



Systemische Therapie mit oder ohne lokal ablativ Therapie beim oligometastasierten Plattenepithelkarzinom des Ösophagus

Sophia Drabke^{1,2} · Justus Kaufmann^{1,2} · Heinz Schmidberger¹

Angenommen: 21. Juni 2024 / Online publiziert: 19. Juli 2024
© The Author(s) 2024

Hintergrund Der Nutzen einer lokalen Therapie bei Patienten mit oligometastasiertem Plattenepithelkarzinom der Speiseröhre ist unklar. In der ESO-Shanghai-13-Studie wurde die Wirksamkeit einer lokal ablativen plus systemischen Therapie im Vergleich zu einer alleinigen systemischen Therapie bei Patienten mit oligometastasiertem Plattenepithelkarzinom der Speiseröhre untersucht.

Patienten und Methodik Insgesamt nahmen sechs chinesische Krankenhäuser an der randomisierten, offenen Phase-2-Studie teil. Bei allen Patienten lag ein histologisch gesichertes Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit einer Oligometastasierung von maximal 4 Metastasen vor. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und entweder einer alleinigen systemischen Therapie oder einer systemischen Therapie in Kombination mit einer lokal ablativen Therapie aller Metastasen (Strahlentherapie, Operation oder thermische Ablation) zugeteilt, wobei die stereo-

taktische Bestrahlung als lokal ablativ Methode priorisiert wurde. Die Wahl der systemischen Therapie lag in beiden Prüfarmen im Ermessen des behandelnden Arztes und konnte in einer alleinigen Chemo- oder Immuntherapie sowie in einer Chemoimmuntherapie bestehen. Der primäre Endpunkt war das progressionsfreie Überleben.

Ergebnisse Zwischen März 2019 und September 2021 wurden insgesamt 116 Patienten rekrutiert, von denen 104 in die Studie randomisiert werden konnten. 20 (38%) der Patienten in der Gruppe mit systemischer plus lokaler Therapie und 23 (45%) der Patienten in der Gruppe mit alleiniger systemischer Therapie erhielten eine systemische Therapie mit Anti-PD-1-Antikörpern; drei Patienten in der Gruppe mit systemischer und lokaler Therapie erhielten keine systemische Therapie. Von den Patienten in der Gruppe mit lokal ablativ + Systemtherapie erhielten 44 (83%) eine Radiotherapie ihrer Metastasen, 4 (8%) eine operative Entfernung, 2 (4%) eine thermische Ablation und 3 (6%) Radiotherapie und Operation. Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 30,5 Monaten betrug das mediane progressionsfreie Überleben in der Gruppe mit systemischer und lokaler Therapie 15,3 Monate gegenüber 6,4 Monaten in der Gruppe mit ausschließlich systemischer Therapie (HR 0,26; $p < 0,0001$). 44 (83%) von 51 Patienten (mit insgesamt 93 Läsionen) in der Gruppe mit lokal ablativ Therapie hatten eine lokale Kontrolle ihrer Läsionen, jedoch nur 13 (26%) von 53 Patienten (mit insgesamt 96 Läsionen) in der alleinigen Systemtherapiegruppe. Eine akute Ösophagitis Grad 1–2 trat in der Gruppe mit systemischer und lokaler Therapie häufiger auf (19% vs. 2%; $p = 0,036$). Die Anzahl der Patienten, die Toxizitäten von Grad 3 oder schlechter hatten, war in beiden Gruppen ähnlich (47% vs. 41%; $p = 0,538$), wobei die häufigsten unerwünschten Ereignisse Leukozytopenie (32% vs. 35%) und Neutropenie (36% vs. 39%) am ehesten aufgrund der Systemtherapie auftraten.

Originalpublikation Liu Q, Chen J, Lin Y, Ye J, Shen W, Luo H, Li B, Huang W, Wei S, Song J, Wang Y, Yang H, Lai S, Zhu H, Ai D, Chen Y, Deng J, Hao S, Zhao K (2024) Systemic therapy with or without local intervention for oligometastatic oesophageal squamous cell carcinoma (ESO-Shanghai 13): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. Jan; 9(1):45–55. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(23\)00316-3](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(23)00316-3). (Epub 2023 Nov18. PMID: 37980921).

Dr. med. Sophia Drabke
sophia.drabke@unimedizin-mainz.de

✉ Dr. med. Justus Kaufmann
Justus.Kaufmann@unimedizin-mainz.de

Prof. Dr. med. Heinz Schmidberger
heinz.schmidberger@unimedizin-mainz.de

¹ Klinik und Poliklinik für Radioonkologie und Strahlentherapie, Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Langenbeckstraße 1, 55131 Mainz, Deutschland

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

Schlussfolgerungen der Autoren der Originalarbeit Die Ergebnisse dieser Studie legen nahe, dass das progressions-

freie Überleben von Patienten mit oligometastasiertem Plattenepithelkarzinom der Speiseröhre verlängert wird, wenn sie zusätzlich zur Systemtherapie eine lokal ablativ Behandlung ihrer Metastasen erhalten. Eine Phase-III-Studie zur Bestätigung der Ergebnisse an einem größeren Kollektiv sollte folgen.

Kommentar

Diese Studie widmet sich dem aktuell stark diskutierten Thema der lokal ablativen Therapie in der Behandlung von oligometastasierten Krebserkrankungen [1]. Immer mehr prospektive Belege sprechen für die Einbeziehung von lokalen Therapien wie der Strahlentherapie zusätzlich zur Systemtherapie im oligometastasierten Setting. Signifikante Verbesserungen des PFS wurden bereits im SABR-COMET und SABR-COMET II Trial beim oligometastasierten nichtkleinzelligen Lungenkarzinom sowie beim oligometastasierten Prostatakarzinom (ORIOLE Trial) beschrieben [2–4]. Auch die OLIGOMEZ-Studie beim oligometastasierten NSCLC zeigte einen deutlichen Vorteil gegenüber dem „standard of care“ (PFS 14,2 vs. 4,4 Monate). Im Januar 2024 wurde zudem der CURB Trial publiziert [5], bei dem 106 oligometastasierte Patienten mit NSCLC oder Mammakarzinom eingeschlossen wurden. Diese wurden randomisiert in SBRT aller Läsionen + Systemtherapie vs. alleinige Systemtherapie. Das 6-Monats-PFS stieg von 20% auf 48% an, weswegen die Studie vorzeitig abgebrochen wurde. Hier zeigte sich jedoch, dass die PatientInnen mit NSCLC stark profitieren, aber nicht die Mammakarzinompatientinnen. Ein Vorteil im „overall survival“ konnte nicht gezeigt werden.

Beim Plattenepithelkarzinom des Ösophagus ist die vorliegende Phase-II-Studie die erste Publikation, die nachweist, dass die Kombination aus lokal ablativ und systemischer Therapie im oligometastasierten Setting zu einer signifikanten Verbesserung des progressionsfreien Überlebens führt. Den Behandlern standen mehrere ablativ Methoden zur Verfügung, wobei die überwiegende Mehrheit der Patienten (84%) eine Radiotherapie erhielt. Voraussetzung war, dass alle 1–4 Metastasen ablativ behandelt wurden. Das progressionsfreie 2-Jahres-Überleben der Gruppe mit ablativ Therapie war mit 35,8% deutlich höher als in der Gruppe mit alleiniger systemischer Therapie (9,8%). Wie gut verträglich moderne lokal ablativ Therapien sind, zeigt die – in beiden Gruppen gleiche – Rate an Grad-3- bis Grad-5-Toxizität.

Zwar ist das Kollektiv in dieser Phase-II-Studie mit 53 Patienten in der Interventionskohorte recht klein, und zudem war es den Behandlern freigestellt zu entscheiden, welche Chemo- oder Immuntherapie die Patienten erhielten. Dass dennoch ein so deutlicher Effekt gezeigt

werden konnte, spricht für den Nutzen von lokal ablativ Therapien im oligometastasierten Setting. In einer Subgruppenanalyse zeigte sich, dass der Nutzen der lokalen Therapie bei den mit Immuntherapie behandelten Patienten geringer sein könnte als bei Patienten, die mit konventioneller Chemotherapie behandelt wurden. Die Subgruppen sind aber zu klein, um hierzu eine valide Aussage treffen zu können. Der Stellenwert der Immuntherapie in Kombination mit lokal ablativ Radiotherapie bleibt somit weiterhin ungeklärt, wird aber in der Zukunft an Bedeutung gewinnen.

Fazit Die Kombination einer lokal ablativ Therapie mit einer Systemtherapie führt bei Patienten mit oligometastasierten Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus zu einer signifikant verbesserten Prognose. Zwar fehlen Untersuchungen an größeren Patientenkollektiven; die hier diskutierte Studie erlaubt es jedoch bereits jetzt, ausgewählten Patienten eine lokal ablativ Therapie anzubieten, und sie erweitert so das Indikationsspektrum für Strahlentherapeuten. Die Erzielung besserer Ergebnisse und die potenzielle Synergie zwischen neueren Systemtherapieoptionen wie ICI und RT könnten den Einsatz einer aggressiveren multimodalen Therapie rechtfertigen, die auf ein langes Überleben bei einer größeren Population von metastasierten Patienten abzielt.

Sophia Drabke, Justus Kaufmann und Heinz Schmidberger, Mainz

Funding Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Interessenkonflikt J. Kaufmann, S. Drabke and 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. Hellman S, Oligometastases WRR (1995) J Clin Oncol 13:8–10
2. Harrow S, Palma DA, Olson R et al (2022) Stereotactic Radiation for the Comprehensive Treatment of Oligometastases (SABR-

- COMET): Extended Long-Term Outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 114:611–616
3. Phillips R, Shi WY, Deek M et al (2020) Outcomes of Observation vs Stereotactic Ablative Radiation for Oligometastatic Prostate Cancer: The ORIOLE Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 1;6(5):650–659 (May)
 4. Palma DA, Olson R, Harrow S et al (2020) Stereotactic Ablative Radiotherapy for the Comprehensive Treatment of Oligometastatic Cancers: Long-Term Results of the SABR-COMET Phase II Randomized Trial. *J Clin Oncol* 38:2830–2838
 5. Tsai CJ, Yang JT, Shaverdian N, Patel J, Shepherd AF et al (2024) Standard-of-care systemic therapy with or without stereotactic body radiotherapy in patients with oligoprogressive breast cancer or non-small-cell lung cancer (Consolidative Use of Radiotherapy to Block [CURB] oligoprogression): an open-label, randomised, controlled, phase 2 study. *Lancet* 403:171–182

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