiedene Studien [2, 3]. Konkret zeigten diese Studien bei den PET-Nonrespondern eine pCR-Rate von 4 bis 5%. Die Idee der Autoren der hier kommentierten Arbeit war es, durch einen Wechsel der Chemotherapie bei PET-Nonrespondern die pCR-Rate als Surrogatparameter für das Therapieansprechen zu verbessern. Somit soll die FDG-PET-CT bzw. die metabolische Aktivität des Tumors unter der Therapie maßgeblich in das Therapiekonzept einbezogen werden. Konkret wurde mit dem Wechsel der Chemotherapie bei PET-Nonrespondern eine pCR-Rate von 20% angestrebt. Die Ergebnisse der vorliegenden CALGB-80803-Studie zeigen nun, dass der primäre Endpunkt erreicht wurde: Bei PET-Nonrespondern kam es beim Wechsel der Chemotherapie von FOLFOX auf CP zu einer pCR-Rate von 18%, beim Wechsel von CP auf FOLFOX zu einer pCR-Rate von 20%. Gleichzeitig zeigte sich das mediane OS mit 27 Monaten in der Gruppe der PET-Nonresponder nicht signifikant kürzer als das der PET-Responder (49 Monate, $p=0,107$). Somit konnte durch den Chemotherapiewechsel das Outcome für PET-Nonresponder näher an das der PET-Responder gebracht werden. Auffällig war zudem, dass PET-Responder, welche nur mit FOLFOX in der Phase der Induktion sowie in der Phase der neoadjuvanten Radiochemotherapie behandelt wurden, die beste pCR-Rate (40,3%) sowie das beste 5-Jahres-OS (53,0%) hatten. Hieraus kann geschlussfolgert werden, dass FOLFOX als Induktionstherapie das beste Langzeitoutcome mit sich bringt, sodass zukünftige Studien sich auf dieses Induktionsschema konzentrieren sollten.

Um das onkologische Outcome des Therapiekonzepts der hier vorliegenden wissenschaftlichen Arbeit mit den aktuellen Therapiestandards der neoadjuvanten Radiochemotherapie bzw. der perioperativen Chemotherapie bewerten zu können, muss zunächst auf die Unterschiede der Studiendesigns eingegangen werden. Wichtig ist, dass im CALGB 80803 Trial die neoadjuvante Radiochemotherapie um eine 6-wöchige Induktionstherapie mit FOLFOX/CP ergänzt wurde. Außerdem erhielten die Patienten eine Gesamtdosis von 50,4Gy mit Einzeldosen von 1,8Gy. Im Therapiestandard der neoadjuvanten RCT nach CROSS erhielten die Patienten hingegen nur 41,4Gy in Einzeldosen

von 1,8Gy [4, 5]. Das Chemotherapieschema war hingegen identisch zur simultanen CP-Phase von CALGB 80803 mit Carboplatin AUC 2 sowie Paclitaxel 50 mg/m² „weekly“ für fünf Wochen. Hinsichtlich des onkologischen Outcomes zeigte sich das OS nach 5 Jahren sowie die pCR-Rate der nach CROSS behandelten Patienten vergleichbar (OS bei CROSS 43% vs. CALGB 80803 45%; pCR-Rate 23% bei CROSS vs. 24,4% bei CALGB 80803). Mit 37% Grad-III–IV-Toxizitäten in der vorliegenden Studie zeigten die Patienten etwas mehr Toxizität als nach CROSS (8%/11%).

Im aktuellen Therapiestandard der perioperativen Chemotherapie nach FLOT4 kam hingegen eine Chemotherapie mit vier prä- sowie vier postoperativen Zwei-Wochen-Zyklen FLOT mit 50 mg/m² Docetaxel, 85 mg/m² Oxaliplatin, 200 mg/m² Leucovorin sowie 2600 mg/m² 5-FU als 24-h-Infusion zur Anwendung [6]. Auch hier zeigt sich das onkologische Outcome vergleichbar zwischen FLOT4 und CALGB 80803 (FLOT4 5-Jahres-OS 39%, pCR-Rate 16%). Im Gegensatz zur neoadjuvanten Chemotherapie scheint hier allerdings die Toxizität im Vergleich mit der vorliegenden Studie etwas ausgeprägter zu sein (51% Grad-III–IV-Toxizitäten).

Insgesamt zeigt der vorliegende CALGB 80803 Trial einige Stärken, aber auch Limitationen, die bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden müssen. Eine liegt darin, dass formal keine PET-basierte Randomisierung erfolgte, wodurch der wirkliche Effekt noch genauer hätte untersucht werden müssen. Weiterhin ist eine Induktionstherapie beim lokal fortgeschrittenen Adenokarzinom des Ösophagus bzw. des ösophagogastralen Übergangs aktuell kein etablierter Standard. Trotzdem muss hervorgehoben werden, dass die Studie über ein sehr aufwendiges Studiendesign verfügt und einen Schritt weiter geht in Richtung Personalisierung der onkologischen Therapie. Es konnten immerhin auch 225 Patienten, speziell mit Adenokarzinomen, eingeschlossen werden, das Follow-up war zufriedenstellend mit mehr als fünf Jahren Nachbeobachtung.

Studien zur Therapieoptimierung beim lokal fortgeschrittenen Adenokarzinom des Ösophagus bzw. des AEG-Tumors stellen wichtige und interessante Therapieansätze in der Zukunft dar. Aktuell sind folgende zu nennen: Die ESOPEC-Studie ist eine Phase-III-Studie, welche die Effizienz der neoadjuvanten Radiochemotherapie nach CROSS mit der perioperativen Chemotherapie nach FLOT4 vergleicht. Finales Rekrutierungsziel ist das Jahr 2024 [7]. Derselben Fragestellung geht die Neo-AEGIS-Studie nach, deren Zwischenanalyse dieses Jahr Hinweise auf eine Nichtunterlegenheit der perioperativen Chemotherapie gegenüber der neoadjuvanten Radiochemotherapie zeigte [8]. Die endgültigen Ergebnisse bleiben abzuwarten.

Fazit

Der CALGB 80803-Trial als Phase-II-Studie erreicht bei Patienten mit Adenokarzinomen des Ösophagus sowie mit AEG-Tumoren eine potenzielle Verbesserung der pCR-Raten sowie ein gutes onkologisches Outcome durch ein PET-CT-basiertes Response-Assessment der neoadjuvanten Radiochemotherapie nach initialer Induktionschemotherapie. Auf Basis der hier besprochenen Daten könnten weitere prospektive Studien zu personalisierten Therapiealgorithmen ansetzen, die die metabolischen Aktivitäten des Tumors mit in die Behandlung einbeziehen. Die aktuellen Phase-III-Studien ESOPEC und Neo-AEGIS werden sicherlich weitere interessante Aspekte eröffnen.

Lukas Bauer und Kristin Lang, Heidelberg

Funding Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Interessenkonflikt L. Bauer und K. Lang 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 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. Arnold M, Laversanne M, Brown LM, Devesa SS, Bray F (2017) Predicting the future burden of esophageal cancer by histological subtype: international trends in incidence up to 2030. *Am J Gastroenterol* 112(8):1247–1255. <https://doi.org/10.1038/ajg.2017.155>
2. Ott K et al (2006) Metabolic imaging predicts response, survival, and recurrence in adenocarcinomas of the esophagogastric junction. *J Clin Oncol* 24(29):4692–4698. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.06.7801>
3. Ilson DH et al (2012) Phase 2 trial of induction and concurrent chemoradiotherapy with weekly irinotecan and cisplatin followed by surgery for esophageal cancer. *Cancer* 118(11):2820–2827. <https://doi.org/10.1002/cncr.26591>
4. Shapiro J et al (2015) Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 16(9):1090–1098. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00040-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00040-6)
5. Eyck BM et al (2021) Ten-year outcome of neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery for esophageal cancer: the randomized controlled CROSS trial. *J Clin Oncol* 39(18):1995–2004. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.03614>
6. Al-Batran S-E et al (2019) Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet* 393(10184):1948–1957. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32557-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32557-1)
7. Hoepfner J et al (2016) ESOPEC: prospective randomized controlled multicenter phase III trial comparing perioperative chemotherapy (FLOT protocol) to neoadjuvant chemoradiation (CROSS protocol) in patients with adenocarcinoma of the esophagus (NCT02509286). *BMC Cancer* 16(1):503. <https://doi.org/10.1186/s12885-016-2564-y>
8. Reynolds JV et al (2021) Neo-AEGIS (Neoadjuvant trial in adenocarcinoma of the esophagus and esophago-gastric junction international study): preliminary results of phase III RCT of CROSS versus perioperative chemotherapy (modified MAGIC or FLOT protocol). (NCT01726452). *J Clin Oncol* 39(15_suppl):4004. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.4004