

**Medizinische Fakultät der
Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg**

**Ergebnisse der Radiochemotherapie mit Cisplatin/Vinorelbin bei
lokoregionär fortgeschrittenem Bronchialkarzinom**

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin (Dr. med.)

von Elizabeth Hein

geboren am 24.03.1988 in Naumburg/Saale

Betreuer: Prof. Dr. med. Dirk Vordermark

Gutachter: 1. PD M. Krüger

2. PD J. Fleckenstein (Homburg/ Saar)

14.09.2021

28.01.2022

Referat

Das Bronchialkarzinom ist eine häufige Krebserkrankung. Die Prognose ist trotz Fortschritten der Therapie in den letzten Dekaden v.a. in den fortgeschrittenen Tumorstadien weiterhin nicht sehr gut.

Das lokoregionär fortgeschrittene nicht-kleinzellige Bronchialkarzinom wird seit vielen Jahren mittels simultaner Radiochemotherapie behandelt. Dabei wird eine Bestrahlung mit einer Gesamtdosis von 66 Gy angestrebt. Diese Therapie zeigt zum aktuellen Zeitpunkt die besten Überlebensraten. Die Nebenwirkungen der Behandlung sind meist akzeptabel. Die medikamentöse Therapie des lokoregionär fortgeschrittenen NSCLC sollte auf einem platinhaltigen Chemotherapeutikum basieren, z.B. Cisplatin. Es wird mit einem zweiten Chemotherapeutikum kombiniert, bspw. mit Vinorelbine. Als Bestrahlungstechnik wird häufig die IMRT verwendet. Eine Weiterentwicklung dieser Technik ist die VMAT. Diese weist den Vorteil auf, dass sich die Zeit der einzelnen Bestrahlungssitzungen reduziert. Nach abgeschlossener Radiochemotherapie kann man eine Erhaltungstherapie in Betracht ziehen. Hier kann aktuell noch keine klare Empfehlung bzgl. des Wirkstoffes gegeben werden, aber v.a. Immuntherapien zeigen ermutigende Ergebnisse.

In dieser Arbeit wurden Patienten der Universitätsklinik Halle mit lokoregionär fortgeschrittenem NSCLC retrospektiv untersucht, welche mittels simultaner Radiochemotherapie behandelt wurde. Die Patienten wurden mit einer Gesamtdosis von 66 Gy bestrahlt und erhielten eine Kombinationschemotherapie mit Cisplatin und Vinorelbin. 54 Patienten wurden eingeschlossen. Die Ergebnisse bezüglich Gesamtüberleben und möglicher Einflussfaktoren auf dieses wurden erfasst und statistisch ausgewertet, um sie dann mit anderen Publikationen zu diesem Thema vergleichen und diskutieren zu können.

Das mediane Gesamtüberleben der eingeschlossenen Patienten betrug 20,5 Monate. Ein signifikant längeres Gesamtüberleben hatten Patienten, welche die Therapie ohne Unterbrechung oder Abbruch nach geplantem Schema erhalten konnten. Zudem war eine Gesamtdosis ≥ 66 Gy mit einem verbesserten Überleben assoziiert. Auch ein quantitativ geringeres PTV war mit einem signifikant längeren Gesamtüberleben assoziiert. Ein Trend zeigte sich für eine stattgehabte maligne Vorerkrankung oder pulmonale Vor-Operation, das Auftreten einer Dysphagie bzw. das Nichtauftreten einer Thrombozytopenie.

Hein, Elizabeth: Ergebnisse der Radiochemotherapie mit Cisplatin/Vinorelbin bei lokoregionär fortgeschrittenem Bronchialkarzinom, Halle (Saale), Univ., Med. Fak., Diss., 52 Seiten, 2021

Inhaltsverzeichnis

Referat

Verzeichnis der Abkürzungen und Symbole

1. Einleitung	1
1.1 Das Bronchialkarzinom	1
1.2 Diagnostik des Bronchialkarzinoms	2
1.3 Therapie des NSCLC	4
1.3.1 Übersicht	4
1.3.2 Strahlentherapie des lokoregionär fortgeschrittenen NSCLC	5
1.3.3 Chemotherapie des lokoregionär fortgeschrittenen NSCLC	8
1.3.4 Nebenwirkungen der simultanen Radiochemotherapie	9
1.4 Nachbeobachtung nach erfolgter Radiochemotherapie	9
1.5 Prognose	10
2 Zielstellung	12
3 Material und Methodik	13
3.1. Datenerhebung und Patientenauswahl	13
3.2. Statistische Auswertung	14
4 Ergebnisse	15
4.1 Patientenkollektiv	15
4.2 Ablauf der Radiochemotherapie	19
4.3 Rezidivrate und Fernmetastasierung nach Abschluss der Behandlung	21

4.4	Überleben	22
5	Diskussion	28
5.1	Relevante Prognosefaktoren dieser Untersuchung	28
5.2	Gesamtdosis der Strahlentherapie bei lokoregionär fortgeschrittenem NSCLC	30
5.3	Bestrahlungstechnik – 3D-konformal vs. IMRT / VMAT	32
5.4	Die Wahl des Chemotherapeutikums bei der simultanen Radiochemotherapie	36
5.5	Nebenwirkungen der Chemotherapeutika	39
5.6	Konsolidierungstherapie des lokoregionär fortgeschrittenen NSCLC nach Abschluss der simultanen Radiochemotherapie	41
5.6.1	Konsolidierungs-Chemotherapie des lokoregionär fortgeschrittenen NSCLC	41
5.6.2	Konsolidierungs-Immuntherapie des lokoregionär fortgeschrittenen NSCLC	43
6	Zusammenfassung	45
7	Literaturverzeichnis	47
8	Thesen	51
9	Anhang	

Verzeichnis der Abkürzungen und Symbole

3D-RT	3-dimensionale Radiotherapie
4D-CT	4-dimensionale Computertomographie
Abb.	Abbildung
BK	Berufskrankheit
bspw.	beispielsweise
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
CD80	cluster of differentiation 80
COPD	chronic obstructive pulmonary disease
CT	Computertomographie
CTV	clinical target volume
DNA	deoxyribonucleic acid/ Desoxyribonukleinsäure
GTV	Gross Tumor Volume
Gy	Gray
IMRT	intensitätsmodulierte Radiotherapie
KI	Karnofsky-Index
MV	Megavolt
n.a.	not available/ nicht verfügbar
NSCLC	non-small cell lung cancer/ nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom
NW	Nebenwirkung

o.	oder
OS	Overall survival/ Gesamtüberleben
PD-1	programmed cell death protein 1
PD-L1	programmed cell death - ligand 1
PTV	Planning Target Volume
RCT	Radiochemotherapie
RT	Radiotherapie
SCLC	small cell lung cancer
u.	und
u.a.	unter anderem
UICC	Union for International Cancer Control
VMAT	volumetric modulated arc therapy
vs.	versus
z.B.	zum Beispiel
z.T.	zum Teil

1. Einleitung

1.1 Das Bronchialkarzinom

Das Bronchialkarzinom ist eine häufige Krebserkrankung. Sie stellt beim männlichen Geschlecht in Deutschland und auch weltweit die häufigste Krebstodesursache dar, bei Frauen mittlerweile die zweithäufigste nach dem Mammakarzinom. Dabei ist das Lungenkarzinom bei Männern das am zweithäufigsten, bei Frauen das am dritthäufigsten diagnostizierte Malignom. In Deutschland erkrankten im Jahr 2014 19280 Frauen und 34560 Männer an einem Lungenkarzinom, 15524 Frauen und 29560 Männer verstarben im selben Jahr daran. Dabei lag das mittlere Erkrankungsalter bei 69 Jahren für Frauen und bei 70 Jahren für Männer (Robert Koch-Institut 2017).

Diese Zahlen zeigen die klinische Signifikanz der Erkrankung und lassen auch auf relevante Kosten für das Gesundheitssystem schließen. So kann man pro Fall, d.h. pro Behandlung eines an Lungenkrebs erkrankten Patienten, mit Kosten von etwa 20425 € in den ersten drei Jahren rechnen (Schwarzkopf et al. 2015).

Das Bronchialkarzinom hat eine multifaktorielle Genese. Der Hauptrisikofaktor ist jedoch der dauerhafte Konsum von Zigaretten. Nicht nur das aktive Rauchen, auch das Passivrauchen ist dabei mit einem erhöhten Risiko vergesellschaftet, ein Bronchialkarzinom zu entwickeln. Weitere Risikofaktoren sind bspw. die Exposition gegenüber Asbest, Radon und anderen Karzinogenen, z.B. polyzyklischen aromatischen Kohlenstoffen. Die berufliche Asbestexposition und die daraus resultierende Erkrankung an Lungenkrebs ist eine anerkannte Berufserkrankung (BK 4104), im Jahr 2006 wurden 816 Fälle von Lungenkrebs nach Asbestexposition als Berufskrankheit anerkannt (Goeckenjan et al. 2010). Eine positive Familienanamnese bezüglich pulmonaler Malignome steigert ebenfalls das eigene Lungenkrebsrisiko (Ettinger et al. 2010).

Die Diagnose des Bronchialkarzinoms wird häufig bei Patienten höheren Alters gestellt. Pallis et al. gehen davon aus, dass das mediane Erkrankungsalter des NSCLC bei der Diagnosestellung 69 Jahre beträgt und mehr als 50% der erkrankten Patienten älter als 65 Jahre bzw. 30-40% sogar älter als 70 Jahre sind (Pallis et al. 2010). Patienten, die älter als 70 Jahre sind werden nicht selten aus klinischen Studien oder Analysen ausgeschlossen. Dies liegt daran, dass mit zunehmendem Alter auch die Rate an Komorbiditäten zunimmt, bspw. von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, welche möglicherweise eine schlechtere Prognose der Krebstherapie mit sich bringen.

Bezüglich der Lokalisation werden zentrale und periphere Karzinome der Lunge unterschieden. Die rechte Lunge weist häufiger Malignome auf als die linke Lunge.

Die malignen Karzinome der Lunge können in verschiedene Subentitäten unterteilt werden. Zunächst werden das nicht-kleinzellige Bronchialkarzinom (NSCLC) und das kleinzellige Bronchialkarzinom (SCLC) unterschieden, wobei ersteres mehr als 80% der Fälle ausmacht. Seltene Entitäten sind neuroendokrine Tumoren, primäre Lymphome und Sarkome. Das nicht-kleinzellige Bronchialkarzinom und dessen Therapie sind das Thema dieser Arbeit - auf das kleinzellige Bronchialkarzinom und die genannten seltenen Entitäten wird daher nicht weiter eingegangen.

Das NSCLC kann histologisch weiter unterteilt werden in Plattenepithelkarzinome, Adenokarzinome und großzellige Karzinome. Die Plattenepithelkarzinome gehen aus dem Bronchialepithel hervor, wenn es dort zu Meta- oder Dysplasien der Zellen kommt. Sie sind häufiger zentral lokalisiert. Adenokarzinome gehen hingegen eher von terminalen Bronchiolen aus und sind somit eher peripher lokalisiert. Großzellige Bronchialkarzinome sind seltenere undifferenzierte histologische Typen des NSCLC. Auch sie sind häufig peripher lokalisiert (Kirchner et al. 2014).

Das Bronchialkarzinom kann metastasieren. Die lymphogene Metastasierung der NSCLC erfolgt normalerweise zunächst in die peribronchialen und ipsilateralen hilären, später auch in die kontralateralen hilären, paratrachealen und paraaortalen sowie cervicalen und abdominellen Lymphknoten. Die Fernmetastasierung betrifft häufig Knochen, Nebennieren, Gehirn, Leber und Niere (Kirchner et al. 2014).

1.2 Diagnostik des Bronchialkarzinoms

Menschen, die an einem Lungenkarzinom erkrankt sind, präsentieren sich häufig zunächst mit unspezifischen Symptomen wie z.B. Husten, B-Symptomatik (ungewollter Gewichtsverlust, Nachtschweiß, Fieber) und allgemeiner Abgeschlagenheit. Selten treten auch etwas spezifischere Symptome wie Hämoptysen auf. Auch eine neu auftretende Symptomatik durch Metastasen des bislang unbekanntes Lungenkarzinoms ist möglich. Beispielhaft genannt seien hier Schmerzen durch ossäre Metastasen, pathologische Frakturen als Folge dieser oder neurologische Auffälligkeiten durch zerebrale Metastasen. Leider ist die Erstvorstellung von Patienten zu einem späten Zeitpunkt im Krankheitsverlauf nicht selten, da die oben genannten Frühsymptome häufig von den Patienten nicht entsprechend wahr- oder ernst genommen werden oder möglicherweise

gar nicht auftreten. Eine ärztliche Vorstellung findet häufig mit deutlicher zeitlicher Latenz zum Erkrankungsbeginn bzw. Symptombeginn statt.

Die Diagnostik bei einem Verdacht auf das Vorliegen eines Malignoms der Lunge besteht zunächst in einer Anamnese und einer körperlichen Untersuchung. Hier könnten sich erste Hinweiszeichen auf eine entsprechende Erkrankung ergeben. Ein besonderes Augenmerk sollte auf der Erfassung eines möglichen Zigarettenkonsums und dessen Dokumentation in pack years sowie auf die berufliche Exposition gegenüber potenziellen Kanzerogenen gelegt werden. Nachfolgend kommt insbesondere bildgestützte Diagnostik zum Einsatz. Häufig wird zunächst eine Übersichtsaufnahme des Thorax, falls möglich in 2 Ebenen, angefertigt. Eine bestenfalls kontrastmittelgestützte CT-Untersuchung des Thorax kann ein Karzinom mit hoher Sicherheit detektieren. Häufig wird bei dieser Untersuchung gleichzeitig der Oberbauch mit Leber und Nebennieren oder das gesamte Abdomen mit untersucht, um die Frage nach abdominellen Fernmetastasen beantworten zu können. Eine ebenfalls kontrastmittelgestützte CT des Schädels und bei kurativem Behandlungsansatz und fehlenden Kontraindikationen sogar eine kontrastmittelgestützte MRT des Schädels gehören ebenfalls zur vollständigen Untersuchung dazu. Bei Vorliegen eines Malignoms werden diese bildgebenden Verfahren als Ausbreitungsdiagnostik bzw. Staging bezeichnet. Bei unklaren Befunden und zum sicheren Ausschluss von Fernmetastasen, welche sich unter bestimmten Umständen der Diagnostik mittels CT oder MRT entziehen können, kann eine PET-Untersuchung durchgeführt werden, um ein Malignom oder Fernmetastasen mit hoher Sicherheit zu finden. Diese Untersuchungsmöglichkeit hat die Diagnostik des Bronchialkarzinoms, insbesondere in Hinblick auf die exakte Stadieneinteilung, in den letzten Jahren erheblich verbessert.

Wichtig im Rahmen der Diagnostik ist die Gewinnung einer Zell- bzw. Gewebeprobe der suspekten Raumforderung, welche histologisch untersucht werden kann und eine genauere pathologische Einordnung erlaubt. Eine Möglichkeit hierfür mit geringer Invasivität ist die Sputumzytologie. Bei Verdacht auf oder Vorliegen eines Lungentumors wird häufig eine Bronchoskopie durchgeführt. Zum Teil kann im Rahmen dieser Untersuchung eine Biopsie des Tumors und auch suspekter mediastinaler Lymphknoten erfolgen, so dass die histologische Zuordnung getroffen werden kann. Insbesondere zentral gelegene Bronchialkarzinome können bronchoskopisch häufig gut erreicht werden. Falls dies nicht möglich ist, muss die Gewinnung einer Gewebeprobe zur histologischen Einordnung des Tumors anderweitig erfolgen. Hierfür steht zum einen eine bildgestützte Punktion, meist computertomographisch, oder eine Feinnadelaspiration im Rahmen eines endobronchialen Ultraschalls (EBUS) zur Verfügung. Insbesondere bei Patienten mit kurativem Behandlungsansatz kann auch eine operative Entfernung der Raumforderung mit nachfolgender histologischer Untersuchung angestrebt

werden. Auch eine operative Teilentfernung oder Biopsie ist möglich. Bei dem Vorliegen von Fernmetastasen kann auch die Biopsie einer Fernmetastase zur histologischen Einordnung genutzt werden. Im Idealfall sollte die am wenigsten invasive Methode genutzt werden, um zu einer Histologie zu gelangen.

Die Bestimmung der Histologie des Tumors ist ein entscheidender Punkt zur Festlegung des Therapieregimes. Ein weiterer, mindestens ebenso wichtiger Faktor ist die sogenannte Tumorformel. Das in Deutschland gebräuchliche System ist die von der Union for International Cancer Control (UICC) etablierte TNM-Klassifikation. Diese hilft, die Ausdehnung des Malignoms standardisiert zu erfassen und stellt somit ein sehr hilfreiches Kommunikationsmittel zwischen den behandelnden Ärzten dar. Anhand des TNM-Stadiums kann das Karzinom auch in UICC-Stadien (Stadium 0 - IV) eingeteilt werden. Die Stadieneinteilung der Patienten dieser Arbeit bezieht sich auf die 6. Auflage der TNM-Klassifikation aus 2002, die im Beobachtungszeitraum die gebräuchliche Auflage war. Aktuell ist die seit 01.01.2017 veröffentlichte 8. Auflage in Gebrauch.

Die Art der Therapie sollte in einer interdisziplinären Tumorkonferenz im Konsens der verschiedenen beteiligten Fachrichtungen (Internist, Thoraxchirurg, Strahlentherapeut, Radiologe, Pathologe) entschieden werden.

1.3 Therapie des NSCLC

1.3.1 Übersicht

Die Therapie des nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms ist in erster Linie abhängig von dem Tumorstadium, welches mit Hilfe der oben beschriebenen Diagnostik bestimmt und im Rahmen der TNM-Klassifikation bzw. des UICC-Stadiums eingeordnet wird. Doch auch Differentialhistologie, Allgemeinzustand bzw. Komorbiditäten und natürlich der Behandlungswunsch des Patienten sind wichtige Einflussfaktoren.

Die üblichen zur Verfügung stehenden Therapieoptionen des NSCLC sind die Operation, die Chemotherapie mit verschiedenen Substanzgruppen und die Strahlentherapie. Häufig wird nicht nur eines dieser Verfahren eingesetzt, sondern ein multimodales Therapieverfahren ausgewählt. Hier sind sowohl bezüglich der Methode als auch hinsichtlich des Zeitpunktes der Therapie verschiedene Kombinationen möglich. Bei der Kombination aus Radio- und Chemotherapie kann man zwischen einer sequentiellen und einer simultanen Therapie unterscheiden. Bei der

sequentiellen Radiochemotherapie erfolgt die Radiotherapie nach der Chemotherapie, bei der simultanen Variante werden beide Therapien zeitgleich durchgeführt.

Historisch gesehen war bei Lungenkrebspatientin im UICC-Stadium III bis in die neunziger Jahre die alleinige Bestrahlung das Therapieverfahren der Wahl. Bei dieser Therapie wurden schlechte Überlebensraten erzielt. In den 1980-er Jahren wurden aber bereits in Untersuchungen mit einer Induktionschemotherapie und nachfolgender Bestrahlung bessere Überlebensraten erzielt (Ahn et al. 2015). 1990 zeigten Dillmann et al. ein verbessertes Ein-, Zwei- und Dreijahresüberleben mit einer kombinierten, sequentiellen Radiochemotherapie, wobei Cisplatin und Vinblastin als Chemotherapeutika eingesetzt wurden. Zwar zeigten die Patienten, welche die kombinierte Radiochemotherapie erhielten, mehr Nebenwirkungen im Sinne von behandlungspflichtigen Infektionen, jedoch ohne infektionsbedingte Todesfälle (Dillman et al. 1990). 1995 konnte eine Metaanalyse der Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group die Verbesserung des Überlebens dieser Patientengruppe mit der kombinierten Radiochemotherapie untermauern (Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group 1995). Mehrere Studien haben darüber hinaus einen signifikanten Vorteil für die simultane Radiochemotherapie gegenüber dem sequentiellen Vorgehen gezeigt, insbesondere eine verbesserte lokoregionäre Kontrolle des Malignoms (Goeckenjan et al. 2010). Ein in der Abwägung vertretbarer Nachteil der kombinierten Radiochemotherapie ist der höhere Prozentsatz an akuten temporären Nebenwirkungen an der Speiseröhre im Sinne einer Ösophagitis (Koning et al. 2010), jedoch zeigt sich keine Unterlegenheit hinsichtlich der Langzeittoxizität und bezüglich der behandlungsbezogenen Mortalität (Curran et al. 2011).

In dieser Arbeit wird gezielt die definitive kombinierte simultane Radiochemotherapie mit Cisplatin/Vinorelbin bei lokoregionär fortgeschrittenem, nicht operablem Bronchialkarzinom beleuchtet, denn diese Form der Therapie ist für die UICC-Stadien IIIA und ggf. auch IIIB aktuell die primäre Behandlungsoption (Sauer 2010). Eine Darstellung der frühen oder hämatogen metastasierten Tumorstadien (UICC I/II/IV) und der operativen Therapieoptionen findet nicht statt.

1.3.2. Strahlentherapie des lokoregionär fortgeschrittenen NSCLC

Bezüglich der Radiatio wird bei simultaner Chemotherapie eine fraktionierte Bestrahlung über 6-7 Wochen auf eine Gesamtdosis von 60 – 66 Gy angestrebt. Dabei betragen die Einzeldosen 1,6–2 Gy. Häufig wird der gesamte Tumor plus Sicherheitssaum mit einer Dosis bis 50 Gy bestrahlt und direkt im Anschluss der makroskopische „Bulk“, also die sichtbare residuelle Tumormasse,

im Rahmen einer sogenannten „Boost-Bestrahlung“ bis 66 Gy bestrahlt. Zur Darstellung dieser Tumormasse nutzt man meist die Computertomographie.

Die Bestrahlung erfolgt mit ultraharten Röntgenstrahlen, welche in einem Linearbeschleuniger generiert werden. Hierfür erfolgt vor Therapiebeginn eine sogenannte Bestrahlungsplanung, bei der im Falle des Bronchialkarzinoms u.a. mit Hilfe einer Thorax-CT Zielvolumina festgelegt werden. Ein wichtiges Zielvolumen ist das „Clinical Tumor Volume“ (CTV), welches das Tumorausbreitungsgebiet umschließt und in dem ein gewisses Behandlungsziel mit der Strahlentherapie erreicht werden soll – die Zerstörung der malignen Zellen. Das „Planning Target Volume“ (PTV) umfasst dieses CTV und einen zusätzlichen Sicherheitsaum, welcher beispielsweise Veränderungen im Rahmen der Atemexkursionen oder eine geringfügig abweichende Patientenpositionierung bei den verschiedenen Bestrahlungssitzungen berücksichtigt (Sauer 2010). Das PTV wurde im Rahmen der Datenerfassung dieser Dissertation mit erhoben und in die statistische Auswertung einbezogen. In das Bestrahlungsfeld wird nicht nur der Primärtumor eingeschlossen, sondern auch die elektiven Lymphknoten, also jene, in die der Tumor mit der größten Wahrscheinlichkeit lymphogen metastasieren würde.

Die Bestrahlung erfolgt meist aus verschiedenen Richtungen, es gibt also mehrere Bestrahlungsfelder (Mehrfelderbestrahlung). Damit wird gewährleistet, dass das nicht erkrankte mitbestrahlte Gewebe eine möglichst geringe Dosis erhält, im Zielbereich (Tumor) jedoch eine möglichst hohe Dosis erreicht wird. Bei der Bestrahlungsplanung spielt nicht nur der zu behandelnde Tumor eine Rolle sondern auch die umgebenden Organe, die in den Bestrahlungsfeldern liegen und somit ebenfalls durchstrahlt werden. Durch Festlegung der einzelnen Bestrahlungsfelder können Organe, die ein besonders hohes Risiko einer Schädigung durch die Bestrahlung aufweisen (z.B. das Rückenmark) gezielt geschont werden bzw. die Strahlendosis für diese Organe minimiert werden.

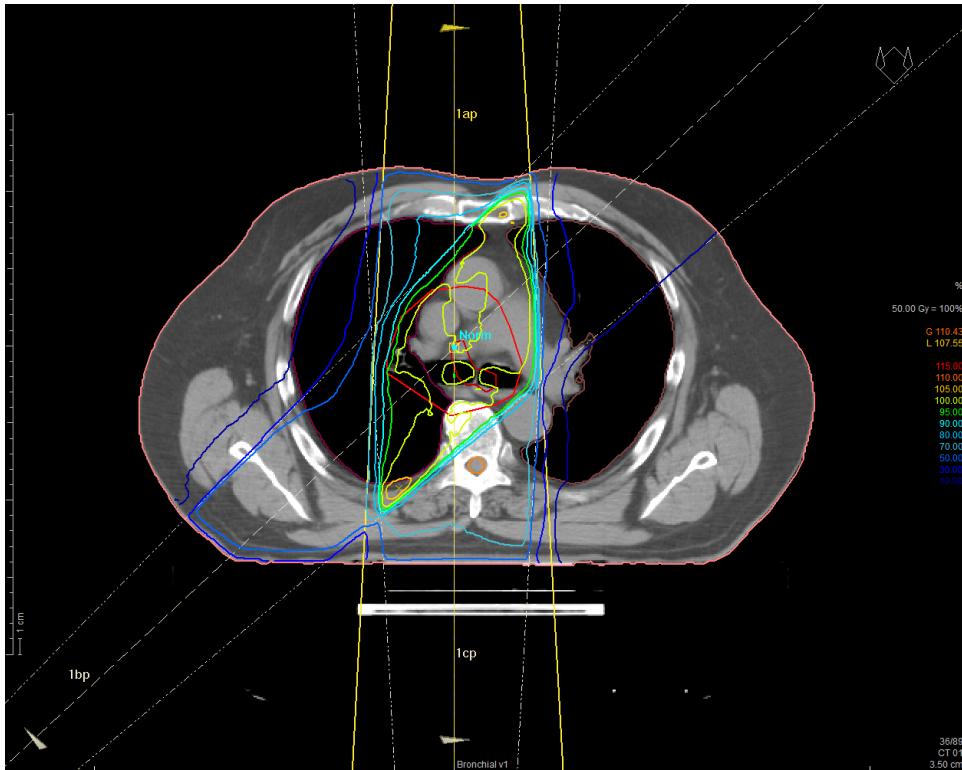


Abb. 1: Beispiel einer Bestrahlungsplanung anhand einer axialen CT-Schicht

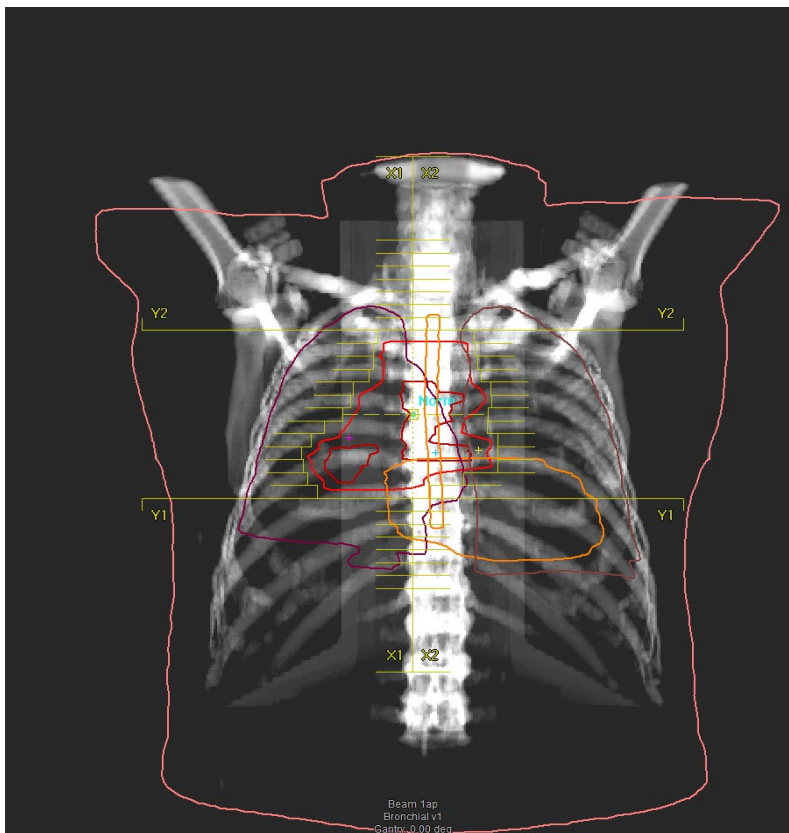


Abb. 2: Beispiel einer thorakalen 3D-Bestrahlungsplanung: Projektion eines Bestrahlungsfeldes mit Anpassung des Multi-Leaf-Kollimators an das Zielvolumen

In der Bestrahlungsplanung werden auch die Einzeldosen und die zu erreichende Gesamtdosis festgelegt. Die Applikation der Einzeldosen kann normofraktioniert, hypofraktioniert oder hyperfraktioniert erfolgen.

Nach erfolgter Aufklärung und unter der Voraussetzung des Einverständnisses des Patienten beginnt dann die Strahlentherapie, meist zunächst unter stationären Bedingungen. Diese wird im Normalfall Montag bis Freitag täglich einmal durchgeführt. Es ist möglich die Strahlentherapie zu unterbrechen, wenn der Patient bspw. aufgrund eines ausgeprägten Infektes einen schlechten Allgemeinzustand aufweist.

1.3.3. Chemotherapie des lokoregionär fortgeschrittenen NSCLC

Im Rahmen einer simultanen Radiochemotherapie bei lokoregionär fortgeschrittenem NSCLC werden 2 Zyklen einer Platin-basierten Kombinationstherapie empfohlen. Häufig wird die Kombination aus Cisplatin und Vinorelbin gewählt. Die Gabe erfolgt in drei- bis vierwöchigem Abstand.

Eine Kombinationschemotherapie hat den Vorteil, dass über die unterschiedlichen Wirkmechanismen der Medikamente noch mehr entartete Zellen zerstört werden können und die Gefahr der Entwicklung einer Resistenz dieser Zellen gegen die Wirkstoffe verringert wird (Sauer 2010). Beispielsweise konnten Wozniak et al. in einer 1998 veröffentlichten Publikation einen signifikanten Überlebensvorteil bei einer kombinierten Chemotherapie Cisplatin/Vinorelbin gegenüber der alleinigen Behandlung mit Cisplatin zeigen (Wozniak et al. 1998). Die verbesserten Überlebensraten der Strahlentherapie mit Kombinationschemotherapie gegenüber alleiniger Radiatio werden auf eine Reduktion von Mikrometastasen und eine verringerte Fernmetastasierung zurückgeführt.

Eine der Radiochemotherapie vorausgehende oder eine anschließende, konsolidierende Chemotherapie zeigte bisher in mehreren Studien keine signifikante Verbesserung des Überlebens und wird daher aktuell nicht standardmäßig empfohlen (Fietkau und Semrau 2010). Hier besteht jedoch weiterhin Forschungsbedarf.

Bei Cisplatin handelt es sich um ein alkylierendes Zytostatikum, welches durch kovalente Bindungen an DNA-Basen letztlich die Zellteilung beeinträchtigt. Cisplatin hat neben einem hohen emetogenen Potenzial auch nephro- und ototoxische Nebenwirkungen (Lemmer und Brune 2010).

Vinorelbin ist ein Vinca-Alkaloid, welches als Mitosehemmstoff wirkt und eine ausgeprägte Myelotoxizität aufweist (Lemmer und Brune 2010).

1.3.4 Nebenwirkungen der simultanen Radiochemotherapie

Bezüglich der Nebenwirkungen der Radiochemotherapie von Lungenkarzinomen kann man zwischen akuten und chronischen unerwünschten Wirkungen unterscheiden.

Die wichtigsten akuten Nebenwirkungen umfassen zum einen die Schädigung der Schleimhaut des Ösophagus, die sich in einer Dysphagie äußert. Die Patienten haben dann Schmerzen beim Schlucken, wodurch die Nahrungsaufnahme erschwert bis unmöglich sein kann. Die Dysphagie ist primär durch die Strahlentherapie bedingt und die Wahrscheinlichkeit dieser unerwünschten Wirkung nimmt mit der Behandlungsdauer zu. Ebenfalls dosisabhängig kann eine Pneumonitis auftreten. Eine häufige Nebenwirkung ist zudem das Erbrechen im Rahmen der Chemotherapie. Gerade Cisplatin hat ein sehr hohes emetogenes Potential und würde bei mehr als 90% der Patienten zu dieser unerwünschten Wirkung führen. Daher wird routinemäßig vor Verabreichung der Chemotherapie eine antiemetische Substanz verabreicht. Vinorelbin hat im Gegensatz zu platinhaltigen Chemotherapeutika ein geringes emetogenes Potential (Goeckenjan et al. 2010).

Hauptsächlich auf die Chemotherapie zurückzuführende unerwünschte Wirkungen sind die Leukopenie und Thrombozytopenie. Diese Nebenwirkungen können z.T. dazu führen, dass die Behandlung unterbrochen werden muss. Es ist zu erwähnen, dass die zusätzliche Chemotherapie auch die Toxizität an der Lunge und der Schleimhaut des Ösophagus erhöht (Sauer 2010).

Eine potentielle chronische Nebenwirkung der Strahlentherapie ist die Lungenfibrose. Diese ist recht selten, aber nicht reversibel.

1.4 Nachbeobachtung nach erfolgter Radiochemotherapie

Wurde die Radiochemotherapie abgeschlossen wird empfohlen, die Patienten engmaschig nachzubeobachten. Im Idealfall wird dies an der Klinik erfolgen, an der die Behandlung stattgefunden hat. In jedem Fall ist die Anbindung an eine Klinik oder einen niedergelassenen onkologisch tätigen Arzt empfehlenswert.

Ziel der Nachbeobachtung ist es, einen Progress oder Rezidiv der Tumorerkrankung zu erkennen und spät auftretende unerwünschte Wirkungen der stattgehabten Therapie zu detektieren. Hierzu

wird ein Kontrollintervall von 4-6 Monaten in den ersten 2 Jahren nach der initialen Behandlung empfohlen, später dann jährliche Kontrollen (Ettinger et al. 2010). Im Rahmen der Nachkontrollen wird eine aktuelle Anamnese erhoben und mit Hilfe von bildgebenden Verfahren sowohl der lokale Status des Tumors, als auch das mögliche Vorliegen von Fernmetastasen erfasst.

Sollte bezüglich des Primärtumors ein Progress oder Rezidiv vorliegen oder werden Fernmetastasen des Malignoms detektiert, werden dem Patienten in der Regel weitere Therapien angeboten. Je nach Situation kommt hier meist die weitere Behandlung mit Chemotherapeutika im Rahmen einer sogenannten second line- oder third line-Therapie oder, bezüglich Fernmetastasen, die Bestrahlung in Frage. Leider zeigen Progresse oder Rezidive unter der Behandlung mit einer second line-Chemotherapie bislang nur geringe Ansprechraten von weniger als 10% (Ettinger et al. 2010).

1.5 Prognose

Multiple Faktoren haben sich als Einflussgrößen auf das Überleben von Patienten mit Bronchialkarzinom erwiesen. Dazu gehören der initiale Allgemeinzustand des Patienten, das Tumorstadium und das Ausmaß des Gewichtsverlustes vor Beginn der Therapie. Ein geringer Gewichtsverlust vor dem Therapiebeginn hat sich beispielsweise als günstiger Prognosefaktor erwiesen (Ettinger et al. 2010). Aber auch der histologische Tumortyp ist ein Einflussfaktor – so hat das Plattenepithelkarzinom bessere Überlebensraten als ein großzelliges Karzinom (Lohr und Wenz 2015). 80% der Patienten weisen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bereits ein fortgeschrittenes Tumorstadium auf (Dietel et al. 2016), welches die Prognose negativ beeinflusst. Auch bei lokal fortgeschrittenem Bronchialkarzinom ist die Tumorgroße ein unabhängiger negativer Prädiktor für das Überleben der Patienten (Zhang et al. 2015).

Trotz ständig fortlaufender positiver Entwicklungen sowohl in der Diagnostik als auch in der Therapie des Bronchialkarzinoms liegt das relative 5-Jahresüberleben dieser Erkrankung bei 16-21% je nach Geschlecht (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF (Leitlinienprogramm Onkologie) 2018). Das lokoregionär fortgeschrittene NSCLC zeigt mediane Überlebensraten von 15-18 Monaten (Ahn et al. 2015). Speziell im Stadium III (nach UICC) lassen sich mit einer simultanen Radiochemotherapie mediane Überlebenszeiten von 12–18 Monaten erreichen (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF (Leitlinienprogramm Onkologie) 2018). Dies ist im Vergleich zu vergangenen Dekaden ein

positives Ergebnis, welches jedoch weiterhin deutliches Verbesserungspotential durch neue und gezieltere bzw. auch individuellere Therapien aufweist.

2. Zielstellung

Ziel dieser Arbeit ist primär die Analyse der Überlebenszeiten von Patienten, die in dem Zeitraum 12/2007 - 02/2011 an der Universitätsklinik Halle aufgrund eines lokoregionär fortgeschrittenen Bronchialkarzinoms mit einer kombinierten Radiochemotherapie mit Cisplatin/Vinorelbin behandelt wurden. Sekundär wurden mögliche Einflussfaktoren auf das Überleben untersucht, bspw. Alter, Vorerkrankungen und Nebenwirkungen der Therapie.

Die Untersuchung dieser Daten ist insofern interessant, als internationale Studien zur Therapie des Bronchialkarzinoms häufig eine obere Altersgrenze als Einschlusskriterium festlegen. Da das mediane Erkrankungsalter des Bronchialkarzinoms jedoch hoch ist, wie in der Einleitung beschrieben, schließen viele Studien somit erkrankte Patienten mit höherem Alter aus. Dies führt möglicherweise zu einer Beeinflussung der Studienergebnisse bezüglich des Überlebens.

Die erhobenen Daten spiegeln ein realistisches Patientenkollektiv eines umschriebenen zeitlichen Abschnittes wieder und haben keine altersbezogenen Ausschlusskriterien. Sie sollen mit Daten nationaler und internationaler Studien verglichen werden.

3. Material und Methodik

3.1 Datenerhebung und Patientenauswahl

Für die Datenerhebung wurden aus dem Patientenkollektiv der Klinik für Strahlentherapie der Universitätsklinik Halle (Saale) die im Zeitraum Dezember 2007–Februar 2011 an einem nicht kleinzelligen Bronchialkarzinom erkrankten und daraufhin hier behandelten Patienten herausgesucht. Dies erfolgte mit der Archivierungssoftware „Lantis“. Es wurden die Patienten, welche eine kombinierte Radiochemotherapie mit Cisplatin/Vinorelbin und eine Radiatio mit einer Gesamtdosis von 66 Gy erhielten, eingeschlossen. Andere Therapien, bspw. eine Chemotherapie mit Carboplatin statt Cisplatin, wurden ausgeschlossen. Dabei erfolgte die Bestrahlung nach CT-gestützter Bestrahlungsplanung in Mehrfeldertechnik bei einer Photonenenergie von 6-15 MV. Zunächst erfolgte eine Bestrahlung des Tumors bis 50 Gy mit Einzeldosen von 2 Gy. Im Anschluss erfolgte eine Boost-Bestrahlung des Tumors mit 16 Gy, auch hier mit Einzeldosen von 2 Gy. Die Chemotherapie wurde intravenös und in zwei Zyklen verabreicht. Ein Zyklus dauerte 5 Tage. Cisplatin wurde pro Zyklus an Tag 1-5 in einer Dosis von 20 oder 25 mg/m² injiziert. Vinorelbin erhielten die Patienten pro Zyklus einmal am 1. Tag in einer Dosis von 25 mg/m². Zur Emesisprophylaxe wurde standardmäßig ein 5HT₃-Antagonist, ebenfalls intravenös, verabreicht.

Ausschlusskriterien waren eine vorangegangene totale operative Resektion des bronchialen Malignoms oder eine andere Chemotherapie-Kombination als Cisplatin/Vinorelbin, wie z.B. Cisplatin/Etoposid. Eine Fernmetastasierung war kein Ausschlusskriterium, diese Patienten wurden jedoch in der statistischen Auswertung ausgeklammert, da die Patientengruppe zu klein war.

Dieses selektionierte Patientenkollektiv umfasste letztlich 54 Patienten.

Die Krankenakten der Patienten wurden im Archiv der Klinik für Strahlentherapie oder im Zentralarchiv herausgesucht und gesichtet. Die relevanten Daten wurden mit Hilfe einer angefertigten Checkliste in Microsoft Word (siehe Anhang) für jeden Patienten erfasst, soweit die Daten vorhanden waren.

Als lokoregionäres Rezidiv wurde ein in den Nachbeobachtungs-Untersuchungen detektierter Progress des Primärtumors gewertet. Meist wurde dies anhand bildgebender oder bronchoskopischer Untersuchungen festgestellt. Als Fernmetastasierung wurde das Auftreten maligner Raumforderungen in anderen Organen bzw. Körperregionen definiert, von denen eine

identische Histologie zum Primärtumor angenommen oder pathologisch nachgewiesen wurde. Auch dies wurde primär bildmorphologisch diagnostiziert, eine histologische Sicherung erfolgte nur selten. Die lokoregionäre Metastasierung oder Fernmetastasierung konnte aus den Akten anhand vorliegender Arztbriefe aus der Klinik für Strahlentherapie der Uni Halle oder aus anderen nachbehandelnden Kliniken (bspw. Klinik Martha Maria Dörlau in Halle) im Rahmen der Nachbeobachtung erfasst werden.

Als Endpunkt der Untersuchung wurde das Versterben des Patienten bestimmt. Die Todesursache konnte in vielen Fällen nicht sicher ermittelt werden, hatte aber auch keine Relevanz. Als Gesamtüberleben wurde der Zeitraum zwischen primärer Diagnosestellung und Todeszeitpunkt gewertet. Patienten, welche zum Abschluss der Untersuchung (Mai 2015) nicht verstorben waren, wurden in den Überlebensanalysen zensiert.

Um herauszufinden, ob die Patienten zum Abschluss der Datenerfassung bereits verstorben waren oder lebten, wurden die Einwohnermeldeämter der jeweiligen Wohnorte der Patienten angeschrieben.

Anhand dieser Daten wurde eine retrospektive Analyse durchgeführt.

3.2 Statistische Auswertung

Die erfassten Daten wurden dann systematisch in einer Excel-Tabelle erfasst, um sie später mit Hilfe des Statistikprogrammes „Statistica“ (Version 10) auszuwerten.

Die Minimal- und Maximalwerte, Mittelwerte und Mediane für geeignete Parameter wurden bestimmt. Zudem wurden auf das Gesamtüberleben bezogene Kaplan-Meier-Kurven für bestimmte Werte erstellt. Für diese Kurven wurde jeweils mittels univarianter Analyse im Sinne eines log-rank-Testes die Signifikanz (p-Wert) ermittelt. Das Gesamtüberleben wurde dabei als der Zeitraum zwischen Bestrahlungsbeginn (1. Tag der Bestrahlung) und dem Versterben des Patienten gewertet. War der Patient nicht verstorben, wurde als Endpunkt das Datum der Antwort des Einwohnermeldeamtes festgelegt.

Als signifikant wurden Ergebnisse mit einem p-Wert $< 0,05$ gewertet. Ergebnisse mit p-Werten $> 0,05$ aber $< 0,1$ wurden als Trend eingeschätzt. P-Werte $> 0,1$ galten als nicht signifikant oder tendenziell.

4. Ergebnisse

4.1. Patientenkollektiv

Unter Beachtung der Einschlusskriterien konnten 54 Patienten in die Auswertung integriert werden. Dabei überwog erwartungsgemäß der Anteil männlicher Patienten mit 80%. Nur 11 Patienten waren weiblich. Das mediane Alter betrug bei Bestrahlungsbeginn 63 Jahre. Der jüngste Patient war 36 Jahre alt, der älteste Patient 80 Jahre.

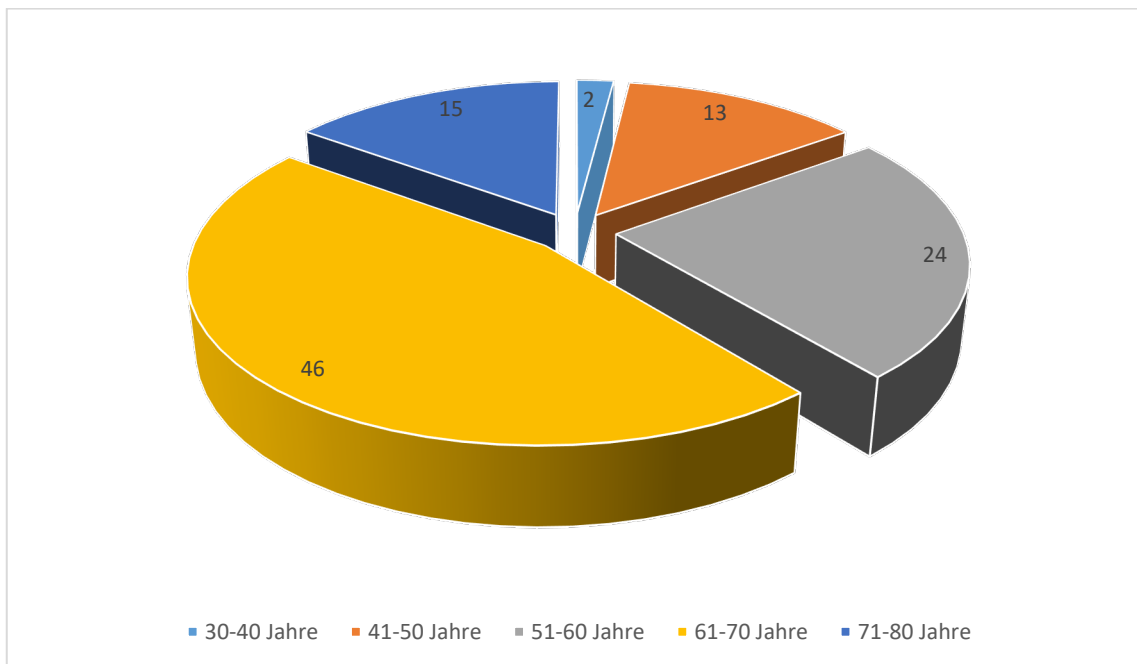


Abbildung 3: Altersgruppen, Verteilung in Prozent

Alle Patienten waren an einem nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom erkrankt. Die Karzinome wiesen jedoch unterschiedliche Histologien auf. Von einem Patienten war der histologische Typ nicht bekannt. Bei den restlichen 53 Patienten handelte es sich histologisch größtenteils um ein Plattenepithel-Karzinom, 57% wiesen diese Histologie auf. 32% hatten ein Adeno-Karzinom, 7% wiesen ein undifferenziertes Karzinom auf und jeweils 2% wiesen ein großzelliges Karzinom auf bzw. hatten eine nicht sicher zuordenbare Histologie.

54% der Patienten wiesen das Bronchialkarzinom im rechten Lungenflügel auf, 46% linksseitig. Dabei konnte die Lokalisation weiter unterschieden werden in Ober-, Unter- und rechtsseitig

Mittellappen sowie zentral. In der folgenden Grafik ist die Verteilung der Malignome bei den eingeschlossenen Patienten dargestellt.

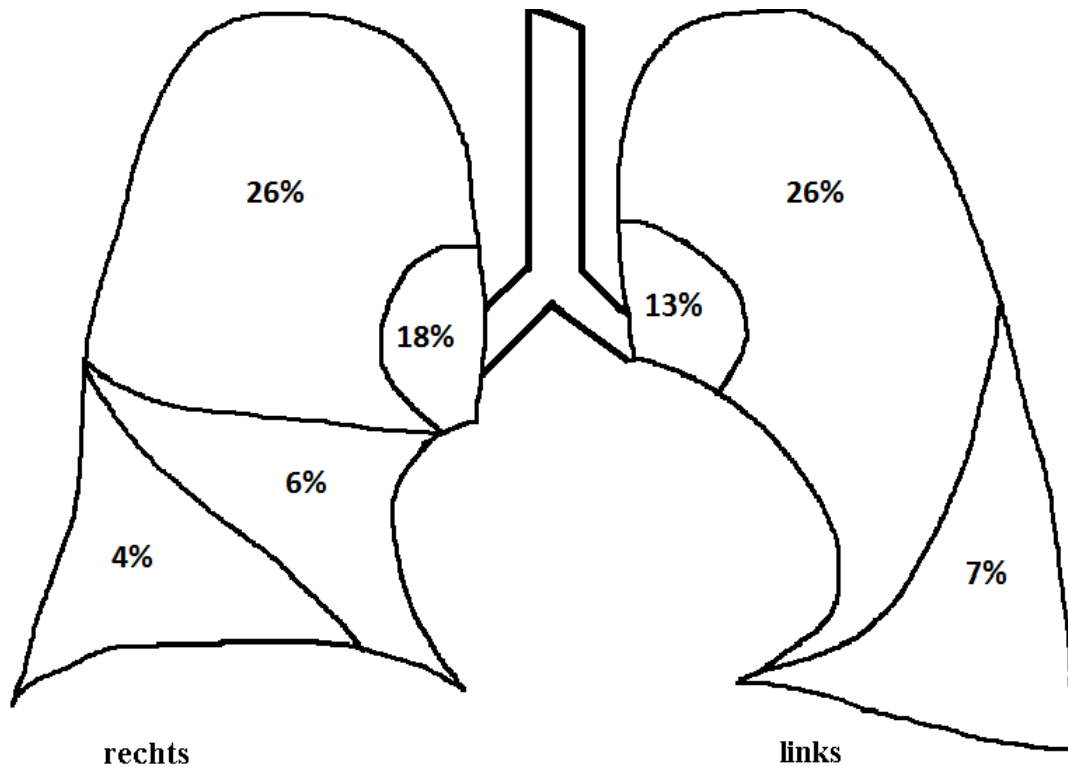


Abbildung 4: Pulmonale Tumor-Lokalisation der eingeschlossenen Patienten

Als weiterer wichtiger Faktor wurde auch die Tumorformel erfasst. Die meisten Patienten hatten ein fortgeschrittenes T-Stadium, so wiesen 19 Patienten ein T4-Stadium auf. Auch in Bezug auf das Stadium des Lymphknotenbefalls wiesen die Patienten größtenteils ein höheres Stadium auf – jeweils 23 Personen hatten ein N2- bzw. ein N3-Stadium. Leider war bei einem Patienten das N-Stadium nicht zu eruieren. Bezüglich der Fernmetastasierung wiesen die Patienten hingegen zum Zeitpunkt des Therapiebeginnes größtenteils ein M0-Stadium auf. Lediglich 3 Patienten hatten zu diesem Zeitpunkt bereits Fernmetastasen. Da dies innerhalb des ohnehin schon kleinen Patientenkollektivs eine sehr kleine Subgruppe bildet und bei diesen Voraussetzungen ein deutlich schlechteres Outcome zu erwarten ist, wurden diese 3 Patienten für die Lebenszeitanalysen ausgeschlossen und nur die Patienten im M0-Stadium betrachtet. Anderenfalls hätte der Einfluss dieser Patienten die Ergebnisse möglicherweise zu sehr verfälscht.

In dem folgenden Diagramm ist eine exakte Auflistung der Verteilung der Tumorstadien zu sehen. Die Verteilung bezüglich des N-Stadiums bezieht sich bei fehlender Information für einen

Patienten nur auf 53 Patienten, die Werte für das T- und das M-Stadium beziehen sich auf alle 54 Patienten.

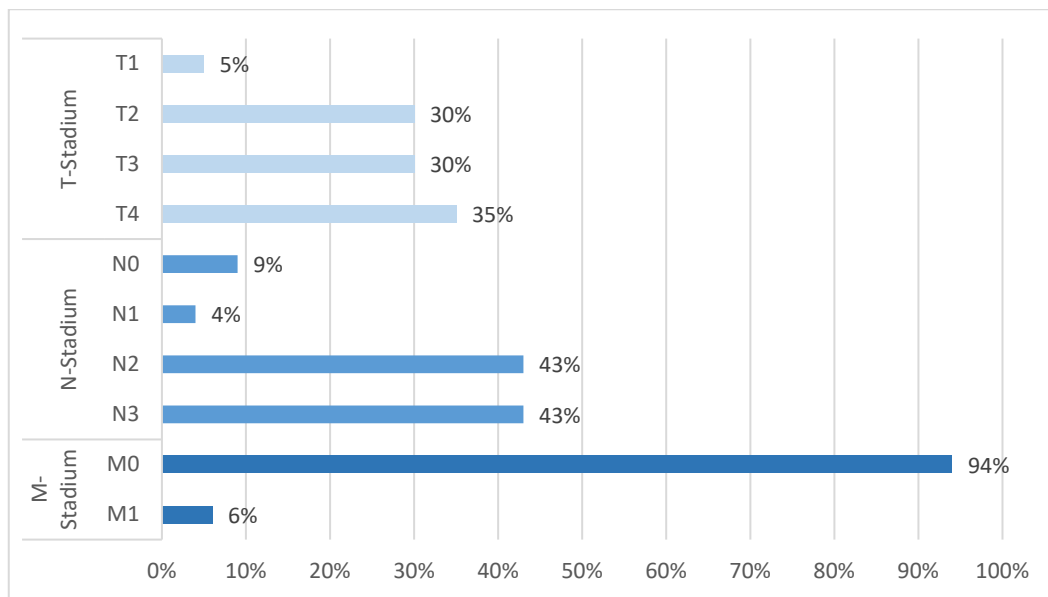


Abb. 5: Tumorstadien-Verteilung des analysierten Patientenkollektivs

Um eine bessere Übersicht über das Tumorstadium unter Berücksichtigung der gesamten Tumorformel (T, N, M) zu bekommen und somit die Tumorausdehnung zu Beginn der Therapie besser beurteilen zu können, wurden die Patienten in Gruppen unterteilt. Dabei wurde sich grob an der UICC-Klassifikation orientiert. Eine strenge Klassifikation nach UICC war nicht möglich, da das exakte Tumorstadium zumeist nicht bekannt war– so war in der Mehrzahl der Fälle z.B. nur die Angabe „T2“ aus den zur Verfügung stehenden Aufzeichnungen zu entnehmen, jedoch nicht, ob es sich um T2a oder T2b handelte. Somit wurden vier Gruppen gebildet. Die Verteilung der Patienten in die Gruppen ist in der folgenden Tabelle dargestellt. Dabei beziehen sich diese Werte nur auf 53 Patienten, da ein Patient bei fehlender Angabe des N-Stadiums nicht zugeordnet werden konnte.

Tab. 1: Einteilung des Patientenkollektivs gemäß der Tumorstadien in Gruppen

Gruppe 1	T1-3, N0, M0	9%	5 Patienten
Gruppe 2	T1-3, N1-2, M0	25%	13 Patienten
Gruppe 3	T1-3, N3, M0	28%	15 Patienten
Gruppe 4	T4, N0-3, M0-1 oder T1-4, N0-3, M1	38%	20 Patienten

Soweit es anhand der zur Verfügung stehenden Dokumente möglich war, wurde versucht bestimmte Risikofaktoren und Vorerkrankungen zu erfassen. Außerdem wurde ein Maß zur Einordnung des Allgemeinzustandes der Patienten zu Therapiebeginn erhoben.

Erwartungsgemäß zeigte die Anamnese der Patienten, dass es sich bei 94% um Raucher handelte. Zwar waren einige Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose bzw. Therapie bereits abstinent, hatten aber zumindest zuvor in ihrem Leben eine relevante Anzahl an Zigaretten konsumiert. Nur 4% waren Nichtraucher. Bei einem Patienten konnte diesbezüglich leider keine Information eruiert werden.

Angesichts dessen, dass Rauchen ein Hauptrisikofaktor für die Entwicklung einer COPD ist, ist es nicht verwunderlich, dass bei 21 Patienten, also 39%, bereits eine COPD diagnostiziert worden war. Bei 61% der Patienten war laut Anamnese keine COPD bekannt. Hier ist möglicherweise davon auszugehen, dass einige dieser Patienten dennoch ohne ihr Wissen von dieser obstruktiven Lungenerkrankung betroffen waren.

Bei 9% war zum Zeitpunkt der Diagnosestellung des Bronchialkarzinoms bereits im Vorfeld eine andere maligne Erkrankung diagnostiziert wurden. Dies betraf also 5 Patienten. Bei diesen Vorerkrankungen handelte es sich bei 2 Patienten um ein bereits vorbestehendes Bronchialkarzinom, bei dem eine initiale Ersttherapie nicht zu einer ausreichenden Remission geführt hatte und welches nun radiochemotherapeutisch behandelt werden sollte. Ein Patient wies ein Lokalrezidiv eines zuvor erfolgreich behandelten Bronchialkarzinoms auf. Ein Patient wies ein Bronchialkarzinom in der Vorgeschichte auf, es handelte sich jedoch bei dem aktuell diagnostizierten Malignom histologisch gesichert um einen Zweittumor. Ein weiterer Patient berichtete in seiner Anamnese von einem erfolgreich behandelten Hauttumor in der Vergangenheit. Drei dieser Patienten und drei Patienten ohne maligne Vorerkrankung hatten sich vor Beginn der Radiochemotherapie einer thorakalen Operation unterzogen (u.a. Lungensegmentresektion oder Lobektomie, bronchoskopische Tumorresektion – teils unter diagnostischem, teils unter therapeutischem Ansatz). 48 Patienten, also 89% hatten im Vorfeld keine thorakale Operation gehabt.

Um eine Vorstellung insbesondere über den körperlichen Zustand des Patienten zu erhalten, wurde der Karnofsky-Index erfasst. Dies war für 48 Patienten möglich, für 11% der Patienten war diese Information leider nicht zu erheben. Der KI lag bei 70-100%, der Median betrug 90%. 40% der Patienten hatten einen KI unterhalb dieses Medians, bei 60% lag der KI inner- oder oberhalb des Medians. Das bedeutet, dass bei der Mehrheit der Patienten zu Therapiebeginn allenfalls geringe Einschränkungen durch die Krankheitssymptome und die Fähigkeit zu weitestgehend normaler Aktivität im täglichen Leben vorlagen.

4.2. Ablauf der Radiochemotherapie

Der Ablauf der Radiatio war für die eingeschlossenen Patienten wie folgt geplant: zunächst wurde eine Hauptserie mit einer Gesamtdosis von 50 Gy durchgeführt. Die Bestrahlungsfelder wurden individuell angepasst, so ergab sich für jeden Patienten ein eigener Bestrahlungsplan. Bei einer Einzeldosis von jeweils 2 Gy waren so insgesamt 25 Sitzungen im Rahmen der Hauptserie notwendig. Die Bestrahlung erfolgte 3D-konformal in Mehrfeldertechnik. Es wurden mindestens 2 und maximal 9 Bestrahlungsfelder genutzt. Die mediane Anzahl der Bestrahlungsfelder betrug 4. Um u.a. eine Vorstellung über die Größe des Tumors zu bekommen wurde exemplarisch für jeden Patienten das Planning Target Volume (PTV) erfasst. Dieses betrug minimal 256,90 cm³ und maximal 1641,40 cm³. Der Median des PTV betrug 714,85 cm³.

Nach erfolgreicher Hauptserie erfolgte eine Boost-Bestrahlung. Bei dieser war eine Gesamtdosis von 16 Gy mit Einzeldosen von 2 Gy geplant, so dass hierfür noch einmal 8 Bestrahlungssitzungen notwendig waren. Auch hier erfolgte natürlich eine individuelle Bestrahlungsplanung in Mehrfeldertechnik. Für den Boost waren bei den eingeschlossenen Patienten mindestens 2 und maximal 6 Felder in Gebrauch, im Median 4 Bestrahlungsfelder. Das PTV des Boost betrug mindestens 125,60 cm³ und maximal 920,40 cm³. Im Median betrug das PTV hier 327,70 cm³.

Nicht bei allen Patienten konnte dieses Bestrahlungsschema wie geplant durchgeführt werden. Bei 93% der Patienten erfolgte die Radiatio reibungslos. Bei 2% musste die Bestrahlung unterbrochen, bei 5% sogar abgebrochen werden. Des Weiteren wurde bei einigen Patienten während des Behandlungsverlaufes der Bestrahlungsplan z.T. verändert, beispielsweise durch Eskalation oder Reduktion der Gesamtdosis. 5 Patienten, das entspricht 9%, erhielten keine anschließende Boost-Bestrahlung. Die Gründe für die Veränderungen des initialen Bestrahlungsplanes waren Noncompliance, Leuko- oder Panzytopenie oder ein fehlendes Ansprechen des Tumors auf die Therapie. In 2 Fällen verstarben die Patienten noch während der Behandlung vor Abschluss der Radiatio. In sehr wenigen Fällen war der Grund nicht zu eruieren. Die gewünschte Gesamtdosis von 50 Gy der Hauptserie erhielten insgesamt 81%. 13% der Patienten erhielten eine geringere, 6% eine höhere Gesamtdosis als 50 Gy.

Bei der Boostbestrahlung musste bei insgesamt 12 Patienten der Ablauf oder die Dosis geändert werden. Somit erhielten 37 Patienten (69%) die ursprünglich geplante Boost-Gesamtdosis von 16 Gy. 9% hatten eine geringere Gesamtdosis, 13% eine höhere Gesamtdosis als 16 Gy. Wie bereits erwähnt, erhielten nicht alle Patienten eine Boost-Bestrahlung.

Die Gesamtdosis der Radiatio sollte geplant 66 Gy (50 Gy Hauptserie, 16 Gy Boost) betragen. Die minimale applizierte Gesamtdosis betrug 30 Gy, die maximale Gesamtdosis 70 Gy. Die mediane Gesamtdosis betrug 66 Gy, insgesamt 78% der Patienten erhielten diese oder eine geringfügig höhere Gesamtdosis. 22%, also 12 Patienten, hatten am Ende eine geringere Gesamtdosis als 66 Gy erhalten.

Simultan zur Bestrahlung erhielten die Patienten eine Chemotherapie. Diese bestand in einer Kombination aus den Medikamenten Cisplatin und Vinorelbin. Der geplante Ablauf dieser Chemotherapie bestand in 2 Zyklen à 5 Tagen, an denen 1x/Tag eine Dosis von 20 mg/m² oder 25 mg/m² Cisplatin und 1x/Zyklus eine Dosis von 25 mg/m² Vinorelbin verabreicht wurde. Die Medikamente wurden intravenös über einen einliegenden Port oder eine Venenverweilkanüle verabreicht. Bei 74% der Patienten konnte die Chemotherapie nach diesem Schema appliziert werden. Bei 15% (8 Personen) war eine Unterbrechung, bei 11% sogar ein Abbruch der Therapie notwendig. Die Gründe hierfür waren Leuko- oder Panzytopenie (3 Patienten), ein schlechter Allgemeinzustand oder eine ungenügende Toleranz der Medikamente durch die Patienten. Auch Noncompliance, ein zu ausgeprägter Tumorprogress unter der Therapie (1 Patient) oder das Versterben der Patienten noch während der Therapie (2 Patienten) konnten als Ursache eruiert werden. In wenigen Fällen war der Grund für eine Unterbrechung oder den Abbruch der Chemotherapie aus den vorhandenen Unterlagen nicht herauszufinden.

Mit Hilfe der „Common Terminology Criteria of Adverse Events“, kurz „CTCAE“, wurden Nebenwirkungen, welche im Rahmen der durchgeführten Radiochemotherapie auftreten können sowie deren Ausprägungsgrad erfasst. Die erfassten Nebenwirkungen waren Pneumonitis, Lungenfibrose, Dysphagie, Leukozytopenie und Thrombozytopenie. Die am häufigsten aufgetretene Nebenwirkung war die Dysphagie, 69% der Patienten gaben dies im Behandlungsverlauf an. Dieses Symptom trat meistens während der Behandlung auf, in wenigen Fällen hielt es auch Tage oder wenige Wochen auch über das Bestrahlungsende hinaus an. Als zweithäufigste Nebenwirkung trat eine Leukopenie auf: 61%, also 33 Behandelte entwickelten eine laborchemische Verminderungen der Leukozytenzahl unterhalb des Normwertes. Immerhin musste bei 2 Patienten auf Grund der Leukopenie die Chemotherapie unterbrochen werden. Bei einem Patienten musste sie sogar wegen dem Vorliegen einer Panzytopenie abgebrochen werden. Eine Nebenwirkung, die sich bei 24% der Patienten temporär manifestierte war eine Thrombozytopenie. Weitere seltene Nebenwirkungen, unter welcher die Patienten insbesondere nach der Therapie litten waren eine Pneumonitis (22% der Patienten) und eine Lungenfibrose. Zur Übersicht über die prozentuale Häufigkeit der jeweiligen Nebenwirkungen sei auf die nachfolgende zusammenfassende Grafik verwiesen.

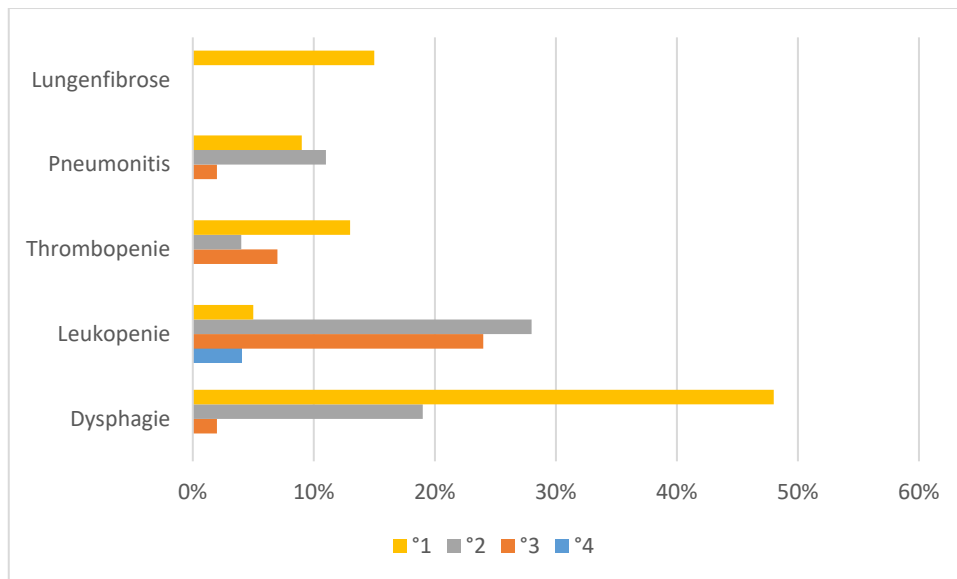


Abb. 6: Nebenwirkungen bei den behandelten Patienten, nach Schweregrad und in %

4.3. Rezidivrate und Fernmetastasierung nach Abschluss der Behandlung

Für die meisten eingeschlossenen Patienten lagen Informationen über den Krankheitsverlauf nach Therapieende vor. Dies ist darauf zurück zu führen, dass nach Abschluss der Radiochemotherapie feste Termine für Nachbeobachtungsuntersuchungen eingeplant sind. Das Fehlen dieser Informationen ist in den meisten Fällen auf eine verminderte Compliance der Patienten hinsichtlich der Nachsorgetermine zurückzuführen.

Bei 45 Patienten waren Informationen über das Auftreten eines lokoregionären Rezidives vorhanden. Unter diesen Patienten war im posttherapeutischen Verlauf bis zum Endpunkt dieser Untersuchung bei 64% kein lokoregionäres Rezidiv festzustellen. Bei 36% trat ein lokoregionäres Rezidiv auf. Bei 9 Patienten lag diesbezüglich keine Information vor. Die meisten Patienten mit einem lokoregionären Rezidiv wurden dann weiteren Therapien zugeführt. In einem Großteil der Fälle bestanden diese Therapien in Chemotherapie-Behandlungen.

Bezüglich der Fernmetastasierung lagen zu 46 Patienten Informationen vor, bei 8 Patienten war der Status diesbezüglich nicht bekannt. Unter den erstgenannten Patienten war bei 57% bis zum Endpunkt dieser Arbeit keine Fernmetastasierung aufgetreten. Bei 43%, also 20 Patienten, mussten jedoch im Verlauf Fernmetastasen festgestellt werden. Dabei handelte es sich am häufigsten um pulmonale, hepatische, ossäre und zerebrale Metastasen. Seltener Metastasierungsorte waren Pleura bzw. Thoraxwand, Lymphknoten bzw. Weichteile oder die Nebenniere. In einem Fall war aus den vorliegenden Dokumenten eine Fernmetastasierung ohne

exakte Lokalisation zu erfahren. In den meisten Fällen erfolgte eine gezielte Therapie der Fernmetastasen, häufig jedoch unter palliativem Ansatz. Auch hier wurden zur Therapie zum Teil Chemotherapeutika eingesetzt. Fernmetastasen wurden aber auch häufig bestrahlt, insbesondere zerebrale und ossäre Metastasen.

Bezüglich einer notwendigen Rezidivtherapie konnten für 51 Patienten Angaben eruiert werden. Diese Zahl ergibt sich im Gegensatz zur geringeren Anzahl der Patienten, bei denen der Status bezüglich einer lokoregionären – oder Fernmetastasierung bekannt war, daraus, dass bei manchen Patienten in den eingesehenen Akten eine klare Aussage bezüglich weiteren Therapien nach Abschluss der Behandlung zu finden war, die Aussage in Bezug auf die Metastasierung aber nicht vorhanden oder nicht klar ausgedrückt war. Nur gesicherte Metastasierungen wurden als solche erfasst. Bezogen auf diese 51 Patienten erhielten insgesamt 59%, also 30 Patienten, eine Rezidivtherapie. Bei 47% (24 Patienten) war eine weiterführende Chemotherapie notwendig. 24% erhielten eine weitere Radiatio. Hierbei wurden meist Fernmetastasen bestrahlt. Bei 8% der Patienten wurde eine Operation durchgeführt. 21 Patienten (41%) erhielten keine weiterführende Rezidivtherapie.

4.4 Überleben

Die Datenerfassung wurde mit einer Abfrage der Einwohnermeldeämter im Mai 2015 beendet. Hier wurde erfragt, ob die Patienten zu diesem Zeitpunkt noch lebten oder verstorben waren. Als Endzeitpunkt der Untersuchung wurde für verstorbene Patienten das Sterbedatum festgelegt. Für Patienten, welche zum Abschluss der Datenerfassung noch lebten wurde jeweils das letzte Datum, an dem der Patient, wie durch das jeweilige Einwohnermeldeamt bestätigt, zuletzt „gesehen“ wurde („last seen“) als Endzeitpunkt festgelegt. Die mediane Zeitspanne zwischen Beginn der Radiochemotherapie und dem Zeitpunkt Tod oder „last seen“ betrug 20 Monate. Das mediane Alter zum Endzeitpunkt lag bei 66 Jahren. Die minimale Spanne zwischen Therapiebeginn und „last seen“ dauerte 0 Monate, da 2 Patienten noch während der Behandlung verstarben. Die maximale Zeitspanne lag bei 73 Monaten. Das mediane Gesamtüberleben der Patienten dieser Untersuchung lag bei 20,5 Monaten.

Mit Hilfe der Statistiksoftware erfolgte die Auswertung der Daten in Hinblick auf das Überleben und dessen Korrelation mit bestimmten Faktoren. So wurde der p-Wert der Abhängigkeiten von den Parametern, bspw. Alter, Therapieverlauf, Nebenwirkungen mit Hilfe von Log-Rank-Tests bestimmt, um zu ermitteln, ob ein signifikanter Zusammenhang bestand. In der nachfolgenden Tabelle sind die Ergebnisse der Auswertung aufgeführt.

Tab. 2: Statistischer Zusammenhang zwischen untersuchten Merkmalen und dem Überleben

Merkmal	Subgruppe	medianes Überleben (in Monaten)	p-Wert
Alter	≥63 Jahre	25	0,885741
	<63 Jahre	16	
Karnofsky-Index	≥90%	17	0,81334
	<90%	19	
maligne Vorerkrankung	ja	17	0,06447
	nein	n.a.	
pulmonale Vor-Operation	ja	17	0,07053
	nein	27	
COPD	ja	18	0,16603
	nein	22	
T-Stadium	1	17	0,24327
	2	33	
	3	14	
	4	17	
N-Stadium	0	15	0,93544
	1	14	
	2	25	
	3	16	
TNM-Gruppe	T1-3, N0, M0	15	0,70898
	T1-3, N1-2, M0	22	
	T1-3, N3, M0	17	
	T4, N0-3, M-1 o. T1-4, N0-3, M1	17	
Lokalisation	rechts zentral	13	0,4762
	rechter Oberlappen	18	
	rechter Mittellappen	32	
	rechter Unterlappen	11,5	
	links zentral	42	
	linker Oberlappen	19,5	
linker Unterlappen	30,5		
Histologie	Plattenepithel-Karzinom	26	0,70259
	Adenokarzinom	19	
	undifferenziertes Karzinom	13	
	großzelliges Karzinom	n.a.	
	nicht zuordenbar	n.a.	
Gesamtdosis	≥66 Gy	25	0,02442
	<66 Gy	3	
PTV Hauptserie	≥714,85 cm ³	16	0,41132
	<714,85 cm ³	22	
PTV Boost	≥327,70 cm ³	14	0,0266
	<327,70 cm ³	25,5	
Verlauf der Chemotherapie nach 3 Gruppen	unkompliziert	25	0,04674
	unterbrochen	10	
	abgebrochen	2,5	
Verlauf der Chemotherapie nach 2 Gruppen	unkompliziert	25	0,03874
	unter- o. abgebrochen	5	
Pneumonitis	ja	25	0,83361
	nein	18	
Lungenfibrose	ja	26	0,47869
	nein	16	
Dysphagie	ja	25	0,07055
	nein	13,5	
Leukozytopenie	ja	19	0,73018
	nein	18,5	
Thrombozytopenie	ja	8,5	0,0527
	nein	25	
Lokalrezidiv	ja	26	0,77696
	nein	12	

Für folgende untersuchte Einflussgrößen ergab sich ein signifikanter Zusammenhang in Bezug auf das Gesamtüberleben der Patienten: Verlauf der Chemotherapie, mediane Gesamtdosis und Größe des PTV für die Boost-Bestrahlung.

Patienten, bei denen die Chemotherapie wie geplant und ohne Unterbrechung appliziert werden konnte, zeigten ein signifikant längeres Gesamtüberleben. Dies war sowohl sichtbar, wenn man nur 2 Gruppen verglich: Applikation der 2 Chemotherapie-Zyklen wie geplant vs. Unterbrechung oder Abbruch der Chemotherapie-Gabe. Hier ergab sich ein p-Wert von 0,03874. Aber auch wenn man 3 Gruppen verglich – Applikation wie geplant vs. Unterbrechung vs. Abbruch erhielt man einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben (p-Wert 0,04674). In der nachfolgenden Kaplan-Meier-Kurve kann man diesen Zusammenhang gut ersehen.

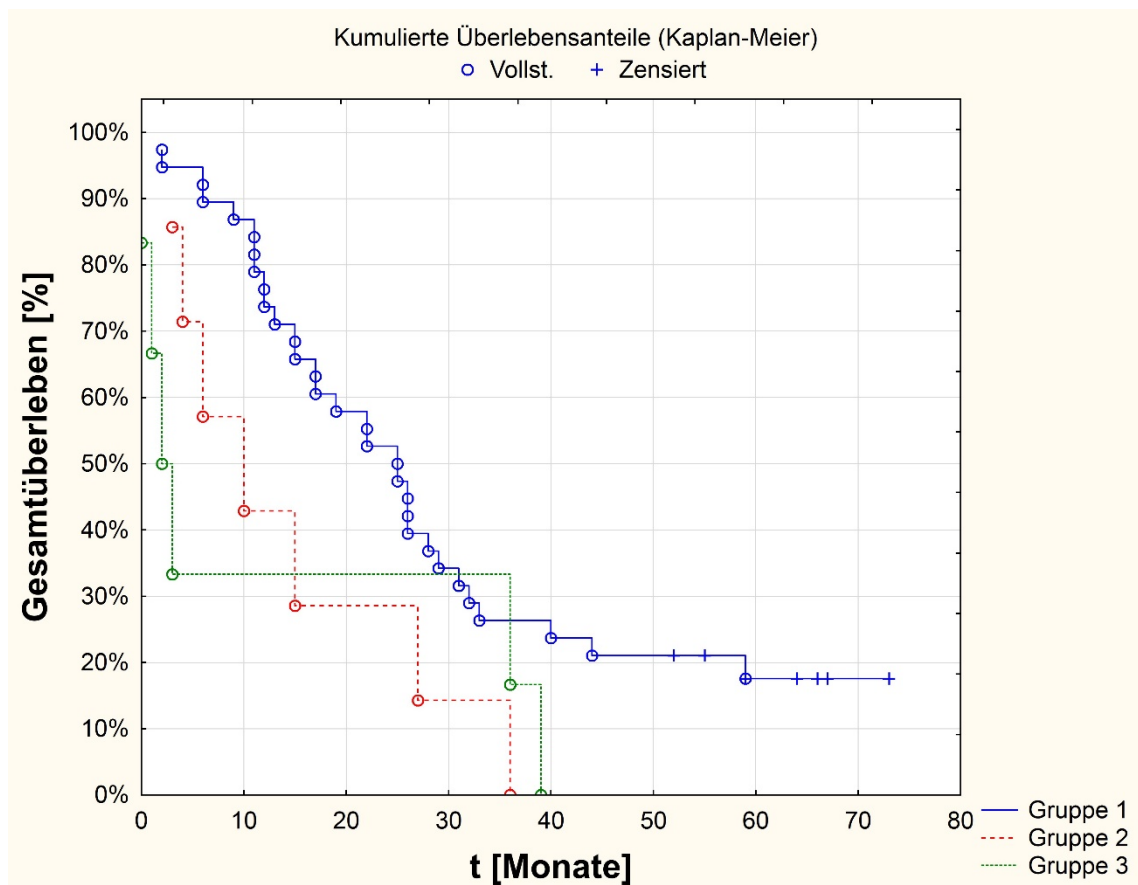


Abb. 7: Abhängigkeit des Gesamtüberlebens (Zeit (t) in Monaten) von dem Verlauf der Chemotherapie (Gruppe 1: Chemotherapie-Applikation wie geplant, Gruppe 2: Unterbrechung der Chemotherapie-Gabe, Gruppe 3: Abbruch der Chemotherapie)

Auch in Bezug auf die mediane Gesamtdosis zeigte sich eine signifikante Beziehung (p-Wert 0,02442). Patienten, welche eine Dosis von ≥ 66 Gy erhielten, zeigten ein längeres Überleben, als Patienten, welche eine geringere Gesamtdosis erhielten.

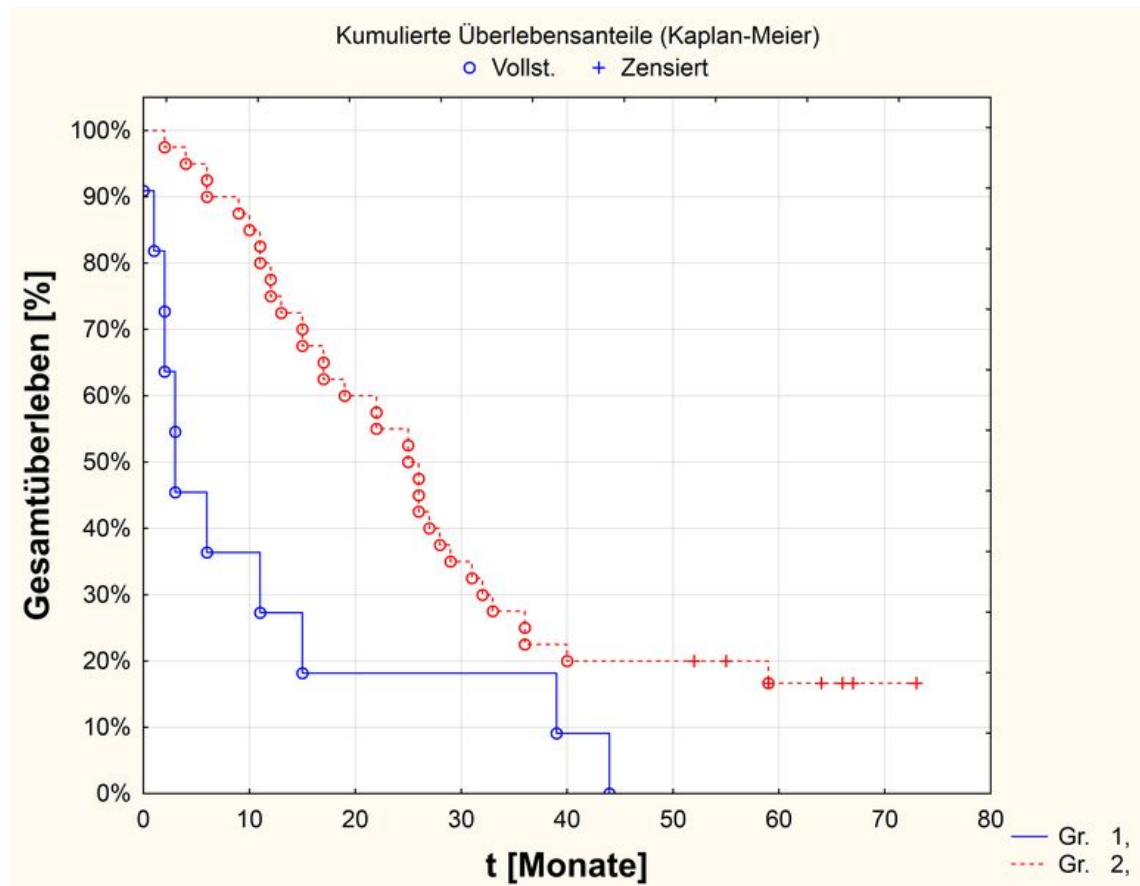


Abb. 8: Abhängigkeit des Gesamtüberlebens (Zeit (t) in Monaten) von der erhaltenen Gesamtdosis (Gruppe 1: Gesamtdosis < 66 Gy, Gruppe 2: Gesamtdosis ≥ 66 Gy)

Auch die Größe des PTV im Rahmen der Boost-Bestrahlung hatte einen signifikanten Einfluss auf das Überleben. Patienten, deren PTV unter dem Median-Wert lag zeigten ein verbessertes Überleben im Vergleich mit Patienten, die ein größeres PTV aufwiesen. Der p-Wert für dieses Merkmal lag bei 0,0266.

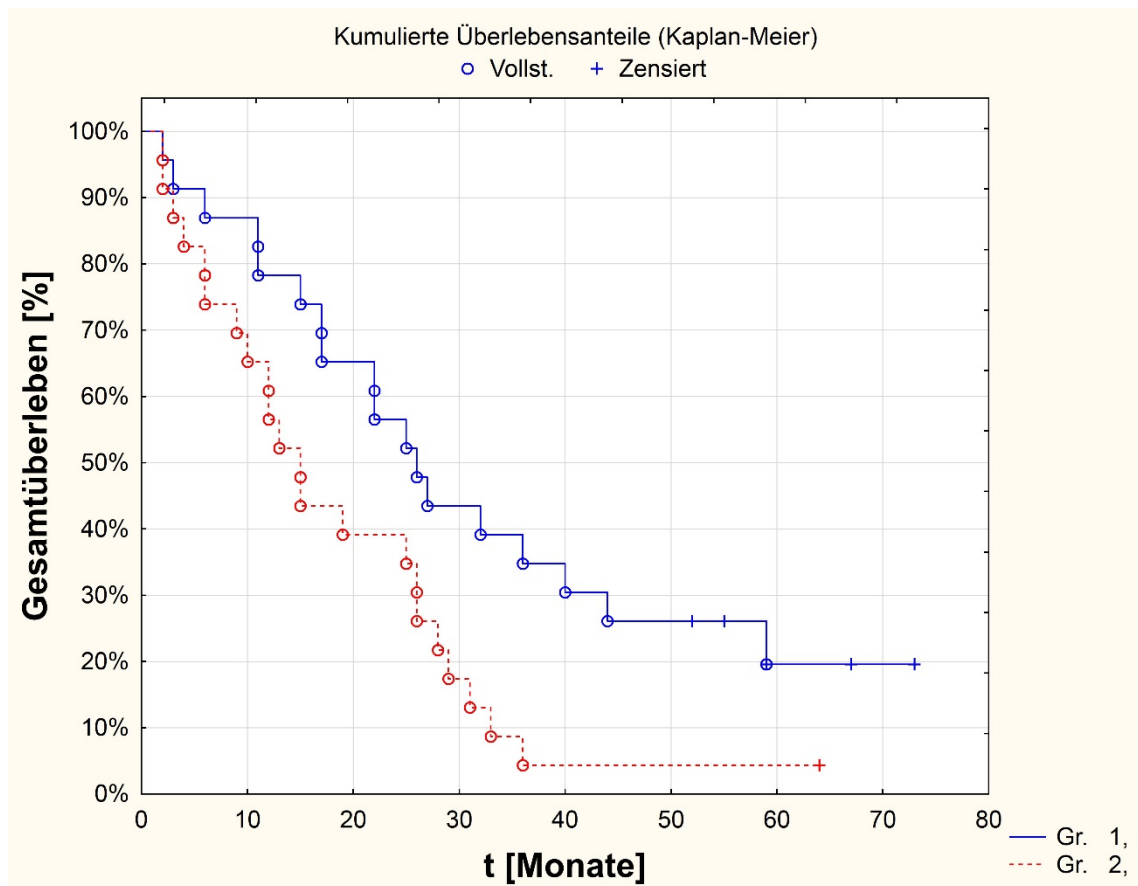


Abb. 9: Abhängigkeit zwischen Gesamtüberleben (Zeit (t) in Monaten) von der Größe des Boost-PTV (Gruppe 1: PTV-Boost < Median, Gruppe 2: PTV-Boost ≥ Median)

Für maligne Vorerkrankung, pulmonale Vor-Operationen, Dysphagie und Thrombozytopenie zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang mit dem Gesamtüberleben, jedoch immerhin ein Trend.

Patienten mit einer malignen Vorerkrankung (p-Wert 0,06447) oder solche, die bereits einen operativen pulmonalen Eingriff erhalten hatten (p-Wert 0,07053) zeigten ein tendenziell besseres Gesamtüberleben als Patienten, für die dies nicht zutraf. Dabei war die Art der malignen Vorerkrankung unerheblich.

Für Patienten, die im Verlauf der Behandlung eine Dysphagie als Nebenwirkung entwickelten, war das Gesamtüberleben besser, als für Patienten, die diese Nebenwirkung nicht aufwiesen. Der p-Wert für diesen Zusammenhang betrug 0,07055.

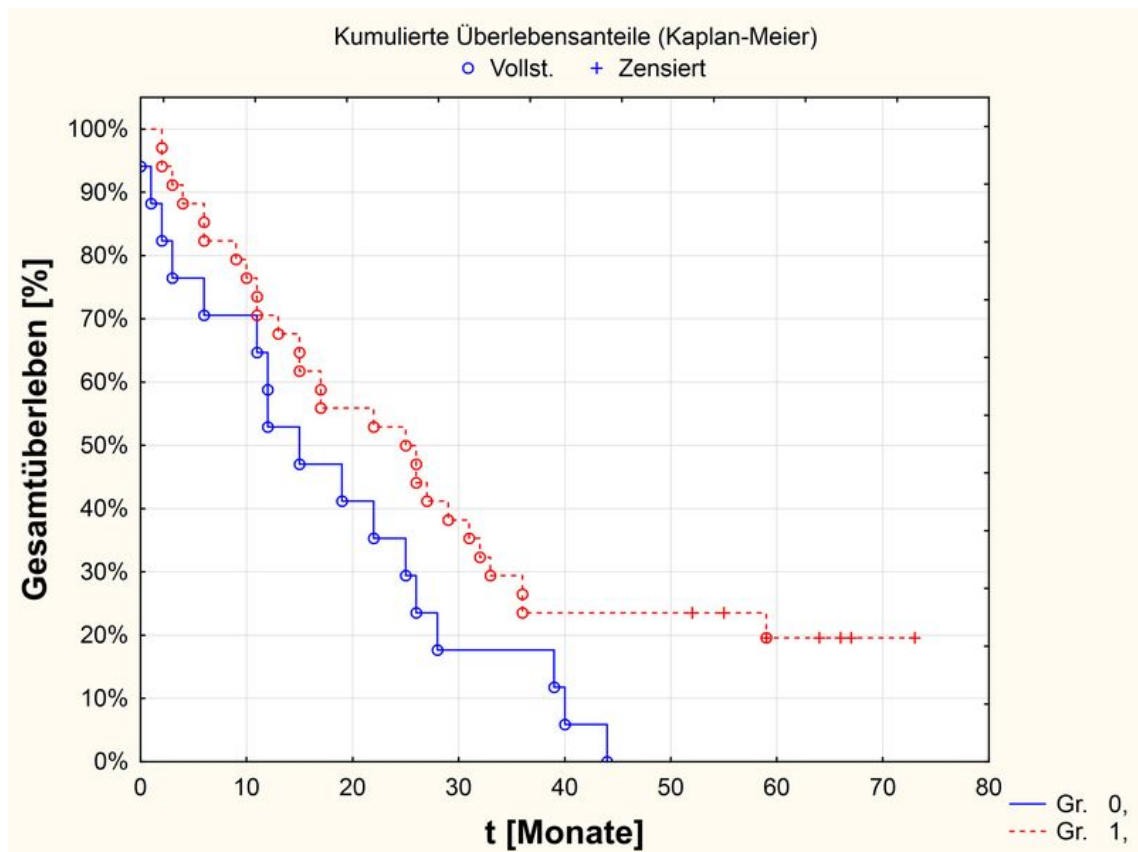


Abb. 10: Abhängigkeit zwischen Gesamtüberleben (Zeit (t) in Monaten) und Dysphagie als NW (Gruppe 0: keine Dysphagie, Gruppe 1: Dysphagie Grad 1-3)

Anders zeigte es sich bei Patienten, welche im Verlauf der Therapie eine Thrombozytopenie als Nebenwirkung entwickelten: diese Patienten zeigten ein verringertes Überleben im Vergleich mit den Patienten, die diese Nebenwirkung nicht aufwiesen. Der p-Wert lag hier bei 0,0527, es zeigte sich also ein deutlicher Trend.

Die p-Werte der übrigen Merkmale waren nicht signifikant und zeigten keinen Trend auf.

5. Diskussion

Lungenkrebs ist weltweit eine häufige Erkrankung und Todesursache. Auch nach vielen Jahren diagnostischer und therapeutischer Weiterentwicklungen ist die Prognose schlecht. Dies gilt v.a. für lokoregionär fortgeschrittene Stadien dieses Krebsleidens, welche häufig bei Erstdiagnose vorliegen, da die Symptome des Lungenkarzinoms unspezifisch sind. Laut der aktuellen S3-Leitlinie zeigt das NSCLC in lokal fortgeschrittenem Stadium (UICC III), welches mittels kombinierter Radiochemotherapie behandelt wird, ein medianes Überleben von 12-18 Monaten (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF (Leitlinienprogramm Onkologie) 2018). Das mediane Überleben der Patienten dieser Arbeit lag bei 20,5 Monaten und fällt somit sehr gut aus.

Das mediane Alter der an Lungenkrebs erkrankten Patienten, welche in diese Arbeit eingeschlossen wurde, betrug 63 Jahre. Lungenkrebs ist eine Erkrankung vor allem älterer Menschen. Dies ist unter dem Gesichtspunkt relevant, dass viele Studien zur Therapie des Lungenkarzinoms Patienten ab einem bestimmten Alter ausschließen. Dies liegt unter anderem daran, dass Menschen mit zunehmendem Alter häufiger krebsunabhängige Nebenerkrankungen aufweisen, was die Untersuchung bezüglich des Ansprechens auf eine bestimmte Therapie und auf das Outcome beeinflussen könnte. Insofern ist es wichtig, das Outcome von Patienten, welche eine festgelegte Therapie erhalten, auch altersunabhängig zu untersuchen um den Erfolg bestimmter Therapien zu verifizieren. In dieser Arbeit war keine tendenzielle oder signifikante Abhängigkeit des Alters in Bezug auf das Outcome festzustellen.

5.1 Relevante Prognosefaktoren dieser Untersuchung

Die statistische Auswertung der Daten dieser Arbeit zeigte einige signifikante Faktoren und einige Trends, auf die hier näher eingegangen werden soll.

Zum einen zeigten die Patienten ein signifikant besseres Überleben, welche die Bestrahlung und die Chemotherapie kontinuierlich und nach zuvor festgelegtem Schema erhalten hatten. Patienten, welche die Therapie unterbrechen oder gar abbrechen mussten, zeigten ein signifikant schlechteres Überleben. Natürlich muss man einräumen, dass diese Signifikanz sicher maßgeblich durch jene Patienten entstanden ist, welche bereits während der Therapie verstorben sind. Dennoch ist dies eine zu erwartende Beobachtung. Sie deckt sich mit der Empfehlung aus der aktuellen S3-Leitlinie von 2018, die Strahlentherapie möglichst nicht zu unterbrechen. Denn

natürlich erhöht eine kontinuierliche Therapieapplikation die Toxizität für das Tumorgewebe. Gelegentlich ist es notwendig, die Therapie zu unterbrechen, um das Leben des Patienten nicht zu gefährden, beispielsweise bei einer ausgeprägten Leukozytopenie. Gerade da die Kombination aus Bestrahlung und Chemotherapie eine höhere Toxizität auch für gesundes Gewebe bedeutet als die alleinige Radiatio oder Chemotherapie. In Zukunft werden sich wahrscheinlich durch eine weitere Verbesserung der Bestrahlungstechniken und möglicherweise auch weiterentwickelte oder neue Chemotherapeutika die Nebenwirkungen an gesundem Gewebe weiter reduzieren lassen und eine Unterbrechung oder ein Abbruch der Therapie wird hoffentlich seltener notwendig sein. Dies könnte zu einer Verbesserung des Überlebens der Patienten führen.

Ein weiterer signifikanter Zusammenhang ließ sich zwischen Gesamtdosis und Überleben feststellen: Patienten, die eine Dosis von 66 Gy oder >66 Gy erhielten, zeigten ein besseres Gesamtüberleben als Patienten, welche eine Dosis < 66 Gy appliziert bekamen. Auch diese Beobachtung ist teilweise dadurch zu erklären, dass die 2 noch während der Therapie verstorbenen Patienten nicht die volle Dosis von 66 Gy erhalten konnten. Dennoch deckt sich diese Tatsache mit der Empfehlung aus der S3-Leitlinie, eine Gesamtdosis von 60–70 Gy bei täglichen Einzeldosen von 1,8–2 Gy anzustreben. Im Abschnitt 5.2.2 wird auf das Thema der Bestrahlungsdosis noch weiter eingegangen.

Als signifikant zeigte sich ebenfalls die Größe des PTV in der Bestrahlungsplanung des Boost. Das mediane Boost-PTV betrug 714,85 cm³. Patienten mit einem kleineren PTV zeigten ein verbessertes Gesamtüberleben als Patienten mit einem größeren PTV. Man könnte konstatieren, dass bei diesen Patienten ein besseres Ansprechen auf die kombinierte Radiochemotherapie vorlag, da die Tumormasse eventuell deutlicher an Größe abgenommen hatte. Dies könnte mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit für Lymphknoten- und Fernmetastasen vergesellschaftet sein. Zum Thema der Tumorgröße, strahlentherapeutisch mithilfe bestimmter Zielvolumina gemessen, gibt es viele Untersuchungen. Mehrere Studien legen nahe, dass bspw. zwischen initialem Gross Tumor Volume (GTV) und Gesamtüberleben ein Zusammenhang besteht (Käsmann et al. 2018). Eine der größten Untersuchungen zu diesem Thema zeigt einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem nach 40-50 Gy re-evaluiertem GTV und dem Gesamtüberleben sowie zwischen der absoluten Volumenreduktion des GTV unter der Therapie und dem Gesamtüberleben. Dabei war eine höhere absolute Volumenreduktion des GTV unter der Therapie mit einem besseren Gesamtüberleben assoziiert als eine geringe Reduktion (Ostheimer et al. 2021).

Ein Trend zeigte sich für Patienten, die bereits eine andere maligne Vorerkrankung oder eine pulmonale Voroperation aufgewiesen hatten: diese hatten ein tendenziell aber nicht signifikant längeres Gesamtüberleben. Sicher liegt das u.a. daran, dass Patienten mit Vorbehandlung

natürlich einer engmaschigen Verlaufskontrolle unterliegen und sekundäre Malignome oder Zweittumoren so häufig früher erkannt werden können. Die damit verbundene frühe Therapiemöglichkeit in einem Anfangsstadium der Erkrankung wirkt sich günstig auf die Prognose aus.

Patienten, welche im Verlauf der Therapie eine Dysphagie als Nebenwirkung entwickelten, zeigten ein tendenziell besseres Gesamtüberleben als Patienten ohne diese Nebenwirkung. Prinzipiell scheint die Entwicklung und Ausprägung einer Dysphagie in erster Linie dosisabhängig durch die Bestrahlung verursacht zu sein. Eine höhere Gesamtdosis verlängerte in dieser Untersuchung auch signifikant das Gesamtüberleben. Bei einer simultanen Radiochemotherapie ist die Toxizität für den Ösophagus gegenüber einer Monotherapie erhöht. Da diese Nebenwirkung meist gut kontrollierbar ist und keine erhöhte Mortalität bedingt, wird diese Tatsache in Kauf genommen, da die Toxizität für das Tumorgewebe ebenfalls höher ist und somit ein besseres Outcome resultiert. In einigen Studien konnte ein Zusammenhang zwischen Dysphagie respektive Ösophagitis und dem Überleben festgestellt werden. Beispielsweise im Rahmen der RTOG 0617-Studie – hier war die Ösophagitis in der multivariaten Analyse ein Prognosefaktor für das Gesamtüberleben, jedoch zeigte sich hier ein schlechteres Outcome bezüglich des Überlebens (Bradley et al. 2015). Ein signifikanter Zusammenhang zwischen dieser Nebenwirkung und dem Gesamtüberleben konnte in den meisten Untersuchungen nicht festgestellt werden. Allerdings wurden gezielte Untersuchungen dieses Zusammenhanges selten durchgeführt.

Für Patienten, die unter der Radiochemotherapie eine Thrombozytopenie entwickelten war das Gesamtüberleben geringer als für Patienten ohne diese Nebenwirkung. Dieser Zusammenhang war zwar nicht signifikant, hier kann aber ein Trend gesehen werden. Eine Thrombo- bzw. Panzytopenie ist z.T. Grund für eine Unterbrechung, im schlimmsten Falle einen Abbruch der Therapie. Damit möchte man schwerwiegende Komplikationen, in diesem Fall Blutungen, vermeiden. Eine Unterbrechung oder ein vollständiger Therapieabbruch wirkt sich aber wie oben beschrieben eher nachteilig auf das Gesamtüberleben aus, dies erklärt vermutlich diesen Trend.

5.2 Gesamtdosis der Strahlentherapie bei lokoregionär fortgeschrittenem NSCLC

Seit etwa 30 Jahren ist für die Bestrahlung des lokal fortgeschrittenen, inoperablen Lungenkarzinoms eine Gesamtdosis von 60–66 Gy bei Einzeldosen von 1,8-2 Gy Standard. In einer 1980 veröffentlichten Studie empfahlen Perez et al. Gesamtdosen von 60 Gy (Perez et al. 1980). Nichts desto trotz wird im Rahmen der Bemühungen um eine Verbesserung des

Gesamtüberlebens für die Patienten noch untersucht, welches die optimale Bestrahlungsdosis ist. Hierüber besteht weiterhin eine gewisse Unklarheit. Gleiches gilt für die Fraktionierung der Bestrahlung – auch hier waren verschiedene Formen der Gegenstand multipler Studien. Beispielhaft seien hier Hypo- und Hyperfraktionierung genannt.

In der Hoffnung, sowohl eine verbesserte lokoregionäre Kontrolle zu erlangen als auch das Gesamtüberleben zu verbessern, wurde in verschiedenen Studien eine Erhöhung der Gesamtdosis, z.B. bis 74 Gy untersucht. Von einer höheren Gesamtdosis erwartet man eine noch höhere Toxizität für die Tumorzellen. Allerdings ist eine höhere Dosis natürlich auch mit einer höheren Strahlenbelastung und somit einer potentiell höheren Toxizität für gesundes Gewebe, auch der umliegenden Organe verbunden. Dies kann sich in einer quantitativen und qualitativen Erhöhung der Nebenwirkungen äußern, beispielsweise an Herz, Rückenmark und Speiseröhre. Auch die Letalität könnte erhöht werden. Dies bedeutet eine Gratwanderung im Findungsprozess der optimalen Dosis. An dieser Stelle ist noch einmal zu erwähnen, dass eine simultane Radiochemotherapie gegenüber einer alleinigen Radiatio und gegenüber einer sequentiellen Chemotherapie mit einer höheren Toxizität respektive mehr Nebenwirkungen einhergeht. Da diese Nebenwirkungen aber selten letal sind und da die lokoregionäre Tumorkontrolle und das Gesamtüberleben durch diese Form der Therapie verbessert werden können, wird die erhöhte Toxizität in Kauf genommen. Durch stetige Verbesserungen der Bestrahlungstechnik in vielen Punkten ist die unerwünschte Toxizität in den letzten Jahren gesunken – hier sei als anschauliches Beispiel die Mehrfeldertechnik bei der Bestrahlung genannt. So entsteht wiederum Spielraum bezüglich der Dosis. Das macht dieses Thema sehr spannend und relevant.

Eine wichtige aktuellere Arbeit zu diesem Thema war die RTOG-0617-Studie aus dem Jahr 2015. Diese randomisierte Phase-III-Studie untersuchte, ob Patienten von einer Gesamtdosiserhöhung auf 74 Gy gegenüber der Standardgesamtdosis von 60 Gy profitieren. Die Studie zeigte, dass dies nicht der Fall war. Die höhere Dosis war 60 Gy nicht überlegen und schien sogar eher schädlich zu sein, was unter anderem mit der höheren Strahlenbelastung für das Herz erklärt wurde. Diese vermehrte Kardiotoxizität könnte zu mehr therapieassoziierten Todesfällen führen, so eine mögliche These (Bradley et al. 2015).

Da die einzelnen Studien zu diesem Thema nicht mehr als 600 und zum Teil weniger als 200 Patienten eingeschlossen haben, wurde durch Ramroth et al. 2016 eine Metaanalyse durchgeführt, die 3795 Patienten aus 21 Studien einschließen konnte. Sie konnte zeigen, dass bei simultaner Radiochemotherapie eine Dosisescalation zu einem schlechteren Outcome der Patienten führte. Die mit einer höheren Gesamtdosis bestrahlten Patienten hatten im Vergleich zur Standarddosis von 66 Gy ein verringertes Gesamtüberleben und erlitten stärkere unerwünschte Nebenwirkungen im Rahmen der Therapie. Interessanterweise zeigte sich bei Patienten, welche nur bestrahlt

wurden und keine zusätzliche Chemotherapie erhielten, ein anderes Ergebnis. Diese Patienten profitierten bezüglich des Gesamtüberlebens von der Dosisescalation (Ramroth et al. 2016).

Eine weitere Möglichkeit, den Erfolg der Bestrahlung zu optimieren ist die Durchführung der sogenannten Boost-Bestrahlung. Hier wird im Fall des NSCLC nach einer initialen Dosis von 40-50 Gy eine erneute Bestrahlungsplanung durchgeführt und die Zielvolumina werden angepasst. Das CTV wird eingegrenzt auf den zu diesem Zeitpunkt CT-morphologisch noch abgrenzbaren Lungentumor, also normalerweise verringert. Auch diese Methode scheint ein verbessertes Therapieansprechen zu erreichen, wie Sun et al. in einer prospektiven randomisierten Studie zeigen konnten (Sun et al. 2000).

Obgleich das Thema Gesamtdosis bereits Gegenstand mehrerer Studien war, sind weitere Untersuchungen auf diesem Gebiet notwendig. Die Optimierung der Bestrahlungstechnik schreitet weiter voran und neue Techniken können die Toxizität des gesunden Gewebes weiter reduzieren. Hier seien z.B. die intensitätsmodulierte Strahlentherapie und die Protonentherapie genannt. Diese Weiterentwicklungen könnten in Zukunft wahrscheinlich eine weitere Dosisescalation, auch in Kombination mit einer Chemotherapie, ermöglichen und so eine weiter optimierte Lungenkrebsbehandlung mit verbesserten Langzeitüberlebensraten ermöglichen.

5.3 Bestrahlungstechnik – 3D-konformal vs. IMRT / VMAT

Neben dem Aspekt der Dosisapplikation bzw. der Gesamtdosis spielt die Bestrahlungstechnik eine wichtige Rolle. Hier gab es in den vergangenen Jahren enorme technische und praktische Weiterentwicklungen. Dieser Prozess ist sicher lange noch nicht abgeschlossen. Er führt dazu, dass die Bestrahlung bezüglich der Toxizität auf den Tumor effektiver werden konnte und gleichzeitig umgebendes gesundes Gewebe und Organe besser geschont werden können. Zwei Entwicklungen der letzten Jahre in diesem Bereich mit hoher Bedeutung für die Strahlentherapie sollen hier näher betrachtet werden.

An der Universitätsklinik und Poliklinik für Strahlentherapie der Universitätsklinik Halle wurde im Zeitraum von 2007–2011, in dem die Patienten dieser Untersuchungen behandelt wurden, die 3D-konformale Bestrahlungstechnik genutzt. Bei der 3D-konformalen Bestrahlung wird der Tumor aus mehreren Richtungen im Sinne einer Mehrfeldertechnik bestrahlt. Es werden Kollimatoren eingesetzt, um das Bestrahlungsfeld optimal an den Tumor anzupassen. Die Dosis innerhalb eines Strahlenfeldes ist konstant und kann nicht variiert werden.

Eine technische Weiterentwicklung, welche in den nachfolgenden Jahren genutzt wurde und immer noch genutzt wird ist die IMRT. Diese Abkürzung steht für „intensitätsmodulierte Radiotherapie“ und beinhaltet eine spezielle Kollimator-Technik und die Bestrahlung aus verschiedenen Richtungen im Sinne einer Mehrfelder-Bestrahlung. Die Besonderheit der Technik besteht in einer Unterteilung eines Bestrahlungsfeldes in Segmente. So kann die Dosis innerhalb des einzelnen Strahlenfeldes variiert werden. Dies bietet die Möglichkeit, im Tumor eine möglichst hohe Strahlendosis zu erreichen, während die Dosis von umgebenden Organen, die im Bestrahlungsfeld liegen gering gehalten wird. Das führt bei gewünschter hoher Toxizität für die Tumorzellen zu einer verbesserten Schonung umliegendes gesundes Gewebes im Vergleich zur 3D-konformalen Strahlentherapie. Diese Weiterentwicklung war ein wichtiger Schritt für die Strahlentherapie.

Eine Weiterentwicklung dieser Technik besteht wiederum in der sogenannten VMAT – „volumetric modulated arc therapy“. Hier kann die Strahlenquelle, als Erweiterung zur IMRT, während der Bestrahlung eine Rotationsbewegung um den Patienten ausführen und währenddessen die Form und Größe der Strahlenfelder und die Bestrahlungsdosis variabel anpassen. Dieses Verfahren hat neben der guten Schonung umliegendes gesundes Gewebes den Vorteil, dass die Dauer einer Bestrahlungssitzung deutlich verkürzt wird. Dies wird insbesondere von den Patienten als sehr positiv empfunden und kann zu einer verbesserten Lebensqualität während der Therapie verhelfen – ein sehr wichtiger Faktor.

Beide Techniken bringen jedoch nicht ausschließlich Vorteile mit sich. Bei den Verfahren wird beispielsweise durch eine Erhöhung der Feldanzahl bzw. eine kontinuierliche Rotationsbestrahlung insgesamt mehr gesundes Lungengewebe der Strahlung ausgesetzt als bei der 3D-konformalen Bestrahlung – wenn auch in geringerer Dosis. Daraus resultiert die Befürchtung, dass möglicherweise lungenassoziierte Nebenwirkungen vermehrt und qualitativ verstärkt auftreten. Dies wäre v.a. die Pneumonitis, eine Nebenwirkung, die insbesondere 3 bis 9 Monate nach der Strahlentherapie auftritt. Zudem besteht bei der Lunge als atembewegliches Organ die Gefahr, dass das intensitätsmodulierte Feld während bestimmter Atemphasen nur einen Teil des eigentlichen Zielgewebes wirklich mit der gewünschten Dosis bestrahlt und stattdessen gesundes Lungengewebe in der unmittelbaren Umgebung durch eine zu hohe Dosis belastet wird. Aber auch für diese Probleme gibt es Lösungsansätze. Wenn die Patienten in einem guten pulmonalen Zustand sind, können sie gegebenenfalls intermittierend die Luft während der Bestrahlung anhalten, so dass die Lunge in einer gewissen Atemposition gezielt bestrahlt werden kann. Eine Weiterentwicklung besteht im sogenannten „Gating“, einer atemungsgetriggerten Bestrahlung. Hier kann technisch erkannt werden, zu welchem Zeitpunkt sich der Tumor im Bestrahlungsfeld befindet und wann nicht. Die Bestrahlung wird dann gezielt pausiert und

reaktiviert. Für die Planung einer solchen Bestrahlung ist zuvor eine 4D-CT notwendig, eine computertomographische Untersuchung, mit der bewegungsabhängige Verschiebungen von Geweben abgebildet werden können. Gerade bei zwerchfellnah gelegenen Tumoren ist dies notwendig. Des Weiteren steigt natürlich mit der Komplexität der Bestrahlung auch der personelle und zeitliche Aufwand deren Planung.

Mehrere Studien kommen zu dem Schluss, dass die IMRT offenbar eine höhere gezielte Dosis-Applikation möglich macht und somit vermutlich zu verbesserten Gesamtüberlebensraten führt (Sura et al. 2008). Gleichzeitig werden zum Teil höhergradige unerwünschte Nebenwirkungen wie bspw. die Pneumonitis entgegen der Befürchtungen gegenüber der 3D-konformalen Strahlentherapie sogar verringert (Yom et al. 2007). Die Vermutung, dass durch die IMRT auf Grund höherer Dosen für gesundes Lungengewebe und Ösophagus mehr Nebenwirkungen auftreten, hat sich also meist nicht bestätigt (Shirvani et al. 2013). In einigen Studien waren Parameter wie Gesamtüberleben, progressionsfreies und Fernmetastasen-freies Überleben zwischen beiden Bestrahlungstechniken ähnlich ohne eine Überlegenheit oder Unterlegenheit der IMRT gegenüber der 3D-konformalen Radiotherapie zu zeigen (Harris et al. 2014). In anderen Untersuchungen zeigte sich eine Überlegenheit der IMRT lediglich für einzelne dieser Parameter (Liao et al. 2010). In mehreren Untersuchungen waren zwar die Überlebensraten zwischen diesen beiden Bestrahlungsarten ähnlich, jedoch hatten die eingeschlossenen Patienten, die mittels IMRT behandelt wurden häufig schlechtere Prognosefaktoren (Chun et al. 2017). Dies betraf insbesondere die Tumorgroße. Insofern waren die Ergebnisse für die IMRT von Lungentumoren vorwiegend vielversprechend und daher ist diese Technik der Bestrahlung mittlerweile weitgehend akzeptiert und wird häufig angewandt.

In der nachfolgenden Tabelle sind die genannten Studien zu diesem Thema mit deren Kernergebnissen und wichtigen Angaben zum Studiendesign einzusehen.

Tab. 3: Ausgewählte Studien zu den verschiedenen Bestrahlungstechniken bei NSCLC

Studienautoren	Jahr	Studiendesign	Patientenanzahl	Ergebnisse
Harris, Murphy et al.	2014	Populations-basierte vergleichende Effektivitäts-Analyse	6894	IMRT und 3D-RT gleichwertig bzgl. Gesamtüberleben Nebenwirkungen bei beiden Methoden ähnlich ausgeprägt
Liao, Komaki et al.	2010	retrospektive Studie	496	verbessertes Gesamtüberleben bei IMRT im Vergleich zur 3D-RT gleichwertiges progressions- und fernmetastasenfreies Überleben
Shirvani, Jiang et al.	2013	retrospektive Studie	3986	keine erhöhte Lungen-/Ösophagus-toxizität durch IMRT
Chun, Hu et al.	2017	prospektive klinische Studie	482	verringerte Nebenwirkungen (z.B. Pneumonitis) durch IMRT. Verringerte Herzdosis bei IMRT Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben für IMRT und 3D-RT gleich, obwohl IMRT-Patienten schlechtere Prognose-Faktoren hatten
Sura, Gupta et al.	2008	retrospektive Studie	55	vielversprechende Ergebnisse mit 2-Jahres Gesamtüberlebens-Raten um 58% für Stadium III-NSCLC. mit IMRT offenbar Applikation einer höheren Dosis möglich, somit möglicherweise besseres Gesamtüberleben als mit 3D-RT
Yom, Liao et al.	2007	retrospektive Studie	290	mit IMRT signifikant weniger Grad 3-Pneumonitis als Nebenwirkung
Wijsman, Danker et al.	2017	retrospektive Studie	188	OS für VMAT und IMRT gleich akute ösophageale Toxizität Grad 2 u. 3 für VMAT höher als bei IMRT pulmonale NW gleich

Auch eine längere Nachbeobachtungszeit der Patienten der genannten retrospektiven Analyse von Yom, Liao et al. aus 2007 zeigte gute Langzeitüberlebensraten, welche mit den Ergebnissen anderer Studien zum lokoregionär fortgeschrittenen NSCLC gleichwertig oder tendenziell besser waren. Die mediane Überlebensdauer der Patienten aus dieser Untersuchung betrug 21,6 Monate.

Im Vergleich zu mittels 3D-konformaler Radiotherapie therapierten Patienten waren unerwünschte Nebenwirkungen quantitativ und qualitativ geringer ausgeprägt (Jiang et al. 2012).

Zur neueren Bestrahlungstechnik VMAT gibt es im Gegensatz zur IMRT aktuell noch wenige Studien. Erste Forschungsergebnisse erscheinen vielversprechend – so scheint die VMAT sicher einsetzbar zu sein indem sie der IMRT ähnliche Überlebens-Ergebnisse liefert ohne dabei die unerwünschten Toxizitäten zu erhöhen. Dies kann unter dem großen Vorteil der reduzierten Behandlungszeit erfolgen (Holt et al. 2011).

5.4 Die Wahl des Chemotherapeutikums bei der simultanen Radiochemotherapie

Wie bereits in der Einleitung (Kapitel 1.3) beschrieben, wird heutzutage für das lokoregionär fortgeschrittene NSCLC die simultane Radiochemotherapie empfohlen, da Studien hier den besten Überlebensvorteil gegenüber anderen Therapien feststellen konnten.

Doch welche Chemotherapeutika sind zu wählen? Untersuchungen haben gezeigt, dass die simultane Radiochemotherapie primär auf einem Cisplatin-haltigen Medikament beruhen sollte. Falls Kontraindikationen bestehen, sollte alternativ ein Carboplatin-basiertes Medikament gewählt werden. Die gewählte Substanz sollte mit einem weiten Chemotherapeutikum kombiniert werden, um von einem breiteren Wirkungsspektrum zu profitieren. Typische Kombinations-Präparate für eine Cisplatin-basierte Therapie sind Vinorelbin, Etoposid, Paclitaxel und Gemcitabin. Im englischsprachigen Raum werden diese auf einer platinhaltigen Substanz basierenden Therapien in Kombination mit einem der oben genannten Medikamente als „third generation regimen“ bezeichnet.

In mehreren Studien wurden die verschiedenen Chemotherapeutika bezüglich Anzahl der zu verwendenden Substanzen, der Substanzgruppen und hinsichtlich der Dosierung der Medikamente untersucht. In einigen Studien wurde auch lediglich eine Chemotherapeutika-Kombination untersucht, um für diese Überlebensdaten und Toxizitäts-Profile angeben zu können. Diese Studien sind größtenteils bereits etwas älter. Sie stammen aus den Jahren kurz nachdem die simultane Radiochemotherapie als „state of the art“ für lokoregionär fortgeschrittene, inoperable nicht-kleinzellige Bronchialkarzinome überhaupt erst etabliert worden war.

In der nachfolgenden Tabelle sind einige ausgewählte Studien mit deren Ergebnissen zusammengefasst.

Tab. 4: Ausgewählte Studien zum Thema Chemotherapeutika bei lokoregionär fortgeschrittenem NSCLC, welches mittels Radiochemotherapie behandelt wird

Autoren Studienjahr	Studiendesign	verglichene Therapien	Ergebnisse
Auperin, Le Pechoux et al. 2006	Metaanalyse 1764 Patienten	Monotherapie vs. Kombinationschemo- therapie Cisplatin vs. Carboplatin	kein signifikanter Unterschied zwischen Cisplatin- und Carboplatin-basierter Therapie, Monochemotherapie war der Kombinationschemotherapie unterlegen
Hotta, Matsuo et al. 2004	Metaanalyse 2948 Patienten	Monotherapie vs. Kombinationschemo- therapie Cisplatin vs. Carboplatin	Bei Monotherapie kein signifikanter Unterschied zwischen Cis- und Carboplatin, bei Kombinationstherapie Überlegenheit von Cisplatin
Wang, Luhua et al. 2012	Phase 2-Studie 65 Patienten	Cisplatin/Etoposid vs. Carboplatin/Taxol	Cisplatin/Etoposid signifikant überlegen
Lee, Scott et al. 1996	Phase 2-Studie 79 Patienten	Cisplatin/Etoposid	vielversprechende Ergebnisse für diese Therapie
Albain, Kathy et al. 2002	Phase 2-Studie 50 Patienten	Cisplatin/Etoposid	vielversprechende Ergebnisse für diese Therapie
Belani, Chandra et al. 2005	Phase 2-Studie 276 Patienten	Carboplatin/Taxol in verschiedenen Applikations-Schemata	kein signifikanter Unterschied der Therapiearme, simultane RCT mit anschließender Konsolidierungstherapie tendenziell bessere Überlebensraten
Yamamoto, Nobuyuki et al. 2010	Phase 3-Studie 456 Patienten	verschiedene Chemotherapeutika der 2. und 3. Generation	Kein signifikanter Unterschied der Chemotherapeutika
Santana- Davila, Rafael et al. 2015	retrospektive Analyse 1842 Patienten	Cisplatin/Etoposid vs. Carboplatin/Paclitaxel	kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Chemotherapie- Kombinationen
Liang, Bi et al. 2017	Phase 3-Studie 200 Patienten	Cisplatin/Etoposid vs. Carboplatin/Taxol	Cisplatin/Etoposid überlegen, 3-Jahres-Überleben signifikant besser, medianes Überleben tendenziell besser

Mehrere Studien zeigen beispielsweise zwischen einer Cisplatin-basierten und einer Carboplatin-basierten Kombinations-Chemotherapie zusammen mit einer Bestrahlung keine statistisch

signifikanten Unterschiede. Eine lediglich auf einer Substanz basierende begleitende Chemotherapie zeigt jedoch schlechtere Ergebnisse als eine simultane Chemotherapie, in der zwei Substanzen kombiniert werden. Dies zeigten die Studien von Auperin et al. und von Hotta et al..

Einige Studien zeigten höhere Überlebensraten für bestimmte Substanzen, wie beispielsweise die Untersuchung von Liang et al. aus dem Jahr 2017. Diese zeigte bessere Überlebensraten für Cisplatin/Etoposid gegenüber Carboplatin/Taxol. Es wird teilweise konstatiert, Cisplatin sei im Vergleich zu Carboplatin ein besserer Radiosensitizer. Hier gibt es jedoch nur ein begrenztes Spektrum an prospektiven Untersuchungen mit z.T. geringen Fallzahlen. Gerade bei einer geringen Anzahl an eingeschlossenen Patienten müssen die Ergebnisse natürlich mit Vorsicht betrachtet werden. In der Studie von Wang et al. aus 2012 z.B. zeigte sich eine signifikante Überlegenheit der Kombinationstherapie Cisplatin/Etoposid gegenüber Carboplatin/Taxol im Rahmen einer Radiochemotherapie. Die Autoren merken jedoch selber kritisch an, dass die beiden Gruppen nicht ganz identisch waren. So waren die Patienten der Carboplatin-Gruppe älter, wiesen häufiger prätherapeutische Anämien und einen höheren Gewichtsverlust im Rahmen der Tumorerkrankung auf – letzteres bekanntermaßen ein negativer prädiktiver Faktor für das Überleben. Die Patienten der Cisplatin-Gruppe hingegen erhielten bezüglich der Strahlentherapie häufiger Gesamtdosen von > 60 Gy und es wurde ihnen nach der beendeten simultanen Radiochemotherapie häufiger eine Konsolidierungs-Chemotherapie appliziert. Diese Einflüsse erwiesen sich in statistischen Analysen zwar als nicht signifikant, sind jedoch nicht außer Acht zu lassen. Die Anzahl der in dieser Studie eingeschlossenen Patienten betrug schließlich lediglich 65. Das bedeutet, die Therapiearm-Gruppen waren klein und statistisch signifikante Werte oder Sachverhalte waren gegenüber einem größeren Patientenkollektiv schwerer nachzuweisen. In einigen Studien gab es auch zu erwähnende Besonderheiten bezüglich des gewählten Therapieregimes. So war die Radiatio in der Studie von Lee et al. hyperfraktioniert. In den Studien von Albain et al. und Yamamoto et al. wurden an die simultanen Radiochemotherapien noch Konsolidierungs-Chemotherapien angeschlossen. In der Untersuchung von Belani et al. erhielten die Patienten, die sich einer simultanen Radiochemotherapie unterzogen entweder eine primäre Induktions- oder eine anschließende Konsolidierungs-Chemotherapie.

Anhand des aktuellen Wissensstandes führt man bei lokoregionär fortgeschrittenem, inoperablem nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom eine simultane Radiochemotherapie durch. Die Chemotherapie sollte eine Kombinationstherapie aus zwei Präparaten sein. Das erste Chemotherapeutikum sollte ein platinhaltiges Medikament sein. Die Wahl zwischen Cisplatin und Carboplatin ist letztlich in Hinblick auf die individuellen Gegebenheiten des Patienten zu treffen. Hier sind beispielsweise prätherapeutische Nierenfunktionseinschränkungen oder hämatologische Problematiken wie eine vorbestehende Thrombozytopenie zu beachten. Weit

verbreitet ist eine Applikation von zwei Zyklen der Chemotherapie während der Bestrahlung. Andere Applikations-Schemata werden aber ebenfalls verwendet und variieren zum Teil deutlich.

In der hier vorliegenden Arbeit wurde ebenfalls eine Kombinationstherapie aus Cisplatin und Vinorelbin gewählt, welche in 2 Zyklen simultan zur thorakalen Radiatio appliziert wurde.

Weitere Studien zur optimalen Wahl, Kombination und Dosierung der Chemotherapeutika werden durchgeführt und sind notwendig, um die Sicherheit der besten Therapie für den Patienten weiter zu erhöhen und das Gesamtüberleben weiter zu verbessern.

5.5 Nebenwirkungen der Chemotherapeutika

Eine wichtige Rolle bezüglich der Wahl der Chemotherapeutika spielen auch die zu erwartenden Nebenwirkungen. Hier müssen individuelle Faktoren der Patienten berücksichtigt werden, beispielsweise Vorerkrankungen. Außerdem muss mit dem Patienten über mögliche Nebenwirkungen und deren potenzielle Beeinträchtigung der Lebensqualität gesprochen werden.

In fast allen im vorherigen Kapitel 5.4 benannten Studien zeigten sich Unterschiede bezüglich des Spektrums an Nebenwirkungen. Hier ist zuerst zu sagen, dass die aktuellen Therapien alle ein akzeptables Maß an Nebenwirkungen bzw. an Nebenwirkungs-Qualitäten aufwiesen. Nur in Einzelfällen waren Todesfälle aufgetreten, die auf die unerwünschte Toxizität der Chemotherapeutika zurückzuführen gewesen wären.

Es ist zu berücksichtigen, dass Cisplatin ein nephrotoxisches Chemotherapeutikum ist. Somit könnte bei Patienten mit einer prätherapeutisch deutlich eingeschränkten Nierenfunktion über eine Entscheidung für Carboplatin statt Cisplatin nachgedacht werden. Des Weiteren treten Übelkeit und Erbrechen als unerwünschte Nebenwirkungen bei der Gabe von Cisplatin im Vergleich zur Carboplatin-basierten Therapie häufiger auf. Meist sind diese Nebenwirkungen mit Antiemetika gut zu behandeln, doch in manchen Fällen können sie so erheblich auftreten, dass die Lebensqualität der Patienten während der Therapie deutlich eingeschränkt wird. Aufgrund der insgesamt immer noch geringen Langzeitüberlebensraten ist gerade die Lebensqualität aber ein Parameter, dem man eine hohe Bedeutung beimessen sollte. Ein Patient profitiert möglicherweise von einer um sehr wenige Monate verlängerten Lebenszeit nur geringfügig oder gar nicht, wenn seine Lebensqualität während der Therapie deutlich eingeschränkt ist.

Carboplatin hingegen weist im Gegensatz zu Cisplatin häufiger hämatologische Nebenwirkungen, insbesondere Thrombozytopenien auf. Daher sollten nur Patienten mit initial guten hämatologischen Blutwerten eine Carboplatin-basierte Chemotherapie erhalten. Damit

kann die Gefahr einer möglichen Therapieunterbrechung oder gar eines Abbruchs der Chemotherapie durch hochgradige hämatotoxische Nebenwirkungen verringert werden (Hotta et al. 2004).

Die therapieassoziierte akute Toxizität wird durch die aktuell standardmäßig bei NSCLC im Stadium III durchgeführten Behandlung der simultanen Radiochemotherapie gegenüber der alleinigen Radiatio und insbesondere auch gegenüber dem sequentiellen Therapieverfahren deutlich erhöht. So wird vor allem die akute ösophageale Toxizität im simultanen Verfahren gegenüber dem sequentiellen Verfahren von 4% auf 18% erhöht, was statistisch signifikant ist (Auperin et al. 2010). Für die Patienten äußert sich dies in ausgesprochen unangenehmen Schluckbeschwerden, auch als Dysphagie bezeichnet, welche die Lebensqualität erheblich einschränken können. Diese temporäre Nebenwirkung ist in der klinischen Praxis meist gut zu behandeln und für einen Großteil der Patienten zu tolerieren. Eine andere wichtige Nebenwirkung ist die pulmonale Toxizität. Hier zeigte sich zwischen dem sequentiellen und dem simultanen Therapieverfahren in der Metaanalyse von Auperin et al. kein signifikanter Unterschied in den dritt- und viertgradigen Nebenwirkungen der Lunge. Auf Grund der sehr unterschiedlichen Untersuchungen der Laborwerte und der sehr variierenden Applikations-Schemata der Chemotherapeutika in den verschiedenen Studien resultierten bezüglich der hämatologischen Nebenwirkungen derart unterschiedliche Ergebnisse, dass eine sinnvolle Analyse durch Auperin et al. nicht möglich war. Bezüglich Spätnebenwirkungen der Lunge und der Speiseröhre waren die Angaben in den Studien zu gering, um diese in der eben genannten Metaanalyse zu untersuchen.

Bezogen auf die Unterschiede der Nebenwirkungen zwischen den verschiedenen Chemotherapeutika haben Hotta et al. 2004 eine Metaanalyse durchgeführt. Sie analysierten 8 Studien mit insgesamt 2899 Patienten bezüglich der aufgetretenen Toxizitäten einer Cisplatin- oder einer Carboplatin-basierten Chemotherapie. Während Cisplatin häufiger Übelkeit und Erbrechen hervorrief zeigten sich bei Carboplatin vermehrt Thrombozytopenien dritten oder vierten Grades. Bezüglich höhergradiger Neutropenien oder Nierenfunktionseinschränkungen ließen sich zwischen den beiden Therapien keine relevanten Unterschiede differenzieren. Ein wichtiger Punkt ist, dass zwischen den beiden Behandlungsstrategien kein signifikanter Unterschied in der Anzahl der therapieassoziierten Todesfälle zu beobachten war. Hierbei war auch das Kombinationspräparat, welches zusätzlich zum platinhaltigen Chemotherapeutikum genutzt wurde, unerheblich.

Summarisch kann man sagen, dass die verschiedenen aktuell genutzten Chemotherapeutika vergleichsweise sicher einsetzbar sind. Sie weisen ein überschaubares Maß an Nebenwirkungen auf, welche häufig gut symptomatisch behandelt werden können. Die Lebensqualität wird meist

nur in einem Maß eingeschränkt, welches für die Therapeuten und, am wichtigsten, für die Patienten akzeptabel ist. Nur in absoluten Einzelfällen kommen letale unerwünschte Nebenwirkungen vor. Langfristige Nebenwirkungen sind selten, hier ist die Studienlage aktuell jedoch noch dürftig.

5.6 Konsolidierungstherapie des lokoregionär fortgeschrittenen NSCLC nach Abschluss der simultanen Radiochemotherapie

Nach abgeschlossener Radiochemotherapie wird evaluiert, welchen Erfolg man mit der Therapie erreicht hat. Im Idealfall wurde eine vollständige Remission erreicht, d.h. der Tumor ist nicht mehr nachweisbar und es sind keine Lymphknoten- oder Fernmetastasen festzustellen. Eine partielle Remission, ein konstanter Befund mit fehlendem Progress oder ein Progress sind andere mögliche Entwicklungen. Bei Patienten mit fehlendem Tumorprogress zum Zeitpunkt des Abschlusses der Radiochemotherapie kann man über weitere Therapien nachdenken, um diesen Zustand mit höherer Sicherheit zu erhalten und eine Filialisierung des Malignoms zu verhindern. Man unterscheidet zwei Therapiestrategien. Zum einen kann man die Chemotherapie mit den bereits angewandten Medikamenten oder anderen Chemotherapeutika zunächst weiterführen bis zu dem Zeitpunkt, an dem der Tumor ein eindeutiges Fortschreiten zeigt oder bis zu dem Punkt, an dem Fernmetastasen diagnostiziert werden. Diese Form nennt man Erhaltungstherapie. Eine andere Möglichkeit ist eine weiterführende Therapie mit Chemotherapeutika oder mittels Immuntherapie für einen festgelegten Zeitraum oder eine festgelegte Anzahl von Zyklen. Diese Form nennt man Konsolidierungstherapie. Hierauf soll nachfolgend näher eingegangen werden.

5.6.1 Konsolidierungs-Chemotherapie des lokoregionär fortgeschrittenen NSCLC

Nach Abschluss der simultanen Radiochemotherapie als Erstlinientherapie für Patienten mit inoperablem, lokoregionär fortgeschrittenem nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom stellt sich bei vielen Patienten die Frage nach weiterführenden Therapien. Nicht alle Patienten sprechen mit einer kompletten Remission auf die Therapie an. Bei einigen Patienten zeigt die maligne Erkrankung nur eine partielle Remission, bei manchen Patienten sogar nur eine tendenzielle Regredienz, auch als „minimal response“ bezeichnet. Manche Patienten sprechen überhaupt nicht auf die Therapie an und wieder andere, bei denen die Therapie initial möglicherweise ein gutes Ansprechen zeigte, weisen nach einiger Zeit einen Tumorprogress auf.

Viele Studien beschäftigen sich mit diesem Thema. Sie haben dabei das Ziel, für diese eben beschriebenen Situationen Therapiestrategien zu entwickeln, um eine weitere Remission des Malignoms zu erzielen oder die weitere Ausbreitung und das Fortschreiten der Krankheit zu begrenzen.

In einer Vielzahl von Untersuchungen wurden verschiedene Substanzen oder Substanzkombinationen für die Konsolidierungstherapien getestet. Die Ergebnisse der Studien zeigen bisher noch keine eindeutigen Ergebnisse bezüglich des Profitierens von den Therapien und bezüglich der Wahl des besten Chemotherapeutikums.

Eine Phase 3-Studie aus dem Jahr 2016 verglich eine Konsolidierungstherapie mit zwei Zyklen Cisplatin/Vinorelbin mit best supportive care primär bezüglich des progressionsfreien Überlebens aber sekundär auch bezüglich des Langzeitüberlebens. Die Studie randomisierte 201 Patienten auf diese zwei Therapiearme. Die Patienten hatten nach absolvierter Radiochemotherapie entweder eine vollständige oder partielle Remission oder wenigstens eine stabile disease gezeigt. Trotz geringer Unterschiede im progressionsfreien Überleben und Langzeitüberleben zugunsten der Konsolidierungs-Chemotherapie zeigte sich kein signifikanter Überlebensvorteil. Die Konsolidierungstherapie wurde insgesamt gut toleriert, die am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen waren hämatologische Toxizitäten: Neutropenien und Leukopenien (Flentje et al. 2016).

In weiteren, teilweise älteren Untersuchungen zeigten sich noch unterschiedliche Ergebnisse. Eine Phase 3-Studie aus 2015 zeigte, dass eine Konsolidierungs-Chemotherapie mit Docetaxel keine Verbesserung des progressionsfreien Überlebens herbeiführen konnte. Hier sollte die Konsolidierungstherapie in 3 Zyklen mit jeweils zweimaliger Gabe von 35 mg/m^2 erfolgen. Die Ergebnisse sind insofern eingeschränkt zu bewerten, da viele Patienten die Chemotherapie gar nicht oder nicht in vollem Umfang erhalten hatten. Unter anderem waren sie schon vor Antritt oder während der Therapie verstorben oder hatten, meist noch von der initialen Radiochemotherapie mit Cisplatin/Docetaxel so schwerwiegende Nebenwirkungen, dass die Konsolidierungstherapie nicht verabreicht werden konnte oder unter-/abgebrochen werden musste (Ahn et al. 2015).

Auch in einer früheren Studie von Hanna et al. konnte kein Überlebensvorteil für eine Konsolidierungs-Chemotherapie mit Docetaxel nach vorheriger Radiochemotherapie nachgewiesen werden. Hier wurden ebenfalls 3 Zyklen Docetaxel, allerdings in einer Dosis von 75 mg/m^2 appliziert (Hanna et al. 2008). Die Patienten entwickelten gegenüber Patienten, die nur nachbeobachtet wurden vermehrt Toxizitäten.

Somit kann zum aktuellen Zeitpunkt keine klare generelle Empfehlung für eine Konsolidierungs-Chemotherapie gegeben werden.

5.6.2 Konsolidierungs-Immuntherapie des lokoregionär fortgeschrittenen NSCLC

Ein neuer Therapieansatz mit einem anderen Wirkstoff ist die Konsolidierungstherapie mit einem monoklonalen Antikörper. Diese Art der Anschlussbehandlung erfolgt nach abgeschlossener Radiochemotherapie, falls kein Tumorprogress unter der Therapie stattgefunden hat. Schon seit einigen Jahren werden hier Studien durchgeführt, die eine anschließende Therapie mit Antikörpern untersuchen. Bisher konnten für diese Art der Erhaltungs- oder Konsolidierungstherapie jedoch noch keine Ergebnisse erzielt werden, die definitiv für den Einsatz dieses Wirkstoffes sprechen. Bradley beispielsweise untersuchte 2015 neben der optimalen Gesamtdosis auch, ob die Cetuximab-Gabe als Konsolidierungstherapie nach simultaner Radiochemotherapie-Behandlung zu einer Verbesserung des progressionsfreien oder Gesamtüberlebens führte. Dies war nicht der Fall (Bradley et al. 2015).

Durvalumab ist ein seit 2018 verfügbarer humaner Antikörper, der spezifisch an das Oberflächenprotein PD-L1 bindet. Dieses wird z.T. von Tumorzellen überexprimiert und hemmt T-Zellen durch die Bindung an deren Oberflächenproteine PD-1 und CD80. Somit wird die körpereigene Immunantwort auf den Tumor reduziert, was zu einer schlechteren Prognose führt. Durvalumab wirkt dem entgegen (Syed 2017). Eine multizentrische randomisierte Phase III-Studie aus 2017 zeigte für die Konsolidierungstherapie mit diesem Wirkstoff sehr gute Ergebnisse. Das progressionsfreie Überleben konnte hier signifikant verlängert werden. Gleichzeitig waren die Nebenwirkungen im Vergleich zu einer Placebo-Konsolidierungstherapie vergleichbar. Die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens gegenüber Placebo betrug 11 Monate. Die Rate an zerebraler Metastasierung sank ebenfalls (Antonia et al. 2017). Diese Ergebnisse konnten auch im Verlauf der Studie mit längerem Beobachtungszeitraum erneut bestätigt werden. Bezüglich des Gesamtüberlebens konnte die Therapie mit Durvalumab gegenüber der Placebothherapie ebenfalls signifikant bessere Ergebnisse erzielen: Das Gesamtüberleben nach 12 bzw. 24 Monaten betrug für Patienten der Antikörper-Gruppe 83,1% bzw. 66,3% gegenüber 75,3% bzw. 55,6% in der Placebo-Gruppe. Aber nicht nur die Zeit bis zum Versterben der Patienten, auch die Zeit bis zum Auftreten von Fernmetastasen konnte durch die Konsolidierungstherapie mit Durvalumab verlängert werden. Sie betrug median 28,3 Monate in der Durvalumab-Gruppe gegenüber 16,2 Monate mit Placebothherapie (Antonia et al. 2018). Auch in der neuesten Publikation zu dieser PACIFIC-Studie zeigen sich erfreuliche Ergebnisse. So konnte mit bei den Patienten, welche Durvalumab erhielten ein 4-Jahres-Gesamtüberleben von

49,6% gegenüber 36,3% in der Placebo-Gruppe erreicht werden. Das 4-Jahres-progressionsfreies Überleben betrug 35,5% gegenüber 19,5% mit Placebo (Faivre-Finn et al. 2021).

Es liegen hier also vielversprechende Ergebnisse vor. Anhand der vorliegenden Daten wird aktuell die sequentielle Therapie mit Durvalumab für Patienten mit einer PD-L1-Expression $\geq 1\%$ empfohlen, welche nach der Radiochemotherapie keinen Progress der Tumorerkrankung aufweisen.

6. Zusammenfassung

Das lokal fortgeschrittene nicht-kleinzellige Bronchialkarzinom ist eine häufige maligne Erkrankung mit einer aktuell schlechten Prognose bezüglich des Langzeitüberlebens. Durch Fortschritte in der Therapie konnte das progressionsfreie Überleben und das Langzeitüberleben der Patienten in den letzten Jahrzehnten verlängert werden. Dennoch ist weiterhin Verbesserungsbedarf angezeigt. In neuen Therapieformen liegen hier große Hoffnungen. Aktuell besteht die Standardtherapie in einer kombinierten, simultanen Radiochemotherapie, da hierfür in Studien die besten Überlebensergebnisse erzielt wurden.

In der hier vorliegenden retrospektiven Analyse wurden die Daten von 54 Patienten, welche mit simultaner Radiochemotherapie behandelt wurden, analysiert. Die Bestrahlung erfolgte als normofraktionierte Mehrfelder-Stahlentherapie in 3D-konformaler Technik mit einer Gesamtdosis von 66 Gy. Davon wurden 16 Gy im Rahmen einer Boost-Radiatio appliziert. Die simultane Chemotherapie war eine Kombinationstherapie aus Cisplatin/Vinorelbin und wurde in 2 Zyklen à 5 Tage verabreicht.

Die Mehrzahl der Patienten waren erwartungsgemäß Männer sowie aktive oder abstinenten Raucher. Histologisch war der vorherrschende Typ das Plattenepithel-Bronchialkarzinom. Die Patienten waren im Median bei Erstdiagnose 63 Jahre alt, dies liegt etwas unter dem in der Literatur angegebenen Altersmedian.

Das mediane Überleben der Patienten betrug 20,5 Monate. Im Vergleich dazu zeigen aktuelle Untersuchungen mediane Überlebenszeiten von 15 Monaten und eine 5-Jahres-Überlebensrate von ungefähr 15% (Flentje et al. 2016). Somit sind die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung in dieser Hinsicht als sehr positiv zu werten. Bei 36% der Patienten trat ein Lokalrezidiv des Bronchialkarzinoms auf, allerdings bezieht sich dieser Wert nur auf 45 Patienten, für die dies in Erfahrung zu bringen war. Bei 43% (von 46 Patienten mit entsprechender Angabe in den Akten) wurden im Verlauf Fernmetastasen diagnostiziert.

Am häufigsten trat als akute Nebenwirkung eine Dysphagie auf. Insgesamt waren die Nebenwirkungen während der Therapie größtenteils tolerierbar. Nur selten musste die Behandlung deshalb unterbrochen oder abgebrochen werden.

Die Schwäche dieser Arbeit liegt in der geringen Patientenzahl und in der ausschließlich retrospektiven Analyse.

Die große Stärke dieser Arbeit liegt hingegen darin, dass sie ein Patientenkollektiv einschließt, welches ein realistisches Patientengut widerspiegelt. Das bedeutet, Patienten wurden trotz schlechter kardiopulmonaler Funktion oder trotz hohen Lebensalters eingeschlossen – im Gegensatz zu vielen großen Studien, welche häufig ähnliche Ausschlusskriterien aufweisen. Ein Ausschluss bestimmter Patienten kann jedoch die Ergebnisse möglicherweise beeinflussen, wenn sehr kranke oder sehr alte Patienten nicht eingeschlossen werden. Zudem wurden die Patienten über einen ausreichend langen Zeitraum, im Median für 20 Monate, nachbeobachtet.

7. Literatur

- Ahn JS, Ahn YC, Kim J-H, Lee CG, Cho EK, Lee KC, et al. (2015) Multinational Randomized Phase III Trial With or Without Consolidation Chemotherapy Using Docetaxel and Cisplatin After Concurrent Chemoradiation in Inoperable Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 33:2660–2666
- Albain KS, Crowley JJ, Turrisi AT, Gandara DR, Farrar WB, Clark JI, et al. (2002) 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* 20:3454–3460
- Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. (2017) Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 377:1919–1929
- Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. (2018) Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *N Engl J Med* 379:2342–2350
- Auperin A, Le Pechoux C, Rolland E, Curran WJ, Furuse K, Fournel P, et al. (2010) Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 28:2181–2190
- Belani CP, Choy H, Bonomi P, Scott C, Travis P, Haluschak J, et al. (2005) Combined chemoradiotherapy regimens of paclitaxel and carboplatin for locally advanced non-small-cell lung cancer: a randomized phase II locally advanced multi-modality protocol. *J Clin Oncol* 23:5883–5891
- Bradley JD, Paulus R, Komaki R, Masters G, Blumenschein G, Schild S, et al. (2015) Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617). *The Lancet Oncology* 16:187–199
- Chun SG, Hu C, Choy H, Komaki RU, Timmerman RD, Schild SE, et al. (2017) Impact of Intensity-Modulated Radiation Therapy Technique for Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Secondary Analysis of the NRG Oncology RTOG 0617 Randomized Clinical Trial. *J Clin Oncol* 35:56–62
- Curran WJ, Paulus R, Langer CJ, Komaki R, Lee JS, Hauser S, et al. (2011) Sequential vs. concurrent chemoradiation for stage III non-small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 103:1452–1460
- Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF (2018) Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 1.0
- Dietel M, Bubendorf L, Dingemans A-MC, Doms C, Elmberger G, Garcia RC, et al. (2016) Diagnostic procedures for non-small-cell lung cancer (NSCLC): recommendations of the European Expert Group. *Thorax* 71:177–184
- Dillman RO, Seagren SL, Propert KJ, Guerra J, Eaton WL, Perry MC, et al. (1990) A randomized trial of induction chemotherapy plus high-dose radiation versus radiation alone in stage III non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 323:940–945
- Ettinger DS, Akerley W, Bepler G, Blum MG, Chang A, Cheney RT, et al. (2010) Non-small cell lung cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 8:740–801
- Faivre-Finn C, Vicente D, Kurata T, Planchard D, Paz-Ares L, Vansteenkiste JF, et al. (2021) Four-Year Survival With Durvalumab After Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC-an Update From the PACIFIC Trial. *J Thorac Oncol* 16:860–867

- Fietkau R, Semrau S (2010) Stage III: Definitive chemoradiotherapy. *Front Radiat Ther Oncol* 42:122–134
- Flentje M, Huber RM, Engel-Riedel W, Andreas S, Kollmeier J, Staar S, et al. (2016) GILT-A randomised phase III study of oral vinorelbine and cisplatin with concomitant radiotherapy followed by either consolidation therapy with oral vinorelbine and cisplatin or best supportive care alone in stage III non-small cell lung cancer. *Strahlenther Onkol* 192:216–222
- Goeckenjan G, Sitter H, Thomas M, Branscheid D, Flentje M, Griesinger F, et al. (2010) Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. *Pneumologie* 64 Suppl 2:e1-164
- Hanna N, Neubauer M, Yiannoutsos C, McGarry R, Arseneau J, Ansari R, et al. (2008) 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: the Hoosier Oncology Group and U.S. Oncology. *J Clin Oncol* 26:5755–5760
- Harris JP, Murphy JD, Hanlon AL, Le Q-T, Loo BW, Diehn M (2014) A population-based comparative effectiveness study of radiation therapy techniques in stage III non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 88:872–884
- Holt A, van Vliet-Vroegindeweij C, Mans A, Belderbos JS, Damen EMF (2011) Volumetric-modulated arc therapy for stereotactic body radiotherapy of lung tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 81:1560–1567
- Hotta K, Matsuo K, Ueoka H, Kiura K, Tabata M, Tanimoto M (2004) Meta-analysis of randomized clinical trials comparing Cisplatin to Carboplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 22:3852–3859
- Jiang Z-Q, Yang K, Komaki R, Wei X, Tucker SL, Zhuang Y, et al. (2012) Long-Term Clinical Outcome of Intensity-Modulated Radiotherapy for Inoperable Non-Small Cell Lung Cancer. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics* 83:332–339
- Käsmann L, Niyazi M, Blanck O, Baues C, Baumann R, Dobiash S, et al. (2018) Prädiktiver und prognostischer Wert des Tumolvolumens und seiner Veränderungen während radikaler Strahlentherapie beim nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom im Stadium III. *Strahlenther Onkol* 194:79–90
- Kirchner T, Müller-Hermelink HK, Roessner A, Grundmann E (Hrsg.): Kurzlehrbuch Pathologie und Grundlagen der speziellen Pathologie. 12. Aufl. Elsevier Urban & Fischer, München, 2014, S. 352-354
- Koning CCE, Belderbos JSA, Uitterhoeve ALJ (2010) From Cisplatin-Containing Sequential Radiochemotherapy towards Concurrent Treatment for Patients with Inoperable Locoregional Non-Small Cell Lung Cancer. *Chemother Res Pract* 2010:506047
- Lee JS, Scott C, Komaki R, Fossella FV, Dundas GS, McDonald S, et al. (1996) Concurrent chemoradiation therapy with oral etoposide and cisplatin for locally advanced inoperable non-small-cell lung cancer: radiation therapy oncology group protocol 91-06. *J Clin Oncol* 14:1055–1064
- Lemmer B, Brune K: Pharmakotherapie. 14., überarb. und aktualisierte Aufl. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 2010, S. 160
- Liang J, Bi N, Wu S, Chen M, Lv C, Zhao L, et al. (2017) Etoposide and cisplatin versus paclitaxel and carboplatin with concurrent thoracic radiotherapy in unresectable stage III non-small cell lung cancer: a multicenter randomized phase III trial. *Ann Oncol* 28:777–783

- Liao ZX, Komaki RR, Thames HD, JR, Liu HH, Tucker SL, Mohan R, et al. (2010) Influence of technologic advances on outcomes in patients with unresectable, locally advanced non-small-cell lung cancer receiving concomitant chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 76:775–781
- Lohr F, Wenz F (Hrsg.): *Strahlentherapie kompakt*. 2., Print-on-Demand Ausgabe der 2. Aufl. Urban & Fischer in Elsevier, München, 2015, S. 32
- Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group (1995) Chemotherapy in non-small cell lung cancer. *BMJ* 311:899–909
- Ostheimer C, Mäurer M, Ebert N, Schmitt D, Krug D, Baumann R, et al. (2021) Prognostic impact of gross tumor volume during radical radiochemotherapy of locally advanced non-small cell lung cancer-results from the NCT03055715 multicenter cohort study of the Young DEGRO Trial Group. *Strahlenther Onkol* 197:385–395
- Pallis AG, Gridelli C, van Meerbeeck JP, Greillier L, Wedding U, Lacombe D, et al. (2010) EORTC Elderly Task Force and Lung Cancer Group and International Society for Geriatric Oncology (SIOG) experts' opinion for the treatment of non-small-cell lung cancer in an elderly population. *Ann Oncol* 21:692–706
- Perez CA, Stanley K, Rubin P, Kramer S, Brady L, Perez-Tamayo R, et al. (1980) A prospective randomized study of various irradiation doses and fractionation schedules in the treatment of inoperable non-oat-cell carcinoma of the lung. Preliminary report by the radiation therapy oncology group. *Cancer* 45:2744–2753
- Ramroth J, Cutter DJ, Darby SC, Higgins GS, McGale P, Partridge M, et al. (2016) Dose and Fractionation in Radiation Therapy of Curative Intent for Non-Small Cell Lung Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 96:736–747
- Robert Koch-Institut (2017): *Krebs in Deutschland für 2013/2014*, 11. Aufl.
- Santana-Davila R, Devisetty K, Szabo A, Sparapani R, Arce-Lara C, Gore EM, et al. (2015) Cisplatin and etoposide versus carboplatin and paclitaxel with concurrent radiotherapy for stage III non-small-cell lung cancer: an analysis of Veterans Health Administration data. *J Clin Oncol* 33:567–574
- Sauer R: *Strahlentherapie und Onkologie*. 5., völlig überarb. Aufl. Elsevier, Urban & Fischer, München, 2010, S. 74, 215, 337, 339
- Schwarzkopf L, Wacker M, Holle R, Leidl R, Günster C, Adler J-B, et al. (2015) Cost-components of lung cancer care within the first three years after initial diagnosis in context of different treatment regimens. *Lung Cancer* 90:274–280
- Shirvani SM, Jiang J, Gomez DR, Chang JY, Buchholz TA, Smith BD (2013) Intensity modulated radiotherapy for stage III non-small cell lung cancer in the United States: predictors of use and association with toxicities. *Lung Cancer* 82:252–259
- Sun LM, Leung SW, Wang CJ, Chen HC, Fang FM, Huang EY, et al. (2000) Concomitant boost radiation therapy for inoperable non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 47:413–418
- Sura S, Gupta V, Yorke E, Jackson A, Amols H, Rosenzweig KE (2008) Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) for inoperable non-small cell lung cancer: the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) experience. *Radiother Oncol* 87:17–23
- Syed YY (2017) Durvalumab. *Drugs* 77:1369–1376

Wang L, Wu S, Ou G, Bi N, Li W, Ren H, et al. (2012) Randomized phase II study of concurrent cisplatin/etoposide or paclitaxel/carboplatin and thoracic radiotherapy in patients with stage III non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 77:89–96

Wozniak AJ, Crowley JJ, Balcerzak SP, Weiss GR, Spiridonidis CH, Baker LH, et al. (1998) Randomized trial comparing cisplatin with cisplatin plus vinorelbine in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 16:2459–2465

Yamamoto N, Nakagawa K, Nishimura Y, Tsujino K, Satouchi M, Kudo S, et al. (2010) Phase III study comparing second- and third-generation regimens with concurrent thoracic radiotherapy in patients with unresectable stage III non-small-cell lung cancer: West Japan Thoracic Oncology Group WJTOG0105. *J Clin Oncol* 28:3739–3745

Yom SS, Liao Z, Liu HH, Tucker SL, Hu C-S, Wei X, et al. (2007) Initial evaluation of treatment-related pneumonitis in advanced-stage non-small-cell lung cancer patients treated with concurrent chemotherapy and intensity-modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 68:94–102

Zhang J, Gold KA, Lin HY, Swisher SG, Xing Y, Lee JJ, et al. (2015) Relationship between tumor size and survival in non-small-cell lung cancer (NSCLC). *J Thorac Oncol* 10:682–690

8. Thesen

- 1) Das nicht-kleinzellige Bronchialkarzinom ist eine häufige Krebserkrankung. Das mediane Erkrankungsalter der Patienten dieser Arbeit betrug 63 Jahre. Männer sind deutlich häufiger betroffen als Frauen. Bei den hier eingeschlossenen Patienten handelte es sich bei 80% um Männer.
- 2) Die Prognose ist in den häufig diagnostizierten lokal fortgeschrittenen Stadien weiterhin nicht sehr gut. Hier ist eine Operation meist keine Behandlungsoption mehr, so dass andere Therapiemodalitäten zum Einsatz kommen. Das mediane Überleben der Patienten dieser retrospektiven Analyse lag bei 20,5 Monaten. Lokoregionäre Rezidive und Fernmetastasen treten im Verlauf der Erkrankung häufig auf.
- 3) Aktuell ist das Therapieregime der Wahl bei lokoregionär fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC die simultane Radiochemotherapie. Dabei wird eine Bestrahlung mit einer Gesamtdosis von 60-66 Gy angestrebt und eine Kombinations-Chemotherapie mit einer Cis- oder Carboplatin-basierten Substanz und einem weiteren Präparat appliziert. Die unerwünschten Nebenwirkungen der Therapie sind meistens akzeptabel.
- 4) Der Benefit nachfolgender Therapien, z.B. einer Erhaltungskemotherapie ist zum aktuellen Zeitpunkt noch unklar. Vielversprechend erscheinen neuere Immuntherapien.
- 5) In dieser Arbeit zeigte sich als signifikanter Einflussfaktor auf das Gesamtüberleben der Verlauf der Applikation der zwei Chemotherapie-Zyklen mit Cisplatin/ Vinorelbin. Die Patienten, die die Chemotherapeutika ohne Unterbrechung oder Abbruch der Therapie erhalten konnten, wiesen längere Überlebenszeiten auf.
- 6) Als weiterer signifikanter Einfluss auf das Gesamtüberleben stellte sich die erhaltene Gesamtdosis der Radiatio heraus – Patienten, welche eine Dosis von insgesamt ≥ 66 Gy erhielten, zeigten ein besseres Gesamtüberleben. Eine weitere Erhöhung der Gesamtdosis der Bestrahlung ≥ 70 Gy scheint bisher keinen Überlebensvorteil zu bringen.
- 7) Eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens zeigten des Weiteren Patienten, welche ein geringeres PTV in der Bestrahlungsplanung für den Boost aufwiesen.
- 8) Tendenziell günstige Einflussfaktoren auf das Outcome waren eine vorherige maligne Vorerkrankung, eine stattgehabte Voroperation an der Lunge, das Auftreten einer Dysphagie

als Nebenwirkung unter der Therapie und das Nicht-Auftreten einer Thrombozytopenie als Nebenwirkung.

- 9) Die Bestrahlungstechnik der Wahl zum Zeitpunkt dieser Untersuchung war die 3D-konformale Strahlentherapie. Als Weiterentwicklung dieser Technik stehen die IMRT und die VMAT zur Verfügung, welche eine höhere Dosis im Zielorgan bei besserer Schonung des umliegenden Gewebes möglich machen. Die VMAT bringt für die Patienten zusätzlich den Vorteil einer deutlich verkürzten täglichen Behandlungszeit mit sich.

9. Anhang

Checkliste zur Erfassung der Patientendaten

Laufende Nr.:

Patienten-ID:

Name:

Geburtsdatum:

Adresse:

Geschlecht:

männlich

weiblich

Zuweiser:

NSCLC

Tumorstadium bei Vorstellung in der Strahlentherapie (c oder p): T_ N_ M_

Staging-Untersuchungen:

Diagnostik	Datum	Kurzbefund
Thoraxröntgen		
MRT/CT Schädel		
CT Thorax		
CT Abdomen		
PET		
Bronchoskopie		
Thorakoskopie/ Mediastinoskopie		
Lungenfunktion		
Sonographie Abdomen		
Skelettszintigraphie		

Komorbiditäten:

- Kardiale Vorerkrankungen:
- Pulmonale Vorerkrankungen:

Pulmonale Operationen: ja nein Datum: Art des Eingriffes:

Bestrahlung: kurativ palliativ

1. Bestrahlung am: Letzte Bestrahlung am:

Unterbrechung/ Ursache:

	Hauptserie	Boostserie
PTV		
Einzel dosis		
Gesamtdosis		
Feldanzahl		
Photonenenergie		

Chemotherapie:

Therapieschema:

	Cisplatin	Vinorelbin
Dosis [ml/m²] 1. Zyklus		
Dosis [ml/m²] 2. Zyklus		
Anzahl der Gaben		
1. Zyklus	Von	bis
2. Zyklus	Von	bis

Unterbrechung/ Ursache:

Abbruch/ Ursache:

Dosisreduktion:

Nebenwirkungen (nach CTCAE v 3.0):

Adverse Event	Short Name	Grade				
		1	2	3	4	5
Pneumonitis/pulmonary infiltrates	Pneumonitis	Asymptomatic, radiographic findings only	Symptomatic, not interfering with ADL	Symptomatic, interfering with ADL; O ₂ indicated	Life-threatening; ventilatory support indicated	Death
<p>ALSO CONSIDER: Adult Respiratory Distress Syndrome (ARDS); Cough; Dyspnea (shortness of breath); Hypoxia; Infection (documented clinically or microbiologically) with Grade 3 or 4 neutrophils (ANC <1.0 x 10⁹/L) – <i>Select</i>; Infection with normal ANC or Grade 1 or 2 neutrophils – <i>Select</i>; Infection with unknown ANC – <i>Select</i>; Pneumonitis/pulmonary infiltrates; Pulmonary fibrosis (radiographic changes).</p>						
Pulmonary fibrosis (radiographic changes)	Pulmonary fibrosis	Minimal radiographic findings (or patchy or bi-basilar changes) with estimated radiographic proportion of total lung volume that is fibrotic of <25%	Patchy or bi-basilar changes with estimated radiographic proportion of total lung volume that is fibrotic of 25 – <50%	Dense or widespread infiltrates/consolidation with estimated radiographic proportion of total lung volume that is fibrotic of 50 – <75%	Estimated radiographic proportion of total lung volume that is fibrotic is ≥75%; honeycombing	Death
<p>REMARK: Fibrosis is usually a "late effect" seen >3 months after radiation or combined modality therapy (including surgery). It is thought to represent scar/fibrotic lung tissue. It may be difficult to distinguish from pneumonitis that is generally seen within 3 months of radiation or combined modality therapy.</p> <p>ALSO CONSIDER: Adult Respiratory Distress Syndrome (ARDS); Cough; Dyspnea (shortness of breath); Hypoxia; Infection (documented clinically or microbiologically) with Grade 3 or 4 neutrophils (ANC <1.0 x 10⁹/L) – <i>Select</i>; Infection with normal ANC or Grade 1 or 2 neutrophils – <i>Select</i>; Infection with unknown ANC – <i>Select</i>.</p>						
Dysphagia (difficulty swallowing)	Dysphagia	Symptomatic, able to eat regular diet	Symptomatic and altered eating/swallowing (e.g., altered dietary habits, oral supplements); IV fluids indicated <24 hrs	Symptomatic and severely altered eating/swallowing (e.g., inadequate oral caloric or fluid intake); IV fluids, tube feedings, or TPN indicated ≥24 hrs	Life-threatening consequences (e.g., obstruction, perforation)	Death
<p>REMARK: Dysphagia (difficulty swallowing) is to be used for swallowing difficulty from oral, pharyngeal, esophageal, or neurologic origin. Dysphagia requiring dilation is graded as Stricture/stenosis (including anastomotic), GI – <i>Select</i>.</p> <p>ALSO CONSIDER: Dehydration; Esophagitis.</p>						
Leukocytes (total WBC)	Leukocytes	<LLN – 3000/mm ³ <LLN – 3.0 x 10 ⁹ /L	<3000 – 2000/mm ³ <3.0 – 2.0 x 10 ⁹ /L	<2000 – 1000/mm ³ <2.0 – 1.0 x 10 ⁹ /L	<1000/mm ³ <1.0 x 10 ⁹ /L	Death
Platelets	Platelets	<LLN – 75,000/mm ³ <LLN – 75.0 x 10 ⁹ /L	<75,000 – 50,000/mm ³ <75.0 – 50.0 x 10 ⁹ /L	<50,000 – 25,000/mm ³ <50.0 – 25.0 x 10 ⁹ /L	<25,000/mm ³ <25.0 x 10 ⁹ /L	Death

Tumorkontrolle:

Untersuchung	Datum:	Datum:	Datum:	Datum:
Thoraxröntgen				
MRT/CT Schädel				
CT Thorax				
CT Abdomen				
PET				
Bronchoskopie				
Thorakoskopie/ Mediastinoskopie				
Lungenfunktion				
Sonographie Abdomen				
Skelettszintigraphie				

- Lokoregionäres Rezidiv: ja nein Datum:
- Fernmetastasierung: ja nein Datum:

Abschluss:

Datum: Rezidivtherapien:

Patient lebt verstorben Datum:

last seen:

Todesursache: Tumorbedingte Todesursache Tumorunabhängige Todesursache

Erklärungen

- (1) Ich erkläre, dass ich mich an keiner anderen Hochschule einem Promotionsverfahren unterzogen bzw. eine Promotion begonnen habe.
- (2) Ich erkläre, die Angaben wahrheitsgemäß gemacht und die wissenschaftliche Arbeit an keiner anderen wissenschaftlichen Einrichtung zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht zu haben.
- (3) Ich erkläre an Eides statt, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe. Alle Regeln der guten wissenschaftlichen Praxis wurden eingehalten; es wurden keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt und die den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht.

27.09.2021

Elizabeth Hein