

Therapieverfahren bei NSCLC

# Operables frühes Lungenkarzinom beim inoperablen Patienten

In der Schweiz sind Lungenkarzinome nach dem Prostatakarzinom bei Männern die zweithäufigste und nach dem Mamma- und dem kolorektalen Karzinom bei Frauen die dritthäufigste Tumorerkrankung. In der Statistik der tumorbedingten Todesfälle steht das Lungenkarzinom bei den Männern an erster, bei den Frauen nach dem Mammakarzinom an zweiter Stelle.

+

En Suisse, les carcinomes pulmonaires sont les plus fréquents après le cancer de la prostate chez les hommes et les plus fréquents après le cancer du sein et le carcinome colorectal chez les femmes. Les statistiques montrent une mortalité la plus fréquente due aux carcinomes pulmonaires chez les hommes et une mortalité la plus fréquente après le cancer du sein chez les femmes.

Frühe nicht-kleinzellige Lungenkarzinome (non-small cell lung cancer, NSCLC) machen aufgrund ihrer langen Symptomarmut etwa 30% aller neu entdeckten Tumoren aus, während die überwiegende Zahl der Tumoren im regional weit fortgeschrittenen oder bereits hämatogen metastasierten Stadium entdeckt wird. Unter „frühen Lungenkarzinomen“ versteht man Tumoren in den Stadien I und II nach der Stadieneinteilung des American Joint Committee on Cancer (AJCC).

Die Standardbehandlung in diesen frühen Stadien besteht aus einer radikalen chirurgischen Resektion inklusive hilärer und mediastinaler Lymphknotenresektion. Neben der guten lokalen Kontrolle ermöglicht die Operation auch ein adäquates pathologisches Staging durch die Lymphknotenresektion. Das 5-Jahres-Gesamtüberleben beträgt 70–35% in den Stadien IA-IIB, wobei ein hilärer Lymphknotenbefall die Prognose deutlich verschlechtert.

Eine grosse therapeutische Herausforderung bieten prinzipiell anatomisch operable, also resektable Tumoren von Patienten, die aufgrund von Begleiterkrankungen funktionell nicht operabel sind. Als mögliche Gründe für eine funktionelle Inoperabilität gelten:

- ▶ nicht ausreichende funktionelle Lungenparenchymreserven für eine radikale Resektion gemäss den ERS/ESTS-Guidelines
- ▶ sonstige Komorbiditäten (z.B. kardialen Ursprungs) bzw. ein hohes Patientenalter, die mit einem hohen perioperativen Mortalitätsrisiko einhergehen

Zur Behandlung von operablen frühen NSCLC bei inoperablen Patienten wird in der Regel eine Strahlentherapie eingesetzt.

Zudem gibt es Patienten, welche bei resektablem Tumorstadium und funktioneller Operabilität eine Operation ablehnen. In einer skandinavischen Registerstudie wurden 282 Patienten mit lokalisiertem Lungenkarzinom untersucht, die nicht reseziert wurden. Davon hatten 258 eine medizinische Kontraindikation für die Operation, die übrigen wurden aus anderen Gründen nicht reseziert.



Dr. med.  
Alexandros  
Papachristofilou  
Basel

Dr. med.  
Dr. phil. Sacha  
Rothschild  
Basel

Prof. Dr. med.  
Frank  
Zimmermann  
Basel

## Konventionell fraktionierte Strahlentherapie in den Stadien I-II

Eine alleinige 2D- oder 3D-geplante, konventionell fraktionierte, perkutane Strahlentherapie (mit Einzeldosen von 1.8 bis 2.0 Gy täglich) ist bei NSCLC in den Stadien I-II trotz Dosisescalation mit einer schlechten lokalen Tumorkontrollrate von 60% bis 70% verbunden. Zu der 30-40%-igen Lokalrezidivrate kommt eine systemische Metastasierungsrate von etwa 20–30% hinzu, so dass weniger als 50% aller Patienten mit einer solchen Behandlung geheilt werden können (2). Die Hinzunahme einer simultanen oder sequentiellen Chemotherapie wurde in mehreren Phase-II-Studien getestet und zeigte eine leichte Verbesserung der Behandlungseffektivität. Allerdings ist funktionell inoperablen Patienten in der Regel eine belastende Behandlung wie eine kombinierte Radiochemotherapie oft nicht zuzumuten. Betrachtet man das Rezidivmuster in den Stadien I-II nach konventionell fraktionierter Strahlentherapie, so sieht man, dass die Mehrheit der Patienten entweder ein lokales Rezidiv oder eine systemische Metastasierung entwickeln. Alleinige und damit prognostisch relevante Tumorrezidive in den lokoregionalen hilären und mediastinalen Lymphknoten werden selten beobachtet (<5%). Die Kenntnis über das Muster der Rezidivierung hat dazu geführt, im Rahmen einer definitiven Strahlentherapie in den Stadien cT1-2 cN0 auf eine elektive hiläre und bei cT1-2 cN1 auf eine elektive mediastinale Radiotherapie zu verzichten. Voraussetzung ist allerdings eine präzise Diagnostik (inkl. FDG-PET-CT und ggf. transbronchialen Feinnadelbiopsien), um einen initialen Tumorbefall dieser Lokalisationen möglichst auszuschliessen.

## Stereotaktische Strahlentherapie im Stadium I-II

Der Begriff Stereotaxie kommt vom Griechischen und beschreibt die Anordnung im dreidimensionalen Raum. Stereotaktische Verfahren wurden in den 1950er Jahren in der Neurochirurgie eingeführt und werden heute immer noch für hochpräzise diagnostische und therapeutische Interventionen im Schädelbereich angewendet.

Unter stereotaktischer Strahlentherapie werden heute verschiedene Bestrahlungstechniken zusammengefasst, die eine geometrisch sehr präzise Applikation der Strahlendosis auf ein räumlich abgegrenztes Zielvolumen ermöglichen und gleichzeitig durch einen steilen Dosisabfall zum gesunden Gewebe hin charakterisiert sind. Durch die Genauigkeit der Bestrahlung werden in der Regel engere Sicherheitsräume bei der Definition des Zielvolumens um den Tumor als bei der herkömmlichen 3D-geplanten Strahlentherapie angewendet. Dadurch können in der Regel auch sehr hohe Einzeldosen eingesetzt werden, so dass die Therapien mit wenigen Behandlungen (< 10 Sitzungen) innerhalb weniger Tage abgeschlossen sind.

### Techniken der Stereotaktischen Strahlentherapie

Die hohe Genauigkeit wird durch besondere Hilfsmittel bei der stereotaktischen Positionierung, der Patientenfixation und der Lokalisation ermöglicht. Die Positionierung und Fixierung des Patienten werden mit individuell angepassten Matten inklusive Kompressionssystemen des Abdomen und Thorax ermöglicht (Abb. 1). Das Zielvolumen wird mithilfe einer 4D-Computertomographie im Rahmen der Bestrahlungsplanung definiert und berücksichtigt die Bewegung des Tumors im Atemzyklus.

Als Weiterentwicklung der stereotaktischen Strahlenbehandlung erfolgt eine zusätzliche Verifikation der Patienten- und Tumorphormposition mittels Computertomographie, idealerweise direkt am Linearbeschleuniger, auch Image-Guided RadioTherapy, (IGRT) genannt. Dabei werden die Lagerung des Patienten und vor allem die Position des Tumors direkt vor der Bestrahlung mit der Lage im Planungs-CT verglichen und bei Abweichungen wird die Position entsprechend korrigiert. Mittlerweile werden die klassische stereotaktische Strahlentherapie und die bildgeführte Navigation der Strahlen miteinander kombiniert, wobei dies weiterhin mit dem Begriff der Stereotaktischen Strahlentherapie bezeichnet wird.

Es existieren zahlreiche Bestrahlungssysteme, mit denen die Therapie wie beschrieben umgesetzt werden kann. Neben den herkömmlichen Linearbeschleunigern mit Ergänzungen durch Zusatzgeräte zur Bildgebung (CT am Linearbeschleuniger; Durchleuchtungskontrollen; Magnetfeld- und Infrarotnavigations) gibt es auch bauliche Modifikationen des Therapiegerätes (in einer Röhre wie ein CT rotierend: Tomotherapie; auf einen vormaligen Industrieroboter aufgesetzt: Cyberknife), und es wird auch die Protonentherapie verwendet. Klinische Vorteile sind für keine der genannten Techniken belegt. Vielmehr spielen Erfahrung der Anwender und eine perfekte Abstimmung der Abläufe eine Rolle.

### Dosierung der Therapie

Die Dosierung der Strahlentherapie und deren Aufteilung auf die einzelnen Sitzungen (Fraktionierung) können unabhängig von der angewendeten Bestrahlungstechnik gewählt werden. Jedoch hat sich eine hypofraktionierte stereotaktische Strahlentherapie mit höchstens 5 Therapietagen für die Behandlung von NSCLC im Stadium I-II etabliert, die dem hohen Aufwand bei jeder einzelnen Therapie und dem Wunsch der Patienten auf eine möglichst kurze Therapiesequenz geschuldet ist.

Bereits bei den ersten Studien zeigte sich die sehr hohe Effektivität der kurzen Behandlung und deren ausgezeichnete Verträglichkeit selbst bei der Anwendung sehr hoher Einzeldosen.

Typische stereotaktische Strahlenbehandlungen von NSCLC im Stadium I-II beinhalten 3 bis 5 Fraktionen mit Einzeldosen von 12 bis



Abb 1: Lagerung mit individueller Matte inkl. Kompressionssystem

20 Gy innerhalb einer Woche. Auch Einzeitbehandlungen im Sinne einer Radiochirurgie mit Dosen > 30 Gy sind möglich. Aufgrund der starken Hypofraktionierung entsprechen diese Dosen einer konventionell fraktionierten Behandlung mit > 120 Gy in 2 Gy Einzeldosis.

Neben den üblichen Mechanismen der Hemmung der Zellteilung durch Schädigung der DNA gewinnen direkte Schäden an Zellmembran und Zellorganellen sowie Gefäßobliteration im Tumor bei stark hypofraktionierten Strahlenbehandlungen an Bedeutung. Aus diesem Grunde werden solche hypofraktionierte Behandlungen mit hohen biologischen effektiven Dosen unter dem Begriff „Stereotaktische Ablative RadioTherapie“ (SART) zusammengefasst (3).

### Klinische Ergebnisse

Die lokale Tumorkontrollrate nach SART bei adäquater Dosierung ist nach 5 oder mehr Jahren mit 92–98% sehr hoch (4). Isolierte intrathorakale Lymphknotenrezidive finden sich relativ selten, was mitunter an der inzidentellen Dosis an hilären und mediastinalen Lymphknotenstationen bei entsprechender Tumorumlage liegen dürfte. Zudem zeigen sich die meisten Tumorprogressionen wie bereits oben diskutiert systemisch und sind durch die lokale Tumorthherapie (Chirurgie oder Radiotherapie) kaum beeinflussbar.

Die Verträglichkeit der Behandlung ist in der Regel gut. Die Behandlung kann meist innerhalb einer Woche mit täglichen ambulanten Sitzungen von jeweils weniger als einer Stunde abgeschlossen werden. Ausser Fatigue (meist Grad I) und leichten Verspannungen des Schultergürtels aufgrund der Lagerung zeigen sich keine akuten Nebenwirkungen. Etwa 2 bis 4 Monate nach der Radiotherapie kommt es in etwa 25% der Patienten zu einer lokalisierten radiogenen Pneumonitis um den bestrahlten Tumor, die oft klinisch inapparent bleibt und erst in der Computertomographie auffällt. Eine Behandlung mit Steroiden über 6–8 Wochen ist bei entsprechender Symptomatik (Husten, Fieber, Atemnot) oder grösserer Ausdehnung in der Computertomographie recht effektiv und wird in der Regel vorübergehend mit oralen Antibiotika zur Vorbeugung einer Superinfektion kombiniert. Oft verbleibt eine kleine Lungenparenchymnarbe im Bereich des bestrahlten Tumors, die jedoch keinen signifikanten Abfall in der Lungenfunktion bedeutet.

Ergebnisse aus randomisierten Vergleichsstudien von SART mit chirurgischen Verfahren fehlen. Versuche scheiterten bislang an mangelnder Patientenrekrutierung. Publierte retrospektive Studien mit vergleichbaren Patientenkollektiven zeigen einen Vorteil der SART gegenüber minimalinvasiven sublobären Lungenresektionen sowie eine Äquivalenz zur Lobektomie hinsichtlich lokaler Tumorkontrolle und krankheitsspezifischem Überleben (5, 6).

Obwohl in den meisten Serien Patienten mit NSCLC im Stadium II nur in der cN0-Situation mittels SART behandelt worden sind,

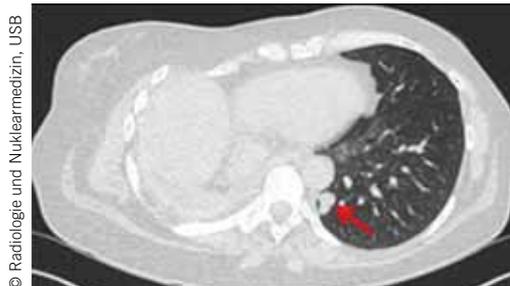


Abb. 2: Vor SART

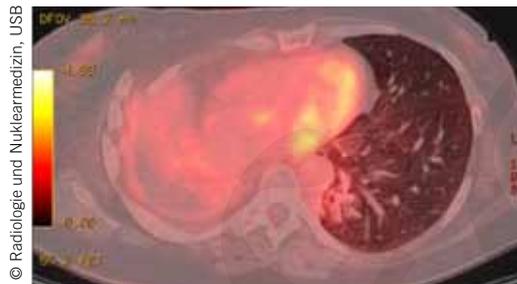


Abb. 3: FDG-negatives Narbenareal in der ehemaligen Tumorregion drei Jahre nach SART; komplette Tumorremission

gibt es mittlerweile einige publizierte Daten zu Behandlungen von cN1-Tumoren. In der Regel wird die Gesamtdosis auf einige zusätzliche Behandlungstage verteilt (bis zu 10 Therapiesitzungen insgesamt), um sehr hohe Einzeldosen am zentralen Bronchialbaum und dem Ösophagus zu vermeiden. Im Falle eines der seltenen mediastinalen Tumorrezidive kommt eine zweite Therapieserie dieser Region in Frage, mit denen eine gute lokale Tumorkontrolle erreichbar scheint. Ausserhalb von Studien oder individuellen Heilversuchen gilt aber im Stadium II mit hilären Lymphknotenfiliae eine konventionell fraktionierte Strahlentherapie als der Standard der konservativen Therapie, bei gutem Allgemeinzustand des Patienten ggf. in Kombination mit einer simultanen, zumeist platinbasierten Chemotherapie. Eine Dosissteigerung jenseits der oftmals üblichen 60 Gy ist jedoch erforderlich, wenn man auf eine langfristige Tumorkontrolle abzielt.

### Rolle der Systemtherapie

In der kurativen Behandlung des lokalisierten oder lokal fortgeschrittenen Lungenkarzinoms hat die Chemotherapie einen etablierten Stellenwert in der adjuvanten Therapie (ab Stadium II) beziehungsweise als neoadjuvante Therapie (Stadium IIIA) oder in Kombination mit der Bestrahlung im Stadium IIIB. Die kombinierte Radio-Chemotherapie ist eine intensive Therapie mit einer hohen Rate an Nebenwirkungen und deswegen nur bei Patienten in gutem Allgemeinzustand durchführbar. Für medizinisch inoperable Patienten kommt eine kombinierte Therapie in der Regel nicht in Frage. Somit hat die Chemotherapie für Frühstadien bei inoperablen Patienten keinen etablierten Stellenwert. Die Entdeckung definierter molekularer Subgruppen und prädiktiver Marker sowie die Einführung zielgerichteter Therapien (u.a. Tyrosinkinaseinhibitoren) hat die Therapie des fortgeschrittenen Bronchialkarzinoms verändert. Diese neuen Medikamente haben ein günstigeres Nebenwirkungsprofil und eine höhere Effektivität als klassische Chemotherapie und werden zur Zeit auch in frühen Stadien untersucht.

### Weitere Verfahren

Weitere lokale, bildgeführte Verfahren für die Behandlung von NSCLC im Stadium I-II sind die Radiofrequenzablation, die Kryotherapie, die Mikrowellentherapie und die irreversible Elektroporation. Insgesamt sind die publizierten Daten zu allen diesen Verfahren weniger homogen und aussagekräftig als die Daten zur SART. Darüber hinaus scheinen die Lokalrezidivraten nach den meisten dieser Interventionen doch höher als nach der SART zu sein. Mögliche Akutkomplikationen (beispielsweise 30% Pneumothoraxrate nach Radiofrequenzablation) können für Patienten mit knapper funktioneller Lungenreserve limitierend sein.

**Dr. med. Alexandros Papachristofilou**

**Prof. Dr. med. Frank Zimmermann**

Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie

Universitätsspital Basel, 4031 Basel

alexandros.papachristofilou@usb.ch

**Dr. med. Dr. phil. Sacha Rothschild**

Klinik für Onkologie

Universitätsspital Basel, 4031 Basel

### Literatur:

1. Rostad H et al. Lung cancer without metastases - are all patients with resectable tumor operated? Tidsskr Nor Laegeforen. 2008;128(8):920-923
2. Jeremic B et al. Radiotherapy alone in technically operable, medically inoperable, early-stage (I/II) non-small-cell lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2002;54(1):119-130
3. Loo B et al. Stereotactic ablative radiotherapy: what's in a name? Practical Radiation Oncology. 2011; 1(1):38-39
4. Timmerman R et al. Stereotactic body radiation therapy for inoperable early stage lung cancer. JAMA. 2010;303(11):1070-6
5. Crabtree T et al. Stereotactic body radiation therapy versus surgical resection for stage I non-small cell lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg. 2010;140(2):377-86
6. Shirvani S et al. Comparative effectiveness of 5 treatment strategies for early-stage non-small cell lung cancer in the elderly. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012;84(5):1060-70

### Take-Home Message

- ◆ Die stereotaktische ablative Radiotherapie (SART) ist eine effektive und gut verträgliche Alternative für Patienten mit Frühstadien eines NSCLC, die nicht operabel sind
- ◆ SART ist eine ambulante Behandlung mit wenig Akut- und Spätnebenwirkungen, die mit einer sehr guten lokalen Tumorkontrolle verbunden ist
- ◆ Aufgrund der Komplexität dieser speziellen radioonkologischen Behandlung sollte diese als Zentrumsleistung angeboten werden

### Message à retenir

- ◆ La radiothérapie ablative stéréotaxique (SART) est une alternative efficace et bien tolérée chez les patients atteints d'un stade précoce de NSCLC n'étant pas opérable
- ◆ SART est une thérapie ambulatoire avec peu d'effets secondaires aigus et tardifs associée à un très bon contrôle de tumeur local
- ◆ En raison de la complexité du traitement radio-oncologique spécial celui devrait être proposé et appliqué dans des centres spécialisés