

Bei Patienten mit NSCLC im Stadium IIIA-N2

Individualisierte multimodale Therapie

Die Grundpfeiler der Behandlung von Patienten mit lokoregionär fortgeschrittenen nichtkleinzelligen Bronchialkarzinomen (NSCLC) sind die Chirurgie, die Radiotherapie und die Chemotherapie. Im Fall einer kurativen Therapieintention werden die Patienten in der Regel mit einem multimodalen Therapiekonzept bestehend aus mindestens zwei Therapieformen behandelt.



PD Dr. med. Oliver Riesterer
Zürich



La base du traitement des patients atteints de carcinome bronchique non microcellulaire loco-régional (NSCLC) avancé sont la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie. Dans le cas d'une thérapie curative, les patients sont généralement traités avec un concept de thérapie multimodale comprenant au moins deux formes de thérapie.

Während in den UICC Stadien I und II die Chirurgie mit oder ohne Chemotherapie als primäre Therapieoption gilt und im UICC Stadium IIIB die definitive Radiochemotherapie oder palliative Chemotherapie, ist die Datenlage im Stadium IIIA, und insbesondere im Stadium IIIA-N2 am wenigsten klar. Deshalb werden im Folgenden die multimodalen Therapieoptionen im Stadium IIIA-N2 aus der Sicht des Radio-Onkologen diskutiert.

Gemäss Auswertung von über 67000 Patienten aus verschiedenen Krebsregistern durch die International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) für die Erstellung der siebten Version des TNM Systems haben Patienten im klinischen Stadium cN2 (beinhaltet operierte und nicht-operierte Patienten) eine mediane Lebenserwartung von 11–22 Monaten mit erheblichen Unterschieden

zwischen einzelnen Registern und geographischen Regionen (1). Demgegenüber haben operierte Patienten im pathologischen Stadium pN2 eine mediane Lebenserwartung von 16,4–24 Monaten (2). Der Unterschied in der Lebenserwartung zwischen Gesamtpopulation und operierten Patienten ist durch einen Selektionsbias erklärt, da in der Regel nur die „guten“ cN2 operiert werden und zum Bsp. in pathologischen Serien auch das mikroskopische Stadium N2 enthalten ist. Zur Klärung der Frage, ob Patienten im Stadium IIIA-N2 mit einer primären Radiochemotherapie oder einer multimodalen Behandlung unter Einschluss der Chirurgie behandelt werden sollten, wurden kürzlich 2 randomisierte Studien durchgeführt. Die Radiation Therapy Oncology Group (RTOG)/Intergroup Studie (3) und die European Organization for Treatment and Research in Cancer (EORTC) Studie (4) zeigten beide bei Patienten mit NSCLC im Stadium IIIA-N2 keinen signifikanten Unterschied für den primären Endpunkt Gesamtüberleben zwischen primärer Radiochemotherapie versus einer Kombination aus neoadjuvanter Behandlung (Induktions-Chemotherapie oder -Radiochemotherapie) gefolgt von der Chirurgie (Tabelle 1). Das unterschiedliche mediane Überleben in beiden Studien erklärt sich dadurch, dass in der EORT Studie primär inoperable und in der RTOG Studie operable Patienten

TAB. 1 Randomisierte Studien bei Patienten im Stadium IIIA-N2, die definitive Radiochemotherapie versus eine multimodale Behandlung unter Einschluss der Chirurgie vergleichen

	EORTC 08941 (4)		RTOG/Intergroup 0139 (3)	
	Induktions-Chemotherapie + Chirurgie	Induktions-Chemotherapie + Radiotherapie	Induktions-Radiochemotherapie + Chirurgie	Radiochemotherapie
Anzahl Patienten mit N2	167	166	202	194
Chemotherapie	Platinium basiert	Platinium basiert	Cisplatin-Etoposid	Cisplatin-Etoposid
RT Dosis	–	60 Gy	45 Gy	61 Gy
Anteil PE/(Bi)-LE /Expl T (%)	47/38/14	–	27/49/4	–
RO Resektion (%)	50	–	71	–
Mortalität der Behandlung	4	<1	8	2
Medianes PFS (Monate)	9.0	1.3	12.8	10.5
Lokoregionäres Rezidiv (%)	32	55	10	22
Medianes Überleben (Monate) (95% CI)	16.4 (13.3–19.0)	17.5 (15.8–23.2)	23	22.2

PE: Pneumonektomie; LE: Lobektomie; Expl T: Explorative Thorakotomie; PFS: Progressionsfreies Überleben

TAB. 2 Subklassifikation des Stadiums IIIA-N2 gemäss Robinson (5)		
Subklassifikation N2	Beschreibung	¹ Therapieempfehlung
IIIA1	N2 bei der postop. histologischen Aufarbeitung der resezierten LK	Chirurgie + Chemotherapie
IIIA2	Intraoperative Feststellung des Befalls eines LK Levels	Chirurgie + Chemotherapie ± PORT
IIIA3	Präoperativ N2, festgestellt durch Mediastinoskopie, FNP und/oder PET	Ein LK-Level: Chirurgie + Chemotherapie ± PORT Multilevel N2: Primäre Radiochemotherapie oder Chirurgie + Chemotherapie ± PORT
IIIA4	Bulky N2 (mediastinale LK >2cm im kleinsten dm) und/oder multilevel N2	Primäre Radiochemotherapie

eingeschlossen wurden. Puristisch gesehen bzw. aus dem Blickwinkel der evidenzbasierten Medizin betrachtet, ist die Frage der primären Therapieoption also nach wie vor ungeklärt und im Zweifelsfall ist die weniger „toxische“ oder belastende Therapie zu wählen. Ein berechtigter Kritikpunkt bei beiden Studien ist jedoch, dass sie die Heterogenität des Stadium N2 zu wenig berücksichtigen. Dieser Heterogenität mit prognostischer Relevanz wird deshalb in der Subklassifikation des Stadiums N2 nach Robinson [5], die in allen aktuellen Konsensus-Richtlinien berücksichtigt wird, Rechnung getragen (Tabelle 2).

Radiochemotherapie versus Operation in den Stadien IIIA-1 bis IIIA-4

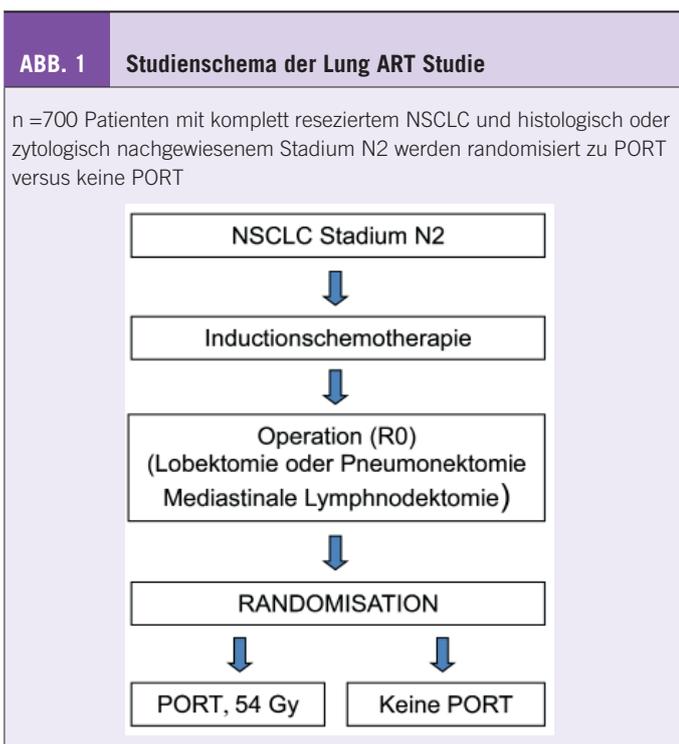
Die prognostische Relevanz der N2 Subklassifikation wurde in einer retrospektiven französischen Studie aufgezeigt. In dieser Studie, die 702 Patienten im Stadium IIIA-N2, die in 6 Zentren operiert wurden, einschloss, hatten Patienten mit minimalem N2 (in der präoperativen Bildgebung nicht detektiert) und Befall von nur einem Lymphknotenlevel ein 5 Jahres-Überleben von 34% im Vergleich zu nur 3% bei klinischem N2 (im CT sichtbar und mediastinos-

kopisch bestätigt) und multilevel N2 (6). Die Herausforderung für das Tumorboard angesichts der umstrittenen Datenlage im Stadium N2 ist, diejenigen Patienten für eine multimodale Behandlung unter Einschluss der Chirurgie zu selektionieren, die eine längere Lebenserwartung haben und deshalb von einem intensivierten lokalen Vorgehen profitieren. Entscheidungshilfen bieten hier die aktuellen Konsensus-Richtlinien. So empfehlen die American Chest Cancer Physician (ACCP) (5) und die National Cancer Center Network guidelines (Version 2.2013, www.nccn.com) im Stadium IIIA 3 ausserhalb von Studien die primäre Radiochemotherapie als erste Option. Die Leitlinien der British Thoracic Society/Society of Cardio-Thoracic Surgery (7) empfehlen im Falle von nur einem befallenen Lymphknotenlevel die Chirurgie und bei mehreren befallenen Levels (Multilevel N2) die primäre Radiochemotherapie. Die deutschen S3 Leitlinien (8) sowie die ESMO guidelines (9) legen sich im Stadium III-A3 nicht fest. Einig sind sich die Verfasser der Richtlinien darin, dass im Stadium IIIA-4 eine primäre Radiochemotherapie empfohlen werden sollte.

Für die Tumorboard Situation bedeutet dies, dass insbesondere im Stadium IIIA-3 mit Befall mehrerer Lymphknotenlevel individualisierte Therapieempfehlungen notwendig sind. Diese individualisierten Empfehlungen stützen sich neben der Tumorausdehnung auf die klinische Beurteilung, die Expertise und Erfahrung der Experten, sowie auf den Patientenwunsch. Eine Selbstverständlichkeit muss heutzutage sein, dass der Patient in den Therapieentscheid einbezogen wird, und über die verschiedenen Optionen vom jeweiligen Spezialisten, am besten in interdisziplinären Sprechstunden, in denen alle anwesend sind, aufgeklärt wird.

Primäre Radiochemotherapie

Eine kürzlich publizierte Meta-Analyse von 6 randomisierten Studien mit insgesamt 1200 Patienten untersuchte den Vorteil der konkomittierenden versus sequentiellen Radiochemotherapie (10). Demnach verbessert das konkomittierende Vorgehen das 3-Jahres Überleben um 5.7% (von 18.1% zu 23.1%) und das 5-Jahres-Überleben um 4.5% (von 10.6% auf 15.1%, (HR 0.84 (0.74–0.94)). Die 3-Jahres lokoregionäre Rezidivrate wird um 6%, von 34.1% auf 28.1% gesenkt. Die konkomittierende Radiochemotherapie erhöht die Rate an akuter Grad 3–4 Ösophagitis von 4% auf 18% mit einem relativen Risiko von 4.9 (95% CI, 3.1 bis 7.8; P < 0.001), nicht jedoch das Risiko für akute pulmonale Toxizität (10) oder Spätkomplikationen (11). Es ist also, wann immer klinisch sinnvoll möglich, der konkomittierenden Radiochemotherapie gegenüber dem sequentiellen Vorgehen der Vorzug zu geben. Bei einer Erkrankung mit



grossen Tumolvolumen kann im Einzelfall auch mit einer Induktionschemotherapie begonnen werden und bei gutem Ansprechen eine kurative bzw. bei fehlendem Ansprechen eine palliative Radiotherapie angeschlossen werden. In kurativer Intention sollte die Radiotherapie mit einer Dosis von 60–66 Gy erfolgen in Kombination mit einer Zweierkombination einer Cisplatin-basierten Chemotherapie.

Postoperative Radiochemotherapie (PORT)

Die Frage, ob Patienten im Stadium pN2 von einer postoperativen mediastinalen Radiotherapie (PORT) profitieren, ist nach wie vor ungeklärt. Für eine PORT spricht intuitiv die hohe lokoregionäre Rezidivrate nach alleiniger chirurgischer Behandlung. In einer Phase II Studie der SAKK wurden 90 Patienten im Stadium IIIA-pN2 (mediastinoskopisch bestätigt) mit Induktionschemotherapie bestehend aus Cisplatin/Docetaxel gefolgt von einer Operation ohne PORT behandelt. Die 5-Jahres lokale Rezidivrate betrug 60% (12). Der Grund, warum einige ältere randomisierte Studien keinen Überlebensvorteil durch eine PORT gezeigt haben, ist wohl in der veralteten damaligen Bestrahlungstechnik zu sehen, wobei insbesondere Lunge und Herz stark exponiert waren. Diese Hypothese ergibt sich u.a. aus der PORT Metaanalyse, in der Patienten im Stadium NO-1 nach PORT ein reduziertes Gesamtüberleben aufwiesen im Gegensatz zu einem verbesserten Überleben im Stadium N2 (13). Bei Anwendung moderner hochkonformaler Bestrahlungstechnik sollte das Risiko für pulmonale und kardiale Komplikationen heutzutage relevant geringer sein. Der potentielle Nutzen durch eine PORT im Stadium N2 wurde kürzlich durch eine Subgruppenanalyse der Adjuvant Navelbine International Trialist Association (ANITA) Studie, in der die Durchführung einer PORT nach Operation und adjuvanter Chemotherapie erlaubt aber nicht vorgeschrieben war, unterstrichen (14). Dabei verbesserte die PORT bei insgesamt n = 224 Patienten das mediane Überleben von 12 auf 24 Monate. Auf Ebene der EORTC wird zu dieser Frage aktuell eine randomisierte Studie (Lung Art) durchgeführt, in die Patienten mit zum Zeitpunkt der Chirurgie nachgewiesenem Stadium IIIA-N2 eingeschlossen werden (Abb. 1). Lung Art wird im Jahr 2013 in einigen EORTC Zentren der Schweiz anlaufen (Genf, Bellinzona, Zürich) und eine Teilnahme auf SAKK-Ebene ist in Evaluation. Bis zum Vorliegen solider Daten wird die PORT am Unispital Zürich bei histologischen Hochrisikofaktoren wie zum Bsp. postoperativ multilevel N2 oder extrakapsulärem Befall empfohlen. Die PORT wird intensitätsmoduliert mit einer Dosis von 54–60 Gy durchgeführt.

Präoperative Radiochemotherapie

Die Rate an pathologischem downstaging und das Tumorausprechen sind höher mit neoadjuvanter Radiochemotherapie im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie (4,15). In der deutschen Studie von Thomas et al. wurden 558 Patienten im Stadium IIIA oder IIIB randomisiert zu Induktionschemotherapie gefolgt von Radiochemotherapie und Operation oder alleiniger Induktionschemotherapie, Operation und anschliessender PORT (15). Die Induktions-Radiochemotherapie verbesserte das mediastinale Downstaging von 29% auf 46% ($p=0.02$); und die pathologische Responderate von 20% auf 60% ($p<0.0001$). Eine komplette Resektion konnte bei 75% vs 60% erreicht werden. Patienten mit kompletter Resektion hatten ein signifikant verbessertes Überleben im

Vergleich zu Patienten mit inkompletter Resektion ($p<0.0001$). Aufgrund des Einschlusses fortgeschrittener N2 Stadien und des Stadiums IIIB war auch in dieser Studie kein Unterschied im Gesamtüberleben festzustellen. Die Kombination von präoperativer Radiochemotherapie mit Pneumonektomie ist wahrscheinlich mit erhöhter Mortalität assoziiert. In der Studie von Thomas et al. betrug die Mortalität nach RCT und PE 14% im Vergleich zu 6% nach alleiniger Chemotherapie. Auch in der RTOG/Intergroup Studie war die Mortalität nach RCT gefolgt von PE signifikant erhöht. Im Gegensatz dazu erhöht die Radiochemotherapie nicht die Mortalität der Lobektomie (3). Der Stellenwert der präoperativen RCT versus alleiniger Induktionschemotherapie bei Patienten im Stadium IIIA-N2 wird in der kürzlich für die Patientenrekrutierung geschlossenen randomisierten SAKK Studie 16/00 untersucht. Die Resultate dieser Studie werden erwartet

PD Dr. med. Oliver Riesterer

Radio-Onkologie FMH
Klinik und Poliklinik für Radio-Onkologie
Universitätsspital Zürich, 8091 Zürich
oliver.riesterer@usz.ch

✚ Literatur

am Online-Beitrag unter: www.medinfo-verlag.ch

Take-Home Message

- ◆ Primäre Therapieoptionen im Stadium IIIA-N2 sind die Radiochemotherapie oder eine multimodale Behandlung unter Einschluss der Chirurgie
- ◆ Im Stadium cN2 (IIIA-3 nach Robinson) müssen individualisierte Therapieentscheide getroffen werden.
- ◆ Bei hohem Risiko für ein lokoregionäres Rezidiv (multilevel pN2, ECE) kann eine PORT empfohlen werden
- ◆ Der Stellenwert der präoperativen Radiochemotherapie wird aktuell in klinischen Studien untersucht und ausserhalb von Studien in der Regel nicht empfohlen

Message à retenir

- ◆ Les options primaires de traitement au stade IIIA-N2 sont les radiochimiothérapie ou un traitement multimodal incluant la chirurgie
- ◆ Au stade CN2 (IIIA-3 après Robinson) des décisions de traitement individualisées sont faites
- ◆ Au risque élevé de récurrence locorégionale (multi pN2, ECE) un PORT peut être recommandé
- ◆ La valeur de la radiochimiothérapie préopératoire est actuellement étudiée dans des essais cliniques et n'est généralement pas recommandée en dehors des études

Literatur:

1. Groome PA, Bolejack V, Crowley JJ, Kennedy C, Krasnik M, Sobin LH, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: validation of the proposals for revision of the T, N, and M descriptors and consequent stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol*. 2007 Aug;2(8):694-705.
2. van Meerbeeck JP, Surmont VF. Stage IIIA-N2 NSCLC: a review of its treatment approaches and future developments. *Lung Cancer*. 2009 Sep;65(3):257-67.
3. Albain KS, Swann RS, Rusch VW, Turrisi AT, 3rd, Shepherd FA, Smith C, 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 Aug 1;374(9687):379-86.
4. van Meerbeeck JP, Kramer GW, Van Schil PE, LeGrand C, Smit EF, Schramel F, et al. Randomized controlled trial of resection versus radiotherapy after induction chemotherapy in stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2007 Mar 21;99(6):442-50.
5. Robinson LA, Ruckdeschel JC, Wagner H, Jr., Stevens CW. Treatment of non-small cell lung cancer-stage IIIA: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*. 2007 Sep;132(3 Suppl):243S-65S.
6. Andre F, Grunenwald D, Pignon JP, Dujon A, Pujol JL, Brichon PY, et al. Survival of patients with resected N2 non-small-cell lung cancer: evidence for a subclassification and implications. *J Clin Oncol*. 2000 Aug;18(16):2981-9.
7. Lim E, Baldwin D, Beckles M, Duffy J, Entwisle J, Faivre-Finn C, et al. Guidelines on the radical management of patients with lung cancer. *Thorax*. 2010 Oct;65 Suppl 3:iii1-27.
8. Goeckenjan G, Sitter H, Thomas M, Branscheid D, Flentje M, Griensinger F, et al. Prevention, diagnosis, therapy, and follow-up of lung cancer: interdisciplinary guideline of the German Respiratory Society and the German Cancer Society. *Pneumologie*. 2011 Jan;65(1):39-59.
9. Crino L, Weder W, van Meerbeeck J, Felip E. Early stage and locally advanced (non-metastatic) non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2010 May;21 Suppl 5:v103-15.
10. Auperin A, Le Pechoux C, Rolland E, Curran WJ, Furuse K, Fournel P, et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2010 May 1;28(13):2181-90.
11. Curran WJ, Jr., Paulus R, Langer CJ, Komaki R, Lee JS, Hauser S, et al. Sequential vs. concurrent chemoradiation for stage III non-small cell lung cancer: randomized phase III trial RTOG 9410. *J Natl Cancer Inst*. 2011 Oct 5;103(19):1452-60.
12. Betticher DC, Hsu Schmitz SF, Totsch M, Hansen E, Joss C, von Briel C, et al. Prognostic factors affecting long-term outcomes in patients with resected stage IIIA pN2 non-small-cell lung cancer: 5-year follow-up of a phase II study. *Br J Cancer*. 2006 Apr 24;94(8):1099-106.
13. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. PORT Meta-analysis Trialists Group. *Lancet*. 1998 Jul 25;352(9124):257-63.
14. Douillard JY, Rosell R, De Lena M, Riggi M, Hurteloup P, Mahe MA. Impact of postoperative radiation therapy on survival in patients with complete resection and stage I, II, or IIIA non-small-cell lung cancer treated with adjuvant chemotherapy: the adjuvant Navelbine International Trialist Association (ANITA) Randomized Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008 Nov 1;72(3):695-701.
15. Thomas M, Rube C, Hoffknecht P, Macha HN, Freitag L, Linder A, 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 Jul;9(7):636-48.