Grenzlinien der Kuration*

Jürgen Debus^a Wilfried Eberhardt^b Hans Hoffmann^c Bernward Passlick^d Christian Rube^e
Michael Thomas^f

^a Abteilung Radioonkologie und Strahlentherapie, Radiologische Universitätsklinik Heidelberg,

^b Innere Klinik – Tumorforschung, Universitätsklinikum Essen,

^c Chirurgische Abteilung, Thoraxklinik am Universitätsklinikum Heidelberg,

^d Abteilung Thoraxchirurgie/Chirurgische Klinik, Universitätsklinikum Freiburg,

^e Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar,

^f Internistische Onkologie der Thoraxtumoren, Thoraxklinik am Universitätsklinikum Heidelberg, Deutschland

Schlüsselwörter

Nichtkleinzelliges Lungenkarzinom · Simultane Radiochemotherapie · Stereotaktische Strahlentherapie · Mediastinaler Lymphknotenbefall · Hirnmetastasen · Nebennierenmetastasen

Zusammenfassung

Lokale Interventionen verbessern die Prognose beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) und können in vielen Fällen ein Langzeitüberleben ermöglichen. Dazu zählen nicht nur Patienten in frühen Krankheitsstadien, sondern auch ausgewählte Patienten mit operablen, singulären intra- oder extrathorakalen Metastasen. Schwerpunkte des Beitrags sind die bimodale Therapie im Stadium IIIA/IIIB, die Exploration des Mediastinums, die trimodale Therapie bei prätherapeutisch gesichertem N2-Status, die kurative Resektion in der metastasierten Situation und die stereotaktische Bestrahlung des NSCLC.

Keywords

Non-small-cell lung cancer · Concomitant chemoradiotherapy · Stereotactic body radiation therapy · Mediastinal nodal involvement · Brain metastases · Adrenal metastases

Summary

The Boundaries of Curation

Local interventions improve the prognosis of patients with non-small-cell lung cancer (NSCLC) and can, in many cases, enable long-term survival. This is not just true for early-stage patients but also for selected patients with operable singular intra- or extrathoracic metastases. This article focuses on the use of bimodal treatment in stage IIIA/IIIB disease, exploration of the mediastinum, trimodal therapy in the case of patients with N2 disease identified prior to treatment, curative resection in metastatic disease, and the use of stereotactic radiation therapy in NSCLC.

NSCLC-Stadium IIIA/IIIB: Bimodale Therapie

Die definitive Radiochemotherapie verbessert im Vergleich zur alleinigen Strahlentherapie statistisch signifikant das Gesamtüberleben im Stadium III. Die besten Therapieergebnisse werden bei simultaner Radiotherapie (RT) und Chemotherapie mit einer Cisplatin-platinhaltigen Dublette erzielt. In

Konzepten zur Optimierung der Radiochemotherapie werden zurzeit Modifikationen der Chemotherapie einschließlich neuartiger Zytostatika sowie Weiterentwicklungen in der Strahlentherapie und Möglichkeiten der Therapieindividualisierung untersucht.

Intensivierung der Radiochemotherapie

Den Einfluss einer Therapieintensivierung auf das langfristige Outcome im Stadium IIIA/B des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) untersuchte die Swedish Lung Can-

*Alle Autoren haben zu gleichen Teilen zu diesem Artikel beigetragen.

Abb. 1. Gesamtüberleben bei simultaner Radiochemotherapie mit oder ohne Induktionschemotherapie [modifiziert nach 2].

cer Study Group in einer 3-armigen Studie [1]. Nach Abschluss einer Induktionschemotherapie mit Paclitaxel/Carboplatin (PC) erhielten Patienten mit inoperablem NSCLC entweder einen weiteren Zyklus PC zusammen mit einer akzelerierten Strahlentherapie ($2 \times 1,7$ Gy/Tag, Gesamtdosis 64,6 Gy) oder eine konventionell fraktionierte Strahlentherapie (2 Gy/Tag, 6 Wochen, Gesamtdosis 60 Gy) in Kombination mit Paclitaxel, wobei das Taxan entweder einmal täglich (12 mg/m^2) oder einmal wöchentlich (60 mg/m^2) gegeben wurde.

Die Auswertung zeigte weder beim medianen progressionsfreien Überleben und Gesamtüberleben, das im Gesamtkollektiv 9,8 bzw. 17,8 Monate betrug, noch bei der Verträglichkeit und Lebensqualität eine signifikante Überlegenheit eines der untersuchten Schemata. Berücksichtigt werden muss in der Einschätzung dieses Ergebnisses allerdings die Bevorzugung von Carboplatin, das aufgrund der vorliegenden klinischen Daten in diesem Setting als weniger effektiv zu bewerten ist als Cisplatin-basierte Chemotherapien.

Induktionschemotherapie

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Induktionschemotherapie mit PC vor simultaner Radiochemotherapie mit demselben Schema und konventioneller Bestrahlung (Gesamtdosis 66 Gy) wurde in der randomisierten Phase-III-Studie 39801 der Cancer and Leukemia Group B (CALGB) mit der alleinigen Radiochemotherapie verglichen [2]. Die Induktionstherapie mit PC verbesserte das mediane Gesamtüberleben nicht ($p = 0,3$) (Abb. 1) und war mit einer höheren Toxizität assoziiert.

Pulmonale Toxizitäten waren der Grund dafür, dass ein Therapiearm der CALGB-Studie 30105 vorzeitig beendet wurde [3]. In der randomisierten Phase-II-Studie erhielten Patienten im Stadium IIIA/B entweder eine Induktionstherapie mit PC gefolgt von einer simultanen Radiochemotherapie mit demselben Schema oder eine Induktionstherapie mit Car-

boplatin/Gemcitabin gefolgt von einer simultanen Radiochemotherapie mit Gemcitabin. Die Gesamtdosis der konformalen Strahlentherapie betrug in beiden Studienarmen 74 Gy.

Das Gemcitabin-haltige Schema war nicht nur hinsichtlich des medianen Gesamtüberlebens unterlegen (12,5 vs. 24,3 Monate), sondern auch mit einer deutlich höheren Rate an pulmonalen Toxizitäten vom Grad 3–5 assoziiert (37 vs. 16%). Bei 16% der Patienten manifestierten sich schwere pulmonale Toxizitäten vom Grad 4/5.

Neben der Problematik der Nebenwirkungen unter der Kombination Gemcitabin und RT müssen beide Studien auch bezüglich der Carboplatin-basierten Chemotherapie kritisch beurteilt werden. Wie erwähnt, ist die Effektivität einer Carboplatin-Kombination bezüglich Response und Strahlensensibilisierung in diesem Zusammenhang als geringer anzusehen. Günstige Daten zur simultanen Radiochemotherapie gibt es nur für Cisplatin alleine oder für Cisplatin-basierte Kombinationen (Cisplatin/Etoposid oder Cisplatin/Vincaalkaloid).

Konsolidierungschemotherapie

Vielfersprechende Ergebnisse einer Konsolidierungschemotherapie zeigte die Southwest Oncology Group (SWOG)-Phase-II-Studie S9504, in der Patienten im Stadium IIIB 4–6 Wochen nach Abschluss einer simultanen Radiochemotherapie mit 2 Zyklen Cisplatin/Etoposid und einer Gesamtdosis von 61 Gy eine Konsolidierungstherapie mit 3 Zyklen Docetaxel erhielten [4]. Die Verträglichkeit der simultanen Radiochemotherapie mit anschließender Konsolidierung wurde als insgesamt gut beschrieben, 2 Patienten starben aber an einer Pneumonitis. Die mediane Gesamtüberlebensdauer von 26 Monaten und die 2-Jahres-Überlebensrate von 54% waren deutlich besser als die Ergebnisse der vorausgegangenen SWOG-Studie 9019, die bei einem ähnlichen Patientenkollektiv denselben Therapieansatz ohne Konsolidierung untersucht hatte. Bei einer medianen Überlebensdauer von 15 Monaten betrug die 2-Jahres-Überlebensrate in der SWOG-Studie 9019 34%.

Keinen Vorteil für die Konsolidierungschemotherapie zeigte dagegen die randomisierte Phase-III-Studie der Hoosier Oncology Group, in der 203 Patienten im Stadium IIIA/B nach simultaner Radiochemotherapie (2 Zyklen Cisplatin/Etoposid; 59,4 Gy) randomisiert mit 3 Zyklen Docetaxel behandelt oder beobachtet wurden [5]. Bei einer im Docetaxel-Arm statistisch signifikant erhöhten Rate an febriler Neutropenie, Infektionen und Pneumonitis sowie einer tendenziell höheren therapieassoziierten Letalität (Tab. 1) wurde die Studie vorzeitig beendet, zumal zu diesem Zeitpunkt auch kein Überlebensvorteil erkennbar war.

Ebenfalls vorzeitig beendet wurde die Phase-III-Studie SWOG S0023, in der Patienten im Stadium IIIA/B nach Abschluss einer simultanen Radiochemotherapie (Cisplatin/Etoposid; konventionelle Fraktionierung; 61 Gy) und Konsolidierungstherapie (3 Zyklen Docetaxel) eine Erhaltungstherapie mit Gefitinib oder Placebo erhielten [6]. Eine 4 Jahre nach

Tab. 1. Phase-III-Studie der Hoosier Oncology Group: Ausgewählte nichthämatologische Toxizitäten [modifiziert nach 5]

Toxizität	Radiochemotherapie Patienten, %	Docetaxel Patienten, %	Beobachtung Patienten, %	p-Wert (Docetaxel vs. Beobachtung)
Ösophagitis	17,2	–	–	–
Infektionen	8,9	11,0	0,0	0,003
Pneumonitis	–	9,6	1,4	<0,001
Therapieassoziierte Letalität	1,5	5,5	0,0	0,058

Studienbeginn durchgeführte Interimsanalyse zeigte nicht nur Probleme bei der Durchführung des anspruchsvollen Studienprotokolls und der Patientenrekrutierung, sondern im Gefitinib-Arm auch deutlich schlechtere Therapieergebnisse als im Kontrollarm. Nach einem medianen Follow-up von 27 Monaten betrug das mediane Gesamtüberleben der Patienten mit Gefitinib-Erhaltungstherapie 23 Monate, während die Patienten im Kontrollarm median 35 Monate überlebten.

Modifizierungen der Strahlentherapie

Anders als die bisher eher enttäuschenden Modifikationen der Chemotherapie haben Weiterentwicklungen in der Bestrahlungsplanung und Bestrahlungstechnik, wie die inzwischen als Standard etablierte hoch konformale 3D-Planung sowie die stereotaktische Bestrahlung und intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT), in den letzten Jahren einen wesentlichen Beitrag zur Verbesserung der Therapieergebnisse im Stadium IIIA/B geleistet. Eine weitere Erhöhung der Effektivität und/oder Verringerung der Toxizität kann vor allem durch eine stärkere Individualisierung der Strahlentherapie erreicht werden. Neben verschiedenen klinischen Prognose- und Selektionsparametern werden Wirksamkeit und Verträglichkeit einer gezielten Dosisescalation, einer atemgetriggerten Bestrahlung (Gating), einer an die Therapieresponse angepassten RT sowie der Einsatz der Positronenemissionstomografie (PET) und vierdimensionalen Computertomografie (4DCT) bei der Bestrahlungsplanung untersucht.

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit der 4DCT/IMRT im Vergleich zur konformalen 3D-Technik (3DCRT) bei simultaner Radiochemotherapie wurde retrospektiv bei Patienten mit nicht resezierbarem NSCLC untersucht, die zwischen 1999 und 2006 am M. D. Anderson Cancer Center (Houston, TX, USA) behandelt worden waren [7]. Studienendpunkte waren lokoregionärer Progress, Fernmetastasen, Gesamtüberleben und Strahlenpneumonitis Grad ≥ 3 .

Die Auswertung nach einem durchschnittlichen Follow-up von 1,3 Jahren (4DCT/IMRT) und 2,1 Jahren (3DCRT) zeigte, dass die 4DCT/IMRT hinsichtlich des Überlebens ohne lokoregionäres Rezidiv und Fernmetastasen mindestens so effektiv war wie die konformale 3D-Technik. Das Gesamtüberleben war im 4DCT/IMRT-Arm statistisch signifikant besser ($p = 0,039$), während das Risiko für eine schwere Strahlenpneumonitis statistisch signifikant niedriger war als in der Gruppe mit konformaler 3D-Technik ($p = 0,017$).

Durch den Einsatz der PET-basierten Bestrahlungsplanung lässt sich sowohl eine Objektivierung als auch in der Regel eine Verkleinerung der Bestrahlungsvolumina mit der Möglichkeit der Dosisescalation ohne zusätzliche Toxizität vornehmen [8]. Allerdings sind diese Konzepte bisher nicht in prospektiven Studien überprüft worden und daher nicht als Standard anzusehen.

Exploration des Mediastinums

Funktionell und technisch operable Patienten im Stadium IIIA mit prätherapeutisch gesichertem N2-Status können in bestimmten Situationen von einem multimodalen Therapieansatz unter Einschluss der Operation (OP) profitieren. Neben den Ergebnissen der Intergroup-Studie (INT 0139/ RTOG 9309) ([9], siehe unten) lassen auch die Daten der Thoraxklinik Heidelberg, in der zwischen 2001 und 2008 fast 5000 Patienten mit NSCLC behandelt wurden, den Nutzen einer zusätzlichen OP erkennen. Danach lebten R0-resezierte Patienten mit klinisch angenommenem N2-Status bei einer trimodalen Therapie unter Einschluss der OP deutlich länger als bei alleiniger Radiochemotherapie. Die ungünstigste Prognose hatten Patienten im Stadium III-N2 bei alleiniger OP.

Mediastinales Lymphknotenstaging

Zur prätherapeutischen Identifikation der Patienten mit gesichertem N2-Status sind geeignete Staginguntersuchungen erforderlich. Während die Sensitivität der alleinigen CT nur etwa 50% und bei Kombination mit der PET-CT etwa 80% beträgt (Tab. 2), kann durch ein zusätzliches invasives Staging mittels Mediastinoskopie, endobronchialen Ultraschall (EBUS) oder endosonografisch gesteuerter Feinnadelaspiration (EUS-FNA) die Rate der richtig positiv erkannten Lymphknotenmetastasen auf etwa 90% erhöht werden.

Goldstandard für ein exaktes mediastinales Lymphknotenstaging ist die intraoperative systematische Lymphknotendissektion, die bei Standardaufarbeitung eine Sensitivität von 100% aufweist. Durch eine erweiterte Aufarbeitung (Stufenschnitte, Immunhistochemie (ICH), molekulare Analysen (z.B. PCR)) können in bis zu 25% der entnommenen und nach Standardaufarbeitung tumorfreien Lymphknoten Mikrometastasen entdeckt werden (Abb. 2).

Abb. 2. Sensitivität beim mediastinalen Staging des NSCLC.

N2-Befall und Prognose

Studien zum Einfluss der lymphogenen Metastasierung auf die Prognose zeigten, dass bei Patienten mit ausgedehntem N2-Befall der Benefit einer OP begrenzt ist. In einer Studie mit Patienten mit N1-Befall (n = 132) oder N2-Befall (n = 148), bei denen in 98% der Fälle mittels Lobektomie (69%), Bilobektomie (15%) oder Pneumonektomie (15%) eine komplette Resektion erfolgte, wurde in einer multivariaten Analyse die Zahl der befallenen Lymphknotenstationen als signifikanter Prognosefaktor identifiziert [11]. In beiden N-Gruppen war die Prognose bei multiplen metastatischen Lymphknotenstationen statistisch signifikant ungünstiger als bei nur einer befallenen Station.

Eine ähnliche Assoziation legen entsprechende Daten der Thoraxklinik Heidelberg nahe. Patienten mit klinisch angenommenem N2-Befall lebten bei einer trimodalen Therapie unter Einschluss der OP bei einem befallenen Kompartiment deutlich länger als bei Befall von zwei Kompartimenten. Für Patienten mit limitiertem N2-Befall deuteten die Heidelberger Daten darauf hin, dass bei einem trimodalen Therapieansatz die Sequenz (CT/RT – OP bzw. OP – CT/RT) keine Rolle für das Langzeitüberleben spielt.

Da es sich hierbei allerdings um eine retrospektive Untersuchung handelt, müssen diese Ergebnisse unter Vorbehalt gesehen werden. Ein Patient mit inkompletter Resektion (R1- oder R2-Resektion) besitzt praktisch keine Heilungschance. Der Vorteil einer Induktionstherapie für Patientensubgruppen liegt in der prinzipiellen Möglichkeit des Downsizings und Downstagings. Daten der Essener Arbeitsgruppe – sowie auch die Erfahrungen bei Pancoast-Tumoren – weisen darauf hin, dass es Patientenkollektive gibt, in denen der Anteil einer R0-Resektion durch die Vorbehandlung erhöht werden kann. Wenn allerdings der N2-Befall tatsächlich nur mikroskopisch oder in einer Station ohne Nachweis in der Bildgebung (CT) (meist Stadium IIIA1 oder IIIA2 nach Robinson [12]) vorhanden ist, dürfte gegen das Vorgehen der initialen OP nichts einzuwenden sein.

Tab. 2. Prävalenz von mediastinalen Lymphknotenmetastasen (Nachtestwahrscheinlichkeit) bei verschiedenen Befundkonstellationen [modifiziert nach 10]

Befundkonstellation	Prävalenz mediastinaler Lymphknotenmetastasen, %
CT positiv	54
CT positiv, Mediastinoskopie negativ	17
CT positiv, FDG-PET positiv	78
CT positiv, FDG-PET negativ	13
CT positiv, FDG-PET negativ, Mediastinoskopie negativ	3
CT negativ	17
CT negativ, Mediastinoskopie negativ	11
CT negativ, FDG-PET positiv	70
CT negativ, FDG-PET negativ	6
CT negativ, FDG-PET negativ, Mediastinoskopie negativ	3,8

CT = Computertomografie; FDG = ¹⁸F-Fluorodesoxyglucose; PET = Positronenemissionstomografie.

NSCLC Stadium IIIA/IIIB: Trimodale Therapie

Bei Patienten mit prätherapeutisch nachgewiesenem N2-Befall (Stadium IIIA₃) handelt es sich um ein sehr heterogenes Kollektiv. Die Entscheidung für eine multimodale Therapie unter Einschluss der OP ist daher sehr komplex und sollte nur in einem interdisziplinären Tumorboard mit entsprechender Expertise getroffen werden. Kriterien für eine Resektion im Stadium IIIA sind neben verschiedenen prognostischen Faktoren wie der Ausdehnung des Lymphknotenbefalls, dem Allgemeinzustand, dem prätherapeutischen Gewichtsverlust und dem Serum-Laktatdehydrogenase (LDH)-Spiegel vor allem die funktionelle und medizinische Operabilität einschließlich wichtiger Komorbiditäten. Daneben sind das T-Stadium, individuelle strahlentherapeutische und chirurgische Gegebenheiten sowie mögliche behandlungsassoziierte Toxizitäten zu berücksichtigen.

Resektion nach Induktionstherapie im Stadium IIIA

Zur Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Resektion nach Induktionstherapie im Stadium IIIA₃ wurden bisher nur wenige randomisierte kontrollierte Studien durchgeführt. In der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)-Studie 08941 wurden Patienten mit primär inoperablem Tumor und «bulky» N2-Befall (Stadium IIIA₄), die auf eine Cisplatin-haltige Induktionstherapie angesprochen hatten, randomisiert bestrahlt (n = 154) oder operiert (n = 154) [13]. Trotz einer Pneumonektomie von 47% wurde eine komplette Resektion nur in 50% der Fälle erreicht. 40% der Patienten wurden postoperativ bestrahlt. Nach einem medianen Follow-up von etwa 6 Jahren war zwischen den beiden Therapiegruppen weder im medianen und 5-Jahres-Überleben noch im progressionsfreien Überleben

Abb. 3. Phase-III-Studie INT 0139/RTOG 9309: Gesamtüberleben in Subgruppen mit Lobektomie (links) und Pneumonektomie (rechts) im Vergleich zu gematchten Patienten mit definitiver Radiochemotherapie [modifiziert nach 9].

ein statistisch signifikanter Unterschied zu sehen. Die Probleme dieser Studie lagen einerseits im Einschluss von primär inoperablen Tumorstadien («bulky N2») sowie andererseits in den zum Teil ineffektiven Induktionstherapieprotokollen (insgesamt mehr als 13 verschiedene Schemata); eine abschließende Bewertung dieser Studie für die zugrunde liegende Fragestellung (Stellenwert der OP in diesem Setting) erscheint daher sehr schwierig.

Bei technisch operablen Patienten im Stadium IIIA mit prätherapeutisch histologisch gesichertem N2-Status (Stadium IIIA₃) wurde in der Intergroup-Studie (INT 0139/RTOG 9309) eine Radiochemotherapie gefolgt von einer OP (n = 202) mit einer definitiven Radiochemotherapie (n = 194) verglichen [9]. Primärer Endpunkt der Phase-III-Studie war das Gesamtüberleben. Nach den bisher vorliegenden Daten verlängerte die OP im Gesamtkollektiv das mediane Gesamtüberleben und die 5-Jahres-Überlebensrate nur tendenziell (Gesamtüberleben (OS): median 23,6 vs. 22,2 Monate; Hazard Ratio (HR) 0,87; p = 0,24; 5-Jahres-OS: 27% vs. 20%; p = 0,1). Das mediane progressionsfreie Überleben der operierten Patienten war dagegen statistisch signifikant besser als bei definitiver Radiochemotherapie (12,8 vs. 10,5 Monate; HR 0,77; p = 0,017).

Eine Matched-Pair-Analyse zeigte für die Subgruppe der Patienten mit Lobektomie einen statistisch signifikanten Vorteil im medianen Gesamtüberleben (33,6 vs. 21,7 Monate; p = 0,002), bei Pneumonektomie nach Radiochemotherapie war das mediane Gesamtüberleben dagegen tendenziell schlechter als bei definitiver Radiochemotherapie (18,9 vs. 29,4 Monate) (Abb. 3). Allerdings war die postoperative Letalität nach Pneumonektomie in diesem Kollektiv außergewöhnlich hoch (26%) und auch der Anteil der Pneumonektomien (33% aller Resektionen) war größer, als man es üblicherweise in einem solchen Patientenkollektiv erwarten würde.

Adjuvante Therapie nach primärer Resektion im Stadium III

Zum therapeutischen Stellenwert der umgekehrten Sequenz, d.h. der primären Resektion mit postoperativer Chemotherapie ± RT im Stadium III, liegen ebenfalls nur wenige Daten aus großen kontrollierten klinischen Studien vor. Der Einfluss einer postoperativen Chemotherapie mit Vinorelbin/Cisplatin und optionaler Strahlentherapie bei Patienten mit komplett reseziertem NSCLC im Stadium IB–IIIA wurde in der Adjuvant Navelbine International Trialist Association (ANITA)-Studie untersucht [14]. Nach einem medianen Follow-up von 76 Monaten verlängerte die adjuvante Chemotherapie das mediane Gesamtüberleben von 43,7 Monaten (Beobachtung) auf 65,7 Monate und reduzierte das Sterberisiko statistisch signifikant um 20% (HR 0,80; p = 0,017). Die beste Prognose hatte die Subgruppe der Patienten mit postoperativer Radiochemotherapie.

Die Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation (LACE)-Metaanalyse, in der die Daten von 5 großen Adjuvans-Studien mit insgesamt 4584 Patienten ausgewertet wurden, bestätigte den Vorteil einer postoperativen Cisplatin-haltigen Chemotherapie [15]. Nach einem medianen Follow-up von 5,2 Jahren führte die adjuvante Chemotherapie zu einer Abnahme des Sterberisikos im Gesamtkollektiv um 11% (HR 0,89; p = 0,005) und bei Patienten im Stadium III (27% des Gesamtkollektivs) um 17% (HR 0,83; 95%-Konfidenzintervall (KI) 0,72–0,94). Auch in der Metaanalyse war der Überlebensvorteil bei Patienten mit geplanter Strahlentherapie tendenziell höher als in der Subgruppe ohne Bestrahlung (p = 0,34). Patienten mit Pneumonektomie profitierten weniger deutlich als solche mit anderen Resektionen (p = 0,39).

Trimodale Therapie im Stadium IIIB

Den Stellenwert einer neoadjuvanten Radiochemotherapie und definitiven Resektion bei Patienten mit technisch operablem NSCLC im Stadium IIIB untersuchte die Schweizerische

Abb. 4. Phase-III-Studie der GLCCG: Gesamtüberleben im Gesamtkollektiv [modifiziert nach 17].

Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung (SAKK) in einer Phase-II-Studie [16]. Die Auswertung nach einem medianen Follow-up von 58 Monaten zeigte, dass ausgewählte Patienten im Stadium IIIB von einem trimodalen Konzept unter Einschluss der OP langfristig profitieren können. Bei einem medianen Gesamtüberleben von 29 Monaten betrugen die 3- und 5-Jahres-Überlebensraten 47 bzw. 40%.

In einer Phase-III-Studie bei Patienten mit prätherapeutisch nachgewiesenem N2-Status, davon 67% im weiter fortgeschrittenen Stadium IIIB, untersuchte die German Lung Cancer Cooperative Group (GLCCG) die Wirksamkeit und Verträglichkeit einer präoperativen Radiochemotherapie mit Carboplatin zusätzlich zu einer Induktionstherapie (CT-CT/RT-OP) [17]. Im Vergleich zur Kontrollgruppe (CT-OP-RT) verbesserte die präoperative Therapieintensivierung das pathologische Ansprechen und das mediastinale Downstaging, verlängerte im Gesamtkollektiv aber nicht das Gesamtüberleben (Abb. 4). Pneumonektomierte Patienten hatten keinen Benefit von der präoperativen Radiochemotherapie, die in dieser Subgruppe mit einer Letalität von 14% assoziiert war (vs. 6% im Kontrollarm). Bei Verzicht auf eine Pneumonektomie sollte eine präoperative Radiochemotherapie bei diesem Patientenkollektiv daher präferenziell im Rahmen klinischer Studien durchgeführt werden. Möglicherweise beschreibt das Stadium ypT4N0 eine Patientengruppe, die besonders von einem derart intensiven Therapieverfahren mit Induktionstherapie und anschließender OP profitieren könnte. Bei operablen Patienten mit einem klinischen Stadium T4N0 (= Stadium IIIA) und einer resektablen T4-Situation sollte die Option eines primären operativen Vorgehens geprüft werden.

Kurative Chirurgie in der metastasierten Situation

Bei etwa 40% der Patienten mit NSCLC sind bereits bei der Erstdiagnose Fernmetastasen nachweisbar. Bei 12–15% handelt es sich um potenziell operable singuläre Metastasen, die sich intrathorakal oder extrathorakal, meist im Hirn und in den Nebennieren manifestieren.

Intrathorakale Metastasen

Singuläre intrathorakale Metastasen entwickeln sich am häufigsten ipsilateral im selben Lappen (TNM-Klassifikation 2009: T3_{Satellit}) oder in einem anderen Lappen (T4) [18]. Zur Inzidenz der sehr seltenen kontralateralen Lungenmetastasen (M1a) liegen bisher keine validen Angaben vor.

Die Prognose der Patienten variiert in Abhängigkeit von der Lokalisation der Metastasen. Patienten mit kontralateralen Lungenmetastasen lebten nach Daten des IASLC Lung Cancer Staging Projekts (IASLC = International Association for the Study of Lung Cancer) median 10 Monate [18]. Deutlich besser war dagegen die Prognose nach Resektion eines NSCLC mit zusätzlichen ipsilateralen Metastasen. Bei diesen Patienten betrug die 5-Jahres-Überlebensrate 28% (T3_{Satellit}) bzw. 22% (T4).

Bestätigt wurden diese Daten durch eine Auswertung eines ähnlichen Patientenkollektivs aus dem norwegischen Krebsregister [19]. Im Gesamtkollektiv (n = 94) betrug die 5-Jahres-Überlebensrate 29,7%, wobei auch Patienten mit 3 oder mehr synchronen Lungentumoren (n = 28) eine relativ gute Prognose hatten. Mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 29,4% profitierten sie von der OP wie Patienten mit 2 synchronen Lungentumoren (n = 66), deren 5-Jahres-Überlebensrate 27,2% betrug. Patienten mit squamöser Histologie (n = 19) hatten in dieser Untersuchung eine bessere Prognose als solche mit Adenokarzinom (n = 48) (5-Jahres-Überlebensrate: 31,4% vs. 23,2%).

Hirnmetastasen

Singuläre extrathorakale Metastasen manifestieren sich am häufigsten im Gehirn. Von einer Resektion singulärer Hirnmetastasen scheinen vor allem Patienten ohne Befall der mediastinalen Lymphknoten zu profitieren, wie die Daten einer US-amerikanischen Studie bei Patienten mit synchronen Hirnmetastasen zeigen [20]. Nach Kraniotomie und Resektion des NSCLC lebten Patienten ohne Lymphknotenbefall (n = 17) statistisch signifikant länger als solche mit Befall der ipsilateralen hilären oder mediastinalen Lymphknoten (n = 11) (Abb. 5).

Prognostisch günstig bei operablem NSCLC und Hirnmetastasen ist außerdem das Fehlen von Symptomen durch den Primärtumor, wie eine Studie bei Patienten mit unterschiedlichen Stadien eines operablen NSCLC und operablen Hirnmetastasen zeigte [21]. Von einer Resektion des Primärtumors und der Hirnmetastasen profitierten Patienten ohne Brustschmerz, Dyspnoe und Husten (n = 44) mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 26% wesentlich stärker als symptomatische Patienten (n = 21), deren 5-Jahres-Überlebensrate 5% betrug (p = 0,05).

Die Bedeutung des Allgemeinzustands für die Therapieentscheidung zeigten die Ergebnisse einer Studie bei 91 Patienten mit NSCLC im Stadium III und metachronen Hirnmetastasen [22]. Aggressive Interventionen wie Metastasektomie oder stereotaktische Radiochirurgie wurden statistisch

Abb. 5. Gesamtüberleben nach Resektion von synchronen Hirnmetastasen und NSCLC [modifiziert nach 20].

signifikant häufiger bei Patienten mit gutem Performancestatus durchgeführt ($p = 0,006$), die ebenso wie jüngere Patienten und Patienten ohne weitere Fernmetastasen und relativ wenigen Hirnmetastasen auch ein günstigeres Risikoprofil aufwiesen.

Eine Resektion der Hirnmetastasen sollte nach den bisher vorliegenden Daten daher vor allem in folgenden Situationen erwogen werden:

- kein Befall mediastinaler Lymphknoten,
- keine mit dem Primärtumor assoziierten Symptome,
- guter Allgemeinzustand (Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0 oder 1); Gewichtsverlust $<10\%$.

Nebennierenmetastasen

Die Datenlage zum klinischen Outcome bei NSCLC-Patienten mit Nebennierenmetastasen ist heterogen, und die Aussagekraft ist aufgrund der überwiegend kleinen Patientenzahl begrenzt. In einer Studie mit 14 Patienten führte die Resektion der Metastasen zusätzlich zur Chemotherapie zu einer statistisch signifikanten Verbesserung der Prognose [23]. Während die allein chemotherapeutisch behandelten Patienten median 8,5 Monate überlebten, betrug das mediane Gesamtüberleben bei zusätzlicher Resektion der Nebennierenmetastasen 31 Monate ($p = 0,03$) und die 3-Jahres-Überlebensrate 38%.

Die Bedeutung der zeitlichen Entwicklung isolierter Nebennierenmetastasen beim NSCLC für die Prognose nach Adrenalectomie wurde in einer Metaanalyse von 10 Publikationen mit insgesamt 114 Patienten untersucht [24]. Bei 48 Patienten (42%) fanden sich synchrone Nebennierenmetastasen (definiert als krankheitsfreies Intervall ≤ 6 Monate), 66 (58%) hatten metachrone Metastasen. Nach Adrenalectomie synchroner Nebennierenmetastasen war das mediane Gesamtüberleben mit 12 Monaten deutlich kürzer als bei metachronen Metastasen (medianes OS: 31 Monate), der Anteil der 5 Jahre überlebenden Patienten war mit 25 bzw. 26% allerdings gleich hoch (Abb. 6).

Abb. 6. Gesamtüberleben nach Adrenalectomie isolierter synchroner und metachroner Nebennierenmetastasen [modifiziert nach 24]

Stereotaxie – ein kurativer Ansatz in der Strahlentherapie?

Patienten mit frühem NSCLC, die medizinisch inoperabel sind oder eine OP ablehnen, können von einer stereotaktischen Strahlentherapie profitieren. Bei adäquater Bestrahlungsplanung lassen sich durch Einzeitbestrahlung mit 20–30 Gy oder hypofraktionierter Bestrahlung (3- bis 5-malig) mit Einzeldosen von 10–20 Gy gezielt tumorizide Strahlendosen erreichen, wobei das gesunde Lungengewebe weitgehend geschont wird.

In einer Phase-I-Dosisesskalationsstudie zur Einzeitbestrahlung bei medizinisch inoperablen Patienten mit NSCLC im Stadium IA/B ($n = 21$) oder solitären Lungenmetastasen ($n = 11$) betrug die lokalrezidivfreie 1-Jahres-Überlebensrate bei Einzeldosen >20 Gy 91% gegenüber 54% bei niedrigeren Strahlendosen ($p = 0,03$) [25]. Strahlungsassoziierte Toxizitäten, darunter 4 Fälle einer Pneumonitis Grad 2–3, wurden erst bei Einzeldosen >25 Gy beobachtet.

In einer Phase-I-Dosisesskalationsstudie zur hypofraktionierte stereotaktischen Bestrahlung bei NSCLC-Patienten im Stadium IA (3×8 Gy $\gg 3 \times 20$ Gy) und IB (3×8 Gy $\gg 3 \times 24$ Gy) wurde die maximal tolerierbare Dosis (MTD) im Stadium IA nicht erreicht, die MTD im Stadium IB betrug 3×22 Gy [26]. Während bei Einzeldosis ≤ 16 Gy 9 Lokalrezidive auftraten, war bei höherer Einzeldosis nur 1 Lokalrezidiv zu sehen.

Die Korrelation zwischen der biologischen Äquivalenzdosis (BED) und der lokalen Kontrollrate untersuchten Guckenberger et al. [27] bei 124 Patienten mit 159 pulmonalen Läsionen (Metastasen: $n = 118$; NSCLC Stadium IA/B

und T3N0MO: n = 41). Nach einem medianen Follow-up von 14 Monaten betrug die lokalrezidivfreie 3-Jahres-Überlebensrate im Gesamtkollektiv 83%. Die Bestrahlung mit einer BED > 100 Gy war mit einem statistisch signifikant besseren lokalrezidivfreien 3-Jahres-Überleben assoziiert als bei einer BED < 100 Gy (89% vs. 62%; p = 0,0001). Die 3-Jahres-Überlebensraten, die bei NSCLC-Patienten 37% und bei Patienten mit pulmonalen Metastasen 16% betrugen, zeigten allerdings keine Unterschiede in Abhängigkeit von der BED.

Zu ähnlichen Ergebnissen kamen mehrere internationale Studien, darunter eine Untersuchung aus Japan, in der retrospektiv die Daten von 275 Patienten mit NSCLC im Stadium I analysiert wurden [28]. Auch diese Arbeit zeigte, dass langfristig hohe Lokalkontrollraten von 80–90% erst bei einer BED > 100 Gy erreicht werden. Nach einem medianen Follow-up von 38 Monaten betrug die Lokalrezidivrate in der Gruppe mit einer BED > 100 Gy 8,4% gegenüber 42,9% bei niedrigerer Strahlendosis (p < 0,001). Die 5-Jahres-Über-

lebensrate der medizinisch operablen Patienten betrug bei höherer Strahlendosis 70,8% im Vergleich zu 30,2% bei einer BED < 100 Gy (p < 0,05).

Die stereotaktische Bestrahlung ist auch bei komorbiden Patienten insgesamt gut verträglich, ein erhöhtes Komplikationsrisiko besteht aber bei zentralen Tumoren. In einer Phase-II-Studie, in der 70 Patienten mit medizinisch inoperablem NSCLC im Stadium IA/B stereotaktisch bestrahlt wurden (drei Fraktionen à 20–22 Gy), entwickelten sich bei 14 Patienten (20%) schwere Toxizitäten (Grad 3–5) [29]. Mit einem komplikationsfreien 2-Jahres-Überleben von 54% waren Patienten mit zentralen Tumoren statistisch signifikant stärker von schweren Toxizitäten betroffen als Patienten mit einem NSCLC in der Peripherie (Abb. 7).

Stereotaktische Bestrahlung versus chirurgische Intervention

In einer niederländischen Phase-III-Studie wird seit August 2008 die stereotaktische Bestrahlung mit der Resektion verglichen. Eingeschlossen werden ausschließlich medizinisch operable oder bestrahlbare Patienten mit NSCLC im Stadium IA, die randomisiert operiert oder hypofraktioniert stereotaktisch bestrahlt werden (3 Fraktionen; bei Hochrisikopatienten 5 Fraktionen). Analysen der Toxizität, Lebensqualität und CT-Scans erfolgen nach 3 Monaten, gefolgt von 6-monatigen Untersuchungen bis zu 5 Jahre. Primäre Studienziele sind die lokale und regionale Tumorkontrolle nach 2 bzw. 5 Jahren, die Lebensqualität und die Therapiekosten [30].

Die Wirksamkeit der stereotaktischen Bestrahlung im Vergleich zur Keilresektion bei Patienten mit NSCLC im Stadium IA/IB, die für eine Lobektomie nicht geeignet waren, verglichen Grills et al. [31] in einer nicht randomisierten Studie. Ausgewertet wurden die Daten von 55 Patienten, die in einer Phase-II-Studie stereotaktisch bestrahlt worden waren, sowie 69 Patienten, bei denen im gleichen Zeitraum eine Keilresektion durchgeführt worden war.

Abb. 7. Komplikationsrate in Abhängigkeit von der Lokalisation des NSCLC [modifiziert nach 28].

Abb. 8. Krankheitsspezifisches Überleben und Gesamtüberleben bei stereotaktischer Bestrahlung (SBRT) und Keilresektion in einer nicht randomisierten Analyse [modifiziert nach 31].

Nach einem medianen Follow-up von 2,5 Jahren wurden im Strahlentherapiearm nach 30 Monaten tendenziell weniger Lokalrezidive beobachtet als bei den Patienten mit Keilresektion (4% vs. 20%; $p = 0,07$). Die Unterschiede in der regionalen Kontrolle, lokoregionalen Kontrolle, Fernmetastasierung und im Therapieversagen waren dagegen nicht statistisch signifikant. Patienten mit Keilresektion zeigten ein signifikant besseres Gesamtüberleben (30 Monate: 87% vs. 72%; $p = 0,01$), wobei dieser Befund aber möglicherweise auch Folge der potenziell unterschiedlichen Patientenauswahl sein könnte. Die krankheitsspezifischen Überlebensraten waren nicht signifikant unterschiedlich (Abb. 8).

Bei kurzer Gesamtbehandlungsdauer und fehlender Invasivität zeichnete sich die stereotaktische Strahlentherapie

durch hohe lokale Tumorkontrollraten und geringe Toxizitäten aus. Bei Tumoren (maximal 5 cm Durchmesser) ohne unmittelbare Nähe zum Herzmuskel und zu großen Gefäßen und bei ausreichender Lungenfunktion war die stereotaktische Bestrahlung eine Alternative zu chirurgischen Eingriffen bei medizinischer Inoperabilität oder bei Ablehnung der OP durch den Patienten.

Disclosure Statement

The authors were speakers at the meeting and contributors to the publication "Dresdner Interdisziplinäres Gespräch", sponsored by Roche Pharma AG.

Literatur

- Nyman J, et al.: How to improve loco-regional control in stages IIIa–b NSCLC? Results of a three-armed randomized trial from the Swedish Lung Cancer Study Group. *Lung Cancer* 2009;65:62–67.
- Vokes EE, et al.: Induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy compared with chemoradiotherapy alone for regionally advanced unresectable stage III non-small-cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol* 2007;25:1698–1704.
- Socinski MA, et al.: Randomized phase II trial of induction chemotherapy followed by concurrent chemotherapy and dose-escalated thoracic conformal radiotherapy (74 Gy) in stage III non-small-cell lung cancer: CALGB 30105. *J Clin Oncol* 2008;26:2457–2463.
- Gandara DR, et al.: Consolidation docetaxel after concurrent chemoradiotherapy in stage IIIB non-small-cell lung cancer: phase II Southwest Oncology Group Study S9504. *J Clin Oncol* 2003;21:2004–2010.
- Hanna N, et al.: Phase III study of cisplatin, etoposide, and concurrent chest radiation with or without consolidation docetaxel in patients with inoperable stage III non-small-cell lung cancer: the Hoosier Oncology Group and U.S. Oncology. *J Clin Oncol* 2008;26:5755–5760.
- Kelly K, et al.: Phase III trial of maintenance gefitinib or placebo after concurrent chemoradiotherapy and docetaxel consolidation in inoperable stage III non-small-cell lung cancer: SWOG S0023. *J Clin Oncol* 2008;26:2450–2456.
- Liao ZX, et al.: Influence of technologic advances on outcomes in patients with unresectable, locally advanced non-small-cell lung cancer receiving concomitant chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:775–781.
- De Ruyscher D, et al.: Effects of radiotherapy planning with a dedicated combined PET-CT-simulator of patients with non-small cell lung cancer on dose limiting normal tissues and radiation dose escalation: a planning study. *Radiother Oncol* 2005;77:5–10.
- Albain KS, et al.: Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374:379–386.
- Goeckenjan G, et al.: Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. *Pneumologie* 2010;64(suppl 2):S23–S155.
- Kang CH, et al.: The impact of multiple metastatic nodal stations on survival in patients with resectable N1 and N2 non-small-cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2008;86:1092–1097.
- Robinson LA, et al.: American College of Chest Physicians. Treatment of stage IIIA non-small cell lung cancer. *Chest* 2003;123(suppl 1):202S–220S.
- Van Meerbeeck JP, et al.: Randomized controlled trial of resection versus radiotherapy after induction chemotherapy in stage III-N2 non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:442–450.
- Douillard JY, et al.: Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB–IIIA non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association (ANITA)): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2006;7:719–727.
- Pignon JP, et al.: Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol* 2008;26:3552–3559.
- Stupp R, et al.: Neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy followed by surgery in selected patients with stage IIIB non-small-cell lung cancer: a multicentre phase II trial. *Lancet Oncol* 2009;10:785–793.
- Thomas M, et al.: Effect of preoperative chemoradiation in addition to preoperative chemotherapy: a randomised trial in stage III non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncol* 2008;9:636–648.
- Rami-Porta R, et al.: The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the T descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007;2:593–602.
- Rostad H, et al.: Resected synchronous primary malignant lung tumors: a population-based study. *Ann Thorac Surg* 2008;85:204–209.
- Billing PS, et al.: Surgical treatment of primary lung cancer with synchronous brain metastases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;122:548–553.
- Furák J, et al.: Lung cancer and its operable brain metastasis: survival rate and staging problems. *Ann Thorac Surg* 2005;79:241–247.
- Moazami N, et al.: Stage III non-small cell lung cancer and metachronous brain metastases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;124:113–122.
- Luketich JD, et al.: Does resection of adrenal metastases from non-small cell lung cancer improve survival? *Ann Thorac Surg* 1996;62:1614–1616.
- Tanvetyanon T, et al.: Outcomes of adrenalectomy for isolated synchronous versus metachronous adrenal metastases in non-small-cell lung cancer: a systematic review and pooled analysis. *J Clin Oncol* 2008;26:1142–1147.
- Le QT, et al.: Results of a phase I dose-escalating study using single-fraction stereotactic radiotherapy for lung tumors. *J Thorac Oncol* 2006;1:802–809.
- McGarry RC, et al.: Stereotactic body radiation therapy of early-stage non-small-cell lung carcinoma: phase I study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:1010–1015.
- Guckenberger M, et al.: Dose-response relationship for image-guided stereotactic body radiotherapy of pulmonary tumors: relevance of 4D dose calculation. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2009;74:47–54.
- Onishi H, et al.: Hypofractionated stereotactic radiotherapy (HypoFXRT) for stage I non-small cell lung cancer: updated results of 257 patients in a Japanese multi-institutional study. *J Thorac Oncol* 2007;2(suppl 3):S94–S100.
- Timmerman R, et al.: Excessive toxicity when treating central tumors in a phase II study of stereotactic body radiation therapy for medically inoperable early-stage lung cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:4833–4839.
- Hurkmans CW, et al.: Recommendations for implementing stereotactic radiotherapy in peripheral stage IA non-small cell lung cancer: report from the Quality Assurance Working Party of the randomised phase III ROSEL study. *Radiat Oncol* 2009;4:1.
- Grills IS, et al.: Outcomes after stereotactic lung radiotherapy or wedge resection for stage I non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:928–935.