

Journal für Pneumologie

Asthma – COPD – Imaging – Funktionsdiagnostik –
Thoraxchirurgie – Interstitielle Lungenerkrankungen (ILD) –
Schlafapnoe – Thoraxtumor – Infektiologie – Rehabilitation

Hochdosisstrahlentherapie bei suspekten Lungenrundherden:

State-of-the-art oder Übertherapie? // High dose irradiation

for lung nodules: state-of-the-art or overtreatment?

Zehentmayr F, Grambozov B, Sedlmayer F

Journal für Pneumologie 2020; 8 (3), 6-12

Homepage:

www.kup.at/pneumologie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Journal für Pneumologie

e-Abo kostenlos

Datenschutz:

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files des Journals für Pneumologie und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals für Pneumologie. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

Abbestellen:

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

Das e-Journal

Journal für Pneumologie

- ✓ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✓ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✓ ist jederzeit abrufbar
- ✓ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✓ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✓ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✓ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

www.kup.at/pneumologie

Hochdosisstrahlentherapie bei suspekten Lungenrundherden: State-of-the-art oder Übertherapie?

F. Zehentmayr^{1, 2}, B. Grambozov¹, F. Sedlmayer^{1, 2}

Kurzfassung: *Hintergrund:* Ungefähr 15 % aller Lungenkarzinompatienten werden im Frühstadium diagnostiziert. Nicht bei allen Patienten ist es möglich, die Diagnose histologisch zu verifizieren. Typischerweise sind dies die Patienten, die einer Hochdosisstrahlentherapie zugeführt werden, da ein operatives Vorgehen – wenngleich Standard – bei medizinisch kompromittierten Patienten nicht möglich ist. Der Umstand, dass Patienten ohne histologische Sicherung des malignen Tumors bestrahlt werden, hat immer wieder Kritik hervorgerufen, weil Patienten mit potentiell benignen pulmonalen Läsionen behandelt werden und dadurch das klinische Ergebnis in strahlentherapeutischen Serien „verbessert“ wird. In dieser retrospektiven monozentrischen Studie soll anhand von Überlebensdaten gezeigt werden, ob Patienten ohne histologische Bestätigung der Tumordiagnose adäquat behandelt oder übertherapiert werden.

Methoden: Von den zwischen 2002 und 2016 behandelten Patienten mit suspekten Lungenrundherden konnten 163 Patienten in diese Analyse eingeschlossen werden. Bei 123/163 (75 %) Patienten lag eine Gewebeprobe vor, während 40/163 (25 %) ohne histologische Sicherung der Läsion bestrahlt wurden. Beide Gruppen erhielten eine Radiotherapie in Konkordanz mit internationalen Standards. Der Allgemeinzustand wurde mit dem Charlson-Comorbidity-Index (CCI) erfasst.

Resultate: Das mediane Follow-up betrug 25,2 Monate (0,3–162 Monate). 96/163 (59 %) waren zum Zeitpunkt der Auswertung verstor-

ben, 67/163 (41 %) lebten noch. Das mediane Gesamtüberleben (OS) für die Patientengruppe ohne histopathologische Bestätigung betrug 39,4 Monate, was sich nicht signifikant von dem der anderen Gruppe mit 40,1 Monaten (log-rank: $p = 0,958$) unterschied. Das krebspezifische Überleben (CSS) in beiden Gruppen war ebenfalls gleich (log-rank: $p = 0,585$). Die multivariate Analyse (Cox Regression) zeigte, dass ein CCI von 3 oder höher der prognostisch relevanteste Marker für das Überleben war ($p = 0,026$; HR = 2,1; 1,1–4,1).

Schlussfolgerung: Die Hochdosisradiotherapie ist eine gute Behandlungsstrategie bei Patienten, deren Tumordiagnose nicht durch eine Gewebeprobe gesichert ist.

Schlüsselwörter: Suspekter Lungenrundherd, Übertherapie, SABR, Hochdosisradiotherapie, Charlson comorbidity index

Abstract: High dose irradiation for lung nodules: state-of-the-art or overtreatment? *Purpose:* Approximately 15% of the lung cancer patients are diagnosed in early stages. Microscopic proof of disease cannot always be obtained due to comorbidity or reluctance to undergo invasive diagnostic procedures. These are typically the patients who are referred for high dose irradiation since surgery – although standard of care – is precluded in these medically unfit patients. Ionizing irradiation for patients without histological diagnosis of a malignant tumor has been criticized as artificial

improvement of outcome data. In the current study survival data of patients with and without pathology are compared in order to contribute to the discussion of overtreatment in patients without pathological proof of disease.

Methods: Of all patients treated between 2002 and 2016, 163 with NSCLC I-IIb (T3 N0) were eligible for the current analysis. Seventy-five percent of these had pathological confirmation of disease, whereas 40/163 (25%) patients had not. In accordance with international guidelines, both groups received radiotherapy. Co-morbidity was assessed with the Charlson co-morbidity index (CCI).

Results: Median follow-up was 25,2 months (range 0,3-162). Ninety-six of the 163 (59%) patients had died, while 67/163 (41%) patients were still alive. Median overall survival (OS) for patients without pathological confirmation was 39,4 months, which did not differ from the 40,1 months in those with microscopical proof of disease (log-rank: $p = 0,958$). Cancer specific survival (CSS) was also similar in both groups (log-rank: $p = 0,585$). Multivariate analysis revealed that a CCI of 3 or higher was the most significant prognosticator for survival ($p = 0,026$; HR = 2,1; range 1,1-4,1).

Conclusions: High dose irradiation is a good treatment strategy in patients without pathological confirmation of disease. **J Pneumologie 2020; 8 (3): 6–12.**

Keywords: Suspicious lung nodule, overtreatment, SABR, high dose irradiation, Charlson comorbidity index

Hintergrund

Maligne Lungentumore sind für 30 % aller durch Krebs verursachten Todesfälle verantwortlich [1]. Etwa 15 % der Patienten werden in den Stadien UICC I–IIb diagnostiziert. Ohne Behandlung beträgt das mediane Gesamtüberleben 10 Monate [2]. Auch wenn die Operation als die Standardtherapie gilt, ist sie bei einem Drittel der Patienten nicht durchführbar [3]. Die Mortalitätsraten liegen zwischen 5,2 und 7,4 % [4–6].

Alternativ wurde in den vergangenen zwei Dekaden die sogenannte Körperstereotaxie („stereotactic ablative body radiotherapy“, SABR) als eine effektive Behandlungsmethode entwickelt. Diese strahlentherapeutische Technik ist dadurch charakterisiert, dass in kleinen Volumina sehr hohe Dosen appliziert werden. Parallel dazu entstand im Bereich der konventionellen Strahlentherapie die „intensitätsmodulierte Radiotherapie“ (IMRT), die – ebenso wie die SABR –

eine weitestgehende Schonung der Risikoorgane erlaubt. Die Lokalkontrollraten liegen in der Größenordnung der chirurgischen Patientenserien bei gleichzeitig sehr guter Verträglichkeit [2, 7].

Zusätzlich hat die demographische Entwicklung zu einer relativen Zunahme älterer Patienten und damit zu einer Erhöhung der Zahl derer geführt, bei denen aufgrund ihrer Komorbiditäten die Gewinnung einer Gewebeprobe nicht möglich war, wodurch das Risiko für eine Übertherapie steigt. Die weltweiten Biopsieraten liegen zwischen 41 % in den Niederlanden und bis zu 100 % in den USA [8]. Da die Zahl von Patienten ohne histologische Sicherung in strahlentherapeutischen Serien *per se* immer höher als in chirurgischen Serien ist, wurde der Verdacht geäußert, dass durch diesen Selektionsbias das klinische Ergebnis der Radiotherapie verbessert wird [2]. Aus der chirurgischen Literatur ist bekannt, dass bis zu 14 % der pulmonalen Läsionen tatsächlich benigne sind [9]. In den Niederlanden mit einer homogenen Population liegt diese falsche positive Rate < 5 % [9–11]. Tatsächlich gewinnt das Problem der Übertherapie mit der Implementierung von Screening-Programmen, durch die kleine pulmonale Rundherde unklarer Dignität diagnostiziert werden [12, 13], zusätzlich an Bedeutung.

Eingelangt am: 08.05.2020, angenommen nach Review am: 29.06.2020

Aus der ¹Universitätsklinik für Radiotherapie und Radio-Onkologie, Universitätsklinik Salzburg, und ²radART Institute for research and development of advanced radiation technologies Salzburg

Korrespondenzadresse: PD Dr. Franz Zehentmayr, Universitätsklinik für Radiotherapie und Radio-Onkologie, Universitätsklinikum Salzburg, A-5020 Salzburg, Müllner Hauptstraße 48, E-Mail: f.zehentmayr@salk.at

Abkürzungen

AC	Adenokarzinom	MVA	Multivariate Analyse
ACCP	American College of Chest Physicians	NELSON	Dutch-Belgian Lung Cancer Screening Trial
AJCC	American Joint Committee on Cancer	NLST	National Lung Cancer Screening Trial
AZ	Allgemeinzustand	NSCLC	Non-small cell lung cancer, nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom
CCI	Charlson-co-morbidity index	OS	Overall survival, Gesamtüberleben
CSS	Cancer-specific survival, Krebs-spezifisches Überleben	PLECA	Plattenepithelkarzinom
DART	Dosis-differenzierte akzelerierte Radiotherapie	RC	Regionale Kontrolle
DC	Distante Kontrolle	SABR	Stereotactic ablative body radiotherapy, Körperstereotaxie
EQD2	Biologisch effektive Dosis	SEER	Surveillance epidemiology and end results
IASLC	International Association for the Study of Lung Cancer	UVA	Univariate Analyse
IMRT	Intensitätsmodulierte Radiotherapie		
LC	Lokale Kontrolle		

Die Literatur schlägt mehrere Algorithmen vor, um die Wahrscheinlichkeit für Lungenkrebs zu berechnen [14]. Die Parameter für diese Berechnungen sind Alter, Raucherstatus, 18F-FDG-PET-CT sowie Größe der Läsion. Wenn die derart berechnete Wahrscheinlichkeit für eine maligne Erkrankung > 65 % ist, dann wird von der AJCC ein chirurgischer Eingriff als gerechtfertigt angesehen [15, 16]. Für eine SABR wird von der IASLC eine Tumorstabilität von > 85 % gefordert, da man annimmt, dass der AZ dieser Patienten schlechter als bei operablen Patienten ist und daher mögliche Nebenwirkungen schlechter toleriert werden [17, 18]. Im Zusammenhang mit Übertherapie sind Nebenerkrankungen des Patienten von besonderer Bedeutung. Eines der am häufigsten verwendeten und bestvalidierten Instrumente zur systematischen Beurteilung des AZ ist der Charlson-Co-morbidity-Index (CCI).

Eine Surveillance, epidemiology and end results- (SEER-) Analyse einer ethnisch sehr heterogenen Population fand ein statistisch signifikant besseres krebspezifisches Überleben (CSS) bei Patienten ohne Gewebeprobe, was die These stützt, dass in strahlentherapeutischen Serien eine hohe Anzahl von Individuen überbehandelt wird [19]. Obwohl eine histologische Sicherung angestrebt werden muss, kann diese bei älteren Patienten mit schweren Nebenerkrankungen oft nicht erreicht werden. Es stellt sich die Frage, ob diese Patienten überhaupt therapiert werden oder regelmäßig bildmorphologisch kontrolliert werden sollen, um eine Übertherapie zu vermeiden.

Das Ziel dieser monozentrischen Studie ist es, zu klären, ob Patienten ohne histologische Sicherung der Erkrankung adäquat behandelt werden, indem ihre Überlebensraten mit denen von Patienten, bei denen eine Gewebeprobe vorlag, verglichen werden.

■ Methoden

Patienten

Zwischen 2002 und 2016 wurden 211 Patienten mit NSCLC Stadium I–IIb (T3 N0, TNM-Klassifikation, 8. Auflage) behandelt, von denen 163 Patienten in diese Analyse eingeschlossen werden konnten. Alle Patienten hatten entweder ein histolo-

gisch gesichertes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom oder erfüllten – wenn die Gewebeprobeentnahme nicht möglich war – alle klinischen Kriterien für diese Erkrankung. Ausgeschlossen von der Untersuchung waren Patienten, die in der Anamnese in den letzten fünf Jahren ein anderes Malignom hatten. Dennoch bleibt ein geringes Restrisiko, dass Metastasen eines okkulten Karzinoms behandelt wurden.

Die Patientenkohorte wurde in Abhängigkeit vom Vorhandensein einer Histologie in zwei Gruppen geteilt: 123/163 (75 %) Patienten hatten einen histologisch gesicherten Tumor, während bei 40/163 (25 %) dies nicht der Fall war. Die Patientendaten sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Diagnostik

Jeder Patient erhielt vor der Therapie eine 18F-FDG-PET-CT Untersuchung, was einen großen Unterschied zur SEER-Analyse [19] und den beiden großen Screening-Studien darstellt [12, 13], in denen jeweils ein Thorax-CT mit Kontrastmittel ausreichend war. Eine histologische/zytologische Sicherung der Diagnose durch Bronchoskopie und/oder EBUS/TBNA wurde angestrebt. Falls diese nicht möglich war, wurde die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer malignen Erkrankung basierend auf dem Algorithmus von Herder berechnet [14].

Radiotherapie

In der ersten Studienperiode (2002–2011) wurde die Hochdosisradiotherapie mittels dosisdifferenzierter akzelerierter Radiotherapie (DART) durchgeführt. Klinisches Ergebnis (Gesamtüberleben, Lokalkontrolle) sowie Toxizität wurden in früheren Publikationen beschrieben [20–23]. Ab 2011 wurde die Körperstereotaxie (SABR) als Methode an unserem Institut etabliert. 108/163 (66 %) der Patienten erhielten DART, während bei 48/163 (29 %) eine SABR verwendet wurde, 7/163 (4 %) hatten eine konventionelle Radiotherapie mit 2 Gy Einzeldosis pro Tag.

Die hier angegebenen Dosen bezeichnen biologisch effektive Dosen („biologically effective dose“, BED), um eine Vergleichbarkeit der unterschiedlichen Behandlungsschemata zu ermöglichen. Für die beiden SABR-Schemata, deren physikali-

sche Dosen entweder $8 \times 6,5$ Gy (65 % Isodose) oder $3 \times 12,5$ Gy (65 % Isodose) betragen, lag die BED bei 130 Gy. Die maximale BED für DART war 106 Gy (ICRU) bei einer physikalischen Dosis von 90 Gy.

Induktionschemotherapie

Bei 32/163 (20 %) Patienten wurden zwei Zyklen Induktionschemotherapie mit einer Platin-Doublette verabreicht. Cisplatin (75 mg/m^2) wurde entweder mit Pemetrexed (500 mg/m^2) oder Gemcitabin (1000 mg/m^2) kombiniert. Im Fall einer renalen Dysfunktion wurde Carboplatin AUC-5 (absolute Maximumdosis 1100 mg) verwendet. 131/163 (80 %) erhielten keine systemische Behandlung.

Die Indikation zur Chemotherapie wurde von den behandelnden Pneumologen in Analogie zum kombinierten operativen und chemotherapeutischen Vorgehen gestellt, wenn der Tumor größer als 4 cm war. Was die histologische Sicherung betrifft, besteht in diesem Datensatz – wie in allen anderen Studien im Feld – ein nicht korrigierbarer Bias, denn größere Tumoren sind in der Regel leichter histologisch zu sichern.

Komorbidität und Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Lungenkarzinoms

Der AZ der Patienten wurde mittels Charlson-Co-morbidity-Index (CCI) bewertet [24]. Er umfasst 17 Krankheitsbilder, denen jeweils eine Zahl zugeordnet ist, auf deren Basis man die 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit eines Patienten abschätzen kann [24].

Für die Patienten, bei denen keine Gewebeprobe vorlag, wurde die Wahrscheinlichkeit eines malignen Lungentumors mit dem von Herder vorgeschlagenen Algorithmus berechnet [14]: Malignitätswahrscheinlichkeit = $1/(1 + e^{-x})$, mit $x = -4,739 + 3,691 \cdot (\text{Prozentuelle Wahrscheinlichkeit für Malignität aus dem Swensen-Modell [25]}) + 2,322 (\text{schwacher SUV}) + 4,617 (\text{moderater SUV}) + 4,771 (\text{intensiver SUV})$. Für diese Analyse wurde ein SUV < 5 als schwach, 5–10 als moderat und > 10 als intensiv eingestuft.

Statistik

Gesamtüberleben (OS) und krebspezifisches Überleben (CSS) wurden mit der Kaplan-Meier-Methode berechnet und die beiden Subgruppen mittels log-rank-Test verglichen. Die multivariate Analyse (MVA) inkludierte folgende Variablen: Alter, Geschlecht, pathologische Sicherung, T-Stadium, UICC-Stadium, COPD-Grad, Raucherstatus, pack years, CCI, Art der Radiotherapie (DART oder SABR), weitere maligne Erkrankung, kardiovaskuläre Erkrankungen.

Tabelle 1: Patienten und Behandlung

		Histologische Bestätigung (N = 123)	Keine histologische Bestätigung (N = 40)	Mann-Whitney Test: p-Wert
Alter	Median	71,8	73,4	n.s.
	Spanne	54,7–88,2	52,0–90,0	
Geschlecht	Männlich	45 (37 %)	17 (43 %)	n.s.
	Weiblich	78 (63 %)	23 (58 %)	
T-Stadium	1	64 (52 %)	35 (88 %)	n.s.
	2	43 (35 %)	5 (12 %)	
	3	16 (13 %)	0 (0 %)	
UICC-Stadium	Ia1	8 (7 %)	8 (20 %)	0,002
	Ia2	23 (19 %)	17 (43 %)	
	Ia3	34 (28 %)	10 (25 %)	
	Ib	23 (19 %)	3 (8 %)	
	Ila	19 (15 %)	2 (5 %)	
	IIb	16 (13 %)	0 (0 %)	
COPD-Grad	0	14 (11 %)	3 (8 %)	n.s.
	1	10 (8 %)	4 (10 %)	
	2	35 (28 %)	10 (25 %)	
	3	36 (29 %)	11 (28 %)	
	4	22 (18 %)	10 (25 %)	
	Unbekannt	6 (5 %)	2 (5 %)	
Raucherstatus	Nie-Raucher	3 (2 %)	0 (0 %)	n.s.
	Ex-Raucher	63 (51 %)	23 (58 %)	
	Raucher	47 (38 %)	13 (33 %)	
	Unbekannt	10 (8 %)	4 (10 %)	
Pack years	Median	50	50	n.s.
	Spanne	15–200	7–100	
	Unbekannt	33	10	
CCI	Median	4	4	n.s.
	Spanne	2–14	2–8	
Radiotherapie	DART	89 (72 %)	19 (48 %)	n.s.
	SABR	30 (24 %)	18 (45 %)	
	Konventionell (= 2 Gy/d)	4 (3 %)	3 (8 %)	
Chemotherapie	yes	32 (26 %)	0 (0 %)	$< 0,001$
	no	91 (74 %)	40 (100 %)	

Ergebnisse

Gesamtüberleben und krebspezifisches Überleben sind unabhängig von der histologischen Sicherung

Das mediane Follow-up in der Gesamtkohorte betrug 25,2 Monate (0,3–162 Monate). 96/163 (59 %) Patienten waren verstorben: 48/163 (29 %) Lungenkrebs-assoziierte Todesfälle waren zu verzeichnen, 48/163 (29 %) Patienten starben aus anderen Gründen, zum Beispiel kardiorespiratorisches Versagen. 67/163 (41 %) Patienten leben noch. Ein Patient erschien nicht mehr zur Nachsorge.

OS und CSS betragen median 39,4 Monate (28,0–51,8 Monate) bzw. 51,5 Monate (39,8–63,2 Monate). Die 1-, 3- und 5-Jahres-OS-Raten betragen 94 %, 86 % und 76 %. Für die 115/163 (71 %) Patienten, die am Lungenkrebs starben oder noch am Leben sind, betragen die CSS-Raten 93 %, 84 % und 74 %. Das mediane OS in der Patientengruppe ohne histologische Sicherung der Erkrankung betrug 39,4 Monate (0,5–162 Monate),

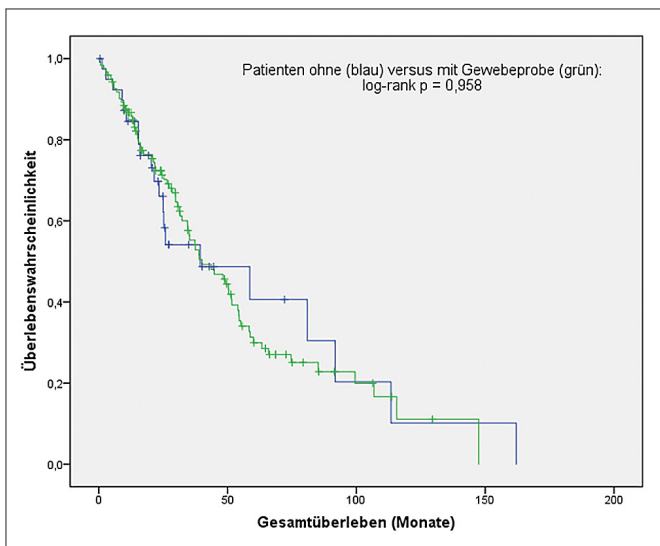


Abbildung 1: Das Gesamtüberleben von Patienten mit versus ohne histologische Diagnosesicherung unterscheidet sich nicht voneinander (N = 163; log-rank p-Wert: 0,958).

was sich statistisch nicht signifikant von den Patienten mit histologischer Sicherung unterschied (40,1 Monate; 0,3–147,5 Monate; log-rank p-value = 0,958; Abbildung 1).

Wie aus Abbildung 2 ersichtlich, war auch das CSS in beiden Gruppen gleich (log-rank p-value: 0,585; Abbildung 2). Auch bezüglich lokaler (log-rank, p = 0,819), regionaler (log-rank, p = 0,131) und distanter Kontrolle (log-rank, p = 0,093) bestand zwischen diesen beiden Gruppen kein Unterschied. Die klinischen Ergebnisse sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Die Wahrscheinlichkeit für einen malignen Tumor ist bei Patienten ohne Gewebeprobe hoch

40/163 (25 %) der Patienten hatten aus einem der folgenden Gründe keine histologisch gesicherte Tumordiagnose: Komorbiditäten, Ablehnung einer invasiven Diagnostik, negatives histologisches Ergebnis nach Bronchoskopie bei peripherer Lage des Tumors. Die mediane Krebswahrscheinlichkeit bei diesen Patienten betrug 89 % (2–98 %).

Der Charlson-Co-morbidity-Index (CCI) ist der stärkste prognostische Faktor für das Überleben

Der CCI als Indikator für Komorbiditäten unterschied sich nicht signifikant zwischen den Patienten mit und ohne histologische Sicherung der Erkrankung. In beiden Gruppen betrug der Median 4 (Tabelle 1). In der multivariaten Analyse war ein CCI von 3 oder höher der einzige prognostisch relevante Marker für OS (p = 0,026; HR = 2,1 Spanne 1,1–4,1). Im log-rank-Vergleich war dieser Unterschied deutlicher (Abbildung 3, p = 0,002). Ähnlich – wenn gleich weniger signifikant – war das Ergebnis für CSS (Abbildung 4, p = 0,013). Basierend auf dem CCI betrug das

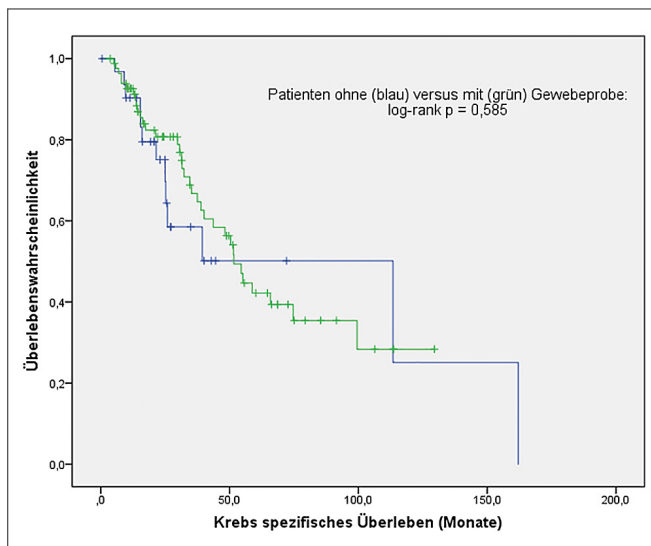


Abbildung 2: Das krebspezifische Überleben von Patienten mit versus ohne histologische Diagnosesicherung unterscheidet sich nicht voneinander (N = 163; log-rank p-Wert: 0,585).

10-Jahresüberleben 21 %, während im Vergleich dazu die Kaplan-Meier-Rechnung mit 11 % leicht niedriger war. Es gab keinen Unterschied zwischen den Patienten mit und ohne Gewebeprobe (Mann-Whitney-U, p = 0,734).

■ Diskussion

Diese monozentrische Analyse einer homogenen Kohorte zeigt, dass OS und CSS unabhängig von der histologischen Sicherung der Erkrankung sind, was wiederum bestätigt, dass bei adäquater Diagnostik das Risiko für Übertherapie niedrig ist. Der wichtigste prognostische Faktor war der CCI.

Die Frage nach der invasiven histologischen Sicherung eines Lungenrundherdes wird zukünftig immer wichtiger werden,

Tabelle 2: Klinisches Ergebnis

		Histologische Bestätigung (N = 123)	Keine histologische Bestätigung (N = 40)	Log-rank Test (p-Wert)
Gesamtüberleben	Todesfälle (n)	75 (61 %)	21 (53 %)	0,958
	Lebend (n)	48 (39 %)	19 (48 %)	
	Median (Monate)	40,1	39,4	
	Spanne (Monate)	0,3–147,5	0,5–162,0	
Todesursache	Krebs (n)	35 (28 %)	13 (33 %)	0,24
	COPD (n)	7 (6 %)	3 (8 %)	
	Kardiovaskulär (n)	18 (15 %)	2 (5 %)	
	Unbekannt (n)	15 (12 %)	3 (8 %)	
Krebs-spezifisches Überleben	Median (Monate)	51,7	113,4	0,585
	Spanne (Monate)	3,7–129,5	0,5–162,0	
Lokale Kontrolle	Median (Monate)	Nicht erreicht	Nicht erreicht	0,819
	Spanne (Monate)	0,3–147,5	0,5–161,7	
Regionale Kontrolle	Median (Monate)	Nicht erreicht	Nicht erreicht	0,131
	Spanne (Monate)	0,3–147,5	0,5–162,0	
Distanter Kontrolle	Median (Monate)	Nicht erreicht	38,2	0,093
	Spanne (Monate)	0,3–115,7	0,5–162,0	

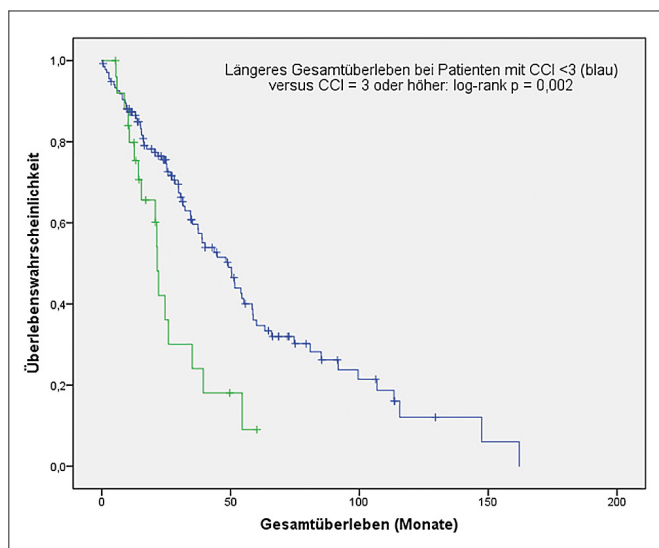


Abbildung 3: Ein Charlson-Co-morbidity-Index < 3 ist ein positiv prognostischer Faktor für das Gesamtüberleben (N = 163; log-rank p-Wert: 0,002).

da das Durchschnittsalter der Patienten aufgrund der demographischen Entwicklung stetig zunimmt. Gleichzeitig wird die Zahl der neu diagnostizierten suspekten Rundherde in der Lunge mit der Einführung der Screening-Programme steigen [12, 13]. Gerade die Patienten, die als Hochrisiko-Population gescreent werden, haben oftmals einen limitierten AZ, der eine invasive Diagnostik nicht zulässt. Die Entwicklung moderner Strahlentherapietechniken sichert, dass diese Patienten adäquat behandelt werden [26–28].

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie kontrastieren mit einer SEER-Analyse [19], die zeigt, dass das CSS und – in der univariaten Analyse – auch das OS bei Patienten ohne Histologie besser war als bei solchen mit Diagnosesicherung durch eine Gewebeprobe. Die Autoren schließen, dass unter den als maligne eingestuft peripheren Läsionen viele kleine benigne Tumoren inkludiert sein müssen. Die Diskrepanz zwischen unseren Ergebnissen und denen von Shaikh et al. liegt wahrscheinlich in den unterschiedlichen Studienpopulationen begründet. Die SEER-Datenbank inkludiert ethnisch und daher sozial sehr unterschiedliche Patientenkollektive, während in unserer Analyse ein homogenes zentraleuropäisches Patientenkollektiv untersucht wurde. Darüber hinaus bietet die SEER-Analyse keinerlei Information über Nebenerkrankungen, Diagnostik und Strahlentherapie, während diese Information prospektiv in unserer Datenbank für jeden Patienten gesammelt wurde. Durch die obligate Verwendung eines 18F-FDG-PET-CT in der Diagnosestellung kann die Wahrscheinlichkeit für eine falsch positive Krebsdiagnose reduziert werden [2, 4, 6].

In der retrospektiven Analyse von Verstegen wurden 591 Patienten nach SABR untersucht [2]. Ähnlich wie in unserer Kohorte konnte kein Unterschied im Überleben zwischen den Patienten mit und denen ohne Gewebeprobe festgestellt werden [2]. Das Patientenkollektiv in dieser Studie sowie der Diagnoseweg sind mit unserer Analyse besser vergleichbar als mit der SEER-Analyse [19]. Im MVA-Modell wurden von Verstegen ähnliche Parameter inkludiert wie in unserer Arbeit: Prädiktiv signifikant waren Lungenfunktion und Tumorgöße, also klinische Patienten-bezogene Parameter, die indirekt in den CCI eingehen

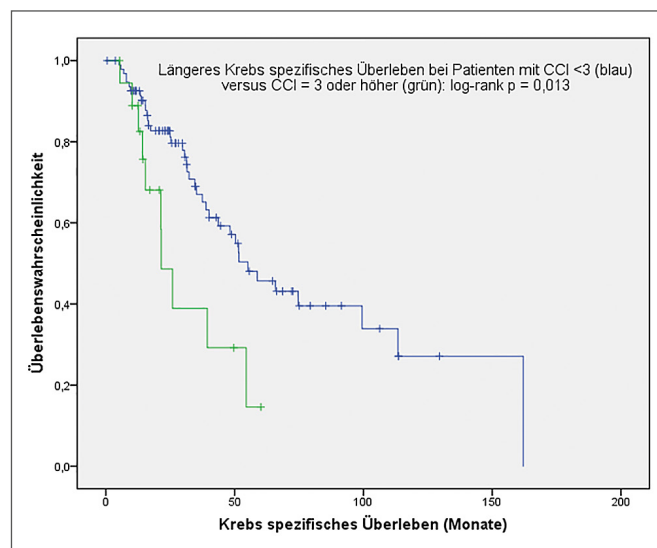


Abbildung 4: Ein Charlson-Co-morbidity-Index < 3 ist ein positiv prognostischer Faktor für das krebspezifische Überleben (N = 163; log-rank p-Wert: 0,013).

[2]. Eine weitere Studie aus den Niederlanden von Lagerwaard [7] inkludierte 177 Patienten mit einem medianen CCI von 2 (Spanne 0–5), allerdings waren im Unterschied zur vorliegenden Arbeit und der von Verstegen alle Patienten potentiell operabel. Etwa zwei Drittel der Patienten hatten keine histologische Bestätigung der Diagnose, die 5-Jahresüberlebensrate betrug 51 %. Mit 89 % ist die mittlere Malignitätswahrscheinlichkeit exakt die gleiche wie in der hier vorgestellten Kohorte [7].

Daten aus dem Amsterdamer Krebsregister [4] zeigen, dass Patienten ohne Gewebeprobe ein schlechteres OS hatten als jene, die eine histologische Sicherung der Diagnose hatten. Die Studie inkludierte 875 Patienten, die nach Zeit und Art der Therapie stratifiziert wurden. 34 % der Patienten in der Radiotherapiegruppe hatten keine histologische Sicherung. Die Tatsache, dass Patienten ohne Gewebeprobe ein schlechteres OS hatten, ist wahrscheinlich dem schlechten Allgemeinzustand, der eine invasive Diagnostik ausschließt, geschuldet. Dieses Ergebnis steht in Widerspruch zur These Shaiks, wonach radiotherapeutisch behandelte Patientenpopulationen ohne histologische Sicherung übertherapiert werden [19]. Da der Überlebensgewinn nur in der Radiotherapiegruppe, nicht aber in der Chirurgiegruppe gesehen wurde, kann man schließen, dass SABR eine für ältere Patienten in reduziertem Allgemeinzustand adäquate Therapiemethode mit wenig Toxizität ist. In gewisser Weise bestätigen unsere Ergebnisse dies. Im langen Rekrutierungszeitraum (2002–2016), änderten sich die Bestrahlungstechniken und Behandlungsschemata, dennoch blieben die biologisch effektiven Dosen ähnlich, nämlich im Bereich von ca. 100 Gy [29]. Das mediane OS in der gesamten Kohorte betrug 40 Monate, was etwa in der Mitte der für Patientenkollektive dieser Art publizierten Werte liegt: 21 Monate für ältere Patienten mit höherem ECOG 4 und 61,5 Monate für potentiell operable Patienten [7].

Da eine histologische oder zytologische Sicherung des malignen Lungentumors oftmals aus den genannten Gründen nicht möglich ist, muss mittels Surrogatmarkern versucht werden, das Risiko für Übertherapie zu minimieren. Wir verwendeten in der vorliegenden Arbeit den von Herder vorgeschlagenen

Algorithmus [14]. Nach diesem Formalismus beträgt die mediane Malignitätswahrscheinlichkeit 89 % (Spanne: 2–98 %) in der vorliegenden Kohorte. Das entspricht etwa den Werten in den oben erwähnten niederländischen Studien [2, 7]. Diese Zahlen befinden sich oberhalb des 65 %-Grenzwertes, der für einen thoraxchirurgischen Eingriff von der ACCP als Minimum erachtet wird, wie über den 85 %, die von der IASLC für SABR gefordert werden [17, 18]. Sowohl SABR als auch DART sind Behandlungsregime, die von älteren Patienten in reduziertem Allgemeinzustand gut toleriert werden und in Situationen, in denen keine histologische Sicherung vorliegt, daher appliziert werden. Allerdings ist dieser therapeutische Zugang auf gut definierte Populationen limitiert, in denen die Wahrscheinlichkeit für nicht-maligne 18F-FDG-PET-CT-positive Läsionen, zum Beispiel durch Infektionen, niedrig ist [17].

Da die Zahl der nicht krebsassoziierten Todesfälle in langzeitüberlebenden Patienten hoch ist [30], wird von internationalen Leitlinien die Evaluation der Komorbiditäten vor Behandlung des Lungenkarzinoms empfohlen. Tatsächlich ist es so, dass in der vorliegenden Untersuchung die MVA zeigte, dass der CCI als Maßzahl für den Allgemeinzustand des Patienten der prognostisch relevanteste Marker für das OS war. Obwohl dieser Index in einer Population von 685 Brustkrebspatienten [24] validiert wurde und etwa 30 Jahre alt ist, ist er für unsere Studie gut verwendbar, da in der Arbeit von Charlson die Patienten ebenfalls ein niedriges krebsassoziiertes Todesrisiko hatten. Mellemgaard analysierte etwa 20.000 Patienten aus dem Dänischen Krebsregister [30] und konnte dabei zeigen, dass das Überleben bei Patienten mit Lungenfrühkarzinom hauptsächlich von Nebenerkrankungen beeinflusst war. Bemerkenswert ist, dass der signifikanteste Unterschied in der Gruppe mit einem CCI ≥ 3 gefunden wurde.

Auch wenn dies eine retrospektive Studie ist, haben die vorliegenden Daten eine gewisse Bedeutung, da es keine prospektiven Untersuchungen zu dieser Fragestellung gibt. Eine ge-

wisse Mindestwahrscheinlichkeit für das Vorhandensein von Lungenkrebs ist die Grundvoraussetzung für die Behandlung von Lungenkrebspatienten ohne Gewebeprobe. In der hier präsentierten Kohorte ist diese Wahrscheinlichkeit eher hoch, da ausnahmslos eine 18F-FDG-PET-CT für alle Patienten in der Diagnostik verwendet wurde, was internationalen Leitlinien und der gängigen klinischen Praxis entspricht.

■ Schlussfolgerung

Das Überleben von Patienten mit suspekten pulmonalen Rundherden hängt vom AZ ab und nicht von einer histologischen Sicherung der Erkrankung. Das bestätigt die These, dass in sozial homogenen Populationen mit egalitärem Zugang zur Gesundheitsversorgung das Risiko für eine Übertherapie niedrig ist, sofern eine State-of-the-art-Diagnostik mit 18F-FDG-PET-CT durchgeführt wurde. Allerdings bedeuten diese Ergebnisse nicht, dass *a priori* auf eine histologische Sicherung der Diagnose generell verzichtet werden kann.

■ Relevanz für die Praxis

- Die Hochdosisradiotherapie ist eine gute Behandlungsstrategie bei inoperablen Patienten mit suspekten Lungenrundherden.
- Das Risiko einer Übertherapie für Patienten mit histologisch nicht gesichertem Lungenkrebs ist in Populationen, die konsequent mittels 18F-FDG-PET-CT und kranialem MRT diagnostiziert werden, gering.
- Bei Patienten mit suspektem Lungenrundherd ist der Allgemeinzustand der wichtigste prognostische Faktor für das Überleben.

■ Interessenkonflikt

FZ hat seit 2018 an Advisory Boards der Fa. Astra Zeneca teilgenommen

Literatur:

- Malvezzi M, Carioli G, Bertuccio P, et al. European cancer mortality predictions for the year 2017, with focus on lung cancer. *Ann Oncol* 2017; 28: 1117–23.
- Verstegen NE, Lagerwaard FJ, Haasbeek CJ, et al. Outcomes of stereotactic ablative radiotherapy following a clinical diagnosis of stage I NSCLC: comparison with a contemporaneous cohort with pathologically proven disease. *Radiother Oncol* 2011; 101: 250–4.
- Bach PB, Cramer LD, Warren JL, et al. Racial differences in the treatment of early-stage lung cancer. *N Engl J Med* 1999; 341: 1198–205.
- Palma D, Visser O, Lagerwaard FJ, 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: 5153–9.
- Finlayson E, Fan Z, Birkmeyer JD. Outcomes in octogenarians undergoing high-risk cancer operation: a national study. *J Am Coll Surg* 2007; 205: 729–34.
- Palma D, Visser O, Lagerwaard FJ, et al. Treatment of stage I NSCLC in elderly patients: a population-based matched-pair comparison of stereotactic radiotherapy versus surgery. *Radiother Oncol* 2011; 101: 240–4.
- Lagerwaard FJ, Verstegen NE, Haasbeek CJ, et al. Outcomes of stereotactic ablative radiotherapy in patients with potentially operable stage I non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 83: 348–53.
- Louie AV, Palma DA, Dahele M, et al. Management of early-stage non-small cell lung cancer using stereotactic ablative radiotherapy: controversies, insights, and changing horizons. *Radiother Oncol* 2015; 114: 138–47.
- Cerfolio RJ, Bryant AS. Survival of patients with true pathologic stage I non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2009; 88: 917–22; discussion 22–3.
- Rutter CE, Corso CD, Park HS, et al. Increase in the use of lung stereotactic body radiotherapy without a preceding biopsy in the United States. *Lung Cancer* 2014; 85: 390–4.
- van Tinteren H, Hoekstra OS, Smit EF, et al. Effectiveness of positron emission tomography in the preoperative assessment of patients with suspected non-small-cell lung cancer: the PLUS multicenter randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 1388–93.
- Aberle DR, Adams AM, Berg CD, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 2011; 365: 395–409.
- van Iersel CA, de Koning HJ, Draisma G, et al. Risk-based selection from the general population in a screening trial: selection criteria, recruitment and power for the Dutch-Belgian randomised lung cancer multi-slice CT screening trial (NELSON). *Int J Cancer* 2007; 120: 868–74.
- Herder GJ, van Tinteren H, Golding RP, et al. Clinical prediction model to characterize pulmonary nodules: validation and added value of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Chest* 2005; 128: 2490–6.
- Gould MK, Donington J, Lynch WR, et al. Evaluation of individuals with pulmonary nodules: when is it lung cancer? Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013; 143 (Suppl): e93S–e120S.
- Scott WJ, Howington J, Feigenberg S, et al. Treatment of non-small cell lung cancer stage I and stage II: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007; 132 (Suppl): 234S–42S.
- Louie AV, Senan S, Patel P, et al. When is a biopsy-proven diagnosis necessary before stereotactic ablative radiotherapy for lung cancer? A decision analysis. *Chest* 2014; 146: 1021–8.
- Field JK, Smith RA, Aberle DR, et al. International Association for the Study of Lung Cancer Computed Tomography Screening Workshop 2011 report. *J Thorac Oncol* 2012; 7: 10–9.
- Shaikh T, Churilla TM, Murphy CT, et al. Absence of Pathological Proof of Cancer Associated with Improved Outcomes in Early-Stage Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2016; 11: 1112–20.
- Zehentmayr F, Wurstbauer K, Deutschmann H, et al. DART-bid: dose-differentiated accelerated radiation therapy, 1.8 Gy twice daily: High local control in early stage (I/II) non-small-cell lung cancer. *Strahlenther Onkol* 2015; 191: 256–63.
- Zehentmayr F, Sohn M, Exeli AK, et al. Normal tissue complication models for clinically relevant acute esophagitis (\geq grade 2) in patients treated with dose differentiated accelerated radiotherapy (DART-bid). *Radiother Oncol* 2015; 10: 121.
- Wurstbauer K, Zehentmayr F, Deutschmann H, et al. DART-bid for loco-regionally advanced NSCLC: Summary of acute and late toxicity with long-term follow-up; experiences with pulmonary dose constraints. *Strahlenther Onkol* 2017; 193: 315–23.
- Grambozov B, Wolf F, Kaiser J, et al. Pulmonary function decreases moderately after accelerated high-dose irradiation for

stage III non-small cell lung cancer. *Thorac Cancer* 2020; 11: 369–78.

24. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987; 40: 373–83.

25. Swensen SJ, Silverstein MD, Edell ES, et al. Solitary pulmonary nodules: clinical prediction model versus physicians. *Mayo Clin Proc* 1999; 74: 319–29.

26. Temming S, Kocher M, Stoelben E, et al. Risk-adapted robotic stereotactic body radiation therapy for inoperable early-stage non-small-cell lung cancer. *Strahlenther Onkol* 2018; 194: 91–7.

27. Fleckenstein J, Boda-Heggemann J, Siebenlist K, et al. Non-coplanar VMAT combined with non-uniform dose prescription markedly reduces lung dose in breath-hold lung SBRT. *Strahlenther Onkol* 2018; 194: 815–23.

28. Zehentmayr F, Grambozov B, Kaiser J, et al. Radiation dose escalation with modified fractionation schedules for locally advanced NSCLC: A systematic review. *Thorac Cancer* 2020; 11: 1375–85.

29. Guckenberger M, Andratschke N, Alheit H, et al. Definition of stereotactic body radiotherapy: principles and practice for the treatment of stage I non-small cell lung cancer. *Strahlenther Onkol* 2014; 190: 26–33.

30. Mellempgaard A, Luchtenborg M, Iachina M, et al. Role of comorbidity on survival after radiotherapy and chemotherapy for nonsurgically treated lung cancer. *J Thorac Oncol* 2015; 10: 272–9.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)