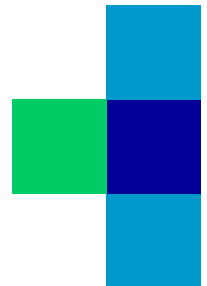


Nichtkleinzelliges Lungenkarzinom

Stellenwert der Strahlentherapie im multimodalen Therapiekonzept

Heinrich Baust

**Universitätsklinikum
Erlangen**



Konzepte der multimodalen Therapie

Stadium II-III B des NSCLC

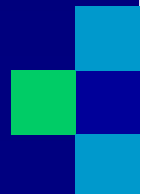
- **Neoadjuvante**
Chemotherapie
- **Neoadjuvante**
Radiochemotherapie

**Definitive
Radiochemo-
therapie (RCT)**

Operation

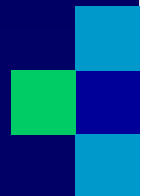
- **Adjuvante**
Chemotherapie
- **Adjuvante**
Radiotherapie
- **Adjuvante**
Radio- u. Chemotherapie

Definitive RCT + CT
CT + definitive RCT



Radiotherapie des NSCLC im multimodalen Konzept

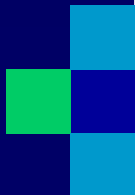
- **Adjuvante Radiotherapie**
- **Neoadjuvante Radiochemotherapie**
- **Definitive Radiochemotherapie**
- **Zukünftige Entwicklungen**



Adjuvante Radiotherapie (PORT)

Aktueller Stand (2007)

- Stadium I-IIIa operabel
- Stadium II-IIIa: postoperative Chemotherapie verbessert die 5-J-ÜLZ um 4-5% (ANITA, IALT, NCIC JBR.10)
- **Welcher Nutzen durch PORT ?**
 - in welchem Stadium ?
 - allein oder mit Chemotherapie ?



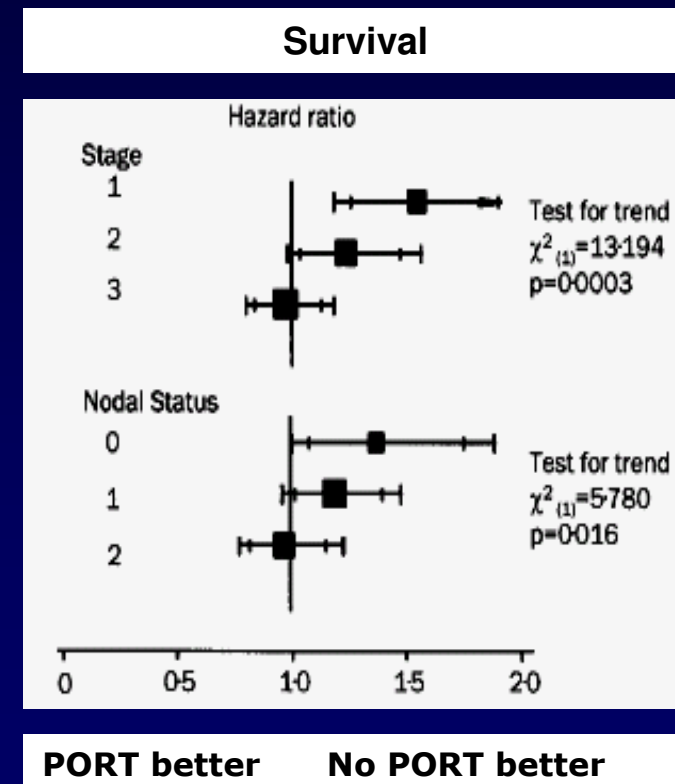
Postoperative Radiotherapie (PORT)

PORT-Metaanalyse (1998)

Subgruppenanalyse

- Im Stadium I-II (pN0-1):
Kein Benefit durch PORT
- Im Stadium III (pN2):
PORT senkt die Letalität tendenziell
- Im Stadium I-III:
PORT reduziert das Lokalrezidivrisiko signifikant (41% vs. 59%), beeinflusst aber nicht die Rate an Fernmetastasen

Stewart et al. 1998, Lancet 352: 257-263



Postoperative Radiotherapie (PORT)

Kritik an der PORT-Metaanalyse (1998)

➤ **Veraltete Bestrahlungstechnik**

- Co-60 Technik (ungünstigere Dosisprofile)
- 2d-Planung
- Große Bestrahlungsfelder (bis 15 x 10 cm)
- Mittelblock

➤ **Inadäquate Dosierung**

2,5-3.3Gy; 60Gy

➤ **Inadäquate Patientenselektion**

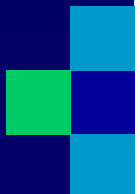
hoher Anteil von N0-Patienten (30%)

➤ **Hohe interkurrente Todesraten**

Pneumonitis, ... 31% (+RT) vs. 8% (-RT)

"If the trials included in the metaanalysis were analysed in the context of modern therapy, not a single study would be considered acceptable"

Bogart et al., CCR 2005

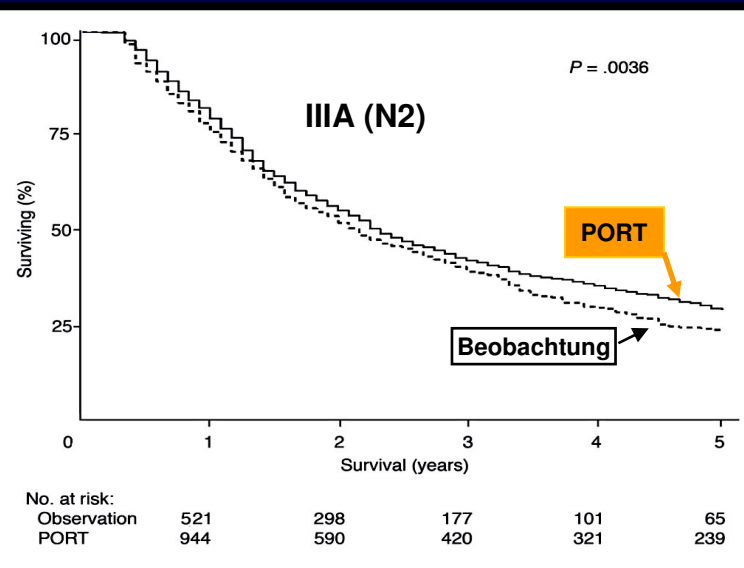


Postoperative Radiotherapie (PORT)

PORT – Metaanalyse 2006

Postoperative Radiotherapy for Stage II or III
Non-Small-Cell Lung Cancer Using the Surveillance,
Epidemiology, and End Results Database

Brian E. Lally, Daniel Zeltermann, Joseph M. Colasanto, Bruce G. Haffty, Frank C. Detterbeck,
and Lynn D. Wilson



Lally et al. 2006, J Clin Oncol 24: 2998-3006, 2006

SEER-Database

- $n = 7465$ (1989-2002)
- moderne 3d-Bestrahlungstechnik
- im Stadium IIIA(N2) verbessert
PORT signifikant:
 - ♦ 5-J-OS (27% vs. 20%, $p=0.004$)
 - ♦ 5-J-DFS (36% vs. 27%, $p=0.03$)

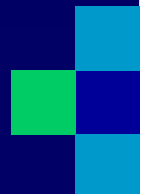
Adjuvante Radiotherapie

Multimodales Konzept mit der adjuvanten Chemotherapie ?

- Prospektiv randomisierte Studien „Adjuvante Chemotherapie vs adjuvante Radiotherapie“ existieren nicht
- Adjuvante simultane Radiochemotherapie scheint der adjuvanten Radiotherapie nicht überlegen zu sein

Autor	Therapie	n	Lok-Rez	Let.	mÜLZ
Keller 2000 (II + IIIa, postop. p=0.56	RT (50,4Gy/F 1,8Gy)	242	13%	1,2	39
	RCT (50,4 Gy + Cis/Eto)	246	12%	1,6	38

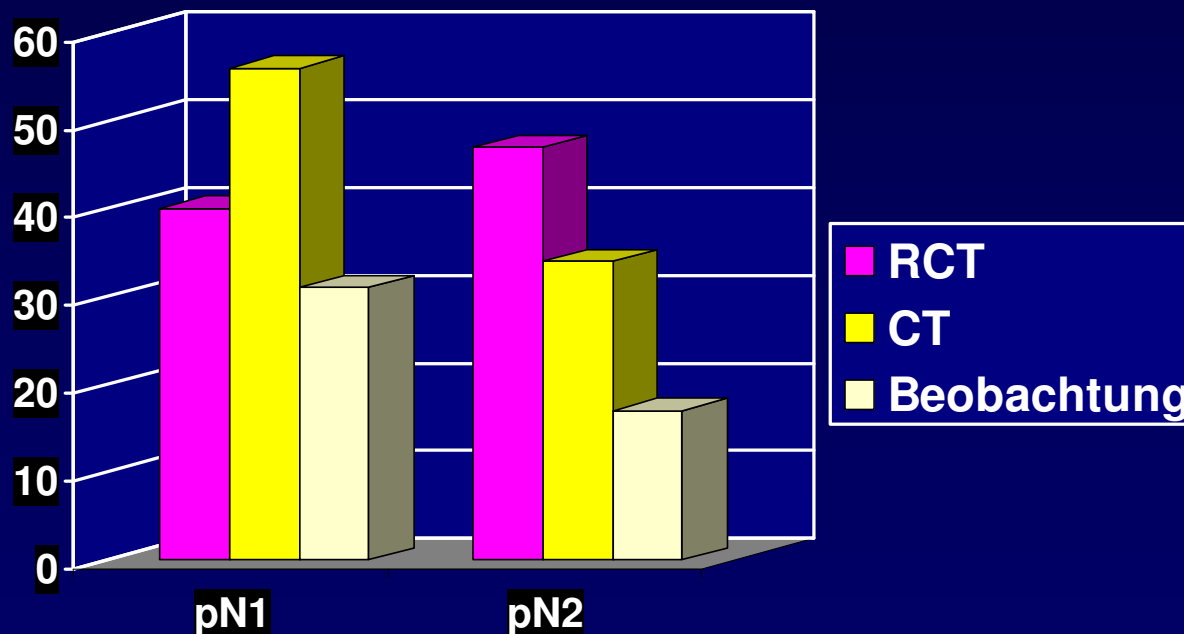
- Einzelne retrospektive, nicht-randomisierte Auswertungen von „Adjuvanter Chemotherapie vs. adjuvanter Chemotherapie plus sequentieller Radiotherapie“



Adjuvante Radiotherapie und Chemotherapie

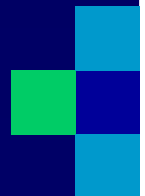
ANITA – Studie (NSCLC IB-IIIA)

5-J-ÜLZ (%)



Douillard et al. 2006, Lancet Oncol 7: 719-727

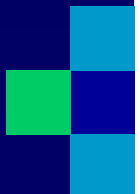
Universitätsklinikum
Erlangen



Postoperative Radiotherapie (PORT)

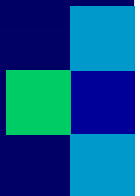
Indikationen für PORT

- **R1/R2 – Resektionen, fraglich R0 (< 5mm)**
- **pN2 (nach R0-Resektion) mit / ohne sequentielle Chemotherapie**
(optimale RT-CT-Sequenz noch offen)
- **pN1 ?**
evtl. bei Risikofaktoren (L1, Bulky-N1, Multi-N1)
- **Keine Indikation: pN0**



Radiotherapie des NSCLC im multimodalen Konzept

- Adjuvante Radiotherapie
- **Neoadjuvante Radiochemotherapie**
- Definitive Radiochemotherapie
- Zukünftige Entwicklungen



Neoadjuvante Radiochemotherapie

Heterogenes Stadium IIIA

- unbefriedigende Ergebnisse der alleinigen Operation -

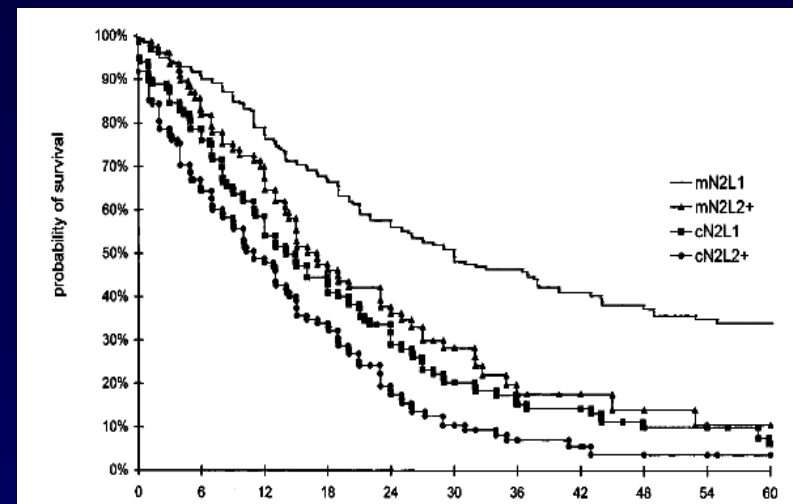
Stadium	5-J-ÜLZ
m N2 L1	34%
m N2 L2	11%
c N2 L1	8%
c N2 L2	3%

m = mikroskopisch befallene Lymphknoten < 10mm

c = befallene Lymphknoten > 10 mm

L1 = ein Lymphknoten befallen

L2 = mehrere Lymphknoten befallen



Andre et al. 2000, J Clin Oncol 18: 2981-2989

Neoadjuvante Radiochemotherapie

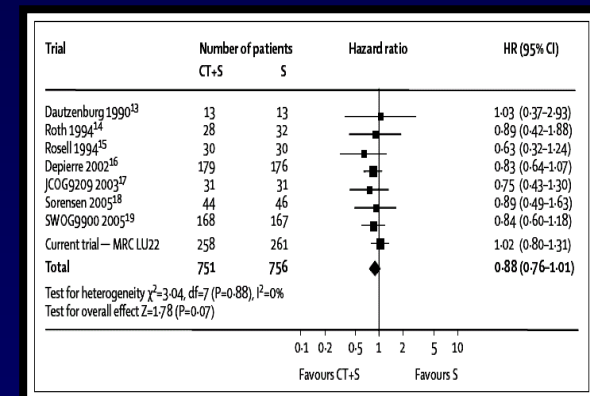
Welcher Nutzen hat die präoperative Chemotherapie ?

Phase III-Studien

Autor	Therapie	n	mÜLZ
Rosell 1994 (IIIA) $p < 0.001$	Op vs CT (Mit/Ifo/Cis) + Op	60	8 M 26 M
Roth 1994 (IIIA), $p < 0.008$	Op vs CT (Cyc/Eto/Cis) + Op	60	11 M 64 M
Depierre 2002 (I-IIIA), $p = 0.15$	Op vs CT (Mit/Ifo/Cis) + Op	355	26 M 37 M
Pisters 2006 (I-IIIA), $p = 0.32$	Op vs CT (Pac/Carbo) + Op	354	40 M 47 M

Metaanalyse

Präoperative CT verbessert
die 5-J-ÜLZ um 5% vs
Operation allein



Gilligan et al., Lancet
published online June 3, 2007

Neoadjuvante Radiochemotherapie

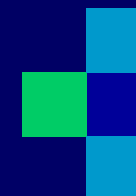
Phase III - Studien

Autor	Therapie	n	CR u. PR	Op ¹	mÜLZ (M)
Sauvaget 2000 (IIIA)	CT (MVP ²) → OP CT+RCT (40 Gy + FU/Cis) → OP	92	55% 86%	55% 66%	19 18,5
Semik 2004 (IIIA und IIIB)	CT (Cis/Eto) → OP + RT CT (Cis/Eto)+RCT(45Gy+Carbo/Vind) → OP	385	69% 80%	75% 80%	-

weiß: neoadjuvante Chemotherapie
orange: neoadjuvante Radiochemotherapie

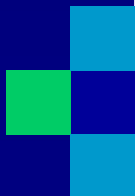
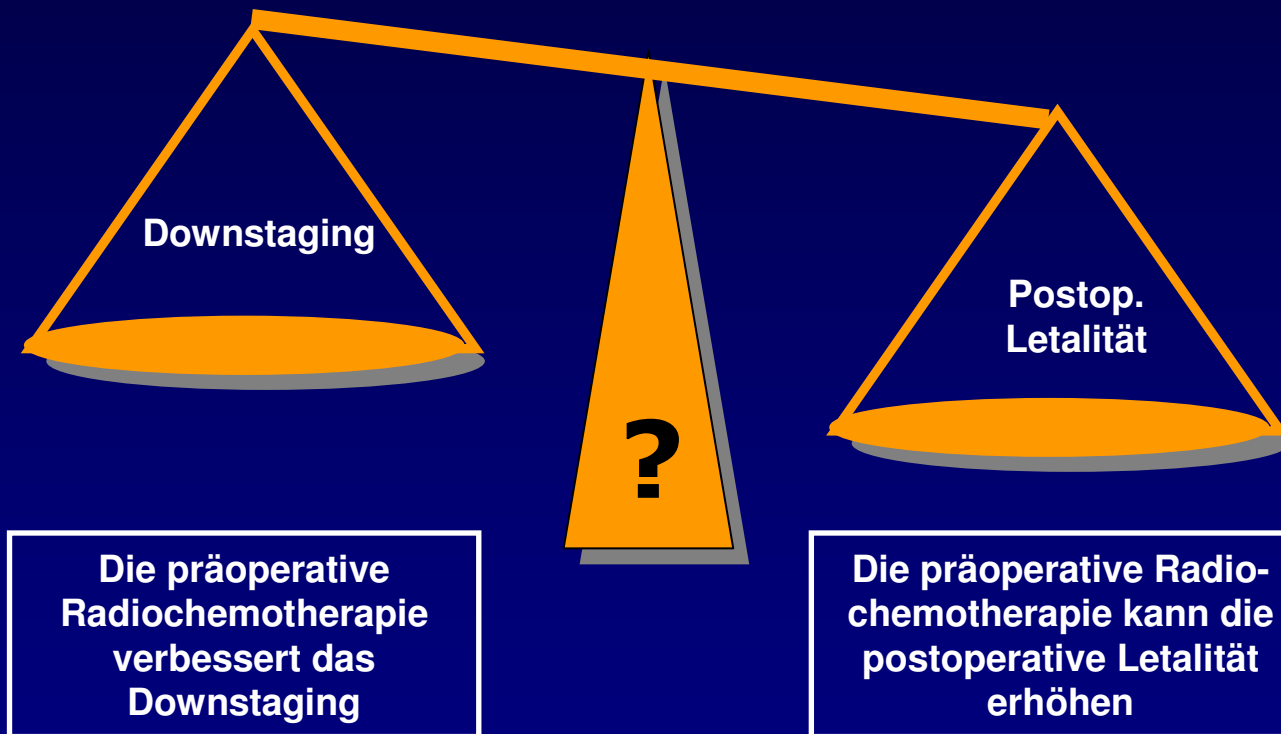
¹Op = komplette Tumorresektionsraten in Bezug auf alle Patienten

²MVP = Mitomycin C, Vindesine, Cisplatin



Neoadjuvante Radiochemotherapie

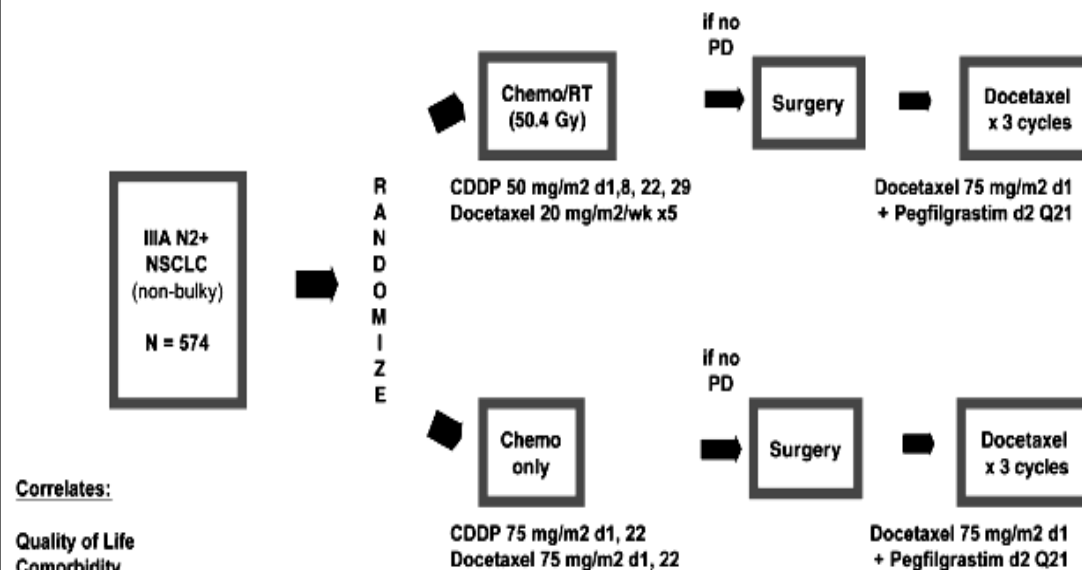
Besseres Downstaging oder erhöhte postoperative Letalität ?



Neoadjuvante Radiochemotherapie

RTOG 0412/SWOG 0332 (aktuelle multizentrische Phase III Studie)

RTOG 0412/SWOG 0332 Intergroup Trial: Induction Chemotherapy With or Without Radiotherapy for Resectable Stage IIIA N2 NSCLC



Correlates:

Quality of Life
Comorbidity
PET Scans (pre- and post-induction)
IHC on tumor tissue
MALDI-TOF Proteomics

Fragestellung:

„Ist die Radiotherapie ein unverzichtbarer Bestandteil der neoadjuvanten Therapie des operablen IIIA-N2?“

Neoadjuvante Radiochemotherapie

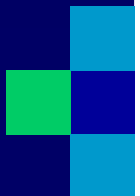
Pancoast – Tumoren im Stadium IIB-IIIB (T3-T4 N0-1)



**T4-Sulcus-superior-Tumor
mit Infiltration des
Wirbelkörpers**

n	110
Therapie	RCT (45 Gy [d=1,8 Gy] + 2x Cisplatin / Etoposid)
Resektionsrate	88% 75% (R0)
5-J-ÜLZ	44% 54% (R0)

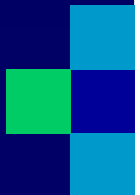
Rusch et al. 2007, J Clin Oncol 25: 313-318



Neoadjuvante Radiochemotherapie

Aktueller Stand (2007)

- **Verbesserung der Responserate (PR, CR und pCR)**
- **Steigerung der kompletten Resektionsrate**
- **bisher keine Verbesserung der Überlebenszeit nachgewiesen**
- **bereits Standardtherapie bei Pancoast-Tumoren im Stadium T3-4 N0-1 M0**



Neoadjuvante Radiochemotherapie

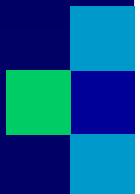
**Welche Patienten profitieren von einer Operation
im Stadium IIIA ?**

➤ EORTC 08941, van Meerbeeck et al. 2005:

**Neoadjuvante Chemotherapie und anschließend Randomisation
zwischen Operation vs definitive Radiotherapie**

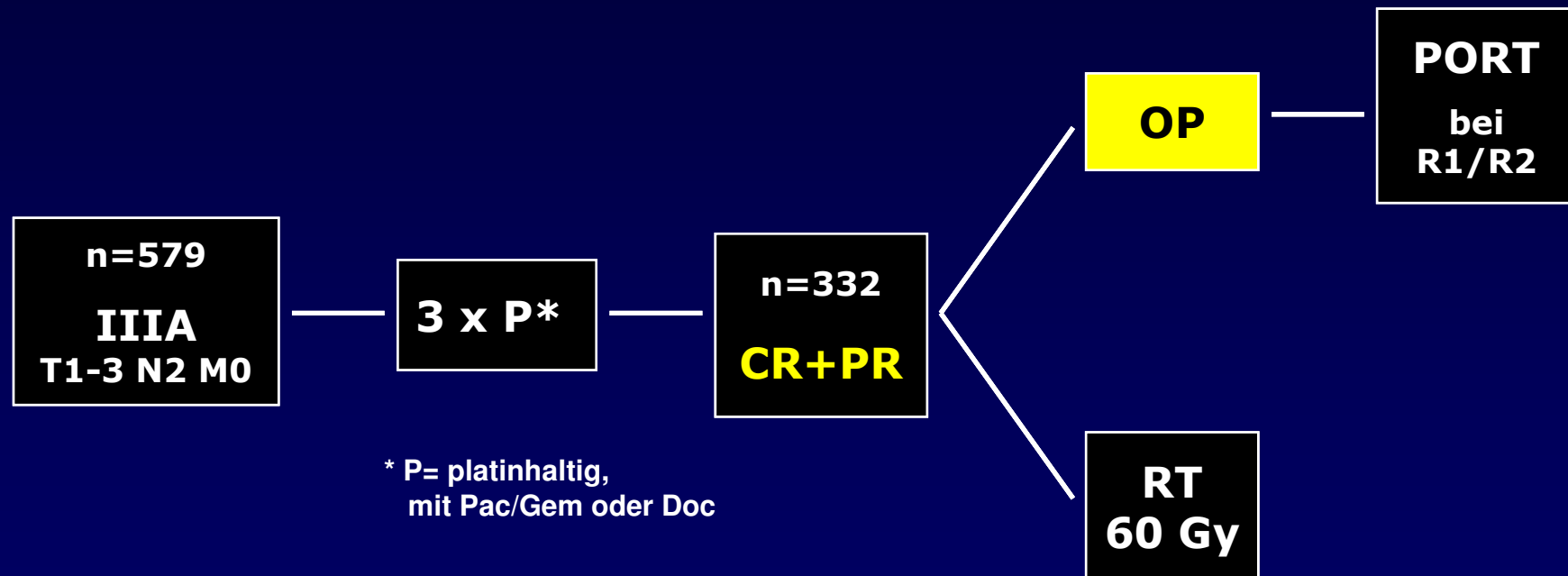
➤ North American Intergroup 0139 (RTOG 9309), Albain et al. 2005:

**Neoadjuvante sequentielle Radiochemotherapie und anschließend
Randomisation zwischen Operation vs. definitive Radiotherapie**



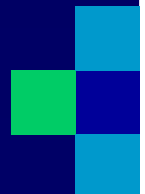
Neoadjuvante Radiochemotherapie

EORTC 08941



van Meerbeeck et al., ASCO 2005

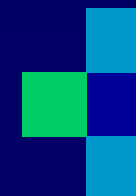
Universitätsklinikum
Erlangen



Neoadjuvante Radiochemotherapie

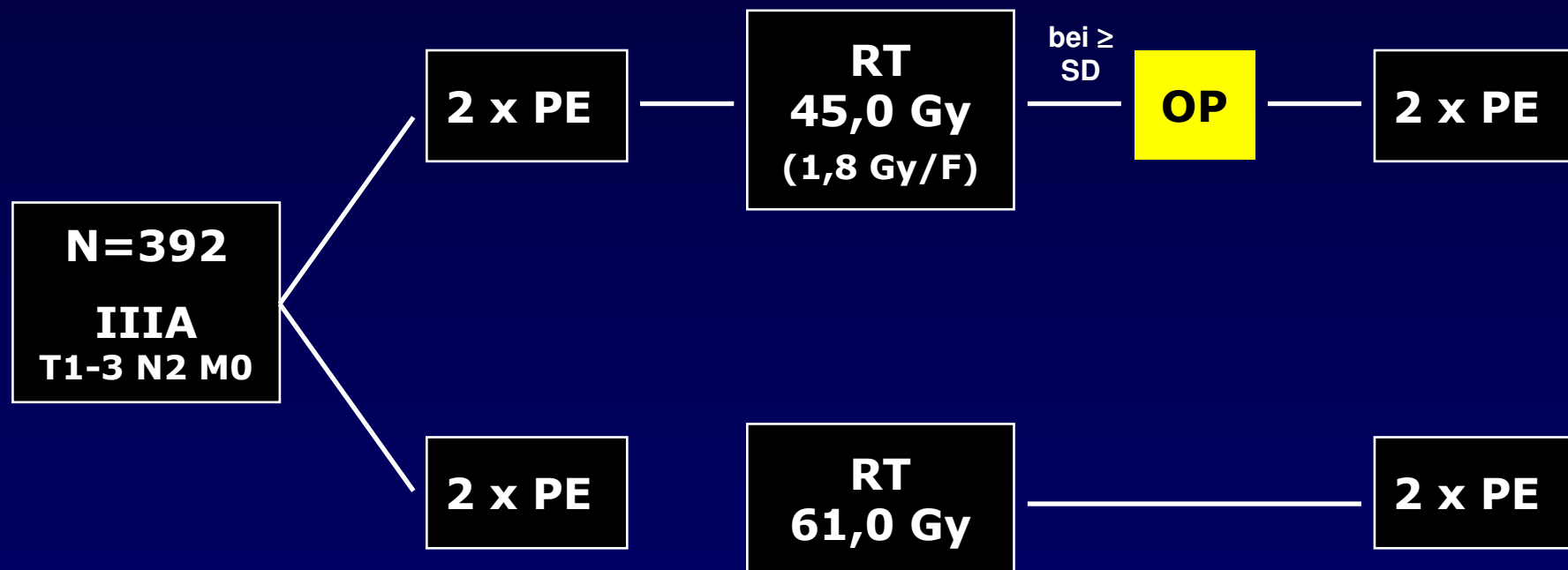
EORTC 08941

Ergebnisse	mit OP	ohne OP (mit RT)	
mÜLZ (Monate)	16,4	17,5	n.s.
m. progressionsfreie ÜLZ (Monate)	9	11,3	n.s.
Letalität gesamt nach Pneumonektomie	3,9 % 3,2 %	0,7 %	
Überleben (MLN downstaged) mÜLZ (Monate)	25	18	n.s.
Überleben (non-downstaged) mÜLZ (Monate)	15	24	p=0,035



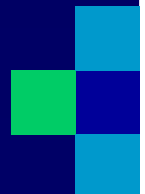
Neoadjuvante Radiochemotherapie

North American Intergroup 0139 (RTOG 9309)



Albain et al., ASCO 2005

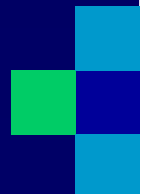
Universitätsklinikum
Erlangen



Neoadjuvante Radiochemotherapie

North American Intergroup 0139 (RTOG 9309)

Ergebnisse	mit OP	ohne OP	p
m. ÜLZ (Monate)	23,6	22,2	n.s
m. progressionsfreie ÜLZ (Monate)	12,8	10,5	<0.05
Letalität (ca. 90% nach Pneumonektomie)	7,9 %	1,6 %	
m. ÜLZ nach (Bi-) Lobektomie (Monate)	36%	18%	<0.005



Neoadjuvante Radiochemotherapie

Welche Patienten profitieren von einer Operation?
- Zusammenfassung -

Benefit

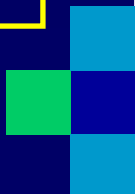
**Einfacher operativer Eingriff,
d.h. (Bi-) Lobektomie**

Mediastinales Downstaging

Kein Benefit

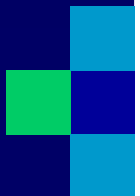
**Ausgedehnter operativer
Eingriff, d.h. einfache oder
komplexe Pneumonektomie**

**Kein mediastinales Down-
staging**



Radiotherapie des NSCLC im multimodalen Konzept

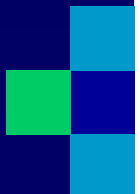
- Adjuvante Radiotherapie
- Neoadjuvante Radiochemotherapie
- **Definitive Radiochemotherapie**
- Zukünftige Entwicklungen



Definitive Radiochemotherapie

Indikationen

- nicht metastasiertes, technisch inoperables Stadium IIIB
- nicht-metastasierte, funktionell inoperable Stadien II- IIIA
- Subgruppen des technisch und funktionell operablen Stadium IIIA ?

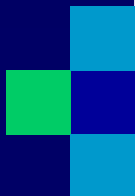


Definitive Radiochemotherapie

Unbefriedigende Ergebnisse der alleinigen Radiotherapie

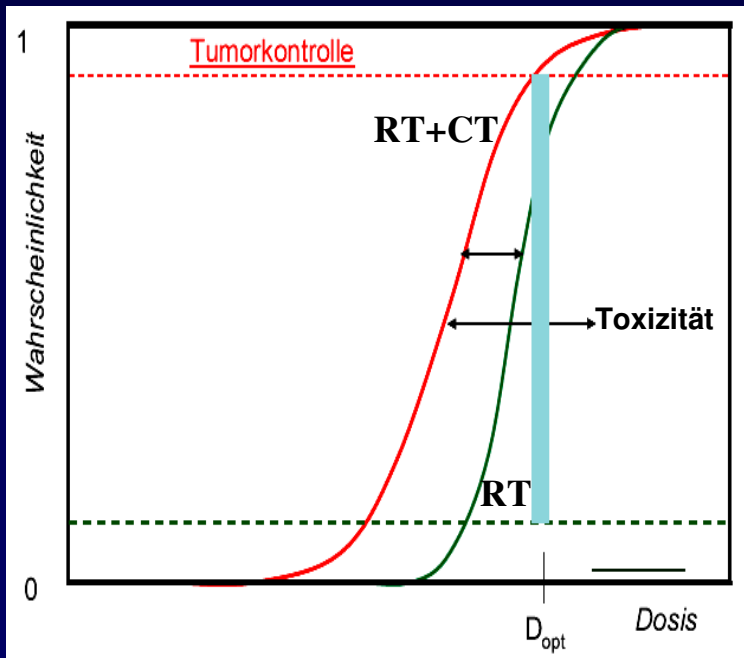
Autor	n	Therapie	Lokal-Rez. (3 Jahre)	Fern-Met. (3 Jahre)	mPFS (Mo)	mOS (Mo)
Saunders 1999 (inoperable NSCLC, I – IIIB)	225	60Gy / 6 w (2Gy / F)	88%	67%	9	13

Saunders et al. 1999, Radiother Oncol 52: 137-148



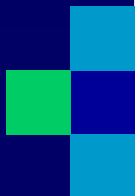
Definitive Radiochemotherapie

Wirkungsprinzip der Radiochemotherapie



Molekulare Wirkungsmechanismen

- **Platinderivate:** Inhibition der DNA-Reparatur
- **Taxane:** Sensibilisierung in G2/M-Arrest
- **Antimetabolite:** Störung der DNA-Synthese
- **Mitomycin C:** Sensibilisierung hypoxischer Tumorzellen



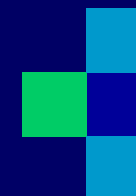
Definitive Radiochemotherapie

Sequentielle Radiochemotherapie vs Radiotherapie

Autor	Therapie	n	Lokal-Rez	Fern-Met	mÜLZ (Mo)	5-J-ÜLZ
Dillman 1990 (IIIA u. IIIB) *p < 0.05	CT (Cis / Vinblastin) → RT (60 Gy)	78	85%	49%*	13,7*	17%*
	RT (60 Gy)	77	85%	70%	9,6	6%
LeChevalier 1991 *p < 0.05	CT (Cis / Vindesin) → RT (65 Gy)	176	92%	46%*	12*	11%*
	RT (65 Gy)	177	92%	70%	10	5%

Dillman et al. 1990, NEJM 323: 940-945

LeChevalier et al. 1991, J Natl Cancer Inst 83: 417-423



Definitive Radiochemotherapie

Simultane RCT vs sequentielle RCT

Autor	Therapie	n	Lokal-Rez	Fern-Met	mÜLZ (Mo)	5-J-ÜLZ
Furuse 1999 (IIIA u. IIIB) *p < 0.05	RCT (56Gy - split, + Mit/Cis/Vindesin)	147	33%	51%	16,5*	15,8%*
	CT (Mit/Cis/Vindesin) → RT (56Gy)	145	39%	49%	13,3	8.9%
Zatloukal 2004 *p < 0.05	RCT (60 Gy + (Cis/Vinorelbin)	52	40%*°	44%°	16,6*°	18,6%*°
	CT (Cis/Vinorelbin) → RT (60Gy)	50	58%°	34%°	12,9°	9,5%°

Furuse et al. 1999, J Clin Oncol 17: 2692-2699

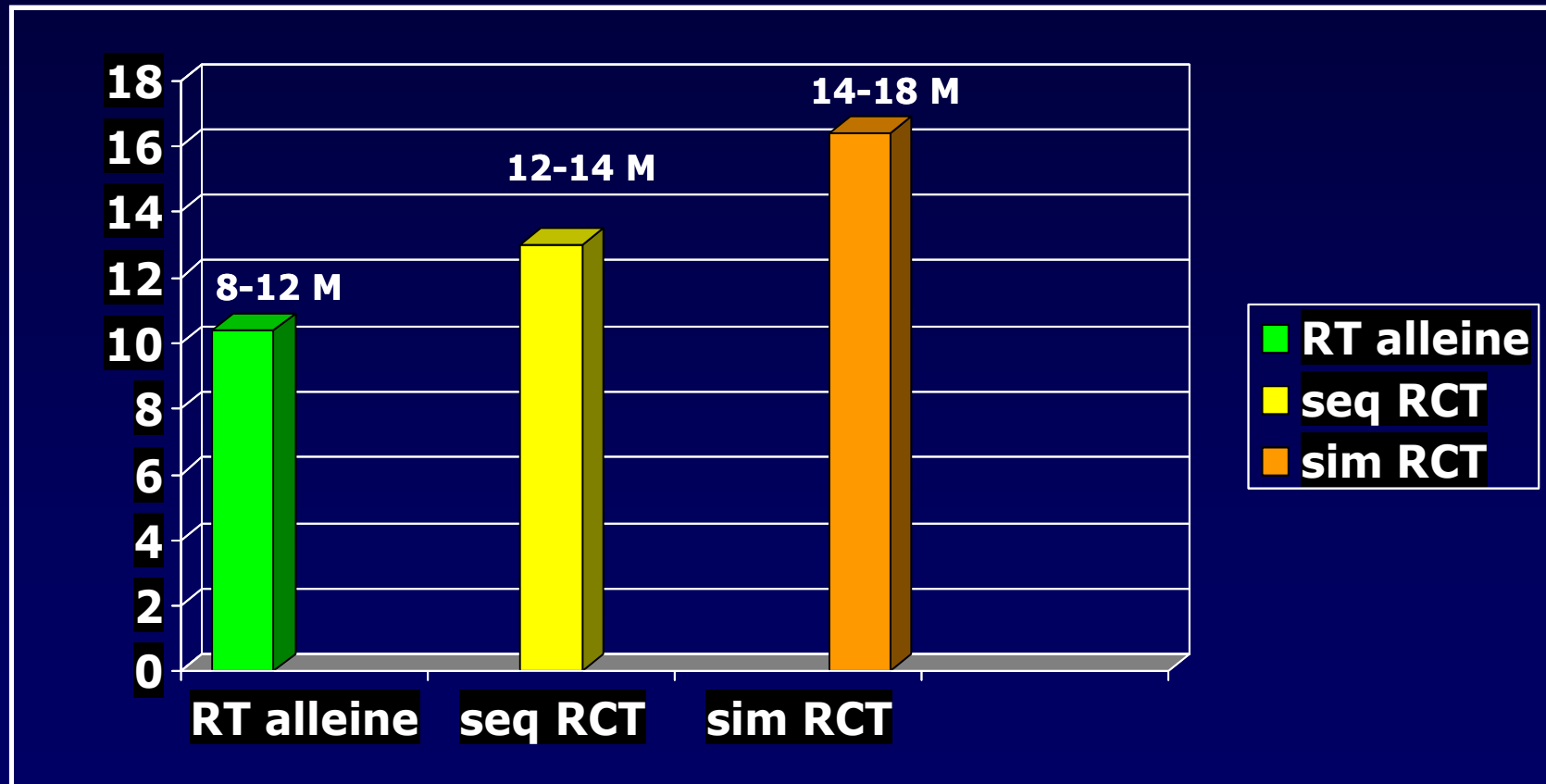
° nach 3 Jahren

Zatloukal et al. 2004, Lung Cancer 46: 87-98

Universitätsklinikum
Erlangen

Definitive Radiochemotherapie

Radiotherapie – sequentielle RCT - simultane RCT



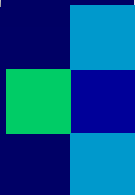
El-Sharouni et al. 2006, Anticancer Res 26: 495-505

Universitätsklinikum
Erlangen

Definitive Radiochemotherapie

Simultane RCT stellt derzeit die Therapie der Wahl dar

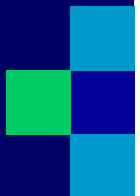
*Nur gemeinsam
sind wir gut*



Definitive Radiochemotherapie

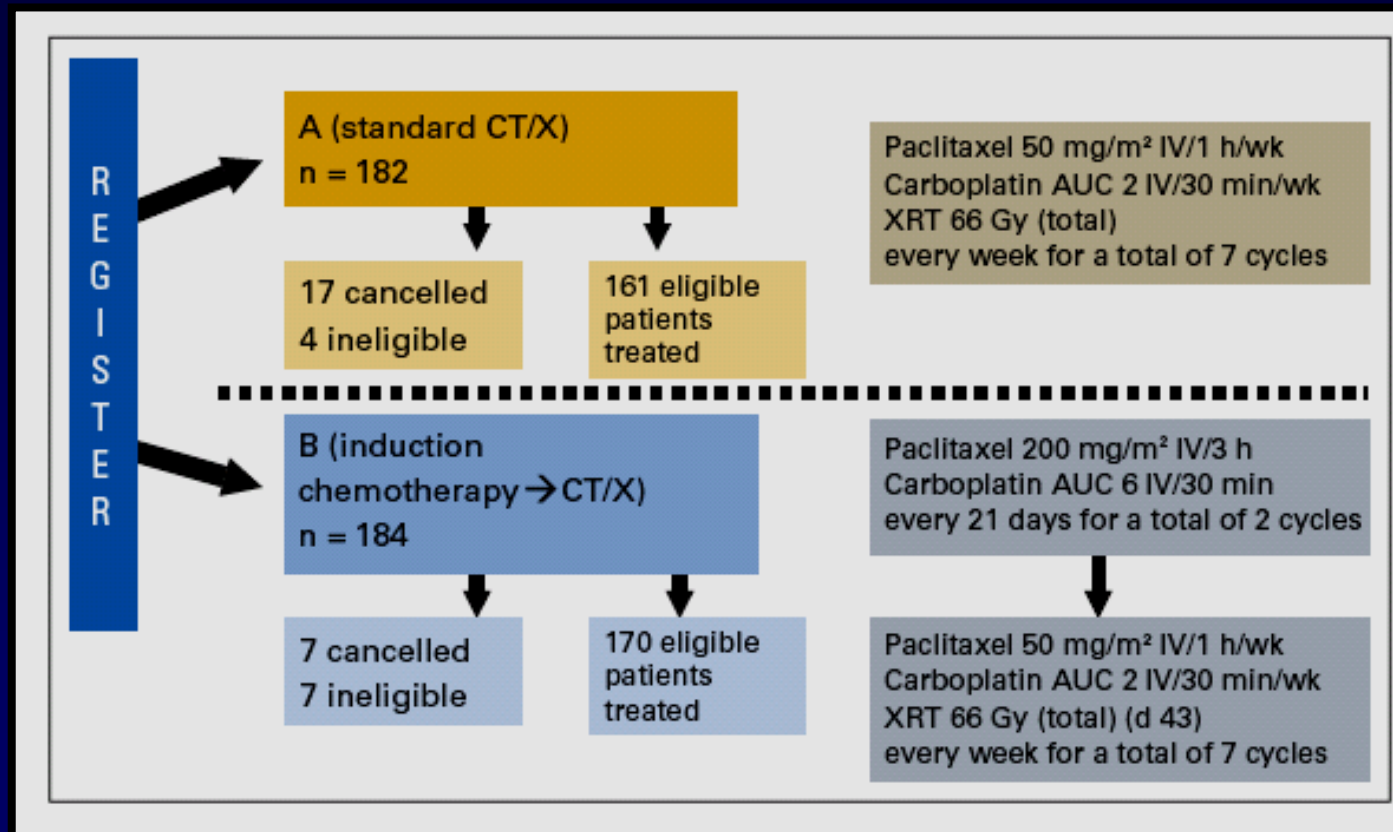
Wie lassen sich die Ergebnisse weiter verbessern ?

- 1. Induktionschemotherapie vor simultaner Radiochemotherapie ?**
- 2. Konsolidierende Chemotherapie nach simultaner Radiochemotherapie ?**
- 3. Dosisescalation der Strahlentherapie ?**



Definitive Radiochemotherapie

Induktions-CT+RCT vs RCT

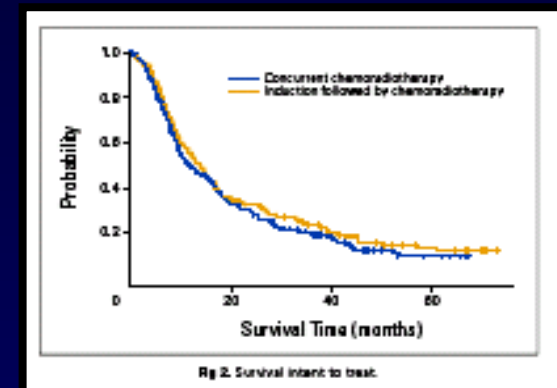


CALGB 39801, Vokes et al. 2007, JCO 25: 1698-1704

Definitive Radiochemotherapie

Induktions-CT+RCT vs RCT

Ergebnisse (unresektabel, IIIA/IIIB)	B CT + RCT (n=170)	A RCT (n=161)
mÜLZ (n.s.)	14	12
Ösophagus (CTC4)	8%	2%
Lunge (CTC 3/4)	10%	4%
Neutropenie (CTC 3/4)	31%	15%



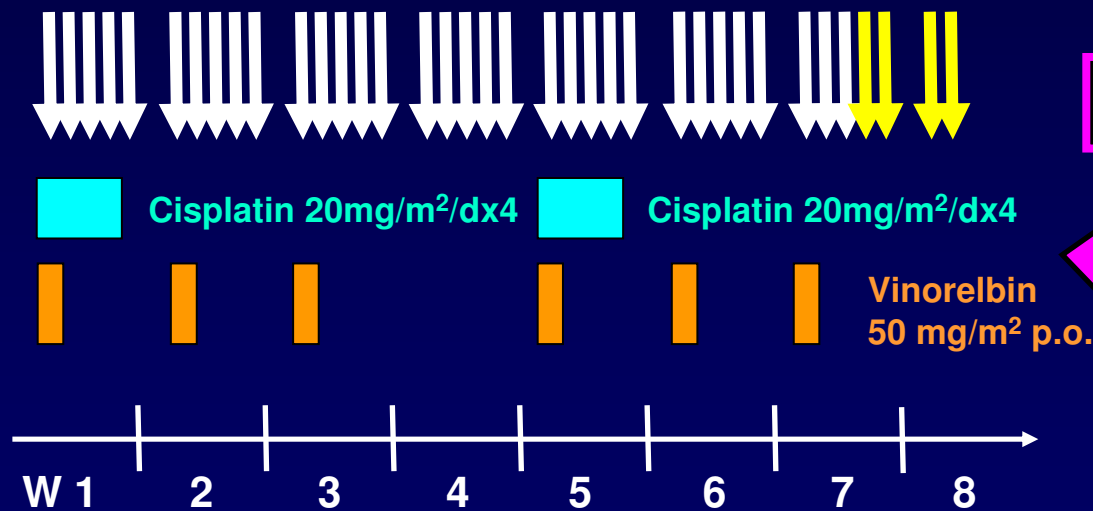
CALGB 39801, Vokes et al.
2007, JCO 25: 1698-1704

Schlussfolgerung: die Induktionschemotherapie vor einer Radiochemotherapie verbessert nicht das Überleben und steigert die Nebenwirkungen

Definitive Radiochemotherapie

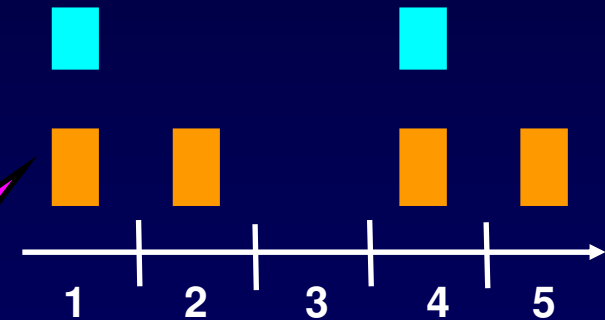
RCT+konsolidierende CT vs RCT

2,0 Gy bis 66 (72) Gy



w 1 u. 4: Cisplatin 80 mg/m²
w 1 u. 2: Vinorelbin 60 mg/m²
w 4 u. 5: Vinorelbin 80 mg/m²

A



B

Beobachtung

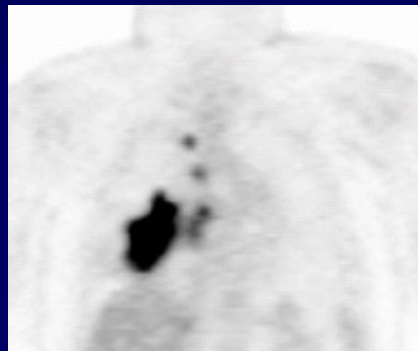
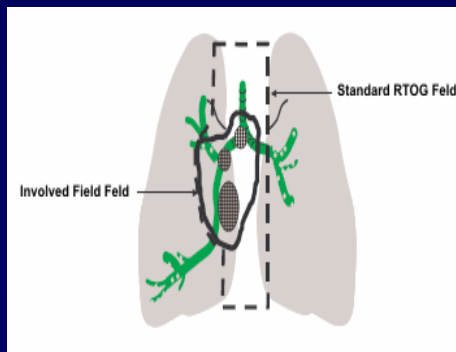
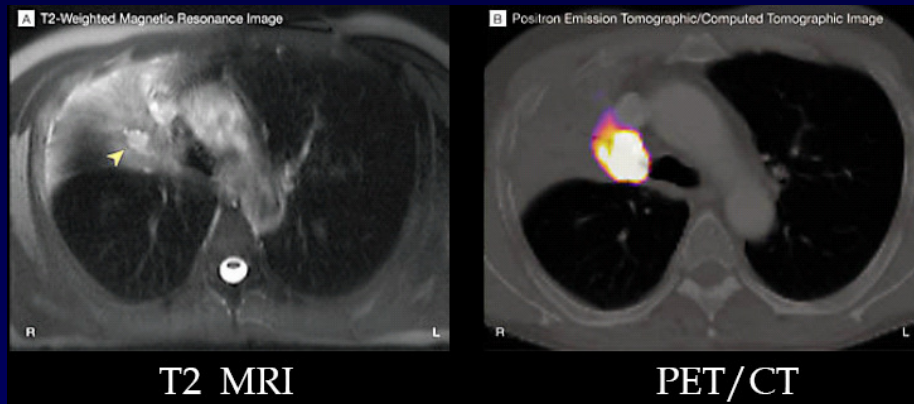
GILT – Studie
(German Intergroup Lung Cancer Trial)

Universitätsklinikum
Erlangen

Definitive Radiochemotherapie

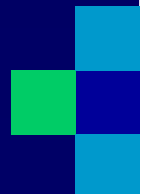
Dosiseskalation der Strahlentherapie

(1) Genauere Definition des Zielvolumens



- PET-gestützte Bestrahlungsplanung

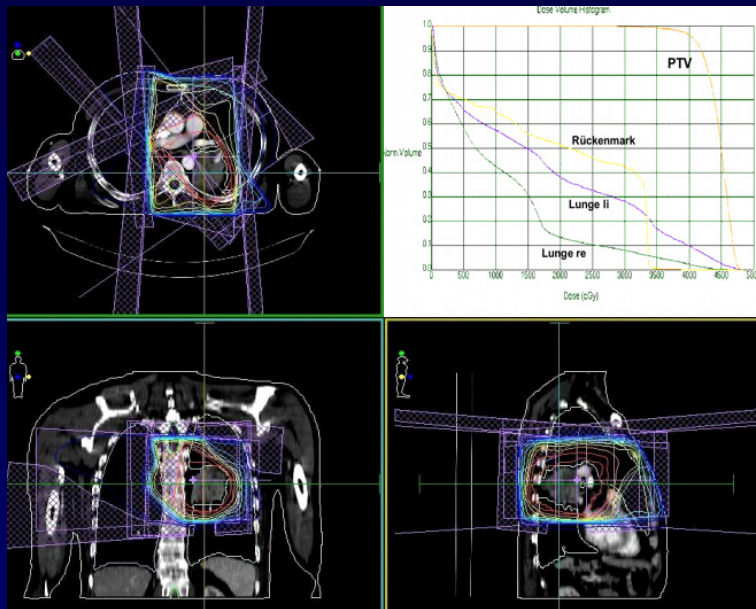
- Kleinere Bestrahlungsfelder durch Verzicht auf elektive Lymphknotenbestrahlung u. Beschränkung auf genauer definierten Tumorbefall



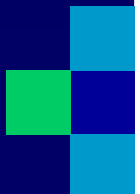
Definitive Radiochemotherapie

Dosiseskalation der Strahlentherapie

(2) Verbesserung der Bestrahlungstechnik



- **Dreidimensionale CT-gestützte konformale Bestrahlungsplanung über 4-6 isozentrische Bestrahlungsfelder**
- **IMRT (Intensitätsmodulierte Radiotherapie)**
- **Atemgetriggerte Bestrahlung**



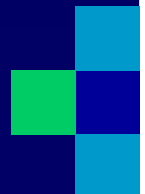
Definitive Radiochemotherapie

Dosiseskalation der Strahlentherapie

112 Patienten mit NSCLC im Stadium III erhielten zusätzlich zu einer sequentiellen oder simultanen platinhaltigen Chemotherapie eine 3d-geplante, konformale Strahlentherapie mit **74-90 Gy**.

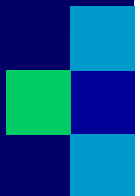
Ergebnisse		Komplikationen	
CR/PR	47 %	Bronchusstenosen	2,7 %
mÜLZ (Monate)	24	Tracheo-ösophageale Strikturen und Fisteln	6,3 % 0,9 %
5-J-ÜLZ	24 %	Letale Hämoptysen	1,8 %

Phase I/II Studie, Lee et al., ASCO 2006



Radiotherapie des NSCLC im multimodalen Konzept

- **Adjuvante Radiotherapie**
- **Neoadjuvante Radiochemotherapie**
- **Definitive Radiochemotherapie**
- **Zukünftige Entwicklungen**



Zukünftige Entwicklungen

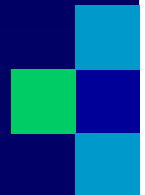
Stereotaktische Präzisionsbestrahlung



Novalis Shaped Beam Surgery Center in Erlangen

Linearbeschleuniger mit feinen MLC
Besonders stabile und sichere Lagerung
Reduzierung der Atemexkursionen durch Bauchpresse
Detektionssystem der Atemexkursionen

Universitätsklinikum
Erlangen



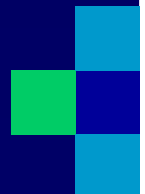
Zukünftige Entwicklungen

Ergebnisse der stereotaktische Radiotherapie des NSCLC Stadium I (T1-2 N0 M0)

Behandlung	n	Lokalrezidive	5-J-ÜLZ
¹ EQD ₂ ≥ 100 Gy	227 85 (operabel)	14 %	65 % 74 %
² Operation	572	7 %	73 %

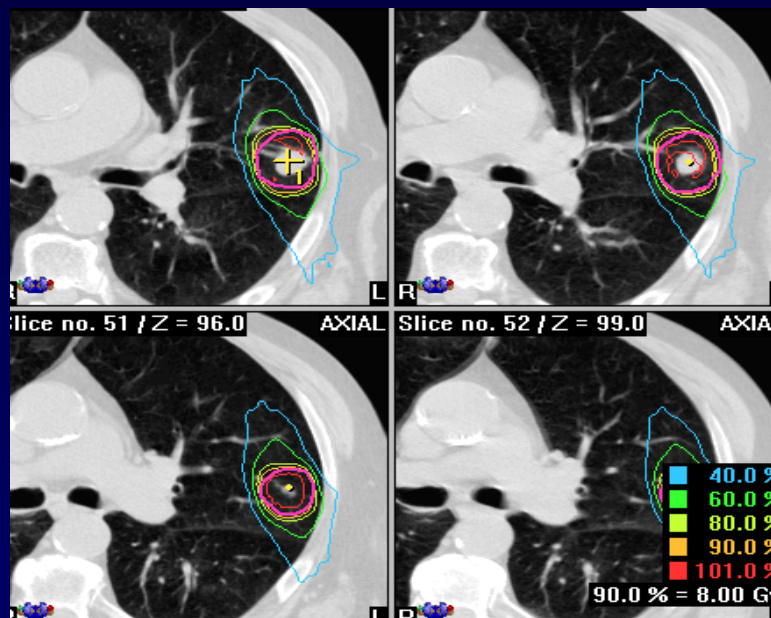
1 = Onishi et al., ASCO 2006

2 = Thomas et al., Ann Thorac Surg 49: 242-247, 1990

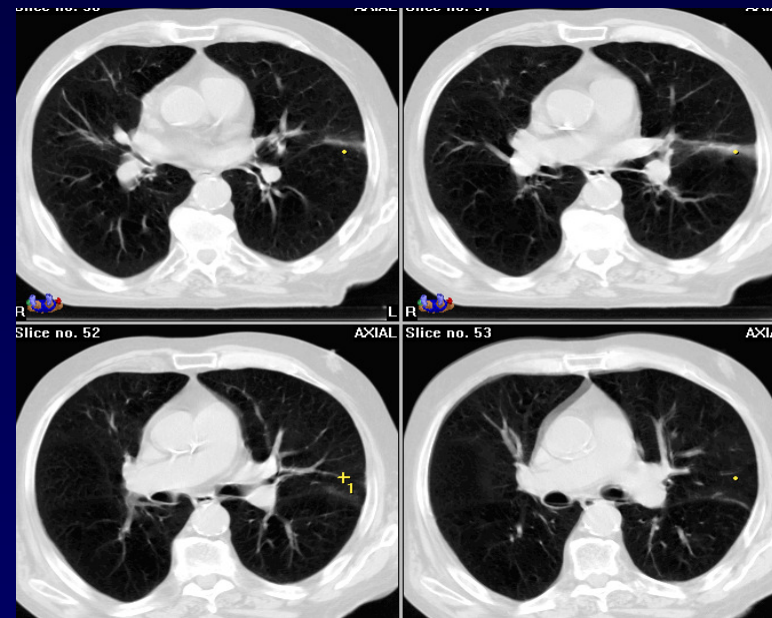


Zukünftige Entwicklungen

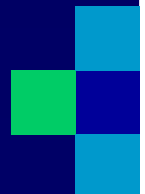
70 jähriger Patient mit einem NSCLC UICC I



Plattenepithelkarzinom
T1 N0 M0, inoperabel (COPD)

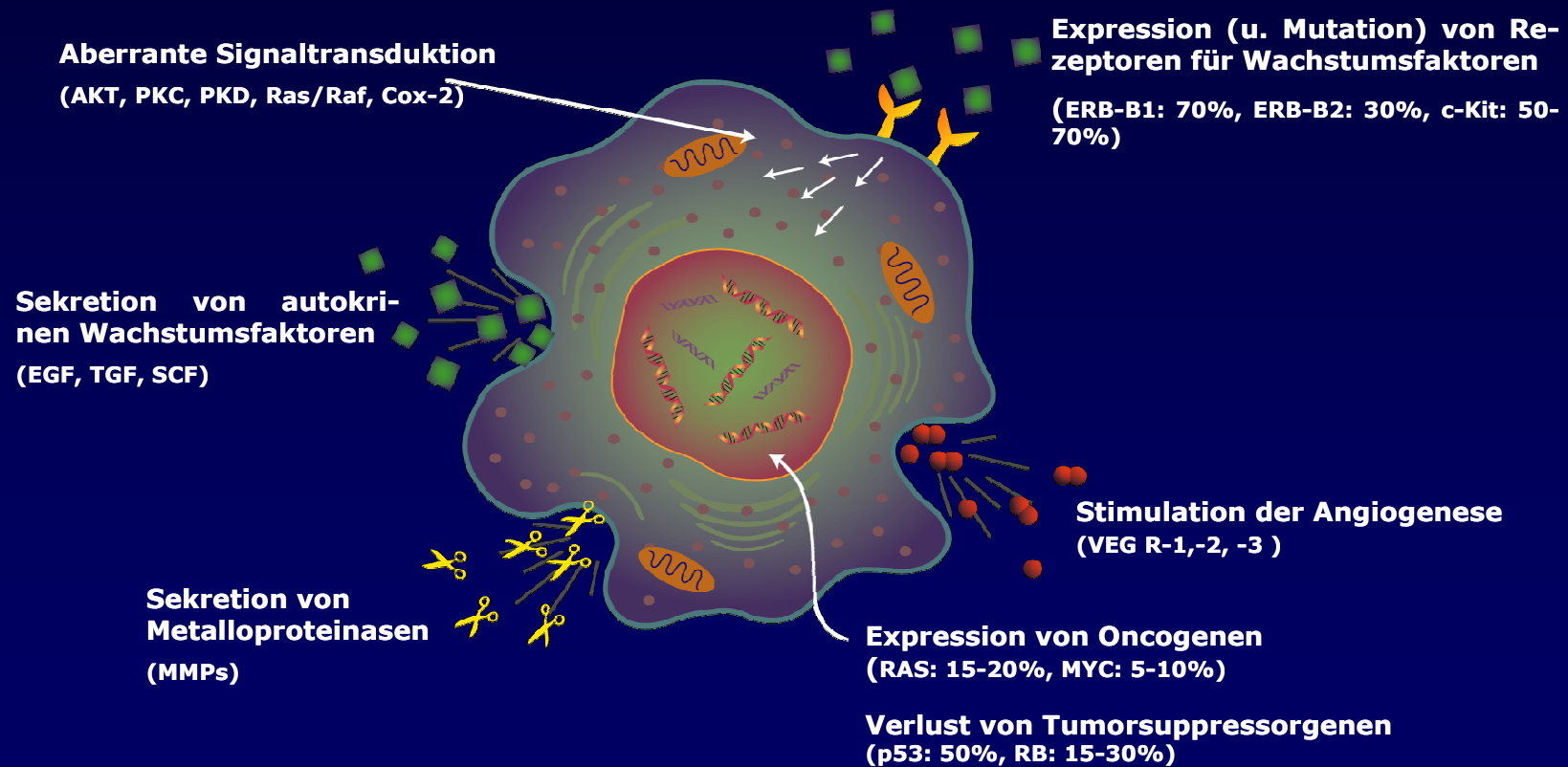


6 Monate nach SRT



Zukünftige Entwicklungen

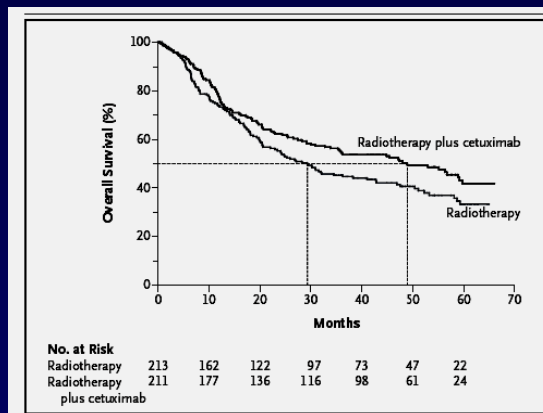
Target-Therapie



Zukünftige Entwicklungen

EGFR - Inhibitoren

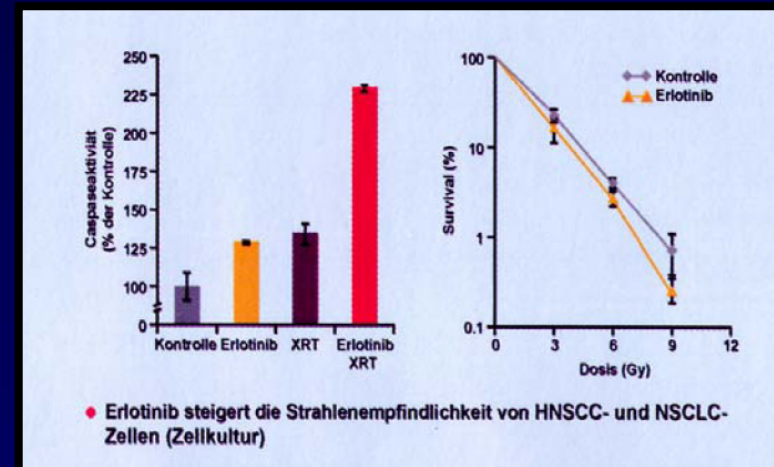
RT (70Gy) + Cetuximab bei HNO-Tumoren im Stadium III-IV



Phase III-Studie	RT	RT+C
mÜLZ (Mo) $p < 0,05$	29,3	49
mÜLZ ohne Lok-Rez. (Mo), $p < 0,005$	14,9	24,4

Bonner et al. 2006, NEJM 354: 567-578

Zellkulturversuche bei Lungenkarzinomzellen

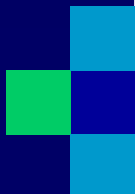


Sartor 2004, Nat Clin Practice Oncol 1: 80-87

Zukünftige Entwicklungen

EGFR – Inhibitoren in Kombination mit Radiotherapie

- Bereits Phase I/II-Studien beim NSCLC im Stadium III
- Ready et al. 2006:
Gefitinib (250 mg/d) **simultan mit RT** (66Gy, 2 Gy/F) **oder simultan mit RCT** (66 Gy, 2 Gy/F und Carboplatin nach AUC 2/50 mg/m² Paclitaxel/w)
- Keine erhöhten akuten Toxizitäten
- Geplant in AIO/ARO: randomisierte Phase-III Studie im inoperablen Stadium IIIA/B mit Chemostrahlentherapie +/- Cetuximab



Zusammenfassung

➤ **Adjuvante (postoperative) Radiotherapie**

verbessert mit Verwendung von modernen Bestrahlungstechniken in lokal fortgeschrittenen Stadien (N2, R1/R2) das Überleben.

➤ **Neoadjuvante Radiochemotherapie**

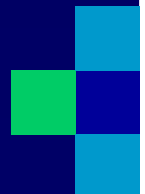
- führt zu den höchsten Remissionsraten und zu einer Erhöhung der R0-Resektionen.
- Der endgültige Stellenwert ist jedoch noch in Studien zu klären.

➤ **Definitive Radiochemotherapie**

- Die simultane Radiochemotherapie stellt die wirksamste Therapieform dar.
- Die Dosisescalation durch Verzicht auf eine elektive Lymphknotenbestrahlung, Einführung der PET-gestützten Bestrahlungsplanung sowie atemgetriggerten Bestrahlung ist erfolgsversprechend.
- Noch offen: Verbesserung der Ergebnisse durch eine konsolidierende Chemotherapie.

➤ **Stereotaktische Radiotherapie**

stellt in frühen Stadien des NSCLC eine Alternative zur Operation dar.



Stellenwert der Strahlentherapie im multimodalen Therapiekonzept



**Vielen Dank
für Ihre Aufmerksamkeit**

