

Strahlentherapie des NSCLC im fortgeschrittenen Lebensalter

Besonderheiten unter Nutzen-Risiko-Evaluation

Die Strahlentherapie ist in allen Stadien des Nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC) ein etabliertes Verfahren. Patienten fortgeschrittenen Alters können hiervon ebenfalls profitieren – dabei müssen aber Besonderheiten dieser Subgruppe beachtet werden. Der vorliegende Übersichtsartikel stellt die Anwendungsmöglichkeiten der Strahlentherapie bei älteren Patienten vor.

MARCO RADOVIC, MARKUS GLATZER, PAUL MARTIN PUTORA

SZO 2016; 5: 15–17.



Marco Radovic

Das Bronchialkarzinom ist weltweit die häufigste zum Tod führende Krebserkrankung (1), das NSCLC stellt dabei mit 85% den häufigsten histologischen Subtyp dar (2). Obwohl NSCLC-erstdiagnostizierte Patienten mit einem medianen Erkrankungsalter von 70 Jahren mehrheitlich fortgeschrittenen Alters sind (3), ist dieses Personenkollektiv in klinischen Studien unterrepräsentiert (4).

Um den zu erwartenden Therapieeffekt trotzdem abschätzen zu können, kann bei Patienten fortgeschrittenen Alters die Erhebung eines geriatrischen Assessments* erforderlich sein. In einer retrospektiven Studie an 249 Patienten konnte gezeigt werden, dass die Ergebnisse derartiger Assessments, inklusive neuropsychologischer Tests und Laboruntersuchungen, mit dem Überleben von älteren Patienten, die an Krebserkrankungen leiden, korrelieren (5). Obwohl Assessments derzeit für das NSCLC nicht standardisiert sind, zeigen diese Daten die Wichtigkeit eines individualisierten Vorgehens auf. Dies gilt insbesondere für ältere Patienten, da bei dieser Patientengruppe Organfunktionen vermehrt vorliegen können (6).

Lokal begrenzte Stadien (UICC-Stadium I und II)

Die Standardtherapie eines NSCLC im Stadium I sieht eine Resektion oder – bei funktioneller Inopera-

ibilität, fehlender Einwilligung in ein operatives Vorgehen oder zahlreichen Komorbiditäten – eine primäre Bestrahlung vor. Im Vergleich zur sublobären Resektion, zur konventionell fraktionierten Bestrahlung und zur alleinigen Beobachtung weist die Lobektomie die besten Langzeitergebnisse auf (7). Bei funktioneller Inoperabilität oder anderen Gründen, die eine Operation unmöglich machen, stellt die stereotaktische Bestrahlung (SBRT) eine Therapiealternative mit vergleichbaren Ergebnissen dar (7, 8). Allerdings gibt es derzeit keine erfolgreich abgeschlossenen randomisierten Studien dazu (9). Die SBRT ist der konventionell fraktionierten Therapie in Bezug auf das krebspezifische und das Gesamtüberleben überlegen. So wird ein Gesamtüberleben von 70% im Vergleich zu 53% nach zwei Jahren erreicht (10). Dank dieser Therapie konnten mehr ältere Patienten therapiert, der Anteil unbehandelter Fälle verringert und das Gesamtüberleben erhöht werden (11). Dies ist insbesondere bei älteren Patienten von Bedeutung, da diese seltener als jüngere Patienten intensiver therapiert werden (12).

Abwägung von Nutzen und Risiken im Tumorboard wesentlich

Obwohl das Gesamtüberleben zwar vom Erkrankungsstadium und Performancestatus (PS), nicht aber zwangsläufig vom Patientenalter abhängt (13), kann ein hohes Lebensalter oftmals zu therapeutischem Nihilismus verleiten. Die Vorstellung des Patientenfalls in einem interdisziplinären Tumorboard kann helfen, den Anteil aktiv therapierter Fälle zu erhöhen (14). Ist im UICC-Stadium II formal eine adjuvante Chemotherapie indiziert, sollten die Durchführbarkeit und

ABSTRACT

Radiotherapy in elderly patients with non-small cell lung cancer

Radiotherapy is a well-established treatment for patients with non-small cell lung cancer across various disease stages. Elderly patients can benefit from radiotherapy independent of age, but specific considerations should be made. This article presents current applications of radiotherapy for elderly patients with non-small cell lung cancer.

* siehe hierzu Artikel von Honecker, F. in SZO 2015; 2: 6–8. Internet: <https://www.rosenfluh.ch/onkologie-2015-02>

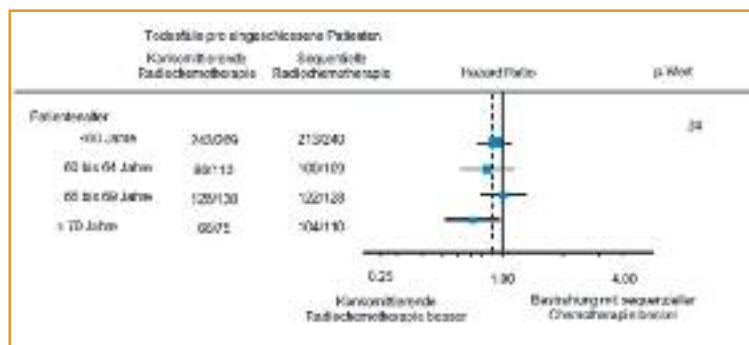


Abbildung 1: Der Überlebensvorteil bei einer konkomittierenden Radiochemotherapie ist altersunabhängig (adaptiert nach [21]).

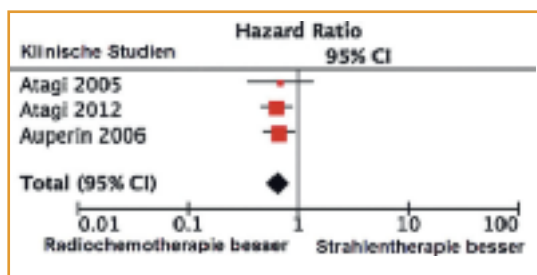


Abbildung 2: Patienten fortgeschrittenen Alters (≥ 70 Jahre) profitieren bei Vorliegen eines lokal fortgeschrittenen NSCLC von einer konkomittierenden Radiochemotherapie (adaptiert nach [24]).

der zu erwartende Nutzen stets evaluiert werden, auch bei Vorliegen eines fortgeschrittenen Patientenalters (15). Allerdings ist bei alten Patienten auch mit ausgeprägteren Nebenwirkungen als bei jüngeren zu rechnen (16). Der Nutzen einer adjuvanten Chemotherapie bei einem Patientenalter über 80 Jahre ist derzeit nicht gesichert (15); die Implementierung einer Immuntherapie in diesem Setting ist aber Gegenstand gegenwärtiger Forschungstätigkeit (17).

Lokal fortgeschrittenes NSCLC (UICC-Stadium III)

Beim lokal fortgeschrittenen NSCLC stellt die konkomittierende Radiochemotherapie (RCT) eine Standardtherapie dar (18). Bereits 1992 konnten Schaake-Koning und Kollegen die Überlegenheit der RCT gegenüber der alleinigen Bestrahlung (RT) beim inoperablen, nicht fernmetastasierten NSCLC in Bezug auf lokale Kontrolle und auf das Überleben zeigen (19). Eingeschlossen waren Patienten ≤ 70 Jahre.

Radiochemo- versus Radiotherapie in Studienanalysen

Diese Überlegenheit der RCT gegenüber einer alleinigen RT konnte in einer Metaanalyse aus dem Jahr 2006 bestätigt werden (20). Hierbei zeigten sich ein verbessertes Überleben nach 2 (25,4% vs. 21,4%) und 5 Jahren (8,2% vs. 6%) sowie ein verbessertes event-freies Überleben (Zeitspanne bis zum systemischen

oder lokoregionären Rezidiv) nach 2 (27,3% vs. 21,3%) und 5 Jahren (9,9% und 6,4%). Der Anteil an Patienten ≥ 70 Jahre betrug aber auch hier nur 9%, der Patientenanteil mit einem WHO-Performancestatus ≥ 2 lediglich 6%.

2010 wurde eine Metaanalyse veröffentlicht, die die Überlegenheit der konkomittierenden gegenüber der sequenziellen RCT zeigen konnte (21). Gemäss dieser Publikation kann das Überleben durch eine konkomittierende RCT nach 3 Jahren von 18,1% auf 23,8% und nach 5 Jahren von 10,6% auf 15,1% erhöht werden, auch das progressionsfreie Überleben verbessert sich. Dieser Effekt war in der Studienanalyse altersunabhängig (Abbildung 1) – der Anteil über 70-jähriger Patienten betrug aber auch hier nur 13%, wohingegen fast die Hälfte aller Patienten unter 60 Jahre alt war. Einen Performancestatus von ≥ 2 wiesen lediglich 2% der Patienten auf. Eine akute Ösophagitis trat signifikant häufiger im experimentellen Arm auf (4% vs. 18%), in Bezug auf die pulmonale Toxizität zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Angesichts dieses überschaubaren Überlebensvorteils und der zum Teil höheren Rate therapieassoziierteter Nebenwirkungen sollte der Einsatz dieser Therapie bei Patienten fortgeschrittenen Alters aber individuell evaluiert werden (22).

Eine randomisierte Phase-III-Studie aus dem Jahr 2012 aus Japan widmete sich explizit der Therapie des lokal fortgeschrittenen NSCLC bei Patienten fortgeschrittenen Alters (23). Hier wurde bei Patienten mit einem Alter über 70 Jahre die RCT mit der alleinigen Strahlentherapie verglichen. Dabei konnten ein verbessertes medianes Überleben zugunsten der RCT (von 12,4 auf 16,9 Monate) und ein verbessertes progressionsfreies Überleben (von 6,8 auf 8,9 Monate) gezeigt werden. Es traten vermehrt hämatotoxische Nebenwirkungen inklusive Infektionen auf, die pulmonale Toxizität und therapieassoziierten Todesfälle zeigten aber keine signifikanten Unterschiede. Diese Ergebnisse wurden durch eine kürzlich veröffentlichte Metaanalyse bestätigt, die die RCT der alleinigen Strahlentherapie zur Therapie des lokal fortgeschrittenen NSCLC bei älteren Patienten gegenüberstellte (24). Es konnte eine mit jüngeren Kohorten vergleichbare Verbesserung des Gesamtüberlebens (Abbildung 2) und des progressionsfreien Überlebens gezeigt werden. Allerdings kam es auch hier zu vermehrter Hämatotoxizität mit Infektionen, die pulmonale Toxizität wies jedoch keine signifikanten Unterschiede auf.

Eine retrospektive Subgruppenanalyse aus dem Jahr 2003 zeigte ebenfalls bei der RCT im Vergleich zur alleinigen RT mit jüngeren Patienten ähnliche Ansprechraten (Cut-off 70 Jahre), allerdings traten in der älteren Kohorte vermehrt Grad-4-Toxizitäten auf, insbesondere Myelosuppression und Pneumoniden (25).

In einer weiteren retrospektiven Subgruppenanalyse zeigten sich in Bezug auf Überleben, Ansprechen oder Toxizität keine signifikanten Unterschiede zwischen den Altersgruppen (26). Verwendet wurden die Daten aus den Studien CALGB 8931 (Vinblastin-Cisplatin plus Hydrazinsulfate vs. Vinblastin-Cisplatin plus Plazebo) und CALGB 9130 (Vinblastin-Cisplatin, danach RT mit einer Gesamtdosis von 60 Gy vs. Vinblastin-Cisplatin, danach RT mit einer Gesamtdosis von 60 Gy plus Carboplatin).

Metastasiertes NSCLC (UICC-Stadium IV)

Im fernmetastasierten Stadium steht die Systemtherapie im Vordergrund. Im Fall eines intrathorakalen Tumorprogresses hat die Bestrahlung jedoch ihren Platz in der Prophylaxe und symptomatischen Therapie von tumorbedingten Beschwerden wie Hämoptysen, Bronchusobstruktion, Atemnot und Husten. Die Ansprechraten älterer Patienten sind mit denen jüngerer Patienten vergleichbar (27).

Geriatrisches Assessment sehr empfehlenswert

Bei Patienten fortgeschrittenen Alters im fernmetastasierten Stadium sollte stets ein geriatrisches Assessment erwogen werden. Diese Folgerung lässt sich aus den Ergebnissen einer kürzlich veröffentlichten prospektiven Arbeit ziehen, in der die Chemotherapie im Standardarm auf Grundlage des Performancestatus sowie des Alters und im experimentellen Arm auf Grundlage eines geriatrischen Assessments ausgewählt wurde (28, 29). Der primäre Endpunkt der Studie bestand im eventfreien Überleben (Zeitspanne bis zu einer Therapieunterbrechung jeglicher Ursache, Krankheitsprogress oder Tod jeg-

licher Ursache). In Bezug hierauf konnte der experimentelle Ansatz keinen signifikanten Unterschied im Vergleich zum Standardprozedere nachweisen. Trotzdem konnte gezeigt werden, dass sich durch die Verwendung geriatrischer Assessments das Auftreten therapieassoziierter Nebenwirkungen und die Anzahl von Therapieabbrüchen verringern liessen. Die verwendeten Assessments umfassten unter anderem den «Minimal-Mental-Status»- sowie den «Timed Up & Go»-Test und nahmen im Mittel 35 Minuten in Anspruch.

Fazit

Die Therapie des NSCLC bei Patienten fortgeschrittenen Alters erfordert in allen Erkrankungsstadien eine individuelle Entscheidungsfindung, in die der Patient involviert werden sollte. Allein aufgrund des chronologischen Alters sollte kein Patient von den oben besprochenen Therapieoptionen ausgeschlossen werden.

Im Stadium I stellt die stereotaktische Bestrahlung eine gleichwertige Alternative zur Resektion dar, zumindest bei Inoperabilität, im Stadium II sollte die Durchführbarkeit einer adjuvanten Chemotherapie individuell evaluiert werden. Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC können, ähnlich wie jüngere Kohorten, hinsichtlich des Gesamt- und progressionsfreien Überlebens von einer konkomittierenden Radiochemotherapie profitieren, weisen aber ein zum Teil signifikant höheres Risiko für therapieassozierte Nebenwirkungen auf. Patienten im Stadium IV können von palliativen intrathorakalen Bestrahlungen profitieren, solange es der Allgemeinzustand zulässt. Die Anwendung geriatrischer Assessments vor Therapiebeginn sollte niedrigschwellig evaluiert werden. ▲

Marco Radovic

Dr. med. Markus Glatzer

Dr. med. Paul Martin Putora

(Korrespondenzadresse)

E-Mail: PaulMartin.Putora@kssg.ch

Klinik für Radio-Onkologie

Kantonsspital St. Gallen

9007 St. Gallen

Interessenkonflikte: keine.

Merkpunkte

- ▲ **Geriatrische Assessments** sind vor Einleitung einer Therapie empfehlenswert.
- ▲ **Im Stadium I eines NSCLC** stellt die stereotaktische Bestrahlung eine Alternative zur Resektion zumindest bei Inoperabilität dar.
- ▲ **Ältere Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC** profitieren wie jüngere Kohorten von der Radiochemotherapie, weisen aber ein erhöhtes Risiko für Nebenwirkungen auf.
- ▲ **Therapieentscheidungen** sollten stets individuell und unter Berücksichtigung des Patientenwunsches erfolgen.

Quellen:

1. Jemal A et al.: Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2011; 61(2): 69–90.
2. Walters S et al.: Lung cancer survival and stage at diagnosis in Australia, Canada, Denmark, Norway, Sweden and the UK: a population-based study, 2004–2007. *Thorax* 2013; 68(6): 551–64.
3. Institute, N.C. SEER stat fact sheets: lung and bronchus. [cited 2016 24.09.2016]; Available from: <http://seer.cancer.gov/stat-facts/html/lungb.html>.
4. Hutchins LF et al.: Underrepresentation of patients 65 years of age or older in cancer-treatment trials. *N Engl J Med* 1999; 341(27): 2061–2067.
5. Kanesvaran R et al.: Analysis of prognostic factors of comprehensive geriatric assessment and development of a clinical scoring system in elderly Asian patients with cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29(27): 3620–3627.
6. Balducci L, Extermann M: Cancer and aging. An evolving panorama. *Hematol Oncol Clin North Am* 2000; 14(1): 1–16.
7. Shirvani SM 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): 1060–1070.
8. Shirvani SM et al.: Lobectomy, sublobar resection, and stereotactic ablative radiotherapy for early-stage non-small cell lung cancers in the elderly. *JAMA Surg* 2014; 149(12): 1244–1253.
9. Chang JY et al.: Stereotactic ablative radiotherapy versus lobectomy for operable stage I non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials. *Lancet Oncol* 2015; 16(6): 630–637.
10. Grutters JP et al.: Comparison of the effectiveness of radiotherapy with photons, protons and carbon-ions for non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Radiother Oncol* 2010; 95(1): 32–40.
11. Palma D et al.: Impact of introducing stereotactic lung radiotherapy for elderly patients with stage I non-small-cell lung cancer: a population-based time-trend analysis. *J Clin Oncol* 2010; 28(35): 5153–5159.
12. Higton AM, Monach J, Congleton J: Investigation and management of lung cancer in older adults. *Lung Cancer* 2010; 69(2): 209–212.
13. Palma DA et al.: Stage I non-small cell lung cancer (NSCLC) in patients aged 75 years and older: does age determine survival after radical treatment? *J Thorac Oncol* 2010; 5(6): 818–824.
14. Price A, Gregor A, Ironside J: The impact of multidisciplinary teams and site specialisation on the use of radiotherapy in elderly people with non-small cell lung cancer (NSCLC). *Radiother Oncol* 2002. 64 (Suppl 1): 80.
15. Pallis AG, et al.: Management of elderly patients with NSCLC; updated expert's opinion paper: EORTC Elderly Task Force, Lung Cancer Group and International Society for Geriatric Oncology. *Ann Oncol*, 2014. 25(7): 1270–1283.
16. Wisnivesky JP et al.: Survival and risk of adverse events in older patients receiving postoperative adjuvant chemotherapy for resected stages II-IIIa lung cancer: observational cohort study. *BMJ* 2011; 343: d4013.
17. Pembrolizumab vs Placebo for Participants With Non-small Cell Lung Cancer After Resection With or Without Standard Adjuvant Therapy. This study is currently recruiting participants. Stand: August 2016s.: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02504372>
18. Glatzer M et al.: Radio(chemo)therapy in locally advanced non-small cell lung cancer. *Eur Respir Rev* 2016; 25(139): 65–70.
19. Schaake-Koning C et al.: Effects of concomitant cisplatin and radiotherapy on inoperable non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1992; 326(8): 524–530.
20. Auperin A et al.: Concomitant radio-chemotherapy based on platin compounds in patients with locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a meta-analysis of individual data from 1764 patients. *Ann Oncol* 2006; 17(3): 473–483.
21. Auperin A, et al.: Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28(13): 2181–2190.
22. De Ruyscher D, van Loon J: Radical Radiotherapy for Locally Advanced Non-small Cell Lung Cancer: When Should Concurrent Chemoradiotherapy Not Be Used? *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2016; Aug 9. (pii: S0936-6555(16)30228-X)
23. Atagi S et al.: Thoracic radiotherapy with or without daily low-dose carboplatin in elderly patients with non-small-cell lung cancer: a randomised, controlled, phase 3 trial by the Japan Clinical Oncology Group (JCOG0301). *Lancet Oncol* 2012; 13(7): 671–678.
24. Dawe DE, et al.: Chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in elderly patients with stage III non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *Lung Cancer*, 2016. 99: p. 180–5.
25. Schild SE et al.: The outcome of combined-modality therapy for stage III non-small-cell lung cancer in the elderly. *J Clin Oncol* 2003; 21(17): 3201–3206.
26. Rocha Lima CM et al.: Therapy choices among older patients with lung carcinoma: an evaluation of two trials of the Cancer and Leukemia Group B. *Cancer* 2002; 94(1): 181–187.
27. Patterson CJ et al.: Retrospective study of radiotherapy for lung cancer in patients aged 75 years and over. *Age Ageing* 1998; 27(4): 515–518.
28. Corre R et al.: Use of a Comprehensive Geriatric Assessment for the Management of Elderly Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: The Phase III Randomized ESOGLA-GFPC-GECP 08-02 Study. *J Clin Oncol* 2016; 34(13): 1476–1483.
29. Gajra A et al.: Comprehensive Geriatric Assessment-Guided Therapy Does Improve Outcomes of Older Patients With Advanced Lung Cancer. *J Clin Oncol*, 2016; August 22. (Published online before print; doi: 10.1200/JCO.2016.67.5926).