

**Aus der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie der Universität Rostock**

Direktor: Prof. Dr. med. Guido Hildebrandt

Betreuung der Dissertation: Prof. Dr. med. Thomas Kuhnt

**Das Nicht-kleinzellige Lungenkarzinom der UICC- Stadien IIIA/B.  
Bedeutung der konsolidierenden Chemotherapie nach kurativ-  
intendierter Radiochemotherapie: retrospektive Ergebnisse  
der Jahre 2004 - 2008**

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des akademischen Grades  
Doktor der Medizin

der Medizinischen Fakultät  
der Universität Rostock

Vorgelegt von

Natalia Gajlewicz, geb. Bartnik,

aus Stettin

Rostock 2015

Dekan: Prof. Dr. med. Emil Christian Reisinger

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Guido Hildebrandt
2. Gutachter: Prof. Dr.med. Marek Lommatzsch
3. Gutachter: Prof. Dr. med. Dirk Rades

Datum der Verteidigung : 04.10.2016

Datum der Abgabe: 20.10.2015

**Abkürzungsverzeichnis**

AUC	area under the curve
BED	biologisch effektive Dosis
bsc	best supportive care
CR	komplette Remission
CT	Computertomographie
CTC	Common Toxity Criteria
CTV	clinical Target Volume (Zielvolumen 1. Ordnung)
DFS	disease free survival (erkrankungsfreie Zeit)
DVH	Dosis- Volumen- Histogramm
EGF	epidermal growth factor (epidermaler Wachstumsfaktor)
G	Tumorgrading
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
GILT	German Intergroup Lung Cancer Trial
Gy	Gray
HOG	Hoosier Oncology Group
HR	Hazard Ratio
KI	Karnofsky Index
M	Fernmetastasen
MRT	Magnetresonanztomographie
n	Häufigkeit
N	Lymphknoten
NC	no change (Tumorstillstand)
NED	no evidence of disease (keine Anzeichen der Krankheit)
NSCLC	Non- Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)
OS	overall survival (Gesamtüberleben)
PD	progressive disease (fortschreitende Krankheit)
PET	Positronenemissionstomographie
PFS	progression free survival (progressionsfreies Überleben)
PR	partielle Remission
PTV	planning Target Volume (Planungs- Zielvolumen)
R	Residualtumor
RCT	Radiochemotherapie
RECIST	response evaluation criteria in solid tumours

RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
SBRT	stereotactic body radiotherapy (Körperstammstereotaxie)
SCLC	Small Cell Lung Cancer (Kleinzelliges Lungenkarzinom)
TKI	Tyrosinkinaseinhibitor
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
ÜLZ	Überlebenszeit

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Histologische Klassifikation maligner Tumoren der Lunge	4
Tabelle 2:	Ausgewählte paraneoplastische Syndrome bei Lungenkarzinomen	5
Tabelle 3:	Karnofsky- Index	18
Tabelle 4:	Zur Diagnostik des Lungenkarzinoms eingesetzte immunhistochemische Marker	22
Tabelle 5:	TNM- Klassifikation 6. und 7. Auflage	23
Tabelle 6:	Vergleich der alten und neuen UICC- Klassifikation, Stadium III	24
Tabelle 7:	Remissionsdefinitionen der solidern Tumoren nach RECIST-Kriterien	29
Tabelle 8:	Gesamtansprechen nach RECIST-Kriterien	30
Tabelle 9:	Die häufigsten toxischen Reaktionen	31
Tabelle 10:	Altersverteilung bei Erstdiagnose	34
Tabelle 11:	UICC - Stadieneinteilung bei Erstdiagnose	36
Tabelle 12:	Verteilung der Tumor- und Nodalstadien im Kollektiv	37
Tabelle 13:	Angewendete First-line- Chemotherapeutika zur sRCT	39
Tabelle 14:	Substanzen der Erhaltungstherapie im Arm sRCT + CT-Konsolidierung	40
Tabelle 15:	Tumoransprechen in beiden Subkollektiven	41
Tabelle 16:	Überlebenswahrscheinlichkeit nach Kaplan-Meier in beiden Subkollektiven	49
Tabelle 17:	Überlebenswahrscheinlichkeit in beiden Subkollektiven für Patienten mit Plattenepithelkarzinom	51
Tabelle 18:	Univariate Analyse der Einflussgrößen bezogen auf das Gesamtüberleben	52
Tabelle 19:	Multivariate Analyse unabhängiger prognostischer Faktoren	56
Tabelle 20:	Akute hämatologische Nebenwirkungen	58
Tabelle 21:	Schwerwiegende hämatologische Nebenwirkungen	58
Tabelle 22:	Supportive Therapien	58
Tabelle 23:	Nicht-hämatologische Nebenwirkungen	59

**Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1:	Web-Startseite des Klinischen Krebsregisters für die Versorgungsregion Rostock an der Universitätsmedizin Rostock	17
Abbildung 2:	Computertomographie mit Kontrastmittel. Axiale Schicht (li) und coronare Rekonstruktion (re). Zentrales nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom cT4 cN3 cM0 im UICC- Stadium IIIB	21
Abbildung 3:	Patient K.H., 67 J., NSCLC, cT3 cN2 cM0. Axiale, coronare und sagittale Schicht sowie die entsprechenden Rekonstruktionen aus dem Planungs- computertomogramm. 3D- Rekonstruktion mit Darstellung der Risikoorgane Herz, Lungen und Rückenmark	26
Abbildung 4:	Karnofsky- Index von 92 der gesamt auswertbaren 102 Patienten	34
Abbildung 5:	Häufigkeit der histologischen Tumortypen	35

## Inhaltsverzeichnis

### Abkürzungsverzeichnis

<b>1 Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1 Das Lungenkarzinom	1
1.1.1 Epidemiologie	1
1.1.2 Ätiologie	2
1.1.3 Histologie	3
1.1.4 Symptome	4
1.1.5 Diagnostik	5
1.2 Therapieoptionen des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC)	7
1.2.1 Operative Therapie	7
1.2.2 Strahlentherapie	8
1.2.3 Systemische Chemotherapie	10
1.2.4 Targeted Therapie	12
1.3 Multimodale Therapieansätze im Stadium III A und III B	13
1.4 Erhaltungskemotherapie	15
1.5 Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit	15
<b>2 Patienten und Methoden</b>	<b>17</b>
2.1 Patientencharakteristik	17
2.2 Ein- und Ausschlusskriterien	18
2.3 Methoden	19
2.3.1 Diagnostik und Staging	19
2.3.1.1 Anamnese und klinische Untersuchung	20
2.3.1.2 Bildgebende Verfahren	20
2.3.1.3 Histologische Diagnosesicherung	21
2.3.1.4 Stadieneinteilung	22
2.3.2 Therapie	24
2.3.2.1 Operative Maßnahmen	24
2.3.2.2 Strahlentherapie	25
2.3.2.3 Simultane Chemotherapie	26
2.3.2.4 Erhaltungskemotherapie	27
2.3.3 Nachsorgeuntersuchungen	28
2.4 Auswertung der Therapieergebnisse	28
2.4.1 Tumoransprechen	28





3.7.4 Fernmetastasenfreie Zeit	53
3.7.5 Ereignisfreie Zeit	54
3.7.6 Prognostische Faktoren der multivariaten Analyse	55
3.8 Evaluierung der Toxizität	56
3.8.1 Akute hämatologische Nebenwirkungen	56
3.8.2 Nicht-hämatologische Nebenwirkungen	58
3.8.3 Chronische Nebenwirkungen	59
<b>4 Diskussion</b>	<b>60</b>
4.1 Diskussion Zielstellung der Arbeit	60
4.2 Diskussion der Patientencharakteristika	62
4.3 Diskussion der Tumorcharakteristika	63
4.4 Diskussion der Durchführung der Radiochemotherapie	65
4.5 Diskussion des Endpunktes Gesamtüberleben	66
4.6 Diskussion der Toxizität	72
4.7 Methodenkritik der eigenen Arbeit	74
4.8 Schlussfolgerungen	76
4.9 Ausblick	79
<b>5 Zusammenfassung</b>	<b>80</b>
<b>6 Literaturverzeichnis</b>	<b>83</b>
<b>7 Thesen</b>	<b>92</b>
<b>8 Lebenslauf</b>	<b>95</b>
<b>9 Danksagung</b>	<b>96</b>
<b>Selbstständigkeitserklärung</b>	

## **1 Einleitung**

### **1.1 Das Lungenkarzinom**

Seit Jahren beobachtet man eine steigende Inzidenz des Lungenkarzinoms auf der ganzen Welt [30]. Aufgrund der unspezifischen Symptomatik und fehlender geeigneter Früherkennungsmaßnahmen wird die Erkrankung sehr häufig erst im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert. Circa 85% aller neu diagnostizierten bösartigen Lungenkarzinome sind nicht-kleinzellige Karzinome, wovon ein Drittel bereits ein lokal fortgeschrittenes Stadium III aufweist [30]. Diese Tumoren zeichnen sich, seit Jahren unverändert, durch eine sehr schlechte Prognose aus. Bei den meisten Patienten besteht eine primäre Inoperabilität. Die Heterogenität dieser Erkrankung verursacht, dass die Festlegung eines therapeutischen Konzeptes sich als eine große Herausforderung darstellt und oft individuell angepasst werden muss. In Anbetracht der immer noch nicht zufrieden stellenden Behandlungsergebnisse, insbesondere in den fortgeschrittenen Tumorstadien, werden neue Therapiestrategien entwickelt, die zur Verlängerung der Lebenserwartung und Verbesserung der Lebensqualität der Patienten führen sollen. Da bereits nachgewiesen wurde, dass Karzinome in diesen Stadien eine Tendenz zu einer sehr frühen Fernmetastasierung zeigen, wird in den letzten Jahren ein besonderer Wert auf die Intensivierung und Modifizierung der systemischen Chemotherapie gelegt [29,50].

#### **1.1.1 Epidemiologie**

Das Lungenkarzinom verursacht weltweit die meisten Todesfälle unter den Tumorerkrankungen [30]. Jährlich muss mit etwa 1,4 Millionen Todesfällen gerechnet werden, was ein Anteil von 18% aller tumorbedingten Todesfälle darstellt [30]. Die höchste Inzidenz wird in Nordamerika und Europa beobachtet, wobei die Häufigkeit der Erkrankung in den asiatischen Ländern stetig steigend ist [61]. Im Jahr 2010 erkrankten in der Bundesrepublik Deutschland circa 17.000 Frauen und 35.000 Männer an einem Lungenkarzinom [32]. Das Lungenkarzinom ist bei den Männern nach dem Prostatakarzinom das zweithäufigste und bei den Frauen nach Mamma- und Kolorektalkarzinom die dritthäufigste Tumorerkrankung [32]. Die Inzidenz der bösartigen Lungentumoren nimmt bei den Frauen seit Ende der 1980er-Jahre stetig zu, während bei den Männern eine leicht rückläufige Tendenz beobachtet wird [61]. Dieser Trend wird vor allem durch vermehrten Nikotinkonsum bei jungen Frauen erklärt. Es wird geschätzt, dass etwa 10 Millionen deutsche Frauen Raucherinnen sind, wobei es bei den Alleinerziehenden und Frauen mit niedriger Schulbildung besonders häufig beobachtet wird [10].

Das mittlere Alter bei Ersterkrankung beträgt für beide Geschlechter 65 Jahre, wobei die

altersspezifische Inzidenz den Gipfel erst zwischen 75 und 80 Jahren erreicht. Etwa 5% der Erkrankten sind zum Zeitpunkt der Diagnosestellung sogar jünger als 40 Jahre [28].

Jedes Jahr versterben in der Bundesrepublik Deutschland circa 40.000 Menschen an einem Lungenkarzinom [32]. Mit einer rohen Mortalität von 72,7 je 100.000 Einwohner pro Jahr stellt das Lungenkarzinom die häufigste tumorbedingte Todesursache bei den Männern dar, während es sich bei den Frauen mit einer rohen Mortalität von 31,4 je 100.000 Einwohner pro Jahr hinter dem Mammakarzinom an der zweiten Stelle platziert [59].

### **1.1.2 Ätiologie**

Das inhalative Zigarettenrauchen stellt mit circa 85% die häufigste Ursache für die Entstehung des Lungenkarzinoms dar [41]. Eine Dosisabhängigkeit zwischen dem Lungenkrebsrisiko und der Exposition gegenüber Tabakrauch wurde bereits 1988 durch Garfinkel und Stellman in einer prospektiven Studie nachgewiesen [22]. Dabei kann der lebenslange Nikotinabusus, das Risiko an einem Lungenkarzinom zu erkranken, sogar auf das 20- bis 30-fache erhöhen [61]. Obwohl das Rauchen die Entstehung aller histologischen Typen begünstigt, ist das relative Risiko für die Entwicklung der kleinzelligen Karzinome und Plattenepithelkarzinome unter den Rauchern besonders groß [58]. Nach Beendigung des regelmäßigen Nikotinkonsums nimmt das Krebsrisiko kontinuierlich ab und kann sich nach 10 Jahren um 30-50% verringern. Ein gewisses Restrisiko bleibt jedoch im Vergleich zu den Nichtrauchern lebenslang bestehen [58]. Der Einfluss des Passivrauchens auf die Entstehung des Lungenkarzinoms wurde in vielen Studien ausreichend belegt [51, 64]. Das Passivrauchen ist im Vergleich mit den nicht-exponierten Nichtrauchern mit einem 1,2-fachen Risiko verbunden [51].

Die karzinogenen Stoffe, denen man aus beruflichen Gründen ausgesetzt ist, sind für die Entstehung von circa 10% der Tumoren verantwortlich [28]. Zu den ätiologisch relevanten beruflichen Karzinogenen gehören Asbest, Arsen, Chromate, Chlorsulfide, Nickel, polyzyklische Kohlenwasserstoffe und ionisierende Strahlen [12]. Von großer Bedeutung für die Entstehung der malignen Lungenerkrankungen ist vor allem Asbest, welches häufig in der Bau- oder Werftindustrie verwendet wurde. Gleichzeitige Asbestexposition und Nikotinabusus erhöhen das Risiko für maligne Lungentumoren erheblich [28]. Ein anderer wichtiger Aspekt, vor allem in den Großstädten, ist die Luftverunreinigung, insbesondere der Feinstaub, welcher einen begünstigten Faktor für die Entstehung der Lungenkarzinome darstellt [9].

Außer den exogenen Noxen können auch endogene Faktoren eine Rolle bei der Entstehung der Lungentumoren spielen [51]. Somit ist bekannt, dass Patienten mit positiver Familienanamnese für Karzinome ein zwei- bis dreifach erhöhtes Risiko aufweisen, selbst an einem Lungenkarzinom zu erkranken [9]. Es wird vermutet, dass bestimmte Genvarianten auf dem Chromosom 14 das Risiko der Erkrankung bei Rauchern weiter erhöhen können [12]. Die Lungenkarzinome können außerdem mit den nicht-malignen Lungenerkrankungen assoziiert sein und sekundär bei einer COPD oder pulmonalen Lungenfibrose, bzw. nach Tuberkulose entstehen [9, 65].

### 1.1.3 Histologie

Nach der WHO unterscheidet man 4 häufige histopathologische Subtypen des Lungenkarzinoms. Dazu gehören das Plattenepithelkarzinom, das Adenokarzinom, das großzellige sowie das kleinzellige Karzinom [37]. Die Abgrenzung zwischen den kleinzelligen (SCLC- small cell lung cancer) und nicht-kleinzelligen Karzinomen (NSLC- non small cell lung cancer) ist aus therapeutischen und prognostischen Gründen von besonderer Bedeutung. Die Häufigkeit des Auftretens der einzelnen histologischen Subtypen hat sich in den letzten Jahrzehnten verändert. Eine Zunahme der kleinzelligen und der Adenokarzinome wird beobachtet, gleichzeitig nimmt der Anteil der Plattenepithelkarzinome ab. Als Ursache für den sog. Histologieshift wird unter anderem eine Änderung der Rauchgewohnheiten angenommen [62]. Laut WHO gehören aktuell die Adenokarzinome mit einem Anteil von 40% zu den häufigsten histologischen Formen, folgend von Plattenepithelkarzinomen (25%), kleinzelligen Karzinomen (20%) und großzelligen Karzinomen (10%) [37]. Die restlichen 5% werden durch die selteneren Typen gebildet, welche in der Tabelle 1 aufgelistet sind.

**Tabelle 1:** Histologische Klassifikation maligner Tumoren der Lunge [37].

Histologischer Typ	Subtypen
Kleinzelliges Karzinom	-gemischtes kleinzelliges Karzinom
Plattenepithelkarzinom	-papillär -klarzellig -kleinzellig -basaloid
Adenokarzinom	-gemischter Subtyp -azinär -papillär -bronchoalveolär -solider Adenokarzinom mit Schleimbildung
Großzelliges Karzinom	-großzellig neuroendocrin -basaloid -lymphoepithelial
Adenosquamöses Karzinom	
Sarkomatoides Karzinom	-pleomorph -spindelzellig -riesenzellig -pulmonales Blastom
Karzinoidtumor	-typisches Karzinoid -atypisches Karzinoid
Karzinom der Bronchialwanddrüsen	-adenoidzystisches Karzinom -mukoepidermoides Karzinom

### 1.1.4 Symptome

Die Symptome des Lungenkarzinoms sind in Frühstadien oft unspezifisch oder fehlen ganz [1, 56]. In vielen Fällen sind es Allgemeinbeschwerden, wie Leistungsminderung oder Gewichtsabnahme der Grund, warum Patienten den Arzt aufsuchen. Nicht selten werden die ersten Symptome wie chronischer Husten oder Dyspnoe vom Patienten auf den Nikotinkonsum bezogen und dadurch wird die rechtzeitige Diagnosestellung verzögert. Hämoptysen als Zeichen von Gefäßläsionen durch den Einbruch des Tumors in die Bronchialwege oder Thoraxschmerzen bei infiltrativem Wachstum in die Brustwand gehören zu den häufigen Erscheinungen, sind aber leider schon Ausdruck bereits fortgeschrittener Erkrankungen sind. Im Allgemeinen werden die zentral wachsenden Tumoren schneller zur Diagnose gebracht als die peripheren Karzinome, da die begleitende Symptomatik oft intensiver und manifester wirkt [55]. Symptome wie rezidivierende, therapieresistente Pneumonie oder Veränderung des Hustencharakters, vor allem bei Rauchern, sollen immer an eine mögliche Tumorerkrankung denken lassen [23]. Nicht selten manifestieren sich die Lungenkarzinome erst durch eine extrathorakale Tumorausbreitung, wie zum Beispiel durch Schmerzen bei ossären Metastasen oder neurologische Auffälligkeiten bei ZNS-

Absiedelungen.

In circa 10 bis 20% der Fälle werden die Lungentumoren durch ein paraneoplastisches Syndrom manifest [28]. Dabei handelt es sich um Begleitreaktionen von Tumorerkrankungen, die durch Freisetzung hormonähnlicher Substanzen oder immunologische Prozesse zu erklären sind [27]. Da die paraneoplastischen Syndrome dem Tumornachweis bis zu 2 Jahre vorausgehen können, sind sie in der Früherkennung der malignen Erkrankungen besonders von Bedeutung [56]. Zu den häufigen Erscheinungsformen gehören die endokrinologischen Reaktionen, wie das Cushing-Syndrom oder die inadäquate ADH-Sekretion (SIADH) sowie hämatologische oder neurologische Syndrome. Eine Übersicht der häufig beim Lungenkarzinom auftretenden paraneoplastischen Syndrome ist der Tabelle 2 zu entnehmen.

**Tabelle 2:** Ausgewählte paraneoplastische Syndrome bei Lungenkarzinomen [28, 56].

<b>Paraneoplastische Syndrome</b>	<b>Pathomechanismus</b>	<b>Häufigste Tumore</b>
Inadäquate ADH-Sekretion	Hyponatriämie	SCLC
Cushing- Syndrom	ektope ACTH- Sekretion	SCLC
Hyperkalzämie	vermehrte Parathormonsekretion	Plattenepithel-Ca, Adenokarzinom
hypertrophe Osteoarthropathie (Pierre-Marie-Bamberger Syndrom)	unbekannt	Plattenepithel-Ca, Großzelliges-Ca
Zerebelläre Degeneration, Limbische Enzephalopathie	Bildung von neuronalen Hu- Antikörpern	SCLC
Lambert-Eaton-Syndrom	Bildung von neuronalen VGCC- Antikörpern	SCLC

### 1.1.5 Diagnostik

Die Prognose und das therapeutische Vorgehen bei Patienten mit einem Lungenkarzinom werden durch die Tumorausdehnung, Vorliegen von lymphogenen Metastasen und von fernmetastatischen Absiedelungen, aber auch vom histologischen Typ definiert. Diese Komponenten sollen bereits im Rahmen der Primärdiagnostik und vor Beginn der Therapie bestimmt werden [56].

Bei der apparativen Diagnostik ist das konventionelle Röntgen des Thorax in 2 Ebenen die

Basisuntersuchung zum Erkennen der Lungenkarzinome [23]. Zur weiteren Abklärung der im konventionellen Röntgen verdächtigen Befunde dient die Computertomographie (CT), die nach Möglichkeit immer mit intravenöser Gabe eines Kontrastmittels erfolgen soll [23]. Heutzutage wird außerdem die PET-CT Untersuchung als Standardverfahren in der Diagnostik der Lungentumoren angewendet [23]. Durch die integrierte PET- und CT-Funktion kann eine optimale Bildgebung erreicht werden, wobei die hohe Sensitivität der PET-Methode durch die gute Darstellung der morphologischen Strukturen mittels CT ergänzt wird [36].

Die Diagnosesicherung erfolgt anhand der histologischen Untersuchung der Gewebeproben, die durch eine Zangenbiopsie, Stanzbiopsie oder chirurgische Resektion gewonnen werden [56]. Bei den endobronchial liegenden Tumoren ist eine Materialgewinnung im Rahmen der Bronchoskopie das Standardverfahren [56]. Auch im Falle von bronchoskopisch nicht sichtbaren Tumoren kann eine transbronchiale Biopsie unter Durchleuchtungskontrolle unternommen werden [36]. Liegen die Tumore peripher, kann eine CT- oder sonographisch gesteuerte perkutane oder auch eine endobronchiale oder endoösophageale Feinnadelbiopsie überlegt werden. Eine andere Form der morphologischen Diagnosesicherung ist die zytologische Untersuchung. Das Material wird hier entweder durch eine Bronchiallavage oder Punktion des Ergusses gewonnen und ermöglicht eine schnelle Diagnosesicherung [23]. Von den invasiven diagnostischen Verfahren sind die Mediastinoskopie und Thorakoskopie zu nennen. Mittels Mediastinoskopie können die mediastinalen Lymphknoten, unter anderem die paratracheale und tracheobronchiale Lymphknoten untersucht werden [28]. Die Thorakoskopie bzw. die videoassistierte Thorakoskopie (VATS) ermöglicht die Inspektion der Pleura und kann zum Beispiel bei persistierendem Erguss und negativer Zytologie ihre Anwendung finden [23].

Nach der Diagnosesicherung ist vor allem in den fortgeschrittenen Stadien das Vorhandensein der Fernmetastasen zu evaluieren. Die Hauptmetastasierungslokalisationen betreffen die kontralaterale Lunge, Gehirn, Knochen, Leber und Nebennieren [56]. Eine Ganzkörper PET-CT-Untersuchung sollte auch bei asymptomatischen Patienten angestrebt werden [23]. Mit diesem Untersuchungsverfahren können Aussagen bezüglich der Ausbreitung des Primärtumors, des Lymphknotenbefalls und eventuellen Fernmetastasen gemacht werden. Ist dieses Verfahren nicht zugänglich, soll eine Knochenszintigraphie und CT-Abdomen, bzw. die abdominelle Sonographie erfolgen. Zum Ausschluss der zerebralen Metastasen ist die Magnetresonanztomographie (MRT) des Kopfes mit intravenöser Gabe von Kontrastmittel

die sensitivste Methode [23].

## **1.2 Therapieoptionen des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC)**

Die nicht-kleinzelligen Lungenkarzinome sind durch eine große Heterogenität charakterisiert [23]. Für die Planung der Therapie sind nicht nur das Tumorstadium, sondern auch der histologische Typ und der Allgemeinzustand des Patienten von Bedeutung [56]. Aus diesem Grund sollte es bei jedem Patienten unter Berücksichtigung der Leitlinien, klinischen Erfahrungen und individuellen Befunden ein optimales Therapieangebot erarbeitet werden [23]. Die Therapie des nicht-kleinzelligen Karzinoms beinhaltet das operative Verfahren, Strahlentherapie sowie die zytotoxische Therapie. Seit wenigen Jahren haben sich auch gute orale zielgerichtete Therapien, die als Thyrosinkinaseinhibitoren bezeichnet werden, etabliert.

### **1.2.1 Operative Therapie**

Nur circa 30% aller Patienten mit nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen werden zum Zeitpunkt der Diagnosestellung als operabel eingestuft [28]. Eine operative Therapie kann in Stadien I, II und IIIA mit kurativer Zielsetzung angewendet werden. Dabei ist in den fortgeschrittenen Tumorstadien eine Kombination aus verschiedenen Therapieverfahren nützlich [23]. Entscheidend vor jedem Eingriff ist die Beurteilung der allgemeinen Operabilität und Berücksichtigung der Multimorbidität [56]. Die Einschätzung der Leistungsfähigkeit des Patienten sollte noch im Rahmen der Primärdiagnostik erfolgen, wobei der pulmonale und der kardiale Status von besonderer Bedeutung sind. Die kardiale Situation sollte primär durch noninvasive Verfahren wie Elektrokardiographie (EKG), Ergometrie und Echokardiographie abgeklärt werden [23]. Die Lungenfunktion kann durch die Spirometrie und Bodyplethysmographie eingeschätzt werden [28]. Für eine komplexe Leistungsbeurteilung findet heutzutage die Ergospirometrie ihre Anwendung [56]. Diese Methode ermöglicht, neben der FEV1- Bestimmung, die Messung der maximalen Sauerstoffaufnahme ( $\text{VO}_2$ -Peak), die eine objektive Einschätzung der Lungenfunktion erlaubt. Eine weitere Methode zur genaueren Beurteilung der Lungenfunktion vor geplanter Pneumonektomie oder Lungenteilresektion ist die Perfusions- und Ventilationsszintigraphie [23].

Das Ausmaß des operativen Eingriffs wird anhand der Tumorausdehnung und des Befalls der benachbarten Strukturen festgelegt. Bevorzugt werden die anatomischen Resektionen, wie Lobektomie und Pneumonektomie [23]. Um eine Pneumonektomie zu vermeiden, können parenchymsparende Eingriffe durchgeführt werden, wie z.B. Manschettenresektion am



Bronchus oder Pulmonalgefäßen sowie eine Lobektomie mit zusätzlicher Keilresektion aus dem angrenzenden Lappen [5]. Bei großen T4- Tumoren können erweiterte Resektionen mit Entfernung der benachbarten Strukturen, wie Brustwand, Zwerchfell oder Perikard unternommen werden [5]. Lokale Resektionen, wie die Segment- und Keilresektion kommen nur bei eingeschränkter Lungenfunktion oder erhöhtem Operationsrisiko, bzw. bei sehr kleinen T1- Tumoren zum Einsatz. Die Eingriffe mit kurativer Intention sollen immer mit einer ipsilateralen Lymphadenektomie verbunden sein [23]. Bereits im T1- Stadium kann durch eine zusätzliche Lymphknotendissektion ein besseres Outcome als bei alleiniger Lungenparenchymresektion erreicht werden [20, 35].

### 1.2.2 Strahlentherapie

Die Strahlentherapie stellt durch das Verbessern der lokoregionären Kontrolle eine effektive Therapieoption der nicht-kleinzelligen Lungenkarzinome dar. Diese Behandlungsmethode kann, in Abhängigkeit vom Tumorstadium, entweder alleine oder im Rahmen der multimodalen Therapieansätze zusammen mit der Chemotherapie und Operation angesetzt werden [23].

Die technische Durchführung einer perkutanen Bestrahlung kann mit Linearbeschleunigern, mit Tomotherapiegeräten, Hochpräzisionstherapiegeräten (Cyberknife, stereotaxiefähige Beschleuniger) oder experimentell auch mit Protonen- oder Schwerionentherapiegeräten zumeist unter Nutzung von Mehrfeldertechniken erfolgen [13]. Die dreidimensionale (3D) Planung wird mit Hilfe computertomographischer Schnittbilder umgesetzt [13]. Bei der Hochpräzisionsbestrahlung werden Gating- oder Trackingssysteme zum Ausgleich von Atembeweglichkeiten angewendet. Um das Zielvolumen genauer zu definieren und das Tumorgewebe von Atelektasen zu trennen, kommt heutzutage die PET-CT-Methode auch bei der Radiotherapieplanung zur Anwendung [13, 33]. Mit Hilfe von Dosis-Volumen-Histogrammen (DVH) kann die Dosis für die potentiellen Risikoorgane, wie das umliegende gesunde Lungengewebe, das Herz, die Speiseröhre und das Rückenmark, berechnet werden. Das Bestrahlungsplanungsvolumen ist vom Ziel der Behandlung, der Tumorgöße und von der Radiotherapietechnik abhängig. Bei der kurativen Zielsetzung wird das Bestrahlungsvolumen durch den Primärtumor und die befallenen Lymphknoten definiert. Die empfohlene Gesamtdosis für die Bestrahlung der nicht-kleinzelligen Lungenkarzinome beträgt bei einer normfraktionierten Radio- oder Radiochemotherapie mindestens 60 Gy und maximal bis 70/74 Gy [13]. Bei der palliativen Zielsetzung wird nur die symptomverursachende Tumorgewebe mit einem geringen Sicherheitssaum in das

Zielvolumen inkludiert. [13].

Da bekanntermaßen Lungenkarzinome sehr schnell proliferierende Tumoren sind, wurden seit Ende der 1990er Jahre Studien mit einer hyperfraktioniert- akzelerierten Radiotherapie mit 3 x täglicher Fraktion mit oder ohne Einschluss der Wochenendtage entwickelt [52]. Diese als CHART/CHARTWEL- Protokolle bekannten Studien konnten einen signifikanten Einfluss auf die lokoregionäre Kontrolle im Vergleich zu einer Standardfraktionierung belegen [52]. Allerdings zeigt diese verkürzte Strahlentherapie eine sehr hohe Rate an Grad 3-4 Ösophagitiden, sodass bei Anwendung solcher Fraktionierungsschemata nur Tumoren geeignet scheinen, die nicht oder nur ganz kurzstreckig die Speiseröhre im Volumen haben [4].

Für Patienten in frühen Tumorstadien (IA,B,IIA,B), die eine primäre Operation ablehnen oder bei denen eine funktionelle Inoperabilität vorliegt, stellt die stereotaktische Körperstamm- Radiotherapie (SBRT) eine gute Alternativmethode zu den operativen Verfahren dar und wird auch in der S3-Leitlinie empfohlen [23]. Dabei handelt es sich um ein Hochpräzisionsverfahren, bei dem eine sehr hohe intratumorale Bestrahlungsdosis bei relativ kleinem Sicherheitssaum erzielt wird. Die Fraktionszahl wird dadurch reduziert, woraus eine Verkürzung der Gesamtbestrahlungszeit resultiert [52]. Um das gesunde Gewebe zu schonen, wird die perkutane Bestrahlung in Mehrfeldertechnik mit mehreren isozentrischen Stehfeldern mit Anwendung von Multi-leaf-Kollimatoren durchgeführt [55]. Diese Methode ist besonders für kleine pulmonale Herde geeignet. Um eine lymphogene Tumorausbreitung im Mediastinum auszuschließen, wird eine PET-CT- Untersuchung vor Beginn der stereotaktischen Radiotherapie empfohlen [23].

Eine weitere therapeutische Möglichkeit ist die postoperative Strahlentherapie. Von dieser Option scheinen vor allem Patienten mit einem hohen Lokalrezidivrisiko, zum Beispiel bei Befall der N2- Lymphknotenstationen, bei extrakapsulärem Tumorwachstum oder positivem Resektionsrand zu profitieren [23]. Es konnte gezeigt werden, dass die postoperative Bestrahlung zwar die lokoregionäre Kontrolle verbessern kann, meistens jedoch keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben hatte. Der Grund war die frühe systemische Metastasierung, welche die weitere Prognose bestimmt hat [43].

Bei den lokal fortgeschrittenen, nicht operablen Tumoren (Stadium IIIB) stellt die Strahlentherapie zusammen mit der Chemotherapie ein Standardverfahren dar [23]. Die

Voraussetzung zur Durchführung einer Radiochemotherapie ist, neben der Beschränkung der Tumormasse auf den Thorax, eine gute Leistungsfähigkeit des Patienten und eine ausreichende Lungenfunktion. Die alleinige Radiotherapie ist besonders für multimorbide Patienten mit schlechtem Karnofsky Index geeignet [23].

Die Strahlentherapie kommt auch bei palliativen Therapieansätzen zur Anwendung. Dabei kann sowohl die Verhinderung der tumorbedingten Komplikationen, wie auch die Linderung der Beschwerden angestrebt werden [55]. Als Beispiel kann die Bestrahlung der symptomatischen zerebralen und ossären Metastasen erwähnt werden. Die Referenzdosen bei der palliativen Zielsetzung liegen zwischen 30-50 Gy. Die Bedeutung der routinemäßigen Ganzhirnbestrahlung, welche bei den SCLC angewendet wird, konnte in der Therapie der nicht-kleinzelligen Karzinome bisher nicht belegt hinreichend werden [49].

### 1.2.3 Systemische Chemotherapie

Die Ansprechrate der nicht-kleinzelligen Lungenkarzinome auf die systemische Chemotherapie ist durch die niedrigere Proliferationsrate und dadurch bedingtes langsames Wachstum geringer als bei den kleinzelligen Karzinomen [60]. Obwohl die systemische Chemotherapie zur Bekämpfung der SCLC bereits seit Jahren angewendet wurde, war die Bedeutung der Zytostatika in Behandlung der NSCLC lange umstritten. In den neunziger Jahren wurden mehrere Studien veröffentlicht, die die Wirksamkeit dieser Therapieform in allen Tumorstadien, unabhängig von der Begleittherapie, beweisen konnten [14, 60, 66].

Bei Patienten mit radikal resezierten Tumoren dient die systemische Chemotherapie zur Vorbeugung des Rezidivs und zum Vermeiden der Fernmetastasen. In der ANITA (The Adjuvant Navelbine International Trial Association)- Studie wurden die Behandlungsergebnisse von Patienten mit NSCLC in den Stadien I, II und III A verglichen, die radikal operiert wurden und nachfolgend entweder eine adjuvante Chemotherapie oder alleinige supportive Therapie bekamen [14]. Dabei konnte eindeutig belegt werden, dass die Anwendung von cisplatinhaltigen Chemotherapieregimen das Outcome, vor allem bei Patienten mit positivem Nodalstatus verbessert (65,7 vs. 43,7 Monate, Hazard Ratio 0,80; 95% KI: 0,66-0,96;  $p=0,017$ ) [14]. Aktuell wird laut der interdisziplinären S3- Leitlinie Lungenkarzinom eine adjuvante Chemotherapie bei R0- resezierten Patienten ab dem Stadium II empfohlen [23].

Bei den fortgeschrittenen, nicht operablen Tumoren sind die Verlängerung der Überlebenszeit

und Reduktion der tumorbedingten Symptome die Hauptziele des Einsatzes der Chemotherapie. Als Standard in der *First-line*-Therapie bei Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom ohne aktivierte EGFR-Mutation hat sich die cisplatinhaltige Kombinationschemotherapie erwiesen [47]. Carboplatin und Cisplatin gehören zu den Substanzen der älteren Generation und sind Vertreter der Alkylanzengruppe [18]. Die Wirkung wird durch Bildung von Querverknüpfungen mit irreversibler Verkettung der DNA-Stränge und nachfolgender Zellteilungsstörung entfaltet [56]. Vor allem Cisplatin wirkt dabei sehr emetogen. Zu den weiteren häufigen Nebenwirkungen gehören die Thrombozytopenie und Neutropenie, die mehr beim Carboplatin auftreten. Außerdem wirkt insbesondere Cisplatin stark nephro- und ototoxisch [18]. Mehrere Metaanalysen haben belegt, dass durch die Anwendung von Cisplatin bessere Ergebnisse bezüglich der Remissionsrate erreicht werden können, als bei der Kombinationstherapie mit Carboplatin [2, 45]. In der Metaanalyse von Ardizzoni et al. mit fast 3000 Patienten war die Remissionsrate mit Cisplatin signifikant höher als in dem Carboplatinarm (30% vs. 24%, Odds Ratio: 1,37; 95% KI: 1,16-1,61;  $p < 0,001$ ) [2]. Diesem Vorteil ist jedoch die erhöhte Toxizität, welche bei Anwendung von Cisplatin auftreten kann, gegenüberzustellen [45]. Als Kombinationspartner kommen heute vor allem neuere Substanzen zum Einsatz. Dazu gehören das Vinca-Alkaloid Vinorelbin, Topoisomerasehemmstoffe wie Etoposid und Irinotecan oder Gemcitabin, Pemetrexed und die Vertreter der Taxane wie Paclitaxel und Docetaxel.

Trotz der vielen Studien existiert bislang kein standardisiertes Chemotherapieprotokoll für Therapie der fortgeschrittenen NSCLC. Es wurden jedoch in den letzten Jahren Empfehlungen bezüglich der Chemotherapieanwendung bei bestimmten histologischen Typen ausgesprochen [9]. Somit wurde nachgewiesen, dass die Anwendung von Pemetrexed als Kombinationspartner besonders vorteilhaft für Patienten mit Nichtplattenepithelkarzinomen ist. In der Studie von Scagliotti et al. wurde ein Vergleich der Wirksamkeit von Kombinationstherapie mit Cisplatin/Gemcitabin und Cisplatin/Pemetrexed geprüft [54]. Es wurde ein signifikanter medianer Überlebensvorteil für Patienten mit Adenokarzinomen (12,6 vs. 10,9 Monate, Hazard Ratio = 0,84, 95% KI; 0,71 - 0,99,  $p = 0,03$ ) und großzelligen Karzinomen (10,4 vs. 6,7 Monate, Hazard Ratio = 0,67; 95% KI; 0,48 - 0,96,  $p = 0,03$ ) mit Cisplatin/Pemetrexed gegenüber Cisplatin/Gemcitabin in der first-line Therapie gesehen [54]. Patienten mit Plattenepithelkarzinomen hingegen konnten in dieser Studie von der Therapie mit Cisplatin/Gemcitabin profitieren (Cisplatin/Pemetrexed vs. Cisplatin/Gemcitabin: 9,4 vs. 10,8 Monate, Hazard Ratio: 1,23, 95% KI; 1,0 - 1,51,  $p=0,05$ ). Eine Monotherapie bzw. Kombination aus zwei platinfreien Substanzen stellt eine Alternative für Patienten im

reduzierten Allgemeinzustand oder bei vorliegenden Kontraindikationen für Cisplatin- bzw. Carboplatintherapie dar.

#### 1.2.4 Targeted Therapie

Eine zunehmende Bedeutung in der Behandlung der Lungentumoren spielt die Beeinflussung der zellbiologischen Mechanismen mit so genannten „targeted“ Therapieoptionen. Insbesondere für Patienten mit nicht-plattenepithelialen Karzinomen und vorhandenen Drivermutationen stellt die Anwendung von Targetedtherapeutika eine gute therapeutische Option [46, 56]. Zu den wichtigen molekularen Markern gehören die *Epidermal Growth Factors* (EGF)-Rezeptor- Expression, K-RAS- Mutation sowie Translokationen im Gen der anaplastischen Lymphomkinase (ALK) [24]. In einer großen französischen Studie von INCa (Institute National du Cancer) wurden 10.000 Patienten mit NSCLC untersucht, wovon bei circa 46% eine Drivermutation gefunden wurde [24]. Eine der häufigsten war die aktivierende Mutation im EGF-Rezeptor- Gen, welche bei fast 10% der Untersuchten identifiziert wurde [24]. Der Pathomechanismus einer aktivierenden Mutation im EGF-Rezeptor beruht auf einer Überstimulation der Wachstumssignale der Zellen. Dieses führt zur Steigerung der Proliferation und Schutz vor Apoptose, was wiederum das Tumorwachstum begünstigt. Die Hemmung des EGFR kann durch den monoklonalen Antikörper, wie z.B. Cetuximab, welcher gegen die extrazelluläre Domäne gerichtet ist oder durch Hemmung der interzellulären Tyrosinkinase-Domäne durch „small molecules“ wie Gefitinib oder Erlotinib erfolgen [28]. Die EGFR- Bestimmung sollte vor allem bei Nichtrauchern, Frauen und Patienten mit Adenokarzinomen durchgeführt werden, da diese besonders häufig die EGF-Rezeptoren Überexpression aufweisen [57]. Für die Erstlinientherapie bei Patienten mit aktivierten Mutationen im EGFR stehen bereits Erlotinib und Gefitinib zur Verfügung [23, 46]. Die Effektivität von Gefitinib, welcher zuerst in der Erstlinientherapie für Patienten mit nachgewiesener EGFR-Mutation zugelassen wurde, konnte u.a. in der IPASS belegt werden [19]. Das progressionsfreie Überleben konnte unter TKI-Therapie um circa 3 Monate im Vergleich zu der Chemotherapie mit Carboplatin/Paclitaxel (9,5 vs. 6,3 Monate,  $p < 0,0001$ ) verlängert werden. Außerdem kam es zu weniger Grad 3- und 4- Nebenwirkungen als unter Carboplatin/Paclitaxel (28,7% vs. 61%) [19]. Jüngst wurde auch eine neue Substanz, das Afatinib, ein Multikinaseinhibitor für die Therapie der fortgeschrittenen NSCLC zugelassen. Afatinib blockiert, im Gegensatz zu Erlotinib und Gefitinib, alle vier Rezeptor-Tyrosinkinasen der ErbB-Familie, wodurch eine Verbesserung des Wirkprinzips erreicht wurde [24].

Für die Therapie der Patienten mit vorbehandelten NSCLC und nachgewiesener chromosomaler Translokation im Gen der anaplastischen Lymphomkinase (ALK) steht ein neuer Standard, das Crizotinib zur Verfügung. Die Effektivität dieser Therapieform wurde u.a. in der Studie von Shaw et al. bewiesen [24]. Crizotinib wird aufgrund der hohen Affinität zu ROS1 auch bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und bestätigter ROS1- Translokation angewendet.

### **1.3 Multimodale Therapieansätze im Stadium III A und III B**

Die nicht-kleinzelligen Lungenkarzinome im Stadium IIIA und IIIB sind durch ein lokal fortgeschrittenes Wachstum und oft eine bereits ausgeprägte Lymphknotenmetastasierung (bulky disease) charakterisiert. Per Definition ist eine Fernmetastasierung in den Stadien noch nicht vorhanden, wobei man jedoch häufig eine bereits vorliegende Mikrometastasierung vermutet. Aufgrund der Heterogenität dieser Gruppe ist die Gestaltung des Therapiekonzeptes sehr komplex und bedarf immer einer engen interdisziplinären Kooperation [23].

Eine operative Tumoresektion als primäres Therapieverfahren kommt nur bei wenigen Patienten in Frage. Trotz der ausgedehnten Resektionsverfahren gestaltet sich eine komplette R0- Resektion dieser Tumoren oft schwierig. Die alleinige Chemo- oder Radiotherapie bei den inoperablen Tumoren scheint in den meisten Fällen nicht ausreichend zu sein, um eine Verlängerung des Langzeitüberlebens zu erzielen. Die nicht zufrieden stellenden Langzeitergebnisse in der Behandlung der nicht-kleinzelligen Lungenkarzinome im Stadium III waren der Anlass zur Entwicklung multimodaler Therapiekonzepte [23]. Durch die Integration mehrerer Therapiemodalitäten kann durch gleichzeitige Beeinflussung der lokalen und systemischen Ausbreitung der Erkrankung eine Verbesserung der Überlebenszeit erreicht werden. Die Schwierigkeit der Festlegung eines optimalen Therapiekonzeptes liegt darin, dass es sich um ein sehr heterogenes Patientenkollektiv handelt, in welchem aufgrund der verschiedenen Entwicklungsstadien zwischen operablen und nicht-operablen Karzinomen sowie mehreren histologischen Typen unterschieden werden muss [23].

Bei einer alleinigen Tumoresektion ist die Prognose in diesem Stadium ebenso schlecht, wie bei den inoperablen Karzinomen des Stadiums III. Die mediane Überlebenszeit der Patienten nach alleiniger kurativen Tumoresektion liegt zwischen 10 und 12 Monaten [48]. Als Grund für diese schlechten Ergebnisse werden Mikrometastasen vermutet, welche bei einem großen Teil der Patienten bereits präoperativ vorliegen, jedoch zum Zeitpunkt der Diagnosestellung mit den bildgebenden Methoden noch nicht nachweisbar sind. Nach dem heutigen

Wissensstand wird nach der primären Operation eine adjuvante Chemotherapie im Stadium III empfohlen [23]. Im Fall des mediastinalen Lymphknotenbefalls (pN2) ist eine zusätzliche Bestrahlung des Mediastinums aufgrund der Studienlage zu überlegen.

Ein anderes mögliches Therapiekonzept ist das neoadjuvante Protokoll. Ziel dieser Therapie ist zum einen das Downstaging des Tumorgewebes und dadurch bedingte bessere intraoperative Zugängigkeit und zum anderen Eliminierung der möglichen Mikrometastasen [23]. Da es aktuell keine eindeutigen Ergebnisse bezüglich der perioperativen Chemotherapie gibt, wird diese Form der Therapie außerhalb der Studien von der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie nicht empfohlen [23].

Circa 30% aller Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom haben zum Zeitpunkt der Diagnose einen lokal fortgeschrittenen, nicht operablen Tumor, meistens im Stadium IIIB [18]. Bei diesen Patienten war noch in den 1980er Jahren eine alleinige Radiotherapie das Standardverfahren [18]. In vielen Studien konnte jedoch der therapeutische Vorteil einer Kombination aus der Chemotherapie und Radiotherapie im Vergleich zu alleiniger Radiotherapie bewiesen werden [44, 53]. In der randomisierten Studie der RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) Nr. 8808 wurden Patienten mit inoperablen NSCLC im Stadium II, IIIA und IIIB untersucht, wobei ein Teil der Untersuchten eine sequentielle Radiochemotherapie und das andere Kollektiv die alleinige Bestrahlung erhielt. Eine Verlängerung der medianen Überlebenszeit um circa 2 Monate (13,2 vs. 11,4 Monate,  $p = 0,04$ ) sowie eine Verbesserung der 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 5% auf 8% konnte bei den Patienten im Radiochemotherapiearm erreicht werden [53]. Der nächste Fortschritt in der Behandlung der inoperablen Karzinome der Lunge war die Feststellung, dass eine simultane Radiochemotherapie die mediane Überlebenszeit im Vergleich zu der sequentiellen Therapie deutlich verbessert [17, 20]. In der Metaanalyse von Auperin et al., die auf sechs randomisierten Studien basierte, lag die 5-Jahresüberlebenszeit bei 15,1% im simultanen RCT Arm und nur bei 10,6% im sequentiellen RCT Arm ( $p=0,004$ ) [3]. Die Besserung des Gesamtüberlebens beruhte vor allem auf der Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle (Lokalrezidiv 34% vs. 28%, Hazard Ratio: 0,77, 95% KI: 0.62-0.95,  $p=0,01$ ) [3]. Dabei ist zu bedenken, dass ein simultanes Therapieregime im Vergleich zu sequentieller Radiochemotherapie mit erhöhter Rate toxischer Nebenwirkungen verbunden sein kann. Dieser Aspekt ist besonders relevant für multimorbide Patienten sowie Patienten im reduzierten Allgemeinzustand. Die Entscheidung über die Therapieform soll nach Abwägung von Nutzen und Risiken erfolgen und bei Patienten im schlechten Allgemeinzustand sollte

gegebenenfalls eine sequentielle bzw. alleinige Radiotherapie durchgeführt werden [23].

#### 1.4 Erhaltungskemotherapie

Trotz der simultanen Radiochemotherapie beträgt die mediane Überlebenszeit für Patienten mit lokal fortgeschrittenen NSCLC circa 15 Monate und die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit liegt zwischen 5% und 17% [25]. Auch bei gutem Tumoransprechen und zufrieden stellender Tumorkontrolle unmittelbar nach der *First-line*-Therapie wird häufig bereits wenige Monate nach Beenden der Radiochemotherapie eine Tumorprogredienz beobachtet. Bei über 50% der Patienten im Stadium III kommt es in kurzer Zeit zur Ausbildung von Fernmetastasen [23]. Um diese Behandlungsergebnisse zu verbessern, stellte sich die Frage nach der Erhaltungskemotherapie, die das Ziel verfolgte, die progressionsfreie Zeit möglicherweise zu verlängern.

Voraussetzung für die Gabe der Konsolidierungskemotherapie ist der Nachweis von Tumorregression oder mindestens das Erreichen einer Tumorkontrolle [56]. Neben der Frage der Effektivität dieser Therapieform muss die kumulative Toxizität, die durch Verlängerung der Therapiedauer entstehen kann, berücksichtigt werden. Die Konsolidierungstherapie war bereits Untersuchungsobjekt in mehreren randomisierten Studien. Die Bedeutung der routinemäßigen Verabreichung von zusätzlicher Chemotherapie ist jedoch immer noch unklar. Trotz, dass in den meisten Studien kein Überlebensvorteil für die Gesamtpopulation bestätigt werden konnte, gibt es Hinweise darauf, dass möglicherweise bestimmte Subgruppen von einer Konsolidierungstherapie profitieren könnten [21, 25, 48, 63]. Viele Fragen bezüglich der Konsolidierungstherapie sind noch offen. Bei der Vielzahl an Chemotherapieprotokollen und der sehr großen Heterogenität der Patienten im Stadium III kann die Bedeutung einer konsolidierenden Chemotherapie mit den bereits veröffentlichten Studienergebnissen noch nicht abschließend definiert werden. Um die Effektivität der Erhaltungskemotherapie zukünftig zu beweisen, müssen die Chemotherapieregime genauer definiert werden und weitere Faktoren, unter anderem das Ansprechen auf die Erstlinientherapie oder bereits bei der simultanen Therapie aufgetretenen toxischen Reaktionen berücksichtigt werden. Dieses könnte bei der Entscheidung helfen, ob eine Fortführung der in der Erstlinientherapie angewendeten Substanzen oder Wechsel der Chemotherapeutika stattfinden sollte.

#### 1.5 Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit

In der Arbeit sollen die Therapieergebnisse der Patienten mit fortgeschrittenem, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) im Stadium IIIA und IIIB im Patientengut der Klinik

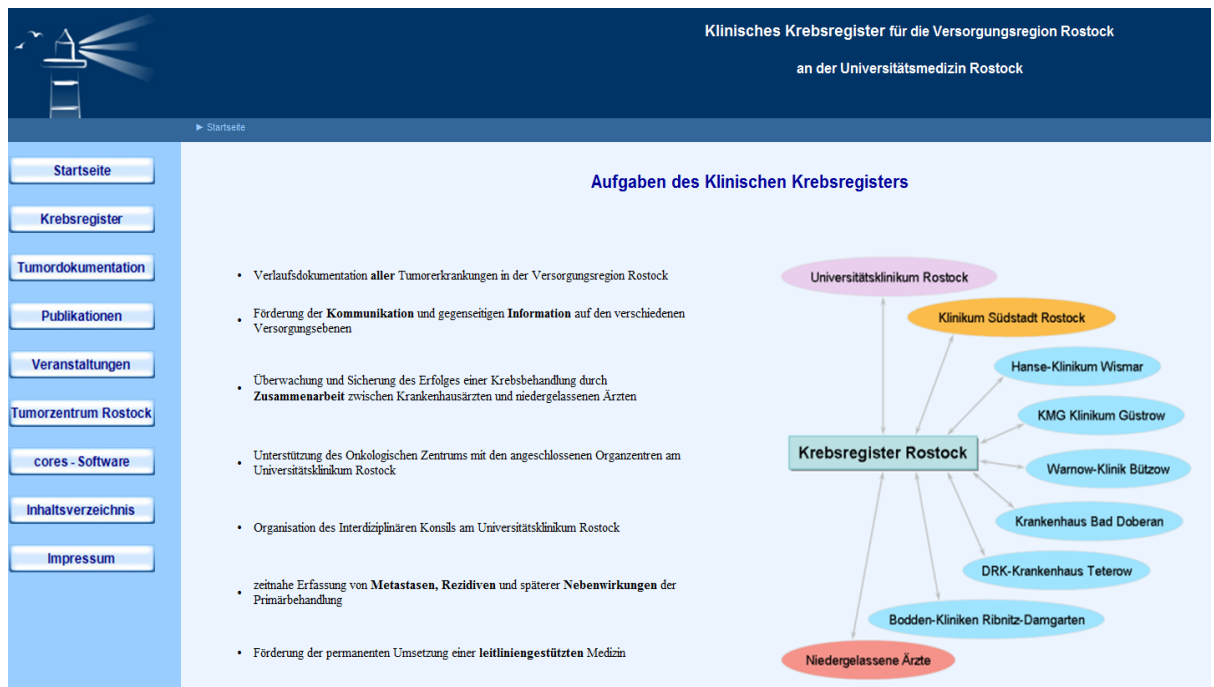


und Poliklinik für Strahlentherapie der Universitätsmedizin Rostock ausgewertet werden. Alle Patienten erhielten eine definitive simultane Radiochemotherapie in kurativer Intention. Anschließend wurde bei einem Teil der Erkrankten eine konsolidierende Chemotherapie durchgeführt. Das andere Patientenkollektiv erhielt keine systemische Chemotherapie und wurde anhand der S3- Leitlinie Lungenkarzinom nachgesorgt. Primär soll die Frage des Gesamtüberlebens, des progressionsfreien Überlebens (PSF) und des fernmetastasenfreien Überlebens (DMFS) in den beiden Patientenkollektiven verglichen werden. Weiterhin soll die Frage der Verträglichkeit der Therapien mit Auswertung der akuten und chronischen hämatologischen und nicht- hämatologischen Nebenwirkungen nachgegangen werden.

## 2 Patienten und Methoden

### 2.1 Patientencharakteristik

Die vorliegende Arbeit basiert auf einer retrospektiven Analyse von Patientenunterlagen der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie der Universitätsmedizin Rostock, die in den Jahren 2004-2008 behandelt wurden. Die Selektion der Patienten wurde anhand der Krebsregisterdaten aus dem Klinischen Krebsregister Rostock getroffen, siehe Abbildung 1.



**Abbildung 1:** Web-Startseite des Klinischen Krebsregisters für die Versorgungsregion Rostock an der Universitätsmedizin Rostock (<http://www.krebsregister.uni-rostock.de/>).

Die ausgewählten Patientenakten wurden eingesehen und die fehlenden Daten durch archivierte Krankenhausepikrisen und Berichte der weiterbehandelnden Hausärzte und Fachspezialisten vervollständigt. Folgende patientenbezogene Parameter wurden bestimmt: Geschlecht, Alter bei Erstdiagnose, Karnofsky-Index, Rauchgewohnheiten, relevante Nebenerkrankungen, Bestrahlung und Chemotherapie in der Vorgeschichte. Für die bessere statistische Verwertbarkeit wurden die Patientenmerkmale verschlüsselt und den Subkategorien zugeschrieben. Das Alter der Patienten wurde zum Zeitpunkt der Diagnosestellung dokumentiert. Es konnten insgesamt 4 Altersklassen gebildet werden; 40-49 Jahre, 50-59 Jahre, 60-69 Jahre und 70-79 Jahre. Um die allgemeine Verfassung des Erkrankten objektiv zu beschreiben, wurde der Karnofsky-Performance-Index (KPI) angewendet. Mit Hilfe dieser Skala, die 1948 von David A. Karnofsky entwickelt wurde,

erfolgte die Erfassung der Einschränkungen der täglichen Aktivität und Selbstversorgung der Patienten in den Krankenakten, siehe Tabelle 3 [34].

**Tabelle 3:** Karnofsky- Index [31, 34].

<b>100 %</b>	Keine Beschwerden, keine Zeichen der Krankheit.
<b>90 %</b>	Fähigkeit zu normaler Aktivität, kaum oder geringe Symptome.
<b>80 %</b>	Normale Aktivität mit Anstrengung möglich. Deutliche Symptome.
<b>70 %</b>	Selbstversorgung. Normale Aktivität oder Arbeit nicht möglich.
<b>60 %</b>	Einige Hilfestellung nötig, selbstständig in den meisten Bereichen.
<b>50 %</b>	Hilfe und medizinische Versorgung wird oft in Anspruch genommen.
<b>40 %</b>	Behindert, qualifizierte Hilfe benötigt.
<b>30 %</b>	Schwerbehindert, Hospitalisation erforderlich.
<b>20 %</b>	Schwerkrank, intensive medizinische Maßnahmen erforderlich.
<b>10 %</b>	Moribund. Unaufhaltsamer körperlicher Verfall.
<b>0 %</b>	Tod

Die Erstuntersuchenden hatten diese Angaben in der Krankenakte routinemäßig erfasst. Das chronische Fumatorium wurde anamnestisch befragt und dann in Packungsjahren (*packyears*) angegeben. Um ein *peackyear* zu errechnen, wurde die Anzahl der pro Tag gerauchten Zigarettenpäckchen mit der Anzahl der Raucherjahre multipliziert. Beim Erheben der Anamnese wurden die Patienten auch nach regelmäßigem Alkoholkonsum gefragt. Die Daten wurden mit Angabe der täglich konsumierten Alkoholmenge und Alkoholsorte (Spirituosen, Wein, Bier) dokumentiert. Außerdem wurde versucht, durch Erhebung der Berufs- und Familienanamnese weitere für die Tumorentstehung mögliche ursächliche Faktoren herauszufinden. Der Kontakt mit beruflichen Noxen, wie zum Beispiel Asbest oder Auftreten von bösartigen Tumorerkrankungen bei Verwandten war hier besonders von Bedeutung. Von großer Relevanz waren die Nebenerkrankungen der Patienten, insbesondere die kardiopulmonalen Erkrankungen, welche Einfluss auf den späteren Therapieverlauf haben könnten.

## 2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

In die retrospektive Auswertung wurden ausschließlich Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) eingeschlossen, bei denen eine histologische Sicherung des Tumors und eine ausreichende Behandlungsdokumentation vorlagen. Eine geschlechter- oder altersspezifische Auswahl ist dabei nicht getroffen worden. Bei allen Patienten sollte zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ein Stadium III A oder III B vorliegen, wobei sowohl die alte

Klassifikation nach C. Mountain, wie auch die neue UICC-Klassifikation Auflage 6 und 7 berücksichtigt wurden [23, 39]. Kam es zur Feststellung von Fernmetastasen noch vor Beginn der Therapie (Stadium IV), fand ein Ausschluss der Patientenakte statt.

Bei allen Erkrankten sollte eine simultane Radiochemotherapie unter stationären oder ambulanten Bedingungen unter kurativer Zielsetzung erfolgt sein. Ein operatives Therapiekonzept wurde nur bei wenigen ausgewählten Patienten im UICC- Stadium III A angewendet. Das operative Vorgehen stellte primär kein Ausschlusskriterium dar, jedoch war der Großteil der Erkrankten aufgrund eines fortgeschrittenen Tumorstadiums bei der Diagnosestellung nicht mehr operabel.

Nach Durchführung der simultanen Radiochemotherapie erhielt ein Teil der Patienten eine Erhaltungstherapie im Sinne einer konsolidierenden Chemotherapie. Die andere Gruppe wurde anhand der S3- Leitlinie Lungenkarzinom engmaschig pulmologisch-onkologisch nachgesorgt und erhielt eine supportive Behandlung (*best supportive care*). Die Entscheidung, wer welche Therapiestrategie erhielt, wurde durch den weiterbehandelnden Onkologen getroffen. Ein Teil der Patienten wurde im Rahmen der GILT- Studie behandelt und somit jeweils in die Strategie randomisiert [48]. Die *second-line*- und *third-line*- Chemotherapie bzw. das andere palliative Verfahren der Therapie von Fernmetastasen wurden erfasst, waren jedoch nicht mehr Gegenstand der aktuellen Analyse.

## 2.3 Methoden

### 2.3.1 Diagnostik und Staging

Die Diagnosestellung und Primärdiagnostik erfolgte in der Abteilung für Pneumologie des Zentrums für Innere Medizin der Universitätsmedizin Rostock, im Klinikum Südstadt Rostock, in den akademischen Lehrkrankenhäusern der Universität Rostock, zum Beispiel im Krankenhaus Wismar, Güstrow, Ribnitz- Dammgarten, Teterow, Bützow sowie wenige direkt aus dem niedergelassenen Bereich von angeschlossenen Praxen. Die Patienten wurden anschließend in den jeweiligen interdisziplinären Tumorkonferenzen vorgestellt, wo das weitere therapeutische Procedere festgelegt wurde.

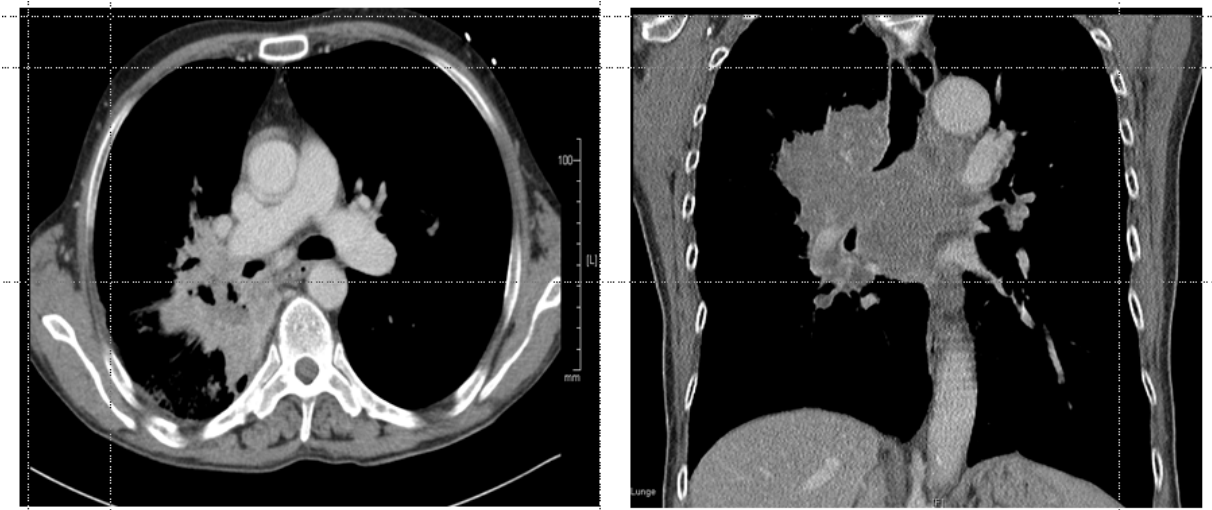
### **2.3.1.1 Anamnese und klinische Untersuchung**

Bei Erhebung der Anamnese waren neben den allgemeinen Hinweisen auf eine bösartige Erkrankung, wie die B-Symptomatik und Leistungsknick, die für das Lungenkarzinom typischen Symptome wie Dyspnoe, Thoraxschmerzen, chronischer Husten oder Hämoptoe von Bedeutung. Auch jede andere Symptomatik wurde berücksichtigt und im Zusammenhang auf ein mögliches paraneoplastisches Syndrom oder bereits vorliegende Fernmetastasen daraus erwogen. Weiterhin wurden unter anderem die familiäre Prädisposition für Tumorerkrankungen, persönliche Risikofaktoren, wie der chronische Nikotinabusus oder Malignomerkrankung in Vorgeschichte erfragt. Von Bedeutung war außerdem die berufliche Anamnese mit Erfassung der möglichen Exposition von Kanzerogenen.

Bei der klinischen Untersuchung wurden die Leistungsfähigkeit und der körperliche Zustand mit Angabe des Body- Mass- Index (BMI) bestimmt. Die Auskultation der Lunge mit Berücksichtigung der möglichen Rasselgeräusche oder vermindertem Atemgeräusch stellte den wichtigsten Bestandteil der klinischen Untersuchung dar. Um eine pathologische Lymphknotenschwellung auszuschließen, wurden alle Lymphknotenstationen sorgfältig abgetastet. Außerdem waren weitere, mit dem Lungenkarzinom im Zusammenhang stehende äußere Erscheinungen, wie eine obere Einflusstauung, das Horner- Syndrom oder eine Heiserkeit durch eine Recurrensparese von Interesse.

### **2.3.1.2 Bildgebende Verfahren**

Das konventionelle Röntgen des Thorax in 2 Ebenen und die Computertomographie (CT) des Thorax waren die Mittel der Wahl zum Erkennen der Tumoren. Die CT- Untersuchung wurde, nach Ausschluss von Kontraindikationen, mit intervenöser Gabe von jodhaltigem Kontrastmittel durchgeführt (Abb. 2). In den Untersuchungsbereich wurden auch die Supraklavikulargruben und Oberbauchorgane einbezogen. Die Materialgewinnung zur histologischen Diagnosesicherung erfolgte in den meisten Fällen bronchoskopisch und bei peripher gelegenen Tumoren durch eine CT-gestützte Punktion. Die zur Metastasensuche angewendeten Staging-Untersuchungen beinhalteten unter anderem die abdominelle Sonographie, kranielle Bildgebung mit Magnetresonanztomographie (MRT) sowie das Szintigramm zum Ausschluss von ossären Metastasen. Die PET-CT- Untersuchung, welche heutzutage ein wichtiger Bestandteil der diagnostischen Methoden ist, kam im zu untersuchenden Zeitraum erst bei wenigen Patienten zur Anwendung.



**Abbildung 2:** Computertomographie mit Kontrastmittel. Axiale Schicht (li) und coronare Rekonstruktion (re). Zentrales nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom cT4 cN3 cM0 im UICC- Stadium IIIB.

### 2.3.1.3 Histologische Diagnosesicherung

Die histopathologische Begutachtung der Präparate erfolgte im Institut für Pathologie der Universitätsmedizin Rostock, im Lehrkrankenhaus KMG- Kliniken Güstrow in der angeschlossenen Pathologiepraxis sowie im ambulanten Bereich. Im Rahmen der pathologisch-anatomischen Begutachtung des Tumorgewebes wurden der histologische Typ, Differenzierungsgrad (Grading) sowie die Ausdehnung des Tumors am Resektionsrand (R-Klassifikation) bestimmt.

Um die lichtmikroskopische Beurteilung des Gewebspräparates zu ermöglichen, wurden spezielle Färbungen angewendet. Die am häufigsten verwendete Methode war die Hämatoxylin-Eosin (HE) Färbung. In ausgewählten Fragestellungen kamen Spezialfärbungen, wie die Perjodsäure-Schiff-Reaktion (PAS) Färbung oder Fe (Berliner-Blau-Reaktion) zur Anwendung. War die Einschätzung des Präparates erschwert oder die Unterscheidung zwischen Primärtumor und Metastasen nicht möglich, wurden immunhistochemische Untersuchungen durchgeführt. Die unten aufgezeichnete Tabelle 4 zeigt die relevanten immunhistochemischen Marker.

**Tabelle 4:** Zur Diagnostik des Lungenkarzinoms eingesetzte immunhistochemische Marker [11].

Zytokeratin AE1/AE3	Epithelialer Marker für Adenokarzinome, Anfärbung des Zytoplasmas
CK 7	Epithelialer Marker für pulmonale Adenokarzinome
CK 5/6	Marker für Plattenepithelkarzinome
CEA	Glykoprotein der endodermalen Zellen. Marker für invasives Bronchoalveolarkarzinom vom Typ-II-Alveolarepithelzellen und Clara-Zelltyp
Chromogranin A	Neuroendokriner Marker für kleinzellige Karzinome und Karzinoide.
Synaptophysin	Neuroendokriner Marker, Anfärbung des Zytoplasmas.
TTF-1 (Thyroid transcription factor-1)	Neuroendokriner Marker, detektiert die Schilddrüsen- und Lungentumore. Anfärbung der Zellkerne.
Vimentin	Mesenchymaler Marker für Mesotheliome. In seltenen Fällen wird es durch großzellige Karzinome und Adenokarzinome exprimiert.

Abkürzung: CK- Cytokeratin

Von zunehmender Bedeutung ist heutzutage die Bestimmung molekularer Prognosemarker. Als therapierelevante Marker bei nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen gelten die EGFR-Mutation bzw. Überexpression, K-RAS- Mutation und die EML4-ALK- Mutation. Diese Parameter wurden zur damaligen Zeit nur bei wenigen Patienten bestimmt. Meistens handelte es sich um Frauen mit Adenokarzinom oder Patienten, bei denen keine Risikofaktoren, wie chronischer Nikotinabusus bekannt waren. Ursache für die sporadische Mutationsbestimmung war die Tatsache, dass diese Untersuchung vor fast 10 Jahren noch kein standardisiertes Vorgehen darstellte.

#### 2.3.1.4 Stadieneinteilung

Anhand der TNM-Klassifikation wurde die Ausbreitung des Primärtumors (T), Befall oder Nichtbefall der Lymphknoten (N) und Vorhanden- oder Nichtvorhandensein der Fernmetastasen beschrieben (M) [23]. Ab dem Jahr 2010 war die neue modifizierte TNM-Klassifikation für die Lungenkarzinome in Kraft getreten [28]. Die unten aufgezeichnete Tabelle präsentiert die Deskriptordefinitionen in der 6. und 7. Auflage der UICC.

**Tabelle 5:** TNM- Klassifikation 6. und 7. Auflage [23, 38].

UICC TNM 6. Auflage		UICC TNM 7. Auflage	
<b>T1</b>	Tumor bis 3 cm, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, Hauptbronchus bronchoskopisch frei	<b>T1</b>	Tumor bis 3 cm, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, Hauptbronchus bronchoskopisch frei
		<b>T1a</b>	Läsion bis 2 cm
		<b>T1b</b>	Läsion größer 2 cm bis 3 cm.
<b>T2</b>	Tumor > 3 cm oder Befall von Hauptbronchus $\geq 2$ cm entfernt von Carina oder viszerale Pleura infiltriert oder Atelektase oder obstruktive Entzündung bis zum Hilus, aber nicht der ganzen Lunge	<b>T2</b>	Tumor > 3 cm oder Befall von Hauptbronchus $\geq 2$ cm entfernt von Carina oder viszerale Pleura infiltriert oder Atelektase oder obstruktive Entzündung bis zum Hilus, aber nicht der ganzen Lunge
		<b>T2a</b>	Läsion bis 5 cm
		<b>T2b</b>	Läsion bis 7 cm
<b>T3</b>	Tumor jeder Größe mit Infiltration von Brustwand oder Zwerchfell oder mediastinaler Pleura oder parietalem Perikard. Hauptbronchus $\leq 2$ cm entfernt von Carina, Carina selbst frei. Atelektase oder obstruktive Entzündung der ganzen Lunge	<b>T3</b>	Tumor größer als 7 cm mit Infiltration von Brustwand oder Zwerchfell oder mediastinaler Pleura oder parietalem Perikard, Hauptbronchus $\leq 2$ cm entfernt von Carina, Carina selbst frei. Atelektase oder obstruktive Entzündung der ganzen Lunge. Getrennte Herde im gleichen Lungenlappen
<b>T4</b>	Tumor jeder Größe mit Infiltration von Mediastinum, Herz, großen Gefäßen, Trachea, Ösophagus, Wirbelkörper oder Carina. Getrennte Herde im gleichen Lungenlappen Tumor mit malignem Pleuraerguss	<b>T4</b>	Tumor jeder Größe mit Infiltration von Mediastinum, Herz, großen Gefäßen, Trachea, Ösophagus, Wirbelkörper oder Carina. Tumorherde in anderen Lungenlappen ipsilateral
<b>N1</b> ipsilaterale peribroncheale oder ipsilaterale hiliäre LK-Metastasen oder intrapulmonale Knoten in unmittelbarer Nachbarschaft zum Primärtumor			
<b>N2</b> ipsilaterale mediastinale LK-Metastasen oder subkarinale LK-Metastasen			
<b>N3</b> kontralaterale mediastinale LK-Metastasen oder kontralaterale hiliäre LK-Metastasen			
<b>M1</b>	Tumorherde in einem anderen Lungenlappen, ipsilaterale Tumorherde in einem anderen Lungenlappen. Kontralaterale Tumorherde. Fernmetastasen	<b>M1a</b>	Tumor mit malignem Pleura- oder Perikarderguss. Tumorherde in der kontralateralen Lunge
		<b>M1b</b>	Fernmetastasen

Zu den wichtigsten Modifikationen gehört die Aufteilung der T1- und T2- Tumoren in Subgruppen in Abhängigkeit von der Tumorgöße. Von großer Relevanz ist auch, dass Tumoren, die Satellitenherde im gleichen Lungenlappen aufweisen, laut der neuen Einteilung nicht mehr als T4- Tumore einzustufen sind, sondern zu T3- Tumoren gehören. Die gleichseitigen Sekundärherde, welche im nicht primärtumortragenden Lappen nachweisbar sind, werden nicht mehr als Fernmetastasen bezeichnet, sondern gehören nun zu den T4- Tumoren. Der Pleurabefall wurde wiederum laut der aktuellen Klassifikation als M1a- Tumor eingestuft.

Basierend auf der allgemeinen TNM-Klassifikation erfolgte die Tumorstadienzuordnung anhand der UICC (*Unio Internationalis Contra Cancrum*) Einteilung. Die Einschätzung der



Tumorgröße und Ausmaß des Lymphknotenbefalls war mit Hilfe der bereits erwähnten bildgebenden Methoden erfolgt. Eingeschlossen in die Analyse wurden Tumoren, welche dem Stadium III entsprachen, wobei sowohl die Klassifikation nach C. Mountain, wie auch die alte und neue UICC- Klassifikation Auflage 6 und 7 berücksichtigt wurde. Die bedeutendste Modifikation im Vergleich zur alten Einteilung (Auflage 6) bei den lokal fortgeschrittenen Tumoren war, dass die T4- Tumore, welche eine begrenzte Lymphknotenmetastasierung aufweisen (N1-N2) in das IIIA- Stadium eingestuft wurden und nicht wie vorher zu den IIIB- Tumoren gehörten [38]. Die unten abgebildete Tabelle zeigt den Vergleich der beiden Klassifikationen, ausgewählt für das Stadium III.

**Tabelle 6:** Vergleich der alten und neuen UICC- Klassifikation, Stadium III [38].

	<b>UICC Klassifikation, 7. Auflage 2010</b>	<b>UICC Klassifikation, 6. Auflage 1997</b>
III A	T1 N2 M0 T2 N2 M0 T3 N1 M0 T3 N2 M0 T3 N1 M0 T3 N2 M0 T4 N0 M0 <b>T4 N1 M0</b>	T1 N2 M0 T2 N2 M0 <b>T3 N1 M0</b> <b>T3 N2 M0</b>
III B	T4 N2 M0 jedes T N3 M0	<b>T4 N0 M0</b> <b>T4 N1 M0</b> <b>T4 N2 M0</b> <b>T4 N3 M0</b> T1 N3 M0 T2 N3 M0 T3 N3 M0

## 2.3.2 Therapie

### 2.3.2.1 Operative Maßnahmen

Die chirurgischen Eingriffe erfolgten entweder in der Klinik und Poliklinik für Allgemeinchirurgie der Universitätsmedizin Rostock, in den akademischen Lehrkrankenhäusern der Universitätsmedizin Rostock in Wismar oder in Güstrow sowie in Ausnahmefällen in weiter entfernten Orten. Nach sorgfältiger Prüfung des Tumorstadiums und des Allgemeinbefindens der Patienten erfolgte die chirurgische Tumorentfernung. In Abhängigkeit von der Lage und Tumorgröße wurde eine Pneumonektomie, Lobektomie oder Keilresektion ausgeführt. Bei kurativer Zielsetzung beinhalteten die Eingriffe neben der Parenchymresektion eine komplette Entfernung auch der ipsilateralen interlobären, hilären und mediastinalen Lymphknoten. Die Resektate wurden anschließend histopathologisch untersucht. Von Bedeutung war, außer der Bestimmung der abschließenden Histologie auch

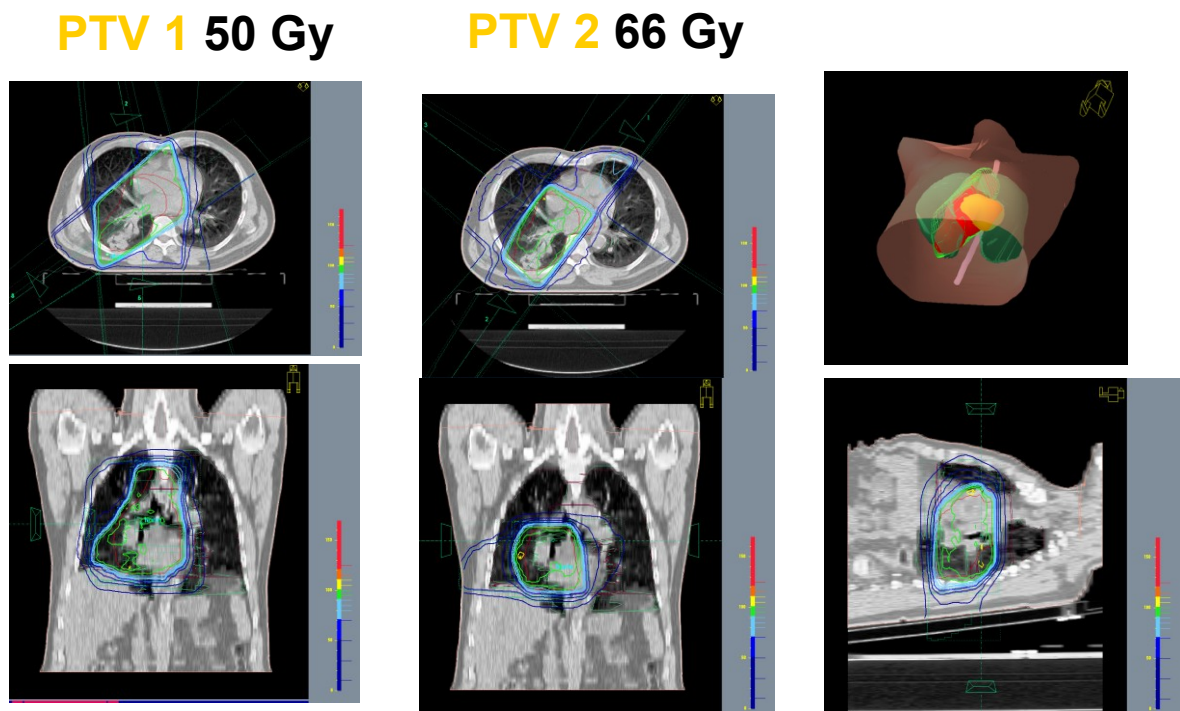
die Beurteilung der Resektionsränder mit Hilfe der R-Klassifikation. Anschließend wurden die Patienten bei Risikofaktoren für ein lokoregionäres Rezidiv innerhalb von 4 bis 12 Wochen einer adjuvanten simultanen Radiochemotherapie unterzogen. Bei potentiell operablen Patienten, welche jedoch eine bildgebend nachweisbare lymphogene Metastasierung aufwiesen (IIIA2,3 nach Robinson), wurde zum Downstaging eine neoadjuvante Radiochemotherapie durchgeführt [38].

### **2.3.2.2 Strahlentherapie**

Die Patienten wurden in Rückenlage mit über den Kopf gehobenen Armen am Computertomographen (CT) gelagert. Dabei wurden die Zielpunkte auf der Haut des Patienten mittels Laser projiziert und mit einem Filzstift auf der Patientenhaut markiert. Das Planungs- CT wurde vom oberen Hals bis Oberbauch in Spiraltechnik mit einem Schichtabstand von 5 mm gefahren. Die Bestrahlungsplanung erfolgte anhand der CT- Bilder mit exakter Konturierung der Ziel- und Risikoorgane. Zu den wichtigsten Risikoorganen gehörten bei der Bestrahlung der Lungentumore das Rückenmark, Herz, Ösophagus und das restliche gesunde Lungenwebe. Lag ein Pancoasttumor vor, so wurde auch der Plexus brachialis mit konturiert. Das klinische Zielvolumen 1. Ordnung (CTV; *Clinical Target Volume*) war durch den Primärtumor, die befallenen Lymphknoten und zur damaligen Zeit noch Standard die elektiven Lymphabstromgebiete im ipsilateralen Hilus sowie im Mediastinum definiert. Bei einem Tumorsitz im Oberlappen wurde auch die gleichseitige Supraklavikulargrube mit in das elektive Lymphabstromgebiet einbezogen. Darum wurde ein Sicherheitssaum bestimmt, welcher Organbewegungen und kleine Lagerungsungenauigkeiten berücksichtigte. Dieses Volumen wurde als Planungs- Zielvolumen (PTV; *Planning Target Volume*) 1. Ordnung bezeichnet. Als CTV 2. Ordnung wurde dann ein Boostvolumen definiert, welches den Primärtumor und die befallenen Lymphknoten inkludierte. Das Zielvolumen wurde noch einmal um einen Sicherheitssaum von circa 5 mm erweitert und dieses Volumen wurde als PTV 2. Ordnung bezeichnet.

Die Bestrahlung erfolgte in konventioneller Fraktionierung mit Einzeldosen zwischen 1,8 bis 2,0 Gy täglich und 5- bis 6- mal wöchentlich. Zur Bestrahlung des Primärtumors und der mediastinalen Lymphknotenstationen wurde eine Gesamtdosis von 45-50,4 Gy verordnet. Danach wurde nach nochmaliger CT-gestützter Planung die Dosis im Bereich des Tumors und der suspekt erscheinenden Lymphknoten erhöht. Die Dosisaufsättigung sollte mindestens 60 bis maximal 66 bis 70 Gy mit einer Einzeldosis von 1,8 oder 2 Gy erreichen. Die perkutane Bestrahlung der Tumoren erfolgte ausschließlich am Linearbeschleuniger. Zur genaueren

Anpassung der Strahlenfelder an die Tumorgrenzen und zur besseren Schonung des Normalgewebes wurden Individualkollimatoren (MLC; *multi leaf collimator*) verwendet. Die gewünschte Dosiskonzentration im Zielbereich wurde durch die Mehrfeldertechnik erreicht.



**Abbildung 3:** Patient K.H., 67 J., NSCLC, cT3 cN2 cM0. Axiale, coronare und sagittale Schicht sowie die entsprechenden Rekonstruktionen aus dem Planungscomputertomogramm. 3D- Rekonstruktion mit Darstellung der Risikoorgane Herz, Lungen und Rückenmark.

### 2.3.2.3 Simultane Chemotherapie

Alle Patienten erhielten nach Komplettierung der Staginguntersuchungen eine systemische Chemotherapie, welche parallel zu der Radiotherapie verabreicht wurde. Die simultane Radiochemotherapie erfolgte bei allen Patienten unter stationären Bedingungen. Das Chemotherapieschema wurde, in Abhängigkeit vom Allgemeinzustand und Komorbiditäten, individuell ausgewählt. Bevorzugt wurde eine Zweifachkombination mit Anwendung von platinhaltigen Substanzen. Die Gabe von Carboplatin wurde bei multimorbiden Patienten oder Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz bevorzugt. Die Standardchemotherapie wurde in 28-tägigen Rhythmus verabreicht, wobei die simultane Chemotherapie meistens 2 Zyklen beinhaltete. Die Dosis der zytotoxischen Substanzen wurde mit Angabe des Gewichtes und unter Berücksichtigung der Komorbiditäten errechnet. Cisplatin wurde intravenös mit einer Dosierung von 20 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche (KOF) an den ersten vier Tagen des Zyklus verabreicht und anschließend die Gabe an den Tagen 29-32 wiederholt. Die Berechnung der Carboplatindosis erfolgte unter Annahme der glomerulären Filtrationsrate (GFR) und Ziel-

AUC (*area under the curve*). Der angestrebte AUC- Wert war von der Art der geplanten Chemotherapie und dem Kombinationspartner abhängig, wobei meistens die AUC 5 gewählt wurde. Die Verabreichung von Carboplatin erfolgte als Kurzinfusion an den Tagen 1 und 29. In Abhängigkeit von den kardiopulmonalen Kompensationsmöglichkeiten der Patienten konnte die Dosis entsprechend angepasst werden. Die häufig angewendeten Kombinationspartner waren Vinorelbin, Irinotecan und Paclitaxel. Die herkömmliche Dosis für Vinorelbin betrug 12,5 mg/ m<sup>2</sup> KOF. Die Verabreichung der Substanz erfolgte am 1., 8. und 15. Tag und wiederholt ab Tag 29. Die Darreichungsform umfasste die intravenöse und orale Gabe. Irinotecan wurde mit der Dosierung 40 bis 60 mg/ m<sup>2</sup> KOF einmal wöchentlich intravenös appliziert. In wöchentlichen Abständen und mit der Dosis von 80 mg/m<sup>2</sup> KOF wurde Paclitaxel verabreicht.

#### **2.3.2.4 Erhaltungstherapie**

Nach der abgeschlossenen Radiochemotherapie erhielt ein Teil der Patienten eine konsolidierende Chemotherapie. Voraussetzung für die Durchführung der Erhaltungstherapie war der Nachweis der Tumorregression oder mindestens das Erreichen einer stabilen Erkrankungssituation nach der beendeten simultanen Radiochemotherapie. Die Gabe der weiteren Chemotherapiezyklen sollte innerhalb von 2 Monaten nach der abgeschlossenen Primärbehandlung erfolgen. Die Fortführung der zytotoxischen Therapie wurde in den meisten Fällen ambulant bei den behandelnden Pulmologen und Onkologen durchgeführt. Die Konsolidierungstherapie beinhaltete zwei unterschiedliche Therapiemodelle:

1. *Continuous-Maintenance*-Therapie: Gabe von weiteren Zyklen der First-Line-Therapie, welche für die simultane RCT angewendet wurde.
2. *Switched-Maintenance*-Therapie: Nach Abschluss der First-line Therapie wird die Chemotherapie mit einer anderen Substanz fortgeführt.

Traten im Verlauf Rezidive oder Fernmetastasen auf, erhielten die Patienten eine Zweilinientherapie. In den meisten Fällen handelte es sich um eine Monotherapie mit den für eine Second-line- Therapie zugelassenen Stoffen, wie Docetaxel, Pemetrexed oder Gemcitabin. Eine Alternative zu dieser Behandlungsmöglichkeit stellte die Anwendung der Targetedtherapeutika dar. Die Dauer dieser Therapie war vom Tumoransprechen und Ausmaß der Nebenwirkungen abhängig. In den meisten Fällen wurde die Zweitlinientherapie solange durchgeführt, bis ein Progress der Erkrankung auftrat oder der Allgemeinzustand des Patienten es nicht mehr erlaubte.

### **2.3.3 Nachsorgeuntersuchungen**

Um die möglichen radiogenen Früh- und Spätreaktionen rechtzeitig zu erkennen, wurden die Patienten in die Nachsorgesprechstunde der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie der Universitätsmedizin Rostock eingeschlossen. Die gesamte Nachbeobachtungszeit betrug dabei 5 Jahre. Im ersten Jahr erfolgte die Kontrolle alle 4 Monate, in den folgenden Jahren verlängerten sich die Abstände auf 12 Monate. Nach Abschluss der simultanen Radiochemotherapie erfolgte innerhalb von 4 bis 6 Wochen das erste Restaging, welche in den meisten Fällen das CT-Thorax oder ein konventionelles Röntgen beinhaltete.

Während der Nachuntersuchung wurde eine Zwischenanamnese erhoben, in welcher aktuelle Beschwerden der Patienten dokumentiert wurden. Von besonderer Relevanz waren die Symptome, die auf eine mögliche Progredienz des Tumors oder radiogene Spätreaktionen deuten könnten. Neben den bildgebenden Verfahren wurden laborchemische Untersuchungen durchgeführt, welche unter anderem die Bestimmung der Tumormarker beinhalteten. Ziel der Nachsorgeuntersuchung war es die möglichen postradiogenen Reaktionen, wie Pneumonitis oder Lungenfibrose rechtzeitig zu erkennen sowie eine Aussage bezüglich der Tumorausdehnung (Restaging) zu treffen. Die weitere Betreuung der Patienten nach der abgeschlossenen simultanen Radiochemotherapie erfolgte entweder in der Abteilung für Pneumologie der Universitätsmedizin Rostock oder in den onkologisch-pulmologischen Praxen in Rostock und Umgebung. Hier wurde die weitere Erhaltungstherapie bzw. supportive Therapie durchgeführt.

## **2.4 Auswertung der Therapieergebnisse**

### **2.4.1 Tumoransprechen**

Um die Behandlungserfolge objektiv zu analysieren, wurden folgende Kriterien bei den Patienten bestimmt:

- Tumorregression im Vergleich zur Ausgangsgröße (Tumoransprechen)
- Remissionsdauer (progressionsfreie Zeit)
- Gesamtüberleben, ereignisfreies Überleben, fernmetastasenfreies Überleben

Für die Auswertung der Response nach Radiochemotherapie wurden die RECIST- Kriterien (response evaluation criteria in solid tumours) verwendet, welche zum ersten Mal im Jahr 2000 durch eine internationale Arbeitsgruppe im Journal of the National Cancer Institute veröffentlicht wurden [23]. Die RECIST- Kriterien dienen der Bewertung der Behandlungserfolge solider Tumoren. Es wird dabei zwischen Ziel-Läsionen (Target-

Läsionen) und Nicht-Ziel-Läsionen (Non-Target-Läsionen) unterschieden, siehe Tabelle 7 und 8. Die Tumormasse wird durch alle messbaren Läsionen bestimmt, wobei pro Organ maximal 5 Läsionen dokumentiert werden dürfen. Anschließend werden die längsten Durchmesser aller Ziel-Läsionen addiert und dieses als endgültige Ziel-Läsion identifiziert. Zu den zuverlässigsten Messmethoden zählt die Computertomographie. Dabei darf die Dicke der Schichtbilder 20 mm nicht überschreiten und die Messungen sollten nach Möglichkeit immer in axialer Ebene und im selben Fenster erfolgen [16]. Zu den weiteren relevanten Untersuchungsmethoden gehören die Magnetresonanztomographie und das konventionelle Röntgen in 2 Ebenen. Um eine große Genauigkeit zu erzielen, sollen die Verlaufskontrollen immer mit demselben Abbildungsverfahren, wie die Ausgangsuntersuchungen, durchgeführt werden.

**Tabelle 7:** Remissionsdefinitionen der solidern Tumoren nach RECIST-Kriterien [16].

	<b>Target-Läsionen</b>	<b>Non-Target-Läsionen</b>
Komplette Remission (CR)	Vollständige Rückbildung aller Zielläsionen	Vollständige Rückbildung aller Non-Target-Läsionen, Tumormarker-Konzentrationen im Normbereich
Partielle Remission (PR)	Reduktion der messbaren Zielläsionen um mehr als 30%	-
Tumorstillstand = no change (NC)	Weder PR (partielle Remission) noch PD (progressive disease)	Eine oder mehrere Non-Target Läsionen sind verblieben, Tumormarker-Konzentrationen bleiben erhöht
Progression = progressive disease (PD)	Größenzunahme der Zielläsionen > 20 % oder Auftreten von neuen Läsionen	Auftreten von neuen Non-Target-Läsionen bzw. deutliche Vergrößerung der bisherigen Non-Target-Läsionen

Um das Gesamtansprechen auszuwerten, wurden außerdem die nicht- messbaren Tumormanifestationen berücksichtigt, wie die Lymphangiosis carcinomatosa, Peritonealkarzinose oder der maligne Pleuraerguß [16]. Um die nicht- messbare Tumorausbreitung zu evaluieren, kommen weitere Messmethoden, wie die Bestimmung eines Tumormarkers im Serum oder zytologische Untersuchung von pathologischen Ergüssen zur Anwendung.

**Tabelle 8:** Gesamtansprechen nach RECIST-Kriterien [16].

Target-Läsionen	Non-Target-Läsionen	Neue Läsionen	Gesamtansprechen
CR	CR	nein	CR
CR	NC	nein	PR
PR	non PD	nein	PR
NC	non PD	nein	NC
PD	egal	egal	PD

#### 2.4.2 Überlebenszeit

Ein wichtiges Kriterium zur Beurteilung der Wirksamkeit der jeweiligen therapeutischen Maßnahmen ist die Analyse der Überlebenszeit. Der primäre Endpunkt dieser Analyse war die Bestimmung des Gesamtüberlebens in beiden untersuchten Populationen. Als Gesamtüberleben wurde die Zeit definiert, welche sich von Diagnosestellung bis zum Tod des Patienten, bzw. Zensierung der Daten erstreckte. Weiterhin wurden Surrogatparameter bestimmt, die weitere Rückschlüsse auf die Wirksamkeit der Behandlung ermöglichten:

- **Progressionsfreie Zeit** („*progression free survival*“ PFS): Zeit von Diagnosestellung bis zum Nachweis eines Progresses.
- **Rezidivfreie Zeit** („*disease free survival*“ DFS): Zeit von Diagnosestellung bis zum Nachweis eines Rezidivs, bezogen auf die Patienten, bei welchen eine komplette Remission erreicht wurde
- **Fernmetastasenfreie Zeit** („*metastasis free survival*“): Zeit von Diagnosestellung bis zum Nachweis von Fernmetastasen
- **Ereignisfreie Zeit** („*event free survival*“): Zeit zwischen Diagnosestellung und Auftreten von neuen Tumormanifestationen.

Da in der Analyse nur bei wenigen Patienten eine komplette Tumorremission auftrat, wurde zur Vereinheitlichung der Ergebnisse der Begriff „progressionsfreie Zeit“ zur Beschreibung des Zeitintervalls zwischen Erstdiagnose und des Tumorfortschreitens angewendet und der Begriff „rezidivfreie Zeit“ wurde nicht in Anwendung gebracht.

#### 2.4.3 Nebenwirkungen

Die während der Behandlung aufgetretenen toxischen Nebenwirkungen wurden entsprechend der CTC- Kriterien Version 2.0 (Common Toxicity Criteria) kategorisiert. Diese vom National Cancer Institute entwickelte Klassifikation ist als eine modifizierte und erweiterte Systematik

der WHO zu verstehen [40]. Die Reaktionen wurden in 5 Schweregrade unterteilt (Grad 0-4), wobei Grad 4 die stärksten Reaktionen beschreibt, welche häufig eine Hospitalisation erforderten. Die Nebenwirkungen und ihre Gradeinteilung, welche in dieser Arbeit relevant waren, sind in der Tabelle 9 aufgelistet. Die toxischen Reaktionen wurden in akute und chronische Ereignisse unterteilt. Als akute Nebenwirkung versteht man die Auswirkungen, die innerhalb von 90 Tagen nach der zytotoxischen Therapie auftreten. Die Reaktionen, welche erst nach dem 91. Tag manifest werden, sind als chronische Nebenwirkungen zu verstehen [40]. Die beobachteten Toxizitäten wurden außerdem in hämatologische und nicht-hämatologische Reaktionen unterteilt.

**Tabelle 9:** Die häufigsten toxischen Reaktionen [6].

	<b>Grad 0</b>	<b>Grad 1</b>	<b>Grad 2</b>	<b>Grad 3</b>	<b>Grad 4</b>
Hämoglobin g/100ml	normal	normal-10	10,0 – 8,0	8,0 – 6,5	< 6,5
Leukozyten x 10 <sup>9</sup> /l	≥ 4,0	3,9 - 3	2,9 – 2,0	1,9 – 1,0	< 1,0
Thrombozyten x 10 <sup>9</sup> /l	≥ 100	100 - 75	75 - 50	50 - 25	<25
Pneumonitis	keine	asymptomatisch	geringe Symptomatik, Steroide nötig	starke Symptomatik, Steroide nötig	assistierte Beatmung nötig
Lungenfibrose	keine	geringe radiologische Zeichen	mäßige radiologische Zeichen	ausgeprägte radiologische Zeichen	-
Ösophagitis	keine	geringes Wundsein, Erythem, schmerzlose Erosionen	schmerzhafte Erytheme, mäßige Dysphagie	starke Dysphagie; Ulzera; flüssige Nahrung oder Analgetika nötig	Verschluss oder Perforation; PEG / parenterale Ernährung
Haut	normal	geringes Erythem, trockene Desquamation, reduz. Schweißsekreti on	mäßiges Erythem, vereinzelt feuchte Epitheliolyse (<50%), starkes Ödem, lokale Therapie	ausgeprägtes Erythem, konfluierende feuchte Epitheliolyse (>50%), starkes Ödem, intensive Therapie	tiefe Ulzera, Hämorrhagie o. Nekrose, operative Therapie



## 2.5 Statistische Methoden

Alle erhobenen Daten wurden zur weiteren Analyse kodiert und in einem Auswertungsbogen erfasst. Die statistische Auswertung erfolgte mit dem SPSS-Statistik-Programm (Statistical Package for the Social Science Version 17.0 Windows). Als signifikant verschieden wurde ein  $p\text{-Wert} < 0,05$  angesehen.

Die Patientenmerkmale wurden mittels deskriptiver Statistik analysiert. Für quantitative Daten wurde der Mittelwert, Median, Spannweite sowie die Standardabweichung berechnet. Für die qualitativen Merkmale wurden die Häufigkeit (n) und Anteil (%) angegeben. Mit Hilfe dieser Methoden konnte die Erstellung der Patientencharakteristika, wie Alter, Geschlecht oder Performance- Status, erfolgen.

Um Unterschiede in beiden Subkollektiven festzulegen, wurden Kreuztabellen erstellt und mit Hilfe des Chi-Quadrat- Tests wurden die beiden Gruppen miteinander verglichen. Zur Anwendung kam außerdem der t-Test, welcher den Vergleich der Mittelwerte metrischer Merkmale ermöglichte.

Die Wahrscheinlichkeit für das Gesamtüberleben (OS- *overall survival*) und das progressionsfreie Überleben (PFS- *progression free survival*) wurde mit der Kaplan-Meier-Methode bestimmt. Die Ergebnisse wurden mit Hilfe der Überlebensgraphiken dargestellt. Bei Patienten, die zum Zeitpunkt des Stichtages am Leben waren, wurde die Zeit bis zum Datum der letzten ärztlichen Visite zensiert. Die Unterschiede bezüglich der Überlebenszeit in beiden Gruppen wurden mit Hilfe des Log-Rank-Tests überprüft. Die multivariate Analyse der Überlebenswahrscheinlichkeit wurde mit dem Cox-Regressionsmodell durchgeführt. Die signifikanten Variablen der univariaten Analyse wurden in das Modell eingeschlossen.

Für die grafische Darstellung kamen die im SPSS- Programm angefertigten Diagramme und Überlebenskurven sowie Tabellen, die im Word- Programm bearbeitet wurden, zur Anwendung.

### **3 Ergebnisse**

#### **3.1 Patientenauswahl**

Anhand der Daten des Klinischen Krebsregisters Rostock wurde bei 111 Patienten vom Januar 2004 bis Dezember 2008 die Diagnose eines nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms im Stadium IIIA und IIIB gestellt. Alle Patienten erhielten anschließend eine Radiochemotherapie in der Klinik und Poliklinik für Strahlenmedizin der Universitätsmedizin Rostock. Nach der Überprüfung der Daten auf Plausibilität wurde festgestellt, dass bei sechs Fällen das angegebene Tumorstadium nicht einem Stadium III entsprach. Dabei wurden bei vier Erkrankten im Rahmen der Staginguntersuchungen Fernmetastasen festgestellt, sodass bereits vor Therapiebeginn das Tumorleiden als Stadium IV eingestuft werden musste. Bei drei Patienten lag eine nicht ausreichende Dokumentation vor. Diese Fälle wurden aus der Analyse ausgeschlossen. Nach abschließender Überprüfung dieser Ein- und Ausschlusskriterien wurden 102 Patientendaten in die Analyse einbezogen. Davon erhielten 54/102 (53%) Patienten eine simultane Radiochemotherapie (sRCT) mit anschließender supportiver Behandlung (bsc) und 48/102 (47%) Patienten wurden nach der primären simultanen Radiochemotherapie (sRCT) einer Erhaltungskemotherapie (CT-Konsolidierung) unterzogen.

#### **3.2 Patientencharakteristika**

##### **3.2.1 Altersverteilung und Geschlecht**

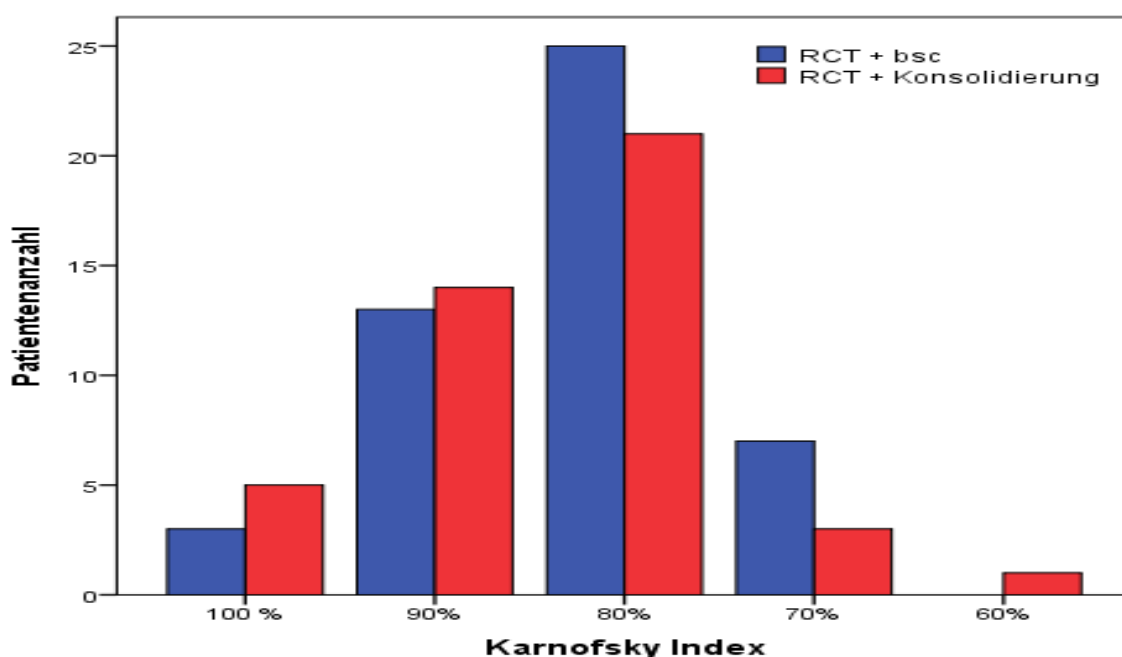
Im gesamten Patientenkollektiv waren 19/102 (18,6%) weibliche und 83/102 (81,4%) männliche Patienten. Das Alter des jüngsten Patienten betrug bei der Diagnosestellung 43 Jahre. Der älteste Patient war 79 Jahre alt. Das Durchschnittsalter für alle Patienten betrug 63,8 Jahre und der Median 64 Jahre. In der Gruppe mit Konsolidierungskemotherapie wurden häufiger jüngere Patienten unter 60 Jahre festgestellt. Das durchschnittliche Alter war für beide Gruppen gleich, siehe Tabelle 10.

**Tabelle 10:** Altersverteilung bei Erstdiagnose.

Alter	sRCT + bsc n = 54	sRCT + CT- Konsolidierung n =48	Alle Patienten n =102
Mittelwert (Jahre)	64,1	63,5	63,8
Median (Jahre)	64,5	63	64
Spanne (Jahre)	43-79	50-76	43-79
40-49 Jahre	7 (13%)	0	7 (6,9%)
50-59 Jahre	5 (9,3%)	20 (41,7%)	25 (24,5%)
60-69 Jahre	23 (42,6%)	15 (31,3%)	38 (37,3%)
70-79 Jahre	19 (35,2%)	13 (27,1%)	32 (31,4%)

### 3.2.2 Performance Status

Der Allgemeinzustand der Patienten vor Radiochemotherapiebeginn wurde anhand des Karnofsky-Index (KI) eingeschätzt. Die Mehrheit der Patienten mit 73/102 (71,6%) Patienten wies einen KI zwischen 80-90%, 9/102 (9,8%) einen KI von 70% und lediglich 8/102 (7,8%) Patienten waren vor Beginn der Radiochemotherapie beschwerdefrei mit einem KI 100%. Bei einem Patienten wurde die Leistungsfähigkeit nur auf 60% von den behandelnden Ärzten eingeschätzt. Patienten im weiter reduzierten Zustand unter 60% wurden nicht beobachtet. In 10/102 (9,8%) Fällen wurde der Karnofsky- Index vor Beginn der Therapie nicht dokumentiert. Der KI war in beiden Gruppen gleich verteilt, siehe Abbildung 4.

**Abbildung 4:** Karnofsky- Index von 92 der gesamt auswertbaren 102 Patienten.

### 3.2.3 Risikofaktoren

Im untersuchten Kollektiv gaben 92/102 (90%) Patienten einen langjährigen Nikotinabusus an. Bei 85/92 (92%) Patienten ließ sich auch die genaue Expositionsdauer bestimmen. Die durchschnittliche Nikotinanamnese lag bei 31,2 *peackyears*. Die längste Expositionsdauer betrug 100 *peackyears* und die kürzeste 5 *peackyears*. Nur vier Patienten verneinten einen Nikotinkonsum, wobei auch bei denen das Passivrauchen nicht sicher auszuschließen war. Bei 6/102 (6%) der Untersuchten ließ sich retrospektiv nicht feststellen, ob ein chronisches Fumatorium vorlag. Die Raucher waren in beiden Subkollektiven gleich häufig vertreten.

Bezüglich beruflicher Karzinogene lag lediglich bei 4/102 (3,9%) Patienten eine positive Exposition vor. Dabei war bei drei Patienten eine Asbestexposition anamnestisch bekannt. Ein Erkrankter war in den 1970er Jahren als Uranbergarbeiter tätig.

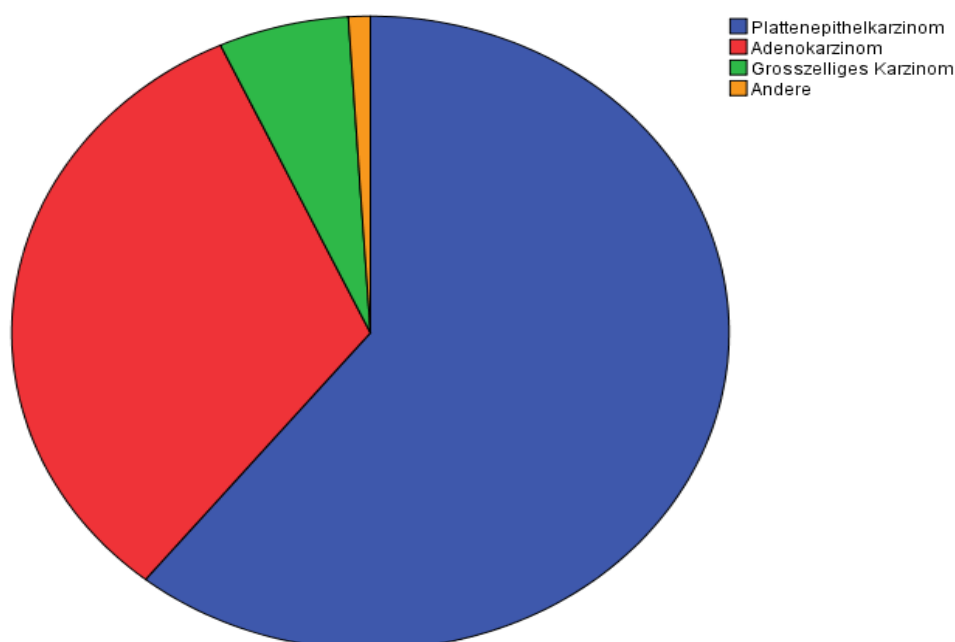
### 3.2.4 Maligne Zweiterkrankungen

Bei 13/102 (13%) der Patienten wurde bereits vor der Diagnosestellung eines Lungenkarzinoms eine positive Tumoranamnese eines anderen Karzinoms gestellt. Dabei war die häufigste Tumorart das Larynxkarzinom, an welchem zuvor bereits vier Patienten erkrankten. Bei drei der insgesamt 19 Frauen wurde zuvor die Diagnose eines Mammakarzinoms gestellt. Die weiteren Tumoren waren unter anderem das maligne Melanom, Kolon- und Analkarzinom sowie das Prostatakarzinom. Eine vorherige Radiotherapie wurde bei drei Patienten dokumentiert. Drei weitere Patienten wurden in der Vorgeschichte aufgrund nicht-onkologischer Erkrankungen bestrahlt (degenerative Erkrankungen im Bereich der Gelenke mit einer Orthovolttherapie).

## 3.3 Tumorcharakteristika

### 3.3.1 Tumorhistologie

Das Plattenepithelkarzinom war mit 62/102 (61%) am häufigsten. Danach trat mit 33/102 (32%) das Adenokarzinom auf und lediglich bei 6/102 (6%) Patienten war das großzellige Karzinom vertreten. Bei einem Patienten lag ein sarkomatoides Karzinom vor. Weiterhin wurde in einem Fall ein Mischbild aus Plattenepithelkarzinom- und Adenokarzinomanteilen festgestellt. Die Plattenepithel- und Adenokarzinome wurden gleich häufig in beiden Subkollektiven beobachtet, siehe Abbildung 5. Die großzelligen Karzinome waren wiederum nur in der Gruppe mit sRCT + bsc zu finden.



**Abbildung 5:** Häufigkeit der histologischen Tumortypen.

### 3.3.2 Tumorgrading

Überwiegend wurden Karzinome mit einem histologisch mäßigen und schlechten Differenzierungsgrad diagnostiziert. Eine G2- Differenzierung lag bei 36/102 (35%), ein G3 bei 48/102 (47%) und ein G4 bei 5/102 (5%) Tumoren vor. Lediglich 3/102 (3%) Patienten wiesen einen G1- Tumor auf. In 10% der Fälle wurde keine Aussage zu dem histologischen Differenzierungsgrad getroffen.

### 3.3.3 UICC-Stadium

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung lag bei 35/102 (34%) der Erkrankten ein UICC-Stadium IIIA und bei 67/102 (66%) ein UICC-Stadium IIIB vor. Die Stadien waren von den beiden Subgruppen ungefähr gleich häufig vertreten, siehe Tabelle 11.

**Tabelle 11:** UICC - Stadieneinteilung bei Erstdiagnose.

UICC	sRCT + bsc Anzahl n (%)	sRCT + CT-Konsolidierung Anzahl n (%)	Gesamt Anzahl n (%)
Stadium III A	21 (39)	14 (29)	35 (34)
Stadium III B	33 (61)	34 (71)	67 (66)

### 3.3.4 UICC- TNM-Klasse

Die TNM- Verteilung des Patientenkollektives zeigt die Tabelle 12. In der Ausdehnung des Primärtumors wiesen 5/102 (5%) Patienten das T1, 20/102 (20%) T2, 33/102 (32%) T3 und 44/102 (44%) das T4- Stadium auf.

In der Mehrzahl der Fälle lag bereits bei Diagnosestellung eine lymphogene mediastinale Metastasierung vor. Nur 5/102 (5%) der Erkrankten wiesen ein N1-Stadium auf. In 56/102 (55%) der Fälle wurde der Nodalstatus als N2 eingestuft. Bei 39/102 (38%) wurden kontralaterale Lymphknotenmetastasen nachgewiesen und somit ein N3-Stadium diagnostiziert. In den verbliebenen 5/102 (5%) Fällen wurde kein Befall der regionären Lymphknoten beobachtet und somit ein N0- Status eingeschätzt, Tabelle 12.

**Tabelle 12:** Verteilung der Tumor- und Nodalstadien im Kollektiv.

<b>Klasse</b>	<b>N-0 Anzahl n</b>	<b>N-1 Anzahl n</b>	<b>N-2 Anzahl n</b>	<b>N-3 Anzahl n</b>	<b>Gesamt Anzahl n</b>
<b>T1</b>	0	0	3	2	5
<b>T2</b>	0	0	10	10	20
<b>T3</b>	0	3	20	10	33
<b>T4</b>	2	2	23	17	44
<b>Gesamt</b>	2	5	56	39	102

## 3.4 Die therapeutischen Verfahren

### 3.4.1 Operative Maßnahmen

Im gesamten Patientenkollektiv wurden 13 Patienten einer operativen Therapie zugeführt. Bei 10/13 Patienten war dies eine Lobektomie, bei zwei/13 eine Keilresektion und eine Pneumonektomie. Bei 11 Patienten war die Operation die primäre Therapiemaßnahme, danach folgte eine adjuvante Radiochemotherapie. In zwei Fällen wurde das neoadjuvante Therapiekonzept angewendet. Neun/13 (70%) der Operierten gehörte zu der Gruppe, welche nur eine simultane Radiochemotherapie + bsc erhielt. Die vier/13 (30%) weiteren Erkrankten bekamen zusätzlich eine konsolidierende Chemotherapie im Laufe der Behandlung. Insgesamt konnte bei 7/13 (54%) Operierten eine komplette Tumorresektion erreicht werden. Somit lag bei diesen Patienten ein R0- Status vor. Bei 3/13 (23%) wurde mikroskopisch (R1) und bei 3/13 (23%) makroskopisch (R2) ein Residualtumor bestätigt.

### 3.4.2 Strahlentherapie

Die Bestrahlung dauerte im Durchschnitt 44 Tage. Die kürzeste Behandlungsdauer betrug 10 Tage und die längste 58 Tage. Die mittlere Gesamtdosis betrug 60 Gy (Mittelwert 59,9 Gy, Median 63 Gy). Die Dosis im PTV 1 mit Einschluss Tumor, Lymphknoten und umgebende Lymphabstromgebiete schwankte zwischen 16,8 und 54 Gy (Mittelwert 43,9 Gy, Median 45 Gy). Anschließend erhielten 97 Patienten eine Dosisaufsättigung im Boost mit Einschluss nur noch des makroskopischen Tumors und der befallenen Lymphknoten. Die mittlere Dosis bei der Boostbestrahlung lag bei 15,4 Gy, die Spanne zwischen 5,4 bis 27 Gy.

In vier Fällen musste die Therapie bereits nach der Bestrahlung des PTV 1 abgebrochen werden. Grund für den Abbruch waren krankheitsbedingte Zwischenfälle, die jedoch nicht im direkten Zusammenhang mit der Bestrahlung standen, wie zum Beispiel ein Schlaganfall oder eine tiefe Beinvenenthrombose. Zwei Patienten sind während der Behandlungszeit verstorben. Bei beiden Patienten wurde ein septisches Geschehen in Folge einer therapieresistenten Pneumonie als unmittelbare Todesursache angegeben. Es wurden jedoch bei beiden Betroffenen keine Blutbildveränderungen, insbesondere keine Leukopenie im Laufe der Behandlung beschrieben, die eine generalisierte bakterielle Infektion begünstigen würde und somit konnte kein direkter Zusammenhang zwischen Todesursache und der durchgeführten Radiochemotherapie belegt werden. Nebenwirkungsbedingte Unterbrechungen der Bestrahlungsserien wurden bei 7/102 (7%) Patienten dokumentiert.

Insgesamt erhielten 24 Patienten im Anschluss bei erneuter Tumormanifestation eine Zweitbestrahlung. Bei den meisten handelte es sich um eine Metastasenbehandlung, wobei ossäre und zerebrale Herde das häufigste Bestrahlungsziel waren. Bei weiteren sechs Patienten handelte es sich um ein lokales Tumorzidiv, welche ebenfalls noch einmal mit einer Radiotherapie versorgt wurde. Die dabei applizierten Gesamtdosen betrugen zwischen 30 und 60 Gy bei der Rezidivbehandlung und bis 30 Gy bei Metastasenbestrahlung.

### 3.4.3 Systemische Chemotherapie

Es wurden 10 verschiedene Chemotherapieregime eingesetzt, wobei die platinhaltige Zweifachkombination bevorzugt wurde, siehe Tabelle 13. Am häufigsten wurde Cisplatin bzw. Carboplatin mit Vinorelbin kombiniert. Diese Therapie wurde bei insgesamt 65/102 (64%) Patienten durchgeführt. Die anderen Kombinationspartner mit platinhaltigen Substanzen waren Irinotecan, Paclitaxel und Etoposid. Zwölf/102 (11,8%) Patienten erhielten aufgrund ihres reduzierten Allgemeinzustandes oder vorhandenen Kontraindikationen

lediglich eine Monotherapie. Von diesen 12 Patienten erhielten nur zwei eine konsolidierende Therapie im weiteren Verlauf.

**Tabelle 13:** Angewendete First-line- Chemotherapeutika zur sRCT.

<b>Medikament</b>	<b>RCT +bsc Anzahl n</b>	<b>RCT + Konsolidierung Anzahl n</b>	<b>Gesamt Anzahl n</b>
Carboplatin/Vinorelbin	22	25	47 (46%)
Cisplatin/Vinorelbin	8	10	18 (17,6%)
Cisplatin/Irinotecan	9	7	16 (15,7%)
Vinorelbin mono	8	2	10 (9,8 %)
Carboplatin/Paclitaxel	4	2	6 ( 5,9 %)
Carboplatin/Irinotecan	1	1	2 ( 2 %)
Cisplatin/Etoposid	0	1	1 ( 1 %)
Carboplatin mono	1	0	1 (1 %)
Cisplatin mono	1	0	1 (1 %)
Gesamt	54	48	102 (100%)

Die systemische Chemotherapie während der Radiotherapie dauerte durchschnittlich 37 Tage, Spanne 4 bis 117 Tage. Alle 2 Chemotherapiezyklen erhielten 86/102 (84%) Patienten. Eine voll dosierte Therapie bekamen nur 39/102 (38%) Patienten. Ursächlich für die Verschiebungen waren hämatologische Nebenwirkungen, vor allem Panzytopenien im Grad 3/4. Bei 16 Patienten wurde die Therapie vorzeitig beendet. Neben einer prolongierten Myelosuppression lag vor allem eine massive Verschlechterung des Allgemeinzustandes bei 5/102 (4,9%) vor.

Nach Beendigung der simultanen Radiochemotherapie erhielten 48 Patienten eine konsolidierende Chemotherapie, die bei 33/48 (69%) Patienten mit den Substanzen der First-line- Therapie erfolgte (*Continous-Maintenance*-Therapie). Das häufigste angewendete



Therapieregime war erneut die Kombination aus Carboplatin und Vinorelbin (n=26). Eine Umstellung der zytotoxischen Substanzen fand bei 15/48 (31%) Patienten statt. Die unten aufgeführte Tabelle 14 zeigt die in der Konsolidierungstherapie angewendeten Chemotherapeutika. Die anderen 54 Patienten erhielten die supportive Behandlung (*best supportive care*).

**Tabelle 14:** Substanzen der Erhaltungskemotherapie im Arm sRCT + CT-Konsolidierung.

Medikament	Häufigkeit Anzahl n	Prozent (%)
Carboplatin/Vinorelbin	26	54,2
Carboplatin/Paclitaxel	8	16,6
Cisplatin/Vinorelbin	7	14,6
Vinorelbin	3	6,2
Carboplatin/Etoposid	2	4,2
Cisplatin/Irinotecan	1	2,1
Paclitaxel	1	2,1

### 3.5 Tumoransprechen

Nach 6 bis 10 Wochen nach Beendigung der simultanen Radiochemotherapie wurde entweder mit einem Röntgen-Thorax in 2 Ebenen oder mit einem CT-Thorax die Wirksamkeit der Therapie überprüft. Es wurden 10/102 (9,8%) Patienten primär R0 bzw. R1 operiert und es lag auch nach der adjuvanten simultanen Radiochemotherapie kein Anhalt für eine erneute Erkrankung vor (no evidence of disease –NED). Bei 72/102 (70,6%) der Erkrankten konnte eine partielle Tumorremission erreicht werden. Bei 19/102 (18,6%) Patienten blieb die Tumormasse unverändert und somit wurde der Status als “no change” eingestuft. Es waren zwei Patienten schon vor Therapieende verstorben. Davon konnte bei einem Patienten noch während der Behandlung ein progredientes Tumorwachstum nachgewiesen werden, welches die Todesursache gewesen ist. Bei dem anderen Verstorbenen wurde eine partielle Tumorremission während der Therapie nachgewiesen und sein Tumorleiden stellte somit nicht die unmittelbare Todesursache dar, siehe Tabelle 15.

**Tabelle 15:** Tumoransprechen in beiden Subkollektiven.

<b>RECIST- Kriterium</b>	<b>RCT + bsc Anzahl n</b>	<b>RCT + CT- Konsolidierung Anzahl n</b>	<b>Gesamt Anzahl n</b>
No evidence of disease nach R0-Resektion (NED)	7	3	10
Partielle Remission (PR)	31	41	72
No change (NC)	15	4	19
Tumorprogredienz (PD)	1	0	1
Gesamt	54	48	102

### 3.6 Therapieversagen

#### 3.6.1 Lokoregionärer Progress/Rezidiv

Trotz der intensiven Therapie wurde bei vielen Patienten eine Progredienz bzw. ein Rezidiv der Erkrankung diagnostiziert. Ein lokoregionäres Rezidiv/ Progress am Primärtumor oder der mediastinalen Metastasen nach partieller Remission trat bei insgesamt 45/102 (44,1%) Patienten auf. In der sRCT + CT-Konsolidierungsgruppe wurde dies bei 24/48 (50%) Patienten beobachtet und in der Gruppe mit sRCT + bsc waren es 21/54 (39%). Der Unterschied war mit  $p = 0,26$  nicht signifikant.

#### 3.6.2 Fernmetastasen

Das Auftreten von Fernmetastasen wurde insgesamt bei 50 Patienten dokumentiert. Die Verteilung in den beiden Subkollektiven war homogen, wobei die exakte Verteilung 26/54 Patienten in sRCT + bsc- Gruppe (48%) versus 24/48 Patienten in sRCT + CT-Konsolidierungs- Gruppe (50%) war. Bei 15 Patienten wurden multiple metastatische Absiedlungen in mehr als einem Organ festgestellt. Am häufigsten traten pulmonale [ $n=17/50$  (34%)], ossäre [ $n=17/50$  (34%)] und zerebrale Herde [ $n=12/50$  (24%)] sowie eine Pleurakarzinose [ $n=8/50$  (16%)] auf.

### 3.7 Evaluierung der Überlebenszeit

Die Beobachtungszeit erstreckte sich vom Zeitpunkt der Diagnosestellung bis zum Tode oder zum Zensierungsdatum bei den lebenden Patienten. Als Bestätigung des Überlebens galt der Zeitpunkt der letzten ärztlichen Kontrolle bis zum Ende der Datenerfassung im Dezember 2012. Die Nachbeobachtungszeit betrug minimal 2 Monate und maximal 100 Monate.

In dem oben genannten Zeitraum waren 89/102 (87,2%) Patienten verstorben [sRCT + bsc n=50/54 (93%) versus sRCT + CT-Konsolidierung n=39/48 (81%);  $p = 0,078$ ]. Neun Untersuchte aus dem Konsolidierungsarm und vier aus dem bsc-Arm lebten am Stichtag noch und ihre Daten wurden zensiert. Von den lebenden Patienten waren fünf zum Zeitpunkt der letzten Arztkontrolle als tumorfrei eingeschätzt, bei weiteren acht Patienten waren allerdings schon Rezidive des Primärtumors oder Metastasen bekannt.

### **3.7.1 Gesamtüberleben**

Die mediane Gesamtüberlebenszeit für alle Patienten betrug 15,4 Monate (95%-Konfidenzintervall 10,7 und 20 Monate). Die Überlebenswahrscheinlichkeit aller lag nach einem Jahr bei 63,7%, im zweiten Jahr bei 36,3% und nach drei Jahren bei 20,4%. Die 5-Jahres-Überlebensrate für alle Patienten betrug 11,5%.

Während der Nachbeobachtungszeit waren 89/102 (87%) Patienten verstorben. Bei allen Untersuchten konnte das Tumorleiden mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit als Todesursache angenommen werden, obwohl bei keinem Patienten eine Obduktion erfolgte. Bei einigen Patienten wurden jedoch zusätzliche Erkrankungen angegeben, die gleichzeitig zur Karzinomgrunderkrankung mit zum Tod führten. Bei zwei Patienten wurde das akute Koronarsyndrom und bei einem der plötzliche Herztod als unmittelbare Todesursache angegeben. Vier Patienten entwickelten eine Pneumonie mit einem fulminanten Verlauf und verstarben an dieser Erkrankung. Weitere zwei Untersuchte erlitten einen Schlaganfall und verstarben kurz danach. In einem Fall wurde eine zusätzliche Leukämie als Todesursache dokumentiert.

#### **3.7.1.1 Überlebenszeit in Abhängigkeit von Geschlecht und Alter**

Es wurde eine Tendenz belegt, dass in dem untersuchten Patientenkollektiv Frauen eine leicht bessere Prognose als Männer hatten, siehe Abbildung 6. Die mediane Überlebenszeit lag bei 15,5 Monaten im weiblichen und bei 14 Monaten im männlichen Patientenkollektiv. Der Unterschied war jedoch nicht signifikant (Log-rank-Test:  $p=0,3$ ). Die 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit lag bei 68,4% für Frauen und 62,7% bei den Männern. Die Überlebenswahrscheinlichkeit nach 3 Jahren lag bei 26,3% für Frauen und 19% im männlichen Kollektiv. Entgegen der Erwartungen zeigten die älteren Patienten tendenziell eine höhere Überlebenswahrscheinlichkeit als die Patienten, die zum Zeitpunkt der Diagnosestellung jünger als 60 Jahre alt waren (3-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit: 9,4% versus 25,6%), siehe Abbildung 7. Die Signifikanz war jedoch mit  $p = 0,30$  nicht ausreichend

unterschiedlich.

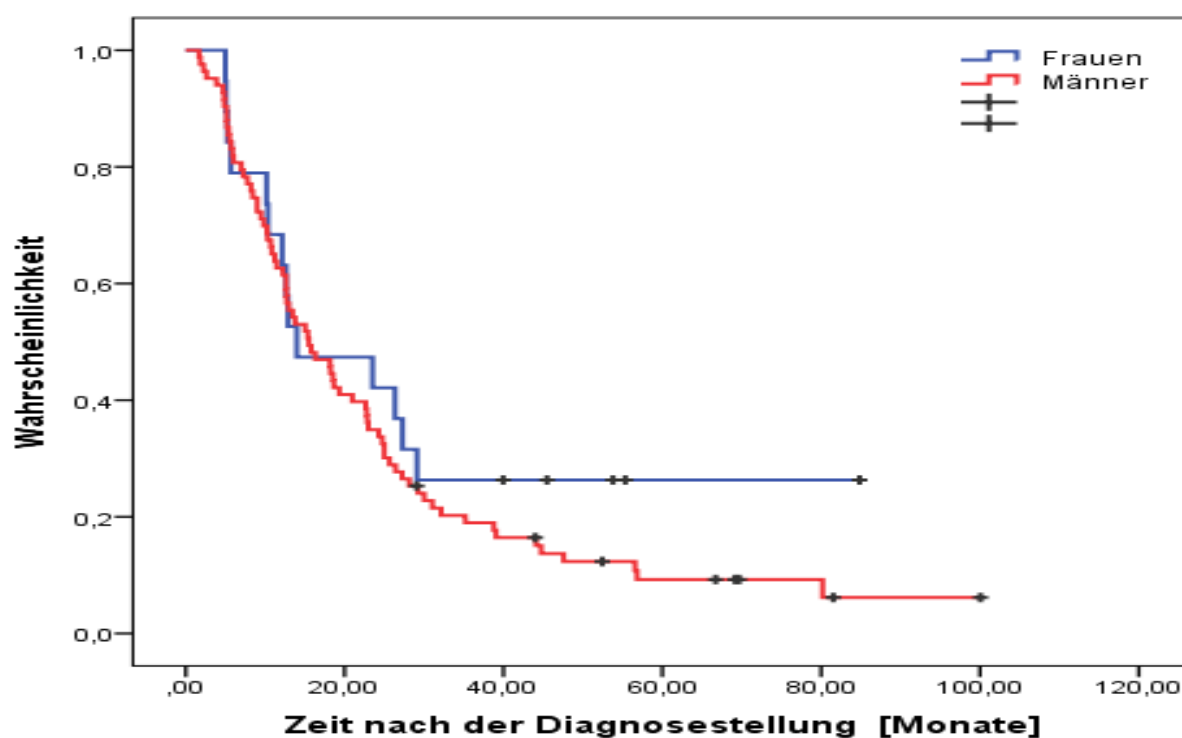


Abbildung 6: Gesamtüberleben bezogen auf das Geschlecht.

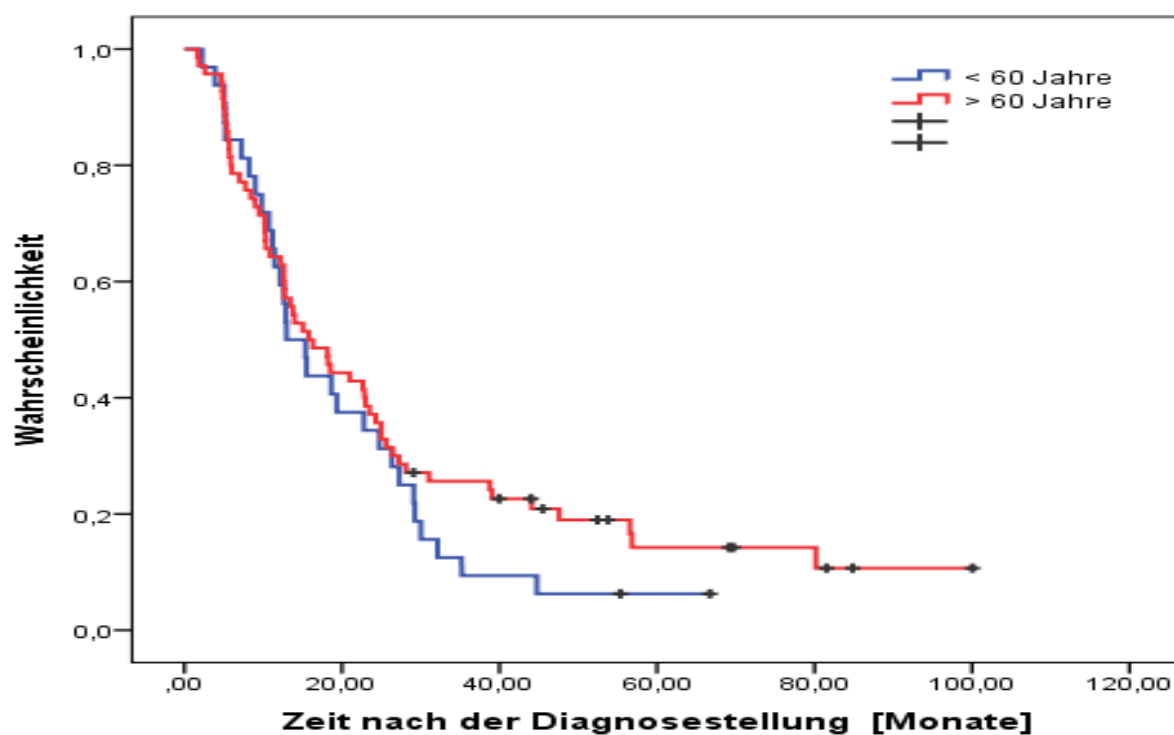
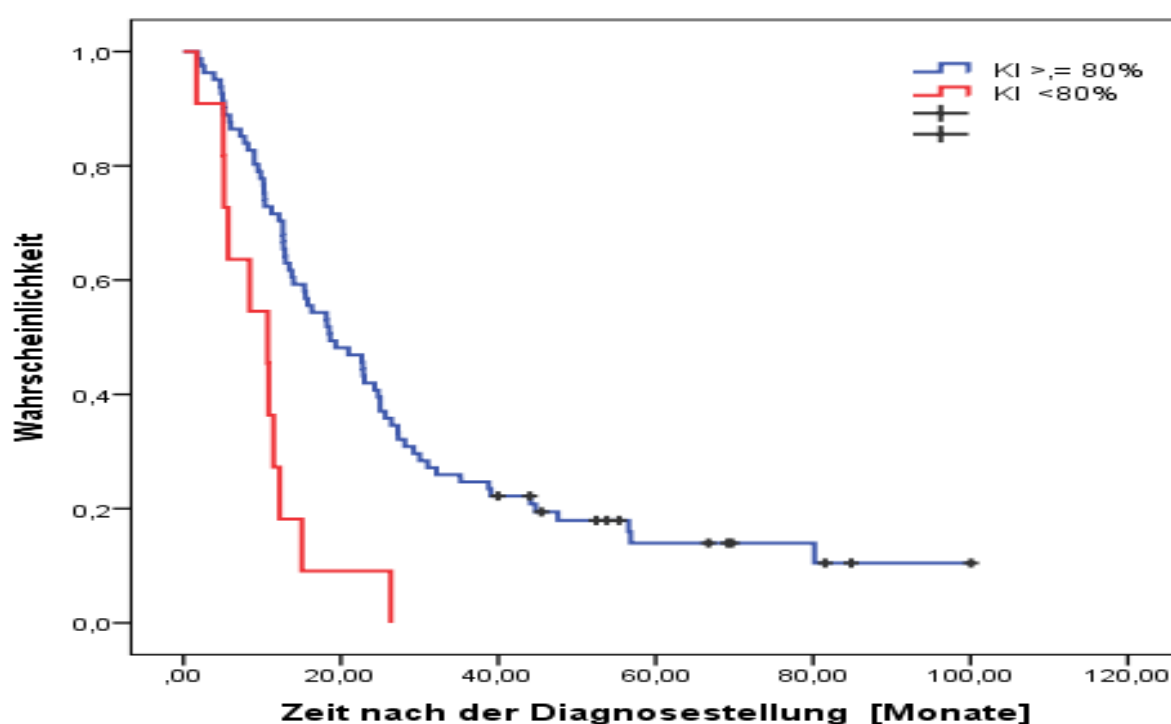


Abbildung 7: Gesamtüberleben bezogen auf das Alter bei Erstdiagnose.

### 3.7.1.2 Überlebenszeit in Abhängigkeit vom Leistungszustand

Der Performance- Status hatte einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben. Die Patienten mit Karnofsky- Index größer  $> 80\%$  lebten im Median um 8 Monate länger als Patienten im reduzierten Allgemeinzustand (10,7 versus 18,6 Monate), siehe Abbildung 8. Dieses Ergebnis war hoch signifikant unterschiedlich ( $p=0,005$ ). Die Überlebenswahrscheinlichkeit nach einem Jahr lag bei 71,6% bei den Patienten mit Karnofsky- Index  $>80\%$  versus 27,3% bei den Betroffenen im reduzierten Allgemeinzustand. Insgesamt wiesen jedoch nur 11 Patienten einen Karnofsky- Index auf, der kleiner  $<80\%$  war [sRCT + bsc 7/11 (64%) vs. sRCT + CT-Konsolidierung 4/11 (36%)]. Diese Verteilung erlaubte die Aussage zu treffen, dass die Erkrankten, die bereits vor Therapiebeginn im reduzierten Allgemeinzustand waren, seltener eine Erhaltungstherapie erhielten.

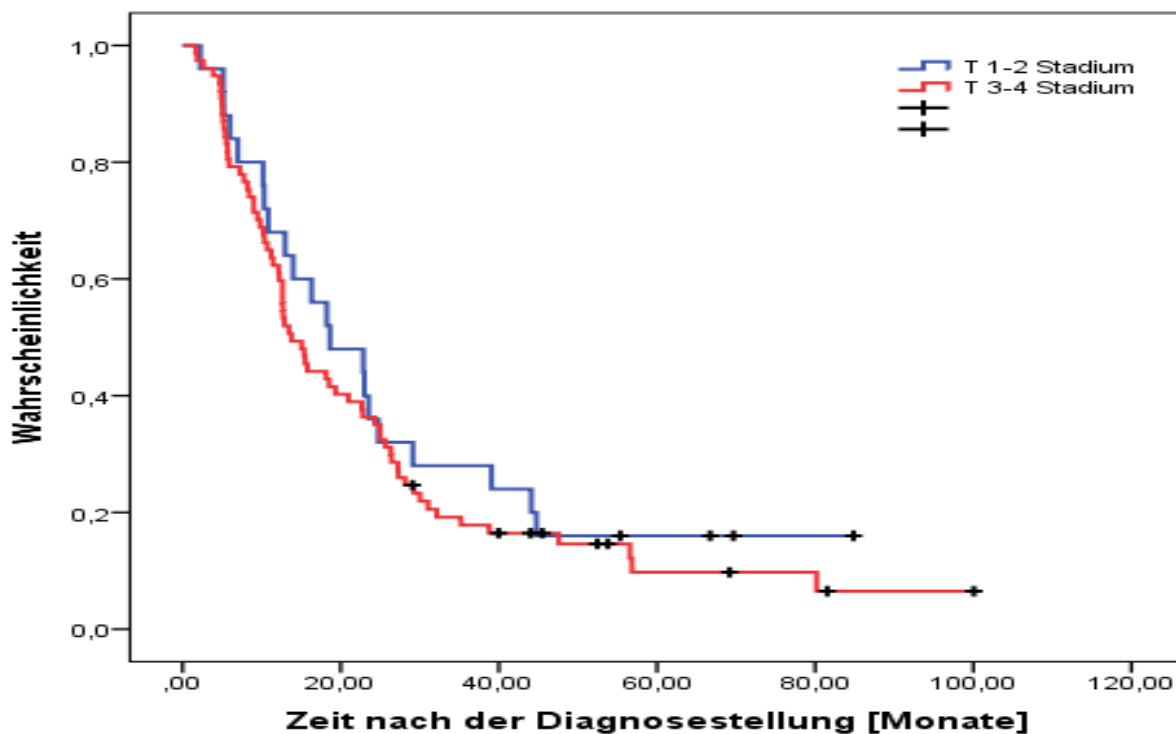


**Abbildung 8:** Gesamtüberleben bezogen auf den Karnofsky- Index.

### 3.7.1.3 Überlebenszeit in Abhängigkeit von Tumoreigenschaften

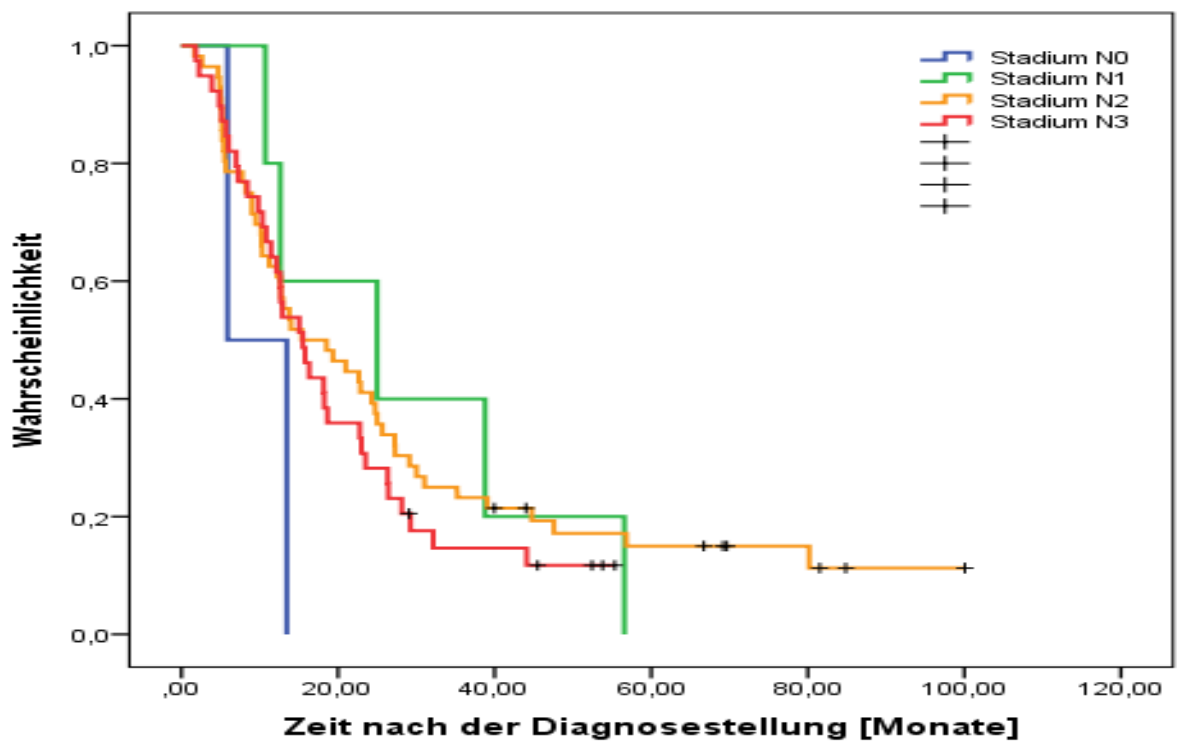
Bezüglich der Tumorgöße, zeigte der Vergleich der medianen Überlebenszeit einen Vorteil zugunsten der kleineren Tumoren (T1-T2) gegenüber T3-T4- Tumoren. Auch wenn die 1-Jahres- Überlebenswahrscheinlichkeit mit 68% vs. 62% noch annähernd gleich war, zeigte die 3-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit mit 28% bei den T1- und T2- Tumoren und 17% bei den T3- und T4-Tumoren einen deutlichen Vorteil zugunsten der T1- und T2- Tumore, siehe Abbildung 9. Ein signifikanter Zusammenhang konnte jedoch mit  $p=0,40$  nicht bewiesen

werden.



**Abbildung 9:** Gesamtüberleben bezogen auf Tumorgroße.

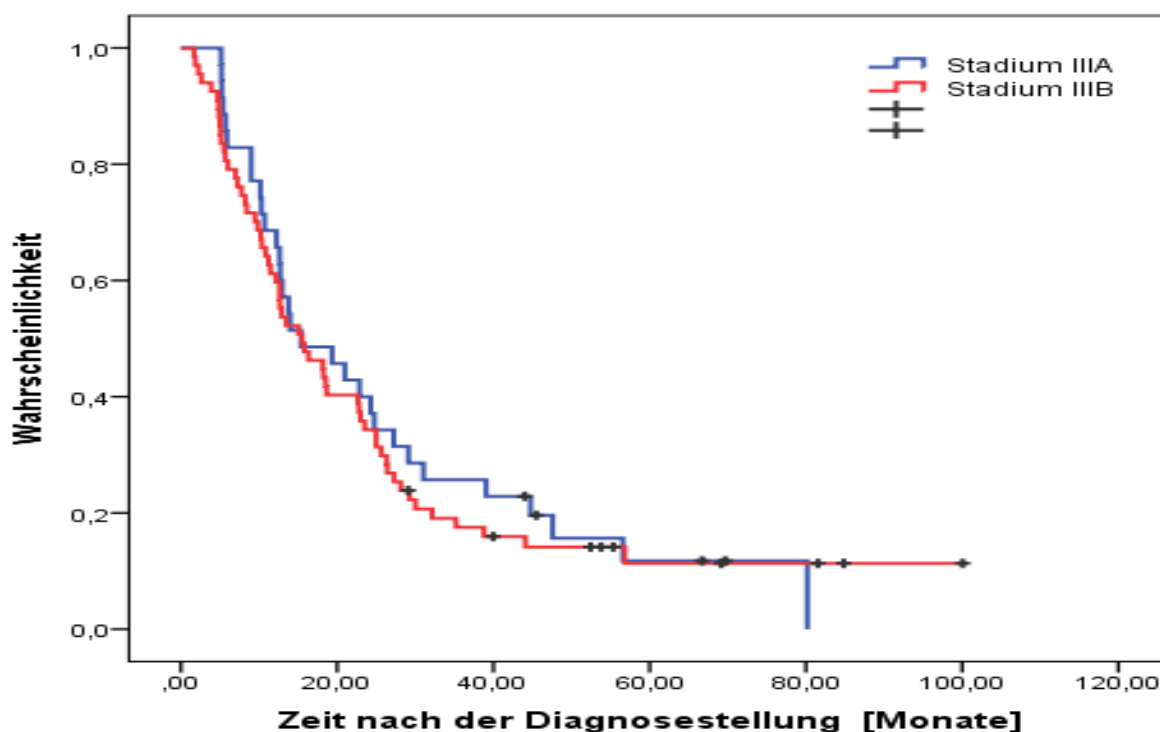
Ein wichtiger Prognosefaktor bei NSCLC stellt der Nodalstatus dar. Die Überlebenswahrscheinlichkeit für Patienten im N0-, N1-, N2- und N3-Stadium wird in Abbildung 10 dargestellt. Aufgrund der inhomogenen Häufigkeitsverteilung der einzelnen Nodalstadien wurde nur das N2 und N3 unmittelbar miteinander verglichen. Die mediane Überlebenszeit im N2-Stadium war mit 15,4 Monaten vergleichbar mit der medianen Überlebenszeit der Patienten im Stadium N3, welches 15,5 Monate betrug (Log- Rank- Test:  $p=0,42$ ). Die 1-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit betrug 62,5% für das N2- Stadium versus 64% im N3-Stadium, siehe Abbildung 10. Die 3-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit zeigte dann jedoch einen Vorteil zugunsten der N2- Tumoren (21,4 Monate versus 14,7 Monate).



**Abbildung 10:** Gesamtüberleben bezogen auf den Nodalstatus.

#### 3.7.1.4 Überlebenszeit in Abhängigkeit vom UICC-Tumorstadium

Die geschätzte mediane Überlebenszeit betrug 15,4 Monate (95% KI: 6,1 bis 24,7 Monate) für die Patienten im Stadium IIIA. Dieses unterschied sich nicht signifikant von Patienten im fortgeschrittenen Stadium IIIB. Hier betrug die mediane Überlebenszeit 15,5 Monate (95% KI: 9,2 bis 21,8 Monate). Ebenso die 5-Jahres-Überlebensrate war in beiden Gruppen vergleichbar (IIIA vs. IIIB mit 11,8 % versus 11,3 %), siehe Abbildung 11.

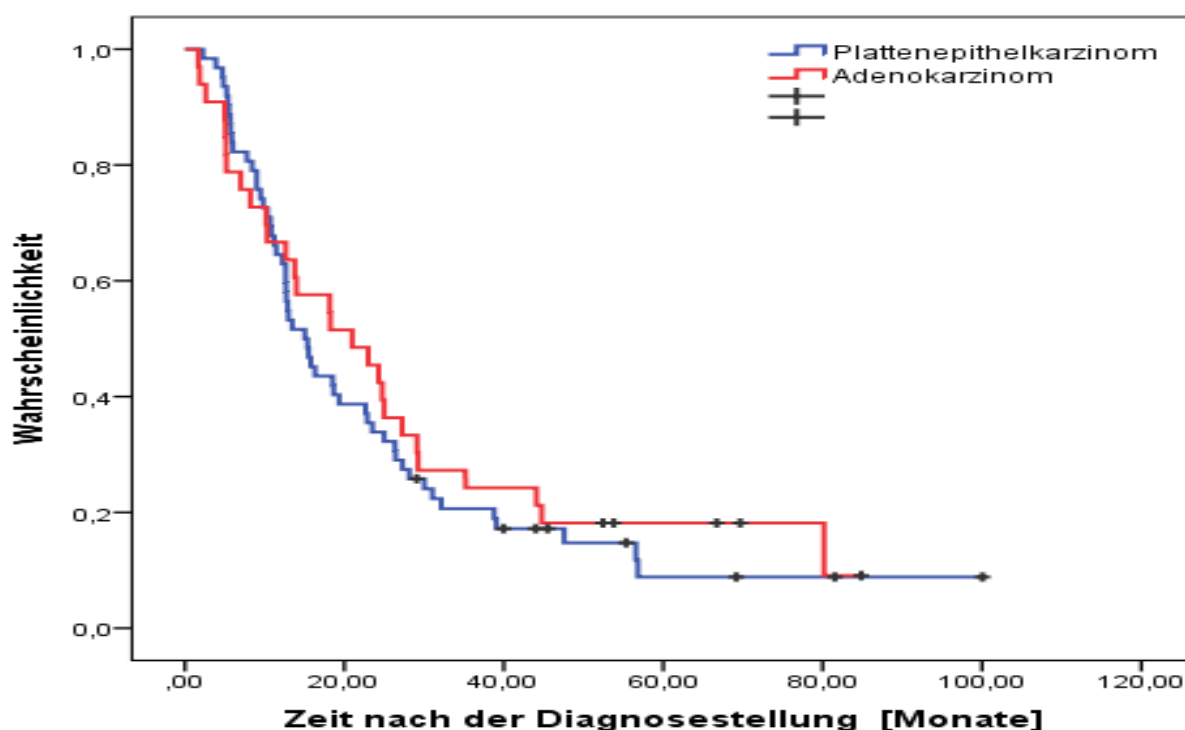


**Abbildung 11:** Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom UICC-Tumorstadium IIIA und IIIB.

### 3.7.1.5 Überlebenszeit in Abhängigkeit vom histologischen Subtyp

Patienten mit einem Adenokarzinom hatten insgesamt eine bessere Prognose als Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom. Die mediane Überlebenszeit für die Erkrankten mit Adenokarzinom betrug 21 Monate (95% KI: 9,4 – 32,6 Monate). Bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom waren es nur 15,1 Monate (95% KI: 11,6 – 18,6 Monate). Der Unterschied zwischen den beiden histologischen Typen war jedoch nicht signifikant (Log-Rank Test:  $p = 0,18$ ), siehe Abbildung 12. Das Ergebnis zugunsten der Adenokarzinome spiegelte sich auch in einer tendenziell besseren 5-Jahres-Überlebensrate wider (Adenokarzinom vs. Plattenepithelkarzinom 18,2 % versus 8,8 %).

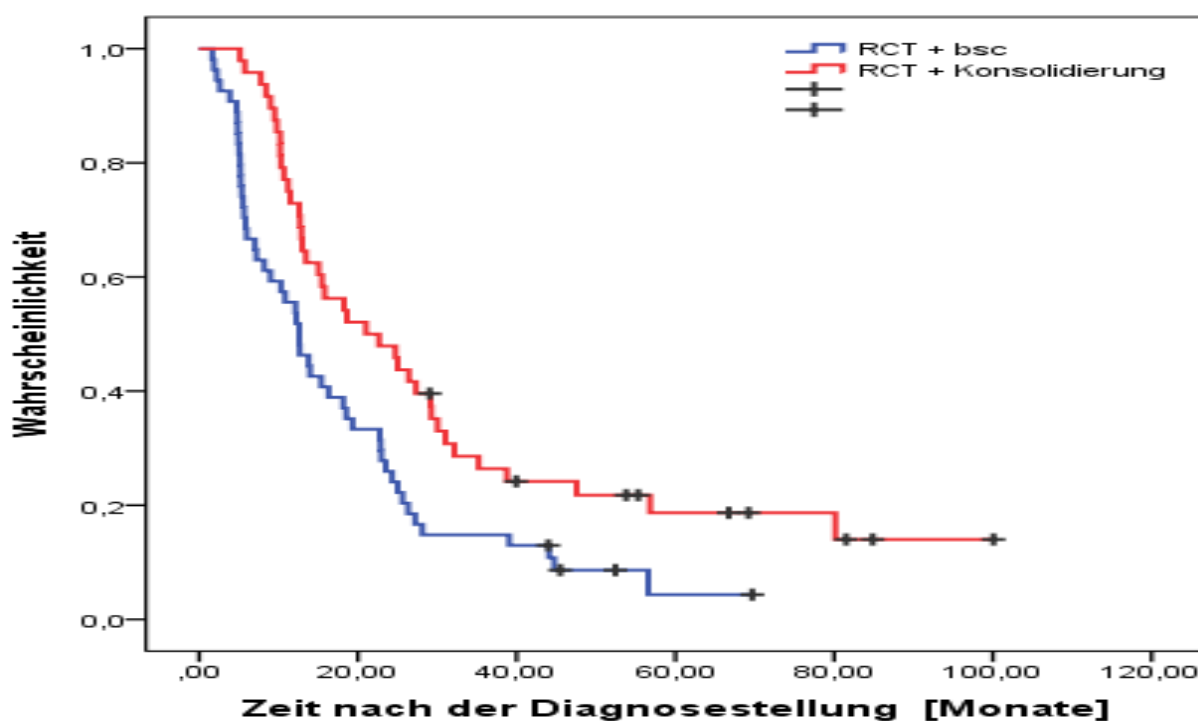




**Abbildung 12:** Gesamtüberleben bezogen auf den histologischen Typ; Adeno- oder Plattenepithelkarzinom.

### 3.7.1.6 Überleben in den Therapiegruppen

Die geschätzte Gesamtüberlebenszeit innerhalb der Gruppe mit Radiochemotherapie + bsc betrug 12,6 Monate (95% KI; 9,1-16,2 Monate). In der Gruppe Radiochemotherapie mit CT-Konsolidierung war die Überlebensrate deutlich höher und lag bei 21 Monaten (95% KI; 10,6-31,4 Monate). Damit konnte ein deutlicher Überlebensvorteil für die Patienten mit der Erhaltungskemotherapie bewiesen werden (Long- Rank-Test:  $p=0,005$ ), siehe Abbildung 13. Die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit lag in dem sRCT + CT-Konsolidierungsarm mit 18,7% deutlich höher als in dem sRCT + bsc Arm mit 4,3%.



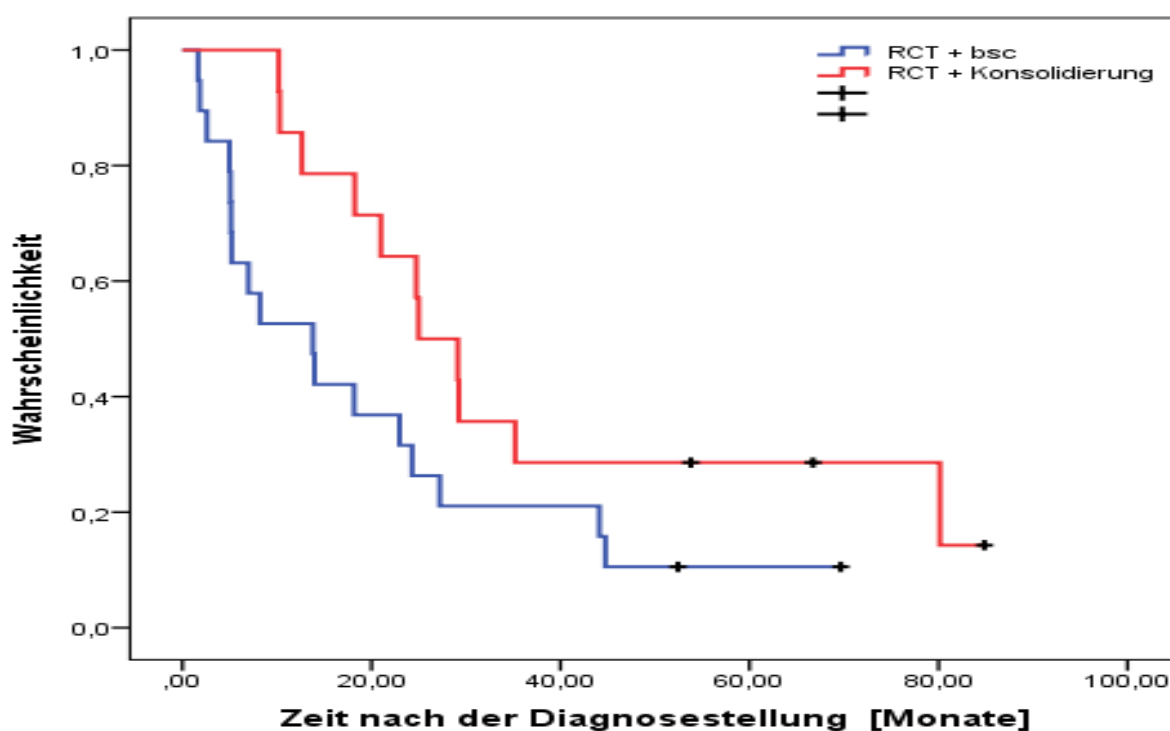
**Abbildung 13:** Kaplan-Meier Diagramm für das Gesamtüberleben für Gruppe mit Radiochemotherapie und best supportive care (bsc) und Radiochemotherapie mit anschließender Chemotherapie-Konsolidierung.

**Tabelle 16:** Überlebenswahrscheinlichkeit nach Kaplan-Meier in beiden Subkollektiven.

	sRCT + bsc	sRCT + CT-Konsolidierung	Gesamt
Mediane Überlebenswahrscheinlichkeit (Monate)	12,6	21,0	15,4
Mittlere Überlebenswahrscheinlichkeit (Monate)	18,5	34,3	26,6
1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit (%)	55,6	72,9	63,7
2-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit (%)	25,9	47,9	36,3
3-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit (%)	14,8	26,4	20,4
5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit (%)	4,3	18,7	11,5

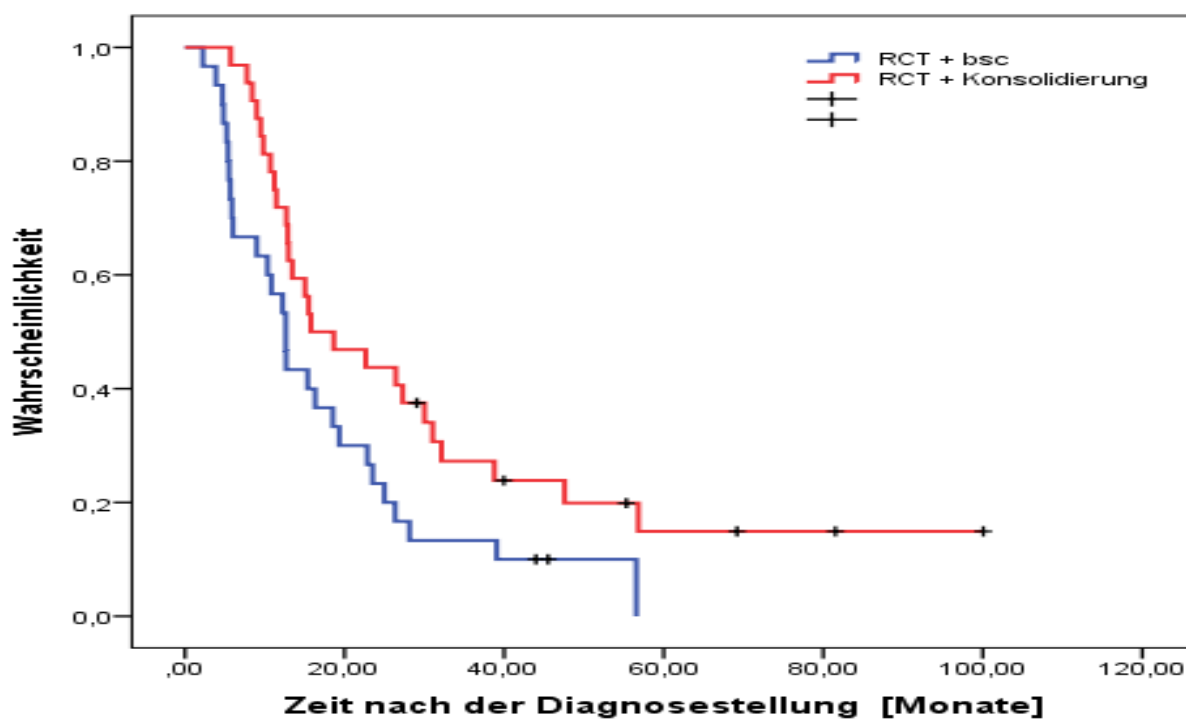
### 3.7.1.7 Überleben in den Therapiegruppen in Abhängigkeit vom histologischen Subtyp

In der weiterführenden Analyse wurde der Einfluss der Konsolidierungstherapie bei einzelnen histologischen Typen überprüft. Die Diskrepanz zwischen Überlebenszeiten in beiden Therapiegruppen war bei Patienten mit Adenokarzinom und Plattenepithelkarzinom besonders deutlich. Bei Adenokarzinomen betrug die mediane Überlebenszeit in der Gruppe Radiochemotherapie + bsc 13,8 Monate (95% KI; 3,9-29,7 Monate), siehe Abbildung 14. In der Gruppe Radiochemotherapie mit Konsolidierung war die mediane Überlebensrate mit 25 Monaten (95% KI; 16,9-33 Monate) deutlich höher (Long- Rank-Test  $p=0,062$ ).



**Abbildung 14:** Überlebenszeit in den Therapiegruppen; Patienten mit Adenokarzinom.

In der Datenanalyse für Patienten mit Plattenepithelkarzinom konnte ein signifikanter Unterschied in der Überlebenszeit der beiden Therapiegruppen belegt werden (Log- Rank-Test  $p=0,026$ ). Hier konnte ein Überlebensgewinn von über 3 Monaten für Patienten aus der Gruppe sRCT + CT-Konsolidierung gegenüber keiner Konsolidierung gezeigt werden, siehe Abbildung 15. Die unten dargestellte Tabelle 17 zeigt die genauen Daten der Analyse.



**Abbildung 15:** Überlebenszeit in den Therapiegruppen; Patienten mit Plattenepithelkarzinom.

**Tabelle 17:** Überlebenswahrscheinlichkeit in beiden Subkollektiven für Patienten mit Plattenepithelkarzinom.

	Plattenepithelkarzinom: sRCT + bsc	Plattenepithelkarzinom sRCT + CT- Konsolidierung
Mediane Überlebenszeit (Monate)	12,6	15,8
Mittlere Überlebenszeit (Monate)	17,8	32,8
1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit (%)	56,7	71,9
3-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit (%)	13,3	27,3
5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit (%)	10	14,9

### 3.7.2 Univariate Analyse prognostischer Faktoren

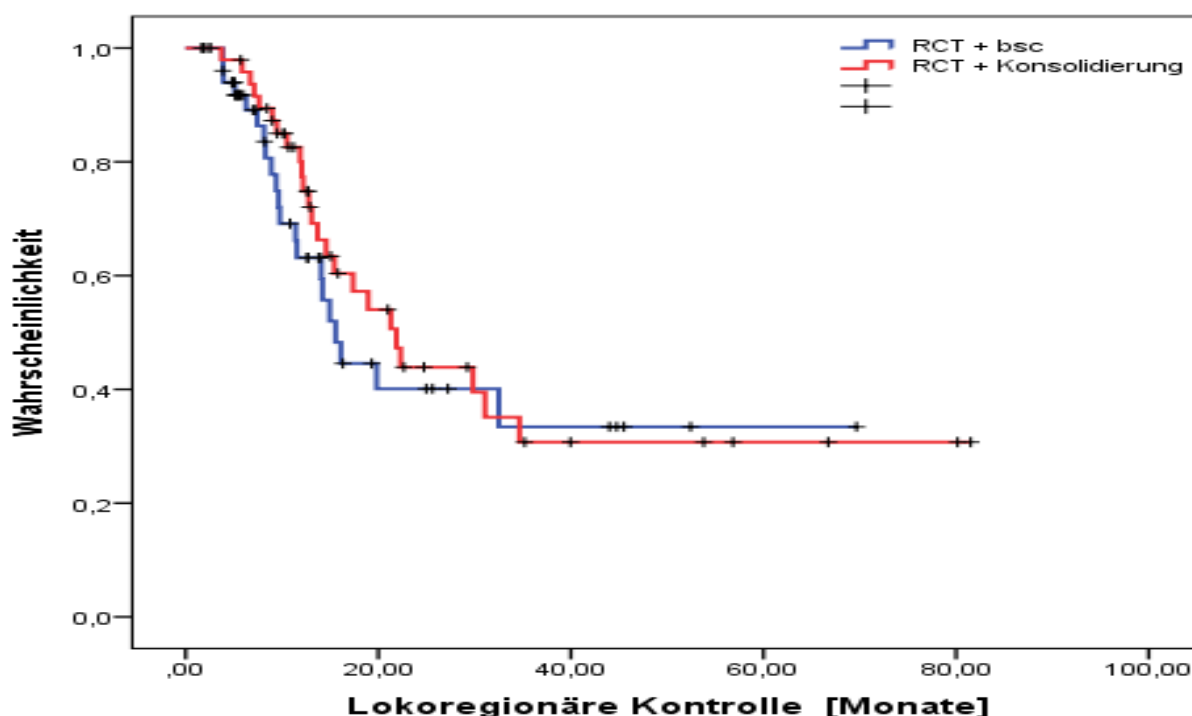
Die unten dargestellte Tabelle 18 zeigt im Überblick alle untersuchten Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben. Als statistisch signifikant haben sich im univariaten Log-Rank-Verfahren von allen untersuchten Merkmalen der Karnofsky- Index und die CT-Konsolidierungstherapie erwiesen.

**Tabelle 18:** Univariate Analyse der Einflussgrößen bezogen auf das Gesamtüberleben.

Merkmal	Kategorie	Mediane Überlebenszeit [Monate]	3-Jahres-Überlebens- wahrscheinlichkeit [%]	p-Wert
Geschlecht	männlich : weiblich	15,5 : 14	19 : 26,3	p=0,3
Alter (Jahre)	<60 : ≥ 60	13 : 15,8	9,4 : 25,6	p=0,3
Leistungszustand (KI)	<80% : ≥ 80%	10,7 : 18,6	0 : 24,7	<b>p=0,00</b>
T-Klasse	T1-2 : T3-4	18,6 : 13,8	28 : 17	p=0,4
Nodalstatus	N2 : N3	15,4 : 15,5	21,4 : 14,7	p=0,42
Tumorstadium	IIIA : IIIB	15,4 : 15,5	25,7 : 17,5	p=0,65
Histologischer Typ	Plattenepithelkarzinom : Adenokarzinom	15,1 : 21	20,6 : 24,2	p=0,18
Therapieoption	sRCT + bsc : sRCT + CT- Konsolidierung	12,6 : 21	14,8 : 26,4	<b>p=0,005</b>

### 3.7.3 Lokoregionäre Kontrolle

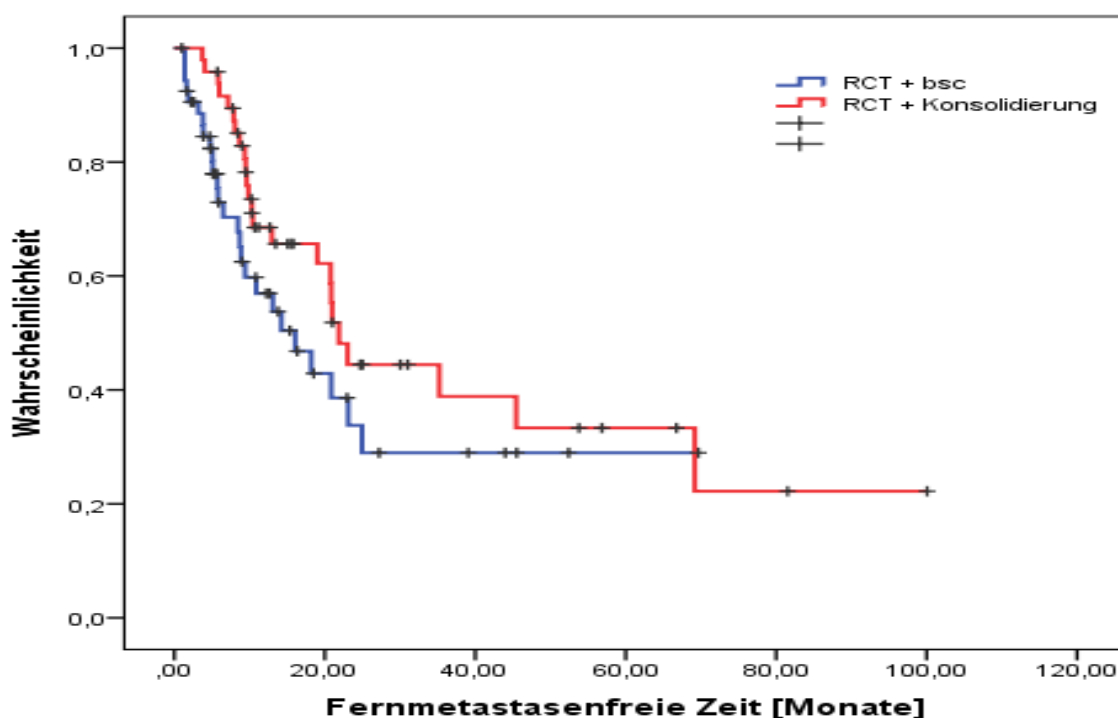
Die mediane lokoregionäre Kontrolle für die Gesamtgruppe betrug 19 Monate (95% KI; 12,8-25,1 Monate). Die lokoregionären Rezidive traten im Median nach 15,6 Monaten nach der Diagnosestellung in der Gruppe mit alleiniger Radiochemotherapie + bsc und erst nach 21,9 Monaten in der Vergleichsgruppe Radiochemotherapie mit CT-Konsolidierung auf. Die beiden Kaplan-Meier- Kurven klafften zu diesem Zeitpunkt am weitesten auseinander, siehe Abbildung 16. Die Kurve der Gruppe simultane Radiochemotherapie + CT-Konsolidierung lag jedoch immer oberhalb der Kurve der Gruppe sRCT + bsc. Somit konnte ein Trend, jedoch keine Signifikanz für ein verbessertes rezidivfreies Überleben nachgewiesen werden (Log- Rank p=0,5). Die Wahrscheinlichkeit für eine lokale Kontrolle nach dem ersten Jahr lag bei 63,1% für die sRCT + bsc Gruppe und bei 79,7% bei der sRCT + CT-Konsolidierungsgruppe. Da aber bei vielen Patienten aus dem CT- Konsolidierungsarm eine Progredienz der lokalen Erkrankung zu einem späteren Zeitpunkt beobachtet wurde, war die 3-Jahres-Wahrscheinlichkeitsrate annähernd gleich (33,4% sRCT + bsc versus 30,6% in dem sRCT + CT-Konsolidierungsarm), siehe Abbildung 16.



**Abbildung 16.** Kaplan-Meier- Diagramm für die lokoregionäre Kontrolle.

### 3.7.4 Fernmetastasenfreie Zeit

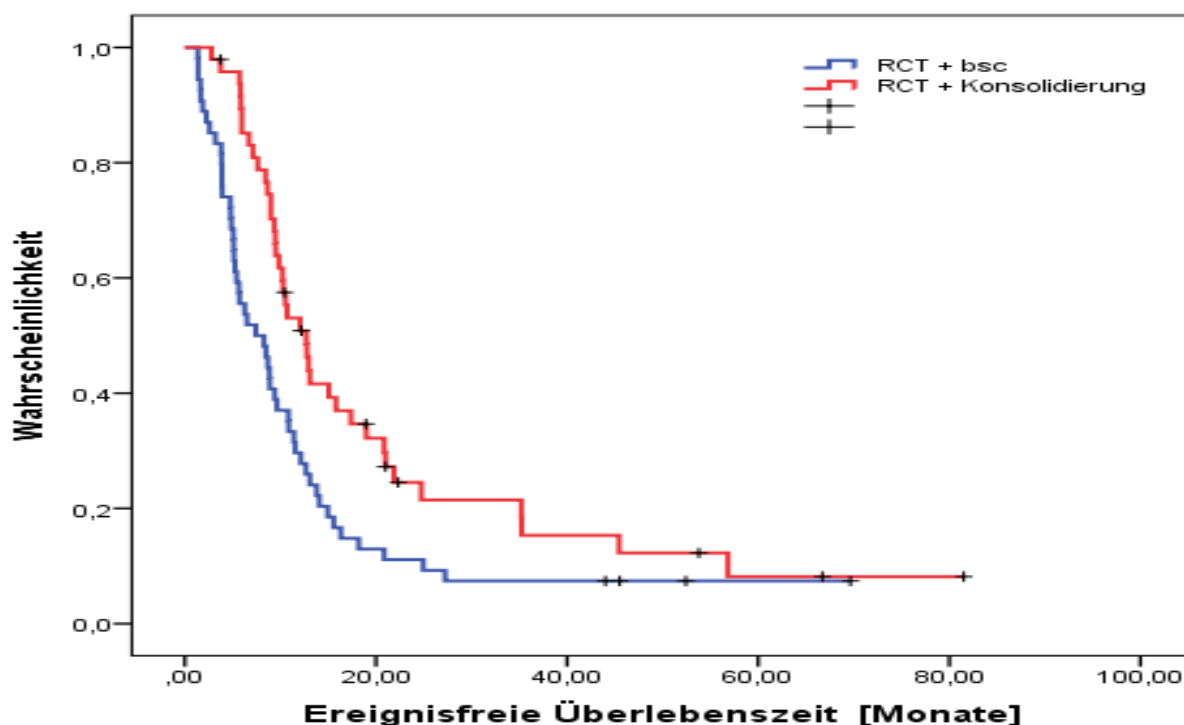
Die mediane fernmetastasenfreie Zeit für die Gesamtkohorte lag bei 20,9 Monaten. Die Erhaltungstherapie schien einen positiven Einfluss auf das fernmetastasenfreie Überleben zu haben. Die mediane Zeit betrug bei diesen Patienten sRCT + CT-Konsolidierung 21,9 Monate und bei den Patienten mit alleiniger Radiochemotherapie + bsc waren es nur 16,1 Monate. Das Ergebnis zeigte wiederum nur den Trend, war jedoch ebenfalls nicht signifikant (Log- Rank  $p=0,14$ ). Die Wahrscheinlichkeit für ein fernmetastasenfreies Überleben betrug nach 1 und 3 Jahren 56,9% und 33,8% in der sRCT + bsc- Gruppe versus 68,5% und 44,4% in der sRCT + CT-Konsolidierungs- Gruppe, siehe Abbildung 17.



**Abbildung 17:** Kaplan-Meier- Diagramm für die fernmetastasenfreie Zeit.

### 3.7.5 Ereignisfreie Zeit

Die mediane Zeit, in der es weder zur Progredienz/ Rezidiv des Primärtumors noch zur Ausbildung von Fernmetastasen kam, lag bei 9,5 Monaten für das Gesamtkollektiv. Eine längere Tumorkontrolle wurde in der Gruppe sRCT + CT-Konsolidierung erreicht, hier lag die mediane ereignisfreie Zeit bei 12,1 Monaten. In der Gruppe sRCT + bsc lag der Median bei nur 6,5 Monaten. Der Unterschied war hoch signifikant im Log- Rank- Test mit  $p=0,007$ . Die Wahrscheinlichkeit für eine Tumorkontrolle lag nach 1 und 2 Jahren bei 27,8 % und 11,1% in dem sRCT + bsc- Arm und bei 51,8 % und 17,3 % in der sRCT + CT-Konsolidierungsgruppe, siehe Abbildung 18.



**Abbildung 18:** Kaplan-Meier Diagramm für die ereignisfreie Zeit.

### 3.7.6 Prognostische Faktoren der multivariaten Analyse

In der multivariablen Analyse wurden folgende Parameter berücksichtigt: Alter, Geschlecht, Karnofsky- Index, T-Stadium, N-Stadium, Tumorhistologie, chirurgische Tumoresektion und Erhaltungstherapie. Als unabhängige prognostische Faktoren für das Gesamtüberleben konnten der Karnofsky- Index und die Konsolidierungstherapie ermittelt werden. Das Sterblichkeitsrisiko für Patienten, die eine Konsolidierungstherapie erhielten, war um circa 50% geringer als für die Patienten, die nur eine simultane Radiochemotherapie + bsc erhielten. Das Cox-Modell ergab außerdem eine Erhöhung des Sterblichkeitsrisikos um das dreifache für Patienten im schlechten Allgemeinzustand (Hazard Ratio: 3,14; 95% Konfidenzintervall: 1,604 – 6,151).

Bezüglich der lokoregionären Kontrolle war die Tumorhistologie der entscheidende Faktor. Das Cox-Modell zeigte, dass das Risiko für lokale Tumorprogression im Falle eines Adenokarzinoms um circa 60% geringer war als Patienten mit Plattenepithelkarzinom (Hazard Ratio im Vergleich zu den Plattenepithelkarzinomen: 0,396; 95% Konfidenzintervall 0,181-0,86).

Die fernmetastasenfreie Zeit wurde durch das Tumorstadium, Alter des Patienten und Konsolidierungstherapie signifikant beeinflusst. Die fortgeschrittenen Tumoren im Stadium



IIIB hatten im Vergleich zu den Tumoren im Stadium IIIA ein fast 2,5- faches erhöhtes Risiko die Fernmetastasen im Verlauf der Erkrankung zu entwickeln. Die älteren Patienten hatten um etwa 60% geringeres Risiko für Ausbildung von Fernmetastasen als die Patienten, die jünger als 60 Jahre waren. Ähnlich wie bei dem Gesamtüberleben, spielte die zusätzliche Erhaltungskemotherapie einen positiven Faktor für das fernmetastasenfreie Überleben, siehe Tabelle 19.

**Tabelle 19:** Multivariate Analyse unabhängiger prognostischer Faktoren.

	<b>Kofaktor</b>	<b>B</b>	<b>Exp (B)</b>	<b>95% KI</b>	<b>Signifikanz</b>
Gesamtüberleben	Karnofsky-Index	1,145	3,14	1,604-6,151	0,001
	Konsolidierung	-0,643	0,526	0,34-0,81	0,004
Lokoregionäre Kontrolle	Tumorhistologie	0,93	0,395	0,181-0,860	0,019
Fernmetastasenfreie Zeit	Konsolidierung	-0,726	0,48	0,269-0,871	0,015
	Tumorstadium	0,897	2,45	1,05-5,72	0,038
	Alter	-0,909	0,403	0,204-0,795	0,009

### 3.8 Evaluierung der Toxizität

Von besonderem Interesse waren die Reaktionen mit der Intensität Grad 3 und Grad 4 nach CTC. Bei den meisten nichthämatologischen Reaktionen konnte die genaue Stadieneinteilung aufgrund mangelnder Dokumentation nicht erfolgen. Todesfälle, die im unmittelbaren Zusammenhang mit der toxischen Wirkung der Therapie standen, wurden nicht beobachtet.

#### 3.8.1 Akute hämatologische Nebenwirkungen

Während der Therapie wurde bei vielen Patienten eine durch Chemotherapie induzierte Myelosuppression beobachtet. Viele Erkrankten entwickelten eine Zytopenie mindestens einer Zellreihe. Eine häufige Problematik stellte die Anämie dar. Mehr als die Hälfte der Patienten (n=63) wurden im Verlauf der Behandlung anämisch [sRCT + bsc 31 (57%) versus RCT + CT-Konsolidierung 32 (67%)]. Eine Transfusion von Erythrozytenkonzentraten wurde in 46/102 Fällen (45%) durchgeführt. Bezüglich der Verabreichung dieser Blutbestandteile ergab sich kein signifikanter Unterschied in den beiden Kollektiven, siehe Tabelle 20.

Als eine sehr bedeutsame und gleichzeitig die häufigste Nebenwirkung erwies sich der Abfall der Leukozyten. Die toxische Hemmung der Granulopoese wurde bei 79/102 (77%) Patienten beobachtet, wobei beide Gruppen etwa gleich häufig betroffen waren [sRCT + bsc = 40 (74%) versus sRCT + CT-Konsolidierung 39 (81%)]. Eine schwere Neutropenie mit Toxizitätsgrad 3 oder 4 lag bei 37 Patienten vor; diese war in der Gruppe mit alleiniger Radiochemotherapie + bsc bei 20/54 (37%) Patienten und in der Konsolidierungsgruppe bei 17/48 (35,4%) Patienten aufgetreten. Um die Zeitdauer der therapieinduzierten Leukozytopenie zu verkürzen, wurden granulozytenstimulierende Wachstumsfaktoren (G-CSF) appliziert. Dabei erhielten 28/102 (27,4%) Patienten diese Form der supportiven Therapie. Zu den Folgereaktionen bei verminderter Anzahl an Leukozyten wird das neutropene Fieber gerechnet. Anhand der Krankenakten liess sich feststellen, dass 13/102 (12,7%) Patienten eine solche Reaktion entwickelten. Bei den Betroffenen war eine Umkehrisolierung und Antibiotikagabe unter stationären Bedingungen erforderlich. Ein bemerkenswerter Unterschied zwischen den beiden Behandlungskollektiven zeichnete sich hier ab. Während 11/54 (20%) Patienten mit alleiniger Radiochemotherapie + bsc an dem neutropenischem Fieber litten, waren es in dem Konsolidierungsarm nur zwei/ 48 (6%) der Betroffenen.

Die 3. und 4.- gradige Thrombozytopenie wurde bei 12/102 (11,8%) Patienten beobachtet [sRCT+bsc 8/54 (15%) versus sRCT+ CT-Konsolidierung 4/48 (8%)]. Schwerwiegende Blutungen, die durch den Abfall der Thrombozytenzahl entstehen können, wurden nicht dokumentiert.

Eine gleichzeitige Störung der Bildung aller drei hämatopoietischen Zellreihen lag bei 19/102 (18,6 %) Patienten vor. Die Panzytopenie wurde bei 12/54 (22%) Patienten der Gruppe mit alleiniger Radiochemotherapie +bsc festgestellt und bei 7/48 (15%) Patienten, die eine Erhaltungstherapie erhielten. Die unten aufgezeichneten Tabellen 20 und 21 zeigen den Vergleich der Akutreaktionen und die Tabelle 22 die eingesetzten Supportivtherapien in beiden Gruppen.

**Tabelle 20:** Akute hämatologische Nebenwirkungen.

<b>Nebenwirkung alle Grade</b>	<b>sRCT + bsc Anzahl n (%)</b>	<b>sRCT + CT-Konsolidierung Anzahl n (%)</b>	<b>p-Wert</b>
Anämie	31 (57,4)	32 (66,7)	0,34
Leukozytopenie	40 (74,1)	39 (81,3)	0,38
Thrombozytopenie	23 (42,6)	20 (41,7)	0,92
Panzytopenie	12 (23)	6 (12)	0,17

**Tabelle 21:** Schwerwiegende hämatologische Nebenwirkungen.

<b>Nebenwirkung Grad 3/4</b>	<b>sRCT + bsc Anzahl n (%)</b>	<b>sRCT + CT- Konsolidierung Anzahl n (%)</b>	<b>p-Wert</b>
Anämie	1 (1,9)	4 (8,3)	0,13
Leukozytopenie	20 (37)	17 (35,4)	0,86
Thrombozytopenie	8 (14,8)	4 (8,3)	0,31
Neuropenes Fieber	11 (20,4)	2 (4,2)	<b>0,01</b>

**Tabelle 22:** Supportive Therapien.

<b>Therapie</b>	<b>sRCT + bsc Anzahl n (%)</b>	<b>sRCT + CT- Konsolidierung Anzahl n (%)</b>	<b>p-Wert</b>
Transfusion von Erythrozytenkonzentraten	23 (42,6)	23 (47,9)	0,59
Gabe von Neupogen®	12 (22,2)	16 (33,3)	0,21

### 3.8.2 Nicht-hämatologische Nebenwirkungen

Zu den am häufigsten beobachteten nicht- hämatologischen Nebenwirkungen zählte die strahlenbedingte Ösophagitis, an der insgesamt 55/102 (54%) Patienten litten. Bei 8/102 (8%) der Betroffenen handelte es sich um schweregradige Veränderungen mit der Intensität Grad 3/4 nach CTC [sRCT + bsc 5 (9%) Patienten v.s sRCT + CT-Konsolidierung 3 (6%) Patienten]. Ein stationärer Aufenthalt und eine parenterale Ernährung waren bei diesen Patienten regelhaft notwendig.

Eine postradiogene Pneumonitis wurde bei 21 Patienten nachgewiesen. Die Diagnosestellung erfolgte radiologisch im Rahmen der Nachsorgeuntersuchungen. Die meisten Patienten waren diesbezüglich asymptomatisch. Die hochakuten Fälle, bei denen eine stationäre Behandlung notwendig wäre, wurden nicht dokumentiert. Die Patienten aus der Gruppe Radiochemotherapie + bsc waren insgesamt häufiger betroffenen als die Erkrankten, die die

Erhaltungskemotherapie erhielten. (sRCT +bsc 26% versus sRCT + CT-Konsolidierung 14%,  $p = 0,157$ ).

Bei insgesamt 31 Patienten trat eine strahlenbedingte Veränderung der Haut im Sinne einer radiogenen Dermatitis auf. Bezüglich der Hauttoxizität waren beide Gruppen gleich häufig betroffen [sRCT + bsc 16 (30%) Patienten vs. 15 (31%) Patienten sRCT + CT-Konsolidierung,  $p = 0,86$ ]. Es handelte es sich bei allen Fällen um leichte Erytheme Grad 1 oder 2. Diese waren unter symptomatischer Therapie schnell reversibel. Schwerwiegende Reaktionen 3.- und 4.- Grades wurden nicht beobachtet, siehe Tabelle 23.

**Tabelle 23:** Nicht-hämatologische Nebenwirkungen.

<b>Nebenwirkung alle Grade</b>	<b>sRCT+bsc Anzahl n (%)</b>	<b>sRCT + CT- Konsolidierung Anzahl n (%)</b>	<b>p-Wert</b>
Ösophagitis	26 (48,1)	29 (60,4)	0,21
Dermatitis	16 (29,6)	16 (31,3)	0,86
Pneumonitis	14 (26,4 %)	7 (14,3 %)	0,16

### 3.8.3 Chronische Nebenwirkungen

Eine Aussage zu den chronischen Nebenwirkungen war aufgrund der begrenzten Überlebenszeit der Patienten erschwert. Eine häufig beobachtete Erscheinung war die strahlenbedingte Lungenfibrose. Genau 25/102 (24,5%) Patienten entwickelten im Verlauf diese interstitielle Lungenerkrankung. Tendenziell wurde diese häufiger im sRCT + CT-Konsolidierungsarm mit 13/48 Patienten (27,1%) vs. in der sRCT +bsc- Gruppe bei 12/54 (22,2 %) der Untersuchten beschrieben. Bei insgesamt 4 Patienten wurden Teleangiektasien im Bereich der Bestrahlungsfelder beobachtet und dokumentiert. Diese Hautveränderung war gleich häufig in beiden Subkollektiven aufgetreten.

## 4 Diskussion

### 4.1 Diskussion Zielstellung der Arbeit

Die simultane Radiochemotherapie stellt eine international gebräuchliche Therapieoption bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen (NSCLC) dar [23]. Dieses Therapieverfahren verbessert das Gesamtüberleben im Vergleich zu alleiniger Radiotherapie und sequentieller Radiochemotherapie [18,20]. Trotz vieler moderater Fortschritte, die in der Behandlung dieser Erkrankung in den letzten Jahrzehnten erreicht wurden, bleiben die Überlebenschancen dieser Patienten weiterhin unbefriedigend. Um die Langzeitergebnisse zu verbessern, ist eine Erweiterung des therapeutischen Spektrums und Optimierung der bisherigen Radiochemotherapieregimes notwendig. Unter Berücksichtigung des hohen Risikos für die Entwicklung von Lokalrezidiven und Fernmetastasen, trotz des primär kurativen Therapiekonzepts, stellt die konsolidierende Chemotherapie nach definitiver Radiochemotherapie eine vielversprechende Methode dar, die zur Verlängerung des Überlebens beitragen könnte. Bisher blieben jedoch alle internationalen Studien den Nachweis der Wirksamkeit einer Konsolidierungschemotherapie schuldig [25, 29, 63]. Dies liegt möglicherweise daran, dass nur bestimmte Subgruppen von der zusätzlichen Chemotherapie profitieren [29].

In der hier vorgelegten Arbeit wurde retrospektiv anhand des Patientengutes der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie der Universitätsmedizin Rostock die Wirksamkeit und Verträglichkeit einer simultanen Radiochemotherapie plus Konsolidierungschemotherapie (sRCT + CT) gegenüber der simultanen Radiochemotherapie und Supportivtherapie (sRCT + bsc) bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Lungenkarzinom im Stadium III untersucht. Die relevanten prognostischen Faktoren und deren Einfluss auf das Gesamt-, das progressionsfreie, das fernmetastasenfreie und das ereignisfreie Überleben werden in diesem Arbeitsteil im Vergleich zu den publizierten Phase-III-Studien und Metaanalysen diskutiert. Im Wesentlichen steht dabei der Vergleich mit den Ergebnissen aus der German Intergroup Lung Cancer Trial (GILT) im Vordergrund [29]. Weiterhin soll die Betrachtung der Therapietoxizität, insbesondere im Kontext verbliebener Lebenszeit, in beiden Therapiegruppen einnehmen. Zum Ende werden die Arbeitsmethoden und das angewendete retrospektive Auswertungskonzept kritisch besprochen.

Anhand der Daten des Klinischen Krebsregisters Rostock wurde bei 111 Patienten vom Januar 2004 bis Dezember 2008 die Diagnose eines nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms im

Stadium IIIA oder IIIB gestellt. Nach abschließender Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien wurden 102 Patienten, die eine Radiochemotherapie in der Klinik und Poliklinik für Strahlenmedizin der Universitätsmedizin Rostock erhielten, in die Analyse einbezogen. Achtundvierzig/102 (47%) Patienten erhielten anschließend eine Erhaltungskemotherapie im Sinne einer Konsolidierung (sRCT + CT). Vierundfünfzig/102 (53%) Patienten wurden anhand der S3-Leitlinie für Lungenkarzinom nachgesorgt und bekamen zunächst ausschließlich eine supportive Therapie (sRCT + bsc).

Die Patientenstammdaten wurden aus dem Klinischen Krebsregister Rostock entnommen. Die Daten zur primären Tumordiagnostik und dem Gesundheitszustand der Patienten vor Beginn der Therapie basierten auf den Krankenakten der Häuser, in denen die Diagnosestellung erfolgte. In den überwiegenden Fällen handelte es sich dabei um die Abteilung für Pneumologie des Zentrums für Innere Medizin der Universitätsmedizin Rostock aber auch um Fälle aus den akademischen Lehrkrankenhäusern der Universität Rostock. Die Daten zur Radiotherapie wie Einzel- und Gesamtdosis, Bestrahlungsunterbrechungen und Toxizität sowie zur simultanen Chemotherapie wurden aus den Akten und Behandlungsprotokollen der Klinik für Strahlentherapie der Universitätsmedizin Rostock entnommen. Dabei waren die Chemotherapieprotokolle und die Entlassungsepikrisen, die genaue Daten zur Dosierung und zeitlichem Ablauf beinhalteten, die wichtigste Informationsquelle. Nach abgeschlossener Radiochemotherapie wurden die Patienten in Nachsorgesprechstunden, zum einen in der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie der Universitätsmedizin Rostock sowie in den onkologisch-pulmologischen Praxen in Rostock und Umgebung weiter betreut. Aus den Dokumentationsbögen der Klinik für Strahlentherapie und den von den weiterbehandelnden Ärzten angefertigten Zwischenepikrisen wurde entnommen, ob Patienten ein Progress, Rezidiv oder Fernmetastase erlitten, bzw. einer weiteren Therapie unterzogen wurden. Von Interesse war ebenso, ob die Patienten an Spätfolgen einer Radiochemotherapie, wie zum Beispiel einer Pneumonitis oder Lungenfibrose erkrankt waren. Die kurzen Berichte aus den onkologisch-pulmologischen Praxen waren die einzige Informationsquelle bezüglich des Ablaufs und der Verträglichkeit der Konsolidierungskemotherapie. Die Daten zur Zweit- und Drittlinientherapie wurden zwar ermittelt, jedoch nicht in die weitere Analyse der vorliegenden Arbeit mit einbezogen.

Die Datenerfassung wurde im März 2009 begonnen. Die Nachbeobachtungszeit erstreckte sich bis Dezember 2012. In diesem Zeitraum wurde die Abfrage der Überlebensdaten im Klinischen Krebsregister Rostock zweimal vorgenommen. Bei den noch lebenden Patienten

erfolgte eine erneute Überprüfung der Daten noch einmal kurz vor Abschluss der Datenerfassung Ende 2012. Das mittlere Follow- up betrug somit 23 Monate, das minimale 2 Monate und das maximale Follow- up lag bei 100 Monaten.

Alle erhobenen Daten wurden zur weiteren Analyse biometrisch kodiert und in einem Auswertungsbogen erfasst und anschließend in das SPSS-Statistik-Programm übernommen. In Kreuztabellen wurden verschiedene Merkmale in beiden Subkollektiven zusammengestellt und mögliche Zusammenhänge mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests untersucht. Das Gesamtüberleben, progressionsfreies, metastasenfreies sowie das ereignisfreie Überleben wurde mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzt und mit dem Log-Rank-Test auf signifikante Unterschiede geprüft. Bei Patienten, die zum Zeitpunkt des Stichtages am Leben waren, wurde die Zeit bis zum Datum der letzten Nachsorgeuntersuchung zensiert.

#### **4.2 Diskussion der Patientencharakteristika**

Die vorliegende Analyse basiert auf retrospektiv erworbenen Daten, so dass eine homogen gleiche Verteilung prognostischer Merkmale in beiden Therapiegruppen nicht vollständig gewährleistet werden konnte. In Bezug auf Geschlecht und Alter bei Erstdiagnose war die Verteilung in beiden Patientenkollektiven ausgeglichen. Der Anteil weiblicher Patienten mit 19% in beiden Therapiegruppen entsprach den bisher berichteten Verteilungen der Erkrankungshäufigkeit der Lungenkrebserkrankung und auch der aus vorliegenden publizierten Studien und Analysen [25, 29, 63]. In der Metaanalyse von Tsujino et al., die insgesamt Daten von 41 randomisierten Studien einschloss, lag der Anteil Frauen bei 22% in den RCT + bsc- Gruppen und bei 24 % in den RCT + CT - Gruppen [63]. In der GILT- Studie war die Anzahl der Frauen in beiden Therapiearmen höher und lag bei 29% [29].

Das mediane Alter für das Gesamtkollektiv in dieser Arbeit betrug 64 Jahre und lag somit im Rahmen anderer Untersuchungen mit 60 und 63 Jahren [21, 29, 63]. Es war für beide Therapiegruppen nicht signifikant unterschiedlich, jedoch erreichte die Altersverteilung ihren Gipfel zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr in der Gruppe sRCT + bsc und zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr in der Gruppe RCT + CT, die somit etwas jüngere Patienten beinhaltete.

Eine der wichtigen Prognosefaktoren für das Gesamtüberleben ist der körperliche Leistungszustand der Patienten vor Beginn der Therapie, der in der vorliegenden Analyse durch den behandelnden Arzt anhand des Karnofsky- Indexes eingeschätzt wurde [34]. Von

den 102 Patienten, war bei 92 Patienten der Karnofsky- Index (KI) bekannt. Die fehlenden Werte waren jedoch gleich in beiden Gruppen verteilt. Patienten mit einem Karnofsky- Index  $< 80\%$  lebten signifikant kürzer als Patienten mit besserem Allgemeinzustand  $\geq 90-100\%$  (10,7 Monate vs. 18,6 Monate;  $p=0,001$ ). Der KI selbst war jedoch nicht in beiden Gruppen gleich verteilt. Der prozentuelle Anteil der Patienten mit einem  $KI < 80\%$  war in der Gruppe mit alleiniger Supportivtherapie mit 13% leicht höher, als in der Konsolidierungsgruppe mit 8%, wobei dies nicht statistisch signifikant unterschiedlich war. Im Gegensatz zur vorliegenden Arbeit, war in den randomisierten Studien der Karnofsky Index  $> 80\%$  bzw. ein ECOG- Status zwischen 0 und 1 als ein festes Einschlusskriterium benannt worden. Patienten mit einem reduzierten KI wurden ausgeschlossen. Das muss bei der Interpretation der eigenen Daten im Vergleich zur Studienpopulation mit berücksichtigt werden.

Das inhalative Zigarettenrauchen ist bekanntermaßen eine der relevantesten Ursachen für Entstehung von Lungenkarzinomen [12]. Bei 92/102 (90%) der Patienten wurde eine positive Rauchanamnese erhoben. Davon hatten 39/102 (38%) Patienten einen Nikotinkonsum von mehr als 50 *peackyears* angegeben. Der Raucher- zu Nichtraucheranteil war gleich verteilt in beiden Gruppen. Der hohe Zigarettenkonsum war sicherlich ebenfalls auslösende Ursache für die Entstehung von Larynxkarzinomen, welche als häufigste Zweitkarzinome in der vorliegenden Analyse registriert wurden.

#### 4.3 Diskussion der Tumorcharakteristika

Die primäre bildgebende Diagnostik wurde mit kontrastmittelunterstützter Computertomographie des Thorax und des Abdomens, kombiniert mit einer Skelettszintigraphie und einem MRT des Kopfes geführt. Eine PET- CT- Untersuchung konnte den Patienten aus dem Einzugsgebiet Rostock zum damaligen Zeitpunkt nicht angeboten werden. Das Lymphknotenstaging wurde unterstützt mit einem endobronchialen oder endoösophagealen Ultraschall (EBUS, EUS) und zytologischer Probeentnahme. Im Bedarfsfall wurde zur Bestimmung einer N3- Situation auch eine Mediastinoskopie mit Lymphknotenentfernung zur histologischen Sicherung angestrebt.

Bei der überwiegenden Anzahl der Patienten (66%) wurde ein lokal fortgeschrittenes Tumorleiden im Stadium IIIB diagnostiziert. Der Anteil an Stadium IIIA- zu IIIB- Patienten in den Untersuchungsgruppen war jedoch nicht gleich. Tumoren im Stadium IIIA, die bei insgesamt 35/102 (34%) aller Patienten vorlagen, wurden etwas häufiger in der sRCT + bsc Gruppe registriert (39% vs. 29%,  $p=0,3$ ). Bei Hanna et al. wiesen 39% Patienten ein Stadium



IIIA und 61% Patienten ein Stadium IIIB auf [25]. In der Metaanalyse von Tsujino et al. fanden sich 36% bzw. 33% der Patienten im Stadium IIIA [63]. Dagegen lag jedoch in der GILT- Studie bei 82% ein Erkrankungsstadium IIIB und die restlichen Stadium IIIA-Patienten wurden sogar als nicht operabel eingeschätzt [29]. In die vorliegende Analyse wurden jedoch alle Patienten mit einem Stadium III inkludiert, unabhängig ob eine operable oder inoperable Erkrankungssituation vorlag.

Bezüglich der T- Kategorie waren die Tumoren T3-T4 gleichmäßig in den Gruppen verteilt (sRCT + bsc vs. sRCT + CT mit 72% vs. 79%).

Zu den prognostisch bedeutenden Markern bei der Lungenkarzinomkrankung gehört der Nodalstatus. Bei mehr als der Hälfte der Patienten lag bei Diagnosestellung ein N2-Stadium (56/104 Patienten; 55%) vor. Bei 39/102 (38%) der Erkrankten entsprach der Lymphknotenbefall dem Stadium N3 nach TNM-Klassifikation 6./7. Auflage. Die Tumoren mit fortgeschrittener lymphogener Metastasierung wurden häufiger in der Gruppe Radiochemotherapie + bsc dokumentiert (sRCT + bsc vs. sRCT + CT mit 42,6% vs. 33,3%). Dieser Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant unterschiedlich.

Bei vielen Tumorerkrankungen zählt der Differenzierungsgrad als prognostisch bedeutend, jedoch spielt dieser bei Lungenkarzinomen nur eine untergeordnete Rolle [56]. Am häufigsten wurden mäßig (35%) und schlecht differenzierte (47%) Tumore beschrieben. Bei Patienten mit alleiniger Supportivtherapie nach der simultanen Radiochemotherapie wurden häufiger schlecht differenzierte G3 und entdifferenzierte G4 Tumoren beobachtet (sRCT + bsc vs. sRCT + CT mit 63% vs. 42%). Der Unterschied war ebenfalls mit einem p- Wert von  $p = 0,098$  nicht signifikant unterschiedlich im Chi-Quadrat-Test.

Plattenepithelkarzinome waren mit 62/104 (61%) Patienten am häufigsten und folgend von den Adenokarzinomen mit 33/102 (32%) Patienten vertreten. Eine untergeordnete Rolle spielten die Großzelligen Karzinome, welche bei insgesamt nur sechs Patienten diagnostiziert wurden. Diese Histologieverteilung entsprach somit den bekannten Verteilungen für nicht-kleinzellige Karzinome [29, 63]. Aktuell geht man von einem so genannten „Histologieshift“ aus [37]. Derzeitig nehmen bei Erstdiagnose die Adenokarzinomhistologien stark zu und haben die Plattenepithelkarzinome von der Position eins verdrängt [9]. Dieser Histologieshift konnte im eigenen Patientengut des Untersuchungszeitraumes der Jahre 2004 – 2008 noch nicht gesehen werden. Vergleichbar dem vorliegenden Auswertekollektiv lag in der GILT-

Studie ebenfalls noch die Anzahl der Plattenepithelkarzinome bei circa 50% und stellte somit die größte histologische Subgruppe dar [29]. Ebenso in der Metaanalyse von Tsujino et al. waren die Plattenepithelkarzinome mit 47% in den Radiochemotherapie + bsc- Gruppen und mit 44% in den Konsolidierungsgruppen die häufigsten Tumoren [63].

#### 4.4 Diskussion der Durchführung der Radiochemotherapie

Die 3D-Bestrahlungsplanung erfolgte anhand der in Bestrahlungsposition angefertigten CT-Schichten mit Konturierung der Ziel- und Risikoorgane. Das klinische Planungszielvolumen - Clinical target volume (CTV)- umfasste die Primärtumorregion, die befallenen Lymphknoten und das elektive Lymphabstromgebiet. Das Planungsvolumen (PTV) berücksichtigte dann einen Sicherheitssaum von 8 bis 10 mm für Lagerungsungenauigkeiten und interne Organbewegungen. Zu den wichtigsten Risikoorganen gehörten das Rückenmark, Herz, Ösophagus und das restliche nichttumortragende Lungenwebe. Es wurde zum damaligen Zeitpunkt routinemäßig noch keine PET- CT für die Bestrahlungsplanung eingesetzt. Damit blieben Unsicherheiten im Zielvolumen, die entweder zu einer Vergrößerung des Volumens bei nichtbefallenen Lymphknoten oder zu einem Nichteinbezug kleiner, befallener Lymphknoten geführt haben könnten. Somit war die Radiotherapie nach heutiger Ansicht in dieser Hinsicht nicht optimal durchgeführt worden.

Die perkutane Bestrahlung der Tumoren erfolgte ausschließlich am Linearbeschleuniger. Zur Schonung des gesunden Gewebes wurden die Individualkollimatoren (*multi leaf collimator*) verwendet. Die Primärtumorregion und das elektive Lymphabflussgebiet, welches damals noch standardmäßig zum Zielvolumen gehörte (PTV1), wurden isozentrisch in einer Mehrfeldertechnik in konventioneller Fraktionierung mit Einzeldosen zwischen 1,8 bis 2,0 Gy bis zu einer Gesamtdosis von 45,0 Gy bis maximal 50,4 Gy bestrahlt. Nach nochmaliger CT-gestützter Planung erfolgte eine Aufsättigung (Boost PTV 2) der makroskopischen Tumorregion und der befallenen Lymphknoten in gleicher Einzeldosis und Fraktionierung bis zu einer Gesamtdosis von mindestens 60,0 bis 66 Gy.

Die mittlere Gesamtdosis für das Gesamtkollektiv betrug 60 Gy (Mittelwert 59,9 Gy, Median 63 Gy). Die mittlere Dosis im PTV 1 schwankte zwischen 16,8 und 54 Gy (Mittelwert 43,9 Gy, Median 45Gy) und dass der Boostbestrahlung (PTV 2) zwischen 5,4 bis 27 Gy (Mittelwert 15,4 Gy). Lediglich bei 7/102 (7%) Patienten musste die Bestrahlung vorzeitig beendet, bzw. die Dosis reduziert werden. Gründe waren ein sich verschlechternder Allgemeinzustand oder andere krankheitsbedingte Zwischenfälle. Zu den am häufigsten

registrierten strahlenbedingten Reaktionen gehörte die akute Dermatitis und Ösophagitis. Obwohl vor allem die Ösophagitis häufig das Allgemeinbefinden der Patienten stark beeinträchtigte, war sie selten Ursache für die Therapieunterbrechung. Das sprach für eine suffiziente Supportivtherapie.

Die in der vorliegenden Arbeit zur Chemotherapie angewandte normfraktionierte Radiotherapie ist ein häufiges Standard-Radiotherapieregime in der Behandlung der fortgeschrittenen NSCLC [23]. Die jüngst publizierte Phase-III-Studie der deutsch-französischen Arbeitsgruppe (ESPA-TUE) konnte belegen, dass ebenso die Bestrahlung in unkonventioneller Fraktionierung mit gleichzeitiger Chemotherapie beim Lungenkarzinom zu sehr guten Langzeitergebnissen führen kann [15]. In dieser Studie wurde ein neoadjuvantes Therapiekonzept, basierend auf hyperfraktioniert-akzelerierter Strahlentherapie mit 2 x täglich 1,5 Gy bis 45 Gy untersucht. Nach der Induktionschemotherapie mit Cisplatin/Paclitaxel und simultanen Radiochemotherapie in Hyperfraktionierung wurde ein Teil der Patienten einer Operation unterzogen und das andere Patientenkollektiv bekam eine weitere Radiochemotherapie im Sinne einer Dosisaufsättigung [15].

Insgesamt hatten die Patienten in der vorliegenden Analyse sehr gut auf die Therapie angesprochen. Bei den meisten Patienten wurde nach abgeschlossener primärer Radiochemotherapie eine partielle Remission (PR) der Erkrankung dokumentiert [sRCT + bsc vs. sRCT + CT mit 31/54 (57%) vs. 41/48 (85%)]. Bei 19 Patienten wurde eine Krankheitsstabilisierung (NC) erreicht [sRCT + CT 15/54 (37,7%) vs. 4/48 (8,3%) sRCT + bsc]. Nur bei einem Patienten kam es noch unter der Therapie zur Krankheitsprogression (PD).

#### **4.5 Diskussion des Endpunktes Gesamtüberleben**

In der eigenen Arbeit sollte im primären Endpunkt untersucht werden, ob eine konsolidierende Chemotherapie nach primär simultaner Radiochemotherapie im Vergleich zur alleinigen Supportivtherapie nach Radiochemotherapie für die Patienten einen Überlebensvorteil erbringen kann. Die Auswertung ergab, dass Patienten, die eine sRCT + CT erhielten, im Vergleich zu Patienten ohne Erhaltungchemotherapie eine statistisch signifikante Verlängerung der medianen Überlebenszeit um 8,4 Monate aufwiesen (21 Monate vs. 12,6 Monate;  $p=0,005$ ). Dieser Überlebensvorteil begründete sich auf eine signifikant bessere lokoregionäre Tumorkontrolle in der Gruppe mit sRCT + CT gegenüber der sRCT + bsc. Die mediane ereignisfreie Zeit, die definiert war als Zeit bis zum ersten Progress, bzw.

Rezidiv nach Ansprechen oder dem Auftreten der ersten Fernmetastase, betrug für Patienten mit sRCT + CT im Median 12,1 Monate im Vergleich zur Gruppe sRCT + bsc mit 6,5 Monaten (Log- Rank- Test  $p=0,007$ ).

Dieser hoch signifikante Überlebensvorteil der Patienten mit Konsolidierungstherapie stellte jedoch im Vergleich zu den Daten der Literatur eine Ausnahme dar und muss kritisch betrachtet werden. In allen zum Thema relevanten Studien wurde entweder kein Überlebensvorteil für den Konsolidierungsarm bewiesen oder der Unterschied im Überleben der beiden Vergleichsgruppen war nicht so gravierend, wie in der vorliegenden Arbeit [25, 29, 63]. Analysierte man die Ergebnisse für beide Therapiegruppen separat, so wurde deutlich, dass die Überlebensraten der sRCT + CT-Konsolidierungsgruppe im Bereich der publizierten Studien lagen [21, 25, 29]. Die Patienten mit alleiniger supportiver Therapie nach sRCT lebten im vorliegenden Patientenkollektiv jedoch im Median deutlich kürzer mit 12,6 Monaten, als Patienten in den entsprechenden Studien dieser Gruppe [25, 29]. Im Folgenden sollen diese Ergebnisse weiter eingeordnet werden.

Eine der wenigen Arbeiten, die die Wirksamkeit der Konsolidierungstherapie nach sRCT zeigte, war die prospektive Phase- II- Studie von Gandara und Chansky et al. [21]. Die in dieser Studie eingeschlossenen Patienten mit NSCLC im Stadium IIIB erhielten nach simultaner Radiochemotherapie bestehend aus Cisplatin und Etoposid eine Konsolidierungstherapie mit Docetaxel als *Switch Maintenance* [21]. Die Ergebnisse wurden mit der zuvor durchgeführten prospektiven Phase-II-Studie von Albain et al. (S9019 Studie) verglichen, wo eine simultanen RCT mit Cisplatin und Etoposid gegeben ohne Docetaxel wurde [1]. Da betrug das mediane Überleben 15 Monate (95% KI: 10-22 Monate) [43]. Die Konsolidierung mit Docetaxel brachte dabei mit einer medianen Überlebenszeit von 26 Monaten ein besonders gutes Ergebnis [21].

Diese viel versprechenden Ergebnisse konnten in der nachfolgenden Phase- III- Studie nicht bestätigt werden [25]. Bei allen in diese HOG- Studie eingeschlossenen Patienten lag ein histologisch nachgewiesenes, inoperables NSCLC im Stadium IIIA oder IIIB vor [25]. Die untersuchten 203 Patienten erhielten eine Radiotherapie simultan zur Chemotherapie mit Cisplatin und Etoposid. Anschließend wurden 147 Patienten, die keine Progression der Erkrankung nach der Initialtherapie aufwiesen, zu einer Konsolidierungstherapie bzw. reiner Supportivtherapie randomisiert. Erwartet wurde ein Überlebensvorteil für die Patienten der Konsolidierungsgruppe, der nicht belegt werden konnte, bei sehr guten

Langzeitergebnissen mit medianer Überlebenszeit von 21,2 Monaten im Konsolidierungs- und 23,2 Monaten im Observationsarm [25]. Die konsolidierende Chemotherapie mit Docetaxel hatte jedoch zur Erhöhung folgenschwerer Toxizität beigetragen. Insbesondere die febrile Neutropenie (10,9%) und die schwere postradiogene Pneumonitis (9,6% vs. 1,4%,  $p < 0,001$ ), mit darunter tödlichen Krankheitsverläufen (5,5%) waren in dem Konsolidierungsarm viel häufiger als in dem Best- supportiv- care- Arm. Aufgrund des erhöhten Morbiditätsrisikos bei fehlendem Überlebensvorteil hatten dann die Autoren der Studie von einer Konsolidierungstherapie mit Docetaxel abgeraten [25].

Im Jahr 2013 wurde eine Metaanalyse von Tsujino et al. zum Thema veröffentlicht [63]. Berücksichtigt wurden insgesamt 41 Studien, darunter 7 Phase- III- Studien, die sich mit dieser speziellen Thematik auseinandersetzten. Therapiert wurde sowohl mit Zweit- wie auch mit Drittgenerationszytostatika in verschiedenen Applikationsregimen. Die Analyse schloss 4 Therapiearme (247 Patienten) mit *Switch Maintenance*- Schemata und weitere 21 Therapiearme (1460 Patienten) im *Continous Maintenance*- Schemata ein. Eine statistisch unterschiedliche Signifikanz hinsichtlich der medianen Überlebenszeit mit 19 Monaten in den Konsolidierungsarmen und 17,9 Monaten in den Beobachtungsarmen war nicht nachweisbar (Hazard Ratio=0,94;  $p=0,40$ ) [63]. Des Weiteren konnten keine Subgruppen definiert werden, die von einer Konsolidierung bezüglich des Gesamtüberlebens profitieren würden. Das Toxizitätsprofil war in den beiden Therapiegruppen vergleichbar. Es wurde insbesondere kein Unterschied in der Häufigkeit des Auftretens von hämatologischen Nebenwirkungen, Pneumonitis oder Ösophagitis beobachtet [63].

Eine weitere Studie, deren Ergebnisse bereits in der o.g. Metaanalyse mit inkludiert waren und die sich mit dieser Thematik auseinandersetzte, war die deutschlandweit durchgeführte GILT- Studie [29]. Patienten der vorliegenden Auswertung wurden zum Teil innerhalb der Studie und zu einem größeren Teil in Anlehnung an das Studienprotokoll behandelt. Alle in die GILT- Studie eingeschlossenen Patienten erhielten eine Chemotherapie bestehend aus zwei 28-tägigen Zyklen mit Vinorelbin oral (Navelbine® Oral) (50 mg/ m<sup>2</sup>, Tag 1,8,15, wiederholt ab Tag 29) und Cisplatin (20 mg/m<sup>2</sup>, Tage 1-4, 29-32) intravenös gleichzeitig zur Radiotherapie mit einer Gesamtdosis von mindestens 66 Gy (2 Gy/Tag über 6,5 Wochen) [29]. Die Konsolidierungstherapie beinhaltete zwei Chemotherapiezyklen bestehend aus 80 mg/m<sup>2</sup> Cisplatin und 60 mg/m<sup>2</sup> bzw. 80 mg/m<sup>2</sup> Vinorelbin oral [7]. Die Randomisierung der Patienten in die Arme „best supportive care“ oder einer „Erhaltungstherapie“ erfolgte innerhalb von 4 bis 6 Wochen nach der abgeschlossenen Radiochemotherapie. Voraussetzung

war eine Tumorremission ( $>25\%$  nach RECIST) oder mindestens eine stabile Erkrankung zu diesem Zeitpunkt. Von insgesamt 279 Patienten, welche die simultane Radiochemotherapie erhielten, konnte bei 86% eine Krankheitskontrolle erreicht werden [29]. Patienten, die in den ersten 8 Wochen nach RCT eine Tumorprogression erlitten, wurden, im Gegensatz zum Gesamtpatientenkollektiv der vorliegenden Arbeit, aus der Studie ausgeschlossen. Durch das lange Zeitfenster zwischen simultaner Radiochemotherapie und Randomisierung wurden also prognostisch ungünstige Patienten von vorn herein aus der Studienpopulation ausgeschlossen. Randomisiert werden konnten 201 (72%) Patienten.

Als erstes Ergebnis der GILT- Studie lag vor, dass eine simultane Radiochemotherapie bis 66,6 Gy mit Cisplatin und oralem Vinorelbin eine sehr effektive Kombination für die Therapie inoperabler NSCLC im Stadium III darstellte. Die Gesamtansprechrate nach der Erstlinientherapie lag bei 60,7% und die frühe Krankheitskontrollrate bei insgesamt 86% [7]. Hervorzuheben wäre weiterhin die hohe Therapiecompliance mit 94% der Cisplatingaben und sogar 98% bei oralem Vinorelbin, welche Ausdruck einer guten Verträglichkeit der beiden Medikamente war. Als drittes jedoch hatten die zwei zusätzlichen Chemotherapiezyklen im Rahmen der Konsolidierung keine signifikante Verlängerung des Überlebens im Gesamtkollektiv erbringen können (sRCT + CT vs. sRCT + bsc mit 20,8 Monaten versus 18,5 Monaten;  $p=0,87$ ). Auf die zusätzliche Chemotherapie sprachen 36,8% der Patienten an. Im Best- supportive- care- Arm lag die Tumoransprechrate, die als verlängerter Effekt der sRCT gewertet werden muss, noch bei 29,2% ( $p=0,3$ ) [7]. Die Subgruppenanalyse zeigte, dass Patienten mit Plattenepithelkarzinomhistologie und im Stadium IIIB im progressionsfreien Überleben durch die Konsolidierungstherapie profitierten (Ansprechrate: Plattenepithelkarzinom vs. Adenokarzinom: 34,6% vs. 25,7%; IIIA vs. IIIB: 20% vs. 31,6%).

Im Vergleich zur GILT- Studie lag das mediane Überleben der Gruppe sRCT + CT im vorliegenden Kollektiv im selben Bereich (sRCT+CT 20,8 Monate vs. GILT- Studie 21 Monate). Das mediane Überleben in der Gruppe mit alleiniger Supportivtherapie war jedoch mit 12,6 Monaten deutlich schlechter als das Überleben in der GILT- Studie mit 18,5 Monate. Diese unterschiedlichen Überlebenszeiten könnten unter anderem durch die in der GILT- Studie durchgeführte Selektion der Patienten nach Abschluss der Radiochemotherapie begründet sein, da nach der simultanen RCT zunächst ein Restaging stattfand und erst bei Vorliegen einer sehr guten PR oder CR die Randomisierung in die zwei Gruppen erfolgte. Dadurch wurde verhindert, dass prognostisch sehr schlechte Patienten mit Frühprogression und demzufolge mit einer kürzeren Überlebenswahrscheinlichkeit in die Studie

eingeschlossen wurden. Zum anderen wurden Patienten in der vorliegenden Arbeit der bsc-Gruppe zugeteilt, die nach der sRCT einen reduzierten Allgemeinzustand aufwiesen und daher von vorn herein keine Fortsetzung der Chemotherapie mehr gegeben werden konnte oder gar die sRCT nicht vollständig beendeten. Dieses lässt vermuten, dass der Leistungszustand nach der beendeten Radiochemotherapie, obwohl in dieser Arbeit nicht explizit ausgewiesen, bei diesem Patientenkollektiv in der bsc-Gruppe deutlich schlechter war, als der der Gruppe mit Konsolidierungstherapie. Da es sich in der vorliegenden Arbeit auch um Patienten handelte, die nicht im Rahmen des Studienprotokolls behandelt wurden, war die Entscheidung über Verabreichung der Konsolidierungstherapie unter subjektiven Kriterien vom behandelten Arzt getroffen worden. Nachweisbar war der Trend, dass Patienten, die nach der simultanen Radiochemotherapie eine partielle oder komplette Tumorremission aufwiesen, häufiger eine Konsolidierung bekamen als Patienten mit einer stabilen oder gar progredienten Erkrankung. Die Verabreichung der Konsolidierungstherapie war somit abhängig von der Effektivität und Verträglichkeit der Ersttherapie.

Die GILT-Studie schloss ausschließlich Patienten ein, die eine Chemotherapie aus Cisplatin und oralem Vinorelbin erhielten. Im vorliegend ausgewerteten Patientengut war die Variabilität der angewandten Chemotherapeutika größer. Die Kombination von Cisplatin und Vinorelbin wurde nur bei 17,6% Patienten verabreicht, wobei neben der oralen Darreichungsform von Vinorelbin auch die intravenöse Gabe erfolgte. Das zumeist ausgewählte Therapieschema bestand aus Carboplatin und Vinorelbin, das insgesamt 46% der Patienten erhielten. Bei 12/102 Patienten erfolgte ausschließlich eine Monotherapie aus Vinorelbin oder Cisplatin, bzw. Carboplatin. Zehn dieser Patienten mit Monotherapie erhielten im Anschluss keine Konsolidierung und nur eine alleinige Supportivtherapie. Daraus wäre zu schlussfolgern, dass es sich dabei um Patienten im verminderten Leistungszustand handelte, die dann für eine volldosierte Chemotherapie nicht mehr geeignet waren. Bekannt ist, dass Cisplatin das wohl wirksamere Platinderivat als das Carboplatin ist [2]. Bei den Patienten der vorliegenden Analyse wurde häufig Carboplatin statt dem Cisplatin eingesetzt. Die beschriebene schlechtere Wirksamkeit konnte in der vorliegenden Analyse mit der Radiochemotherapie in Kombination mit Vinorelbin jedoch nicht bestätigt werden.

Die GILT-Studie versuchte auch Subgruppen zu definieren, die von einer Konsolidierungschemotherapie profitieren würden. Es wurde in der univariaten Analyse für die Konsolidierungstherapie der histologische Typ und das Tumorstadium als bedeutend herausgefunden. Patienten mit Plattenepithelkarzinomen sprachen bezüglich des

progressionsfreien Überlebens besser auf die zusätzlichen 2 Chemotherapiezyklen an, als die Erkrankten mit Adenokarzinomen (Plattenepithelkarzinom 34,6% vs. 25,7% Adenokarzinom). In der hier präsentierten Analyse konnte ein Überlebensvorteil sowohl für Adenokarzinome wie auch für die Plattenepithelhistologie gesehen werden, wobei nur im Falle der Plattenepithelkarzinome die statistische Signifikanz nachweisbar war (mediane Überlebenszeit plus 3,2 Monate: 12,6 Monate vs. 15,8 Monate,  $p=0,026$ ).

Die Analyse der eigenen Daten hinsichtlich der Überlebensraten hinsichtlich des Tumorstadiums ergab, dass Tumoren im Stadium UICC- IIIB etwas besser als UICC- IIIA- Stadien auf die Therapie ansprachen. In der GILT- Studie zum Vergleich zeigten 31,6% der Patienten im Stadium IIIB und nur 20% der Patienten im Stadium IIIA ein Ansprechen auf die Konsolidierung. In der hier vorgelegten Analyse konnte analog der GILT- Studie der positive Einfluss der Konsolidierungstherapie bei Patienten mit Tumoren im Stadium UICC-IIIB ebenfalls nachgewiesen werden, der sich in einer deutlichen Verlängerung der medianen Überlebenszeit äußerte (22,7 Monate im sRCT + CT-Arm vs. 10,3 Monate im sRCT + bsc-Arm).

Das Lokalrezidiv/ fehlende Remission nach zunächst vorliegendem Ansprechen war das häufigste tumorbedingte Ereignis in beiden Gruppen und war auch annähernd gleich verteilt (sRCT + bsc vs. sRCT + CT; 21/54 (39%) vs. 24/48 (50%),  $p= 0,26$ ). Für die lokoregionäre Kontrolle selbst war die Tumorhistologie einer der stärksten prädiktiven Faktoren. Prozentual lag der Anteil von Plattenepithelkarzinomen in der CT- Konsolidierungsgruppe über dem der bsc- Gruppe (sRCT+CT 67% vs. 55% in der sRCT+bsc-Gruppe). Vor allem Patienten mit Plattenepithelkarzinomen wiesen durch die CT- Konsolidierung scheinbar eine Verlängerung der rezidivfreien Zeit auf.

Ein weiterer sekundärer Endpunkt der vorgelegten Arbeit war die Analyse des progressionsfreien Überlebens. Die Verlängerung der progressionsfreien Zeit nach vollständiger oder guter partieller Remission durch die CT- Konsolidierungstherapie im Vergleich zur bsc- Gruppe war in der vorliegenden Arbeit statistisch signifikant (12,1 Monate vs. 6,5 Monate,  $p=0,007$ ). In der GILT- Studie wurde hinsichtlich dieses Endpunktes im Gegenteil kein signifikanter Unterschied zwischen den Therapiearmen gesehen (5,5 Monate versus 6,4 Monate,  $p=0,63$ ). Eine minimale Verlängerung der progressionsfreien Zeit durch die zusätzliche Chemotherapie wurde nur bei Patienten mit einer stabilen Erkrankung (NC) nach der simultanen RCT gesehen (Median: 6,4 Monate vs. 4,4 Monate) [7].



Interessanterweise waren die in dieser Arbeit erreichten Zeitintervalle für die Gruppe mit sRCT+CT deutlich länger als in der GILT- Studie. Es muss jedoch angenommen werden, dass das lange progressionsfreie Überleben in der vorliegenden Untersuchung durch eine erst spätere Erfassung der Krankheitsprogression vorgetäuscht werden könnte, da die bildgebenden Restaginguntersuchungen wohl nicht in der Regelmäßigkeit stattfanden, wie in einer klinischen Studie. Die Progression wurde sicherlich zunächst klinisch durch eine neue Symptomatik, die lokal im Thoraxbereich oder in anderen Organen auftrat, registriert.

Die Häufigkeit von Fernmetastasen wurde durch die Verabreichung einer CT-Konsolidierungstherapie in der eigenen Untersuchung ebenfalls nicht signifikant beeinflusst (sRCT + bsc 48% vs. 50% sRCT + CT - Arm). Die Fernmetastasen traten jedoch im Allgemeinen zeitlich etwas später bei den Patienten auf, die eine CT- Konsolidierungstherapie erhielten. Die mediane fernmetastasenfreie Zeit betrug in der Gruppe sRCT + bsc 16,1 Monate und in der Vergleichsgruppe sRCT + CT 21,9 Monate. Dieses Ergebnis war nicht signifikant verschieden ( $p=0,14$ ).

#### **4.6 Diskussion der Toxizität**

Zu den häufigsten Nebenwirkungen während der simultanen Radiochemotherapie gehören hämatologische Reaktionen. Schwerwiegende Neutropenien 3. und 4. Grades war ein sehr häufiges Problem und wurde in beiden Therapiegruppen bei circa einem Drittel der Patienten beschrieben. Allerdings erkrankten Patienten aus der Gruppe sRCT + bsc viel häufiger am neutropenischen Fieber als Patienten aus der sRCT + CT-Konsolidierungsgruppe [11/54 (20,4%) vs. 2/48 (4,2%);  $p=0,01$ ].

Ein Zeichen für eine deutliche, jedoch nicht signifikant höhere Toxizität bestand im Auftreten einer Panzytopenie. Diese akute Erkrankung aller drei hämatopoietischen Zellreihen wurde bei 12/54 (23%) Patienten unter alleiniger supportiver Behandlung und nur bei 6/48 (12%) Patienten mit Erhaltungstherapie beobachtet. In der sRCT + CT-Konsolidierungsgruppe war jedoch diese Reaktion bei 5 von 6 Patienten erst während der Erhaltungsphase aufgetreten. In der erhöhten akuten hämatotoxischen Reaktionen lag eine der häufigsten Gründe für die Unterbrechung oder Abbruch der Chemotherapie. Nur 39/102 (38%) Patienten konnten zeitgerecht eine volldosierte Chemotherapie erhalten. Diese niedrige Therapiecompliance der verabreichten Chemotherapeutika war am ehesten durch die hohe hämatologische Toxizitätsrate in Folge der Behandlung mit Carboplatin zu erklären.

Die Autoren der GILT- Studie beschreiben ein viel günstigeres Toxizitätsprofil in der CT-Konsolidierung. Insbesondere die hämatologischen Nebenwirkungen waren viel seltener als in der vorliegenden Arbeit. Die hochgradige Neutropenie wurde nur bei 11,7% Patienten aus dem CT- Konsolidierungsarm und lediglich bei 5,7 % der Erkrankten unter Supportivtherapie beschrieben. Das neutropenische Fieber war eine Rarität und wurde nur bei einem Prozent der Patienten aus dem Konsolidierungsarm und keinem der Erkrankten unter alleiniger Supportivtherapie gefunden. Die gute Verträglichkeit war laut der Autoren der günstigen Kombination aus oralem Vinorelbin und Cisplatin in der Erstlinientherapie zu verdanken [29]. Die erhöhte hämatologische Toxizität in der vorliegenden Arbeit kann sicherlich als Folge des eingesetzten Carboplatins gesehen werden. Dieses Platin ist weniger nephro- oder ototoxisch, jedoch verstärkt hämatotoxisch. Die in der GILT- Studie aufgeführte geringe Toxizität war im Vergleich mit anderen Studien ebenfalls eine Ausnahme. Die Arbeit von Hanna et al. zeigte vergleichbare erhöhte hämatologische Toxizitäten wie in der vorliegenden Arbeit. Eine Grad-3- 4-Neutropenie wurde bei 32% Patienten während der simultanen Radiochemotherapie und bei 24,7% Patienten während der Konsolidierungsphase beobachtet [25]. Ein neutropenisches Fieber hatten circa 10% aller Erkrankten erlitten. Noch schlechtere Ergebnisse bezüglich der Toxizität gab die Metaanalyse von Tsujino et al. an, wo die schwerwiegende Grad 3-4-Neutropenie bei 50,5% der Patienten in den best supportive care- Armen und bei 45,7% der Patienten in den CT- Konsolidierungsarmen dokumentiert wurden [63].

Von den nichthämatologischen Nebenwirkungen war die strahlenbedingte Pneumonitis eine der häufigsten Komplikationen auch in dieser Arbeit. Die Konsolidierungstherapie hatte jedoch nicht zur Erhöhung der pneumologischen Toxizität beigetragen. An einer Pneumonitis waren insgesamt 21 Patienten erkrankt, wobei die best supportive care- Gruppe fast zwei Mal so häufig wie die CT-Konsolidierungsgruppe betroffen war [14/54 (26,4%) versus 7/48 (14,3%),  $p=0,16$ ]. In der Literatur war diese toxische Lungenerkrankung insgesamt viel seltener beschrieben. In der GILT- Arbeit wurde eine hochgradige Pneumonitis nur bei einem Prozent der Patienten aus dem CT-Konsolidierungsarm und bei zwei Prozent der Patienten aus dem bsc- Arm beschrieben. In der SWOG 9504- Studie hatten 6/83 (7%) Patienten eine schwere Pneumonitis erlitten [21]. Hanna et al. vermuteten einen Zusammenhang zwischen CT-Konsolidierungstherapie mit Docetaxel und gehäuftem Auftreten von Neutropenie und Pneumonits [25]. In deren Studie trat bei 9,6% Patienten aus dem Docetaxel- Arm und 1,4% der Betroffenen aus dem Placebo- Arm eine hochgradige Pneumonitis auf [25]. Dabei war ein Patient aus dem Konsolidierungsarm an dieser Erkrankung verstorben.

Die hohe Anzahl der Pneumonitiden in dieser Arbeit resultierte möglicherweise aus der Tatsache, dass alle Schweregrade der Erkrankung mitberücksichtigt wurden, wobei eine Graduierung retrospektiv nicht erfolgen konnte. Die Diagnosestellung erfolgte anhand der dokumentierten diagnostischen Röntgen- oder CT- Thorax 6 – 8 Wochen nach sRCT. In welchem Maße die Patienten eine zusätzliche Symptomatik hatten, konnte nicht für alle Patienten aus den Akten ersehen werden. Zudem könnte der zum damaligen Zeitpunkt noch übliche Einbezug angrenzender elektiver Lymphabflußgebiete zu einem mit Strahlung erhöhten Lungenvolumen beigetragen haben, was zur Pneumonitis dann führte. Heutzutage werden nur noch der Tumor und die befallenen Lymphknoten mit einem Sicherheitssaum in das Bestrahlungsvolumen eingeschlossen. Sowohl in der eigenen Analyse, genau wie auch in der GILT- Studie, führte jedoch die Konsolidierungstherapie nicht zu einer Erhöhung der pulmonalen Komplikationen, wie es in der Studie von Hanna et al. der Fall war [25, 29]. Dies könnte die Vermutung bestätigen, dass die radiogene Pneumopathie zum einen sicherlich von der strikten Einhaltung der mittleren Lungendosis der Bestrahlung, jedoch auch im entscheidenden Maße von den verabreichten Chemotherapeutika mit abhing. Im eigenen Patientengut wurde gehäuft die Kombination Cispatin/ Carboplatin und Vinorelbin verwendet.

Anhand der erhobenen Daten ließ sich belegen, dass die Konsolidierungstherapie nicht zur Verstärkung relevanter hämatologischer und nichthämatologischer Toxizität führte. Anders als in den meisten Studien wurde in der vorliegenden Arbeit in der CT-Konsolidierungsgruppe ein günstigeres Toxizitätsprofil für die Konsolidierung als in der Gruppe unter alleiniger Supportivtherapie beschrieben [25, 29, 42]. Dieses Phänomen wird am ehesten durch den nicht- randomisierten Vergleich der beiden Gruppen zu erklären sein. Die Verträglichkeit der Ersttherapie war, neben dem Tumoransprechen, ausschlaggebend für die Auswahl der weiteren Therapieoptionen. Führt die definitive simultane Radiochemotherapie zu gehäuft, toxischen Reaktionen, entschied sich der weiterbehandelnde Arzt eher für ein abwartendes Verhalten und therapierte ausschließlich mit supportiven Maßnahmen. Bei Patienten, welche die Ersttherapie gut tolerierten, wurde die Entscheidung für eine Konsolidierung eher getroffen.

#### **4.7 Methodenkritik der eigenen Arbeit**

Die Auswahl der Patienten in der vorliegenden Arbeit erfolgte anhand der gemeldeten Daten an das Klinische Krebsregister Rostock. Im Anschluss wurden dann die Patientenakten der Patienten, die mit einer definitiven Radiochemotherapie in der Klinik für Strahlentherapie der Universitätsmedizin Rostock in den Jahren 2004-2008 behandelt wurden, im Archiv

herausgesucht und retrospektiv analysiert. Ein Charakteristikum einer retrospektiven Studie ist, dass viele Daten zum Zeitpunkt des Beginns der Auswertungsarbeit bereits in den Unterlagen vorliegen, jedoch eventuell für die Auswertung wichtige Parameter möglicherweise nicht oder nur unvollständig erfasst wurden. Diese Dokumentation kann nicht nachgeholt werden. Durch ein Fehlen von standardisierten Dokumentationsbögen waren lückenhafte Dokumentationen einzelner Daten somit unvermeidbar. Dies betraf vor allem die Variablen „Leistungszustand“ (10%) und „Rauchanamnese“ (6%), die bei der Interpretation der Ergebnisse beachtet werden muss. Die Dokumentation der Tumoreigenschaften wurde mit Ausnahme des Tumorgradings vollständig dokumentiert. Bei der Erfassung nichthämatologischer Reaktionen war festzustellen, dass die Graduierung der Schweregrade der Nebenwirkungen wie Ösophagitis oder Pneumonitis fehlte. Unabhängig von lückenhafter Dokumentation kann auch die interindividuelle Schwankung von subjektiv erhobenen Parametern wie zum Beispiel die Einschätzung des Karnofsky-Indexes durch verschiedene Ärzte zu Verzerrungen der Analyse beitragen. Insbesondere Angaben bezüglich des Allgemeinzustandes der Patienten und der Angabe der Nebenwirkungen anhand der CTC-basierten Gradeinteilung basierte vor allem auf subjektiven Erfahrungen der nachuntersuchenden Ärzte. Die Ausnahme bildeten die hämatologischen Nebenwirkungen, die durch regelmäßige Blutbildkontrollen dokumentiert wurden und die Computerausdrucke in jeder Krankenakte fast vollständig vorlagen. Jedoch auch im Falle der Häufigkeit der Blutbildanalysen muss angenommen werden, dass insgesamt etwas weniger und nur im Fall auffälliger Blutwerte die Kontrollen erfolgten, im Gegensatz zu einem prospektiv-randomisierten Studienprotokoll.

Im Gegensatz zu den prospektiven Phase-III-Studien fand keine Randomisierung der Patienten in die Therapiegruppen statt. Die Zuteilung zu den jeweiligen Behandlungskonzepten war somit vom Ansprechen auf die Ersttherapie, vom Allgemeinzustand des Patienten und der Behandlungsverträglichkeit abhängig. Es wurde ein Trend beobachtet, dass Patienten mit einer Tumorremission nach Radiochemotherapie eher eine CT-Konsolidierungstherapie erhielten, als Patienten mit *No change*- Situation nach der simultanen Radiochemotherapie. Zudem waren diese Patienten in einem besseren Karnofsky-Status. Ebenso war das Toxizitätsprofil der sRCT für die Auswahl weiterer Therapieoptionen entscheidend. Die Erhaltungstherapie erhielten an erster Stelle die Patienten, bei denen auch eine gute Verträglichkeit der simultanen Radiochemotherapie beobachtet wurde. Es kann die Aussage getroffen werden, dass für die Konsolidierungstherapie insbesondere die Patienten im guten Allgemeinzustand, mit einem milden Krankheitsverlauf und weniger

toxischen Komplikationen selektioniert wurden.

Ein weiteres Problem der vorliegenden Analyse war das Fehlen von strikt definierten Ein- und Ausschlusskriterien. Um die Patientenanzahl nicht weiter zu verkleinern, wurden alle Patienten im UICC- Stadium IIIA und IIIB eingeschlossen, die im Auswertungszeitraum 2004 – 2008 behandelt wurden. Es wurden lediglich Patienten mit einer synchronen M1- Situation oder fehlender Therapiedokumentation definitiv ausgeschlossen. Es wurden jedoch wenige primär operierte Patienten im UICC-IIIa mit ausgewertet. Daraus resultierten die unterschiedlichen Therapiekonzepte, welche neben der alleinigen simultanen Radiochemotherapie auch zum Teil wenige Patienten mit adjuvanter bzw. neoadjuvanter Chemotherapie einschlossen.

Zu beachten wäre weiter, dass durch fehlende, verbindliche Anforderungen es zu sehr individuellen Anpassungen der simultanen Radiochemotherapie in Bezug auf Dosisänderung der Bestrahlung und Chemotherapie sowie zum Aufschub oder gar Ausfall von Fraktionen bzw. Chemotherapiezyklen kam. Nicht zuletzt lag es im Ermessen des behandelnden Hämatonkologen oder Pulmologen, wie viele Chemotherapiezyklen in der Konsolidierung verabreicht wurden.

Bei der Beurteilung des wichtigsten klinischen Parameters in Studien der Überlebenszeit muss ferner beachtet werden, dass die Behandlung sich nicht nur auf die Ersttherapie und CT-Konsolidierung beschränkte, sondern auch eine Zweit- und Drittlinientherapie bei Patienten mit Progress, Rezidiv oder Fernmetastasen durchgeführt wurde. Somit war die angegebene Überlebenszeit nicht ausschließlich von der Radiochemotherapie mit und ohne CT-Konsolidierung oder bsc abhängig. Ein weiterer wichtiger sekundärer Endpunkt, wie die Lebensqualität wurde ebenfalls nicht erhoben. Somit konnte eine mögliche negative Folge einer fortgesetzten Chemotherapie im Vergleich zu einer Therapiepause im Erleben der Patienten nicht weiter beurteilt werden.

#### **4.8 Schlussfolgerungen**

Die vorliegende, retrospektive Auswertung sollte die erreichten Therapieergebnisse für Patienten mit lokal- fortgeschrittenem Lungenkarzinom in den UICC- Stadien IIIA/B an der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie der Universitätsmedizin Rostock in einem begrenzten Zeitumfang analysieren. Der Vergleich eigener Daten mit denen aus randomisierter Studien ist immer eingeschränkt, insbesondere wenn sehr heterogene

Therapieregime angewandt werden [19, 25, 29]. Bisher konnten die meisten Studien zum Thema konsolidierende Chemotherapie nach erfolgter simultaner Radiochemotherapie bei lokal fortgeschrittenen Lungenkarzinomen der UICC- Stadien IIIA und B keinen positiven Einfluss auf das Gesamtüberleben zeigen [25, 29, 63]. Einige Studiengruppen zogen sogar eine negative Gesamtbilanz dieses Therapieverfahrens, da es nicht nur zu keiner Verbesserung des Gesamtüberlebens kam, sondern sogar eine Akkumulation von zusätzlichen Toxizitäten der Chemotherapie beobachtet wurde [25]. Die vorliegende Arbeit konnte zeigen, dass eine Konsolidierungschemotherapie mit den platinhaltigen Medikamenten Cisplatin oder Carboplatin in Verbindung mit Vinorelbin eingesetzt werden kann, ohne die schweren, therapiebedingten Nebenwirkungen wie die Pneumonitis signifikant zu erhöhen. Allerdings lag das Gesamtüberleben in dieser Gruppe im ähnlichen Bereich, wie in den randomisierten Studien zum Thema. Anhand der eigenen Analyse kann ebenfalls kein klares Kollektiv von Patienten kristallisiert werden, das besonders von einer Erhaltungschemotherapie mit Cis- oder Carboplatin plus Vinorelbin nach Radiochemotherapie profitieren würde. Tendenziell im eigenen Patientenkollektiv, so wie ebenfalls in der GILT- Studie könnten möglicherweise Patienten mit plattenepithelialer Histologie und Patienten im Erkrankungsstadium UICC-IIIB von einer Konsolidierung mit platinhaltigen Substanzen mit Sicht auf ein etwas verlängertes progressionsfreies Überleben profitieren.

Einige Autoren weisen darauf hin, dass das Ansprechen auf die simultane Radiochemotherapie bei der Entscheidung über Art der Konsolidierungschemotherapie mit berücksichtigt werden soll [56, 63]. Eine genaue Unterscheidung zwischen Krankheitsstabilisierung sowie partieller und kompletter Remission kann dabei behilflich sein. Die Patienten, die gut auf eine Therapie ansprechen und diese auch gut tolerieren, profitieren scheinbar eher von einer *Continuous-Maintenance*- Therapie als die Patienten, bei denen nur eine stabile Tumorkontrolle erreicht wurde [63]. Bei Patienten mit einer stabilen Erkrankung könnte dann wiederum eine *Switched-Maintenance*-Therapie bevorzugt werden, um hier vorliegenden Resistenzen gegenüber der Erstlinientherapie umzugehen [56]. In der vorliegenden Arbeit wurde die Tendenz beobachtet, dass die Konsolidierungschemotherapie meistens bei Patienten mit einer durch die sRCT induzierten guten Tumorremission verabreicht wurde. Wurde nur eine Krankheitsstabilisierung oder gar eine Progression beobachtet, beschränkte man sich in den meisten Fällen zunächst auf die supportiven Maßnahmen.

Basierend auf den bisher veröffentlichten Studien kann der Stellenwert einer konsolidierenden Chemotherapie noch nicht eindeutig beurteilt werden. Aufgrund der großen Heterogenität der Daten kann ein einheitliches Therapiekonzept für alle Patienten mit NSCLC im Stadium III sicherlich nicht erarbeitet werden. Bezüglich der Konsolidierungstherapie besteht noch großer Forschungsbedarf, da die dafür geeigneten Chemotherapeutika präzisiert werden müssen und Patienten, die dann von dieser Therapieform profitieren würden, selektioniert werden müssen.

Die konsolidierende Chemotherapie ist in Anbetracht der schnellen Metastasierung der fortgeschrittenen NSCLC sicherlich eine effektive Methode zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens. Zu bedenken ist jedoch, dass jede zusätzliche Chemotherapie zu Erhöhung der Toxizitätsrate und zu weiterer Beeinträchtigung der Lebensqualität beitragen kann. Die Ergebnisse dieser retrospektiven Arbeit zeigen, dass in der Praxis die Entscheidung über Fortführung der Chemotherapie vom Allgemeinzustand des Patienten, dem Tumorsprechen und der bisherigen Toxizitätsrate basierte. Die Konsolidierungstherapie mit cisplatinhaltiger Zweifachkombination bringt bei ausgewählten Patienten mit Nicht-Adenokarzinom- Histologie wohl die besten Ergebnisse ohne eine signifikante Verschlechterung der Toxizitäten.

Dass vor allem die fiten Patienten mit wenig Tumorlast eine Verlängerung des progressionsfreien Intervalls aufwiesen, stützt die tumorbiologische Hypothese, dass eine sehr tiefe Absenkung der Tumorzelllast nach der Radiochemotherapie sich dann auch in ein etwas verlängertes Gesamtüberleben umsetzt. Diese so genannte „Tiefe der Response“ wurde jüngst bei der Therapie von Kolorektalkarzinomen von Heinemann et al. postuliert [26]. Festgestellt werden muss jedoch, dass die Medikamente Cisplatin/ Carboplatin und Vinorelbin nur in ganz wenigen Ausnahmefällen eine erneute Progression wieder verhindern konnten. Nur circa 10% aller Patienten wiesen ein Langzeitüberleben auf. Damit ist leider auch diese Kombination nur eine Therapie in der Palliation und ist nicht in der Lage ein Fortschreiten der Erkrankung zu verhindern. Insbesondere muss die hohe Zahl an Fernmetastasen von 50% genannt werden, die nicht von dieser Medikamentenkombination verhindert werden konnte. Es müssen zukünftig für das lokal fortgeschrittene Lungenkarzinom andere Chemotherapeutika entwickelt werden, die das lokale Ansprechen auf die Radiotherapie besser unterstützen und vor allem eine bessere Wirkung auf Mikrometastasen aufweisen.

Möglicherweise müssen andere Wege, als die der klassischen Chemotherapiekombination in dieser Situation eingeschlagen werden. Eine große Chance kann die feste Integrierung der

Targeted- Therapie in das Behandlungskonzept, vor allem für Adenokarzinompatienten mit aktivierter Signalwegsmutation darstellen. Für Patienten ohne diese Mutationen könnte der Einsatz von Pemetrexed eine gute Alternative darstellen. Dies sollte zukünftig in Studien weiter untersucht werden.

#### 4.9 Ausblick

In den letzten Jahrzehnten wurden nur wenige Fortschritte in der multimodalen Therapie der nicht-kleinzelligen Lungenkarzinome erzielt. Die weiterhin enttäuschenden Langzeitergebnisse für Patienten mit lokal- fortgeschrittenen UICC-Stadien lassen den Schluss zu, dass mit den herkömmlichen Therapieoptionen ein Plateau in der Effektivität der Behandlung für dieses Erkrankungsstadium erreicht wurde. Auch die Patienten, die primär mit einem kurativen Ansatz therapiert wurden, erlitten in kurzer Zeit nach Abschluss der Behandlung eine Progression der Erkrankung und verstarben zumeist auch an der Fernmetastasierung. Um das Gesamt- und das progressionsfreie Überleben dieser Patienten zukünftig zu verbessern, müssen neue Behandlungsstrategien entwickelt werden und zum Beispiel auch das bisherige Radiochemotherapieregime weiter optimiert werden.

Neben der Konsolidierungstherapie haben sich in den letzten Jahren glücklicherweise im Bereich der Radio- und der Pharmakotherapie neue Wege eröffnet, die Gegenstand der aktuellen Forschung sind. Die therapeutischen Optionen bestehen unter anderem in der Anwendung der molekularen Targeted Therapie, fester Integrierung des PET-CT in die Diagnostik und Bestrahlungsplanung als Ausgangspunkt für eine weitere Dosisescalation oder in der aktiven und passiven Immunotherapie, welche sicherlich zu diesem Zeitpunkt noch am Anfang ihrer Entwicklung steht.

Ein weiteres Forschungsgebiet in der Radiotherapie ist die Modifizierung der Strahlengesamtdosis und der Einsatz von anderen Strahlenqualitäten. Die Protonentherapie könnte zukünftig auch bei der Therapie von Lungenkarzinomen eine Rolle spielen. Durch die physikalischen Eigenschaften der Protonen kann ein höherer Gradient zwischen dem Zielvolumen und den umgebenden Risikoorganen und demzufolge eine noch gezieltere Energieabgabe erreicht werden [50]. Zu bedenken sind jedoch die hohen Aufbau- und Betriebskosten von Protonentherapiezentren, was die feste Integrierung der Protonentherapie in die bisherig angewandten Therapiekonzepte sicherlich verzögern kann.



## 5 Zusammenfassung

Das Lungenkarzinom gehört weltweit zu den häufigsten zum Tode führenden Tumorerkrankungen [9]. Etwa 80% aller Lungentumoren sind die nicht-kleinzelligen Lungenkarzinome (NSCLC), davon weisen circa 35% Patienten bei der Diagnosestellung einen lokal fortgeschrittenen Tumor im Stadium III auf [30, 63]. Die simultane Radiochemotherapie gilt derzeit als Standard für die Behandlung inoperabler NSCLC im Stadium IIIB. Trotz primär kurativ intendierter Therapieansätze tritt oft eine frühe systemische Metastasierung auf, die in der Regel die Inkurabilität der Situation anzeigt. Daher wird seit einigen Jahren intensiv versucht, durch eine frühe konsolidierende Chemotherapie die Krankheitskontrolle zu verbessern und dadurch die Überlebenszeit diesen Patienten zu verlängern.

Ziel dieser retrospektiven Arbeit war die Auswertung der Therapieergebnisse bei Patienten mit lokoregional fortgeschrittenen, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen (NSCLC) im Stadium IIIA und IIIB im Patientengut der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie der Universitätsmedizin Rostock. Alle Patienten erhielten eine simultane Radiochemotherapie in kurativer Intention. Die Bestrahlung erfolgte in konventioneller Fraktionierung mit Einzeldosen zwischen 1,8 und 2 Gy. Die mittlere Gesamtdosis lag bei 60 Gy. Es wurde kein einheitliches Chemotherapieprotokoll definiert, wobei die Kombination aus Carboplatin und Vinorelbin (46%) bevorzugt wurde. Anschließend erhielt ein Teil der Erkrankten eine konsolidierende Chemotherapie, welche bei 69% Patienten mit Substanzen der Erstlinientherapie und bei 31% Patienten mit anderen Chemotherapeutika als zur Radiochemotherapie erfolgten. Das andere Patientenkollektiv erhielt keine konsolidierende systemische Chemotherapie und wurde zunächst ausschließlich mit Supportivmaßnahmen geführt.

Anhand der Daten des Klinischen Krebsregisters Rostock wurde bei 111 Patienten vom Januar 2004 bis Dezember 2008 die Diagnose eines nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms im Stadium IIIA und IIIB gestellt. Nach abschließender Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien wurden 102 Patienten, die eine Radiochemotherapie in der Klinik und Poliklinik für Strahlenmedizin der Universitätsmedizin Rostock erhielten, in die Analyse einbezogen. Achtundvierzig/102 (47%) Patienten erhielten anschließend eine Konsolidierungschemotherapie und 54/102 (53%) Patienten wurden nach den Vorgaben der S3-Leitlinie für Lungenkarzinom nachgesorgt.

Die beiden Therapiegruppen waren bezüglich der Patienten- und Tumoreigenschaften

weitgehend ausgeglichen. Ein Überlebensvorteil für Patienten, die nach der sRCT eine Konsolidierungstherapie erhielten im Vergleich zu keiner, konnte durch die Verlängerung der medianen Überlebenszeit um 8,4 Monate belegt werden (12,6 vs. 21 Monate im Konsolidierungsarm,  $p=0,005$ ). Die 3-Jahres-Überlebensrate betrug bei Patienten mit alleiniger Supportivtherapie 14,8% im Vergleich zu 26,4% bei Patienten mit CT-Konsolidierungstherapie. Ebenso das progressionsfreie Überleben war in der Gruppe mit CT-Konsolidierungstherapie länger (Median: 12,1 Monate vs. 6,5 Monate;  $p=0,007$ ). Die Ergebnisse selber müssen im Vergleich mit den vorliegenden Studien und Metaanalysen kritisch eingeordnet werden. Das Gesamtüberleben für die Konsolidierungsgruppe lag mit 21 Monaten vergleichbar mit dem der randomisierten Studien zum Thema, wobei das Überleben der best supportive care- Gruppe deutlich unter den Ergebnissen aus den Studien lag. Dies ist eindeutig durch das nicht-randomisierte Setting im eigenen Patientengut im Vergleich zu den randomisierten Studien zu erklären. Patienten mit einer frühen Progression und schlechter Verträglichkeit der sRCT wurden in den randomisierten Studien ausgeschlossen. Diese Patienten wurden in der vorliegenden Untersuchung häufig keiner onkologischen Therapie mehr unterzogen und wurden im bsc-Arm geführt. Damit lag hier eine Selektion einer per se prognostisch ungünstigeren Gruppe vor. Neben der CT-Konsolidierungstherapie war der Leistungszustand vor Beginn der Konsolidierungstherapie ein relevanter prognostischer Faktor für das Gesamtüberleben. Die durchgeführte Subgruppenanalyse im eigenen Patientengut konnte tendenziell belegen, dass möglicherweise Patienten mit Plattenepithelkarzinomen und Tumoren im UICC- Stadium IIIB doch von einer CT-Konsolidierungstherapie mit Cis- oder Carboplatin und Vinorelbin profitierten, was sich mit einer geringen, aber signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit äußerte (Histologie: 12,6 vs. 15,8 Monate,  $p=0,026$ , Tumorstadium: 10,3 vs. 22,7 Monate,  $p=0,001$ ).

Zu den häufigsten Nebenwirkungen gehörten die hämatologischen Veränderungen einer Neutropenie und Anämie. Die Neutropenien 3. und 4. Grades lag bei 20/48 (37%) Patienten unter alleiniger Supportivtherapie und bei 17/48 (35,4%) Patienten unter CT-Konsolidierungstherapie. Das neutropenische Fieber war in der bsc- Gruppe etwas häufiger. Die CT-Konsolidierungstherapie führte ebenfalls nicht zur Erhöhung radiogener Toxizität. Die strahlenbedingte Ösophagitis trat bei 26/54 (48,1%) der Patienten unter alleiniger Supportivtherapie und bei 29/48 (60,4%) der Patienten mit anschließender CT Konsolidierungstherapie ( $p=0,21$ ) auf. Eine Pneumonitis wurde häufiger demnach sogar in der bsc- Gruppe beobachtet (26,4% vs. 14,3%), was für einen zusätzlichen Einfluss eines reduzierten KI bei der Auslösung der Pneumotoxizität sprechen könnte.

In Anbetracht dieser Ergebnisse scheint möglicherweise die Verabreichung einer konsolidierenden Chemotherapie bei ausgewählten Patienten doch sinnvoll zu sein. Weitere Studien bei Patienten mit Tumoren im UICC- Stadium III, die genau definierte Chemoradiotherapieprotokolle mit und ohne Konsolidierung bei ausgewählten Patienten mit adeno- oder plattenepithelialen Tumorhistologien untersuchen, sind zukünftig noch notwendig.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Albain KS, Crowley JJ, Turrisi AT 3rd, Gandara DR, Farrar WB, Clark JI, Beasley KR, Livingston RB: Concurrent cisplatin, etoposide and chest radiotherapy in pathologic stage IIIB non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group phase II study, SWOG 9019. *J Clin Oncol.* (2002); 20(16): 3454-3460
2. Ardizzoni A, Boni L, Tiseo M, Fosella FV, Schiller JH, Paesmans M, Radosavljevic D, Paccagnella A, Zatloukal P, Mazzanti P, Bisset D, Rosell R: Cisplatin- versus carboplatin-based chemotherapy in first-line regimes for advanced non-small-cell lung cancer: an individual patient data meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* (2007); 99(11): 847-857
3. Auperin A, Le Pechoux C, Rolland E, Curran WJ, Furuse K, Fournel P, Belderbos J, Clamon G, Ulutin HC, Paulus R, Yamanaka T, Bozonnat MC, Uitterhoeve A, Wang X, Stewart L, Arriagada R, Burdett S, Pignon JP : Meta-Analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* (2010); 28: 2181-90
4. Baumann M, Herrmann T, Koch R, Matthiessen W, Appold S, Wahlers B, Kepka L, Marschke G, Feltl D, Fietkau R, Budach V, Dunst J, Dziadziuszko R, Krause M, Zips D; CHARTWEL-Bronchus studygroup: Final results of the randomized phase III CHARTWEL-trial (ARO 97-1) comparing hyperfractionated-accelerated versus conventionally fractionated radiotherapy in non-small cell lung cancer (NSCLC). *Radiother Oncol.* (2011); 100(1): 76-85
5. Becker H, Hohenberger W, Junginger Th: *Chirurgische Onkologie*: Georg Thieme Verlag; Stuttgart, New York: 2002
6. Berger D.P, Engelhardt R, Mentelmann R: *Das Rote Buch. Hämatologie und Internistische Onkologie*. Ecomed Medizin; Heidelberg, München: 53-59
7. Berndt I: *Jetzt GILT's. Kurative Therapieansätze für NSCLC-Patienten im Stadium III- ein Jahr nach ASCO*. Blickpunkt Medizin. Georg Thieme Verlag; Stuttgart: 2013

8. Boffetta P: Human cancer from environmental pollutants: the epidemiological evidence. *Mutat Res* (2006); 608: 157-162
9. Braun J, Dalhoff K, Reck M: Bronchialkarzinom aktuell [zitiert am 01.08.2014]. URL: <http://www.bronchialkarzinom-aktuell.de/index.php?id=58>
10. Bühring P: Geschlechtsspezifische Aspekte des Rauchens. Höheres Lungenkrebsrisiko für Frauen. *Dtsch Arztebl* (2008); 105(47): 2129
11. Capelozzi VL: Role of immunohistochemistry in the diagnosis of lung cancer. *J Bras Pneumol.* (2009); 35(4): 375-382
12. Collins LG, Haines C, Perkel R, Enck RE: Lung Cancer: Diagnosis and Management. *American Family Physician* (2007); 75(1): 56-63
13. Debus J: Thoraxorgane. In: Wannemacher M, Debus J., Wenz F (Hrsg): Strahlentherapie. Springer Verlag: Berlin, Heidelberg: 2006
14. Douillard JY, Rosell R, Delena M, Carpagnano F, Ramlau R, Gonzáles-Larriba JL, Grodzki T, Pereira JR, Le Groumellec A, Lorusso V, Clary C, Torres AJ, Dahabreh J, Souquet PJ, Astudillo J, Fournel P, Artal-Cortes A, Jassem J, Koubkova L, His P, Riggi M, Hurteloup P: Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIA non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* (2006); 7(9): 719-27
15. Eberhardt WEE, Gauler T, Pöttgen C, Friedel G, Veit S, Heinrich V, Welter S, Spengler W, Kimmich M, Fischer B, Schmidberger H, Gkika E, Cordes S, Hepp R, Luetke-Brintrup D, Lehmann N, Schuler MH, Jöckel K-H, Stamatis G, Stuschke M, ESPATUE/AIO/ARO Clinical Trials Group. Phase III study of surgery (S) versus definitive concurrent chemoradiotherapy boost in patients with operable stage IIIA(N2)/selected IIb non-small cell lung cancer (NSCLC) following induction chemotherapy and concurrent CRTx (ESPAUE). *J Clin Oncol* (2014); 32:5s(suppl; abstr 7510)

16. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J: New response evaluation criteria in solid tumours, reviser RECIST guideline. *Eur J Cancer* (2009); 45(2): 228-247
17. Fournel P, Robinet G, Thomas P, Souquet PJ, Léna H, Vergnenégre A, Delhoume JY, Le Treut J, Silvani JA, Dansin E, Bozonnat MC, Daurés JP, Mornex F, Pérol M; Groupe Lyon-Saint-Etienne d'Oncologie Thoracique-Groupe Français de Pneumo-Cancérologie: Randomized phase III trial of sequential chemoradiotherapy compared with concurrent chemoradiotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer: Groupe Lyon-Saint-Etienne d'Oncologie Thoracique-Groupe Français de Pneumo-Cancérologie NPC 95-01 Study. *J Clin Oncol.* (2005); 23(25): 5910-5917
18. Fromm MF, Gramatzki M: Pharmakotherapie von Tumoren. In: Lemmer B, Brunne K: Pharmakotherapie. Klinische Pharmakologie. Springer Verlag: Heidelberg; 2007: 155-166
19. Fukuoka M, Wu YL, Thongprasert S, Sunpaweravong P, Leong SS, Sriuranpong V, Chao TY, Nakagawa K, Chu DT, Saijo N, Duffield EL, Rukazenzov Y, Speake G, Jiang H, Armour AA, To KF, Yang JC, Mok TS. Biomarker analyses and final overall survival results from a phase III, randomized, open-label, first-line study of gefinitib versus carboplatin-paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell-lung cancer in Asia (IPASS). *J Clin Oncol* (2011); 29(21): 2866-2874
20. Furuse K, Fukuoka M, Kawahara M, Nishikawa H, Takada Y, Kudoh S, Katagami N, Ariyoshi Y: Phase III study of concurrent versus sequential radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine and cisplatin in unresectable stage III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* (1999); 17(9): 2692-2699
21. Gandara D, Chansky J, Albain K, Gaspar LE, Lara PN Jr, Kelly K, Crowley J, Livingston R: Long term survival with Concurrent Chemoradiation Therapy Followed by Consolidation Docetaxel in Stage IIIB Non-Small-Cell Lung Cancer: A phase II Southwest Oncology Group Study (S9504). *Clin Lung Cancer* (2006); 8(2): 116-121

22. Garfinkel L, Stellman SD: Smoking and lung cancer in women: Findings in a prospective study. *Cancer Res* (1988); 48(23): 6951-6955
23. Goeckenjan G, Sitter H, Thomas M, Branscheid D, Flentje M, Griesinger F, Niederle N, Stuschke M, Blum T: Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. Interdisziplinäre S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Krebsgesellschaft. *Pneumologie* (2010); 64 (Suppl 2): e1-e164
24. Griesinger F: Systemtherapie bei molekularen Subgruppen des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms. *Trillium Krebsmedizin* (2014); 23 (1): 30
25. Hanna N, Neubauer M, Yiannoutsos C, McGarry R, Arseneau J, Ansari R, Reynolds C, Govindan R, Melnyk A, Fisher W, Richards D, Bruetman D, Anderson T, Chowhan N, Nattam S, Mantravadi P, Johnson C, Breen T, White A, Einhorn L; Hoosier Oncology Group; US Oncology. Phase III Study of Cisplatin, Etoposide and Concurrent Chest Radiation With or Without Consolidation Docetaxel in Patients With Inoperable Stage III Non-Small-Cell-Lung Cancer. *J Clin Oncol* (2008); 26(35): 5755-5760
26. Heinemann V, Von Weikersthal, Decker T, Kiani A, Vehling-Kaiser U, Al-Batran SE, Heintges T, Lerchenmüller C, Kahl C, Seipelt G, Kullmann F, Stauch M, Scheithauer W, Hielscher J, Scholz M, Müller S, Link H, Niederle N, Rost A, Höffkes HG, Moehler M, Lindig RU, Modest DP, Rossius L, Kirchner T, Jung A, Stintzing S: FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* (2014); 15(10): 1065-1075
27. Huber RM: Thorakale Neoplasien. In: Matthys H, Seeger W (Hrsg). *Klinische Pneumologie*“. Heidelberg: Springer; 2008: 530-548
28. Huber RM: Tumoren der Lunge und des Mediastinums. *Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge*“. W. Zuckschwerdt Verlag: München; 2011
29. Huber RM, Engel-Riedel W, Kollmeier J, Andreas S, Staar S, Klautke G, Fietkau R, Vaissiere N, Osowski S, Flentje M: GILT Study: Oral vinorelbine and cisplatin with

- concomitant radiotherapy (RT) followed by either consolidation with NVBo plus P plus best supportive care (BSC) or BSC alone in stage III non-small cell lung cancer: Final results of a phase III study. *J Clin Oncol* (2012); (suppl 15; abstr 7001)
30. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D: Global cancer statistics. *CA Cancer. J Clin Oncol* 2011; 61(2): 69-90
31. Johnson MJ, Bland JM, Davidson PM, Newton PJ3, Oxberry SG4, Abernethy AP5, Currow DC6: The Relationship Between Two Performance Scales: New York Heart Association Classification and Karnofsky Performance Status Scale. *J Pain Symptom Manage* (2014); 47(3): 652-658
32. Kaatsch P, Spix C, Hentschel S, Katalinic A, Luttmann S, Stegmaier Ch: Krebs in Deutschland 2009/2010. 9. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Robert Koch Institut: Berlin; 2013
33. Kahraman D, Scheffler M, Schmidt M, Neumaier B, Rostamzadeh B, Wolf J, Dietlein M, Drzezga A, Kobel C. PET-CT Diagnostik beim Bronchialkarzinom. Benigne und maligne Lungenerkrankungen. *Der Nuklearmediziner* (2014); 37(3): 168-174
34. Karnofsky DA, Burchenal JH. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. In: MacLeod CM (ed.): *Evaluation of chemotherapeutic agents*. New York: Columbia University Press (1949); 191–205
35. Kaskowitz L, Graham MV, Emami B, Halverson KJ, Rush C: Radiation therapy alone for stage I non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* (1993); 27(3): 517-523
36. Kauczor H, Drings P, Ley S: Bronchialkarzinom. In: Layer G, Kaick G, Delorme S: *Radiologische Diagnostik in der Onkologie*, Band 1. Springer Verlag: Berlin, Heidelberg; 2006: 67-111
37. National Cancer Institute: General Information about Non-Small Cell-Lung Cancer (NSCLC) [zitiert am 21.02.2014]. URL: <http://www.cancer.gov/types/lung/hp/non-small-cell-lung-treatment-pdq>



38. Mirsadraee S, Oswal D, Alizadeh Y, Caulo A, van Beek E Jr: The 7th lung cancer TNM classification and staging system: Review of the changes and implications. *World J Radiol.* (2012); 4(4): 128–134
39. Mountain CF: Revision in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest* (1997); 111(6): 1710-1717
40. Müller RP, Seegenschmiedt MH, Höffken K, Junginger T, Sauer H: Common Toxicity Criteria (CTC) Dokumentation von Nebenwirkungen in der Onkologie Dtsch Arztebl (1999); 96(8): A-489 / B-433 / C-397
41. Parrots S, Godfrey C, Raw M, West R, McNeill A: Guidance for commissioners on the cost effectiveness of smoking cessation interventions. Health educational authority. *Thorax* 1998; 53 (Suppl 5 PT 2): 1-38
42. Paz-Ares LG, de Marinis F, Dediu M, Thomas M, Pujol JL, Bidoli P, Molinier O, Sahoo TP, Laack E, Reck M, Corral J, Melemed S, John W, Chouaki N, Zimmermann AH, Visseren-Grul C, Gridelli C. PARAMOUNT: Final overall survival results of the phase III study of maintenance pemetrexed versus placebo immediately after induction treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* (2013); 31(23): 2895-2902
43. PORT Meta-analysis Trialists Group: Postoperative radiotherapy in non-small cell lung cancer: Systemic review and meta-analysis of individual patient data from 9 randomized controlled trials. *Lancet* (1998); 352 (9124): 257-263
44. Pritchard RS, Anthony SP: Chemotherapy plus radiotherapy compared with radiotherapy alone in the treatment of locally advanced, unresectable, non-small-cell lung cancer: A meta-analysis. *Ann Intern Med* (1996); 125(9): 723-729
45. Ramalingam S. Belani CP. Systemic chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer: recent advances und future directions. *Onkologist* (2008); 13 (suppl 1): 5-13

46. Reinmuth N., Heigener D., Reck M. Behandlung des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms. Schwerpunkt: Was ist gesichert in der Therapie? Internist (2011); 52(12): 1414-1421
47. Robinson LA, Ruckdeschel JC, Wagner H Jr, Stevens CW; American College of Chest Physicians. Treatment of non-small cell lung cancer-stage IIIA: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2<sup>nd</sup> edition). Chest (2007); 132 (3 Suppl): 243S-265S
48. Roth JA, Fossella F, Komaki R, Ryan MB, Putnam JB Jr, Lee JS, Dhingra H, De Caro L, Chasen M, McGavran M: A Randomized Trial Comparing Perioperative Chemotherapy and Surgery with Surgery Alone in Resectable Stage IIIA Non-Small-Cell Lung Cancer. J Natl Cancer Inst. (1994); 86(9): 673-680
49. Russell AH, Pajak TE, Selim HM, Paradelo JC, Murray K, Bansal P, Cooper JD, Silverman S, Clement JA. Prophylactic cranial irradiation for lung cancer patients at high risk for development of cerebral metastasis: results of a prospective randomized trial conducted by the Radiation Therapy Oncology Group. Int J Radiat Oncol Biol Phys. (1991); 21(3): 637-43
50. Salama J.K, Vokes E.E: New Radiotherapy und Chemotherapy Approaches for Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol (2013); 31(8): 1029-103
51. Samet JM, Avila-Tang E, Boffetta P, Hannan LM, Olivo-Marston S, Thun MJ, Rudin CM: Lung cancer in never smokers, clinical epidemiology and enviromental risk factors. Clin Cancer Res (2009); 15(18): 5626-45
52. Saunders M, Dische S, Barrett A, Harvey A, Griffiths G, Palmar M: Continous, hyperfractionated, accelarated radiotherapy (CHART) versus conventional radiotherapy in non-small cell lung cancer; mature data from the randomised multicentre trial. CHART Steering committee. Radiother Oncol. (1999); 52(2): 137-148
53. Sause W, Kolesar P, Taylor S, Johnson D, Livingston R, Komaki R, Emami B, Curran W Jr, Byhardt R, Dar AR, Turrisi A: Final Rasults of Phase III Trial in Regionally Advanced Unresectable Non-small cell lung cancer. Radiation therapy oncology group,

- Eastern Cooperative Oncology Group, and Southwest Oncology Group. *Chest* (2000); 117 (2): 358-364
54. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C, Serwatowski P, Gatzemeier U, Digumarti R, Zukin M, Lee JS, Mellemaard A, Park K, Patil S, Rolski J, Goksel T, de Marinis F, Simms L, Sugarman KP, Gandara D: Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* (2008); 26(21): 3543-3551
55. Schulz-Ertner D, Sterzing F: Durchführung der Radiotherapie und spezielle Techniken. In: Reiser M, Kuhn F, Debus (Hrsg): *Duale Reihe Radiologie*. Thieme Verlag, 2011: 101-111
56. Schütte W, Blankenburg T: Diagnostische und therapeutische Konzepte bei Patienten mit Bronchialkarzinom und malignem Pleuramesotheliom. UNI-MED Verlag: Bremen; 2012
57. Selvaggi G, Novello F, Torri V, Leonardo E, De Giuli P, Borasio P, Mossetti C, Ardissoni F, Lausi P, Scagliotti GV: Epidermal growth factor receptor overexpression correlates with a poor prognosis in completely resected non-small lung cancer. *Ann Oncol.* (2004); 15(1): 28–32
58. Simonato I, Agudo A, Ahrens W, Benhamou E, Benhamou S, Boffetta P, Brennan P, Darby SC, Forastiere F, Fortes C, Gaborieau V, Gerken M, Gonzales CA, Jöckel KH, Kreuzer M, Merletti F, Nyberg F, Pershagen G, Pohlabein H, Rösch F, Whitley E, Wichmann HE, Zambon P.W: Lung cancer and cigarette smoking in Europe: an update of risk estimates and an assessment of inter-country heterogeneity. *Int J Cancer* 2001; 91(6): 876-887
59. Statistisches Bundesamt (Hrsg): *Gesundheit. Todesursachen in Deutschland 2013*. Statistisches Bundesamt; Wiesbaden: 2014. URL: <https://www.destatis.de/>
60. Stewart LA, Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group: Chemotherapy in non-small cell lung cancer. A meta analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *BMJ* (1995); 311(7010): 899-909

61. Tao M, Boffetta P: Epidemiology of lung cancer. In: Stahel RA: Lung Cancer Therapy Annual 7. Taylor & Francis; 2013
62. Travis WD, Trawis LB, Devessa SS: Lung cancer. *Cancer* 1995; 75 (1 Suppl): 191-202
63. Tsujino K, Kurata T, Yamamoto S, Kawaguchi T, Kubo A, Isa S, Hasegawa Y, Ou SH, Takada M, Ando M: Is Consolidation Chemotherapy after Concurrent Chemoradiotherapy Beneficial for Patients with Locally Advanced Non- Small-Cell Lung Cancer? A pooled analysis of the literature. *J Thorac Oncol* (2013); 8(9):1181-1189
64. Vineis P, Hiek G, Krzyzanowski M, Vigna-Taglianti F, Veglia F, Airoidi L, Overvad K, Raaschou-Nielsen O, Clavel-Chapelon F, Linseisen J, Boeing H, Trichopoulou A, Palli D, Krogh V, Tumino R, Panico S, Bueno-De-Mesquita HB, Peeters PH, Lund E E, Agudo A, Martinez C, Dorronsoro M, Barricarte A, Cirera L, Quiros JR, Berglund G, Manjer J, Forsberg B, Day NE, Key TJ, Kaaks R, Saracci R, Riboli E: Lung cancers attributable to environmental tobacco smoke and air pollution in non-smokers in different European Countries: a prospective study. *Environ Health* (2007); 6: 7
65. Wagner Th, Born T, Kleine P, Weiß Ch: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom. In: Hübner J: Onkologie interdisziplinär. Schattauer: Stuttgart; 2014: 384-398
66. Winton T, Livingston R, Johnson D, Rigas J, Johnston M, Butts C, Cormier Y, Goss G, Incullet R, Vallieres E, Fry W, Bethune D, Ayoub J, Ding K, Seymour L, Graham B, Tsao MS, Gandara D, Kesler K, Demmy T, Shepherd F; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group; National Cancer Institute of the United States Intergroup JBR.10 Trial Investigators: Vinorelbine plus Cisplatin versus observation in resected non-small lung cancer. *N Engl J Med* 2005; 352 (25): 2589-2697

## 7 Thesen

1. Seit Jahren wird eine weiter steigende Inzidenz des Lungenkarzinoms auf der ganzen Welt registriert.
2. Das Lungenkarzinom verursacht weltweit die meisten Todesfälle unter den Tumorerkrankungen. Jährlich muss mit etwa 1,4 Millionen Todesfällen gerechnet werden, was ein Anteil von 18% aller tumorbedingten Todesfälle darstellt. Jedes Jahr versterben in der Bundesrepublik Deutschland circa 40. 000 Menschen an einem Lungenkarzinom.
3. Circa 80% aller neu diagnostizierten bösartigen Lungenkarzinome sind nichtkleinzellige Karzinome, wovon ein Drittel bereits ein lokal fortgeschrittenes Stadium III aufweisen. Diese Tumoren zeichnen sich, seit Jahren unverändert, durch eine sehr schlechte Prognose aus.
4. Bei den lokal fortgeschrittenen, nicht operablen UICC- Stadien IIIA/B stellt die Strahlentherapie zusammen mit der systemischen Chemotherapie ein Standardverfahren dar.
5. Karzinome in im Stadium IIIA/B besitzen eine starke Tendenz zu einer sehr frühen Fernmetastasierung, so dass in der Behandlung in den letzten Jahren ein besonderer Wert auf die Modifizierung der systemischen Chemotherapieregime gelegt wurde.
6. Mit der simultanen Radiochemotherapie beträgt die mediane Überlebenszeit für Patienten mit lokal fortgeschrittenen NSCLC circa 15 Monate und die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit liegt zwischen 5% und 17%. Um diese Behandlungsergebnisse zu verbessern, stellte sich die Frage nach der Erhaltungskemotherapie, die das Ziel verfolgte, die progressionsfreie Zeit möglicherweise zu verlängern.
7. In der Arbeit sollen die Therapieergebnisse der Patienten mit fortgeschrittenem, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) im Stadium IIIA und IIIB im Patientengut der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie der Universitätsmedizin Rostock ausgewertet werden. Der überwiegende Teil der Patienten erhielt eine definitive simultane

Radiochemotherapie in kurativer Intention. Anschließend wurde bei einem Teil der Erkrankten eine konsolidierende Chemotherapie durchgeführt. Das andere Patientenkollektiv erhielt keine systemische Chemotherapie und wurde anhand der S3-Leitlinie Lungenkarzinom nachgesorgt.

8. Es erhielten 54/102 (53%) Patienten eine simultane Radiochemotherapie (sRCT) mit anschließender supportiven Behandlung (bsc) und 48/102 (47%) Patienten wurden nach der primären simultanen Radiochemotherapie (sRCT) einer Erhaltungskemotherapie (CT-Konsolidierung) unterzogen.
9. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung lag bei 34% der Erkrankten ein UICC-Stadium IIIA und bei 66% ein UICC-Stadium IIIB vor. Das Plattenepithelkarzinom war mit 61% am häufigsten. Danach trat mit 32% das Adenokarzinom auf und lediglich bei 6% Patienten war das großzelliges Karzinom vertreten. Bei einem Patienten lag ein sarkomatoides Karzinom vor.
10. Patienten mit einem Karnofsky- Index  $< 80\%$  lebten signifikant kürzer als Patienten mit besserem Allgemeinzustand  $\geq 90-100\%$  (10,7 Monate vs. 18,6 Monate;  $p=0,001$ ).
11. Patienten mit sRCT und Konsolidierungskemotherapie hatten im Vergleich zu keiner eine Verlängerung der medianen Überlebenszeit um 8,4 Monate aufzuweisen (sRCT + bsc 12,6 vs. 21 Monate im Konsolidierungsarm,  $p=0,005$ ). Die 3-Jahres-Überlebensrate betrug bei Patienten mit alleiniger Supportivtherapie 14,8% im Vergleich zu 26,4% bei Patienten mit CT-Konsolidierungstherapie. Ebenso war das progressionsfreie Überleben in der Gruppe mit CT-Konsolidierungstherapie im Vergleich zur Bsc-Gruppe länger (Median: 12,1 Monate vs. 6,5 Monate;  $p=0,007$ ).
12. In der vorliegenden Untersuchung wurden die Patienten nicht in die beiden Therapiegruppen randomisiert. Damit ergab sich ein Bias für die Therapieauswahl. Patienten mit einer CT- Konsolidierung wiesen das gleiche Überleben auf, wie die Patienten aus den randomisierten Studien. Patienten der sRCT + bsc- Gruppe jedoch lebten deutlich kürzer, als Patienten dieser Gruppe, die in die großen randomisierten Studien eingeschlossen wurden.
13. Patienten mit Plattenepithelkarzinomen und Tumoren im UICC- Stadium IIIB

profitierten scheinbar leicht von einer CT-Konsolidierungstherapie mit der Kombination Cis- oder Carboplatin und Vinorelbin, was sich mit einer geringen, jedoch signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit äußerte.

14. Die sRCT-CT-Konsolidierungstherapie führte im Vergleich zu keiner nicht zur Erhöhung der hämatologischen oder radiogenen Toxizität.
15. Zukünftig sind weitere Studien bei ausgewählten Patienten mit NSCLC im UICC-Stadium III mit adeno- oder plattenepithelialen Tumorhistologien mit genau definierten Chemoradiotherapieprotokollen anzuraten.

## **9 Danksagung**

Herrn Prof. Dr. med. G. Hildebrandt danke ich für die Vergabe des interessanten Promotionsthemas und für die Möglichkeit, an der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie der Universität Rostock promovieren zu können.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Th. Kuhnt für die ausgezeichnete Betreuung, umfangreiche Unterstützung und sein außergewöhnlich großes Engagement während der Entstehung dieser Dissertation. Auch für die Mühe des Korrekturlesens möchte ich mich herzlich bedanken.

Des Weiteren danke ich Frau Dr. med. H. Zettl und Frau Klöcking vom Klinischen Krebsregister Rostock für die Bereitstellung der statistischen Daten.

Zuletzt möchte ich mich bei meinen Eltern und meinem Ehemann bedanken, die mich bei der Erstellung dieser Arbeit und während des gesamten Studiums in jeder Hinsicht unterstützt und motiviert haben.



## **Selbstständigkeitserklärung:**

Ich versichere, dass ich diese Dissertation ohne fremde Hilfe selbstständig verfasst und nur die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe und die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe. Wörtlich oder dem Sinn nach aus anderen Werken entnommene Stellen sind unter Angabe der Quellen kenntlich gemacht.

.....

Datum

.....

Unterschrift