



# Neoadjuvante Therapie des lokal fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus

## Radiochemotherapie vs. alleinige Chemotherapie mit Dublette oder Triplette

Sophia Drabke<sup>1,2</sup> · Justus Kaufmann<sup>1,2</sup> · Heinz Schmidberger<sup>1</sup>

Angenommen: 23. September 2024 / Online publiziert: 14. Oktober 2024  
© The Author(s) 2024

**Zusammenfassung** Die neoadjuvante Radiochemotherapie ist seit über einem Jahrzehnt Standard in der Therapie des lokal fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus, welches weiterhin eine schlechte Prognose aufweist. In dieser Studie wurde das Überleben nach neoadjuvanter Radiochemotherapie vs. alleiniger neoadjuvanter Chemotherapie als Dublette vs. Triplette untersucht.

**Patienten und Methodik** In dieser randomisierten Phase-3-Studie aus Japan wurden Patienten mit therapienaivem, histologisch gesichertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus randomisiert. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1 randomisiert und neoadjuvant einer Radiochemotherapie (41,4 à 1,8Gy+ zwei Zyklen Cisplatin und 5-FU in Woche 1 und 5), einer Chemotherapie-Dublette (Cisplatin und 5-FU in Woche 1 und 4) oder einer Chemotherapie-Triplette (Cisplatin, 5-FU und Docetaxel in Woche 1, 4 und 7) zugeteilt. Eine Verblindung fand nicht statt. Als primärer Endpunkt wurde das Gesamtüberleben gewählt.

**Originalpublikation** Kato K, Machida R, Ito Y et al; JCOG1109 investigators (2024) Doublet chemotherapy, triplet chemotherapy, or doublet chemotherapy combined with radiotherapy as neoadjuvant treatment for locally advanced oesophageal cancer (JCOG1109 NExT): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2024 Jul 6; 404(10447):55–66. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)00745-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00745-1). Epub 2024 Jun 11. PMID: 38876133.

✉ Dr. Sophia Drabke  
[sophia.drabke@unimedizin-mainz.de](mailto:sophia.drabke@unimedizin-mainz.de)

<sup>1</sup> Klinik und Poliklinik für Radioonkologie und Strahlentherapie, Universitätsmedizin Mainz, Langenbeckstraße 1, 55131 Mainz, Deutschland

<sup>2</sup> Arbeitsgruppe junge DEGRO der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie e. V. (DEGRO), Berlin, Deutschland

**Ergebnisse** Zwischen Dezember 2012 und Juli 2018 wurden an 44 Krankenhäusern insgesamt 601 Patienten rekrutiert. Das mediane Follow-up betrug 50,7 Monate. Das 3-Jahres-Gesamtüberleben war in der Gruppe, die eine neoadjuvante Chemotherapie-Triplette erhielt, am höchsten (72,1 % [95 %-CI 65,4–77,8] vs. 62,2 % [55,5–68,9] nach Chemotherapie-Dublette vs. 68,3 % [61,3–74,3] nach Radiochemotherapie). Der Unterschied zwischen Chemotherapie-Triplette und -Dublette war statistisch signifikant ( $p < 0,01$ ), der Unterschied zwischen Radiochemotherapie und Chemotherapie-Dublette jedoch nicht ( $p = 0,12$ ). 42 % der Patienten entwickelten ein Tumorrezidiv; hierbei waren in der Gruppe der kombinierten Radiochemotherapie deutlich weniger Lokalrezidive, dafür jedoch mehr Fernrezidive zu verzeichnen (58 von 75 Rezidiven [77 %] nach Radiochemotherapie vs. 43 von 76 Rezidiven [56 %] nach Triplette). Trat ein Lokalrezidiv nach Chemotherapie-Dublette oder -Triplette auf, erfolgte meist eine aggressivere Salvage-Therapie. Nach Chemotherapie-Triplette erhielten ca. 75 % der Patienten mit Rezidiv eine Salvage-Radiotherapie.

Trotz entsprechender Prophylaxe war die Rate an Nebenwirkungen nach Chemotherapie-Triplette deutlich höher, z. B. bei febriler Neutropenie  $\geq$  Grad 3 (16 % vs. 1 % in der Dublette vs. 5 % Radiochemotherapie), ebenso die Rate an Therapieabbrüchen (9 % vs. 4 % in der Dublette vs. 6 % RCTx). Die Rate an therapiebedingten Todesfällen lag in allen drei Gruppen zwischen 1 und 2 %. Erwähnenswert ist die erhöhte Rate an nichtkrebsbedingter Mortalität nach Radiochemotherapie (26 % aller Todesfälle vs. 12 % in der Dublette und 9 % in der Triplette).

**Schlussfolgerungen der Autoren der Originalarbeit** Die Ergebnisse dieser Studie legen nahe, dass die alleinige neoadjuvante Chemotherapie-Triplette mittels Cisplatin/5-FU/Docetaxel, gefolgt von einer Ösophagektomie, in einem

erhöhten Gesamtüberleben resultiert und daher als neuer neoadjuvanter Therapiestandard beim lokal fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinom des Ösophagus gelten könnte.

## Kommentar

Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus stellen ein schwieriges Patientenkollektiv mit oftmals ausgeprägten Komorbiditäten dar. Die multimodale Therapie, die sich als besser gegenüber der alleinigen Operation herausgestellt hat, variiert im internationalen Vergleich erheblich zwischen verschiedenen Chemotherapieregimen und der kombinierten Radiochemotherapie [1]. In der deutschen S3-Leitlinie (Version 4.0) wird die Durchführung einer alleinigen neoadjuvanten Chemotherapie beim Plattenepithelkarzinom des Ösophagus ausdrücklich nicht empfohlen (Empfehlungsgrad B, „level of evidence“ 1a), als Standard gilt die neoadjuvante Radiochemotherapie [2]. Die optimale perioperative Therapie wird jedoch aufgrund der weiterhin hohen Rate an Lokalrezidiven und Fernmetastasen immer wieder diskutiert.

Beim Adenokarzinom des Ösophagus ist es ähnlich; zuletzt wurden erste Ergebnisse des ESOPEC Trial auf dem Kongress der American Society of Clinical Oncology (ASCO) präsentiert [3]. Hier wurde die perioperative Chemotherapie mit FLOT mit einer neoadjuvanten Radiotherapie nach CROSS verglichen [4]. Die bisher vorläufigen Ergebnisse zeigen ein besseres „overall survival“ (3-Jahres-Gesamtüberleben 57,4 vs. 50,7%) und eine bessere systemische Kontrolle nach FLOT. Dies könnte ein Ausscheiden der Radiatio bei einem Großteil der Patienten mit Ösophaguskarzinom bedeuten. Allerdings gibt es noch keine vergleichenden Daten mit dem aktuellen Therapiestandard einer neoadjuvanten Radiochemotherapie inklusive adjuvanter Immuntherapie [5].

Die hier kommentierte japanische Studie versucht nun, verschiedene Eskalationsstrategien für die Therapie lokal fortgeschrittener Plattenepithelkarzinome des Ösophagus zu vergleichen [6].

Wie ist diese Studie aus strahlentherapeutischer Sicht einzusortieren? Einerseits zeigt diese Studie nur die Überlegenheit der Triplette gegenüber der Dublette, nicht aber gegenüber der Radiochemotherapie. Andererseits ist die hohe Rate an Therapieabbrüchen und Hämatotoxizität in der Triplettegruppe trotz des guten Allgemeinzustands der Patienten (86% ECOG 0, 14% ECOG 1) besorgniserregend. Die Triplette führte trotz prophylaktischer Knochenmarkstimulation und Antibiotikagabe bei 167 (85%) der 196 Teilnehmer zu einer Neutropenie Grad 3 oder 4 und bei 32 (16%) der 196 Teilnehmer zu einer febrilen Neutropenie Grad 3 oder 4. Zwar führte dies nicht zu einem Anstieg der behandlungsbedingten Todesfälle, kann jedoch im kli-

nischen Alltag bei älteren und/oder kränkeren Patienten ein relevantes Problem darstellen. Eine sorgfältige Patientenselektion, engmaschige klinische Überwachung sowie die prophylaktische Gabe von GCS-F nach Protokoll müssen daher unbedingt sichergestellt werden. Zuletzt ist die Kombination einer Radiochemotherapie mit 41,4 Gy und Cisplatin/5-FU keine Standardtherapie und ist in einer retrospektiven Analyse dem CROSS-Regime unterlegen [7].

Zum Zeitpunkt der Patientenrekrutierung dieser Studie wurde die Rolle der Immuntherapie noch nicht berücksichtigt. Diese ist seit der CHECKMATE-577-Studie jedoch Standard nach einer neoadjuvanten Radiochemotherapie ohne „complete response“. Aktuell laufende Studien konzentrieren sich auf die optimale Integration der Immuntherapie in die perioperative oder neoadjuvante Situation. Die Ergebnisse sind in den nächsten Jahren mit Spannung zu erwarten.

Ein weiteres bemerkenswertes Ergebnis der Studie ist, dass der Anteil nichtkrebsbedingter Todesfälle an der Mortalität in der Gruppe der kombinierten Radiochemotherapie etwa 10% höher war als in den Gruppen mit alleiniger Chemotherapie. Dieser relative Unterschied hing hauptsächlich mit pulmonalen und kardiovaskulären Ereignissen zusammen. Dies entspricht nicht der alltäglichen klinischen Erfahrung, da „nur“ die Gesamtdosis von 41,4 Gy in 23 Fraktionen verabreicht wurde. Somit wird es bedeutsam sein, die Ergebnisse dieser Studie sowie auch der ESOPEC-Studie unter den Gesichtspunkten der Qualitätssicherung der durchgeführten Strahlentherapie zu betrachten.

## Fazit

In ausgewählten, fitten Patienten könnte die Radiochemotherapie in der Erstlinientherapie von lokal fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus durch eine neoadjuvante Chemotherapie ersetzt werden. Es gibt jedoch gute Gründe, den Standard der Radiochemotherapie beizubehalten, insbesondere wenn die Rate an Grad-3-Toxizität eines Zentrums deutlich unter 10% liegt.

Bevor die neoadjuvante Chemotherapie in der Erstlinientherapie beim lokal fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinom oder beim Adenokarzinom als neuer Therapiestandard angesehen wird, sollten die Ergebnisse von Studien mit begleitender Immuntherapie abgewartet werden.

*Sophia Drabke, Justus Kaufmann und Heinz Schmidberger, Mainz*

**Funding** Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

**Interessenkonflikt** S. Drabke, J. Kaufmann und H. Schmidberger 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. Montagnani F, Fornaro L, Frumento P et al (2017) Multimodality treatment of locally advanced squamous cell carcinoma of the oesophagus: A comprehensive review and network meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 114:24–32. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2017.03.024>
2. Langer T (2023) S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus.
3. Hoepfner J, Brunner T, Lordick F et al (2024) Prospective randomized multicenter phase III trial comparing perioperative chemotherapy (FLOT protocol) to neoadjuvant chemoradiation (CROSS protocol) in patients with adenocarcinoma of the esophagus (ESOPEC trial). *J Clin Oncol* 42:LBA1–LBA1. [https://doi.org/10.1200/JCO.2024.42.17\\_suppl.LBA1](https://doi.org/10.1200/JCO.2024.42.17_suppl.LBA1)
4. van Hagen P, Hulshof MCCM, van Lanschot JJB et al (2012) Preoperative Chemoradiotherapy for Esophageal or Junctional Cancer. *N Engl J Med* 366:2074–2084. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1112088>
5. Kelly RJ, Ajani JA, Kuzdzal J et al (2021) Adjuvant Nivolumab in Resected Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer. *N Engl J Med* 384:1191–1203. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2032125>
6. Kato K, Machida R, Ito Y et al (2024) Doublet chemotherapy, triplet chemotherapy, or doublet chemotherapy combined with radiotherapy as neoadjuvant treatment for locally advanced oesophageal cancer (JCOG1109 NExT): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 404:55–66. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)00745-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00745-1)
7. Gao X, Tsai P-C, Chuang K-H et al (2022) Neoadjuvant Carboplatin/Paclitaxel versus 5-Fluorouracil/Cisplatin in Combination with Radiotherapy for Locally Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma: A Multicenter Comparative Study. *Cancers* 14:2610. <https://doi.org/10.3390/cancers14112610>

**Hinweis des Verlags** Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.