

Bronchialkarzinom und Strahlentherapie:

Downstaging, PCI, Radio-/Chemotherapie

**G. Klautke
Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie
Universität Rostock**

Das kleinzellige Lungenkarzinom

SCLC limited disease



SCLC, LD: Frühe vs. späte RT

Therapieergebnisse

		mediane ÜLZ		2 Jahres-ÜLR	
		frühe RT	späte RT	frühe RT	späte RT
Perry et al.	1987	13 Mo.	15 Mo.	~20%	~25%
Gregor et al.	1997	14 Mo.	15 Mo.	26%	23%
Work et al.	1997	11 Mo.	12 Mo.	20%	22% 5-J.
Skarlos et al.	2001	18 Mo.	17 Mo.	36%	29% 5-J.
Jeremic et al.	1997	34 Mo.	26 Mo.	71%	53%
Takada et al.	2002	27 Mo.	20 Mo.	54%	35%
Murray et al.	1993	21 Mo.	16 Mo.	40%	33,7%

SCLC, LD: Frühe vs. späte RT

(Huncharek, McGarry, 2004; Fried et al, 2004; Pijls-Johannesma et al, 2005; Jeremic, 2006; De Ruyscher et al, 2006; Spiro et al, 2006)

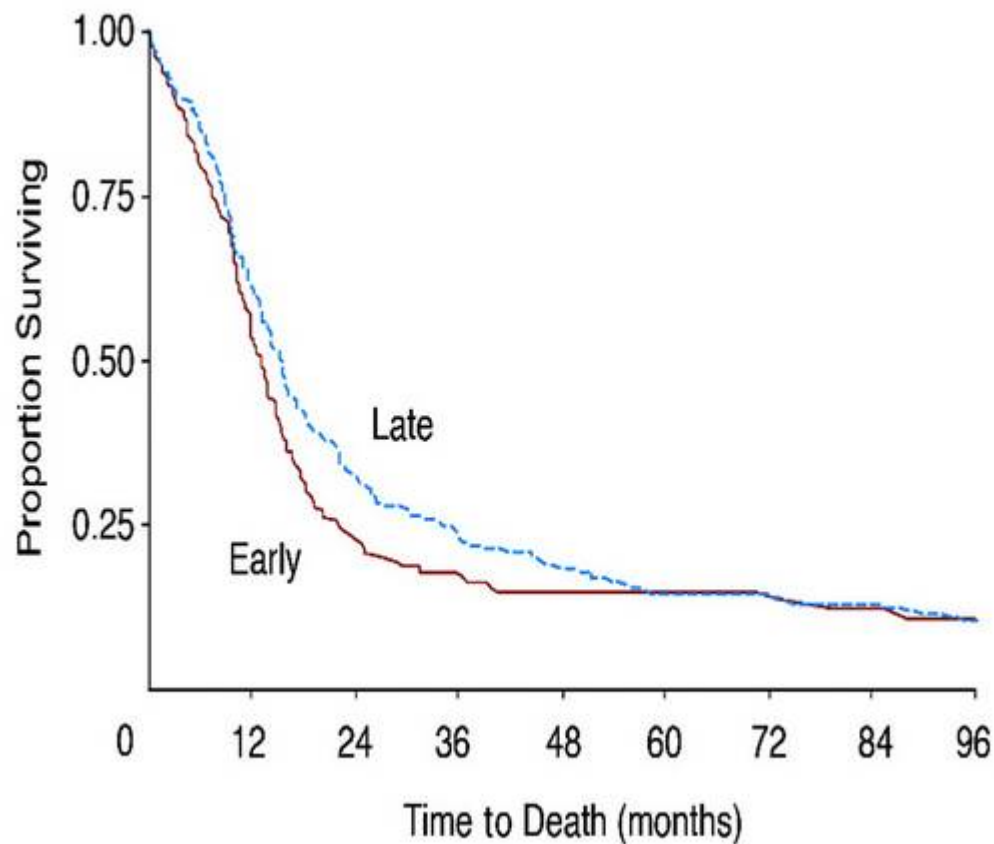
6 Metaanalysen

Überlebensvorteil bei der 2 – JÜR und 3 – JÜR von
bis zu 44% bzw. 39% zu Gunsten der frühen RT,
besonders bei HART und platinhaltiger Chemotherapie.



SCLC, LD: Frühe vs. späte RT

(Spiro et al, 2006)



SCLC, LD: Frühe vs. späte RT

RT früh RT spät
(Mediane Überlebenszeiten in Monaten)

Murray et al. 1993 (N = 308)	21,2	16,0	p = 0,008
Spiro et al. 2006 (N = 325)	13,7	15,1	p = 0,23



SCLC, LD: Frühe vs. späte RT

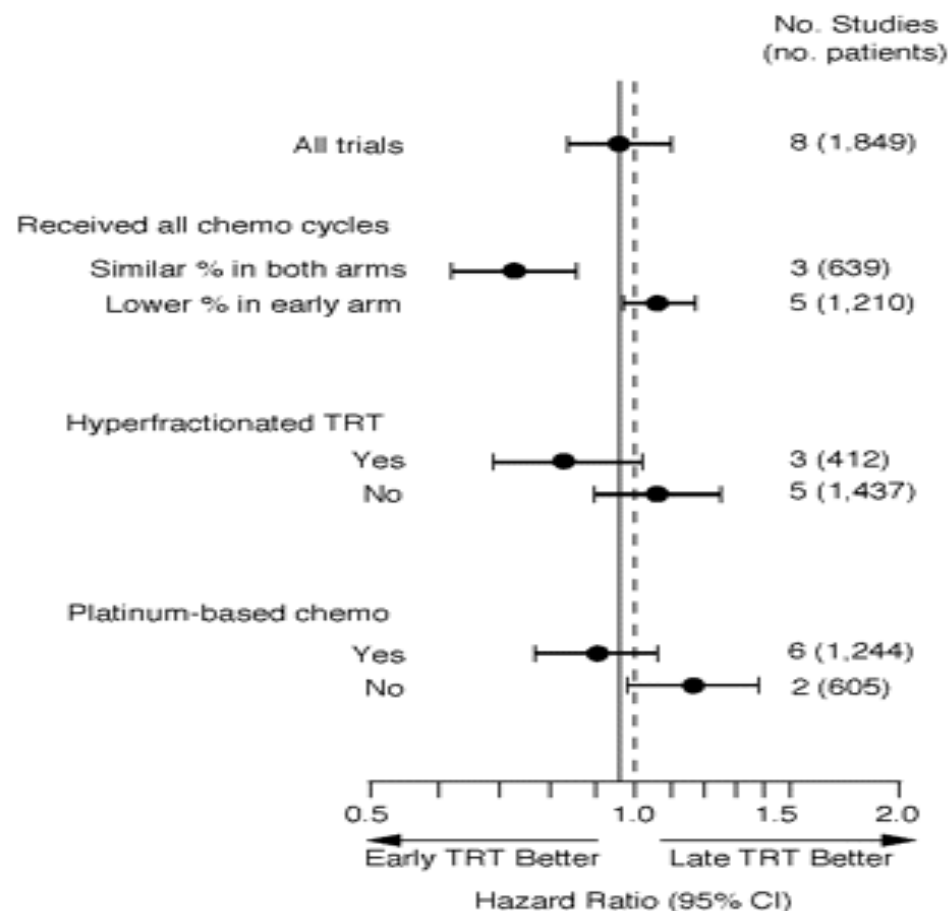
Unterschiede zwischen Spiro et al. 2006 und Murray et al. 1993:

	Frühe RT		Späte RT	
	Murray	Spiro	Murray	Spiro
6 Kurse CT	83 %	69 %	84 %	80 %
RT ja	96 %	91 %	87 %	81 %
„Brain scan done“	100 %	45 %	100 %	49 %
Hirnmetastasen	18 %	24 %	28 %	17 %
PCI ja	86 %	60 %	80 %	71 %
CR	64 %	54 %	56 %	57 %



SCLC, LD: Frühe vs. späte RT

(Spiro et al, 2006)



Metaanalyse

Strahlentherapie Rostock



SCLC, LD: Frühe vs. späte RT

Therapieempfehlung NCI

Limited disease

The current standard treatment of patients with limited stage small cell lung cancer should be a combination containing etoposide and cisplatin plus chest radiation therapy administered during the first or second cycle of chemotherapy administration.



Das kleinzellige Lungenkarzinom

SCLC limited disease

**Einfluß der
Bestrahlungsdichte**



SCLC, LD: Prognosefaktor Bestrahlungsdichte

(Videtic et al, 2001; Nowara et al, 2005)

Multivariate Analyse prognostischer Faktoren beim SCLC

- RT-Dosis-Intensität $< 80 \%$ $p = 0,02$
- Unterbrechung der RT $p = 0,006$
- Zeitverzögerung der CT in RCT n.s.



Das kleinzellige Lungenkarzinom

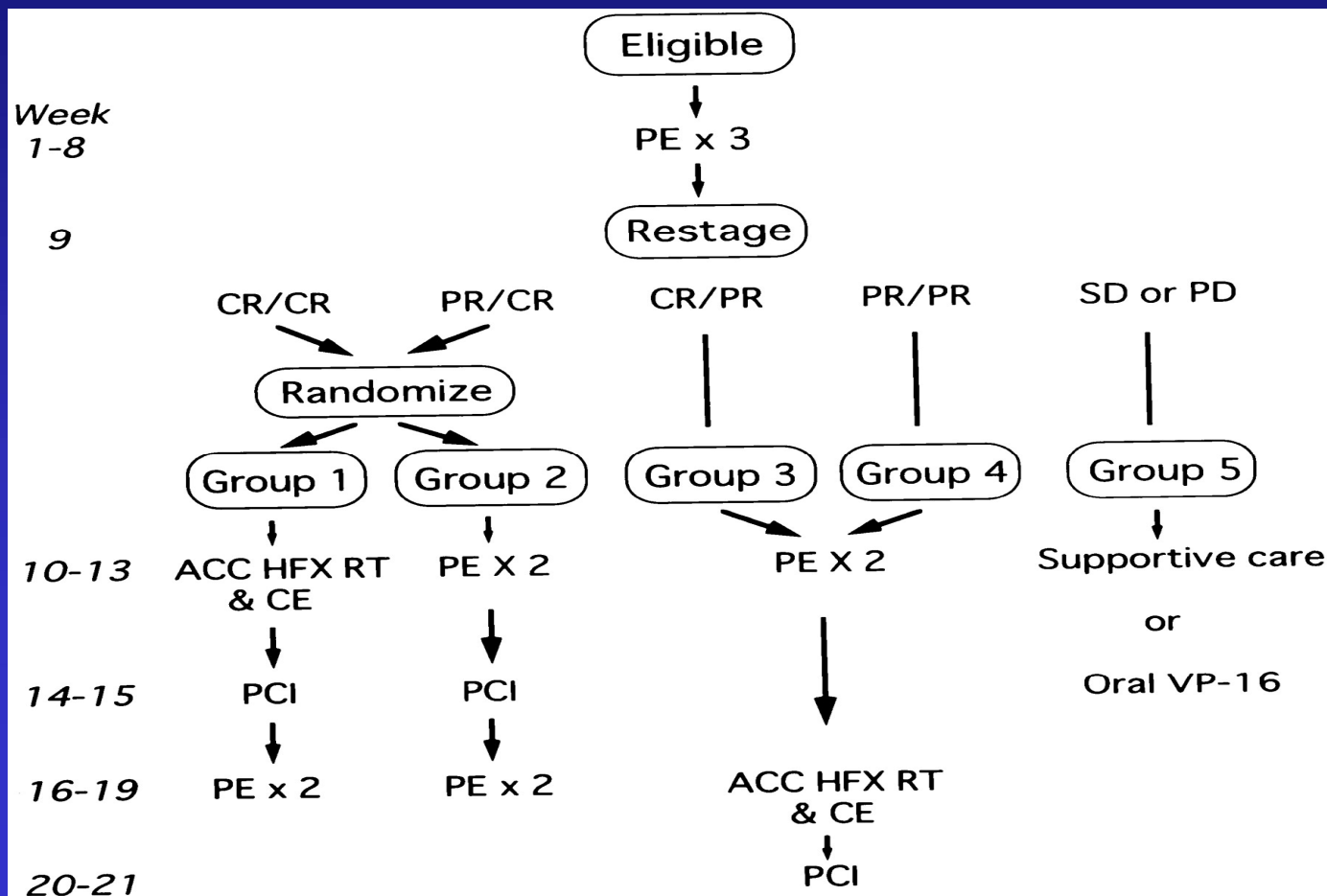
SCLC extensive disease

Wert der thorakalen Bestrahlung



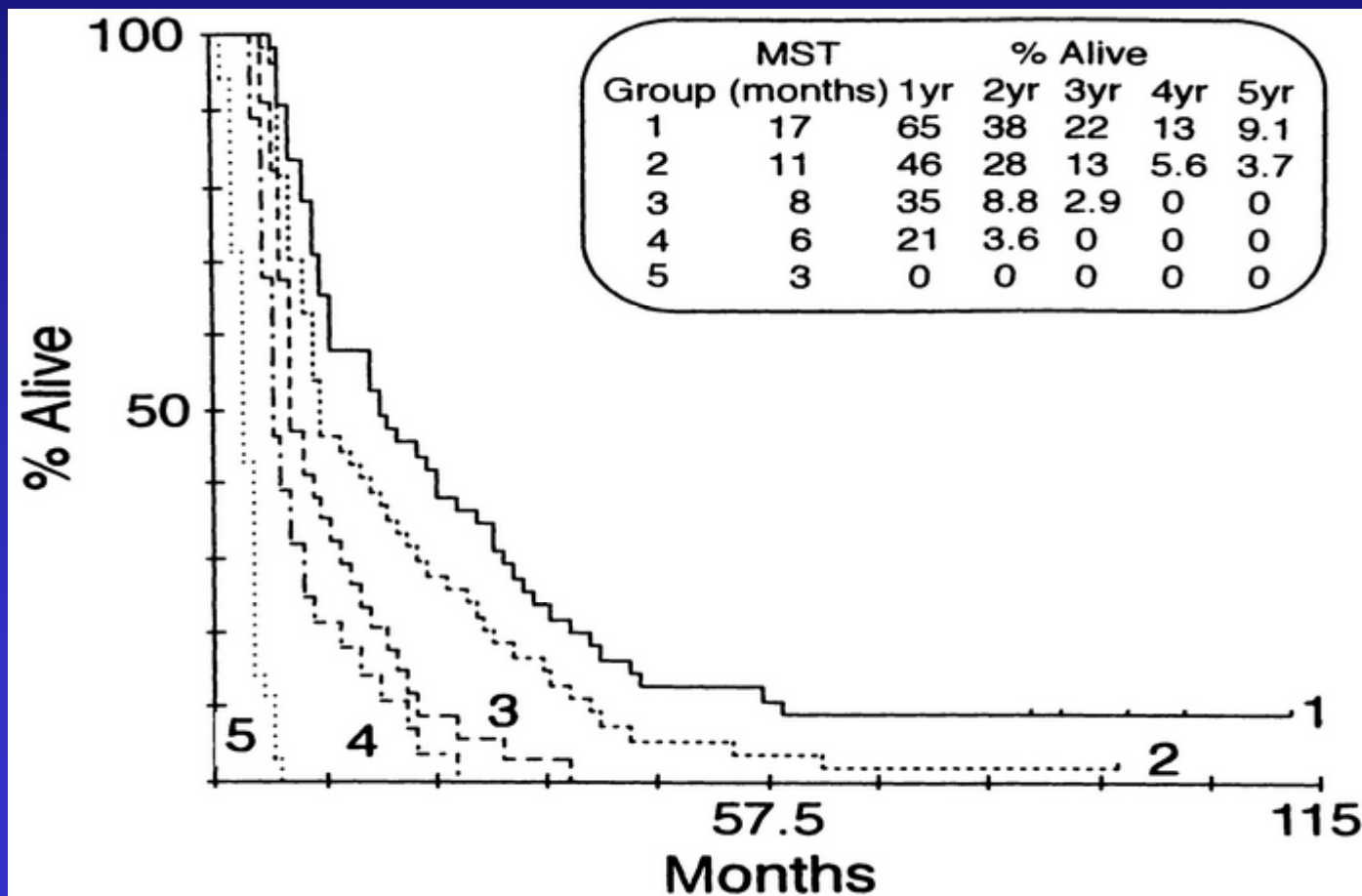
SCLC, ED: Stellenwert der thorakalen RT

(Jeremic et al, 1999)



SCLC, ED: Stellenwert der thorakalen RT

(Jeremic et al, 1999)



Strahlentherapie Rostock



SCLC, ED: Stellenwert der thorakalen RT

(Klautke et al, 2008)

Authors	Without TRT	With TRT
Shaw et al., 1996	Overall survival: 9.8 months 2-year survival: 4%	Overall survival: 12.6 months 2-year survival: 9%
Frytak et al., 1996	Overall survival: 9.8 months Local control: not specified	Overall survival: 20.3 months Local control: 76%
Jeremic et al., 1999	Overall survival: 11 months Local control (2 years): 49%	Overall survival: 20.3 months Local control (2 years): 68%
Kochhar et al., 1997	Overall survival: 12 months Local control: not specified	Overall survival: 16 months Local control: not specified
Diniz et al., 2006	Overall survival: 7.3 months Local control: not specified	Overall survival: 12.15 months Local control: not specified



Das kleinzellige Lungenkarzinom

SCLC limited disease

Wert der PCI



SCLC, LD : Wert der PCI

(Auperin et al, 1999)

**Prophylactic cranial irradiation
improves both
overall survival and disease-free survival
among patients with small-cell lung cancer
in complete remission. (N.Engl J Med 1999)**



SCLC, LD : Wert der PCI

(Auperin et al. 1999)

Dosis	Relatives Risiko (Hirnmet.)	
8 Gy	0,76	$p < 0,02$
24 - 25 Gy	0,52	
30 Gy	0,34	
36 – 40 Gy	0,27	



SCLC, LD : Wert der PCI

(Arriagada et al, 2002)

N = 505 Patienten aus 2 random. Studien	PCI	nPCI	
Hirnmetastasen:	20%	37%	p < 0,001
OS (5 Jahre):	18%	15%	p = 0,006



SCLC, LD: Stellenwert der PCI

(Manapov et al, 2008)

**Kranielles MRT unmittelbar vor PCI, da in
32 % der Fälle klinisch stumme Hirnmetastasen
diagnostiziert wurden.**



SCLC, LD: PCI und kognitive Funktionen

(Grosshans et al. 2008)

93 Patienten: 69 mit, 24 ohne PCI

PCI: 2,5 → 25 Gy (n = 67)

3,0 → 30 Gy (n = 2)



SCLC, LD: PCI und kognitive Funktionen

(Grosshans et al. 2008)

**NCF: Reduziert, wenn Testergebnis schlechter als = 1,5
Standardabweichungen der Norm**

40 % reduzierte NCF vor PCI

- beim Lernen und im Gedächtnisbereich
- bei Koordinationstests (Motorik)
- bei Ausführungsfunktionen



SCLC, LD: PCI und kognitive Funktionen

(Grosshans et al. 2008)

NCF nach PCI bei Pat. die keine Hirnmetas entwickelten (n = 34)

Follow up > 450 Tage

Kein signifikanter Unterschied in NCF zum Ausgangsbefund



Das kleinzellige Lungenkarzinom

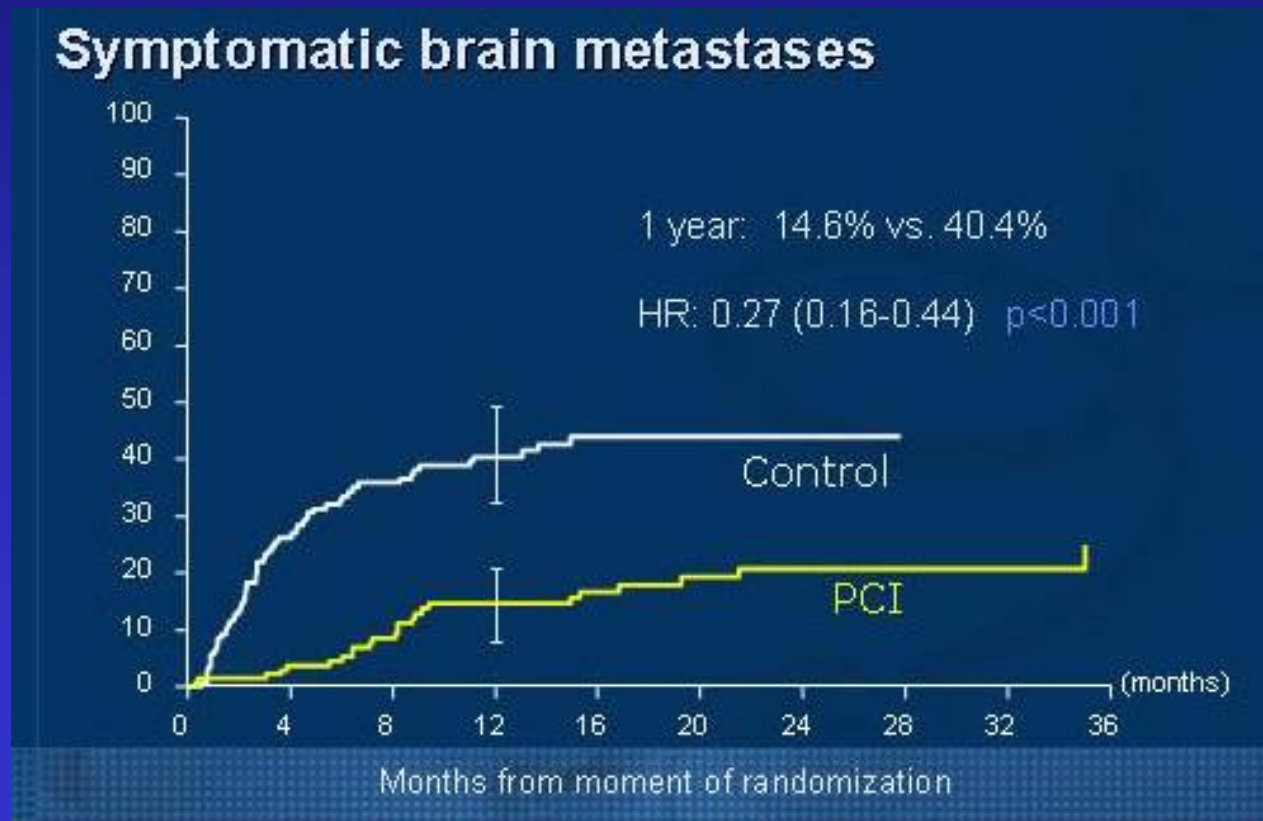
SCLC extensive disease

Wert der PCI



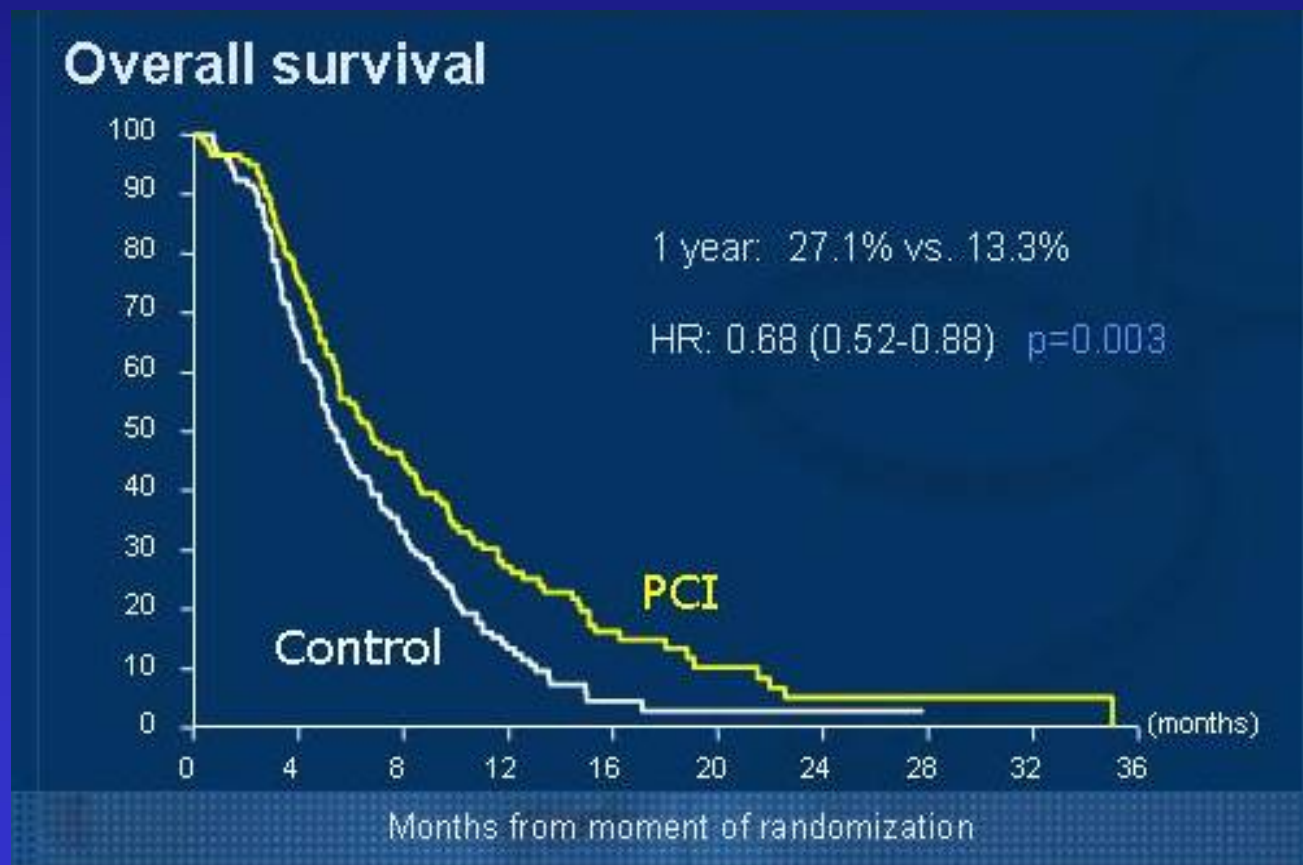
SCLC, ED : Stellenwert der PCI

(Slotman et al, 2007)



SCLC, ED : Stellenwert der PCI

(Slotman et al, 2007)



Das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom

NSCLC; kurativer Therapieansatz

Wert der PCI



Das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom

Wert der PCI; Cochrane Review

(Lester et al, 2005)

Study	Patients	PCI dose	Incidence of brain metastases (PCI vs. no PCI)	Median survival (PCI vs. no PCI)
RTOG (8) 1991	187 patients adenocarcinoma or large-cell carcinoma confined to the chest	30 Gy/10 fraction/2 weeks	9% vs. 19%, $p = 0.10$	8.4 vs. 8.1 months $p = 0.36$
SWOG (9) 1998	254 patients Stage III inoperable NSCLC	37.5 Gy/15 fraction/3 weeks or 30 Gy/15 fraction/3 weeks	1% vs. 11%, $p = 0.003$	8 vs. 11 months $p = 0.004$
Umsawasdi (10) 1984	97 patients NSCLC; 13% Stage I/II, 87% stage III	30 Gy/10 fraction/2 weeks	4% vs. 23%, $p = 0.02$	NA
VALG (11) 1981	281 male patients inoperable NSCLC	20 Gy/10 fraction/2 weeks	6% vs. 13%, $p = 0.038$	35.4 vs. 41.4 weeks $p = 0.5$

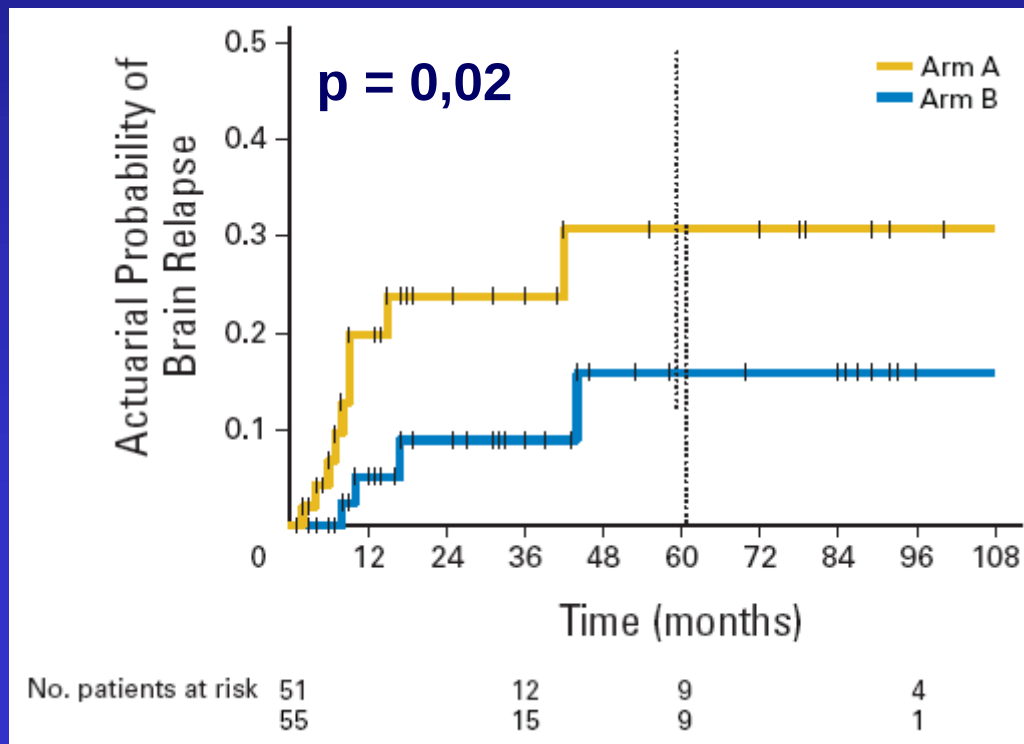


Das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom

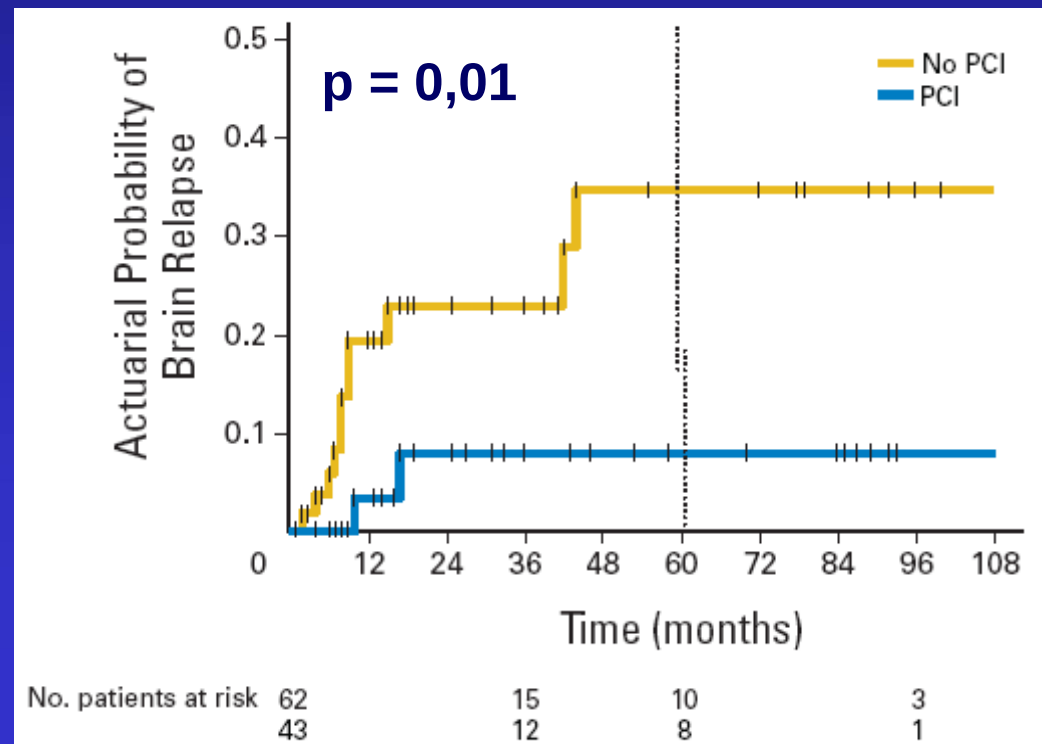
Wert der PCI im Stadium IIIA

(Pöttgen et al, 2007)

Intent-to-treat Analyse



Tatsächlich durchgef. Therapie



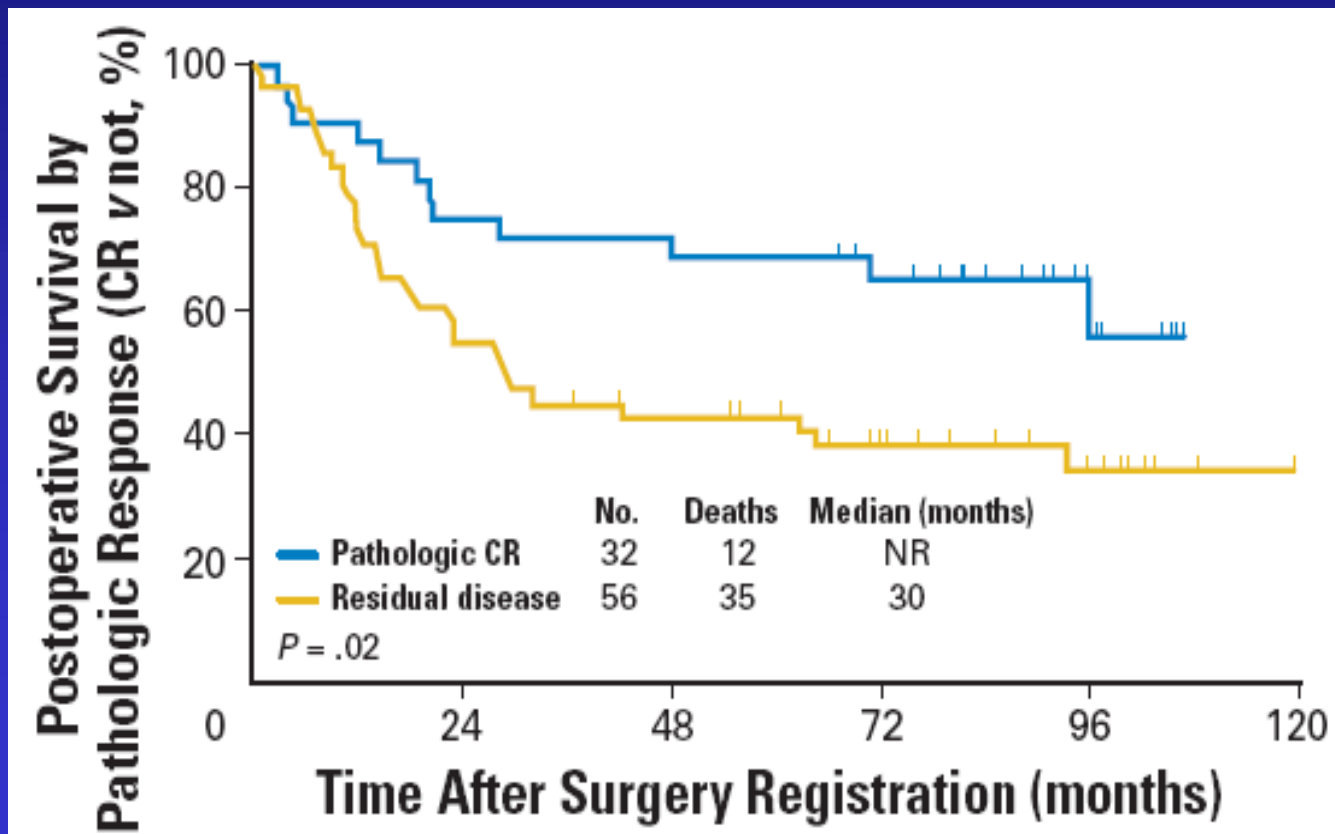
Das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom

NSCLC; neoadjuvante RCT



NSCLC: Neoadjuvante RCT bei Sulcus superior Tumoren (Intergroup Trial 0160)

(Rusch et al, 2007)



110 Pat mit T3/4 N0/1

RT: 1,8 -> 45Gy

CT: Etoposid/Cisplatin

OP: 83/110 RO-Resektion
61/110 pCR/MIC

Strahlentherapie Rostock



NSCLC: Neoadjuvante RCT in der N2-Situation

(Shaikh et al, 2007)

Feature	No. Patients	18-Month DFS (%)	P	18-Month OS (%)	P
Nodal status					
pN0	17	82.9	0.002	81.8	0.367
pN1-2	9	18.8		77.8	
Primary tumor status					
pT0	10	77.0	0.378	90.0	0.449
pT1-2	16	45.0		73.4	
Complete response					
Yes	9	86.7	0.157	88.9	0.533
No	17	41.7		75.1	
Nodal downstaging					
Yes	20	79.2	0.0001	84.6	0.099
No	6	0		66.7	
Primary tumor downstaging					
Yes	20	79.0	0.0002	79.3	0.542
No	6	0		83.3	
Radiation dose					
≥58 Gy	15	40.5	0.130	86.2	0.752
<58 Gy	11	86.6		72.7	
Type of surgery					
Segmentectomy or lobectomy	18	65.0	0.596	77.1	0.455
Bilobectomy and pneumonectomy	8	50.0		87.5	

26 Pat. mit N2-LK

RT: (50 – 60Gy)
CT: platinbasiert

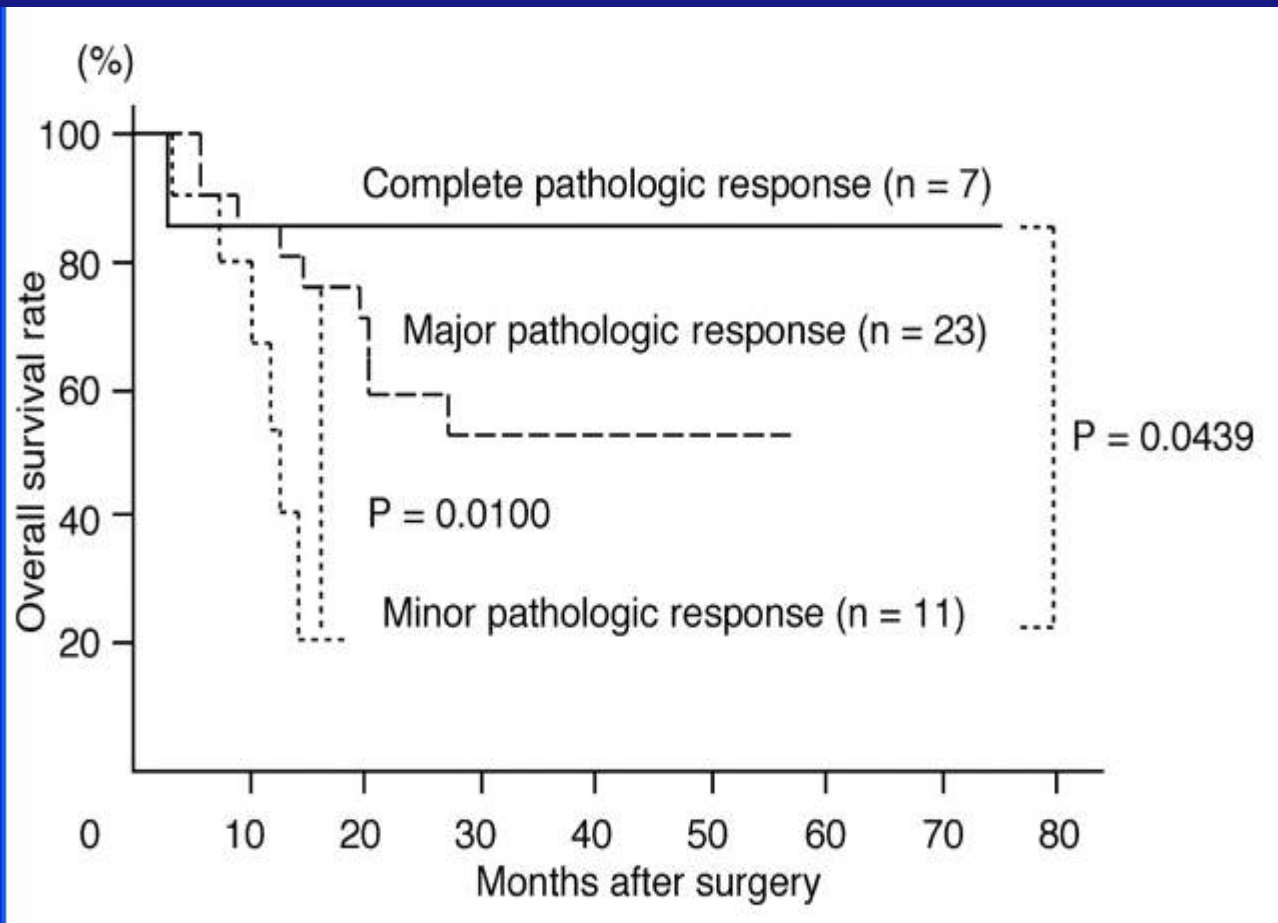
pCR: 34,6%
ypN0: 65,4%

Strahlentherapie Rostock



NSCLC: Neoadjuvante RCT in der Bulky-N2- und N3-Situation

(Yokomise et al, 2007)



41 Pat. mit N2/N3-LK

RT: 50 Gy

CT: Carboplatin/Taxan

5-JÜR: pCR: 85,7%
pPR: 52,4%

pPR/ypN2: 5-JÜR: 66%

Strahlentherapie Rostock



Das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom

NSCLC; CT+OP versus CT+RT



NSCLC: N2-Situation: CT+OP versus CT+RT

(van Meerbeeck et al, 2007)

Outcome	Radiotherapy arm (N = 165)	Surgery arm (N = 167)	P†
Median follow-up, mo	73	67	
No. deceased (%)	141 (86)	138 (83)	
Overall survival (95% CI)			
Median, mo	17.5 (15.8 to 23.2)	16.4 (13.3 to 19.0)	
2 y, %	41 (33 to 47.9)	35 (28 to 42)	
5 y, %	14 (9 to 20)	15.7 (10 to 22)	
Hazard ratio (95% CI)	1 (referent)	1.06 (0.84 to 1.35)	.6
No. progressing (%)	130 (79)	115 (69)	
Site of first relapse			
Locoregional	71 (55)‡	37 (32)‡	
Distant	50 (39)‡	70 (61)‡	
Both	9 (7)‡	8 (7)‡	
Progression-free survival (95% CI)			
Median, mo	11.3 (8.9 to 12.7)	9 (7.6 to 11.2)	
2 y, %	24 (18 to 31)	27 (20 to 33)	
Hazard ratio (95% CI)	1 (referent)	1.06 (0.85 to 1.33)	.6

579 Patienten

CT: 3 Kurse
platinbasiert

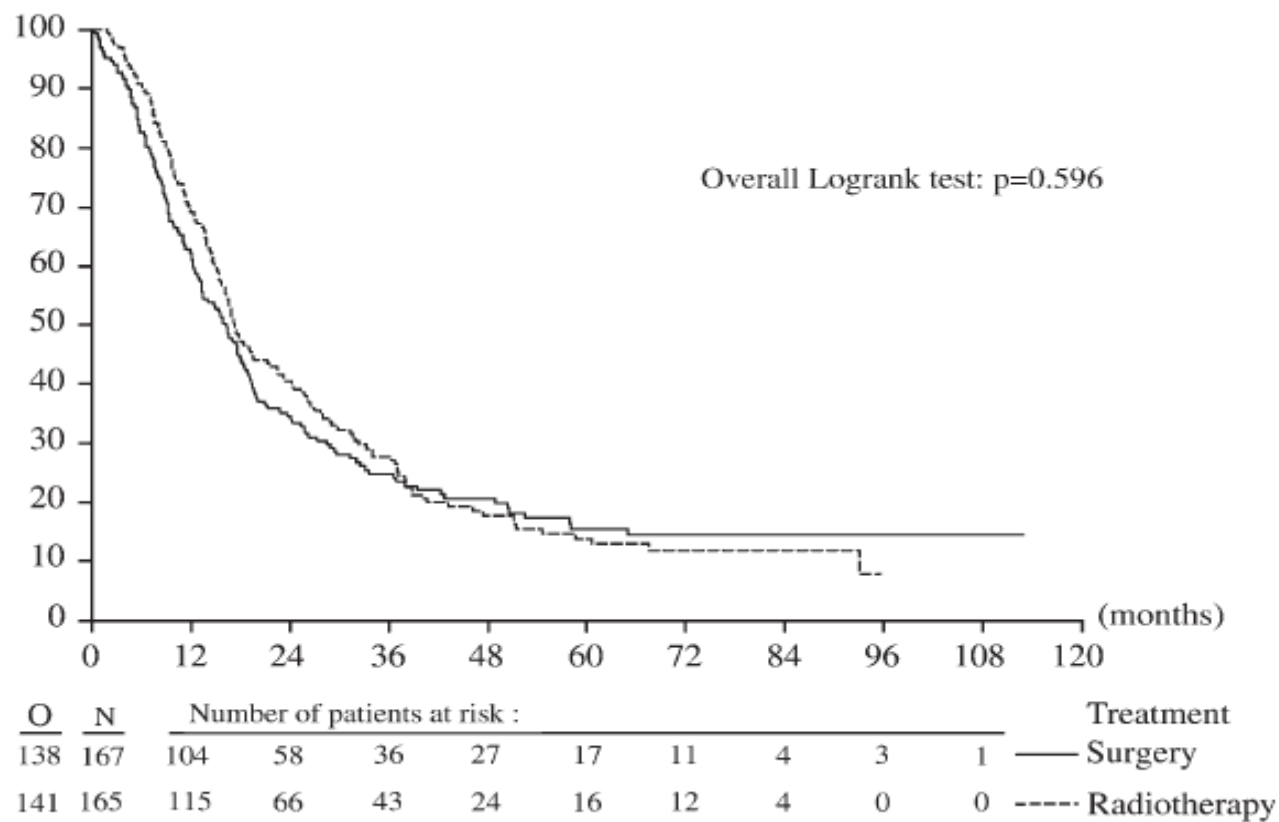
RT: 60 – 62,5 Gy

Strahlentherapie Rostock



NSCLC: N2-Situation: CT+OP versus CT+RT

(van Meerbeeck et al, 2007)



Strahlentherapie Rostock



Das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom

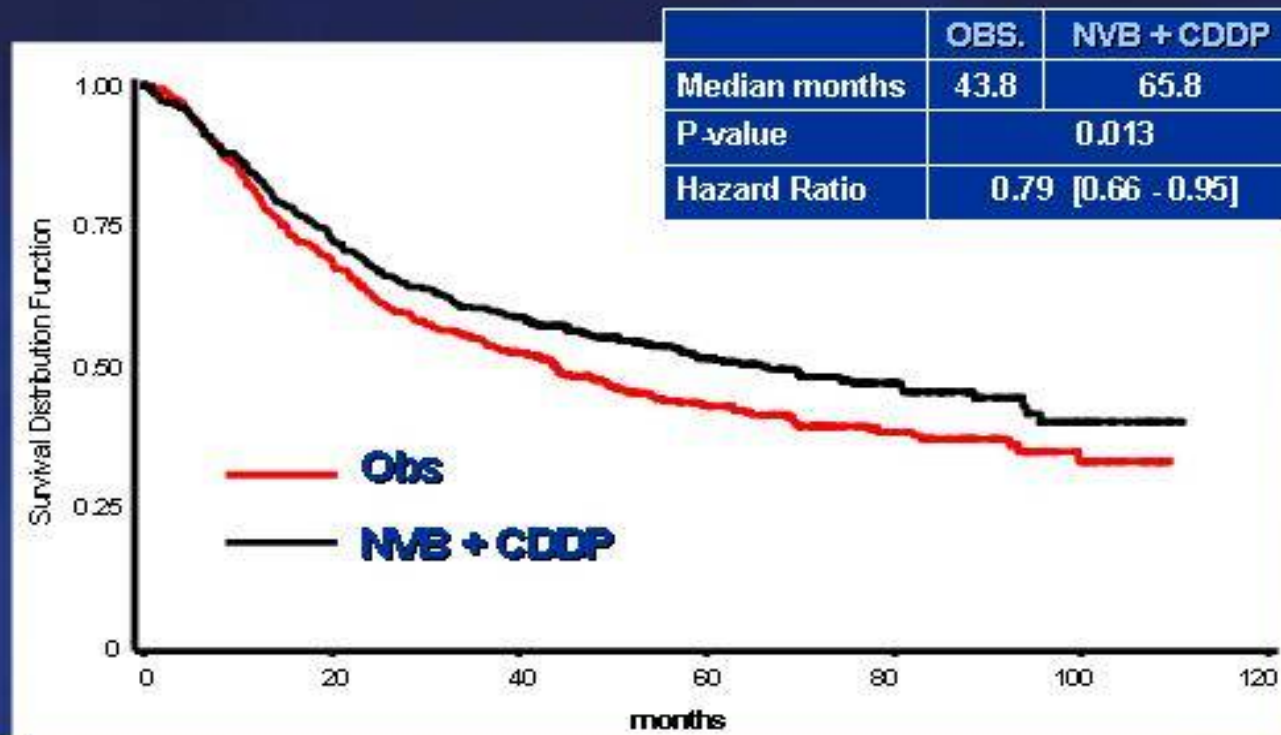
NSCLC Postoperative Strahlentherapie



NSCLC: adjuvante CT +/- RT

(Douillard et al, 2005)

Overall survival - ITT population



NSCLC: adjuvante CT +/- RT

(Douillard et al, 2005)

Survival: COX Univariate analysis

Covariates	Univariate	
	<i>P value</i>	Hazard ratio [95% CI]
Age: ≥ 55 years < 55 years	0.04	1 0.81 [0.67 - 0.99]
WHO Performance Status: 0 1-2	0.012	1 1.27 [1.05 - 1.52]
Type of surgery: Pneumonectomy Othertype	0.001	1 0.73 [0.60 - 0.88]
Radiotherapy: No Yes	0.003	1 1.34 [1.10 - 1.63]
Stage: IIIA IB-II	< 0.001	1 0.54 [0.45 - 0.65]
Lymph Nodes N: N+ NO	< 0.001	1 0.53 [0.44 - 0.65]
Histological type: Adenocarcinoma Othertype	0.733	1 0.97 [0.80 - 1.17]



NSCLC: adjuvante CT +/- RT

(Douillard et al, 2006)

Medianes Gesamtüberleben (Monate)

	OP	OP+CT	OP+CT+RT
pN1	25,9	50,2	93,6
pN2	12,7	23,8	47,4



Das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom

NSCLC Therapie bei Inoperabilität



NSCLC: alleinige RT

Strahlentherapie Rostock 1994 -1997

Überleben der
bestrahlten

NSCLC- Patienten

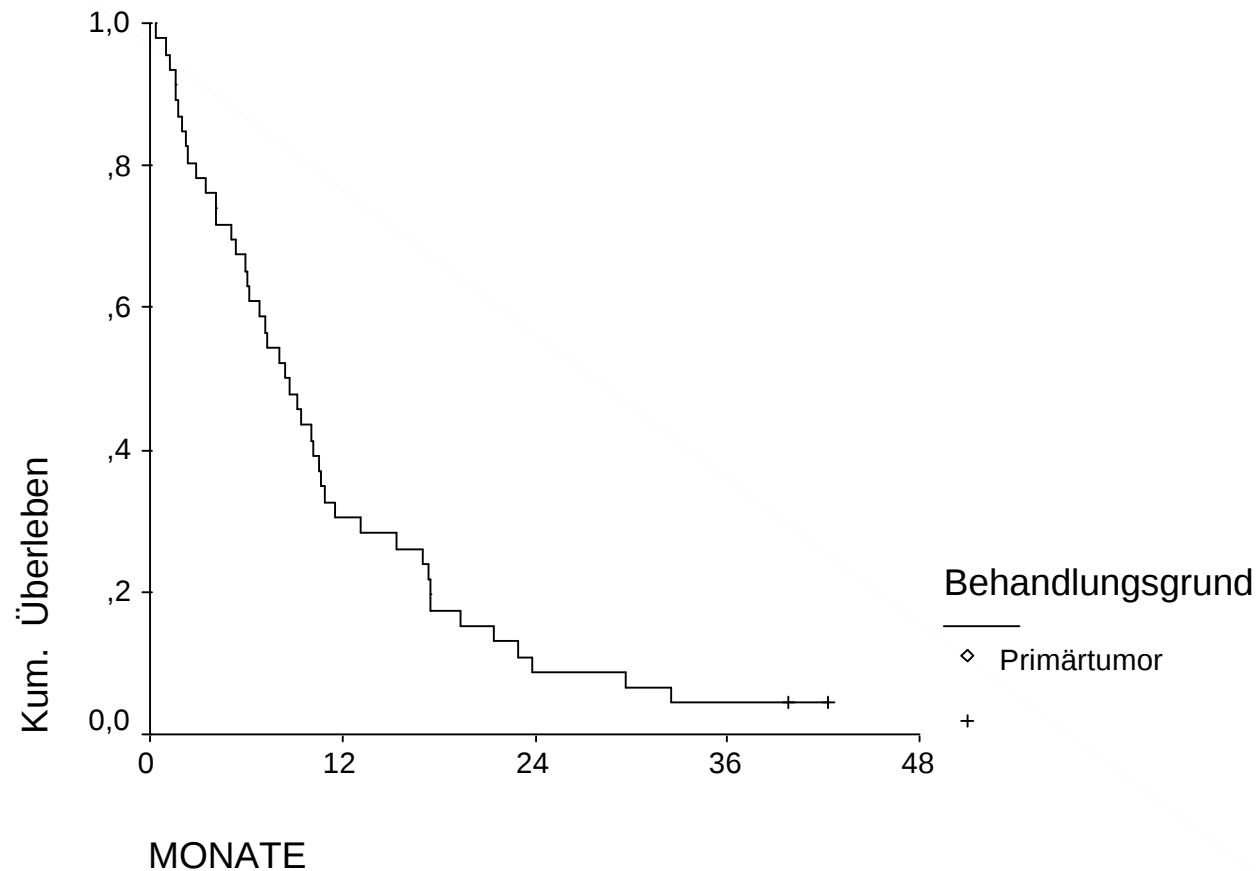
N = 46

Mediane Über-
lebenszeit : 8,4 Monate

1- J- ÜLR : 30 %

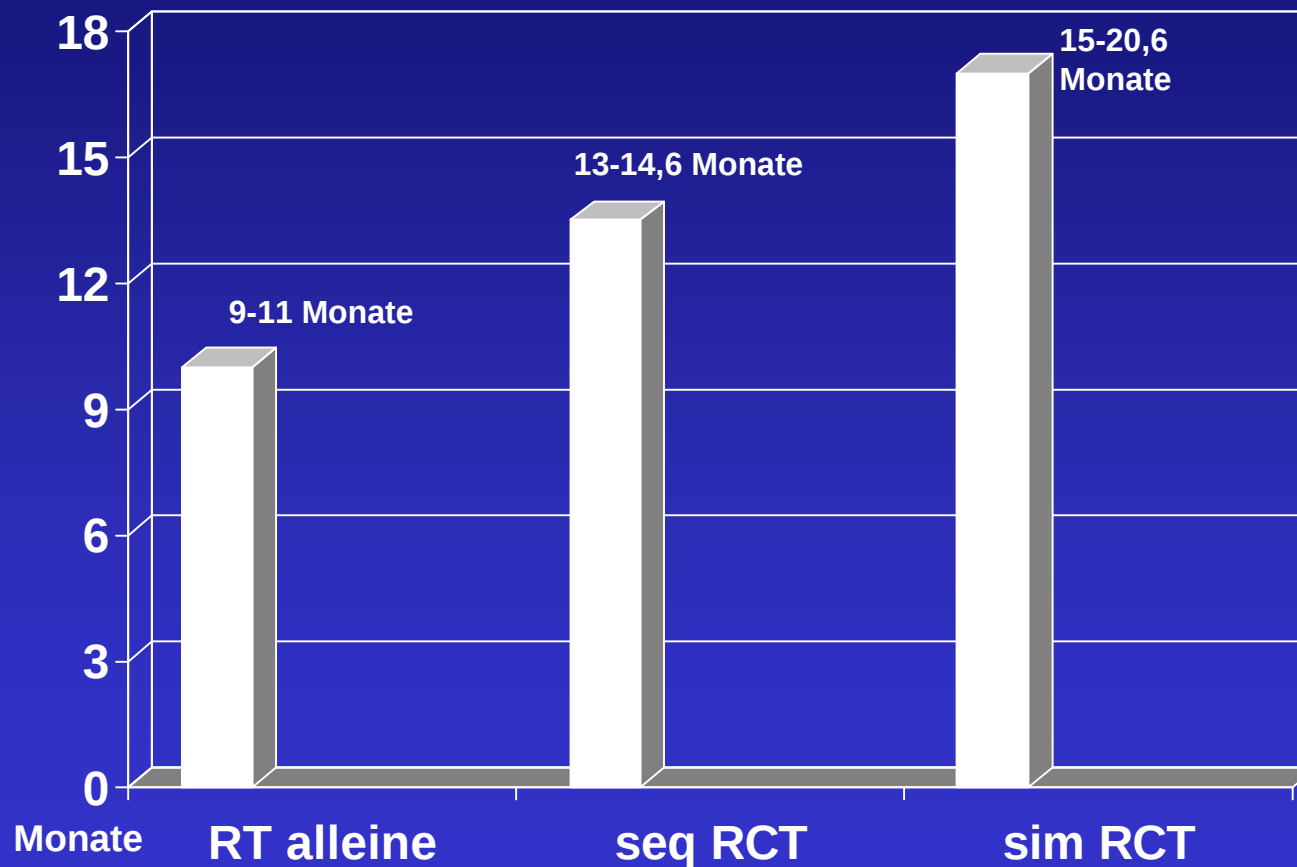
2- J- ÜLR : 9 %

Strahlentherapie Rostock



Nicht-kleinzelliges Bronchial-Karzinom: Sequentielle versus simultane RCT

Medianes
Überleben



NSCLC: Sequentielle versus simultane RCT

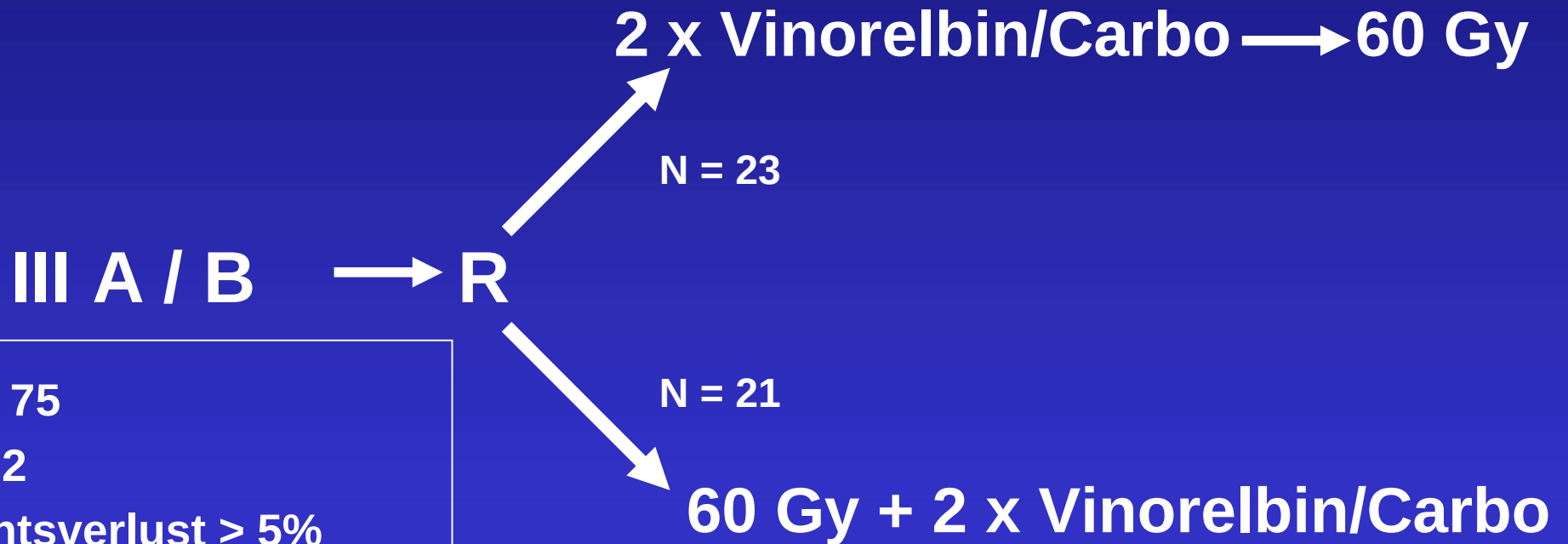
Randomisierte Studien : Vergleich sim. vs. seq. RCT

	Mediane ÜLZ (Mon)		2-J-ÜLR (%)		
	sim. RCT	seq. RCT	sim. RCT	seq. RCT	
Furuse et al. 1999	16,5	13,3	22,3	14,7	p < 0,05
Curran et al. 2000	17,0	15,6	-	-	p = 0,08
Pierre et al. 2001	15,0	13,8	35	22	p = 0,41
Zemanova et al. 2002	20,6	13,2	-	-	p = 0,02
Zatloukal et al. 2004	16,6	12,9	-	-	p = 0,023



NSCLC: Sequentielle versus simultane RCT

(Cardenal et al . 2005 ; ASCO)



Alter > 75
ECOG 2
Gewichtsverlust > 5%
Comorbiditäten
Kreaclearance < 60ml/min



NSCLC: Sequentielle versus simultane RCT

(Cardenal et al . 2005 ; ASCO)

	CT + RT	RCT
Therapie wie geplant OR	71% 6/23	91% 15/21
Todesfälle w.Th.	3/23	1/21

„Die sim. RCT ist durchführbar und verträglich.
Die Studie wird mit dem RCT-Arm weitergeführt“

Strahlentherapie Rostock



Das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom

**Verbesserung der RCT durch eine
Induktionschemotherapie ?**



NSCLC: Induktions - CT + RCT versus RCT

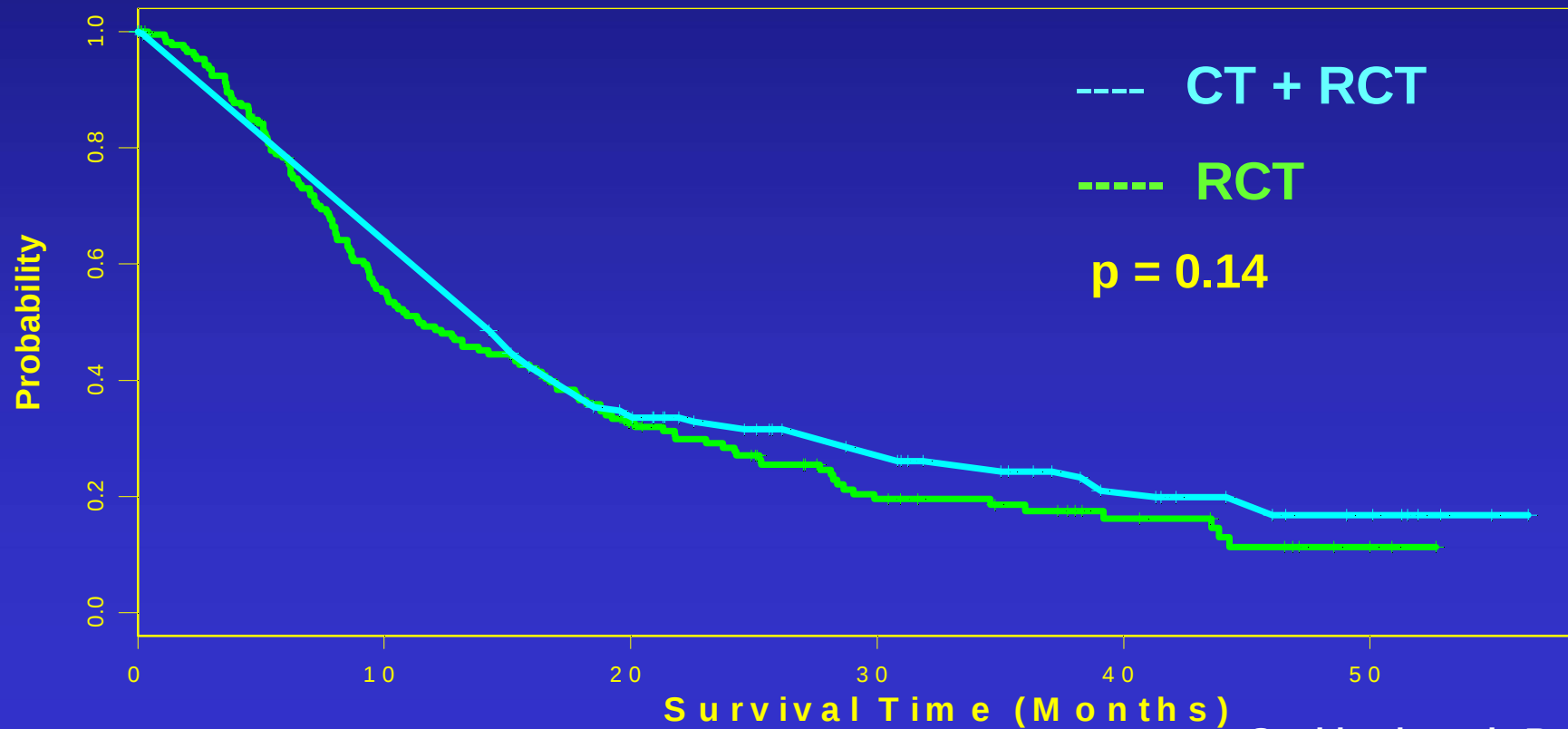
(Vokes et al, 2007/CALGB 39801)



NSCLC: Induktions - CT + RCT versus RCT

(Vokes et al, 2007/CALGB 39801)

Gesamtüberleben



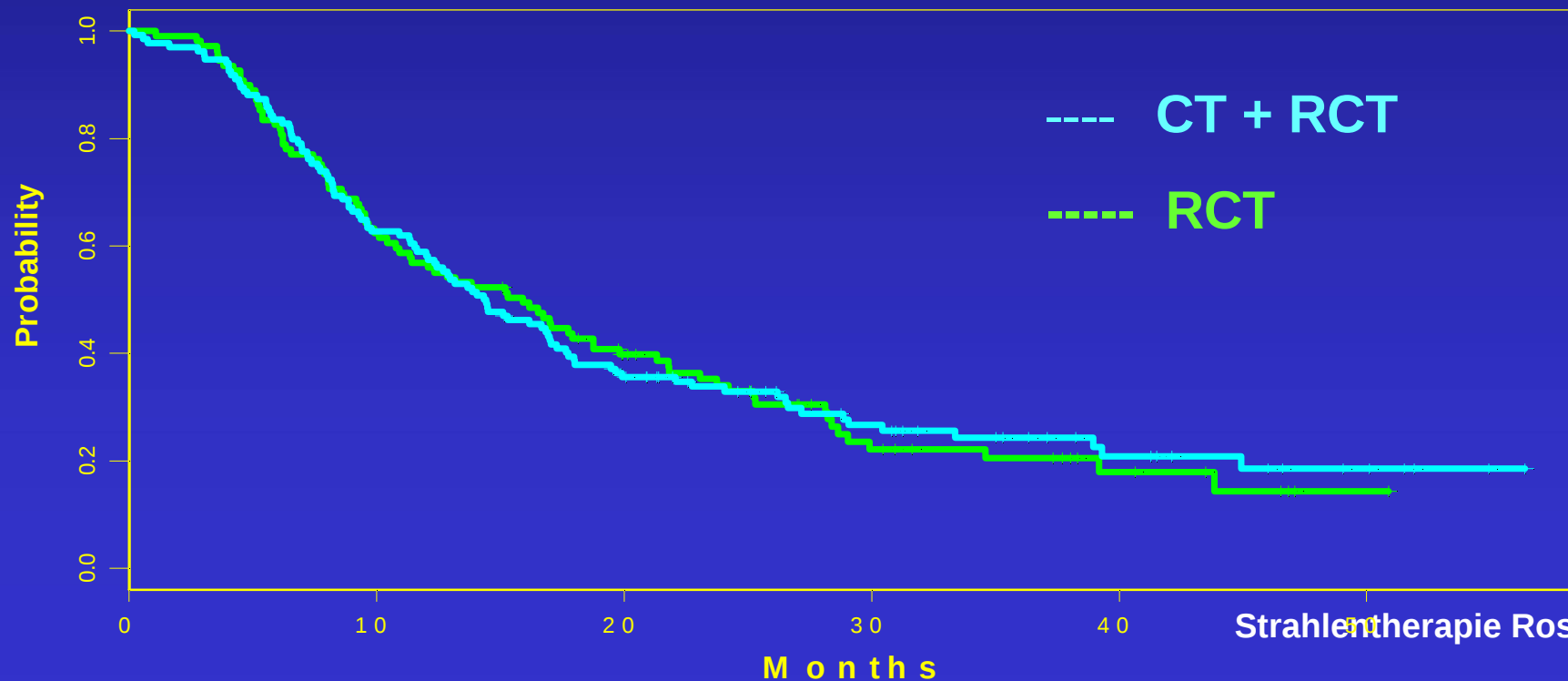
Strahlentherapie Rostock



NSCLC: Induktions - CT + RCT versus RCT

(Vokes et al, 2007/CALGB 39801)

Gesamtüberleben
bei Patienten mit prätherapeutischem Gewichtsverlust < 5%



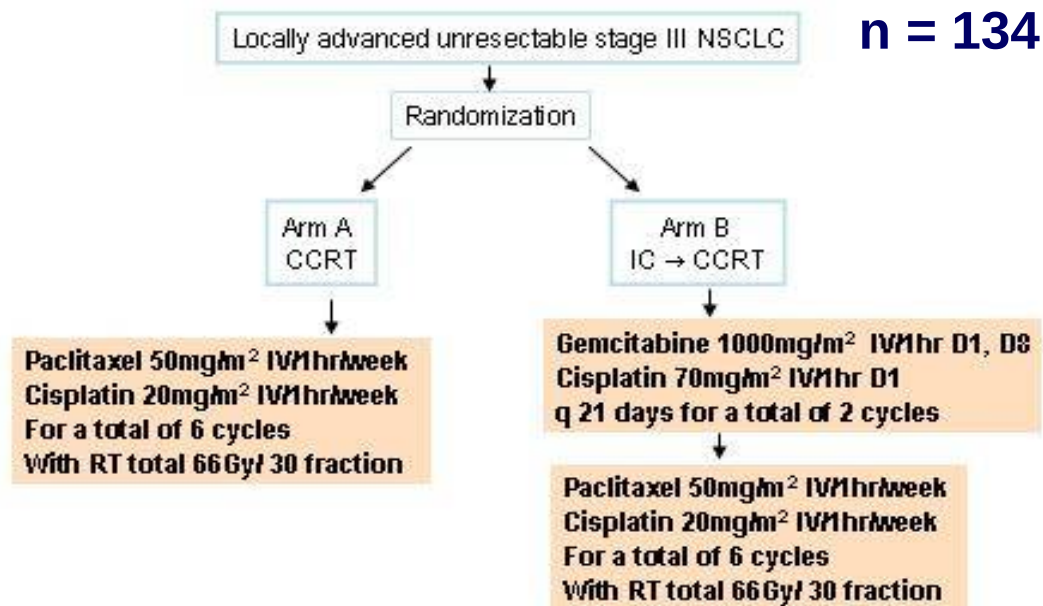
Strahlentherapie Rostock



NSCLC: Induktions - CT + RCT versus RCT

(Kim et al, ASCO 2008)

Study Design



NSCLC: Induktions - CT + RCT versus RCT

(Kim et al, ASCO 2008)

Overall Response after Treatment

Best response	Arm A (CCRT) n=63	Arm B (IC→CCRT) n=68
Complete response	0	0
Partial response	51 (81.0%)	49 (72.1%)
Stable disease	9 (14.3%)	14 (20.6%)
Progressive disease	0	2 (2.9%)
Early death	0	1 (1.5%)
Not evaluable	3 (4.8%)	2 (2.9%)
Overall response rate	81.0% (95% CI, 71.2 - 90.6)	72.1% (95% CI, 61.4 - 82.8)



NSCLC: Induktions - CT + RCT versus RCT

(Kim et al, ASCO 2008)

Survival

	Arm	No.	No. of failure	Median survival time in months (95% CI)	2 yr estimate	P-value	Hazard ratio
OS	A (CCRT)	63	33	18.2 (11.7-24.8)	43.1%	0.18	1.37 (0.68-2.13)
	B (IC→CCRT)	68	44	12.6 (8.6-16.7)	25.1%		
PFS	A (CCRT)	63	41	11.6 (9.6-13.6)	22.1%	0.04	1.54 (1.01-2.33)
	B (IC→CCRT)	68	51	7.5 (5.6-9.4)	11.3%		
Median follow-up duration for surviving patients : 19.4 months (range, 6.4-40.7 months)							



NSCLC: Induktions - CT + RCT versus RCT

(Kim et al, ASCO 2008)

Pattern of Progression

	Locoregional	Distant	Locoregional+distant	Overall
CCRT	13	14	5	32
IC→CCRT	19	19	2	40



Bronchialkarzinom und Strahlentherapie

Zusammenfassung

Die PCI ist ein wichtiger Baustein in der Therapie des SCLC.

Beim NSCLC verbessert ein durch eine neoadjuvante RCT erzielt Downstaging deutlich die Prognose.

Beim inop. NSCLC und beim SCLC LD startet die Therapie mit einer RCT. Eine Induktionschemotherapie zeigt hier nicht den postulierten positiven Effekt.

