

Strahlen-(system-)therapie bei NSCLC im Stadium III

Technischer Ablauf und Bewertung

Bei nicht kleinzelligen Bronchialkarzinomen (NSCLC) im Stadium III handelt es sich um eine heterogene Gruppe verschiedener Krankheitssituationen. Dabei bestehen potenziell multiple Therapieoptionen. Diese sollten individuell im multidisziplinären Team zwischen chirurgischer, Strahlen- und Systemtherapie gefunden werden, wobei das Ausmass der Lymphknotenbeteiligung und der Patientenwunsch zu berücksichtigen sind. Die Bestrahlung als Bestandteil der meist kombinierten Therapie wird im Folgenden für diverse Situationen beschrieben und bewertet.

FABIO DENNSTÄDT, PAUL MARTIN PUTORA, LUDWIG PLASSWILM

SZO 2020; 2: 6-9.



Fabio Dennstädt

Das NSCLC ist eine häufige Krebsentität mit oft schlechter Prognose. Durch neue Therapieformen, genauere Klassifikationen und technischen Fortschritt haben sich die Behandlungsoptionen der Erkrankung in den letzten Jahren jedoch verbessert. Die Bestrahlung ist ein wesentlicher Bestandteil der komplexen Therapie beim NSCLC im Stadium III und wird in der Regel als konkomitierende Radiochemotherapie durchgeführt.

Strahlentherapie als Primärbehandlung

Bei Patienten mit NSCLC liegt bei etwa einem Drittel der Fälle ein lokal fortgeschrittener Befund des Tumors vor (1). Das entspricht der Situation des UICC-8-Stadiums III, welches weiter in die Stadien IIIA–C unterteilt wird (Tabelle). Je nach Stadium sind verschiedene Therapien sinnvoll. Die Empfehlung zur individuellen Behandlung erfolgt idealerweise in interdisziplinären Tumorkonferenzen und orientiert sich an internationalen Leitlinien.

Insbesondere der Lymphknotenstatus ist für die Entscheidungsfindung bezüglich Operation oder Bestrahlung massgebend.

Begrenzter Lymphknotenbefall (Situation N0-1)

Bei fehlendem Befall der ipsilateralen mediastinalen und subkarinären Lymphknoten (N0, N1) ist (sofern möglich) die Operation die Therapie der Wahl. Erscheint die Chance auf eine mikroskopisch vollständige Resektion (R0-Situation) jedoch gering, ist in Einzelfällen ebenfalls eine definitive, kurativ intendierte Radiochemotherapie möglich. Darüber hinaus wird die Bestrahlung nach Operation bei R1/2-Situation empfohlen.

Häufig wird ein N2-Befall auch erst intraoperativ (Stadium IIIA₂) oder in der histologischen Aufarbeitung (Stadium IIIA₁) festgestellt. Hier kann eine adjuvante Radiotherapie individuell diskutiert werden. Bei kontroverser Datenlage ist eine individuelle Beratung angezeigt.

Lymphknotenbefall N3

Liegt initial bereits ein Befall kontralateraler mediastinaler/hilärer oder supraklavikulärer Lymphknoten vor (entsprechend N3), handelt es sich um eine fortgeschrittene Krankheitssituation (Stadium IIIB/C), in der eine Resektion nicht empfohlen wird (2). Therapie der Wahl ist hier die definitive Radiochemotherapie.

Ipsilateraler Lymphknotenbefall (Situation N2)

Komplizierter ist die Situation beim Lymphknotenstatus N2, wenn also ipsilaterale mediastinale und/oder subkarinäre Lymphknoten befallen sind. In diesem

ABSTRACT

Radiotherapy in NSCLC Stage III

Stage III non-small cell lung cancer (NSCLC) is a heterogenous disease with potentially multiple management options available. The treatment should be chosen individually in a multidisciplinary setting. While the extent of lymph node involvement is essential for decision-making, patient preference should be taken into account whenever possible. Good coordination between surgery, radiotherapy and systemic therapies is essential. Special attention is warranted in elderly patients, which make up to a half of this patient population. Elderly patients also benefit from a concomitant radiochemotherapy – however, they may experience more treatment-associated side effects.

Keywords: NSCLC Stage III, radiotherapy, lung cancer.

Fall sind Operation oder Radiotherapie, jeweils als Teil multimodaler Konzepte mit zusätzlicher Chemotherapie, mögliche Optionen. Beide Therapien scheinen, bezogen auf das Gesamtüberleben, gleichwertig (3). Die grundsätzliche Frage der histologisch vollständigen Resektabilität vor einer möglichen Operation ist oft schwierig zu beantworten und hängt häufig von der individuellen Einschätzung des Chirurgen ab.

Eine neoadjuvante (Radio-)Chemotherapie zum Schrumpfen des Tumors kann einerseits eine Resektabilität ermöglichen, andererseits auch zu Fibrosierung des Mediastinums führen, was eine Operation erschwert. Dementsprechend stellt ein solches Vorgehen auch keine Standardbehandlung dar. Eine genaue prätherapeutische, interdisziplinäre Absprache ist daher essenziell.

Bei fehlender Resektabilität empfiehlt sich die Durchführung einer Bestrahlung (+/- Systemtherapie). Bei grundsätzlich resektablem Tumor hilft die genaue Charakterisierung des Lymphknotenbefalls zur Klärung der Frage, ob ein primär chirurgischer oder radiotherapeutischer Ansatz verfolgt werden soll.

Vergleich internationaler Leitlinien

Beim Vergleich internationaler Leitlinien wird in dieser Situation tendenziell eher die Radiotherapie empfohlen, je ausgeprägter der Lymphknotenbefall ist (4). Es wird jedoch kontrovers diskutiert, in welcher Situation welche Therapieform am günstigsten erscheint. Bei einem «bulky»-Befall der Lymphknoten ist nach Leitlinien die Radiochemotherapie als Standard anzusehen. Je nach Ausdehnung des Lymphknotenbefalls besteht eher ein Trend zur Operation, je weniger Lymphknotenstationen befallen sind. In den meisten Leitlinien sind für «non-bulky»-N2-Situationen sowohl Operation als auch Radiochemotherapie gute Optionen (4).

Patientenpräferenz

Da es derzeit keine Evidenz für einen Überlebensvorteil einer der beiden Therapieoptionen gibt, ist die persönliche Präferenz des Patienten gegenüber Therapieablauf und Nebenwirkungen von entscheidender Bedeutung. Die Operation erfordert zwar einen stationären Aufenthalt – die Therapie ist jedoch bereits nach verhältnismässig kurzer Zeit abgeschlossen. Bei der Strahlentherapie hingegen werden die Patienten 5 Mal pro Woche über 6 Wochen behandelt, können dafür aber ambulant betreut werden. Bezüglich der Nebenwirkungen spielen bei der Operation der unmittelbare Verlust von Lungengewebe, sowie OP-assoziierte Risiken (z. B. Nachblutungen, Infektionen, Wundheilungsstörungen, perioperative Mortalität) eine Rolle. Die Nebenwirkungen der Strahlentherapie sind stark abhängig vom bestrahlten Gebiet. Zu den typischen Beschwerden bei der

Tabelle:

Übersicht über die verschiedenen N-Stadien der TNM-Klassifikation (nach IASLC 2017) sowie über die UICC-8-Stadien IIIA-C beim nicht kleinzelligen Bronchialkarzinom

Lymphknotenstatus

N0	keine Lymphknotenmetastasen
N1	Lymphknotenbefall ipsilateral peribronchial/hilär/intrapulmonal
N2	Lymphknotenbefall ipsilateral mediastinal und/oder subkarinär
N3	Lymphknotenbefall
	– kontralateral mediastinal/hilär
	und/oder
	– ipsi-/kontralateral tief zervikal, supraklavikulär

UICC-8 Primärtumor und Lymphknoten

IIIA	T1/2 N2 T3N1 T4N0 T4N1
IIIB	T1/2 N3 T3/4 N2
IIIC	T3/4 N3

Radiotherapie des NSCLC gehört die Ösophagitis mit Schluckbeschwerden; weiterhin besteht ein relevantes Risiko für das mögliche Auftreten einer Pneumonitis. Als Späteneffekt kann längerfristig das Risiko für kardiale Komplikationen erhöht sein. Bei insgesamt ähnlichen onkologischen Ergebnissen sollten Ablauf und Nebenwirkungen beider Therapieregime erläutert werden, um die individuell beste Lösung für den Patienten zu finden.

Bestandteile der definitiven Radiochemotherapie

Die Bestrahlung wird beim NSCLC im Stadium III mit einer Chemotherapie kombiniert. Metaanalysen haben gezeigt, dass durch eine konkomitierende Radiochemotherapie bessere Ergebnisse als bei einer sequenziellen Therapie erreicht werden (5-Jahres-Überleben von 15,1% gegenüber 10,6%) (5). Die gleichzeitige Anwendung von Bestrahlung und Chemotherapie geht jedoch mit höherer Toxizität, insbesondere für Speiseröhre und Knochenmark einher, und kann deshalb nicht immer durchgeführt werden (6).

Die konsolidierende Gabe einer adjuvanten Immuntherapie mit dem PD-L1-Antikörper Durvalumab führt zu einer Verlängerung von Gesamtüberleben und progressionsfreiem Überleben (7).

In Einzelfällen kann auch eine Induktionschemotherapie sinnvoll sein: Beispielsweise wenn sich sehr grosse Bestrahlungsvolumina für die Radiotherapie ergeben würden, kann durch Schrumpfung des Tumors nach Induktionschemotherapie gegebenenfalls eine schonendere Bestrahlung angeboten werden (8).

Bestrahlungsplanung

Zur Durchführung der Bestrahlung ist die vorherige Planerstellung erforderlich. Generell unterscheidet man für die Bestrahlungsplanung verschiedene Volumina. Hierzu gehören der sichtbare Tumor (gross tumour volume; GTV), das klinisch notwendig zu be-

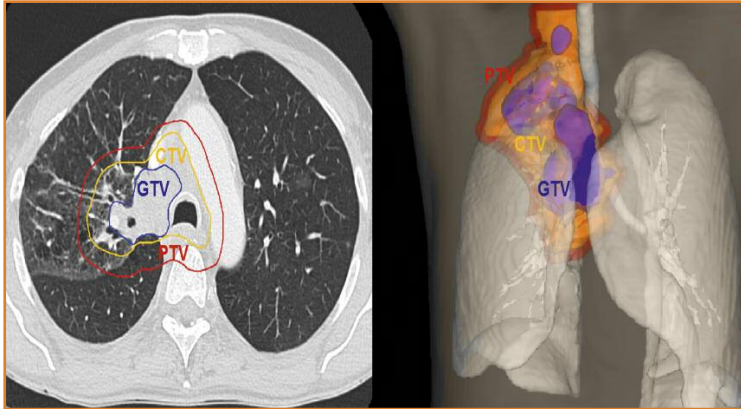


Abbildung: Darstellung der Volumina für die Bestrahlungsplanung. Neben dem sichtbaren Tumor (= GTV) werden zusätzliche Bereiche bestrahlt, in denen Tumorzellen vermutet werden (= CTV). Durch einen ergänzenden Sicherheitssaum werden Ungenauigkeiten (z. B. durch Verschiebungen bei der Lagerung) ausgeglichen (= PTV).
GTV = gross tumour volume, CTV = clinical target volume, PTV = planning target volume.

strahlende Volumen (clinical target volume; CTV) und das Planungszielvolumen (planning target volume; PTV) (Abbildung). Das PTV entspricht dem CTV mit einem zusätzlichen Sicherheitssaum von 5 bis 10 mm, wodurch Unsicherheiten und Verschiebungen bei der Patientenlagerung sowie mögliche Organbewegungen ausgeglichen werden. Zur Anpassung an die individuelle Situation im Patienten wird beim NSCLC meist ein zeitlich aufgelöstes 4-D-Planungs-CT erstellt. Dadurch kann neben der räumlichen Ausdehnung des Tumors auch die Verschiebung in der Lunge über die verschiedenen Atemphasen berücksichtigt werden.

Generelles Ziel des Planungsprozesses ist es, die Bestrahlungsdosis im gewünschten Bestrahlungsbereich möglichst präzise zu applizieren und umliegendes Gewebe und definierte Risikoorgane zu schonen.

Standardmässig werden beim lokal fortgeschrittenen NSCLC neben dem Primärtumor die (initial) befallene Lymphknoten mitbestrahlt. Nach aktuellen Pro-

tokollen werden nicht befallene Lymphknotengebiete (elektiv) nicht mehr bestrahlt (9). Hierdurch kann die Rate an Nebenwirkungen (z. B. radiogene Pneumonitis oder Ösophagitis) reduziert werden, ohne dass ein relevant erhöhtes Rezidivrisiko in den nicht bestrahlten Lymphknoten zu erwarten ist (10).

Bestrahlungsdosis

Neben der genauen Zielvolumendefinition stellt sich die Frage nach der zu applizierenden Dosis. Gängige Therapieregime beim NSCLC sind normofraktioniert mit einer täglichen Einzeldosis von 1,8 bis 2 Gy und 5 Bestrahlungen pro Woche. Üblicherweise liegt die Gesamtdosis der Bestrahlung bei etwa 60 Gy, sodass die Therapiedauer für den Patienten bei normofraktioniertem Schema zirka 6 Wochen beträgt. Um die Frage zu klären, ob eine weitere Dosissteigerung zu besseren Ergebnissen führt, wurden in der RTOG-0617-Studie Therapieregime mit 60 Gy und 74 Gy verglichen. Überraschenderweise verschlechterte sich durch die Dosiserhöhung das mediane Überleben von 28,7 Monaten auf 20,3 Monate bei Patienten mit NSCLC im irresektablen Stadium III (11). Basierend auf diesen Untersuchungen liegt der momentane Standard für die Bestrahlungsdosis bei 60 Gy.

Alternative Fraktionierung

In aktuellen Forschungen wird untersucht, ob eine Hyperfraktionierung mit 2 oder 3 Bestrahlungen täglich und einer Verkürzung der Gesamtbehandlungszeit zu einer Verbesserung der Ergebnisse führt. Hinweise darauf lieferten die Ergebnisse der CHART-Studie aus dem Jahr 1997, in der sich bei Patienten mit NSCLC im Stadium II/III eine signifikante Verbesserung von Gesamtüberleben und progressionsfreiem Überleben zeigte (12). Ob eine Hyperfraktionierung jedoch tatsächlich zu einem besseren Ergebnis führt, ist zurzeit noch nicht zweifelsfrei geklärt. In der CHARTWEL-Studie von 2011 ergab sich beispielsweise kein Unterschied für Gesamtüberleben und lokale Kontrolle. In dieser Studie wurde bei Patienten nach neoadjuvanter Chemotherapie eine hyperfraktionierte Bestrahlung bis 60 Gy über 2½ Wochen mit einer normofraktionierten Bestrahlung von 66 Gy über 6 Wochen verglichen (13).

Therapie bei älteren Patienten

Beim NSCLC wird die Prognosebeurteilung der Krankheitssituationen zunehmend komplexer. Neben klar definierten Parametern wie TNM-Stadium und Histologie spielen auch weniger objektivierbare Faktoren eine Rolle. Hierzu zählen Komorbiditäten, Ernährungs- und Allgemeinzustand. Zu beachten ist, dass die Hälfte der Patienten mit NSCLC über 70 Jahre alt ist – eine Altersgruppe, die in bisherigen klinischen Studien unterrepräsentiert war (14). Es konnte jedoch gezeigt werden, dass auch bei älteren

Merkpunkte

- Die Entscheidung über das möglichst optimale Therapieregime ist vom Ausmass des Lymphknotenbefalls sowie von individuellen Faktoren (Alter, Allgemeinzustand, Komorbiditäten, Patientenpräferenz) abhängig.
- Individuelle Anpassungen der Radiochemotherapie wie die Hinzunahme einer Induktionschemotherapie oder die Durchführung einer sequenziellen Radiochemotherapie sind im Einzelfall sinnvoll.
- Die Bestrahlung erfordert eine genaue Planung. Zurzeit üblich sind 5 Bestrahlungen pro Woche mit einer Gesamttherapiedauer von 6 Wochen. Die Anpassung von Dosis und Therapiedauer ist Gegenstand aktueller Forschung.
- Ältere Menschen stellen eine besondere Herausforderung hinsichtlich individueller Therapieempfehlung dar. Sie profitieren ebenfalls von einer Radiochemotherapie, entwickeln aber häufiger Nebenwirkungen.

Patienten (> 70 Jahre) mit NSCLC im Stadium III die Durchführung einer konkomitierenden Radiochemotherapie einen Überlebensvorteil gegenüber der alleinigen Bestrahlung bringt (15). Im Vergleich zu jüngeren Patienten kommt es bei diesen jedoch häufiger zu therapieassoziierten Nebenwirkungen und hierdurch zu Therapieabbrüchen (16). Insgesamt muss deshalb individuell entschieden werden, ob bei einem älteren Patienten eine Radiochemotherapie durchgeführt werden sollte (17).

Zusammenfassung: Interdisziplinärer und individueller Therapieentscheid

Die Therapie beim NSCLC im Stadium III erfordert eine genaue Einschätzung der individuellen Krankheitssituation sowie eine enge interdisziplinäre Absprache und Zusammenarbeit. In vielen Fällen stellt ein radiotherapeutischer Ansatz mit Durchführung einer definitiven Radiochemotherapie die geeignete Therapie dar. Die Bestrahlung muss dabei präzise geplant werden und erfolgt in der Regel über einen Zeitraum von 6 Wochen mit 5 Bestrahlungen pro Woche. Sie wird – ergänzt durch eine konkomitierende Systemtherapie – als Radiochemotherapie durchgeführt. Wichtig ist die Anpassung der Therapie an die individuelle Situation. Im Einzelfall können auch eine sequenzielle Radiochemotherapie, eine Induktionschemotherapie vor Bestrahlung oder eine alleinige Bestrahlung sinnvoll sein. Zu berücksichtigen ist das insbesondere bei Erkrankungen in höherem Lebensalter und bei Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand. Jede Therapie sollte in Absprache mit einem multidisziplinären Team durchgeführt werden. ■

Fabio Dennstädt
(Erstautor)
E-Mail: fabio.dennstaedt@kssg.ch

PD Dr. med. Paul Martin Putora

Prof. Dr. med. Ludwig Plasswilm

Klinik für Radio-Onkologie
Kantonsspital St. Gallen
9007 St. Gallen

Quellen:

1. Glatzer M et al.: Radio(chemo)therapy in locally advanced non-small cell lung cancer. *Eur Respir Rev.* 2016; 25(139): 65–70.
2. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, D.K. and AWMF), Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 1.0, 2018. AWMF-Registernummer: 020/007OL, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Lungenkarzinom.98.0.html>
3. Evison M et al.: Resectable Clinical N2 Non-Small Cell Lung Cancer; What Is the Optimal Treatment Strategy? An Update by the British Thoracic Society Lung Cancer Specialist Advisory Group. *J Thorac Oncol.* 2017; 12(9): 1434–1441.
4. Putora PM et al.: International guidelines on stage III N2 non-small cell lung cancer: surgery or radiotherapy? *ERJ Open Res.* 2020. 6(1).
5. Auperin A et al.: Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2010; 28(13): 2181–2190.
6. Provencio M et al.: Inoperable stage III non-small cell lung cancer: Current treatment and role of vinorelbine. *J Thorac Dis.* 2011; 3(3): 197–204.
7. Antonia SJ et al.: Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *N Engl J Med.* 2018; 379(24): 2342–2350.
8. Grant JD et al.: The impact of induction chemotherapy on the dosimetric parameters of subsequent radiotherapy: an investigation of 30 consecutive patients with locally-advanced non-small cell lung cancer and modern radiation planning techniques. *Radiat Oncol.* 2015; 10: 32.
9. Nestle U et al.: ESTRO ACROP guidelines for target volume definition in the treatment of locally advanced non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol.* 2018; 127(1): 1–5.
10. Fernandes AT et al.: Elective nodal irradiation (ENI) vs. involved field radiotherapy (IFRT) for locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): A comparative analysis of toxicities and clinical outcomes. *Radiother Oncol.* 2010; 95(2): 178–184.
11. Bradley JD 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 phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2015; 16(2): 187–199.
12. Saunders M et al.: Continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy (CHART) versus conventional radiotherapy in non-small-cell lung cancer: a randomised multicentre trial. CHART Steering Committee. *Lancet* 1997; 350(9072): 161–165.
13. Baumann M et al.: Final results of the randomized phase III CHARTWEL-trial (ARO 97-1) comparing hyperfractionated-accelerated versus conventionally fractionated radiotherapy in non-small cell lung cancer (NSCLC). *Radiother Oncol.* 2011; 100(1): 76–85.
14. Hutchins LF et al.: Underrepresentation of patients 65 years of age or older in cancer-treatment trials. *N Engl J Med.* 1999; 341(27): 2061–2067.
15. Dawe DE et al.: Chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in elderly patients with stage III non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *Lung Cancer.* 2016; 99: 180–185.
16. Stinchcombe TE et al.: Pooled Analysis of Individual Patient Data on Concurrent Chemoradiotherapy for Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer in Elderly Patients Compared With Younger Patients Who Participated in US National Cancer Institute Cooperative Group Studies. *J Clin Oncol.* 2017; 35(25): 2885–2892.
17. Radovic M et al.: Multidisciplinary treatment of lung cancer in older patients: A review. *J Geriatr Oncol.* 2019; 10(3): 405–410.