

Non-small Cell Lung Cancer

Gegenwärtige Rolle der Radiotherapie bei Lungenkarzinomen – Teil 2

Das Ziel dieses zweiteiligen Mini-Reviews ist es, einen generellen Überblick über die verschiedenen Aspekte der modernen Radiotherapie (RT) als gut etablierter Pfeiler der Behandlung von Lungenkarzinomen zu verschaffen. Der erste Teil war der Rolle der RT beim kleinzelligen Lungenkarzinom (SCLC) gewidmet (info@onkologie 04/2017). Dieser zweite Teil bezieht sich auf die Behandlung von nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen (NSCLC) und auf die palliative thorakale RT.



L'objectif de ce mini-review en deux parties est de donner un aperçu général des différents aspects de la radiothérapie moderne (RT) étant un pilier bien établi du traitement du cancer du poulmon. La première partie a été dédiée au rôle de la RT dans le cancer du poulmon à petites cellules (SCLC) (info@onkologie 04/2017). Cette seconde partie concerne le traitement des cancers du poulmon à non petites cellules (NS-CLC) et la RT palliative thoracique.

Frühstadium NSCLC ohne Lymphknotenbefall

Basierend auf Resultaten einer kleinen aber historischen Hammersmith Studie (1963 publiziert) (1) wird die chirurgische Behandlung heute als Goldstandard in der Therapie des NSCLC-Frühstadiums betrachtet. Auf der anderen Seite existiert eine wohlbekannt gute Dosis-Wirkungs-Beziehung bei der Radiotherapie des NSCLC (2,3), welche in der Vergangenheit praktisch nicht ausgenutzt wurde. In den letzten zwei Jahrzehnten ermöglichten technische Fortschritte die Anwendbarkeit und komfortable Applikation einer Stereotactic Ablative Body Radiotherapy (SABR) in einer einzigen bzw. in wenigen Fraktionen. Hierbei zeigten sich eine sehr gute lokale Kontrolle sowie vergleichbare Rezidivierungsmuster wie bei der Chirurgie (4-7). Neue Datenreihen zeigten die Sicherheit und Reproduzierbarkeit der SABR sowohl in peripher gelegenen als eben auch in zentralen und ultrazentralen Läsionen (8-10), welche mit Sorgfalt ausgewählte, risikoadaptierte Therapieansätze erfordern (11).

Der aktuelle Therapiestandard für das NSCLC im Frühstadium bei inoperablen Patienten (oder wenn diese eine chirurgische Vorgehensweise ablehnen) ist die SABR. Zwei prospektive randomisierte Studien (ROSEL und STARS) verglichen die SABR mit der Lobektomie im Stadium I-II bei operablen Patienten. Die Studien mussten jedoch aufgrund eines zu langsamen Patientenzuwachses vorzeitig beendet werden und wurden in eine gepoolte Analyse eingeschleust, welche kürzlich publiziert worden ist. Es zeigte sich eine bessere 3-Jahres-Gesamtüberlebensrate bei SABR (95% vs. 79%, $p=0.037$), hauptsächlich aufgrund der perioperativen Mortalität (12) bei chirurgischen Eingriffen. Die Daten müssen jedoch mit Vorsicht interpretiert werden und die Ergebnisse der laufenden prospektiven randomisierten Studien (NCT02629458; NCT02468024; NCT02984761) sind abzuwarten, bevor Empfehlungen jeglicher Art



Olgun Eliçin,
dipl. Arzt
Bern

Barbara Wettstein
dipl. Ärztin
Bern

Prof. Dr. med.
Daniel Aebbersold
Bern

für eine Änderung der Standardverfahren abgegeben werden. Derweil scheint die beste Art, dem Gleichgewicht zwischen Chirurgie und SABR gerecht zu werden, dass man dem Patienten unbefangene alle verfügbaren Informationen zu den Behandlungsmöglichkeiten darlegt. Beide Alternativen sind exzellente Therapieansätze für die sich qualifizierenden Patienten (13-15).

Loko-regionär fortgeschrittenes NSCLC

Beim NSCLC Stadium IIIA ist ein konsequent multidisziplinärer Therapieansatz hinsichtlich Beurteilung der Resektabilität, Operabilität und Festlegung der Behandlungsstrategie vonnöten. Wenn ein chirurgisches Vorgehen nicht möglich oder nicht sinnvoll ist, empfehlen die ESMO- und NCCN-Guidelines eine normofraktionierte CRT von 60-66 Gy, mit 2-4 konkomittierenden Chemotherapiezyklen. Beim Stadium IIIB ist gemäss Guidelines eine konkomittierende CRT die Therapie der Wahl. Wenn die Radiotherapie sequenziell (vor oder nach der Chemotherapie) appliziert werden muss, wird eine akzelerierte RT empfohlen (z.B. 66 Gy in 24 Fraktionen) (16). Für Induktions-, sequentielle oder konsolidierende Chemotherapie gibt es weniger gute Evidenz (17). Die Rate des progressionsfreien Überlebens nach CRT blieb konstant, das Gesamtüberleben hat sich jedoch in den letzten zwei Jahrzehnten verbessert (11). Die Gründe hierfür sind nicht abschliessend geklärt. Stage Migration aufgrund von zeitgemässen diagnostischen Mitteln, die dank fortschrittlichen Radiotherapie-Techniken seltener auftretende lebensbedrohliche Strahlenpneumonitis und die Entwicklung neuer systemischer Agenzien, die im Falle eines Auftretens von rezidivierendem bzw. metastatischem Krankheitsgeschehen zum Einsatz kommen, könnten dieses Phänomen erklären.

Randomisierte Studien und Meta-Analysen konnten keinen zusätzlichen Überlebensvorteil durch Chirurgie zeigen, man fand im Gegenteil durch therapieassoziierte Todesfälle eine erhöhte Gesamtrisiko-Ratio von 3.56 (95% CI: 1.65-7.72, $p=0.0005$) in den chirurgischen Armen (18), was die Notwendigkeit einer sehr strengen Selektion von Patienten für eine chirurgische Resektion nahelegt. Ferner, entgegen allen Erwartungen, resultierte eine randomisierte Phase-III-Dosisesskalations-Studie (74 Gy vs. 60 Gy), genannt RTOG 0617, in verminderten Überlebensraten und gehäuften Oesophagiden sowie behandlungsassoziierten Todesfällen in der Hochdosis-

gruppe (HR: 1.38, 95% CI 1.09–1.76, p=0.004). Die Ergebnisse der Studie wurden stark kritisiert, zumal es bei der Durchführung an moderner RT-Technik gemangelt hatte (19). Eine populationsbasierte Patterns-of-Care-Studie zeigte, dass mehr als 20% der Patienten mit einer Stadium-IIIa-Erkrankung lediglich eine palliative Behandlung erhalten, weitere 12% erhalten eine alleinige RT (20). Eine akzeptierte RT ist eine mögliche Variante für Patienten, welche nicht in der physischen Verfassung sind, eine begleitende CRT zu erhalten.

Die verbesserte Technologie der RT Hard-/und Software erlaubt es heute, normales Gewebe mit einem kleineren Sicherheitsaum um das Zielvolumen adäquat zu schonen, eine bessere konformale Dosisverteilung zu erreichen, und zudem ist auch eine Online Image-Guidance mit volumetrischer Bildgebung verfügbar. Es wird geschätzt, dass in den letzten Jahren eine um ca. 10% niedrigere Rate an akuten Oesophagitiden erreicht worden ist (11). Auf der anderen Seite ist es möglich, dass ein vergleichsweise grösseres Volumen an gesundem Gewebe bei der Bestrahlung mit IMRT eine niedrige Dosisbelastung erfährt. Aktuell offene Studien untersuchen das Konzept einer Verabreichung höherer Dosen auf Tumorregionen mit höherer oder persistierender 18F-Fluorodeoxyglucose-Aufnahme im PET, was möglicherweise zu einem verlängerten Überleben führt. [NCT01024829; NCT01507428; NCT02788461; NCT02790190]. Es gibt auch aktuelle Ansätze, die die Behandlungstoxizität unter IMRT zu verringern versuchen, indem sie die Protonentherapie anwenden (21). Im Hinblick auf die Vergrößerung des therapeutischen Fensters gibt es keinen Konsens bezüglich Einschluss oder Ausschluss der elektiven Lymphknotenlevel in die Behandlungsvolumina (22).

Die kürzlich aktualisierte Cochrane PORT (post-operative RT) Meta-Analyse zeigte einen nachteiligen Effekt auf das Überleben mit PORT bei pN0-1 Tumorleiden (23). Die Rolle einer PORT bei komplett resezierten pN2-Erkrankungen ist nach wie vor unklar (24). Neuere registerbasierte Studien mit modernen Techniken zeigten einen Überlebensvorteil bei Behandlung mit PORT in dieser Population

(25,26). Man erwartet, dass die offene EORTC LungART-Studie (NCT00410683) eine Antwort auf diese Frage liefern wird.

Radiotherapie bei rezidivierendem/metastasierenden Tumorleiden

Aktuelle internationale Guidelines empfehlen bei oligometastatischem Tumorleiden trotz fehlender Belegung durch Grad-1-Evidenz die Verwendung von ablativen Therapieansätzen (z. B. Chirurgie, SABR). In Übereinstimmung damit hat die aktuelle 8. Auflage des UICC TNM Stagings die vormalige M1b-Kategorie in M1b und M1c aufgeteilt. Ein anderer Gegenstand des Interesses und der Forschung ist die Verwendung von SABR, um eine Oligoprogression unter systemischer Behandlung hinauszuzögern. Kürzlich publizierte Daten stützen diesen Ansatz (27).

Trotz Verfügbarkeit von qualitativ guten Daten (14 randomisierte kontrollierte Studien und Meta-Analysen) (28,29) wird eine beträchtliche Menge an Patienten, welche eine palliative Bestrahlung thorakal erhalten, übertherapiert. Eine kürzlich publizierte populationsbasierte Studie (n=46803) zeigte bei 19% CRT im palliativen Setting und bei 49% unnötig lange Behandlungsansätze mit weniger als 3 Gy täglicher Dosis (30). Evidenzbasierte Guidelines empfehlen die Anwendung von weniger als 15 Fraktionen bei der thorakalen RT mit palliativem Ansatz (28,31,32). Gleichermassen wird von einer konkomittierenden Chemotherapie aufgrund des fehlenden Nutzens und erhöhter Toxizität abgeraten (33).

Olgun Eliçin, dipl. Arzt

Barbara Wettstein, dipl. Ärztin

Prof. Dr. med. Daniel M. Aebersold

Universitätsklinik für Radio-Onkologie

Inselspital/Universität Bern, Freiburgstrasse 4, 3010 Bern

daniel.aebersold@insel.ch

Interessenskonflikt: Die Autoren haben keine Interessenskonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Take-Home Message

- ◆ In vielen Szenarien existieren mehrere kurative Therapieansätze. Patienten verdienen es, von einem interdisziplinären Team in einem unvoreingenommenen Umfeld aufgeklärt und aktiv in die Entscheidungsfindung eingebunden zu werden.
- ◆ SABR ist der Gold-Standard bei inoperablen Frühstadien des NSCLC. Die Resultate der SABR bei im Prinzip operablen Patienten scheinen vergleichbar zu sein mit der Chirurgie. Laufende Phase III Studien werden in dieser Frage Klärung bringen.
- ◆ Konkommittierende CRT ist die Therapie der Wahl beim Stadium IIIB und nichtoperierbaren loko-regionär fortgeschrittenen Stadium IIIA NSCLC.
- ◆ Patienten mit palliativ intendierter thorakaler RT sollten gemäss evidenzbasierten Guidelines möglichst kurz dauernden und hypofraktionierten Behandlungen unterzogen werden. Dies mit dem Ziel einer schnellen Symptomlinderung und kurzen Krankenhausaufenthalten. Eine zusätzliche Chemotherapie bringt keinen Nutzen für diese Patienten und erhöht die Toxizität.
- ◆ Weitere Fortschritte bezüglich besserer Therapie-Ergebnisse können in Form von neuen multidisziplinären Ansätzen erreicht werden. So sollen gezielte biologische Agenzien, hochpräzisions-RT, neue chirurgische Techniken und bessere Erkenntnisse bezgl. Kriterien, welche Patienten am besten von welcher Therapieart profitieren, kombiniert und in Studien überprüft werden.

Messages à retenir

- ◆ Dans de nombreux scénarios, plusieurs approches de traitement curatives existent. Les patients méritent d'être informés par une équipe interdisciplinaire dans un environnement impartial et d'être activement impliqués dans la prise de décision.
- ◆ Le SABR est le gold standard pour les premiers stades inopérables du NSCLC. Les résultats du SABR semblent être similaires à la chirurgie chez les patients inopérables. Les études de phase III en cours apporteront des éclaircissements sur cette question.
- ◆ La CRT est le traitement concomitant de choix pour le stade IIIB et pour le stade IIIA locorégional avancé du NSCLC non opérable
- ◆ Les patients avec RT thoracique destinée aux soins palliatifs devraient subir des traitements de courte durée et hypofractionnés selon les lignes directrices fondées sur des preuves. Cela dans le but de soulager rapidement les symptômes et de courts séjours à l'hôpital. Une chimiothérapie supplémentaire n'offre aucun avantage pour ces patients et augmente la toxicité.
- ◆ De nouveaux progrès dans l'amélioration des résultats de traitement peuvent être réalisés sous la forme de nouvelles approches multidisciplinaires. Il faut donc combiner des agents biologiques ciblés, la RT de haute précision, de nouvelles techniques chirurgicales avec une meilleure compréhension des critères permettant de vérifier quels patients bénéficieraient le plus de quel type de thérapie et d'analyser les résultats ainsi obtenus dans des études.

Literatur:

1. Morrison R, Deeley T., Cleland W. The Treatment of Carcinoma of the Bronchus: A Clinical Trial to Compare Surgery and Supervoltage Radiotherapy. *Lancet* 1963;281(7283):683-684.
2. Onishi H, Shirato H, Nagata Y, et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy (HypoFXSRT) for stage I non-small cell lung cancer: updated results of 257 patients in a Japanese multi-institutional study. *J. Thorac. Oncol.* 2007;2(7 Suppl 3):S94-100.
3. Koshy M, Malik R, Weichselbaum RR, Sher DJ. Increasing radiation therapy dose is associated with improved survival in patients undergoing stereotactic body radiation therapy for stage I non-small-cell lung cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2015;91(2):344-50.
4. Siva S, Ball D. Curing Operable Stage I Non-Small Cell Lung Cancer With Stereotactic Ablative Body Radiotherapy: The Force Awakens. *Oncologist* 2016;21(4):393-8.
5. Murray P, Franks K, Hanna GG. A systematic review of outcomes following stereotactic ablative radiotherapy in the treatment of early-stage primary lung cancer. *Br. J. Radiol.* 2017;90(1071):20160732.
6. Nagata Y, Hiraoka M, Shibata T, et al. A Phase II Trial of Stereotactic Body Radiation Therapy for Operable T1N0M0 Non-small Cell Lung Cancer: Japan Clinical Oncology Group (JCOG0403). *Int. J. Radiat. Oncol. • Biol. • Phys.* 2015;78(3):S27-S28.
7. Louie A V., Palma D a., Dahele M, Rodrigues GB, Senan S. Management of early-stage non-small cell lung cancer using stereotactic ablative radiotherapy: Controversies, insights, and changing horizons. *Radiother. Oncol.* 2015;114(2): 138-147.
8. Chaudhuri AA, Tang C, Binkley MS, et al. Stereotactic ablative radiotherapy (SABR) for treatment of central and ultra-central lung tumors. *Lung Cancer* 2015;89(1):50-6.
9. Tekatli H, Senan S, Dahele M, Slotman BJ, Verbakel WFAR. Stereotactic ablative radiotherapy (SABR) for central lung tumors: Plan quality and long-term clinical outcomes. *Radiother. Oncol.* 2015;117(1):64-70.
10. Tekatli H, Haasbeek N, Dahele M, et al. Outcomes of Hypofractionated High-Dose Radiotherapy in Poor-Risk Patients with "Ultracentral" Non-Small Cell Lung Cancer. *J. Thorac. Oncol.* 2016;11(7):1081-9.
11. Baker S, Dahele M, Lagerwaard FJ, Senan S. A critical review of recent developments in radiotherapy for non-small cell lung cancer. *Radiat. Oncol.* 2016;11(1):115.
12. Chang JY, Senan S, Paul M a, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus lobectomy for operable stage I non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials. *Lancet. Oncol.* 2015;16(6):630-7.
13. Hopmans W, Zwaan L, Senan S, et al. Differences between pulmonologists, thoracic surgeons and radiation oncologists in deciding on the treatment of stage I non-small cell lung cancer: A binary choice experiment. *Radiother. Oncol.* 2015;115(3):361-6.
14. Powell HA, Jones LL, Baldwin DR, et al. Patients' attitudes to risk in lung cancer surgery: A qualitative study. *Lung Cancer* 2015;90(2):358-63.
15. Shaverdian N, Wang P-C, Steinberg M, Lee P. The patient's perspective on stereotactic body radiation therapy (SBRT) vs. surgery for treatment of early stage non-small cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer* 2015;90(2):230-3.
16. Eberhardt WEE, De Ruyscher D, Weder W, et al. 2nd ESMO Consensus Conference in Lung Cancer: locally advanced stage III non-small-cell lung cancer. *Ann. Oncol.* 2015;26(8):1573-1588.
17. Aupérin A, Le Péchoux C, Rolland E, et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 2010;28(13):2181-90.
18. Pöttgen C, Eberhardt W, Stamatidis G, Stuschke M. Definitive radiochemotherapy versus surgery within multimodality treatment in stage III non-small cell lung cancer (NSCLC) - a cumulative meta-analysis of the randomized evidence. *Oncotarget* 2017.
19. Bradley JD, Paulus R, Komaki R, et al. Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomised, two-by-two factorial p. *Lancet Oncol.* 2015;16(2):187-199.
20. Dickhoff C, Dahele M, de Langen AJ, et al. Population-Based Patterns of Surgical Care for Stage IIIA NSCLC in the Netherlands between 2010 and 2013. *J. Thorac. Oncol.* 2016;11(4):566-72.
21. Sejpal S, Komaki R, Tsao A, et al. Early findings on toxicity of proton beam therapy with concurrent chemotherapy for nonsmall cell lung cancer. *Cancer* 2011;117(13):3004-13.
22. Belderbos JSA, Kepka L, (Spring) Kong FM, Martel MK, Videtic GMM, Jere-mic B. Report From the International Atomic Energy Agency (IAEA) Consultants' Meeting on Elective Nodal Irradiation in Lung Cancer: Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC). *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2008;72(2):335-342.
23. Burdett S, Ryzdzewska L, Tierney J, et al. Postoperative radiotherapy for non-small cell lung cancer. *Cochrane database Syst. Rev.* 2016;10(1):CD002142.
24. Le Péchoux C, Dunant A, Pignon J-P, et al. Need for a new trial to evaluate adjuvant postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer patients with N2 mediastinal involvement. *J. Clin. Oncol.* 2007;25(7):e10-1.
25. Lally BE, Zelterman D, Colasanto JM, Haffty BG, Detterbeck FC, Wilson LD. Postoperative radiotherapy for stage II or III non-small-cell lung cancer using the surveillance, epidemiology, and end results database. *J. Clin. Oncol.* 2006;24(19):2998-3006.
26. Robinson CG, Patel AP, Bradley JD, et al. Postoperative radiotherapy for pathologic N2 non-small-cell lung cancer treated with adjuvant chemotherapy: a review of the National Cancer Data Base. *J. Clin. Oncol.* 2015;33(8):870-6.
27. Gomez DR, Blumenschein GR, Lee JJ, et al. Local consolidative therapy versus maintenance therapy or observation for patients with oligometastatic non-small-cell lung cancer without progression after first-line systemic therapy: a multicentre, randomised, controlled, phase 2 study. *Lancet. Oncol.* 2016;17(12):1672-1682.
28. Rodrigues G, Videtic GMM, Sur R, et al. Palliative thoracic radiotherapy in lung cancer: An American Society for Radiation Oncology evidence-based clinical practice guideline. *Pract. Radiat. Oncol.* 2011;1(2):60-71.
29. Lester JF, Macbeth FR, Toy E, Coles B. Palliative radiotherapy regimens for non-small cell lung cancer. *Cochrane database Syst. Rev.* 2006;(4):CD002143.
30. Koshy M, Malik R, Mahmood U, Husain Z, Weichselbaum RR, Sher DJ. Prevalence and Predictors of Inappropriate Delivery of Palliative Thoracic Radiotherapy for Metastatic Lung Cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 2015;107(12):djv278.
31. Rosenzweig KE, Chang JY, Chetty IJ, et al. ACR appropriateness criteria nonsurgical treatment for non-small-cell lung cancer: poor performance status or palliative intent. *J. Am. Coll. Radiol.* 2013;10(9):654-64.
32. Rosenzweig KE, Movsas B, Bradley J, et al. ACR appropriateness criteria on non-surgical treatment for non-small-cell lung cancer: poor performance status or palliative intent. *J. Am. Coll. Radiol.* 2009;6(2):85-95.
33. Ball D, Smith J, Bishop J, et al. A phase III study of radiotherapy with and without continuous-infusion fluorouracil as palliation for non-small-cell lung cancer. *Br. J. Cancer* 1997;75(5):690-7. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/9043026>.