



Ist die elektive Bestrahlung der Lymphknotenlevel IV und Vb bei Nasopharynxkarzinomen erforderlich?

Sabine Semrau¹ · Marlen Haderlein¹

Angenommen: 14. Juli 2022 / Online publiziert: 11. August 2022
© Der/die Autor(en) 2022

Hintergrund und Ziele Das Ausmaß der Bestrahlung von makroskopisch tumorfrei imponierenden Lymphknotenstationen bei Nasopharynxkarzinomen ist Gegenstand der Diskussion seit mehr als einem Jahrzehnt. Selbst Leitlinien sind zurückhaltend in der Formulierung, ob kaudale Lymphknotenlevel ausgespart oder bei ausschließlichem Befall kranial gelegener Lymphknotenlevel einbezogen werden sollten [1]. Untersuchungen der Studiengruppe aus Guangzhou im Jahr 2009 mittels MRT hatten ergeben, dass es zu einem schrittweisen Befall zunächst der retropharyngealen Lymphknoten gefolgt von den Regionen II, III, Va und erst später der Level IV und Vb kommt. Die Wahrscheinlichkeit des „Überspringens“ einer Lymphknotenstation wurde seinerzeit mit 0,5 % ermittelt [2]. Die eindrückliche Akut- und Langzeittoxizität der totalen bilateralen pharyngealen bzw. zervikalen Bestrahlung nahezu aller Lymphknotenlevel induziert das Bedürfnis, das Bestrahlungsvolumen differenzierter festzulegen. Aus der Studiengruppe um Ling-Long Tang wurde deshalb eine randomisierte Studie zur Frage durchgeführt, ob bei einem Patientenkollektiv mit limitierter Lymphknotenmetastasierung eine auf die oberen Lymphknotenstationen beschränkte Bestrahlung zu einer vergleichbaren regionären Tumorkontrolle führt wie die Bestrahlung der gesamten Lymphabflussgebiete beider Halsseiten.

Patientengut und Methoden Eingeschlossen wurden chinesische Patienten mit einem nicht verhornenden Plattenepithelkarzinom, gleichbedeutend mit dem in Asien endemischen Schmincke-Tumor, mit einem limitierten Lymphknotenbefall bis zum Stadium cT4 cN1 nach AJCC-TNM-Klassifikation Version 7.0. Dies umfasst einen unilateralen Befall der Halslymphknoten bis 6 cm oberhalb der Supraklavikulargrube und maximal einen bilateralen retropharyngealen Befall bis 6 cm Durchmesser. (Cave: In der TNM-Version 8 ändert sich die anatomische Grenze bei cN1, nämlich nicht mehr oberhalb der Supraklavikularregion, sondern oberhalb der kaudalen Begrenzung des Cartilago cricoidea. Jeglicher Lymphknotenbefall unterhalb des Ringknorpels ist cN3.) Patienten mit einem bilateralen Befall der oberen Halslymphknoten (N2) oder Patienten mit verhornenden Plattenepithelkarzinomen oder nichtverhornenden Plattenepithelkarzinomen vom WHO-Typ 2, wie diese häufig in Europa beobachtet werden, wurden nicht in dem Protokoll behandelt oder Letztere nur in einer marginalen Anzahl (1 % im volumenreduzierten Arm, 2 % im Arm mit bilateraler LAG-Bestrahlung).

Bestrahlt wurden der gesamte Hals (Level II, III, IV, Va,b) und Pharynx je nach Befall und Befallsrisiko mit 66–70 Gy, 60–62 Gy und 54–56 Gy in 30–33 Fraktionen im Standardtherapiearm, mutmaßlich in SIB-Technik. Im Experimentalarm wurden die Level IV und Vb je nach makroskopischem Befall der Lymphknoten ausgeklammert. Auf deren Bestrahlung beidseits wurde verzichtet, wenn kein oder allein ein retropharyngealer Lymphknotenbefall vorlag. Bei einseitigem Befall nichtretropharyngealer Lymphknoten wurden nur die Level Vb und IV der Gegenseite ausgeklammert. Patienten ab dem Stadium II erhielten eine simultane Chemotherapie; jeder 4. Patient eine Induktionschemotherapie. Man nahm an, dass die im Volumen reduzierte Bestrahlung nach 3 Jahren nur maximal 8 % mehr regionale Rezidive hervorbringen würde als die Bestrahlung des gesamten Halses, um als gleichwertig zu gelten.

Originalpublikation Tang LL, Huang CL, Zhang N et al (2022) Elective upper-neck versus whole-neck irradiation of the uninvolved neck in patients with nasopharyngeal carcinoma: an open-label, non-inferiority, multicentre, randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol.* Apr;23(4):479–490. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(22\)00058-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(22)00058-4).

✉ Prof. Dr. med. Sabine Semrau
sabine.semrau@uk-erlangen.de

¹ Strahlenklinik, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Universitätsstr. 27, 91054 Erlangen, Deutschland

Ergebnisse Es wurden 446 Patienten randomisiert. In jeder Gruppe hatten etwas mehr als die Hälfte einen unilateralen zervikalen Lymphknotenbefall. Alle Patienten hielten die Strahlen- und Chemotherapie durch. Die Daten sind als verlässlich einzustufen, denn mindestens 95 % der Patienten wurden wenigstens drei Jahre nachbeobachtet. Die Rate an Lymphknotenrezidiven war in beiden Gruppen mit 3 % gleich. In der Gruppe mit limitierter Lymphknotenbestrahlung hatte kein Patient ein Rezidiv im ausgesparten Areal. Zwölf von 13 Patienten hatten das Rezidiv ausschließlich retropharyngeal. 6 % der Patienten entwickelten innerhalb von 3 Jahren Fernmetastasen. Sofern es Todesfälle gab, resultierten diese aus einer unbeherrschten Tumorsituation. Es wurde nur ein interkurrierender Todesfall berichtet. Nach 3 Jahren überlebten in beiden Behandlungsarmen gleich viele Patienten (99 % resp. 96 %). Die Rate der akuten Nebenwirkungen war in beiden Armen identisch. Allerdings zeigten sich signifikant seltener Langzeitnebenwirkungen bei den Patienten mit reduziertem Bestrahlungsvolumen: Weniger Patienten entwickelten eine Hypothyreose (30 % vs. 39 %), eine Dermatitis (14 % vs. 25 %), eine Dysphagie (17 % vs. 32 %) und eine Fibrose der Halsweichteile (23 % vs. 40 %). Der Unterschied fiel allerdings geringer aus, wenn nur an einer Halsseite die Level IV und Va ausgespart werden konnten. Schwerwiegende (\geq III°) Spätnebenwirkungen wurden in beiden Behandlungsgruppen nur vereinzelt beobachtet. Die Rate der Patienten mit Xerostomie blieb erwartungsgemäß unbeeinflusst. Diese eher gering anmutenden Verbesserungen hatten jedoch deutliche Auswirkungen auf die Lebensqualität der Patienten. Die Schluckfunktion war deutlich besser mit reduziertem Bestrahlungsvolumen und daraus resultierend auch der selbst eingeschätzte Gesundheitszustand, die Ermüdungstendenz und der emotionale Zustand der Patienten.

Schlussfolgerung der Autoren Trotz des Verzichts auf eine Bestrahlung der Level IV und Vb wurde keine Verschlechterung der Tumorkontrolle beobachtet, jedoch war die Langzeittoxizität deutlich geringer. Dies sollte Anlass sein, das bisher routinemäßig regelhaft praktizierte Vorgehen bei der Definition des Bestrahlungsvolumens zu ändern.

Kommentar

„Essen ist der Himmel der einfachen Leute.“ Dieses Jahrtausende alte Sprichwort charakterisiert die innige Bedeutung des beschwerdefreien Essens als Lebensqualität der Asiaten. Während wir Mitteleuropäer uns einer vernünftigen Ernährung rühmen, ist den Asiaten der Genuss kräftiger Speisen heilig. Auch uns geht es tief im Inneren beim Essen nicht nur um eine bloße Nahrungsaufnahme, und ein gutes Essen in illustrierter Gesellschaft ist manchem eine „Sün-

de“ wert. Den Gedanken an das Vergnügen des gemeinsamen Speisens zu verinnerlichen, hilft uns zu verstehen, wie vielschichtig gerade auch in Bezug auf das soziale Leben der Verlust ist, wenn man unter einer Tumorthherapie weder gut riechen noch schmecken noch schlucken kann. Deshalb sind Lebensqualitätsanalysen in Studien so wichtig. Der in der Studie von Tang et al. [3] erreichte Unterschied in der Lebensqualität ist vergleichbar mit den Unterschieden in der Lebensqualität von Patienten, die beispielsweise wegen eines kleinen Tonsillenzarzinoms lediglich allein operiert wurden, verglichen mit Patienten, die wegen eines fortgeschrittenen Karzinoms eine Resektion mit anschließender großvolumiger Radiochemotherapie (RCT) erhielten [4]. Weil gerade die Schluckfunktion, wie hier gezeigt, die Lebensqualität erheblich beeinflusst, ist ihr Erhalt essenziell. Tang et al. konnten zeigen, dass dies mit der Aussparung eindeutig definierbarer Lymphknotenstationen bei Patienten mit Nasopharynxkarzinomen gelingt, ohne dass es zu Einbußen der Tumorkontrolle kommt. Zusätzlich offenbaren ihre Untersuchungen, dass selbst ein Verzicht auf zu bestrahlendes Volumen unterhalb des Cartilago cricoideae die Schluckfunktion günstig gestaltet, selbst wenn proximal davon Dosen appliziert werden, die ungünstig für die Schluckfunktion sind [5].

Der randomisierten Interventionsstudie vorausgegangen war eine akribische Analyse der Verteilungsmuster der Lymphknotenmetastasierung an fast tausend Patienten mithilfe der MRT [2]. Sie bildete die Basis für eine Serie von 54 Patienten mit partieller Halsbestrahlung, die eine 98 %ige regionale Tumorkontrolle zeigte [6], und führte in letzter Konsequenz zur Durchführung einer randomisierten Phase-III-Studie, die nun auch eindeutig zeigt, dass dieses reduzierte Bestrahlungsvolumen trotzdem zu einer gleichwertigen und hohen Tumorkontrolle führt. Noch heute finden sich erstaunlich wenige von diesen essenziellen Analysen zur Verteilung von Lymphknotenmetastasen und Rezidiven bei jedweder Tumorentität, die unsere Festlegung der Bestrahlungsvolumina so nachhaltig beeinflussen. Hier ist eine wahre Fundgrube, die natürliche und künstliche Intelligenz beflügeln kann.

Auf den ersten Blick schwer erklärlich scheint das marginal bessere Gesamtüberleben und krankheitsspezifische Überleben in der Gruppe mit der dosisreduzierten Bestrahlung. Bei genauerer Betrachtung der Daten könnte dies durch die Tatsache bedingt sein, dass sich in der Gruppe der Patienten mit bilateraler Bestrahlung mehr Patienten mit T3/T4-Tumoren und ältere Patienten befanden als in der Gruppe der volumenreduzierten RT. Allerdings ändert dieser Aspekt nichts an der Tatsache, dass die volumenreduzierte Bestrahlung in dem eingeschlossenen Patientenkollektiv, welches in Europa sicher eine Rarität darstellen dürfte, bedenkenlos empfohlen werden kann. Wofür aus unserer Sicht derzeit keine hinreichenden Beweise vorliegen,

ist der Verzicht auf die Bestrahlung der kontralateralen proximalen Lymphknotenstationen, auch nicht bei einseitigem Nasopharynxkarzinom. Aber das bleibt noch nachträglich zu untersuchen.

Fazit Die Daten der hier kommentierten Studie sind so eindeutig, dass in vielen Fällen auf eine Bestrahlung von Level IV und Vb verzichtet werden kann, und zwar dann, wenn ein Schmincke-Tumor (WHO-Typ III) vorliegt, ein begrenzter Lymphknotenbefall cN1 nach TNM-Klassifikation/Version 7, und wenn eine MRT des Halses zur Bestrahlungsplanung vorgenommen wurde. Die Aussagen der Studie gelten nicht für WHO-Grad-I- und -II-Tumoren und nicht für den bilateralen Lymphknotenbefall. Das heißt aus unserer Sicht auch nicht für Patienten nach Lymphknotenexstirpation, aber schon, wenn im Therapieplan eine hinreichend dosierte Chemotherapie vorgesehen und auch durchgeführt wird. Gerade Schmincke-Tumoren gelten ja neben ihrer Sensibilität für eine Strahlentherapie auch als äußerst chemosensibel. Bekanntermaßen reduziert die Chemotherapie die Rate der Mikrometastasen bei Nasopharynxkarzinomen um 15 % ab dem N1-Stadium [7]. Ein Effekt, der die Sicherheit der volumenreduzierten Bestrahlung sicher positiv beeinflusst.

Marlen Haderlein und Sabine Semrau, Erlangen

Funding Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Interessenkonflikt S. Semrau und M. Haderlein 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. Lee AW, Ng WT, Pan JJ et al (2018) International guideline for the delineation of the clinical target volumes (CTV) for nasopharyngeal carcinoma. *Radiother Oncol* 126:25–36
2. Tang L, Mao Y, Liu L et al (2009) The volume to be irradiated during selective neck irradiation in nasopharyngeal carcinoma: analysis of the spread patterns in lymph nodes by magnetic resonance imaging. *Cancer* 115:680–688
3. Tang LL, Huang CL, Zhang N et al (2022) Elective upper-neck versus whole-neck irradiation of the uninvolved neck in patients with nasopharyngeal carcinoma: an open-label, non-inferiority, multi-centre, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 23:479–490
4. Kitzsteiner C. Lebensqualität von Patienten mit Oro- oder Hypopharynxkarzinom nach Resektion und adjuvanter Radiochemotherapie – Einflussfaktoren und Vergleich zu konservativ behandelten Patienten, Dissertation an der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Alexander-Universität, 2021, Dissertation Christian Kitzsteiner.pdf - opus4.kobv.de
5. Haderlein M, Semrau S, Ott O et al (2014) Dose-dependent deterioration of swallowing function after induction chemotherapy and definitive chemoradiotherapy for laryngopharyngeal cancer. *Strahlenther Onkol* 190:192–198
6. Chen M, Tang LL, Sun Y et al (2014) Treatment outcomes and feasibility of partial neck irradiation for patients with nasopharyngeal carcinoma with only retropharyngeal lymph node metastasis after intensity-modulated radiotherapy. *Head Neck* 36:468–473
7. Li AC, Xiao WW, Shen GZ et al (2015) Distant metastasis risk and patterns of nasopharyngeal carcinoma in the era of IMRT: long-term results and benefits of chemotherapy. *Oncotarget* 6:24511–24521



ORATOR2-Studie – randomisierter Vergleich einer primären Operation oder primären Strahlentherapie bei HPV-positivem Oropharynxkarzinom im Kontext einer Therapiede Eskalation

Alexander Fabian^{1,2} · Nils H. Nicolay¹ · David Krug²

Angenommen: 14. Juli 2022 / Online publiziert: 1. August 2022
© Der/die Autor(en) 2022

Abkürzungen

ECE	Extrakapsuläres Wachstum („ <i>extracapsular extension</i> “)
MDADI	<i>MD Anderson Dysphagia Inventory</i>
PFS	Progressionsfreies Überleben („ <i>progression-free survival</i> “)
TOS	Transorale Chirurgie (<i>transoral surgery</i>)

Hintergrund Die Inzidenz HPV-assoziiierter Oropharynxkarzinome steigt. Gleichzeitig sind HPV-assoziierte Oropharynxkarzinome im Vergleich zu HPV-negativen Karzinomen insbesondere bei Nichtrauchern mit einer deutlich besseren Prognose assoziiert. Die Frage nach einer Therapiede Eskalation bei PatientInnen mit HPV-assoziiertem Oropharynxkarzinom ist daher aktueller Gegenstand intensiver Forschung mit unterschiedlichen Ansätzen und dem Ziel, die therapiebedingte Morbidität zu senken, ohne den Therapieerfolg zu beeinträchtigen. Dieser Frage widmeten sich Palma und Kollegen in der ORATOR2-Studie.

Patienten und Methodik Diese multizentrische, 1:1 randomisierte Phase-II-Studie schloss PatientInnen mit HPV-assoziiertem Oropharynxkarzinom (T1–2, N0–2 ohne Hin-

weis für kapselüberschreitendes Wachstum [ECE], M0) ein. Initial war die Rekrutierung von 140 PatientInnen geplant.

Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Raucherstatus in einen Arm mit deeskaliert primärer Radio(chemo)therapie (RT-Arm) oder einen Arm mit primärer transoraler Chirurgie (TOS; OP-Arm). Der RT-Arm erhielt intensitätsmoduliert 60 Gy auf makroskopische Tumoranteile, 54 Gy auf Hochrisiko- und 48 Gy auf Niedrigrisikolymphabflusswege in 30 Fraktionen. Bei alleiniger Radiotherapie war eine Akzelerierung mit 6 Fraktionen pro Woche zulässig. Sofern ein Lymphknoten größer als 3 cm war oder mehr als ein suspekter Lymphknoten vorlag, erfolgte eine simultane Chemosensibilisierung mit Cisplatin (40 mg/m², 1×/Woche, 6 Zyklen). Der OP-Arm erhielt eine transorale laser- oder robotergestützte Resektion (Sicherheitssaum 1 cm) mit risikoadaptierter uni- oder bilateraler Neck-Dissektion. Eine adjuvante Radiotherapie war indiziert bei ECE, positiven oder knappen (<3 mm) Resektionsrändern, mehr als einem betroffenen Lymphknoten, pT3/4 oder lymphovaskulärer Invasion. PatientInnen mit ECE oder positivem Resektionsrand erhielten intensitätsmoduliert 60 Gy auf die Region des ECE bzw. des positiven Resektionsrands, 54 Gy auf die OP-Region einschließlich Primarius und dissezierter Lymphknotenlevel sowie 48 Gy auf die Niedrigrisikolymphabflusswege in 30 Fraktionen. Die übrigen PatientInnen mit Indikation zur Adjuvanz erhielten intensitätsmoduliert 50 Gy auf die OP-Region einschließlich Primarius und dissezierter Lymphknotenlevel sowie 45 Gy auf die Niedrigrisikolymphabflusswege in 25 Fraktionen. Eine simultane Chemosensibilisierung sollte nur bei makroskopischem Resttumor und Erfüllung der Kriterien für eine Chemosensibilisierung des RT-Arms erfolgen. ECE und/oder positive Resektionsränder allein waren keine Indikation für eine simultane Chemosensibilisierung. In beiden Armen wurde bei Tonsillenkarzinomen eine unilaterale Radiotherapie empfohlen, sofern der Tumor mehr als 1 cm vom Zungen-

Originalpublikation Palma DA, Prisman E, Berthelet E et al (2022) Assessment of Toxic Effects and Survival in Treatment Deescalation With Radiotherapy vs Transoral Surgery for HPV-Associated Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma: The ORATOR2 Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncology*. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2022.0615>.

✉ Dr. med. Alexander Fabian, MBA
alexander.fabian@uniklinik-freiburg.de

¹ Klinik für Strahlenheilkunde, Universitätsklinikum Freiburg, Robert-Koch-Str. 3, 79106 Freiburg, Deutschland

² Klinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein (UKSH), Campus Kiel, Arnold-Heller-Str. 3, 24105 Kiel, Deutschland

grund und weichen Gaumen entfernt war, die Rachenhinterwand nicht erreichte und höchstens ein ipsilateraler suspekter Lymphknoten vorlag.

Der primäre Endpunkt der Studie war das getrennt auswertende 2-Jahres-Gesamtüberleben, für das in beiden Armen im Vergleich zu historischen Kontrollen ein Wert von 94% postuliert wurde. Sekundäre Endpunkte waren das progressionsfreie Überleben (PFS), die vom Patienten berichtete Symptomlast und die Lebensqualität, Toxizität nach CTCAE v4, Magensondenrate nach einem Jahr sowie der Ernährungsstatus nach *Functional Oral Intake Scale*.

Eine vordefinierte Interimsanalyse nach insgesamt 70 rekrutierten PatientInnen forderte den Abbruch der Studie, sofern in einem Studienarm mehr als 5% (2/35) therapieassoziierte Todesfälle vorliegen sollten.

Ergebnisse Die Studie rekrutierte 61 PatientInnen, von denen 30 in den RT-Arm und 31 in den OP-Arm randomisiert wurden. Die Patientencharakteristika waren zwischen beiden Armen ausgeglichen. Im OP-Arm erhielten 78% (21/31) der PatientInnen eine adjuvante Radiotherapie, alle ohne simultane Chemosensibilisierung. Bei 33% (9/31) lag ein positiver oder knapper Resektionsrand vor. Im RT-Arm erhielten 72% (21/30) der PatientInnen eine simultane Chemosensibilisierung. Die Studie wurde aufgrund der dokumentierten Toxizitäten im OP-Arm vorzeitig abgebrochen: Hier traten zwei therapieassoziierte Todesfälle (Blutung am vierten postoperativen Tag und zervikale Osteomyelitis 110 Tage nach OP) sowie ein weiterer, nicht therapieassoziiertes Todesfall (Myokardinfarkt) auf. Zusätzlich wurde im OP-Arm ein Lokalrezidiv diagnostiziert. Im RT-Arm gab es im Nachbeobachtungszeitraum weder Todesfälle noch Rezidive. Der primäre Endpunkt des 2-Jahres-Gesamtüberlebens wurde aufgrund der kurzen Nachbeobachtungszeit mit median 17 Monaten noch nicht berichtet.

Eine höhergradige Toxizität (\geq Grad 2) lag im RT-Arm bei 67% (2/30) und im OP-Arm bei 71% (22/31) der PatientInnen vor, was keinen statistisch signifikanten Unterschied darstellte. Signifikant mehr PatientInnen erlitten im RT-Arm eine Dysgeusie ($p=0,03$) oder Anorexie ($p=0,01$) \geq Grad 2. Gemäß *Functional Oral Intake Scale* hatten 81% (13/16) der PatientInnen im RT-Arm gegenüber 38% (5/13) im OP-Arm ($p=0,05$) keinerlei funktionelle Einschränkungen bei der Nahrungsaufnahme. Eine Magensonde war nach einem Jahr in keinem Fall nötig. Der Serumkreatininwert war zum Zeitpunkt der letzten Nachsorge im RT-Arm signifikant schlechter als im OP-Arm ($p=0,04$), ein Unterschied bezüglich der Inzidenz eines Nierenversagens wurde jedoch nicht berichtet.

Die patientenberichteten Endpunkte unterschieden sich nicht wesentlich zwischen beiden Behandlungsarmen. Die Schluckfunktion nach *MD Anderson Dysphagia Inventory* (MDADI) unterschied sich nicht signifikant. Die einzig ex-

plorativ statistisch signifikanten Unterschiede bestanden bezüglich Husten und Gewichtsverlust nach EORTC QLQ-H&N35 zugunsten des RT-Arms.

Schlussfolgerungen der AutorInnen Die primäre transorale Operation HPV-assoziiierter Oropharynxkarzinome war in dieser Studie mit einem inakzeptabel hohen Risiko für Grad-5-Toxizität verbunden und sollte zurückhaltend eingesetzt werden.

Kommentar

Die Therapieeskalation wird beim HPV-assoziierten Oropharynxkarzinom aktuell in zahlreichen Studien mit unterschiedlichen Ansätzen untersucht. Zu diesen Ansätzen zählen unter anderen i.) eine Modifikation bzw. ein Verzicht der Chemosensibilisierung bei Radiotherapie, ii.) eine Modifikation der Dosis und/oder des Volumens der Radiotherapie oder iii.) der Einsatz weniger invasiver transoraler Operationsverfahren, ggf. mit risikoadaptierter Adjuvanz [1, 2].

Die randomisierte NRGHN002-Studie untersuchte beispielsweise den Verzicht einer Chemosensibilisierung mit Cisplatin bei PatientInnen mit HPV-assoziiertem Oropharynxkarzinom (T1-3 N1–2b oder T3 N0 [TNMv7]) bei primärer Radio(chemo)therapie bis 60 Gy [3]. Insgesamt wurden hier 306 PatientInnen randomisiert. Der präspezifizierte Endpunkt des PFS wurde bzgl. der Nichtunterlegenheit zu historischen Kontrollen lediglich im Arm mit Chemosensibilisierung (2-J-PFS 90,5%) erreicht. Hieraus wurde das Studiendesign der randomisierten Phase-III-Studie NRGHN005 abgeleitet, die aktuell rekrutiert und eine primäre cisplatinbasierte Radiochemotherapie bis 60 Gy bzw. bis 70 Gy untersucht.

Einen anderen Ansatz verfolgte die E3311-Studie, die eine risikoadaptierte Adjuvanz nach TOS bei HPV-assoziiertem Oropharynxkarzinom überprüfte [4]. PatientInnen mit niedrigem Risiko (R0, N0–1 [TNMv7], ECE–) erhielten keine Adjuvanz, während PatientInnen mit hohem Risiko (R1/2, ECE > 1 mm, > 5 pos. LK) eine adjuvante cisplatinbasierte Radiochemotherapie bis 66 Gy erhielten. Bei PatientInnen im intermediären Risikoprofil (knappe Ränder, 2–4 pos. LK, Pn1, LV1, ECE \leq 1 mm) erfolgte eine Randomisierung zu einer adjuvanten Radiotherapie bis 50 Gy bzw. 60 Gy. Das 2-J-PFS der randomisierten Arme mit insgesamt 208 randomisierten PatientInnen lag bei 94,9% nach 50 Gy und 96% nach 60 Gy. Auch der dosisreduzierte Arm erfüllte damit die präspezifizierte Schwelle der Nichtunterlegenheit.

Bislang bestanden jedoch keine Daten bezüglich eines Vergleichs eines primär strahlentherapeutischen gegenüber eines primär operativen Vorgehens in der Therapieeskalation des HPV-assoziierten Oropharynxkarzinoms. Diesen randomisierten Vergleich beschreibt nun die dargestell-

te ORATOR2-Studie, deren jeweilige Studienarme auf der NRGHN002- bzw. E3311-Studie basieren. Bei dieser Studie sind drei Punkte besonders zu diskutieren:

Erstens der vorzeitige Studienabbruch aufgrund zweier therapieassoziiertes Todesfälle im OP-Arm. Bei einem Todesfall trat eine fatale Blutung auf, obwohl protokollgemäß sowohl ein protektives Tracheostoma als auch eine Gefäßligatur durchgeführt wurden. Ebenfalls bestanden für die Teilnahme an der Studie konkrete Anforderungen an die chirurgische Expertise der teilnehmenden Zentren, die sich eng an die Anforderungen der E3311-Studie anlehnten [5]. Bei dem zweiten Todesfall führte eine zervikale Osteomyelitis erst am 110. postoperativen Tag und nach adjuvanter Therapie zum Tod. Nach 31 im OP-Arm behandelten PatientInnen lag damit eine Grad-5-Toxizität von 6,5 % (2/31) vor. Auch wenn dadurch die präspezifizierte Abbruchregel der Studie aktiviert wurde, ist diese hohe Rate schwer einzuordnen. In der ersten ORATOR-Studie, die eine primäre Radio(chemo)therapie mit primärer Operation mittels TOS +/- Adjuvanz in „konventioneller“ Intensität beim Oropharynxkarzinom randomisiert untersuchte, trat ebenfalls eine fatale Blutung auf (2,9%; 1/34) [6, 7]. Demgegenüber berichtete eine Analyse der SEER-Datenbank von knapp 5000 PatientInnen, die eine TOS bei Oropharynxkarzinom erhielten, eine 30-Tages-Letalität von 1 % und eine 90-Tages-Letalität von 1,7 % [8]. Möglicherweise ist daher die 30- bzw. 90-Tages-Letalität ein zu knappes Zeitfenster, um das Letalitätsrisiko zu beurteilen. Zusätzlich könnte die Patientenselektion in nichtrandomisierten Daten zu günstigeren Ergebnissen der TOS beitragen [9]. Schlussendlich beurteilen die AutorInnen der ORATOR2-Studie die hohe Rate an Grad-5-Toxizität durchaus als mögliches Zufallsergebnis. Dennoch sei die Rate im Kontext des Angebots einer potenziellen Therapieescalation nicht zu rechtfertigen, was den Studienabbruch aus ihrer Sicht erforderte.

Zweitens ist das exzellente PFS nach primärer Radio(chemo)therapie festzuhalten. Im bisherigen medianen Follow-up von 17 Monaten trat im RT-Arm kein Rezidiv oder Todesfall auf, was aktuell in einem PFS von 100 % resultiert. In der ORATOR-Studie lag das PFS für PatientInnen mit p16-positiven Tumoren 3 Jahre nach Therapie bei 93,3 % nach Radio(chemo)therapie vs. 90,0 % nach TOS [10]. Diese Ergebnisse sind bezüglich der Effektivität kaum zu verbessern, sodass der Optimierung der therapiebedingten Morbidität und Mortalität eine Schlüsselrolle zukommt.

Drittens zeigte sich in der explorativen Analyse der Schluckfunktion nach MDADI kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Studienarmen. Dies steht im Widerspruch zur ersten ORATOR-Studie, die trotz höherer Gesamtdosis der Strahlentherapie eine signifikant bessere Schluckfunktion im RT-Arm gegenüber dem OP-Arm

zeigte, allerdings ohne die präspezifizierte Schwelle eines klinisch bedeutsamen Unterschieds zu überschreiten. Auch in der E3311-Studie und der NRGHN002-Studie zeigten sich bzgl. Dosisreduktion der Radiotherapie und Verzicht auf Cisplatin keine klaren Unterschiede bzgl. der Lebensqualität und Schluckfunktion. Daher bleibt die Erhebung von „patient-reported outcomes“ zur letztlichen Demonstration einer verbesserten Lebensqualität in Deeskalationskonzepten hochgradig relevant. Nichtsdestotrotz widerlegt auch die ORATOR2-Studie die initial postulierte These, dass eine primäre TOS zu einer besseren Schluckfunktion führen würde im Vergleich zu etablierten Therapiealternativen [11].

Fazit Zusammengefasst liefert die zweite Studie mit einem randomisierten Vergleich zwischen primärer Radio(chemo)therapie und primärer TOS trotz des frühzeitigen Studienabbruchs aufgrund der Grad-5-Toxizität im OP-Arm wertvolle Daten. Das aktuelle PFS ist im RT-Arm mit 100 % nach 17-monatigem vorläufigem Follow-up exzellent und vielversprechend. Dennoch bleibt festzuhalten, dass eine Therapieescalation beim HPV-assoziierten Oropharynxkarzinom (noch) kein Therapiestandard ist und dafür Langzeitdaten aus Phase-III-Studien unerlässlich sind. Bei – nach allem, was wir wissen – vermutlich gleichwertigen Therapieoptionen sollten alle PatientInnen mit HPV-assoziierten Oropharynxkarzinom von strahlentherapeutischer Seite über die Option einer primären Radio(chemo)therapie aufgeklärt werden.

Alexander Fabian, Nils H. Nicolay und David Krug, Freiburg und Kiel

Funding Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Interessenkonflikt A. Fabian gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht. N.H. Nicolay erhielt Vortragshonorare von Merck KGaA und eine Forschungsförderung von Novocure. D. Krug erhielt Honorare von Merck Sharp & Dohme und Pfizer sowie Forschungsunterstützung von Merck KGaA.

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. Rosenberg AJ, Vokes EE (2021) Optimizing treatment de-escalation in head and neck cancer: current and future perspectives. *The Oncol* 26:40–48. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2020-0303>
2. Rühle A, Grosu A-L, Nicolay NH (2021) De-escalation strategies of (Chemo)radiation for head-and-neck squamous cell cancers-HPV and beyond. *Cancers* 13:2204. <https://doi.org/10.3390/cancers13092204>
3. Yom SS, Torres-Saavedra P, Caudell JJ et al (2021) Reduced-dose radiation therapy for HPV-associated oropharyngeal carcinoma (NRG oncology HN002). *J Clin Oncol* 39:956–965. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.03128>
4. Ferris RL, Flamand Y, Weinstein GS et al (2022) Phase II randomized trial of transoral surgery and low-dose intensity modulated radiation therapy in resectable p16+ locally advanced oropharynx cancer: an ECOG-ACRIN cancer research group trial (E3311). *J Clin Oncol* 40:138–149. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.01752>
5. Nichols AC, Lang P, Prisman E et al (2020) Treatment de-escalation for HPV-associated oropharyngeal squamous cell carcinoma with radiotherapy vs. trans-oral surgery (ORATOR2): study protocol for a randomized phase II trial. *BMC Cancer* 20:125. <https://doi.org/10.1186/s12885-020-6607-z>
6. Nichols AC, Theurer J, Prisman E et al (2019) Radiotherapy versus transoral robotic surgery and neck dissection for oropharyngeal squamous cell carcinoma (ORATOR): an open-label, phase 2, randomised trial. *Lancet Oncol* 20:1349–1359. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30410-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30410-3)
7. Fabian A, Krug D (2020) Radiotherapie versus transorale roboterassistierte Chirurgie in der Primärtherapie des Oropharynxkarzinoms: Randomisierung entscheidet. *Strahlenther Onkol* 196:202–204. <https://doi.org/10.1007/s00066-019-01567-x>
8. Oliver JR, Persky MJ, Wang B et al (2022) Transoral robotic surgery adoption and safety in treatment of oropharyngeal cancers. *Cancer* 128:685–696. <https://doi.org/10.1002/cncr.33995>
9. Fnais N, Laxague F, Alzahrani F et al (2022) The effect of surgical resectability on outcomes for patients undergoing primary radiation treatment for human papillomavirus-related oropharyngeal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2022.02.025>
10. Nichols AC, Theurer J, Prisman E et al (2022) Randomized trial of radiotherapy versus transoral robotic surgery for oropharyngeal squamous cell carcinoma: long-term results of the ORATOR trial. *J Clin Oncol* 40:866–875. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.01961>
11. Holsinger FC, Ferris RL (2015) Transoral endoscopic head and neck surgery and its role within the multidisciplinary treatment paradigm of oropharynx cancer: robotics, lasers, and clinical trials. *J Clin Oncol* 33:3285–3292. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.62.3157>



Nebenwirkungsprofil einer frühen Immuntherapie nach Radiotherapie: eine gepoolte Analyse von Studien in der Datenbank der US Food and Drug Administration

Lukas Seiß¹ · Thomas Brunner¹

Angenommen: 28. Juli 2022 / Online publiziert: 2. September 2022
© The Author(s), under exclusive licence to Springer-Verlag GmbH Germany 2022

Originalpublikation: Anscher MS, Arora S, Weinstock C et al (2022). Association of radiation therapy with risk of adverse events in patients receiving immunotherapy. A pooled analysis of trials in the US Food and Drug Administration database. *JAMA Oncol* 8(2):232–240. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.6439>.

Hintergrund Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICI) und Strahlentherapie (RT) werden häufig gemeinsam eingesetzt, um eine Vielzahl von Krebsarten zu behandeln. Aber es sind nur wenige Daten verfügbar, um Radioonkologen bei der sequenziellen Verwendung von ICI mit RT anzuleiten. In dieser Studie sollte beurteilt werden, ob ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (AE) besteht, wenn zwischen einer RT und einer ICI-Therapie ein Intervall von ≤ 90 Tagen liegt.

Patienten und Methoden Einzelne Patientendaten wurden gepoolt aus 68 prospektiven Studien mit ICI zusammengetragen, die bis Dezember 2019 bei der FDA in Erst- oder Ergänzungslizenzanträgen eingereicht wurden. Es wurden zwei Kohorten generiert: (1) Patienten, die innerhalb von 90 Tagen vor Beginn der ICI-Therapie eine RT erhalten hatten und (2) diejenigen Patienten, die innerhalb der 90 Tage vor Beginn der ICI-Therapie keine RT erhielten. Die Häufigkeiten von AE wurden bestimmt. Eine 1:1-Propensity-Score-Matched-Analyse wurde durchgeführt. Alle Patienten erhielten eine ICI mit Atezolizumab, Avelumab, Cemiplimab, Durvalumab, Ipilimumab, Nivolumab oder Pem-

brolizumab; 1733 erhielten eine RT innerhalb von 90 Tagen vor Beginn einer ICI-Therapie und 13.956 nicht.

Der primäre Endpunkt der Studie war die Häufigkeit und Schwere von AE. Die Inzidenz von AE wurde deskriptiv zwischen den Patienten verglichen, die eine RT erhielten bzw. nicht (Propensity-Score-matched). Da alle Analysen explorativ waren, also ohne Vorplanung und keinem Alpha-Wert zugewiesen, wurde eine Bewertung der statistischen Signifikanz der Unterschiede zwischen den Gruppen als nicht angemessen erachtet.

Ergebnisse Insgesamt wurden für die Untersuchung 25.469 Patienten identifiziert. 8634 wurden ausgeschlossen, weil Vergleichspersonen fehlten, nur eine RT gegeben wurde ($n=976$), oder keine ICI ($n=4949$), eine RT außerhalb des Zielfensters erfolgte ($n=2338$) oder Patienten, bei denen Daten in einer oder mehreren der verwendeten Variablen der Analyse fehlten ($n=371$). So konnten schließlich 16.835 Patienten für die Analyse herangezogen werden. Die Mehrheit war jünger als 65 Jahre (9447 [56,1 %]), männlichen Geschlechts (10.459 [62,1 %]) und kaukasisch (13.422 [79,7 %]). Patienten, die eine RT erhielten, hatten im Allgemeinen ähnliche Raten von AE wie Patienten, die keine RT erhielten. Die durchschnittliche absolute Differenz der Raten von AE betrug 1,2 %, und die Differenz reichte von 0 % für neurologische UE bis 8 % für Fatigue. Zwischen den beiden Gruppen wurden keine Unterschiede für AE der Grade 3–4 beobachtet. Der absolute Unterschied lag zwischen 0,01 und 2 %. Diese Beobachtungen blieben auch nach dem Propensity-Score-Matching bestehen.

Schlussfolgerung der Autoren In dieser gepoolten Analyse ergab die Verabreichung einer ICI-Therapie innerhalb von 90 Tagen nach der RT kein erhöhtes Risiko für schwerwiegende Nebenwirkungen. Daher scheint es unbedenklich zu sein, eine ICI-Therapie innerhalb von 90 Tagen nach Erhalt

✉ Univ.-Prof. Dr. med. Thomas Brunner
thomas.brunner@medunigraz.at

¹ Universitätsklinik für Strahlentherapie-Radioonkologie, Medizinische Universität Graz, Auenbruggerplatz 32, 8036 Graz, Österreich

einer RT zu verabreichen. Diese Ergebnisse sollten durch künftige prospektive Studien bestätigt werden.

Kommentar

Die Kombination von RT und einer ICI stellt eine der großen Herausforderungen unserer Zeit dar: Seit dem Erfolg der ICI wird die gesamte therapeutische Onkologie grundlegend neu geordnet, die Karten sozusagen neu gemischt. Als Rollenmodell für die Kombination von RT und ICI dient die erfolgreiche Kombination der Chemotherapie mit der Radiotherapie in den letzten 50 Jahren. Auch damals waren alle neuen Ansätze nahezu ausschließlich empirisch erarbeitet worden. Jetzt stehen uns aber zusätzliche Hilfsmittel zur Verfügung, wie ICI, die zu kombinieren sind mit RT und Biomarkern im Blut und Tumorgewebe. Diese Chancen sollten auch von den Radioonkologen dringend wahrgenommen werden, damit die Strahlentherapie nicht in der klinischen Entwicklung zurücksteht und dadurch massiv an Bedeutung verliert.

Die hier kommentierte retrospektive Datenanalyse der FDA von mehr als 17.000 Patienten aus 68 prospektiven Studien ist ein wichtiger Schritt, übertriebene Ängste vor unbeherrschbaren Nebenwirkungen der frühen sequenziellen Kombination von RT und ICI innerhalb von 90 Tagen nach Abschluss der RT abzubauen. Dieser Schritt ist ebenso essenziell für alle onkologisch tätigen Fachgebiete und darüber hinaus auch ein Signal für die Pharmaindustrie. Diese muss offener werden für die prospektiven Untersuchungen der Kombination von ICI mit RT auch bei anderen Therapiesequenzen, wie zum Beispiel für die neoadjuvanten oder adjuvanten Therapien, simultan und additiv eingesetzt: kurativ, lokal ablativ, oligometastasiert oder palliativ.

Die hier kommentierte Analyse umfasst als häufigste Entitäten Bronchialkarzinome, maligne Melanome und Kopf-Hals-Tumoren, die zusammen mehr als die Hälfte des Patientenguts ausmachen. Dabei betrafen die Inhibitoren PD-1 mehr als 50 % der Fälle, gefolgt von PD-L1 (>20 %) und der Kombination von PD-1- mit CTLA-4-Inhibitoren, die bei ca. 10 % über alle Behandlungsgruppen (RT 90, RT >90 Tage, nur ICI) lagen. Bei der Betrachtung numerischer Unterschiede war die Inzidenz von Pneumonitiden, Thrombozytopenien und Fatigue in der Gruppe von RT plus ICI ≤ 90 Tage diskret erhöht, und das weit überwiegend im niedriggradigen Bereich (Grad 1–2). Die Rate von Therapieabbrüchen der ICI wegen Pneumonitiden lag bei 2,7 % gegenüber 1,4 % bei RT + ICI ≤ 90 Tage versus alleiniger ICI-Therapie, was dadurch erklärt werden kann, dass eine Pneumonitis Grad 2 bereits einen Abbruch der ICI-Therapie erfordert.

Schon in 2018 publizierten Verma und Mitarbeiter ein Review zur konkomitanten und sequenziellen Verwendung von ICI zur RT [1]. Auch sie fanden keinen Hinweis, dass es eine erhöhte höhergradige Toxizität in irgendeinem Organ gibt, wenn auch lediglich Daten von kleinen Serien retrospektiv vorlagen. In anderen Studien wurde eine leichte Zunahme der Toxizität zerebral, pulmonal und hämatologisch beschrieben, und zwar bei Patienten mit einer RT in diesen Organregionen bei Kombination mit ICI.

Zu den wichtigen Einschränkungen der Aussagekraft der Studie gehört das Fehlen von Angaben zur bestrahlten Region, zur verwendeten Einzeldosis und zur Größe des bestrahlten Volumens, wobei den bestrahlten Lymphknotenregionen und der Dosis auf das Knochenmark eine besondere Rolle zukommen dürfte, da diese als immunmodulierende Parameter gelten. Die Vermutung liegt zudem nahe, dass bestrahlte Areale ein höheres Toxizitätsrisiko aufweisen in der Kombination als solche, die davon weiter entfernt liegen.

In diesem Zusammenhang ist eine Studie von Luke et al. interessant, bei welcher die Gabe von Pembrolizumab ≤ 7 Tage nach einer Körperstereotaxie (SBRT) in unterschiedlichen Körperregionen erfolgte. Sechs von 79 behandelten Patienten hatten Grad-3-Toxizitäten, und diese traten ausschließlich in der bestrahlten Region auf [2]. Für die kraniale Stereotaxie (STX) zeigte eine Studie von Martin et al. ausschließlich bei Patienten mit malignen Melanomen eine erhöhte Rate an symptomatischen Hirnnekrosen, nicht aber bei anderen Histologien, wenn eine ICI-Therapie in Verbindung mit einer STX erfolgte [3]. Allerdings sind die Daten in Bezug auf Toxizitäten für ein bestimmtes Organ nicht einheitlich. So wurde in der Keynote-001-Studie, die Pembrolizumab testete, bei einer sekundären Analyse von 97 Patientendaten mit vorausgegangener RT eine Rate von 63 % pulmonaler Toxizitäten der Grade 1–5 gesehen im Vergleich mit über 40 %, wenn vor der ICI keine thorakale RT erfolgte [4]. Demgegenüber wurde im PACIFIC-Trial für Patienten mit früher versus späterer ICI (Durvalumab) nach RT zumindest keine erhöhte Rate von Pneumonitiden beschrieben, wobei auch leicht erhöhte Raten an Grad-3/4-Toxizitäten beobachtet wurden; diese waren aber immer noch sicher beherrschbar [5].

Fazit

Insgesamt ist die hier kommentierte Analyse der Daten von Tausenden an Patienten aus den Datenbanken der FDA eine wichtige Ermutigung, die vielversprechende Kombination von RT und einer Immuncheckpointinhibitor-Therapie forciert und prospektiv zu untersuchen, da signifikante Vorteile hinsichtlich des Überlebens und der Krankheitskontrolle

für weitere Tumorentitäten, beispielsweise über die Bronchialkarzinome und die Ösophaguskarzinome hinaus, sehr wahrscheinlich sind [4, 5].

Lukas Seiß und Thomas Brunner, Graz

Interessenkonflikt L. Seiß und T. Brunner geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Verma V, Cushman TR, Tang C, Welsh JW (2018) Toxicity of radiation and immunotherapy combinations. *Adv Radiat Oncol* 3(4):506–511
2. Martin AM, Cagney DN, Catalano PJ, Alexander BM, Redig AJ, Schoenfeld JD, Aizer AA (2018) Immunotherapy and symptomatic radiation necrosis in patients with brain metastases treated with stereotactic radiation. *JAMA Oncol* 4(8):1123–1124
3. Shaverdian N, Lisberg AE, Bornazyan K, Veruttipong D, Goldman JW, Formenti SC, Garon EB, Lee P (2017) Previous radiotherapy and the clinical activity and toxicity of pembrolizumab in the treatment of non-small-cell lung cancer: a secondary analysis of the KEYNOTE-001 phase 1 trial. *Lancet Oncol* 18(7):895–903
4. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, Yokoi T, Chiappori A, Lee KH, de Wit M, Cho BC, Bourhaba M, Quantin X, Tokito T, Mekhail T, Planchard D, Kim YC, Karapetis CS, Hiret S, Ostoros G, Kubota K, Gray JE, Paz-Ares L, de Castro Carpeño J, Wadsworth C, Melillo G, Jiang H, Huang Y, Dennis PA, Özgüroğlu M, PACIFIC Investigators (2017) Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 377(20):1919–1929
5. Kelly RJ, Ajani JA, Kuzdzal J, Zander T, Van Cutsem E, Piessen G, Mendez G, Feliciano J, Motoyama S, Lièvre A, Uronis H, Elimova E, Grootsholten C, Geboes K, Zafar S, Snow S, Ko AH, Feeney K, Schenker M, Kocon P, Zhang J, Zhu L, Lei M, Singh P, Kondo K, Cleary JM, Moehler M, CheckMate 577 Investigators (2021) Adjuvant nivolumab in resected esophageal or gastroesophageal junction cancer. *N Engl J Med* 384(13):1191–1203