

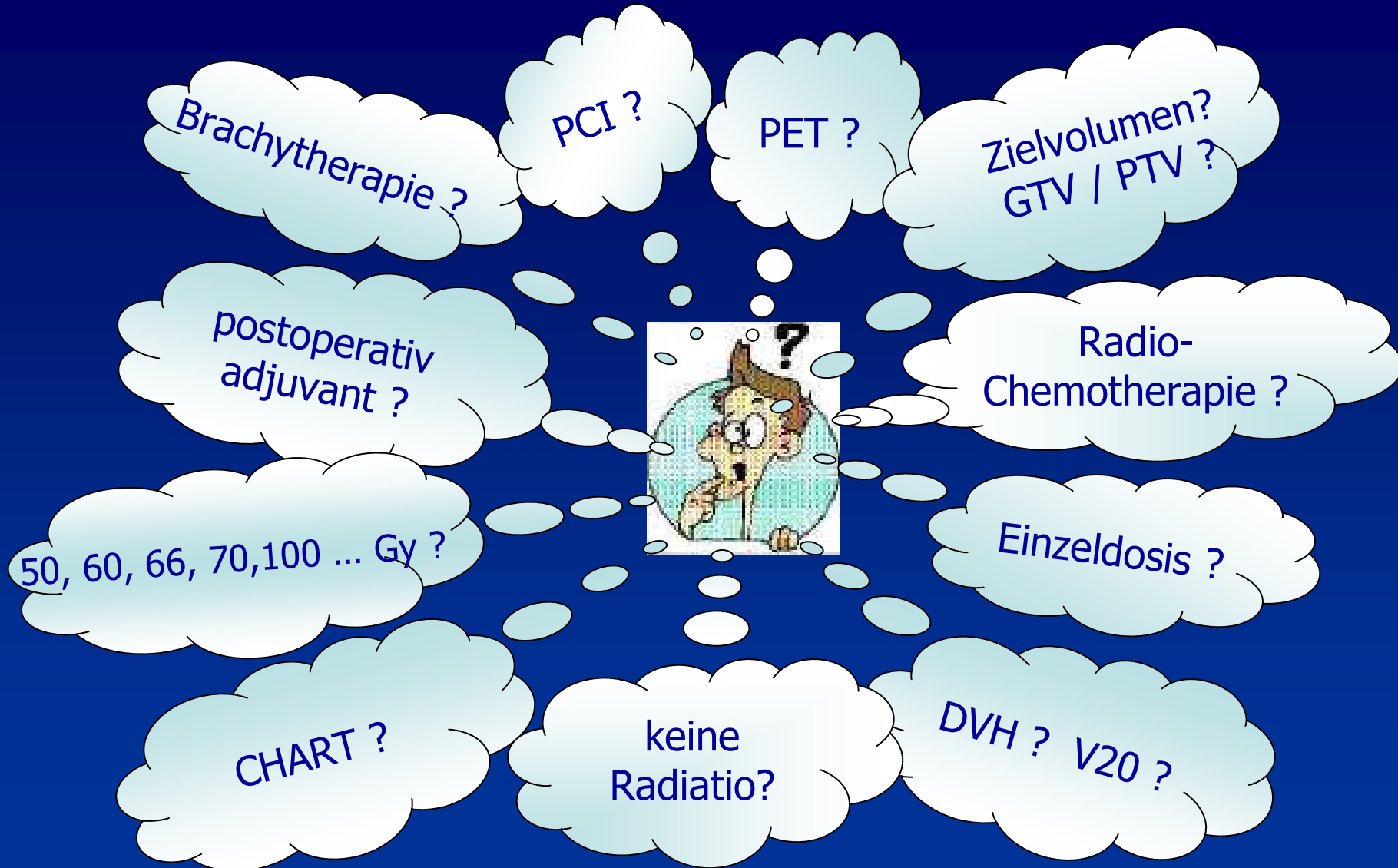
Stellenwert der Radiatio in der Therapie des Bronchuskarzinoms

Ch. Stanek

Institut für Radioonkologie, Wilhelminenspital



Bronchuskarzinom und Strahlentherapie



SCLC

Übersicht

- aggressiver Krankheitsverlauf
- frühzeitige Metastasierung (> 2/3 ED)
- sehr hohe Rezidivraten (auch bei Therapie-Respondern)
- Median Survival < 1a
- 5y Survival < 5%

SCLC

Limited Disease - Extensive Disease

- selbst „Limited Disease“ ist extrem heterogen
- genaue Stadien-Einteilung schwierig → **TNM !**
- unterschiedliche Chemotherapie-Regime → **Cis/Eto**
- unterschiedliche Beurteilung der TU-remissionen
- Studien schwer vergleichbar

SCLC

Limited Disease

Lokalrezidivrate nach Radiatio von 70-80% → 30-40% gesenkt

- *Pignon, NEJM, 1992*

Meta-Analyse (12 Phase -III Studien, 1862 Pat.)

Design: Chemoth. vs. Chemoth. + Radioth.

CT alone: 8,9% ± 0,9%

CT + RT: 14,3% ± 1,1%

→ **3y OS um 5,4% erhöht** (Level I Evidence)

SCLC

Limited Disease

- *Pijls-Johannesma et al, Cochrane Database, 2007*
- *De Ruysscher et al, Ann Oncol. 2006*

– RT innerhalb von 30d nach Beginn der CHT
→ **5y OS 13,8% vs. 20,2%**

– RT innerhalb von 30d nach Beginn der CHT + OTT_(RT)<30d
→ **5yOS 14,4% vs. 23,0%**

→ **Oesophagitis, Leukopenie**

SCLC

Limited Disease

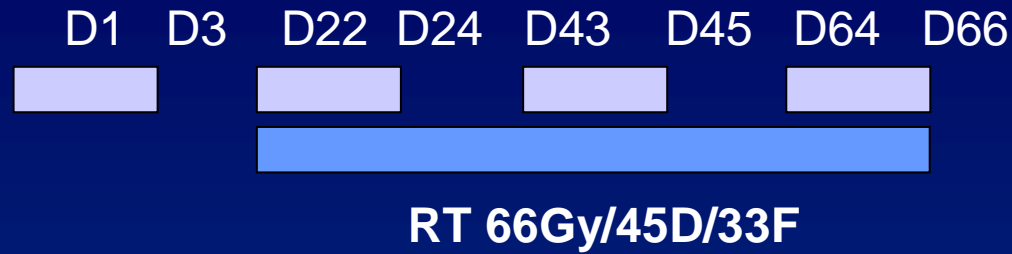
CONVERT – Study (ab 4 / 2008, ~4a)

- **Concurrent ONce-daily VERSus twice-daily RadioTherapy**

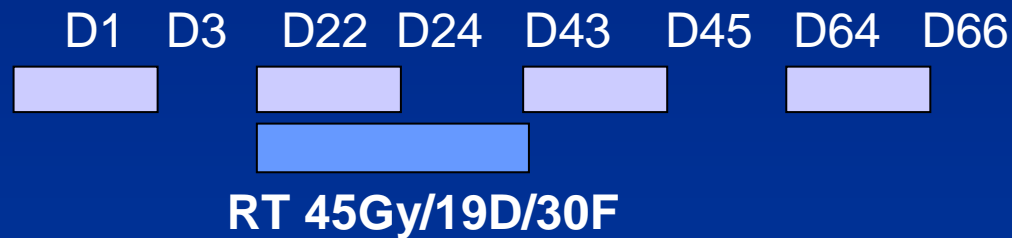
- **Control Arm:** Four to six cycles of Cisplatin 25 mg/m² iv D1-3 or 75 mg/m² D1 Etoposide 100 mg/m² iv D1-3.
- **45Gy in 30 twice-daily fractions over 3 weeks**
- **Experimental Arm:** Four to six cycles of Cisplatin 25 mg/m² iv D1-3 or 75 mg/m² D1 Etoposide 100 mg/m² iv D1-3.
- **66Gy in 33 daily fractions over 6.5 weeks**

SCLC

Once daily Thoracic Irradiation



Twice daily Thoracic Irradiation



Limited Stage
Small Cell Lung Cancer

Registration - Randomisation

Restage

SD, PR, CR

↓
PCI

If < SD

↓
No PCI

Chemotherapy
Radiotherapy

CONVERT STUDY

SCLC

Extensive Disease

- disseminiertes (metastasiertes) Krankheitsstadium
- RT hauptsächlich symptomorientiert (Palliation)
- Chemotherapie oft alleinige Therapieform

→ hohe loko-regionäre Rezidivrate !

SCLC

Extensive Disease

- *Jeremic, JCO, 1999*
 - ausgewählte Subgruppen (CR at distant level)
 - Verbesserung des OS durch erhöhte LC

→ Long -Term DMFS nach Radiatio > 15%

Geringe Toxizität, geeignete Pat.population, Studien!

SCLC

PCI

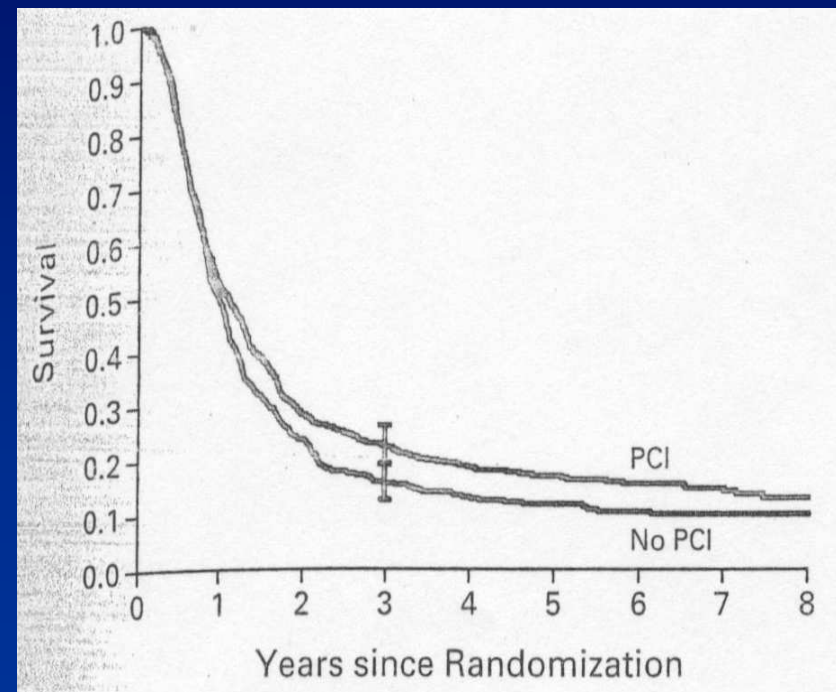
- *Auperin, N.Engl.J.Med., 341, 1999*

Metaanalyse, 987 Pat.

OS 3y 15,3% vs. 20,7%
($p < 0,01$)

Effekt dosisabhängig
($p < 0,02$)

frühzeitige Radiatio
($p < 0,01$)



SCLC

PCI in ED?

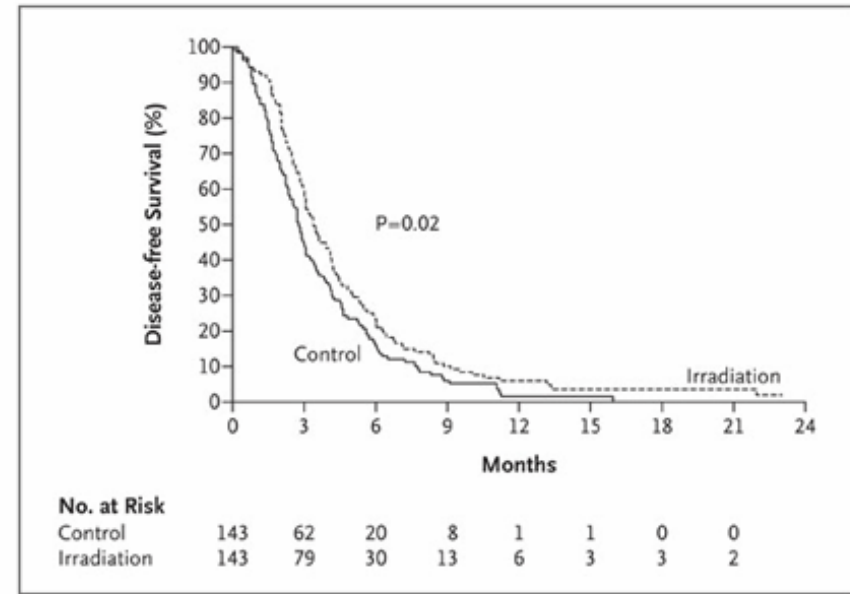
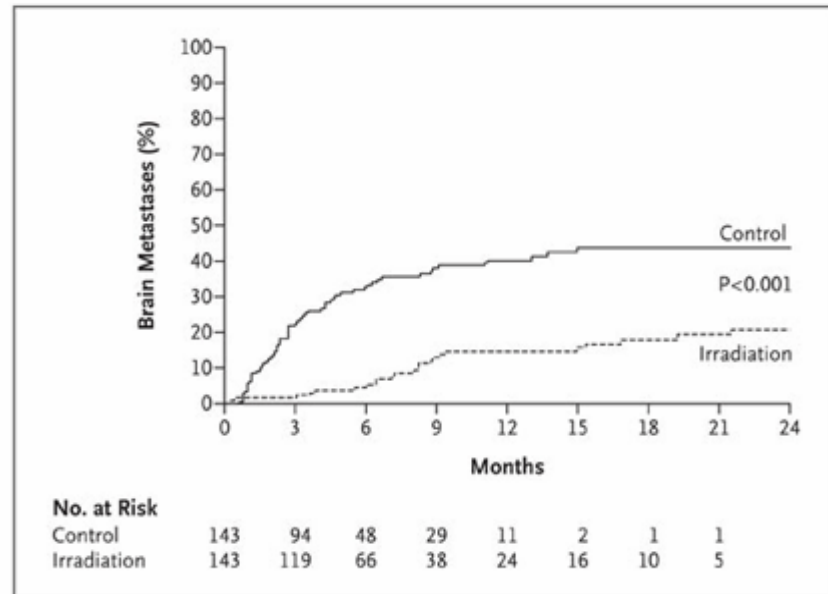
- Studien hauptsächlich nach CR bei LD
- ED-SCLC bei 2/3 aller Patienten
- höhere Inzidenz von Hirnmetastasen in ED
- starke Beeinträchtigung des psychischen und physischen AZ
- relativ schlechtes Ansprechen symptomatischer Metastasen

→EORTC Trial 22993-08993

Randomized trial on the use of prophylactic cranial irradiation in patients with
ED-SCLC

SCLC

PCI



SCLC

PCI in ED

**Signifikante Reduktion symptomatischer Hirnmetastasen
sowie Verlängerung des PFS und des OS !** (Slotman, NEJM,2007
JCO, 2008)

	HR	p-value
Symptomatic brain metastasis	0,27	<0,001
Progression free survival	0,76	<0,02
Overall survival	0,68	<0,03

gute Verträglichkeit der RT, nur minimaler Einfluss auf QoL

SCLC

Zusammenfassung

- frühzeitiger simultaner Einsatz der Radiatio
- ACO - Schema simultan nicht möglich
- Cis-Platin basierte Chemotherapie \pm Etoposid
- frühzeitige PCI bei TU-ansprechen - auch bei ED
- ev. Hyperfraktionierung (b.i.d., 5x Wo)

SCLC

Zusammenfassung - Meilensteine

- 1970er Chemotherapie
- 1980er Thoraxbestrahlung bei LD
→ 5% 3yOS
- 1990er PCI bei CR (meist LD)
→ 5% 3yOS
- 2007 PCI nach TU-response bei ED
→ 14% 1yOS

NSCLC

Therapieoptionen

- Chirurgie
- Chemotherapie
- Radiotherapie
- Kombinierte Radio-Chemotherapie
- Targeted Therapy

→ **Individualisierte Therapien**

Stadieneinteilung – NSCLC

<u>Stadium</u>	<u>T</u>	<u>N</u>	<u>M</u>
IA / IB	T1 / T2a	N0	M0
IIA	T2b	N1	M0
	T1/T2a	N1	M0
IIB	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T1 / T2	N2	M0
	T3	N1 / N2	M0
	T4	N0 / N1	M0
IIIB	T4	N2	M0
	jedes T	N3	M0
IV	jedes T	jedes N	M1



NSCLC I/II

- Stadium I/II (T1-2 N0-1 und T3 N0)
- Domäne der Chirurgie
- adjuvante Chemotherapie (ASCO 2004)
- adjuvante Radiatio nicht indiziert (bei R0)
- primäre Radiatio nur bei OP-KI

NSCLC I/II

primäre Radiotherapie

Selbst im Stad. I 2y OS nur 6 – 45%

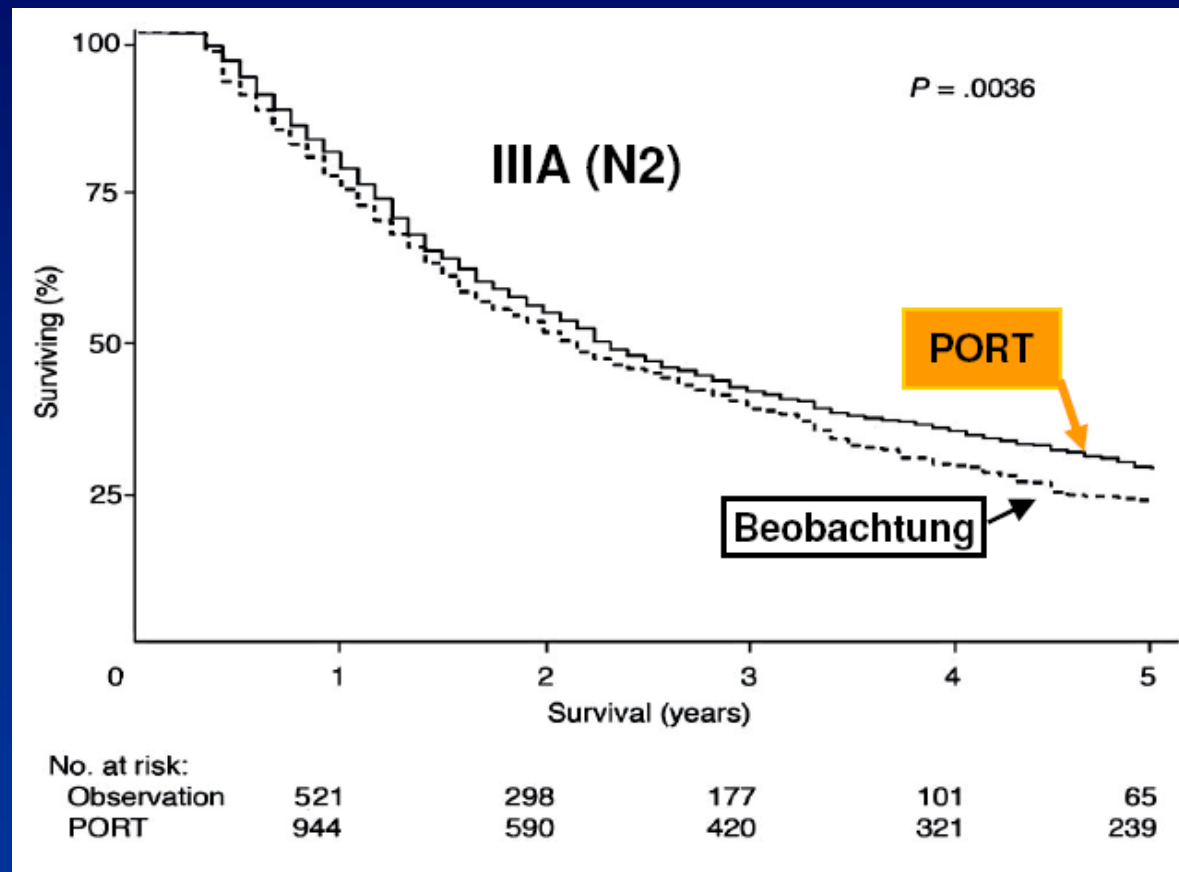
- Verbesserung der ZV-Definition
- Dosisescalation
- stereotaktische Bestrahlungstechniken
- Fraktionierung / CHART / CHARTWEL
- Verzicht auf Bestrahlung elektiver LNN

NSCLC IIIA/B

- Stadium IIIA/B (**T1aN2** über **T3N1** bis **T4N3**)
- sehr heterogene Gruppe
- multimodale Therapiekonzepte (neoadj./adj. RT/CHT)
- Stellung der Chirurgie unklar im Stadium IIIA
- Verbesserung der 5-Jahres-Überlebensrate von 5% auf 20% (in den letzten 30a)

PORT (postoperative Radiotherapy)

PORT-SEER-Database, JCO 2006



5y OS

20% vs 27%

PORT (postoperative Radiotherapy)

PORT-SEER-Database, JCO 2006

Indikation für PORT

- **R+** (evtl. R0 < 5mm)
- **pN2** (optimale RT-CHT-Sequenz noch offen)
- pN1 evtl. bei Risikofaktoren (L1, Bulky-N1, Multi-N1, cN2?)

CAVE: hohe Dosis in großem Volumen

NSCLC

präoperative Strahlentherapie

- Reduktion der vitalen TU-Anteile
- Reduktion intraop. TU-Zelldissemination
- Überführung in ein resektables Stadium
- 45 – 50 Gy konv.
- Kombination mit CHT

Erhöhte LC nur bei Pancoast-Tumoren

3y OS 50% vs. 28%

5y OS 30% vs. 16%

NSCLC

Radio-Chemotherapie

- *Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group, B.M.J., 311, 1995*

Meta-Analyse aus 52 Studien, Heterogenität

→ signifikanter Survival-Benefit wenn kombiniert mit Cisplatin

NSCLC

Radio-Chemotherapie

- **Sequentiell**
 - Höhere Dosierung der CHT
 - Frühere Eradikation von Mikrometastasen
 - Verkleinerung des ZV für die Radiotherapie
- **Simultan**
 - Intensivierte Lokaltherapie
 - ev. radiosensibilisierende Wirkung
 - Geringere zytotoxische Wirkung (Red.d.CHT-Dosis, OTT↑)
 - wöchentl. vs. tägl. Gabe *Rakovitch, IJROBP, 58, 2004*

NSCLC

Radio-Chemotherapie

	n	med. Überleben (Monate)		p
		sequentiell	simultan	
Furuse (1999)	314	13.3	16.6	0.04
Curran (2003)	611	14.6	17	0.046
Zatloukal (2004)	102	12.9	16.6	0.02
Fournel (2005)	205	14.5	16.3	n.s.

Metaanalyse:

durch simultane CHT verlängertes Überleben - erhöhte Akuttoxizität

3y OS 18% vs. 24% (p=0.0066)
Ösophagitis (III / IV) 4% vs. 18% (p<0.0001)

Rolland, IJROBP, 2007

NSCLC

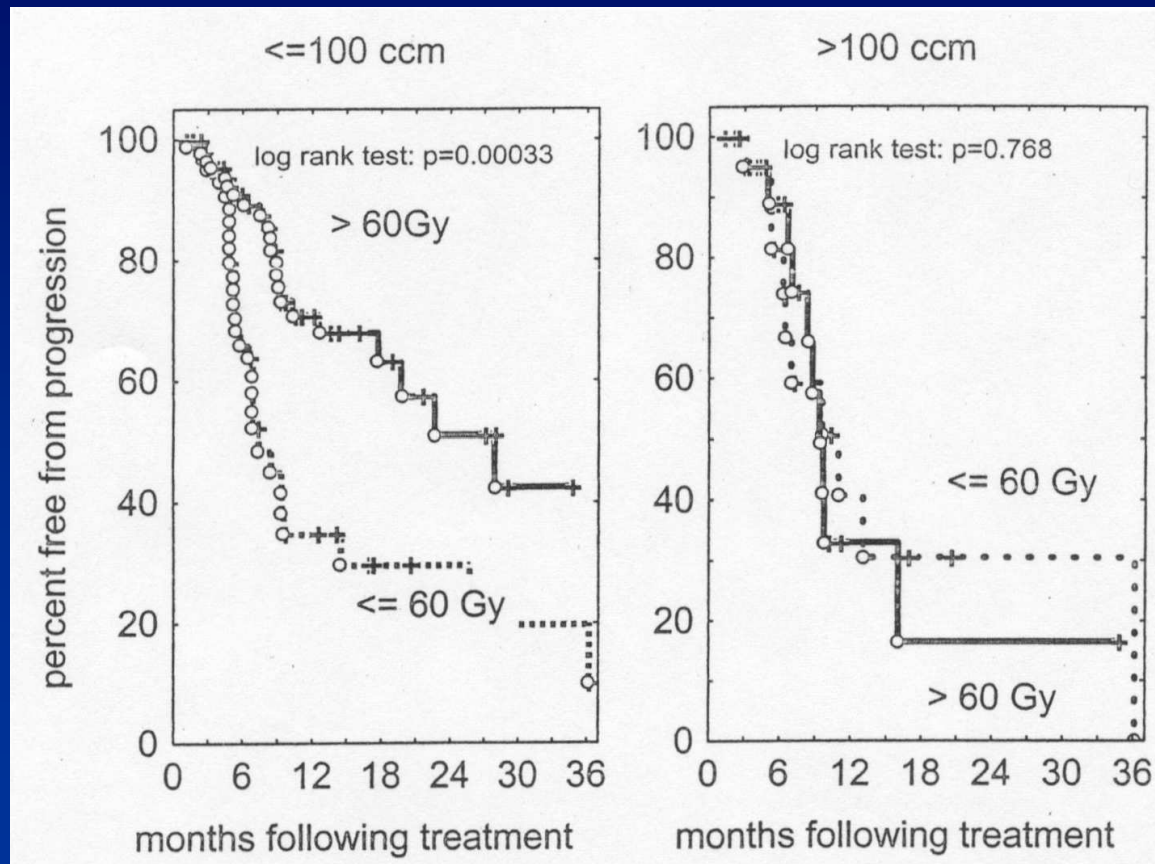
Offene Fragen

Bestrahlungs - Dosis?

Bestrahlungs - Volumen?

Tumorvolumen und Dosis

- *Willner, IJROBP, 52, 2002*
135 Pat., - 192 Tu



Dosiseskalation ?

- 70 Gy sind verträglich und sicher
(Hazuka,1993, Sibley 1995; Armstrong 1997)
- **RTOG 9311** *(Bradley,2005)*
- V20 < 25%: max. tol. Dosis 83,8 Gy
- V20 25 – 30%: max. tol. Dosis 77,4 Gy
- Keine ENI
- Lokale 2 Jahreskontrolle: 50 – 78%
- Mittleres Gesamtüberleben: 12 – 16 Monate

Dosiseskalation ?

RTOG 0617 (Bradley, ASTRO 10/2011)

- RTCHT (Stadium IIIA/B)

60Gy vs. 74Gy (2Gy/d)

Paclitaxel/Carboplatin_(wö) +/- Cetuximab_(wö)

OS 21,7 vs. 20,7 mo (p=0,02)

- Prospektiv randomisiert
- 3D-konformal, IMRT
- NW ident
- MVA assoziiert mit OS
60Gy
nicht PE-Karzinome
kleine Tumorumina

Stereotaktische Bestrahlung

Dosis < 100Gy

Table 3 Outcome of stereotactic body radiation therapy in patient with early stages non-small cell lung cancer receiving a biologic equivalent dose (BED10) of less than 100 Gy

Study	Patient no.	Age (median)	Tumor size	BED10 (Gy)	Local control	Regional control	Distant metastases	Survival	DSS	ID	Compl.
Fritz et al. ³⁶	40	74	<10 cm	81.6	81%	100%	37%	53% (3-year)	57%	15%	5%
Hof et al. ⁴⁹	42	72	18.5 cc 3.2 cm	60–120	67.9%	NS	31%	37% (3-year)	49%	NS	0%
Zimmermann et al. ⁵⁰	30	NS	NS	59–84	87%	93%	10%	75% (2-year)	72%	0%	7%
Aoki et al. ³⁸	11	72.9	11.8 cc 2.8 cm	86.4	91%	100%	0%	90% (2-year)	90%	0%	0%
Baumann et al. ⁵¹	138	74	3.7 cm	75–105	88%	94%	25%	52% (3-year)	66%	39%	10%
Casamassima et al. ⁵²	58	69	NS	98	73%	NS	NS	51% (2-year)	51%	0%	0%
Onimaru et al. ⁵³	41	76	2.7 cm	80–105	57%	NS	NS	47% (3-year)	53%	NS	5%
Beitler et al. ⁵⁴	75	71	106 cc 5.8 cm	72	NS	NS	NS	24% (5-year)	NS	16%	3%
Guckenberger et al. ⁵⁵	38	68	51 cc 4.6 cm	39–79	89%	NS	NS	NS	NS	NS	10%
Scorsetti et al. ⁵⁶	43	75	3 cm	57	NS	NS	4.6%	53% (2-year)	NS	14%	0%

Gy: Gray; DSS: disease specific survival; ID: intercurrent death; NS: non specified; Comp: complications.

Stereotaktische Bestrahlung

Dosis > 100Gy

Table 4 Outcome of stereotactic body radiation therapy in patients with early stage non-small cell lung cancer receiving a biologic equivalent dose (BED10) of 100 Gy or more

Study	Patient no.	Age (median)	Tumor size	BED10 (Gy)	Local control	Regional control	Distant metastases	Survival	DSS	ID	Compl
Lagerwaard et al. ³⁴	206	73	<6 cm	105–180	97%	92%	15%	64% (2-year)	68%	NS	7.5%
Koto et al. ³⁵	31	77	2.5 cm	112	75%	95%	15%	71% (3-year)	83%	12.5%	2.5%
Onishi et al. ³⁷	257	74	2.8 cm	57–180	86%	88.7%	19.8%	42% (5-year)	76%	10–36%	8.2%
Nyman et al. ⁵⁷	45	74	3.5 cm	112	80%	95%	20%	30% (5-year)	41%	20%	11%
Timmerman et al. ⁵⁸	70	70	NS	180–221	95%	NS	NS	52% (2-year)	NS	24%	11%
Fukumoto et al. ⁵⁹	22	74	2.6 cm	105	95%	86%	33%	67% (2-year)	NS	27%	0%
Brown et al. ⁶⁰	19	NS	9.3 cc	180	85%	95%	21%	79% (1-year)	90%	10%	0%
Hiraoka et al. ⁶¹	45	NS	<4 cm	105	98%	96%	6%	83% (3-year)	NS	NS	0%
Ricardi et al. ⁶²	43	NS	NS	112	100%	NS	30%	82% (1-year)	NS	NS	6%
Hoopes et al. ⁶³	58	74	12 cc 2.8 cm	43–244	74%	76%	NS	48% (3-year)	NS	NS	NS
Takeda et al. ⁶⁴	50	77	<10 cm	100	92% (3-year)	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Nagata et al. ⁶⁵	45	75	30 cc 3.8 cm	105	98%	94%	20%	83% (5-year)	NS	6%	0%
Xia et al. ⁶⁶	43	71	3 cm	119	96%	91.5%	20%	91% (3-year)	NS	5%	2.3%
Onishi et al. ⁶⁷	35	78	3.3 cm	120	94%	91.5%	5.7%	58% (2-year)	83%	17%	0%

Gy: Gray, DSS: disease specific survival; ID: intercurrent death; Comp: complications.

Target Volume Definition

rascher Tumorprogress nach radikaler Strahlentherapie an den Feldrändern oder außerhalb des Bestrahlungsgebietes

→ *falsche Einschätzung*

- Tumorausdehnung
- Tumorstadium
- Tumorbewegung

- PET / PET-CT
- breathhold technique / atemsynchron. Bestrahlung / IGRT

Target Volume Definition



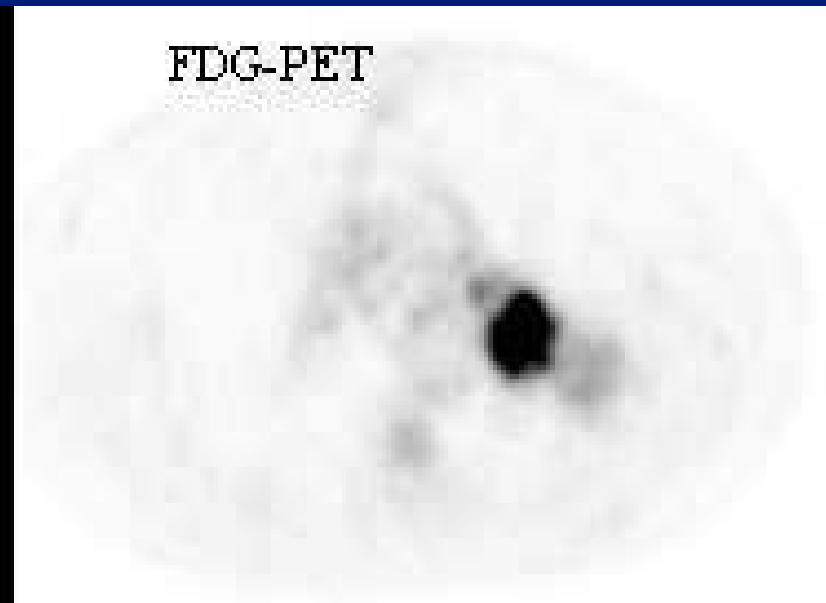
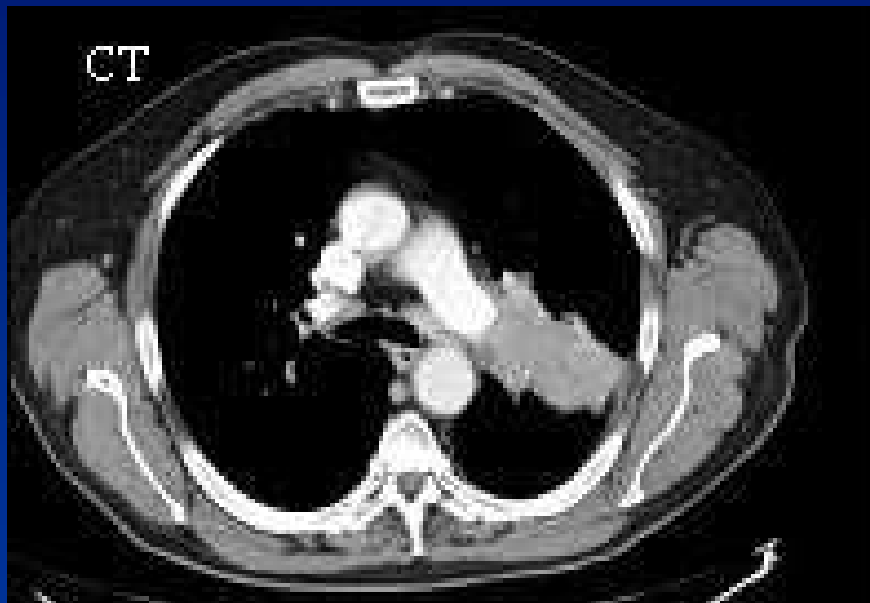
¹⁸FDG-PET

- erhöhter Glucosestoffwechsel im Tumor
- Anwendung - Lungenkarzinom
 - *Primärstaging:*
 - signifikante Verbesserung
 - Nachweis von LNN-Metastasen
 - Nachweis von Fernmetastasen
 - *Restaging*
 - bessere Unterscheidung: Narbe – Rezidiv
- hohe prognostische Aussagekraft
 - SUV – standardized uptake value



^{18}F FDG-PET

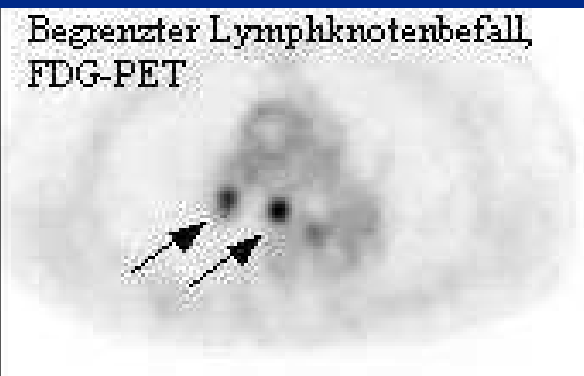
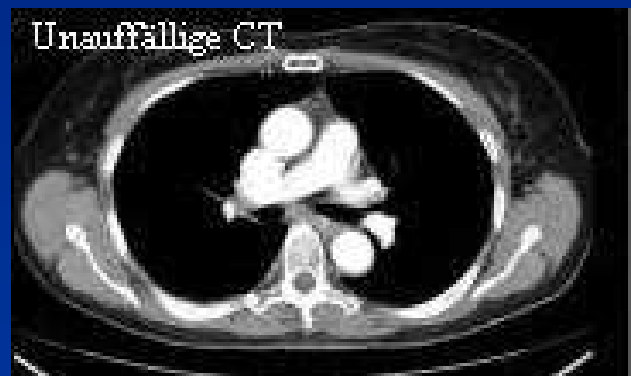
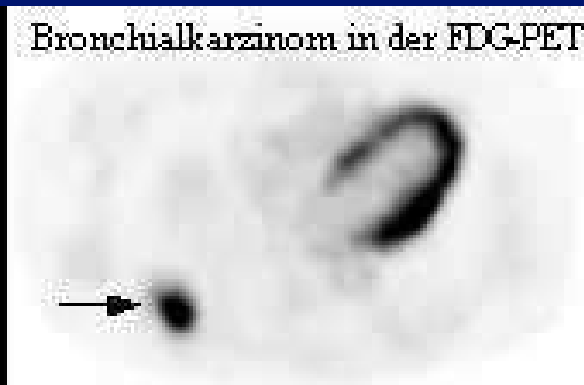
Genauere Definition der tatsächlichen Tumorausdehnung



PET-CT

Metabolismus + Anatomie = PET/CT

→ höhere Aussagekraft



PET

NSCLC - M-Staging

- *Baum, Q J Nucl Med Mol Imaging, 2004*

PET zeigte **bis dahin unbekannte Metastasen**

68 / 581 Pat

(11,8 ± 3,9%)

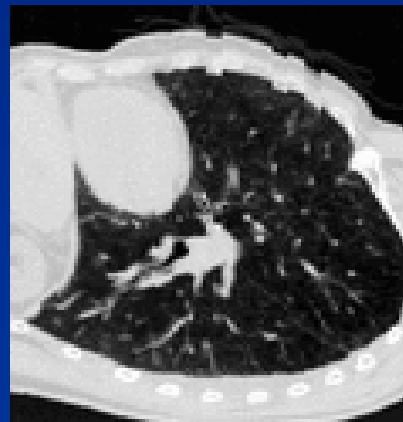
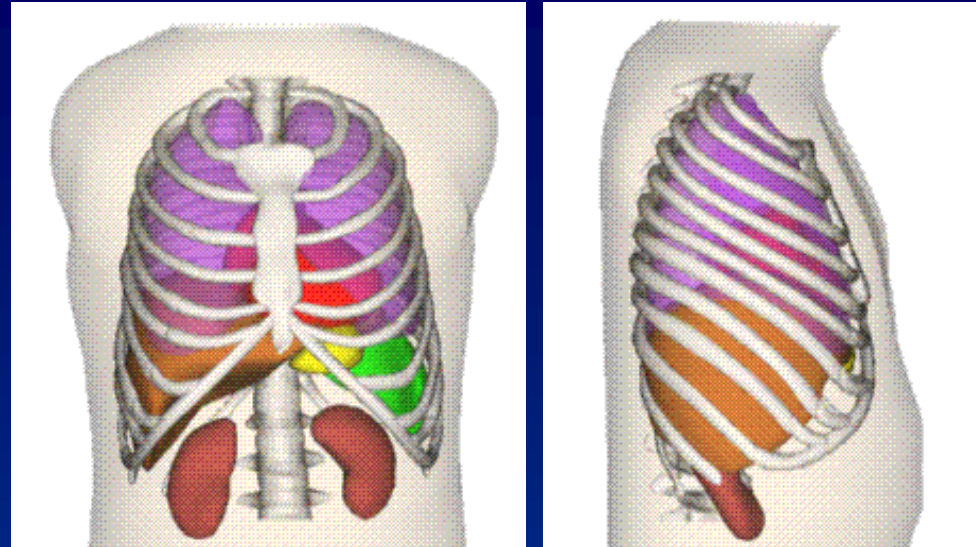
nach PET zu einem **Wechsel des therapeutischen Vorgehens**

124 / 695 Pat

(17,9 ± 3,4%)

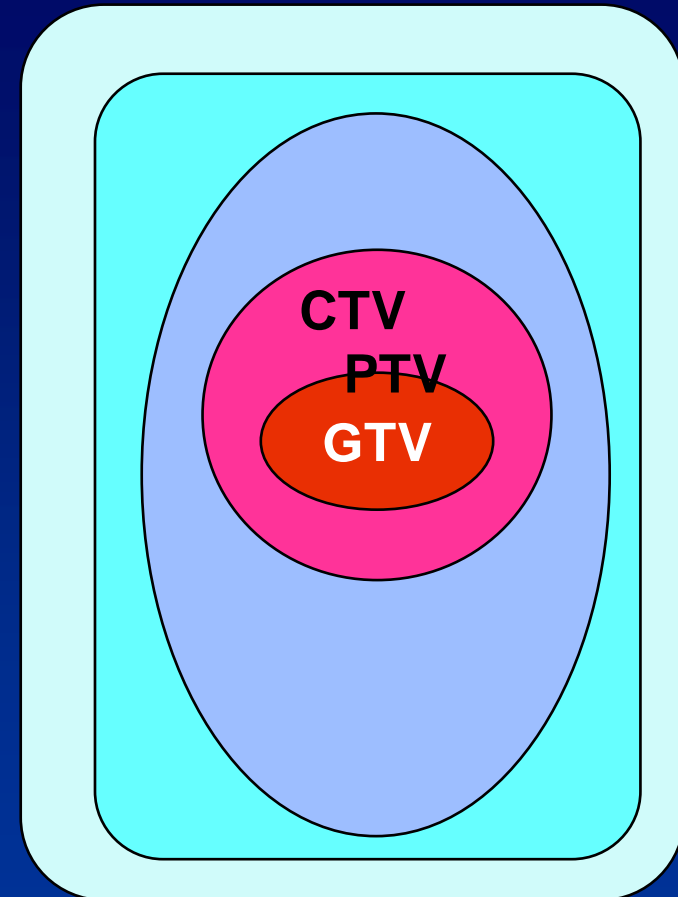
auch durch Ausschluss suspizierter Metastasen

Bestrahlungsplanung - Organbewegung



Target Volumes

- **GTV - Gross Target Volume**
includes tumor that can be seen in treatment planning images (typically CT, MR or PET).
- **CTV - Clinical Target Volume**
includes the GTV plus regional lymph nodes and tissue adjacent to the GTV that may contain microscopic tumor cells. The CTV is what the physician wants to treat.
- **PTV - Planning Target Volume**
includes CTV plus a margin of healthy tissue to account for inter- and intrafraction organ motion. In order to treat the CTV, the planner must design a treatment plan for the PTV.

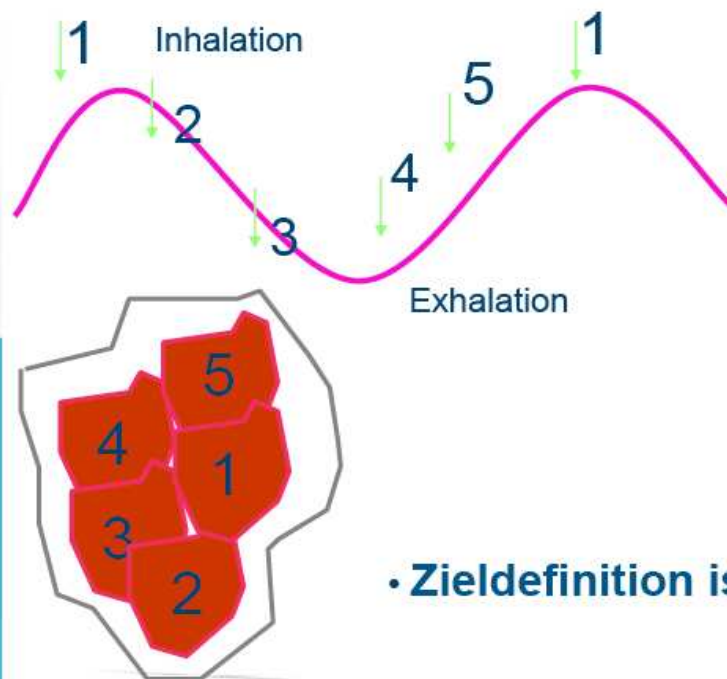


Atemgating

Institut für Radiotherapie

hirslanden
Klinik Aarau

4D-CT mit ungetriggerter Bestrahlung



24

Atemgating

Institut für Radiotherapie

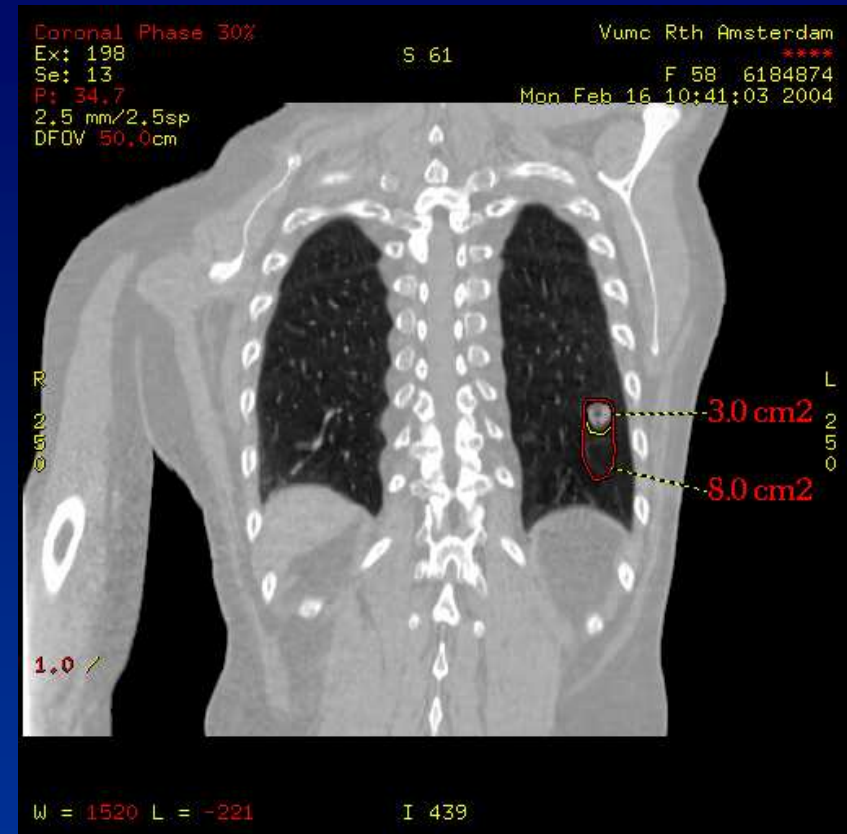
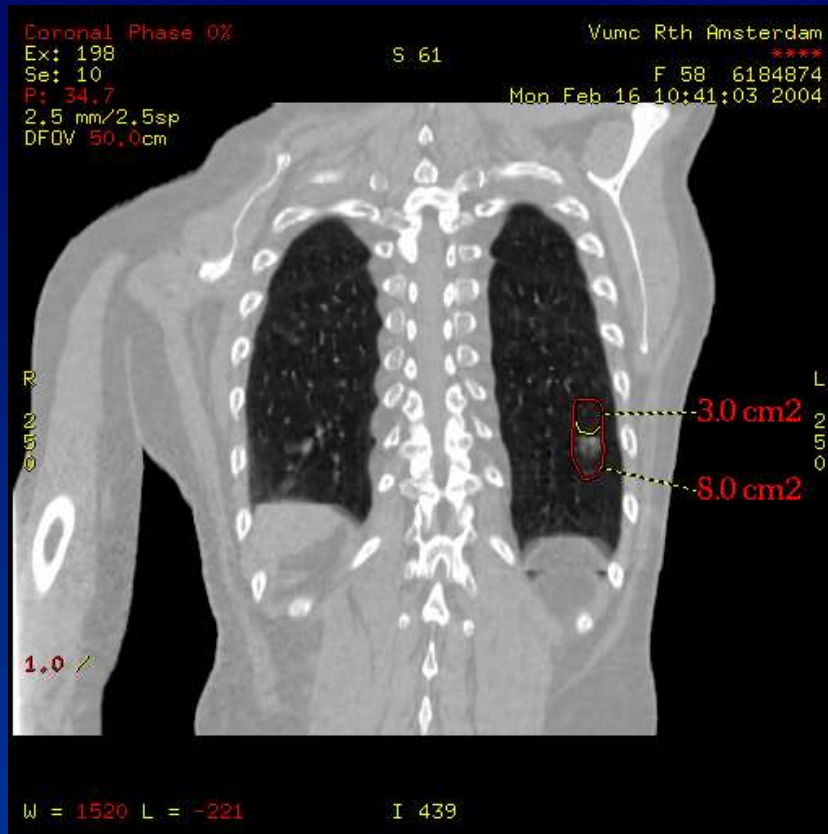
hirslanden
Klinik Aarau

4D-CT mit getriggertem Bestrahlung



25

4D CT & RPM Results



4D Data and images courtesy
VUmc, Amsterdam, The Netherlands

volume 13 vs. 27 cc
volume 163 vs. 471 cc

endobronchiale Brachytherapie (Ir-192 HDR)

bei malignen, stenosierenden Tumoren

Restlumen ~ 3-4 mm erforderlich

- ev. Verbesserung der Ergebnisse nach Lasertherapie, Dilatation oder Stentimplantation
- als Boost in Ergänzung zur Teletherapie bei endoluminalem Tumorwachstum
- bei Rezidiv nach Vorbestrahlung
- kein gesicherter Stellenwert im kurativen Konzept

Brachytherapie

- *Langendijk, Radiother. Oncol., 58, 2001*

EBRT vs. EBRT+BCT

Senkung der Atelektaserate 57% vs. 35%

(Dyspnoe jedoch unverändert)

- *Huber, IJROBP, 38, 1997*

EBRT vs. EBRT+BCT

OS (PE Ca) 33 vs. 40 Wo (p=0,09)

LC (PE Ca) 12 vs. 21 Wo (p=0,007)

Brachytherapie

Komplikationen

Table 2. Comparison of fatal hemoptysis complication rates

Reference	Patients (n)	Protocol Dose/Depth/Rx #*	EBXRT [†] Patient (n)	Fatal hemoptysis (%)
Miller & Phillips (21)	88	10 Gy/10 mm/3 Rx	Not stated	0
Aygun <i>et al.</i> (22)	62	5 Gy/10 mm/3–5 Rx	62	15.0
Bedwinek <i>et al.</i> (20)	38	6 Gy/10 mm/3 Rx	38	32.0
Mehta <i>et al.</i> (23)	31	4 Gy/20 mm/4 Rx	9	3.0
Sutedja <i>et al.</i> (24)	31	10 Gy/10 mm/3 Rx	31	32.0
Nori <i>et al.</i> (19)	32	4–5 Gy/10 mm/3–4 Rx	32	0
Speiser & Spratling (17)	144	10 Gy/10 mm/3 Rx	156	7.0
Spratling (17)	151	7–5 Gy/10 mm/3 Rx		
Chang <i>et al.</i> (25)	76	7 Gy/10 mm/3 Rx	59	4.0
Gollins <i>et al.</i> (26)	406	15–20 Gy/10 mm/1 Rx	82	7.9
Gustafson <i>et al.</i> (18)	46	7 Gy/10 mm/3 Rx	12	7.0
Hennequin <i>et al.</i> (27)	149	7 Gy/5–15 mm/4–6 Rx	112	7.4
Haber <i>et al.</i> (19)	55	4 Gy/10 mm/3 Rx	55	18.2

Table 2. Comparison of fatal hemoptysis complication rates

Reference	Patients (n)	Protocol Dose/Depth/Rx #*	EBXRT [†] Patient (n)	Fatal hemoptysis (%)
Miller & Phillips (21)	88	10 Gy/10 mm/3 Rx	Not stated	0
Aygun <i>et al.</i> (22)	62	5 Gy/10 mm/3–5 Rx	62	15.0
Bedwinek <i>et al.</i> (20)	38	6 Gy/10 mm/3 Rx	38	32.0
Mehta <i>et al.</i> (23)	31	4 Gy/20 mm/4 Rx	9	3.0

Hämoptoe, Pneumothorax, Ulcera, Ösophagusstrikturen

Nebenwirkungen der Strahlentherapie

- ***Akut-NW***
 - **Oesophagitis**
 - **Pneumonitis**
 - Bronchitis
- ***Spät-NW***
 - **Lungenfibrose**
 - **Ulcus**
 - Myelitis
 - Durchblutungs- u. Reizleitungsstörungen des Herzens