

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Medizinische Klinik und Poliklinik A
- Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. W. E. Berdel -

**Der Stellenwert der simultanen Radio-Chemotherapie in der neo-adjuvanten Behandlung
des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms im Stadium III.
Eine prospektive, randomisierte, multizentrische Phase III-Studie.**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von
Baisch, Andreas
aus Reutlingen
2005

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität
Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. H. Jürgens

1. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. med. M. Thomas
2. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. med. M. Semik

Tag der mündlichen Prüfung: 29.06.2005

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Medizinische Klinik und Poliklinik A
- Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. W. E. Berdel -
Referent: Univ.-Prof. Dr. med. M. Thomas
Koreferent: Univ.-Prof. Dr. med. M. Semik

Zusammenfassung

Der Stellenwert der simultanen Radio-Chemotherapie in der neo-adjuvanten Behandlung des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms im Stadium III.

Eine prospektive, randomisierte, multizentrische Phase III-Studie.

Andreas Baisch

In einer prospektiven, randomisierten, multizentrischen Studie wurde bei Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom im Stadium IIIA (n=176) oder IIIB (n=349) eine Therapiestrategie aus Chemotherapie und simultaner akzelerierter hyperfraktionierter Radio-Chemotherapie, gefolgt von Operation (Arm A, n=265) verglichen mit Chemotherapie gefolgt von Operation und Bestrahlung in konventioneller Fraktionierung (Arm B, n=260).

Die Ansprechrate lag in Arm A nach Chemotherapie und simultaner Radio-Chemotherapie bei 50%, in Arm B nach alleiniger Chemotherapie bei 46%. Die Resektionsrate war in beiden Armen mit 54% und 59% ebenso vergleichbar wie die Rate an R0-Resektionen (45% bzw. 46%). Bei Abschluß der Therapie war der Remissionsstatus zwischen den Armen vergleichbar (Ansprechrate 48% bzw. 51%). Die Toxizität der Radio-Chemotherapie in Arm A war gekennzeichnet durch Ösophagitis (19% Grad 3-4) und Hämatoxizität (10% Grad 3-4), der konventionell fraktionierten Radiotherapie in Arm B durch Pneumonitis (6% Grad 3-4) und Ösophagitis (4% Grad 3-4). Perioperative Komplikationen traten in Arm A häufiger auf, insbesondere Bronchusstumpfsuffizienzen (5% vs. 2%) und thorakale Infektionen wie Pleuraempyem und Pneumonie (11% vs. 6%). Die therapieassoziierte Mortalität war mit 6,4% in Arm A bzw. 5,4% in Arm B vergleichbar. Der Unterschied in der perioperativen Mortalität (8,4 vs. 4,5%) beruhte auf der höheren Rate an Bronchusstumpfsuffizienz nach simultaner Radio-Chemotherapie.

Die mediane Überlebenszeit lag für alle eingeschlossenen Patienten in Arm A bei 15,5, in Arm B bei 17,2 Monaten. Die 5-Jahres-Überlebensrate war in Arm A (21,2%) nicht signifikant höher als in Arm B (15,7%). Nach R0-Resektion war die Prognose in beiden Armen wesentlich besser (Überleben im Median 33,9 (Arm A) vs. 35,0 Monate (Arm B), 5-Jahres-Überleben 39,8% vs. 31,2%). Eine therapie-induzierte Tumorregression > 90% führte zu einer weiteren Verbesserung (medianes Überleben 40,9 (Arm A) vs. 52,0 Monate (Arm B), 5-Jahres-Überleben 43,6% vs. 43,4%).

Im lokal fortgeschrittenen Stadium III des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms kann die Prognose durch eine neoadjuvante simultane hyperfraktionierte akzelerierte Radio-Chemotherapie zusätzlich zur platin-basierten Induktions-Chemotherapie gefolgt von der Operation im Vergleich mit einer Therapiestrategie aus neoadjuvanter platin-basierter Chemotherapie, Operation und adjuvanter konventionell fraktionierter Bestrahlung nicht signifikant verbessert werden.

Tag der mündlichen Prüfung: 29.06.2005

Widmung

Diese Arbeit ist Herrn Dr. med. Joachim Wessel, ehemals Leitender Oberarzt der I. Inneren Abteilung des Krankenhauses Moabit in Berlin, gewidmet.

Dr. Wessel hat die Innere Medizin gelebt und war mir ein großes Vorbild.

Inhaltsverzeichnis

1.	EINLEITUNG	1
1.1.	Stadieneinteilung und Prognose	1
1.2.	Stadienabhängige Therapie des nicht fernmetastasierten nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms	4
1.2.1.	Stadium I/II	4
1.2.2.	Stadium III	4
1.2.2.1.	Multimodale Therapie im Stadium III	5
1.2.2.1.1.	Radio-Chemotherapie	5
1.2.2.1.2.	Neoadjuvante Chemotherapie	6
1.2.2.1.3.	Bimodale Induktion (Chemotherapie/Radiotherapie) mit nachfolgender Operation	8
1.2.2.1.4.	Postoperative Chemotherapie	9
1.3.	Ziel der vorliegenden Arbeit	10
2.	MATERIAL UND METHODEN	11
2.1.	Konzept der Studie	11
2.1.1.	Neoadjuvante Chemotherapie	12
2.1.2.	Neoadjuvante Radio-Chemotherapie	12
2.1.3.	Operation	13
2.1.4.	Radiotherapie	13
2.1.4.1.	Radiotherapie nach kompletter Resektion	13
2.1.4.2.	Radiotherapie nach inkompletter Resektion oder bei Inoperabilität	13
2.2.	Patientenkollektiv	14
2.2.1.	Ein- und Ausschlußkriterien	14
2.2.2.	Patienteneinwilligung	14
2.2.3.	Abbruchkriterien	15
2.3.	Staging und Dokumentation	15
2.3.1.	Eingangsuntersuchungen	15
2.3.2.	Zwischenstaging I - Kontrolle des Ansprechens	16
2.3.3.	Zwischenstaging II - Beurteilung der Operabilität	16

2.3.4.	Abschlußstaging und Nachsorge	16
2.3.5.	Dokumentation von Toxizitäten und Komplikationen	16
2.3.5.1.	Toxizität unter und nach der Chemotherapie	17
2.3.5.2.	Toxizität unter und nach der Radiotherapie	17
2.3.5.3.	Komplikationen unter und nach der Operation	17
2.4.	Statistik	17
2.4.1.	Studienendpunkte	17
2.4.2.	Rekrutierungsumfang	17
2.4.3.	Randomisierung und Stratifizierung	18
2.4.4.	Statistische Auswertung	18
2.5.	Histologische Untersuchungen	18
2.6.	Kriterien zur Datenauswertung	19
2.6.1.	Remission	19
2.6.2.	Allgemein- und Aktivitätszustand	19
2.6.3.	Toxizität	20
3.	ERGEBNISSE	21
3.1.	Patienten	21
3.1.1.	Demographische Charakteristika	22
3.1.2.	Histologie	22
3.2.	TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung	23
3.2.1.	Exploration des Mediastinums	23
3.2.2.	TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung	24
3.3.	Therapie	25
3.3.1.1.	Primärer Ausschluß	25
3.3.2.	Chemotherapie	26
3.3.2.1.	Chemotherapie - Dosis	26
3.3.2.2.	Chemotherapie - Abbruch	27
3.3.3.	Radio-Chemotherapie	28
3.3.3.1.	Radio-Chemotherapie nicht erhalten oder abgebrochen	28
3.3.3.2.	Radio-Chemotherapie - Dosis	30
3.3.4.	Operation	30
3.3.4.1.	Operation nicht durchgeführt	30
3.3.4.2.	Operabilität und Resektionsverfahren	33

3.3.5.	Radiotherapie	33
3.3.5.1.	Arm A - Radiotherapie	33
3.3.5.1.1.	Arm A - Radiotherapie nicht durchgeführt oder abgebrochen	34
3.3.5.1.2.	Arm A - Radiotherapie-Dosis	35
3.3.5.2.	Arm B - Radiotherapie	36
3.3.5.2.1.	Arm B - Radiotherapie nicht durchgeführt oder abgebrochen	36
3.3.5.2.2.	Arm B - Radiotherapie-Dosis	37
3.3.5.3.	Vergleich der Studienarme	38
3.3.6.	Zeitlicher Ablauf der Therapie	38
3.4.	Klinische Remission und Resektionsstatus	40
3.4.1.	Remissionsstatus nach Chemotherapie	40
3.4.2.	Remissionsstatus nach Radio-Chemotherapie	41
3.4.3.	Präoperativer Remissionsstatus	44
3.4.4.	Resektabilität	45
3.4.5.	Remissionsstatus nach Abschluß der Therapie	46
3.5.	Toxizität und Komplikationen	48
3.5.1.	Chemotherapie	48
3.5.2.	Radiotherapie	50
3.5.2.1.	Arm A - Radio-Chemotherapie	50
3.5.2.2.	Arm B - konventionell fraktionierte Radiotherapie	51
3.5.2.3.	Radio-Chemotherapie vs. Radiotherapie	51
3.5.3.	Operation	52
3.5.4.	Therapie-assoziierte Mortalität	54
3.6.	Überlebenszeiten	55
3.6.1.	Gesamtüberleben	55
3.6.1.1.	Überleben in Abhängigkeit vom Tumorstadium	55
3.6.1.2.	Überleben in Abhängigkeit von Operabilität und Resektionsstatus	58
3.6.1.3.	Überleben in Abhängigkeit von der therapieinduzierten Tumorregression	61
3.6.2.	Progressionsfreies Überleben	65
3.6.2.1.	Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit vom Tumorstadium	65
3.6.2.2.	Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit von Operabilität und Resektionsstatus	66
3.6.2.3.	Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit von der therapieinduzierten Tumorregression	67

4.	DISKUSSION	69
4.1.	Exploration des Mediastinums	69
4.2.	Vergleich der Studientherapie mit anderen multimodalen Therapiekonzepten	69
4.2.1.	Remissionstatus nach Induktionstherapie	74
4.2.2.	Resektionsrate	77
4.2.3.	Tumorregression	79
4.2.4.	Toxizität und Komplikationen	81
4.2.4.1.	Therapie-assoziierte Mortalität	84
4.2.5.	Überlebenszeiten	85
4.3.	Zeitlicher Ablauf	90
4.4.	Fazit	91
5.	ZUSAMMENFASSUNG	93
6.	LITERATURVERZEICHNIS	95
7.	LEBENS LAUF	103
8.	DANKSAGUNG	104

1. Einleitung

Das Bronchialkarzinom führt die Statistik der Krebstodesursachen bei Männern in den Industrieländern an. Bei Frauen in Deutschland liegt das Bronchialkarzinom nach dem Mammakarzinom und dem kolorektalen Karzinom an dritter Stelle der tumorbedingten Todesursachen. 2001 starben in Deutschland 38.525 Menschen (76% Männer, 24% Frauen) an einem Bronchialkarzinom. Bei Männern war das Bronchialkarzinom damit für ca. ein Drittel, bei Frauen für ca. 10% aller Krebstodesfälle verantwortlich [66]. Hauptursache des Bronchialkarzinoms ist das inhalative Rauchen (85%), seltener sind berufsbedingte Karzinogene wie Asbest und Uran (8%), Luftverschmutzung (5%) und andere Faktoren (2%) [58].

Die Prognose hängt von Tumorstadium und Histologie ab, wobei zwischen kleinzelligen (75-80% der Fälle) und nicht-kleinzelligen Karzinomen (20-25%) unterschieden wird [66].

Bei Diagnosestellung findet man bei 2/3 der kleinzelligen Bronchialkarzinome bereits Fernmetastasen. Diese werden derzeit mit alleiniger Chemotherapie behandelt. In nicht fernmetastasierten Stadien wird ebenfalls chemotherapiert, zusätzlich kommt hier die Radiotherapie zum Einsatz, in seltenen Fällen auch die Operation.

Jeweils 30% der nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinome sind bei Diagnosestellung in einem lokal begrenzten Stadium I/II bzw. in einem lokal fortgeschrittenen, noch nicht fernmetastasierten Stadium III. Bei 40% der nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinome sind bei Diagnosestellung bereits Fernmetastasen nachweisbar.

Die Prognose des Bronchialkarzinoms hat sich in den letzten 25 Jahren nur geringfügig verbessert. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt nach wie vor bei lediglich 10-15%.

1.1. Stadieneinteilung und Prognose

Die Prognose des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms ist abhängig vom Stadium der Erkrankung (Tabelle 1-1). Die Festlegung des Stadiums erfolgt zum einen klinisch mittels radiologischer Bildgebung, zum anderen pathologisch anhand von mediastinoskopisch gewonnenen Proben oder chirurgischen Resektionspräparaten.

Zwischen klinischer (computertomographischer) und pathologischer Stadieneinteilung bestehen erhebliche Unterschiede [30, 42]. Dies betrifft sowohl den Primärtumor als auch die regionären Lymphknoten (T- bzw. N-Status). Bezüglich des T-Status besteht eine Übereinstimmung zwischen klinischem und pathologischem Staging in 63-74%, bei 15-26% wird die lokale Tumorausdehnung in der Bildgebung unterschätzt, bei 15-22% überschätzt. Noch schlechter ist die Kongruenz bei der Einschätzung des N-Status, bei der Bildgebung und Pathologie nur in 46% übereinstimmen. Bei 23-25% wird der N-Status in der radiologischen Diagnostik unterschätzt, bei 19-31% überschätzt [10, 30, 53].

Tabelle 1-1: Stadieneinteilung und Prognose

Stadium	TNM		5-Jahres-Überlebensrate (%) [42, 45]	
			cTNM	pTNM
0	Carcinoma in situ			
I	IA	T1 N0 M0	61	67
	IB	T2 N0 M0	38	57
II	IIA	T1 N1 M0	34	55
	IIB	T2 N1 M0	24	39
		T3 N0 M0	22	38
III	IIIA	T3 N1 M0	9	25
		T1-3 N2 M0	13	23
	IIIB	T4 jedes N M0	7	
		jedes T N3 M0	3	
IV	jedes T jedes N M1		1	

Ein exaktes Staging ist für die Prognoseeinschätzung und die Wahl der Therapie unerlässlich. Insbesondere die korrekte Definition des Lymphknotenstatus hat große Bedeutung (Tabelle 1-2). Somit sollte die Indikation zum mediastinoskopischen Lymphknotenstaging großzügig gestellt werden, um zu vermeiden, daß potentiell kurativ operablen Patienten diese Therapieoption vorenthalten wird [10].

Tabelle 1-2: 5-Jahres-Überlebensrate in Abhängigkeit vom klinischen (cN) oder pathologischen (pN) Lymphknoten-Status [39]

N-Status	5-Jahres-Überlebensrate (%)	
	cN	pN
N0	42	60
N1	22	40
N2	11	25
N3	3	

Die Stadieneinteilung des Bronchialkarzinoms erfolgt anhand der TNM-Klassifikation (Tabelle 1-3) [42].

Tabelle 1-3: TNM-Klassifikation

T Primärtumor	
Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden, oder Nachweis maligner Zellen in Sputum oder Bronchialspülung, Tumor jedoch weder radiologisch noch bronchoskopisch sichtbar
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor ≤ 3 cm in größter Ausdehnung, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, Hauptbronchus frei
T2	Tumor mit einem der folgenden Kennzeichen > 3 cm in größter Ausdehnung Befall des Hauptbronchus ≥ 2 cm distal der Hauptkarina Infiltration der Pleura visceralis assoziiert mit Atelektase oder obstruktiver Entzündung bis zum Hilus, jedoch nicht der ganzen Lunge
T3	Tumor jeder Größe mit direkter Infiltration einer der folgenden Strukturen: Brustwand (einschließlich Tumoren des Sulcus superior), Zwerchfell, mediastinale Pleura, parietales Perikard; oder Tumor im Hauptbronchus < 2 cm distal der Hauptkarina ohne Befall der Hauptkarina; oder Tumor mit Atelektase oder obstruktiver Entzündung der ganzen Lunge
T4	Tumor jeder Größe mit Infiltration einer der folgenden Strukturen: Mediastinum, Herz, große Gefäße, Trachea, Ösophagus, Wirbelkörper, Hauptkarina; oder Tumor mit malignem Pleura- oder Perikarderguß; oder Tumor mit Satellitenherden im selben Lungenlappen
N Regionäre Lymphknoten	
Nx	Regionäre Lymphknoten nicht beurteilbar
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in ipsilateralen peribronchialen und/oder ipsilateralen Hilus-Lymphknoten
N2	Metastasen in ipsilateralen mediastinalen und/oder subkarinalen Lymphknoten
N3	Metastasen in kontralateralen mediastinalen, Hilus-, ipsi- oder kontralateralen Skalenus- oder supraklavikulären Lymphknoten
M Fernmetastasen	
Mx	Das Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen (einschließlich Satellitenherden in ipsilateralen Lungenlappen)

1.2. Stadienabhängige Therapie des nicht fernmetastasierten nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms

1.2.1. Stadium I/II

Im Tumorstadium I und II bietet die Operation bei technischer und funktioneller Operabilität eine kurative Therapiechance mit 5-Jahres-Überlebensraten im Stadium I von 70-75% [38, 41, 44] bzw. im Stadium II von 40% [30, 42] und einer medianen Überlebenszeit von 82 (Stadium I) bzw. 38 Monaten (Stadium II) [30]. Allerdings ist die Rezidivrate selbst nach R0-Resektion mit bis zu 50% (Stadium IIB) hoch. 2/3 der Rezidive manifestieren sich mit Fernmetastasen [40]. Durch eine postoperative Bestrahlung konnte die Prognose nicht verbessert werden [51]. Dies legt nahe, daß zum Operationszeitpunkt bereits vorhandene Mikrometastasen das weitere Überleben bestimmen. Aus diesem Grund wird die Wirksamkeit systemischer Therapien überprüft. Der Stellenwert der adjuvanten Chemotherapie ist noch nicht abschließend definiert [8, 9]. In einer randomisierten multizentrischen Phase III-Studie mit 1867 Patienten im Stadium I-III wurde für eine Cisplatin-haltige adjuvante Chemotherapie eine signifikante Verbesserung der 5-Jahres-Überlebensrate von 40,4 auf 44,5% nachgewiesen [69]. Zwei weitere Studien zeigten einen deutlicheren Überlebensvorteil für die adjuvante Chemotherapie. Im Stadium IB konnte mit einer Kombinations-Chemotherapie aus Carboplatin und Paclitaxel die 4-Jahres-Überlebensrate von 59% auf 71% verbessert werden [67]. Eine weitere Arbeit prüfte die Therapie mit Cisplatin und Vinorelbin bei operierten Patienten im Stadium IB und II und ergab eine Steigerung der 5-Jahres-Überlebensrate von 54% auf 69% [79]. Bei Inoperabilität gilt die kurativ intendierte Strahlentherapie als Behandlungsstandard [70].

1.2.2. Stadium III

Das Stadium IIIA ist in der Regel definiert durch den mediastinalen N2-Status. Bei erst intraoperativ festgestelltem N2-Status mit Befall einer Lymphknotenstation beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate nach R0-Resektion 34%. Bei Befall von zwei oder mehr Lymphknotenstationen oder positiver Mediastinoskopie sinkt die 5-Jahres-Überlebensrate auf 5-10% [3, 68]. Im Stadium IIIA bestimmen in ca. $\frac{3}{4}$ der Rezidivfälle Fernmetastasen die Prognose. Diese Patienten könnten von einer zusätzlichen systemischen Therapie (neoadjuvante oder adjuvante Chemotherapie) profitieren [64].

Das Stadium IIIB umfaßt T4-Tumoren sowie den N3-Status. Diese Patienten sind meist inoperabel und werden bisher mit Strahlentherapie behandelt. Hier könnte die neoadjuvante Chemotherapie, eventuell in Kombination mit der Strahlentherapie, eine Operation ermöglichen und damit die Prognose verbessern. Die Operation hat hierbei ihren Stellenwert vorwiegend im

Rahmen multimodaler Therapiekonzepte. Bei Inoperabilität ist die radikale Strahlentherapie der Chemo-Radiotherapie unterlegen [49], da zum einen größere Tumormassen durch Bestrahlung allein nicht eradiziert werden können und zum anderen eine systemische Metastasierung durch die Radiatio nicht verhindert wird [32].

1.2.2.1. Multimodale Therapie im Stadium III

Angesichts der ungünstigen Langzeitüberlebensraten im Stadium III mit bereits prätherapeutisch bekanntem N2-Status wurde speziell diese Patientengruppe mit multimodalen Therapieansätzen behandelt.

1.2.2.1.1. Radio-Chemotherapie

Nach alleiniger Strahlentherapie im Stadium III liegt die 2-Jahres-Überlebensrate bei 10-20%, die 5-Jahres-Überlebensrate bei 5% [5]. Eine langfristige lokale Tumorkontrolle wird lediglich in 10-20% erreicht (Tabelle 1-4) [36, 59]. Für die Langzeitprognose ist ein lokaler Progreß ebenso wichtig wie das Auftreten von Fernmetastasen [6].

Tabelle 1-4: Lokalrezidive und Fernmetastasen nach Strahlentherapie

Autor	Patienten	Strahlentherapie	Lokalrezidive	Fernmetastasen
Le Chevalier [36]	177	65 Gy/2,5 Gy/6 Wochen	83% (1 Jahr)	60% (3 Jahre)
Saunders [59]	225	60 Gy/2 Gy/ 6 Wochen	88% (3 Jahre)	70% (3 Jahre)

Zur Verbesserung der Ergebnisse der Strahlentherapie wurden verschiedene Ansätze untersucht. Die Rationale für den gemeinsamen Einsatz von Chemotherapie und Bestrahlung ergibt sich aus der Kombination einer systemischen mit einer lokalen Therapiemodalität. Dies könnte dazu beitragen, sowohl die Rate an Lokalrezidiven als auch an Fernmetastasen zu senken.

Für die sequentielle Radio-Chemotherapie (Chemotherapie gefolgt von Bestrahlung) spricht, daß unmittelbar nach Therapiebeginn systemische Mikrometastasen gehemmt werden. Durch eine Reduktion der Tumormasse vor Bestrahlung könnte eine bessere lokale Kontrolle durch die Radiatio erreicht werden. Unerwünschte Interaktionen zwischen Chemotherapie und Bestrahlung könnten durch die zeitliche Trennung vermindert bzw. verhindert werden. Gegen den sequentiellen Ansatz spricht die Verlängerung der Behandlungszeit mit Verzögerung der definitiven lokalen Kontrolle bei Tumoren, die nicht auf die Chemotherapie ansprechen. Zudem besteht die Gefahr, daß durch die Chemotherapie die Repopulation von Tumoren mit klonogenen Zellen beschleunigt und hierdurch die Wirksamkeit der Strahlentherapie reduziert werden könnte. In einer umfangreichen Metaanalyse wurde nachgewiesen, daß durch die

sequentielle Radio-Chemotherapie im Vergleich mit der konventionellen Strahlentherapie eine Verbesserung des Überlebens erzielt werden kann [46]. Die Steigerung der Überlebensrate wird durch eine Senkung der Fernmetastasenrate (im Stadium IIIB von 67 auf 45%), nicht jedoch durch eine Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle (lokale Kontrolle im Stadium IIIB nach einem Jahr lediglich 17%) erreicht [4].

Zur Begründung der simultanen Radio-Chemotherapie kann neben der Kombination eines systemischen mit einem lokalen Therapieprinzip der zusätzliche Effekt der Radio-Sensibilisierung dienen. Dabei wird die lokale Wirksamkeit der Strahlentherapie durch eine gesteigerte Empfindlichkeit der Tumorzellen auf die Bestrahlung verbessert. Dies könnte bereits durch niedrige Dosierungen der Chemotherapie erreicht werden. Bei voller Dosierung der Chemotherapie ist zusätzlich ein Effekt auf die systemische Mikrometastasierung mit einer verminderten Rate an späteren Fernmetastasen zu erwarten. Allerdings ist bei diesem Therapieansatz mit vermehrter Toxizität, insbesondere Myelotoxizität, zu rechnen [22]. Dies gilt besonders für die simultane hyperfraktionierte akzelerierte Radio-Chemotherapie [37]. Im Unterschied zur sequentiellen Radio-Chemotherapie wird die Verbesserung des Überlebens im simultanen Konzept durch eine Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle erreicht [22, 37, 62].

Bei inoperablen Tumorausdehnungen ist die sequentielle Chemo-/Radiotherapie besser als die alleinige Radiotherapie [46] bzw. Chemotherapie [63]. Auch die simultane Radio-Chemotherapie ist sowohl der konventionellen als auch der hyperfraktionierte akzelerierten Strahlentherapie überlegen [60]. In zwei Studien finden sich Hinweise, daß die hochdosierte Chemotherapie simultan zur Radiotherapie bessere Ergebnisse als die Sequenz von Chemotherapie und Radiotherapie erbringt [13, 22]. Allerdings treten auch bei Patienten, die mit Radio-Chemotherapie behandelt wurden, in über 50% Lokalrezidive auf [77]. Hierin liegt die Begründung für die Operation als zusätzliches lokales Therapieverfahren.

1.2.2.1.2. Neoadjuvante Chemotherapie

Nach wie vor ist die Operation bei resektablen Tumoren die häufigste Form der Therapie. Allerdings sind die Ergebnisse der alleinigen Operation im Stadium III unbefriedigend. Viele Patienten erleiden ein Rezidiv ihrer Erkrankung. Dieses kann entweder lokal oder als Fernmetastasierung auftreten. Nach dem Wirksamkeitsnachweis der Chemotherapie im Stadium IV wurde diese Therapiemodalität auch bei früheren Tumorstadien untersucht.

Ziel der Induktions-Chemotherapie ist zum einen eine Verkleinerung des Primärtumors mit möglicherweise verbesserter bzw. dadurch erst ermöglichter Resektabilität und zum anderen die Behandlung eventuell bereits vorhandener systemischer Mikrometastasen. Dieser Ansatz ist also besonders interessant bei lokal fortgeschrittenen Tumoren. Vorteile einer neoadjuvanten Chemotherapie sind der sofortige Einsatz eines systemischen Wirkprinzips und die bessere Toleranz durch den Patienten, wodurch im Vergleich zum adjuvanten Einsatz höhere Dosen in

kürzeren Intervallen appliziert werden können. Somit kann eine höhere Dosisintensität erreicht werden. Jedoch sind auch ungünstige Auswirkungen auf das operative Vorgehen denkbar: Durch aufwendigere Präparation in den anatomischen Schichten könnte es zu längeren Operationszeiten und einer erhöhten Komplikationsrate, insbesondere durch Bronchusstumpfinsuffizienzen, kommen.

Bisher liegen fünf überwiegend kleinere randomisierte Phase III-Studien zur neoadjuvanten Chemotherapie im Stadium IIIA vor (Tabelle 1-5). Zwei Studien mit je 60 Patienten zeigten einen signifikanten Überlebensvorteil in der Chemotherapiegruppe verglichen mit alleiniger Operation. Beide Studien verzichteten auf ein invasives prätherapeutisches Staging des Mediastinums, schlossen also auch Patienten im Tumorstadium I und II (pN0-1) ein. Beide Studien waren nach einer Interimsanalyse wegen eines signifikanten Überlebensvorteils für die Chemotherapiegruppe vorzeitig abgebrochen worden. In der Studie des M.D. Anderson Cancer Center wurde in der ersten Publikation ein mittleres Überleben von 64 vs. 11 Monaten ($p=0,008$) zugunsten der Chemotherapiegruppe berichtet [57]. In einer weiteren Analyse mit längerer Nachbeobachtungszeit wurde die mittlere Überlebenszeit mit 21 vs. 14 Monaten ($p=0,056$) angegeben [56]. Die spanische Arbeitsgruppe hatte initial eine mittlere Überlebenszeit von 26 vs. 8 Monate ($p<0,001$) [54], in einer späteren Analyse dann 22 vs. 10 Monate ($p=0,005$) festgestellt [55]. Eine französische Studie untersuchte 355 Patienten im Stadium IB - IIIA, davon 167 im Stadium IIIA [15]. Ein mediastinoskopisches Staging war nicht vorgeschrieben. Für Patienten mit N2-Lymphknoten im klinischen Staging ergab die neoadjuvante Chemotherapie keinen Überlebensvorteil (relatives Risiko für Gesamtmortalität 1,04, $p=0,85$). Für Patienten mit prätherapeutisch histologisch gesicherten N2-Lymphknoten können die Ergebnisse von zwei randomisierten Studien herangezogen werden. Eine Studie des National Cancer Institute, von der bisher nur eine Interimsanalyse nach Einschluß von 27 Patienten publiziert wurde, ergab einen Trend zugunsten der neoadjuvanten Chemotherapie (mittlere Überlebenszeit 29 vs. 16 Monate, $p=0,095$) [48]. Eine japanische Arbeitsgruppe fand bei 62 Patienten keinen Vorteil für die Chemotherapiegruppe (mittlere Überlebenszeit 17 vs. 16 Monate, $p=0,527$) [43]. Diese Studie war jedoch wegen schleppender Rekrutierung vor Erreichen der geplanten Patientenzahl von 100 Patienten je Studienarm abgebrochen worden.

Tabelle 1-5: Neoadjuvante Chemotherapie - Phase III-Studien

Autor	Therapie	Patienten (n)	pN2 (n)	medianes ÜL (Monate)	p
Rosell [54, 55]	3xMIC - OP - RT	30	25	22	0,005
	vs. OP - RT	30	19	10	
Roth [56, 57]	3xPEC - OP - (3xPEC) ^b	28	21	21	0,056
	vs. OP	32	22	14	
Pass [48]	2xPE - OP - 4xPE	13	13	29	0,095
	vs. OP - RT	14	14	16	
Nagai [43]	3xCV - OP	31	31	17	0,527
	vs. OP	31	31	16	
Depierre [15] ^a	2xMVP - OP - (2xMVP) ^c - RT ^d	92	k.A.	k.A.	
	vs. OP - RT ^d	75	56		

ÜL = Gesamtüberleben, OP = Operation, RT = Radiotherapie, MIC = Mitomycin, Ifosfamid, Cisplatin, PEC = Cisplatin, Etoposid, Cyclophosphamid; PE = Cisplatin, Etoposid; CV = Cisplatin, Vindesin, MVP = Mitomycin, Vindesin, Cisplatin.

^a insgesamt wurden 355 Patienten im Stadium IB - IIIA behandelt, davon 167 im Stadium IIIA

^b Patienten mit Ansprechen auf die Induktions-Chemotherapie erhielten postoperativ weitere 3 Zyklen.

^c Patienten mit Ansprechen auf die Induktions-Chemotherapie erhielten postoperativ weitere 2 Zyklen

^d Patienten mit pN2 oder pT3 wurden postoperativ bestrahlt

1.2.2.1.3. Bimodale Induktion (Chemotherapie/Radiotherapie) mit nachfolgender Operation

Mittlerweile liegen zahlreiche Phase II-Studien mit zusammen über 1000 Patienten, darunter über 400 Patienten im Stadium IIIB, zum Konzept einer bimodalen Induktionsbehandlung vor. Damit wurden Ansprechraten von 43-88% erzielt, in 33-78% war eine R0-Resektion möglich mit pathologisch kompletter Remission in 6-44%. Die therapiebedingte Mortalität lag bei 5-15%. Das mittlere Überleben lag im Stadium IIIA bei 11 bis 25 Monaten, im Stadium IIIB bei 13 bis 20 Monaten. Im Falle einer R0-Resektion wurden mittlere Überlebenszeiten von 19 bis 42 Monaten erreicht.

In mehreren Studien mit hyperfraktionierter Radio-Chemotherapie finden sich insbesondere für Patienten mit günstiger Tumorregression sehr gute 3-Jahres-Überlebensraten (Tabelle 1-6). Andererseits ist die therapieassoziierte Letalität mit bis zu 10% hoch [1]. Letztere ist im wesentlichen auf die präoperative Radiotherapie zurückzuführen.

Tabelle 1-6: Neoadjuvante Radio-Chemotherapie - Phase II-Studien [71]

	präoperative Therapie	Patienten	IIIA/IIIB	R0	R0 und pCR	3-Jahres-Überlebensrate	TL
Albain [1]	RT/CT	126	75/51	87	39	41% (R0+pCR)	10%
Choi [11]	hfRT/CT	42	42/-	34	14	79% (R0+pCR)	7%
Eberhardt [17]	CT-hfRT/CT	94	52/42	50	24	54% (R0)	6%
Thomas [73]	CT-hfRT/CT	54	25/29	34	23	56% (R0+TR>90%)	9%
Grunenwald [27]	hfRT/CT	40	-/40	23	4	60% (R0+pCR)	7%

RT = Radiotherapie; CT = Chemotherapie; hfRT = hyperfraktionierte Radiotherapie; CT-RT = sequentielle Radio-Chemotherapie; CT/RT = simultane Radio-Chemotherapie; R0 = R0-Resektion; pCR = pathologische komplette Remission; TL = therapieassoziierte Letalität; TR = histologische Tumorregression

Für Patienten mit gutem Ansprechen auf die Induktionstherapie stellt sich die Frage nach dem Stellenwert der Operation. In einer Studie der EORTC werden Patienten im Stadium IIIA nach Ansprechen auf eine platin-basierte Chemotherapie zu Operation versus Radiotherapie randomisiert [65]. In der Intergroup Studie 0139 wurden Patienten im Stadium IIIA randomisiert zu simultaner Radio-Chemotherapie gefolgt von Operation und konsolidierender Chemotherapie versus definitive Radio-Chemotherapie gefolgt von konsolidierender Chemotherapie [2]. In der operierten Gruppe zeigte sich eine signifikante Verlängerung der medianen Überlebenszeit von 11,7 auf 14, 0 Monate und ein besseres progressionsfreies Überleben nach 3 Jahren (29% vs. 19%, p 0,02). Für das Gesamtüberleben nach 3 Jahren zeichnete sich ein Trend zugunsten der operierten Patienten ab (38% vs. 33%) bei vergleichbarer medianer Überlebenszeit (22,1 vs. 21,7 Monate).

1.2.2.1.4. Postoperative Chemotherapie

Ziel der adjuvanten Chemotherapie ist es, bei Diagnosestellung bzw. Operation bereits vorhandene systemische Mikrometastasen zu behandeln und damit die Rate an Fernmetastasen zu vermindern. Problematisch ist, daß durch die postoperative Rekonvaleszenz die systemische Therapie spät zum Einsatz kommt, häufig nur in geringer Dosis appliziert werden kann und vom Patienten oft abgelehnt wird. Mehrere kleinere Studien hatten keinen signifikanten Vorteil einer adjuvanten Chemotherapie nachweisen können [18, 47]. Eine Studie mit 1209 Patienten im Stadium I-III A, davon 26% im Stadium IIIA, 22% mit pN2-Lymphknoten, randomisierte Patienten nach vollständiger Resektion zu adjuvanter Chemotherapie mit Mitomycin, Vindesin und Cisplatin versus keine weitere Therapie [61]. In dieser Arbeit zeigte sich kein Überlebensvorteil für die adjuvant behandelte Gruppe. Dies betraf sowohl alle Patienten als auch die Patienten im Stadium IIIA. Mittlerweile wurde in einer randomisierten multizentrischen Phase III-Studie mit

1867 Patienten im Stadium I-III für eine Cisplatin-haltige adjuvante Chemotherapie eine signifikante Verbesserung der 5-Jahres-Überlebensrate von 40,4 auf 44,5% nachgewiesen [69]. In der präspezifizierten Subgruppenanalyse ergab sich insbesondere für die Patienten im Stadium III (39%) bzw. mit pN2-Lymphknotenstatus (26%) ein Überlebensvorteil. In einer weiteren Studie wurde der postoperative Einsatz der Chemotherapie zusätzlich zur Radiotherapie mit alleiniger postoperativer Radiotherapie bei Patienten im Stadium II und IIIA verglichen [34]. Weder im Stadium II noch im Stadium IIIA (58% der eingeschlossenen Patienten) ergab sich ein Überlebensvorteil für die kombiniert behandelten Patienten. 31% erhielten jedoch nicht die vollständige Chemotherapiedosis.

Neuere Substanzen wie z.B. Taxane könnten in der adjuvanten Situation Vorteile bieten. Die Therapie wird besser toleriert, wodurch eine effektivere Dosis appliziert werden kann [26]. Dieses Konzept muß jedoch noch in Phase III-Studien bestätigt werden.

1.3. Ziel der vorliegenden Arbeit

Verschiedene Arbeiten bei inoperablen Patienten haben gezeigt, daß die sequentielle Radio-Chemotherapie das Risiko der Fernmetastasierung senkt, während die simultane Radio-Chemotherapie die lokale Tumorkontrolle verbessert. Aus diesem Grund liegt es nahe, eine Kombination beider Ansätze mit Induktions-Chemotherapie gefolgt von simultaner Radio-Chemotherapie zu prüfen [76]. Für operable Patienten mit lokal fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom wurden die besten Ergebnisse in Phase II-Studien mit neoadjuvanter simultaner Radio-Chemotherapie erzielt [1, 11, 17, 27, 73]. Allerdings war in diesen Studien die therapie-assoziierte Letalität mit 6-10% hoch. Möglicherweise ist diese erhöhte Letalität auf die Radiotherapie-Komponente zurückzuführen. Daher wird, um den Stellenwert der präoperativen Radio-Chemotherapie in der Behandlung des lokal fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms zu definieren, dieses Therapieelement randomisiert geprüft.

Folgende Behandlungsstrategien wurden in einer prospektiven, randomisierten, multizentrischen Phase III-Studie verglichen:

1. Chemotherapie gefolgt von hyperfraktionierter akzelerierter Bestrahlung mit simultaner Chemotherapie und anschließender Operation.
2. Chemotherapie gefolgt von Operation und postoperativer Radiotherapie

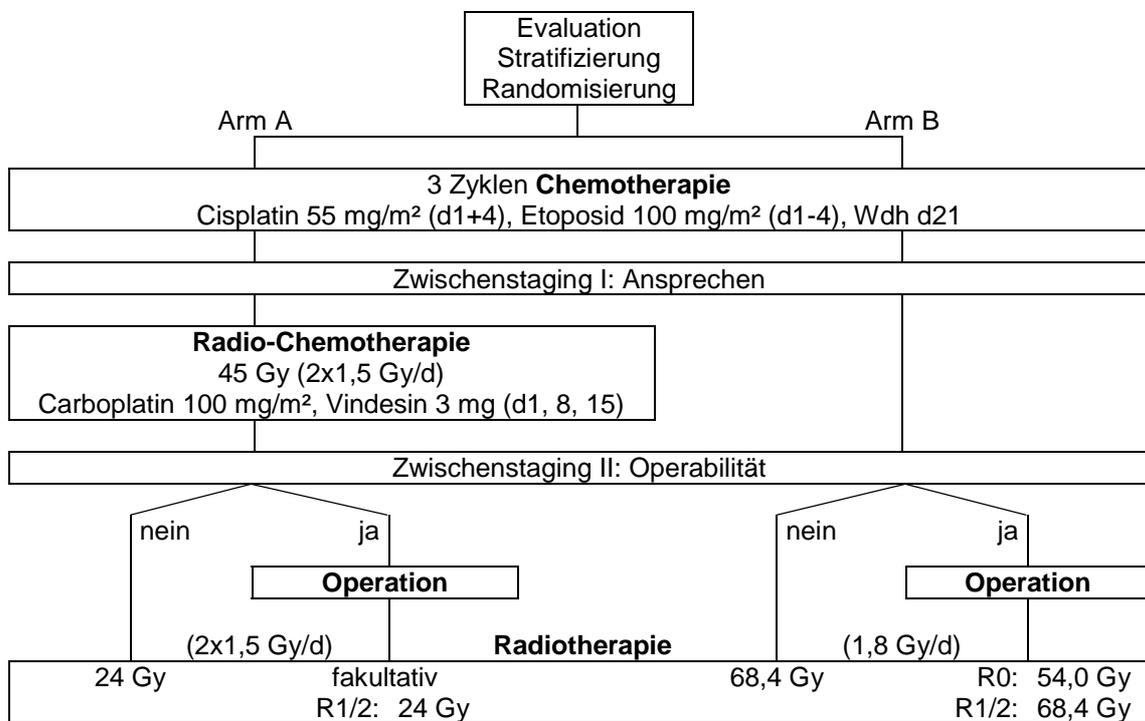
Die vorliegende Arbeit analysiert diese beiden Konzepte in Bezug auf Remission, Tumorregression, Resektabilität und Überleben.

2. Material und Methoden

2.1. Konzept der Studie

In einer prospektiven multizentrischen randomisierten Phase III-Studie wurde der Stellenwert der präoperativen simultanen Chemo-Radiotherapie nach vorangegangener Chemotherapie des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms im Stadium III in Bezug auf Überleben und Verträglichkeit der Therapie geprüft. Die Patienten wurden nach Zentrum und nach Stadium (IIIA oder IIIB) stratifiziert und in einen der Behandlungsarme A oder B randomisiert (Abbildung 2-1).

Abbildung 2-1 Schema - Studienablauf



Alle Patienten wurden zunächst neoadjuvant mit drei Zyklen Chemotherapie behandelt. Vor jedem Kurs wurde ein Röntgenbild des Thorax in zwei Ebenen angefertigt. Bei Nachweis einer lokalen Tumorprogression wurde die Chemotherapie abgebrochen und der Patient gemäß Randomisation weiterbehandelt. Ansonsten wurde zwei Wochen nach Abschluß des dritten Zyklus das Ansprechen im Computertomogramm des Thorax bewertet (Zwischenstaging I).

Patienten im Behandlungsarm A erhielten danach eine hyperfraktionierte akzelerierte Radiotherapie mit simultaner Chemotherapie über drei Wochen. Zwei Wochen nach Abschluß der Radio-Chemotherapie wurde in einem umfassenden Re-Staging die technische und funktionelle Operabilität beurteilt (Zwischenstaging II). War die Operabilität gegeben, sollte in einem Abstand von wenigstens 5 Wochen nach Abschluß der Radiotherapie die Resektion erfolgen.

Andernfalls wurde ab der dritten Woche nach Abschluß der Radio-Chemotherapie die Strahlentherapie hyperfraktioniert akzeleriert bis zu einer Gesamtdosis von 69 Gy fortgesetzt. In Arm B wurde zwei Wochen nach Abschluß der Chemotherapie die technische und funktionelle Operabilität geprüft (Zwischenstaging II). Operable Patienten wurden operiert und drei Wochen postoperativ in konventioneller Fraktionierung bestrahlt. War keine Operabilität gegeben, schloß sich die konventionelle Strahlentherapie bis zu einer Herddosis von 68,4 Gy direkt an.

2.1.1. Neoadjuvante Chemotherapie

Im Therapieblock I waren drei Zyklen Cisplatin (55 mg/m² d1+4) und Etoposid (100 mg/m² d1-4) vorgesehen. Voraussetzung waren ausreichende Knochenmarkreserve (Leukozyten > 4.000/µl, Thrombozyten > 100.000/µl) und Nierenfunktion (Kreatininclearance > 30 ml/min). Cisplatin wurde gegen Carboplatin ausgetauscht, falls das Serum-Kreatinin > 1,2 mg/dl bzw. die Kreatininclearance < 80 ml/min lag oder nach Cisplatingabe ein reversibler Kreatininanstieg auf ≥ 3,0 mg/dl auftrat. Carboplatin wurde nur an Tag 1 gegeben und nach Kreatininclearance dosiert (Tabelle 2-1). Für die Kombination Carboplatin/Etoposid war die Gabe des hämatopoetischen Wachstumsfaktors G-CSF (Filgrastim, 300 µg/d) ab Tag 7 bis zum Wiederanstieg der Leukozyten auf > 8.000/µl obligat.

Tabelle 2-1: Dosisanpassung von Carboplatin an die Nierenfunktion

Kreatinin-Clearance (ml/min)	< 30	30-40	40-60	60-80	> 80
Carboplatindosis (mg/m ²)	0	100	150	220	300

Der folgende Therapiezyklus begann jeweils an Tag 22, falls die Leukozyten > 4.000/µl und die Thrombozyten > 100.000/µl lagen, sowie nicht-hämatologische Nebenwirkungen vollständig rückgebildet waren. Ansonsten wurde der nächste Therapiezyklus verschoben, bis diese Kriterien erfüllt waren. Vor jedem Zyklus wurde ein Röntgenbild des Thorax in zwei Ebenen angefertigt. Bei lokaler Tumorprogression wurde die Chemotherapie beendet. Patienten in Arm A wurden mit Radio-Chemotherapie behandelt, bei Patienten in Arm B wurde umgehend die Operabilität geprüft.

2.1.2. Neoadjuvante Radio-Chemotherapie

Zur simultanen Radio-Chemotherapie wurden Carboplatin (100 mg/m²) und Vindesin (3 mg absolut) jeweils an Tag 1, 8 und 15 eingesetzt. Beginnend an Tag 1 wurden täglich zwei Fraktionen von je 1,5 Gy in einem Abstand von mindestens sechs Stunden an fünf Tagen in der Woche bis zu einer Gesamtdosis von 45 Gy eingestrahlt (siehe Abschnitt 2.1.4. Radiotherapie).

2.1.3. Operation

Bei der operativen Therapie des lokal fortgeschrittenen Bronchialkarzinoms müssen neben den klassischen Resektionsformen der Lobektomie und Pneumonektomie mit kompletter Lymphadenektomie häufig erweiterte Resektionen vorgenommen werden. Bei entsprechenden Tumorstadien oder funktionellen Risikosituationen ermöglichen plastische Eingriffe an Trachea, Bronchien und großen Gefäßen ein funktionsschonendes Operieren bei gewahrter Radikalität des Eingriffs. Dies gilt für Manschettenresektionen wie für Bifurkationsresektionen und End-zu-End-Anastomosen des kontralateralen Hauptbronchus mit der Trachea. Bei diesen Operationen ist zur Vermeidung von Komplikationen eine besonders atraumatische Operationstechnik und der Einsatz protektiver Maßnahmen zur Anastomosenheilung erforderlich.

2.1.4. Radiotherapie

Das Zielvolumen wurde anhand prätherapeutischer konventioneller und computertomographischer Röntgenaufnahmen des Thorax sowie ggfs. intraoperativ gesetzter Markierungsclips und der Informationen aus Mediastinoskopie, OP-Bericht und pathologischem Befund festgelegt. Es umfaßte Tumor bzw. Tumorbett mit einem Sicherheitsabstand von 1-2 cm, ipsilateralen Hilus und Mediastinum, bei Befall auch die Lymphknoten des kontralateralen Hilus. Supraklavikuläre Lymphknoten und kontralateraler Hilus (sofern nicht befallen) wurden ausgespart. Die Zielvolumendosis wurde auf den Referenzpunkt nach ICRU (International Commission for Radiation Units) normiert mit einer tolerierten Inhomogenität von 95-105%. Jede Bestrahlungsfraction wurde über alle geplanten Felder verabreicht. Die maximale Rückenmarksdosis betrug 36 Gy für die simultane Radio-Chemotherapie (ggfs. mit postoperativer Aufsättigung), 40 Gy für die konventionelle Radiotherapie. Höchstens 20% der kontralateralen Lunge durften eine Dosis von mehr als 20 Gy erhalten.

2.1.4.1. Radiotherapie nach kompletter Resektion

Nach R0-Resektion war in Arm A keine weitere Bestrahlung vorgesehen, in Arm B wurden 54 Gy in täglichen Fraktionen von 1,8 Gy an fünf Tagen pro Woche eingestrahlt.

2.1.4.2. Radiotherapie nach inkompletter Resektion oder bei Inoperabilität

In Arm A konnte bei Vorliegen einer R1- oder R2-Resektion fakultativ eine Aufsättigung auf 69 Gy vorgenommen werden. Bei Inoperabilität wurde die Bestrahlung nach einer maximal zweiwöchigen Pause kleinvolumig hyperfraktioniert akzeleriert (täglich zwei Fraktionen von je 1,5 Gy im Abstand von mindestens 6 Stunden an fünf Tagen in der Woche) bis zu einer Gesamtherddosis von 69 Gy fortgesetzt. In Arm B wurden bei R1- bzw. R2-Resektionen ebenso

wie bei Inoperabilität 68,4 Gy über 8 Wochen eingestrahlt. Ab 54 Gy wurde das Strahlenfeld auf das ehemalige Tumorbett bzw. intraoperativ festgestellte Risikoareale verkleinert.

2.2. Patientenkollektiv

2.2.1. Ein- und Ausschlusskriterien

Patienten mit einem nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom im Stadium III konnten eingeschlossen werden, wenn sie unter 70 Jahre alt, in gutem Allgemeinzustand (Karnofsky-Index $\geq 70\%$) und funktionell operabel waren sowie eine ausreichende Leber - (Bilirubin $\leq 1,5$ mg/dl), Nierenfunktion (Kreatinin $\leq 1,5$ mg/dl, Kreatinin -Clearance > 30 ml/min) und Knochenmarkreserve (Leukozyten $> 4.000/\mu\text{l}$, Thrombozyten $> 100.000/\mu\text{l}$) hatten. Die Diagnose mußte histologisch oder zytologisch gesichert sein. Obligat war ein mediastinoskopisches Lymphknotenstaging. Weitere Voraussetzung waren meß-/evaluierbare Tumorparameter sowie schriftliches Einverständnis zur Studienteilnahme.

Ausschlusskriterien waren bronchoalveoläres Karzinom mit pneumonischer Verlaufsform, kleinzellige Tumoranteile, Pancoast-Tumor, supraklavikuläre Lymphknotenmetastasen oder maligner Pleuraerguß. Patienten mit Zweitmalignom (außer Carcinoma in situ oder Basaliom) oder vorangegangener Chemo- oder Radiotherapie konnten nicht eingeschlossen werden. Auch Patienten mit schweren psychischen Erkrankungen, Herzinsuffizienz im Stadium NYHA III oder IV, pAVK im Stadium III oder IV oder einer manifesten Infektion vor Therapiebeginn waren von der Teilnahme ausgeschlossen, ebenso Frauen in Schwangerschaft oder Stillzeit.

2.2.2. Patienteneinwilligung

Vor Einschluß in die Studie wurden alle Patienten von ihren behandelnden Ärzten mündlich und schriftlich über die Art der Erkrankung, die Behandlungsmöglichkeiten sowie die Art der Behandlung im Studienkonzept informiert und über die Wirkungen und Nebenwirkungen der Therapie aufgeklärt. Der Hintergrund der Studie, nämlich den Stellenwert einer präoperativen kombinierten Radio-Chemotherapie zu überprüfen, wurde ausführlich erläutert. Ferner wurden die Patienten auf die Weitergabe ihrer Behandlungsdaten zur wissenschaftlichen Auswertung, die Freiwilligkeit der Studienteilnahme und die Möglichkeit, jederzeit ihr Einverständnis zu widerrufen, hingewiesen. Erst danach konnte das Einverständnis zur Teilnahme an der Studie vom Patienten mit seiner Unterschrift dokumentiert werden. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Universität Münster und der Ärztekammer Westfalen-Lippe sowie den für die teilnehmenden Zentren zuständigen Ethikkommissionen genehmigt.

2.2.3. Abbruchkriterien

Die Studientherapie wurde bei Nachweis einer Fernmetastasierung, Auftreten intolerabler Nebenwirkungen oder Verschlechterung des Allgemeinzustandes auf einen Karnofsky-Index unter 60% bzw. einer interkurrenten schweren Erkrankung sowie auf Wunsch des Patienten abgebrochen.

2.3. Staging und Dokumentation

2.3.1. Eingangsuntersuchungen

Erfasst wurden Anamnese, klinische Untersuchung, Allgemeinzustand (Karnofsky-Index), Größe und Gewicht sowie Gewichtsabnahme > 10% in den letzten sechs Monaten. Außerdem wurden Audiogramm, Ruhe-EKG, Echokardiogramm und ggfs. Belastungs-EKG und Langzeit-EKG angefertigt. Zur Festlegung des Tumorstadiums wurden folgende Untersuchungen durchgeführt:

- Röntgen-Thorax in zwei Ebenen, Röntgen-Durchleuchtung zur Klärung der Zwerchfellfunktion, ggfs. Ösophagusbreischluck
- Computertomographie des Thorax
- Bronchoskopie mit Biopsien des Tumors, beider Oberlappenkarinen und der Hauptkarina
- Mediastinoskopie mit repräsentativen Lymphknotenbiopsien: paratracheal rechts und links, tracheobronchial rechts und links, subkarinal
- bei Pleuraerguß: Thorakoskopie mit Pleurabiopsie

Zum Ausschluß einer Fernmetastasierung erfolgten Ultraschalluntersuchung oder Computertomographie des Abdomens, Computertomographie des Schädels sowie eine Skelettszintigraphie. Zusätzlich wurden Röntgen-Zielaufnahmen suspekter Areale angefertigt.

Die Labordiagnostik umfaßte Blutsenkungsgeschwindigkeit, Blutbild und Differentialblutbild, Gerinnungsparameter (Quick, PTT, PTZ, Fibrinogen), Elektrolyte (Natrium, Kalium, Kalzium, Magnesium), LDH, SGOT, SGPT, AP, γ -GT, Bilirubin, Kreatinin, Kreatinin-clearance, Gesamt-Eiweiß, Eiweißelektrophorese, Urinstatus und Tumormarker (CEA, SCC, NSE, CYFRA-21).

Zur Beurteilung der funktionellen Operabilität wurden Spirometrie, Ganzkörperplethysmographie und Blutgasanalyse in Ruhe und unter Belastung (1 Watt/kg Körpergewicht) durchgeführt. Bei einer Einsekundenkapazität (FEV1) < 2,5 l vor geplanter Pneumonektomie, bzw. < 1,75 l vor geplanter Lobektomie, wurde eine quantitative Lungenperfusionsszintigraphie durchgeführt. Bei einem mit Hilfe der quantitativen Perfusionsszintigraphie ermittelten postoperativen FEV1 vor geplanter Pneumonektomie < 1,5 l, bzw. vor geplanter Lobektomie < 1,2 l erfolgte zusätzlich

eine Rechtsherzkatheteruntersuchung mit Belastung. Bei einem postoperativ zu erwartenden FEV1 < 1,0 l war funktionelle Inoperabilität gegeben.

2.3.2. Zwischenstaging I - Kontrolle des Ansprechens

Zur Kontrolle des Ansprechens erfolgte in Arm A zwei Wochen nach Abschluß des dritten Chemotherapiekurses eine Computertomographie des Thorax.

2.3.3. Zwischenstaging II - Beurteilung der Operabilität

Die Operabilität wurde in Arm A zwei Wochen nach Abschluß der Radio-Chemotherapie, in Arm B zwei Wochen nach Abschluß des dritten neoadjuvanten Chemotherapiezyklus beurteilt. Hierzu wurden folgende Untersuchungen durchgeführt: Computertomographie von Thorax, Abdomen und Schädel, Ultraschalluntersuchung des Oberbauchs, Skelettszintigraphie, Bronchoskopie mit Biopsie beider Oberlappenkarinen und der Hauptkarina, erneute Prüfung der funktionellen Operabilität und Labordiagnostik (siehe Abschnitt 2.3.1; Tumormarker nur, falls initial erhöht). Bei kontralateralem Lymphknotenbefall im Primärstaging oder Progreß der mediastinalen Tumorausbreitung bei sonst gegebener Operabilität erfolgte eine erneute Mediastinoskopie.

2.3.4. Abschlußstaging und Nachsorge

Das Abschlußstaging wurde innerhalb von drei Monaten nach Abschluß der multimodalen Therapie durchgeführt. Weitere Kontrolluntersuchungen wurden in den ersten beiden Jahren vierteljährlich, für weitere drei Jahre halbjährlich und danach jährlich empfohlen. Diese umfaßten Anamnese und klinische Untersuchung, Computertomographie des Thorax, Röntgen-Thorax in zwei Ebenen, Ultraschalluntersuchung des Oberbauchs, Bronchoskopie und Laboruntersuchungen (Blutsenkungsgeschwindigkeit, LDH, SGOT, SGPT, AP, γ -GT, Bilirubin, Blutbild, Kreatinin, Harnsäure und initial erhöhte Tumormarker). Bei suspekten Befunden in den bildgebenden Verfahren oder klinischem Verdacht waren zusätzlich Computertomographie des Abdomens und des Schädels oder Skelettszintigraphie vorgesehen.

2.3.5. Dokumentation von Toxizitäten und Komplikationen

Nebenwirkungen wurden nach WHO-Kriterien beurteilt (siehe Abschnitt 2.6.2). Angegeben wurde der schwerste Ausprägungsgrad im jeweiligen Chemotherapiezyklus bzw. Therapieblock.

2.3.5.1. Toxizität unter und nach der Chemotherapie

Dokumentiert wurde die hämatologische Toxizität (Hämoglobinwert, Leuko- und Thrombozytenzahl) sowie die nicht-hämatologische Toxizität (Übelkeit/Erbrechen, Mukositis, Oto-/Neurotoxizität, Nephrotoxizität, Infektionen).

2.3.5.2. Toxizität unter und nach der Radiotherapie

Neben der hämatologischen Toxizität wurden Ösophagitis, Übelkeit/Erbrechen, Mukositis, Pneumonitis, Fieber und Hautreaktionen sowie andere Toxizitäten erfaßt.

2.3.5.3. Komplikationen unter und nach der Operation

Erschwerte Präparation durch Narbenbildung und Blutungen sowie weitere intraoperative Komplikationen wurden dokumentiert. Postoperativ wurde die Häufigkeit infektiöser (Wundinfektion, Pleuraempyem, Pneumonie) sowie nicht-infektiöser pulmonaler Komplikationen (Bronchusstumpfsuffizienz, Recurrens- bzw. Phrenikusparese, Blutungen, Sekretretentionen, Atelektasen, respiratorische Insuffizienz) erfragt. Ebenfalls erfaßt wurde die Rate an Rethorakotomien und Reintubationen sowie kardiale und abdominale Komplikationen.

2.4. Statistik

2.4.1. Studienendpunkte

Primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFÜ), definiert als Zeitintervall vom Tag der Diagnosestellung bis zu Progression oder Rezidiv der Erkrankung oder Tod. Sekundärer Endpunkt war das Gesamt-Überleben. Weitere Endpunkte waren therapieassoziierte Morbidität und Mortalität, die Rate präoperativer Remissionen und Vollremissionen, kompletter Resektionen (R0-Resektionen), pathologisch kompletter Remissionen (pCR), das Rezidivmuster sowie die 2- und 5-Jahres-Überlebensrate.

2.4.2. Rekrutierungsumfang

Bei einem Stichprobenumfang von 260 Patienten je Therapiearm konnte mit einer Sicherheit von 80% bei einer Obergrenze von 5% für die Wahrscheinlichkeit des Fehlers erster Art eine klinisch relevante Verbesserung des medianen progressionsfreien Überlebens von 7 auf 9 Monate und des Gesamtüberlebens von 11 auf 14 Monate erkannt werden. Ebenso war damit ein Anstieg der 3-Jahres-Rate des progressionsfreien Überlebens von 15% auf 24% und des Gesamtüberlebens von 25% auf 36% zu erfassen.

2.4.3. Randomisierung und Stratifizierung

Vor der Randomisation wurde nach Zentrum und Stadium (IIIA/IIIB) stratifiziert, da die Prognose im Stadium III von der lokalen Tumorausdehnung und dem Lymphknotenbefallsmuster abhängt. In den Strata erfolgte eine zentrale Telefonrandomisierung anhand computergenerierter Randomisierungslisten. Um eine Gleichverteilung der Patienten auf die beiden Therapiearme zu gewährleisten, wurde in Blöcken zu je 4 Patienten pro Stratum randomisiert.

2.4.4. Statistische Auswertung

Die Auswertung erfolgte nach dem Intent-to-treat Prinzip, d.h. jeder Patient wurde in dem Arm ausgewertet, in den er randomisiert worden war, unabhängig davon, welche Therapie er tatsächlich erhalten hatte oder ob die Therapie vorzeitig abgebrochen werden mußte. Zur Überprüfung der Homogenität der Therapiearme bezüglich qualitativer bzw. diskreter Merkmale wurde der χ^2 -Test, bei stetigen Merkmalen der Mann-Whitney-Wilcoxon-Test verwendet. Die Überlebensraten der verschiedenen Überlebenszeiten wurden nach Kaplan und Meier geschätzt und dargestellt. Statistische Vergleiche der Überlebensraten wurden mit dem Logrank-Test berechnet.

2.5. Histologische Untersuchungen

Die primäre Befundung der Biopsie- und Resektionspräparate erfolgte durch die Pathologen der beteiligten Zentren. Das Resektionsergebnis wurde wie folgt klassifiziert:

- R0 Absetzungsrand des Resektates ist histologisch tumorfrei
- R1 Absetzungsrand des Resektates ist histologisch tumorbefallen
- R2 makroskopisch verbliebener Tumorrest erkennbar

Zur Erstellung eines Regressionsgradings [33] wurden die bei Erstdiagnose und im Verlauf gewonnenen Biopsie- und Resektionspräparate der Studienpatienten an die Referenzpathologie (Institut für Pathologie der Krankenanstalten Bergmannsheil, Bochum) weitergeleitet. Bei der histomorphologischen Untersuchung der Resektate und exstirpierten Lymphknoten wurde die Tumorregression wie folgt eingeteilt:

- Regressionsgrad I keine oder nur geringgradige, vorwiegend spontane Tumorregression
- Regressionsgrad II morphologische Zeichen der therapieinduzierten Tumorregression
- Regressionsgrad IIA mehr als 10% vitales Tumorgewebe in Resektat und Lymphknoten
- Regressionsgrad IIB weniger als 10% vitales Tumorgewebe in Resektat und Lymphknoten
- Regressionsgrad III vollständige Tumorregression, kein vitales Tumorgewebe nachweisbar

2.6. Kriterien zur Datenauswertung

Die zur Datenauswertung angewandten Definitionen sind nachfolgend dargestellt.

2.6.1. Remission

Das Ansprechen der Erkrankung auf die Therapie wurde nach folgenden Kriterien beurteilt:

komplette Remission	CR	Verschwinden aller meßbaren Tumorparameter über wenigstens vier Wochen
partielle Remission	PR	Verminderung aller meßbaren Tumorparameter um mindestens 50% über mindestens 4 Wochen
stabile Erkrankung	NC	weniger als 50% Reduktion oder weniger als 25% Vergrößerung der meßbaren Tumorparameter
progrediente Erkrankung	PD	Vergrößerung der meßbaren Tumorparameter um wenigstens 25% oder Auftreten von Metastasen

2.6.2. Allgemein- und Aktivitätszustand

Das Allgemeinbefinden wurde nach dem Performance-Score von Karnofsky beurteilt:

100 %	normale Aktivität, keine Beschwerden, keine Krankheitssymptome
90 %	geringfügig verminderte Aktivität und Belastbarkeit, geringe Krankheitssymptome
80 %	normale Aktivität nur mit Anstrengung, einige Krankheitssymptome
70 %	selbständige Versorgung, normale Aktivität und Arbeit nicht möglich
60 %	gelegentliche Unterstützung nötig, Versorgung weitgehend selbständig
50 %	erhebliche Unterstützung und Pflege, ärztliche Hilfe erforderlich
40 %	überwiegende Bettlägerigkeit, besondere Hilfe und Unterstützung notwendig
30 %	Schwerbehinderung, geschulte Pflegekraft notwendig, Patient nicht moribund
20 %	schwerstkranker Patient, Hospitalisierung notwendig, aktive supportive Therapie
10 %	moribunder Patient, rasche Erkrankungsprogredienz
0 %	Tod

2.6.3. Toxizität

Nebenwirkungen wurden nach WHO-Kriterien beurteilt. Angegeben wurde der schwerste Ausprägungsgrad im jeweiligen Chemotherapiezyklus bzw. Therapieblock.

Tabelle 2-2: Toxizitätskriterien nach WHO

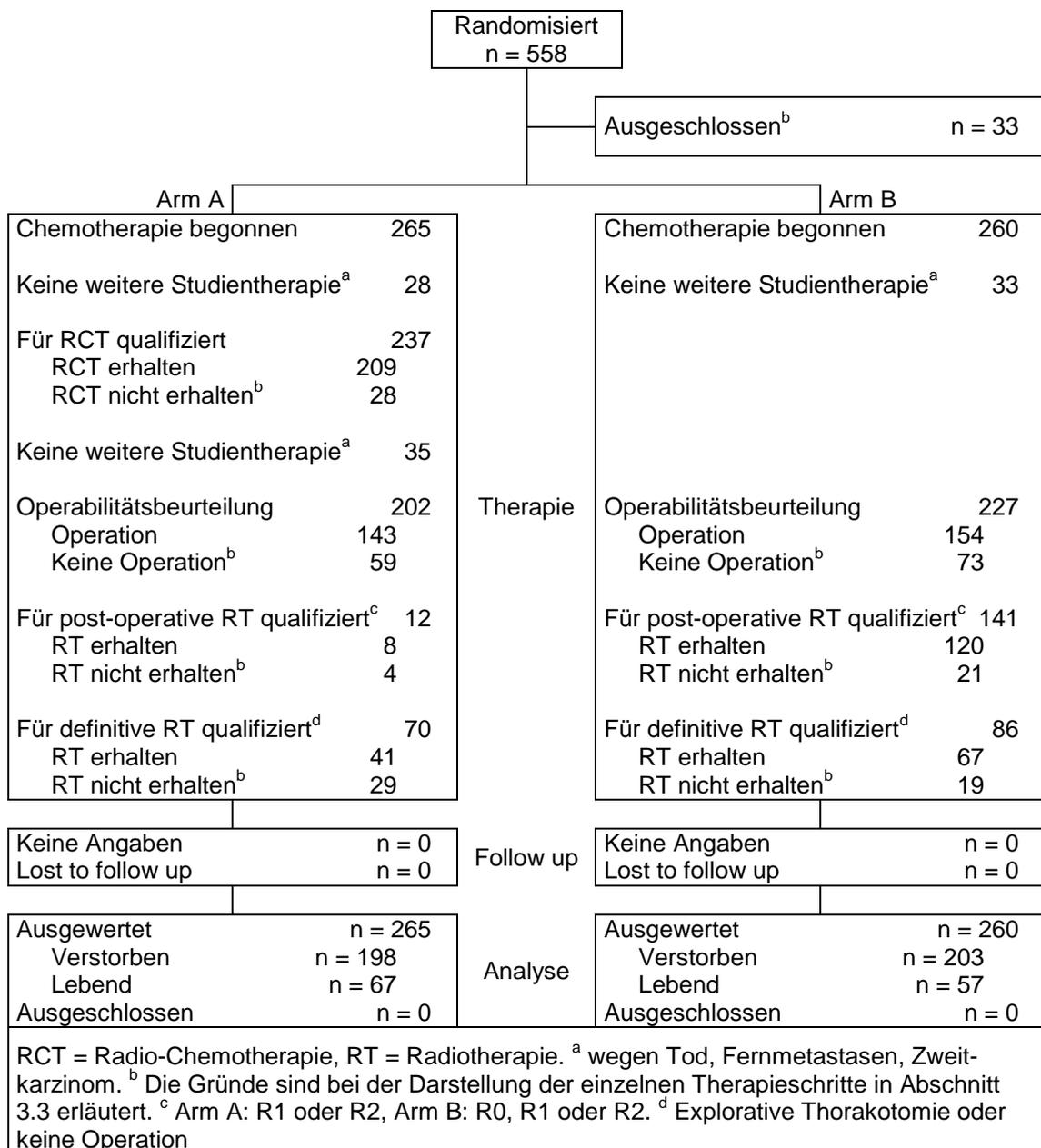
Symptome	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Übelkeit/ Erbrechen	Übelkeit, kein Erbrechen	vorübergehendes Erbrechen	therapie- bedürftiges Erbrechen	therapie- refraktäres Erbrechen
Stomatitis	schmerzlose Ulzerationen, Rötung	schmerzhafte Ulzerationen, Rötung	überwiegend flüssige Kost	parenterale Ernährung
Fieber (°C)	< 38	38 - 40	> 40 ≤ 24 Stunden	> 40 > 24 Stunden
Infektion	leicht	schwer	schwer mit Blutdruckabfall	lebensbedroh- liche Sepsis
Pneumonitis	pathologische Lungenfunktion	Dyspnoe bei starker Belastung	Dyspnoe bei leichter Belastung	Ruhedyspnoe
Ösophagitis	schmerzlose Rötung/Ulzera	schmerzhafte Rötung/Ulzera	überwiegend flüssige Kost	parenterale Ernährung
Hämoglobin (g/dl)	9,5 - 10,9	8,0 - 9,4	6,5 - 7,9	< 6,5
Leukozyten (/µl)	< 4.000	< 3.000	< 2.000	< 1.000
Thrombozyten (/µl)	< 100.000	< 75.000	< 50.000	< 25.000
Kreatinin (mg/dl)	> 1,2	> 1,8	> 3,5	> 7,0
Proteinurie (g/dl)	< 0,3	0,3 - 1,0	> 1,0	nephrotisches Syndrom
Ototoxizität	Audiometrie eingeschränkt	Tinnitus	Schwerhörigkeit, mit Hörgerät korrigierbar	Taubheit
Parästhesien	leicht	deutlich	Funktions- einschränkung	Funktions- einschränkung
Paresen	leicht, subjektiv Schwäche	leicht, Schwäche objektivierbar	Funktions- einschränkung	schwere Parese

3. Ergebnisse

3.1. Patienten

Zwischen Oktober 1995 und Juli 2003 wurden 558 Patienten in 35 Kliniken in die Studie aufgenommen. Von diesen Patienten mußten 33 ausgeschlossen werden (Abschnitt 3.3.1.1). Von den verbleibenden 525 Patienten wurden 265 in den Arm A (Chemotherapie – Radio-Chemotherapie – Operation) und 260 in den Arm B (Chemotherapie – Operation – Radiotherapie) randomisiert. Den Fluß der Patienten durch die Studie beschreibt Abbildung 3-1.

Abbildung 3-1 Patientenfluß



Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 59 Monate. Alle Patienten konnten bezüglich der prospektiv definierten primären und sekundären Endpunkte progressionsfreies Überleben und Gesamt-Überleben ausgewertet werden.

3.1.1. Demographische Charakteristika

Die demographischen Charakteristika der Patienten bei Diagnosestellung, insbesondere Alter, Geschlechtsverteilung und Allgemeinzustand, waren zwischen den Behandlungsarmen gleich verteilt (Tabelle 3-1). In beiden Armen waren die Männer wesentlich häufiger vertreten. Das mittlere Alter lag bei 59 Jahren mit einer vergleichbaren Spannweite von 33 (Arm A) bzw. 35 (Arm B) bis 69 Jahren. Der Allgemeinzustand der Patienten war ausgezeichnet. Über die Hälfte der Patienten hatte einen Karnofsky-Index von 100%, ca. ein Drittel 90%. 11% der Patienten hatten einen Karnofsky-Index von 80%, lediglich 2% einen von 70%.

Tabelle 3-1: Patienten

		Arm A		Arm B	
		n	%	n	%
Geschlecht	männlich	217	81,9	215	82,7
	weiblich	48	18,1	45	17,3
Alter	Median (Jahre)	59		59	
	Spannweite (Jahre)	33 - 69		35 - 69	
Performance-Status	Karnofsky 100%	140	52,8	143	55,0
	Karnofsky 90%	90	34,0	84	32,3
	Karnofsky 80%	29	10,9	28	10,8
	Karnofsky 70%	6	2,3	5	1,9

3.1.2. Histologie

Bei der histologischen Aufarbeitung des Primärtumors (Tabelle 3-2) zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Mehr als die Hälfte der Tumoren waren Plattenepithelkarzinome, nahezu ein Drittel Adenokarzinome, ca. 10% großzellige Karzinome. In beiden Armen wurde jeweils ein Tumor mit Anteilen von Plattenepithel- und Adenokarzinom gefunden.

Tabelle 3-2: Histologie

	Arm A		Arm B	
	n	%	n	%
Plattenepithelkarzinom	151	57,0	157	60,4
Adenokarzinom	81	30,6	79	30,4
Großzelliges Karzinom	32	12,1	23	8,8
Mischtumoren (Plattenepithel- und Adenokarzinom)	1	0,4	1	0,4

3.2. TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung

3.2.1. Exploration des Mediastinums

In der Studie war ein invasives Staging des Mediastinums vorgeschrieben. Dieses erfolgte bei der Mehrheit der Patienten mittels Mediastinoskopie. In Einzelfällen wurde diese ergänzt bzw. ersetzt durch perbronchiale bzw. transösophageale Biopsien und Punktionen. Als weitere Verfahren wurden parasternale Mediastinotomie, Thorakoskopie und Thorakotomie eingesetzt (Tabelle 3-3).

Tabelle 3-3: Exploration des Mediastinums

	Arm A		Arm B	
	n	%	n	%
Mediastinoskopie	249	94,0	249	95,8
Perbronchiale Biopsie / Punktion	5	1,9	9	3,5
Transösophageale Biopsie / Punktion	0	0	1	0,4
Thorakotomie	5	1,9	1	0,4
Thorakoskopie	4	1,5	0	0
Parasternale Mediastinotomie	2	0,8	0	0

3.2.2. TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung

Die Stadieneinteilung erfolgte zunächst auf Grundlage der Bildgebung und wurde gemäß der Exploration des Mediastinums validiert. Die Verteilung der Patienten auf die Tumorstadien IIIA und IIIB war zwischen den Studienarmen vergleichbar. In Arm A hatten 83/265 (31,3%), in Arm B 93/260 (35,8%) Patienten ein Stadium IIIA, sowie 182/265 (68,7%) bzw. 167/260 (64,2%) Patienten ein Stadium IIIB (Tabelle 3-4). Zu berücksichtigen ist, daß ein Befall der Lymphknotenstationen N1 mediastinoskopisch nicht ausgeschlossen werden kann. Da sich die therapeutische Strategie im Stadium III zwischen der N0- und der N1-Situation nicht unterscheidet, wurden in der folgenden Betrachtung beide zu N0/1 zusammengefaßt.

Tabelle 3-4: TNM-Klassifikation gemäß Computertomographie (cN) und Histologie (pN)

	Arm A		Arm B		Gesamt	
	cN	pN	cN	pN	cN	pN
cT1 N0/1	1	0	0	0	1	0
cT1 N2	5	7	5	4	10	11
cT1 N3	1	0	4	5	5	5
cT2 N0/1	3	0	5	0	8	0
cT2 N2	35	27	44	46	79	73
cT2 N3	20	31	25	28	45	59
cT3 N0/1	7	27	11	23	18	50
cT3 N2	36	22	32	20	68	42
cT3 N3	19	13	11	11	30	24
cT4 N0/1	18	78	29	81	47	159
cT4 N2	86	45	70	32	156	77
cT4 N3	34	15	24	10	58	25
Stadium I/II	4	0	5	0	9	0
Stadium IIIA	83	83	92	93	175	176
Stadium IIIB	178	182	163	167	341	349

Der T-Status wurde durch das invasive mediastinale Staging nicht verändert. Der Lymphknotenstatus wurde klinisch/computertomographisch häufig falsch eingeschätzt (Tabelle 3-5).

Tabelle 3-5: Lymphknotenstatus - klinisch-radiologisch versus invasiv-chirurgisch

	pN0/1		pN2		pN3		Summe
cN0/1	56	76%	14	19%	4	5%	74
cN2	117	37%	160	51%	36	12%	313
cN3	36	26%	29	21%	73	53%	138
Summe	209		203		113		525

Die beste Übereinstimmung bestand bei cN0/1, welches in 76% durch das invasive Staging bestätigt wurde. Bei fast einem Fünftel der Patienten wurde jedoch durch das chirurgische Staging der N-Status auf pN2 festgelegt, bei 5% sogar auf pN3. Ein klinisch-radiologischer cN2-Status wurde nur in der Hälfte chirurgisch bestätigt, über ein Drittel hatte tatsächlich pN0/1, über 10% jedoch pN3. Auch die klinisch-radiologische Einstufung cN3 war lediglich in etwas über der Hälfte zutreffend. Ein Viertel wurde als pN0/1, gut ein Fünftel als pN2 definiert.

Zusammenfassend stimmten klinisch-radiologischer (cN) und invasiv-chirurgischer (pN) Lymphknotenstatus bei 289/525 (55%) Patienten überein, bei 54/525 (10%) wurde der N-Status bildgebend unterschätzt, bei 182/525 (35%) überschätzt. Dies unterstreicht die Bedeutung der mediastinalen Exploration zur Definition des Lymphknotenstatus, um für jeden Patienten die optimale Therapiestrategie festlegen zu können.

3.3. Therapie

3.3.1.1. Primärer Ausschluß

Von 558 Patienten wurden 33 (5,9%) primär ausgeschlossen (Tabelle 3-6). Häufigste Gründe waren Stagingfehler (in 66,7%) sowie ungenügender Performance-Score (Karnofsky < 70%) in 15,2%.

Tabelle 3-6: Primärer Ausschluß

	Anzahl	%
Stagingfehler	22	66,7
kein invasives Staging des Mediastinums	7	21,2
Fernmetastasen bei Randomisation	5	15,2
Befall supraklavikulärer Lymphknoten	2	6,1
Stadium IB	6	18,2
Weiteres Malignom	2	6,1
Ungenügender Performance-Score (Karnofsky < 70%)	5	15,2
Randomisierungsfehler	3	9,1
Patient lehnt ab	1	3,0
Alter > 70 Jahre	1	3,0
Kleinzellige Tumoranteile	1	3,0
Summe	33	100

3.3.2. Chemotherapie

3.3.2.1. Chemotherapie - Dosis

Es wurden 1485 Chemotherapiezyklen appliziert. Die Zahl der Chemotherapiezyklen war in beiden Therapiearmen vergleichbar (Arm A n = 745; Arm B n = 740). Ebenso war die Zahl der Patienten, die einen, zwei bzw. drei Kurse erhalten hatten, vergleichbar (Tabelle 3-7). Jeweils zwei Patienten in jeder Gruppe waren 4 Zyklen verabreicht worden. 87,5% der Patienten in Arm A und 88,5% in Arm B waren mit den vorgesehenen drei Kursen behandelt worden. In beiden Armen erhielt jeder Patient im Mittel 2,8 Kurse, im Median 3 Kurse. Die Gründe, warum nicht alle gemäß Protokoll vorgesehen Zyklen verabreicht wurden, sind Tabelle 3-9 zu entnehmen.

Die geplante Dosis pro Zyklus wurde auch verabreicht (Tabelle 3-8). In 182 Zyklen bei 89 Patienten wurde Cisplatin aufgrund eingeschränkter Nierenfunktion protokollgemäß durch Carboplatin ersetzt, davon in Arm A in 97 Zyklen bei 50 Patienten und in Arm B in 85 Zyklen bei 39 Patienten.

Tabelle 3-7: Zahl der Chemotherapiezyklen

	Arm A		Arm B	
	n	%	n	%
1 Zyklus	265	100	260	100
2 Zyklen	246	92,8	248	95,4
3 Zyklen	232	87,5	230	88,5
4 Zyklen	2	0,8	2	0,8
Zyklen/Patient	2,8		2,8	

Tabelle 3-8: Chemotherapie-Dosis pro Zyklus

	Arm A			Arm B		
		Mittelwert	Median		Mittelwert	Median
Cisplatin (mg/m ²)	648 Zyklen	108,7	110,0	655 Zyklen	107,9	110,0
Carboplatin (mg/m ²)	97 Zyklen	245,8	297,2	85 Zyklen	253,1	285,7
Etoposid (mg/m ²)	745 Zyklen	398,6	400,0	740 Zyklen	395,9	400,0

In Arm A wurden in 634/648 Zyklen (97,8%) die geplante Cisplatin-Dosis und in 718/745 Zyklen (96,4%) die geplante Etoposid-Dosis mit einer Abweichung von maximal 10% verabreicht. In Arm B waren dies für Cisplatin 633/655 Zyklen (96,6%) und für Etoposid 718/740 Zyklen (97,0%).

Dies belegt, daß die Chemotherapie in der verwendeten Kombination Cisplatin/Etoposid bzw. Carboplatin/Etoposid in der geplanten Dosisintensität verabreicht werden konnte. Zum anderen kann gezeigt werden, daß die Protokolltreue der teilnehmenden Zentren in Bezug auf die vorgeschriebene Dosierung der Chemotherapie sehr hoch war.

3.3.2.2. Chemotherapie - Abbruch

Die Induktions-Chemotherapie wurde bei 265 Patienten in Arm A und 260 Patienten in Arm B begonnen. Keinen dritten Zyklus erhielten in Arm A 14 und in Arm B 18 Patienten, weder zweiten noch dritten Zyklus erhielten in Arm A 19 und in Arm B 12 Patienten. Häufigste Gründe für einen Abbruch der Chemotherapie (Tabelle 3-9) waren Tumorprogreß, Tod und Verschlechterung des Allgemeinzustandes. In Arm A starben zwei Patienten infolge der lokal

progredienten Tumorerkrankung, je ein Patient hatte eine Lungenembolie bzw. einen Myokardinfarkt, ein weiterer Patient starb an einer chemotherapie-induzierten Sepsis. In Arm B starben vier Patienten an der progredienten Tumorerkrankung, einer an einer Lungenembolie, zwei an einer chemotherapie-induzierten Sepsis, einer infolge einer Aspirationspneumonie. Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den Therapiearmen.

Tabelle 3-9: Abbruch der Chemotherapie

	Arm A	Arm B	Summe
	n	n	n
Progreß lokal	9	9	18
Fernmetastasen	6	3	9
Tod	5	8	13
Toxizität	3	4	7
Entscheidung des behandelnden Arztes	0	1	1
Patientenwunsch	4	0	4
Verschlechterung des Allgemeinzustandes	5	4	9
keine Angaben	1	1	2
Summe	33	30	63

3.3.3. Radio-Chemotherapie

3.3.3.1. Radio-Chemotherapie nicht erhalten oder abgebrochen

Bei 209/265 Patienten (79%) in Arm A wurde die simultane hyperfraktionierte akzelerierte Radio-Chemotherapie begonnen (siehe Abschnitt 3.3.3.2). Die übrigen 56/265 Patienten (21%) erhielten keine Radio-Chemotherapie (Tabelle 3-10).

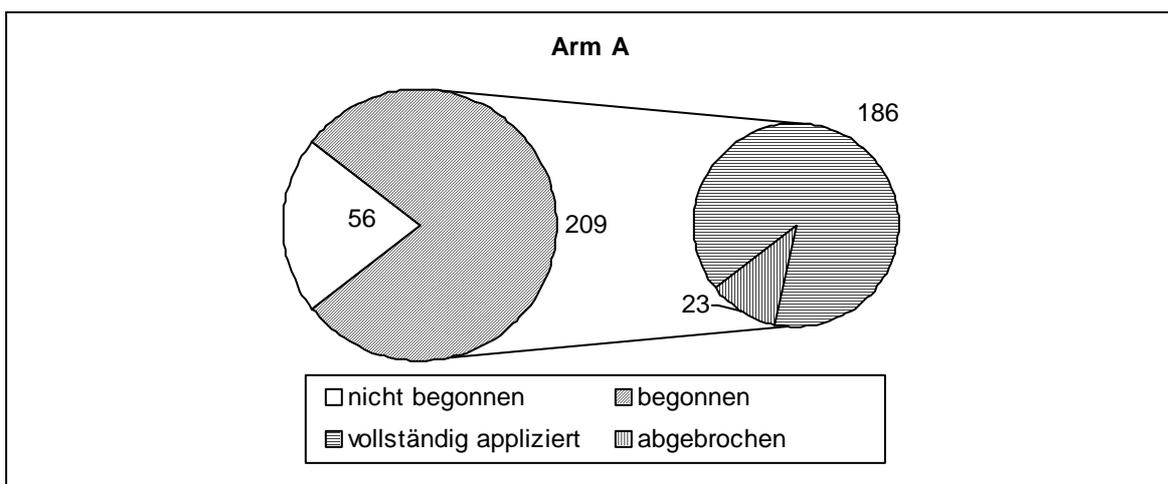
Häufigste Gründe waren Tumorprogreß in über 45% (lokal 9%, fern 38%) und Tod (13%). Weitere Gründe waren Patientenwunsch, Verschlechterung des Allgemeinzustandes, sowie technische Probleme der Radiotherapie. Hierbei handelte es sich überwiegend um Fehler bei der Fraktionierung, diese Patienten wurden konventionell statt hyperfraktioniert-akzeleriert bestrahlt. Bei den sieben Todesfällen handelte es sich um die fünf während der Chemotherapie gestorbenen Patienten (siehe Abschnitt 3.3.2.2). Je ein weiterer Patient starb vor Beginn der Radio-Chemotherapie an einer Pneumonie bzw. einem Hirnstamminfarkt.

Tabelle 3-10: Radio-Chemotherapie nicht begonnen

	Anzahl	%
Lokaler Progreß	5	8,9
Fernmetastasen	21	37,5
Tod	7	12,5
Toxizität	1	1,8
Patientenwunsch	7	12,5
Entscheidung des behandelnden Arztes	4	7,1
Verschlechterung des Allgemeinzustandes	4	7,1
technische Probleme Radiotherapie	6	10,7
Interkurrente Erkrankung (Myokardinfarkt)	1	1,8
Summe	56	100

Bei 23/209 Patienten (11%) konnte die simultane Radio-Chemotherapie nicht vollständig appliziert werden (Abbildung 3-2). Die Chemotherapie mußte bei 18 Patienten wegen Toxizität abgebrochen, die Radiotherapie bei 5 Patienten vorzeitig beendet werden (Toxizität n=1, Verschlechterung des Allgemeinzustandes n=1, Fernmetastasen n=1, Tod n=2). Je ein Patient starb an einer gastrointestinalen Blutung bzw. an einer Progression der Tumorerkrankung.

Abbildung 3-2: Radio-Chemotherapie



3.3.3.2. Radio-Chemotherapie - Dosis

209 Patienten erhielten in Arm A eine simultane Radio-Chemotherapie mit einer geplanten Dosis von 100 mg/m² Carboplatin sowie 3 mg Vindesin an den Tagen 1, 8 und 15. Bei einem Patienten wurden 4 Dosen Carboplatin appliziert. Für 7 Patienten lagen keine vollständigen Angaben vor. Mehr als 80% der Patienten erhielten die Therapie mit einer Dosis-Abweichung < 10% (Tabelle 3-11). Im Median wurden 300 mg/m² Carboplatin und 9 mg Vindesin, im Mittel 272 mg/m² Carboplatin und 8,3 mg Vindesin, also 90,6% bzw. 92,2% der geplanten Dosis, verabreicht. Die geplante Zielvolumendosis der simultan verabreichten hyperfraktionierten Strahlentherapie betrug 45 Gy. 88,5% der Patienten erhielten die geplante Dosis. Die mediane Dosis lag bei 45,0 Gy, die mittlere bei 44,7 Gy. Mehr als 95% der Patienten erhielten die geplante Dosis mit einer Abweichung < 10%. Entgegen den Vorgaben des Protokolls hatten auch 2 Patienten in Arm B eine simultane Radio-Chemotherapie erhalten. Beide waren mit 45 Gy hyperfraktioniert-akzeleriert bestrahlt worden. Sie hatten 286 bzw. 298 mg/m² Carboplatin sowie jeweils 9 mg Vindesin erhalten.

Tabelle 3-11: Arm A - Dosis Radio-Chemotherapie

Therapie	Dosis		
	geplant	Mittelwert	Median
Vindesin (mg)	9	9	8,3
Carboplatin (mg/m ²)	300	300	272
Radiatio (Gy)	45	44,7	45

3.3.4. Operation

3.3.4.1. Operation nicht durchgeführt

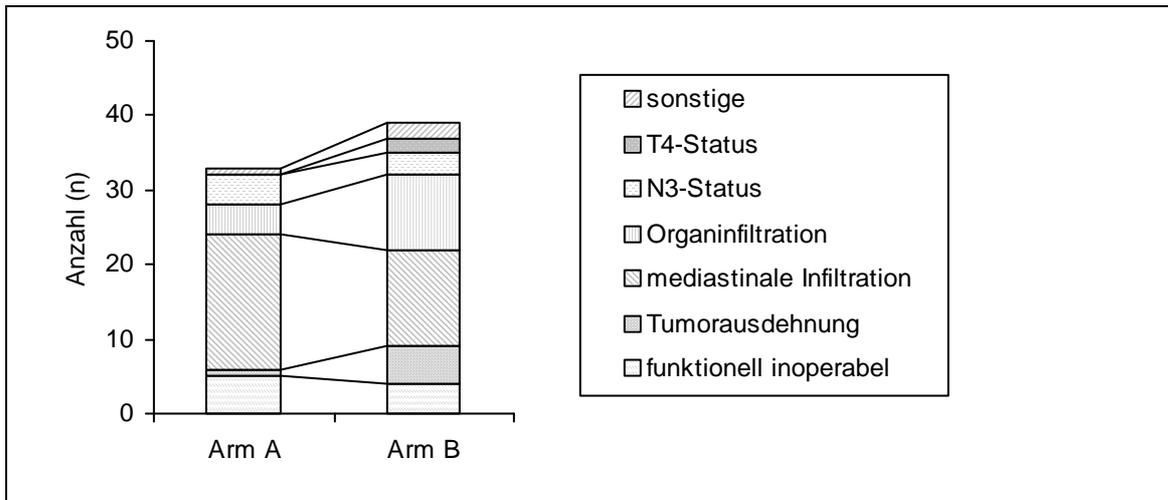
In Arm A wurden 122/265 (46,0%), in Arm B 106/260 (40,8%) Patienten nicht operiert (Tabelle 3-12). Am häufigsten wurden Tumorprogression, technische Inoperabilität und Tod genannt. Inoperabilität war in Arm A häufiger aufgrund einer Fernmetastasierung gegeben als in Arm B. Demgegenüber war die technische Inoperabilität aufgrund der Tumorausdehnung sowie einer Organinfiltration häufiger in Arm B gegeben. Dies deutet, ebenso wie die geringere Rate an lokaler Progression in Arm B, darauf hin, daß die zusätzliche simultane Radio-Chemotherapie zwar die lokale Kontrolle verbessert, das Auftreten von Fernmetastasen jedoch nicht verhindern kann. Auch das längere Intervall zwischen Therapiebeginn und Operabilitätsbeurteilung in Arm A aufgrund der zusätzlichen präoperativen Radio-Chemotherapie könnte eine Rolle spielen. In Arm B hatten mehr Patienten die Operation abgelehnt.

Tabelle 3-12: Keine Operation

	Arm A		Arm B	
	n	%	n	%
Lokaler Progreß	15	12,3	21	19,8
Fernmetastasen	50	41,0	23	21,0
Tod	14	11,5	10	9,4
Patientenwunsch	1	0,8	6	5,7
Zentrumsentscheidung	0	0	1	0,9
Verschlechterung des Allgemeinzustandes	8	6,6	4	3,8
funktionelle Inoperabilität	5	4,1	4	3,8
technische Inoperabilität	28	23,0	35	33,0
Tumorausdehnung	1	0,8	5	4,7
mediastinale Infiltration	18	14,8	13	12,3
Organinfiltration	4	3,3	10	9,7
N3-Status	4	3,3	3	2,8
T4-Status	0	0	2	1,9
sonstige	1	0,8	2	1,9
andere	1	0,8	2	1,9

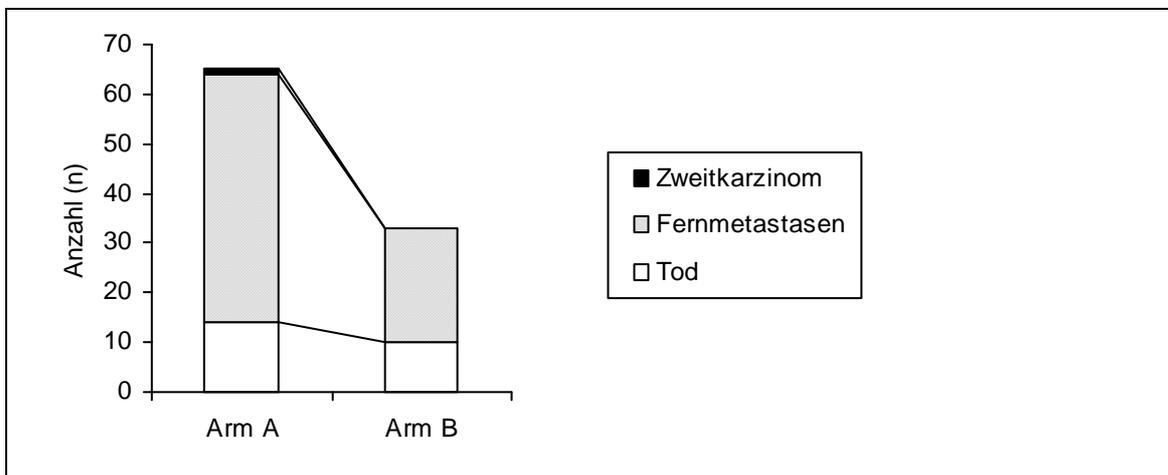
33 Patienten in Arm A und 39 Patienten in Arm B wurden aufgrund funktioneller oder technischer Inoperabilität nicht operiert (Abbildung 3-3). In beiden Armen war die Zahl der Patienten mit funktioneller Inoperabilität vergleichbar (Arm A n = 5, Arm B n = 4). In Arm A war die Zahl der Patienten mit technischer Inoperabilität aufgrund einer mediastinalen Infiltration größer als in Arm B, wohingegen in Arm B mehr Patienten wegen einer Infiltration in benachbarte Organe oder große Gefäße sowie der lokalen Tumorausdehnung und eines T4-Status nicht operabel waren.

Abbildung 3-3: funktionelle oder technische Inoperabilität



Die Zahl der Patienten, die aufgrund von Fernmetastasen, zwischenzeitlich festgestelltem Zweitkarzinom oder Tod nicht für eine Operation in Frage kamen (Abbildung 3-4), war in Arm A fast doppelt so hoch wie in Arm B (n=65 vs. n=33). Dies ist in der deutlich höheren Zahl an Fernmetastasen begründet, wohingegen die Zahl an Todesfällen in beiden Armen vergleichbar war.

Abbildung 3-4: Keine Operation wegen Tumorprogression, Tod oder Zweitkarzinom



Bis zum Zeitpunkt der geplanten Operation waren in Arm A 14 und in Arm B 10 Patienten gestorben. Sieben Patienten in Arm A starben an einer Progression der Tumorerkrankung, drei therapie-assoziiert (je ein Patient an Sepsis bzw. Pneumonie nach Chemotherapie, einer an einer Blutung bei Thrombozytopenie nach Radio-Chemotherapie), jeweils ein Patient an Lungenembolie, Myokardinfarkt, Hirnstamminsult und gastrointestinaler Blutung. In Arm B starben fünf Patienten infolge Tumorprogression, vier Patienten therapie-assoziiert (zwei

Patienten an Sepsis nach Chemotherapie, ein Patient an Aspirationspneumonie nach Chemotherapie und ein Patient nach Re-Mediastinoskopie), sowie ein Patient an einer Lungenembolie.

3.3.4.2. Operabilität und Resektionsverfahren

143/265 (54,0%) Patienten wurden nach Radio-Chemotherapie (Arm A) und 154/260 (59,2%) nach Induktions-Chemotherapie (Arm B) operiert. Ein Grund für die etwas geringere Zahl an operierten Patienten in Arm A ist in der höheren Rate an Fernmetastasen bis zum Operationszeitpunkt zu sehen (s. Abschnitt 3.3.4.1). Hinsichtlich der angewandten Operationsverfahren bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Bei der Hälfte der Patienten erfolgte eine Lobektomie, ein Drittel erhielt eine Pneumonektomie, in Einzelfällen erfolgten Pleuropneumonektomien, Bilobektomien und atypische Resektionen bzw. Keilresektionen. Bei 8% war lediglich eine explorative Thorakotomie möglich (Tabelle 3-13).

Tabelle 3-13: Operationsverfahren

	Arm A n=143		Arm B n=153	
	n	%	n	%
Pleuropneumonektomie	4	2,8	4	2,6
Pneumonektomie	47	32,9	50	32,5
Bilobektomie	9	6,3	6	3,9
Lobektomie	71	49,7	79	51,3
Segment-/Keil-/atypische Resektion	1	0,7	2	1,3
Explorative Thorakotomie	11	7,7	13	8,4

3.3.5. Radiotherapie

3.3.5.1. Arm A - Radiotherapie

Von 265 Patienten in Arm A wurden zum Zeitpunkt der Operabilitätsbeurteilung 63 wegen Fernmetastasen (n=48), Tod (n=14) oder eines Zweitkarzinoms (n=1) nicht mehr im Rahmen der Studie behandelt. Bezüglich der Operabilität waren 202/265 Patienten in Arm A evaluiert worden. 59/202 bzw. 122/265 Patienten waren nicht (s. Abschnitt 3.3.4.1), 143/202 waren operiert worden (s. Abschnitt 3.3.4.2). Für R0-resezierte Patienten (n=120) war in Arm A keine

postoperative Fortsetzung der Radiotherapie vorgesehen. R1- (n=10) oder R2-resezierte (n=2) Patienten konnten fakultativ mit 24 Gy hyperfraktioniert akzeleriert weiter bestrahlt werden. Patienten, die eine explorative Thorakotomie (n=11) erhalten hatten oder nicht operiert worden waren (n=59), sollten hyperfraktioniert akzeleriert mit 24 Gy bis zu einer Gesamtherddosis von 69 Gy aufgesättigt werden.

3.3.5.1.1. Arm A - Radiotherapie nicht durchgeführt oder abgebrochen

Bei 33 von 82 Patienten (40%) wurde keine protokollgemäß vorgesehene Bestrahlung begonnen. 6/11 Patienten (55%) nach explorativer Thorakotomie, 23/59 (39%) ohne Operation und 4/12 (33%) nach R1/R2-Resektion wurden nicht bestrahlt. Häufigste Gründe waren Tumorprogression, Entscheidung der behandelnden Ärzte und Allgemeinzustand der Patienten (Tabelle 3-14).

Tabelle 3-14: Keine hyperfraktioniert-akzelerierte Radiotherapie - Arm A

	R1-/R2-Resektion	explorative Thorakotomie	keine Operation	Summe	%
für Bestrahlung qualifiziert	12	11	59	82	100
keine Bestrahlung	4	6	23	33	40,2
Fernmetastasen	1	2	2	5	6,1
lokaler Progreß			5	5	6,1
technische Probleme Radiotherapie			3	3	3,7
Allgemeinzustand			5	5	6,1
Toxizität	1		2	3	3,7
interkurrente Erkrankung			2	2	2,4
Zentrumsentscheidung	2	4	1	7	8,5
Patientenwunsch			3	3	3,7

Eine einmal begonnene Bestrahlung wurde bei 3/49 Patienten (6%) wieder abgebrochen, davon bei 1/8 (13%) nach unvollständiger Resektion und bei 2/36 (6%) ohne Operation (Tabelle 3-15).

Tabelle 3-15: Radiotherapie abgebrochen - Arm A

	R1-/R2-Resektion	explorative Thorakotomie	keine Operation	Summe	%
Bestrahlung begonnen	8	5	36	49	100
Bestrahlung abgebrochen	1		2	3	6
Allgemeinzustand			1	1	2
Zentrumsentscheidung	1		1	2	4

3.3.5.1.2. Arm A - Radiotherapie-Dosis

Neun R0-resezierte Patienten wurden entgegen den Protokollvorgaben postoperativ bestrahlt. Fünf Patienten mit vorangegangener Radio-Chemotherapie erhielten eine Aufsättigung mit 21 bis 27 Gy (Median 24 Gy), ein Patient davon wurde jedoch erst 3 Monate nach der Operation bestrahlt. Vier Patienten, die keine präoperative Radio-Chemotherapie erhalten hatten (technische Probleme der Radiotherapie n=2, Patientenwunsch n=1, Entscheidung der behandelnden Ärzte n=1), wurden mit 50,4 bis 60 Gy (Median 57,0 Gy, Mittelwert 56,1 Gy) in konventioneller Fraktionierung bestrahlt.

Von den 12 Patienten mit R1- oder R2-Resektion erhielten acht nach Radio-Chemotherapie eine Aufsättigung mit 20 bis 24 Gy (Mittelwert 23,1 Gy, Median 24,0 Gy). Außerhalb des Protokolls wurde ein Patient, der auf eigenen Wunsch keine Radio-Chemotherapie erhalten hatte, nach R2-Resektion konventionell fraktioniert mit 66 Gy bestrahlt. Drei weitere Patienten erhielten keine postoperative Radiatio (s. Abschnitt 3.3.5.1.1).

Von 70 Patienten, 11 nach explorativer Thorakotomie und 59 ohne Operation, wurde bei 41 eine hyperfraktionierte akzelerierte Strahlentherapie begonnen. Bei diesen 41 Patienten wurden im Mittel 23,3 Gy und im Median 24,0 Gy eingestrahlt, 33 Patienten erhielten die vorgesehene Dosis von 24 Gy. Eine Patientin wurde wegen technischer Probleme der Radiotherapie konventionell fraktioniert mit 24 Gy bestrahlt, ein Patient nach vorangegangener Radio-Chemotherapie mit 33 Gy, jeweils ein weiterer Patient wurde mit 40 bzw. 54 Gy und zwei Patienten mit 59,4 Gy in konventioneller Fraktionierung bestrahlt, die vier letztgenannten hatten keine simultane Radio-Chemotherapie erhalten. 29 Patienten erhielten keine studiengeeichte Bestrahlung (s. Abschnitt 3.3.5.1.1).

3.3.5.2. Arm B - Radiotherapie

Von 260 Patienten in Arm B wurden zum Zeitpunkt der Operabilitätsbeurteilung 33 wegen Fernmetastasen (n=25) oder Tod (n=8) nicht mehr im Rahmen der Studie behandelt. Bezüglich der Operabilität waren 227/260 Patienten evaluiert worden. 73/227 bzw. 106/260 Patienten waren nicht (s. Abschnitt 3.3.4.1), 154/227 waren operiert worden (s. Abschnitt 3.3.4.2). In Arm B war für nicht-operierte Patienten (n=73) eine konventionell fraktionierte Strahlentherapie mit einer Gesamtherddosis von 68,4 Gy vorgesehen. Auch makroskopisch (R2, n=5) oder mikroskopisch (R1, n=17) inkomplett resezierte Patienten sollten postoperativ mit 68,4 Gy bestrahlt werden. Für R0-resezierte Patienten (n=119) war eine postoperative Bestrahlung mit 54 Gy vorgeschrieben.

3.3.5.2.1. Arm B - Radiotherapie nicht durchgeführt oder abgebrochen

Eine Bestrahlung hätten 227/260 Patienten erhalten sollen. Bei 40 (18%) war eine Bestrahlung nicht begonnen worden. Von den 119 R0-resezierten Patienten wurde bei 20 (17%) keine Radiotherapie eingeleitet, ebenso bei 1/22 (5%) nach R1- oder R2-Resektion sowie bei 5/13 (38%) nach explorativer Thorakotomie und bei 14/73 (19%), die nicht operiert worden waren (Tabelle 3-16). Am häufigsten wurden Tod, Entscheidung der behandelnden Ärzte und zwischenzeitlich nachgewiesene Fernmetastasen genannt. Fünf Patienten waren in Folge des progredienten Tumorleidens, ein Patient an einer Pneumonie und sechs Patienten an postoperativen Komplikationen gestorben (s.a. Abschnitt 3.5.4).

Tabelle 3-16: Keine Radiotherapie - Arm B

	R0-Resektion	R1-/R2-Resektion	explorative Thorakotomie	keine Operation	Summe	%
für Bestrahlung qualifiziert	119	22	13	73	227	100
keine Bestrahlung	20	1	5	14	40	17,6
Tod	7		2	3	12	5,3
Fernmetastasen	3	1	2	1	7	3,1
Allgemeinzustand	1			4	5	2,2
Toxizität	1			1	2	0,9
Zentrumsentscheidung	7		1	2	10	4,4
Patientenwunsch	1			3	4	1,8

Bei 3/8 Patienten (38%) mit explorativer Thorakotomie, 16/59 (27%) ohne Operation, 4/21

(19%) mit unvollständiger (R1-/R2-) Resektion sowie bei 1/99 R0-resezierten Patienten (1%), insgesamt bei 24/187 Patienten (13%), wurde eine bereits begonnene Bestrahlung vorzeitig abgebrochen. Häufigster Grund war die Entscheidung der behandelnden Ärzte (Tabelle 3-17). Todesursachen der zwei gestorbenen Patienten waren Tumorprogression bzw. Pneumonie.

Tabelle 3-17: Radiotherapie abgebrochen - Arm B

	R0-Resektion	R1-/R2-Resektion	explorative Thorakotomie	keine Operation	Summe	%
Bestrahlung begonnen	99	21	8	59	187	100
Bestrahlung abgebrochen	1	4	3	16	24	12,8
Tod				2	2	1,1
Fernmetastasen		2		2	4	2,1
Allgemeinzustand				4	4	2,1
Toxizität			2	1	3	1,6
Zentrumsentscheidung	1	2	1	6	10	5,3
Patientenwunsch				1	1	0,5

3.3.5.2.2. Arm B - Radiotherapie-Dosis

Patienten in Arm B, bei denen eine R0-Resektion durchgeführt worden war (n=119), sollten eine konventionell fraktionierte Radiotherapie mit 54 Gy Zielvolumendosis erhalten. Für Patienten mit R1- (n=17) oder R2-Resektion (n=5) war ebenso wie für nicht-operierte (n=73) oder lediglich explorativ thorakotomierte Patienten (n=13) eine konventionell fraktionierte Bestrahlung bis 68,4 Gy vorgeschrieben.

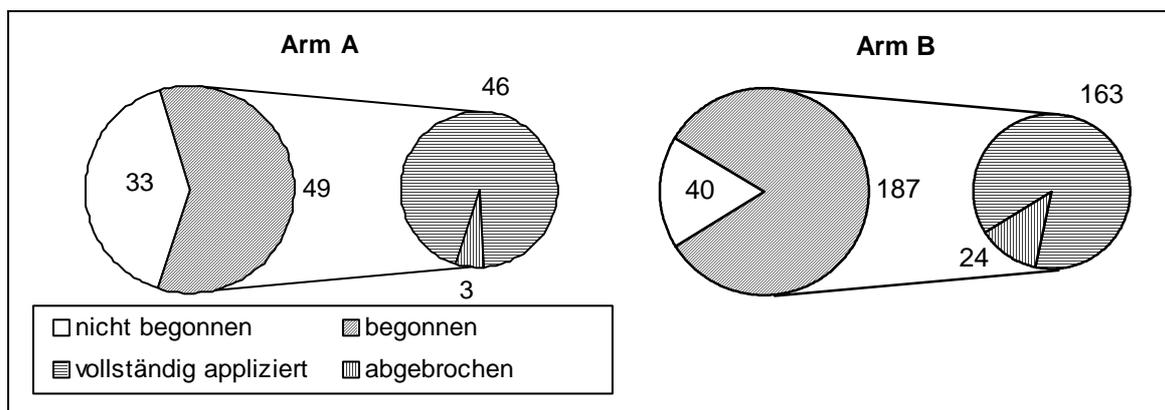
Von den 119 R0-resezierten Patienten wurden 99 nachbestrahlt (Mittelwert 53,9 Gy, Median 54 Gy). 84 Patienten erhielten die geplanten 54 Gy. 20 Patienten erhielten die vorgeschriebene Radiotherapie nicht. Von den 22 R1- oder R2-resezierten Patienten wurde ein Patient wegen zwischenzeitlich aufgetretener Fernmetastasen nicht nachbestrahlt. Die mittlere Dosis der 21 Patienten, bei denen eine postoperative Bestrahlung begonnen worden war, lag bei 62,8 Gy, die mediane Dosis bei 68,4 Gy. 11 Patienten erhielten die vorgesehenen 68,4 Gy, 10 erhielten eine niedrigere Dosis. Acht von den 13 explorativ thorakotomierten Patienten erhielten eine definitive Radiotherapie mit im Median 68,4 Gy (Mittelwert 64,0 Gy). Bei einer weiteren Patientin waren intraoperativ pulmonale Metastasen festgestellt worden. Diese Patientin wurde aus palliativer Indikation mit 50,4 Gy bestrahlt. Vier Patienten wurden nicht bestrahlt. 73 Patienten waren als inoperabel eingestuft worden. Davon erhielten 59 eine definitive Radiotherapie mit im

Median 68,4 Gy (Mittelwert 62,0 Gy). 31 Patienten erhielten die vorgesehenen 68,4 Gy. 14 Patienten erhielten keine studiengerechte Strahlentherapie. Ein Patient hatte protokollwidrig präoperativ eine kombinierte Radio-Chemotherapie erhalten und war postoperativ mit 23,4 Gy aufgesättigt worden. Ein Patient hatte die Behandlung zunächst abgelehnt und erst 10 Wochen später einer Bestrahlung zugestimmt, er erhielt 60 Gy.

3.3.5.3. Vergleich der Studienarme

Bei Patienten, die für eine Radiotherapie in Frage kamen (Arm A n=82, Arm B n=227), wurde eine solche seltener in Arm A (60%) als in Arm B (82%) tatsächlich begonnen (Abbildung 3-5). Dies war vorwiegend darauf zurückzuführen, daß in Arm A Patienten häufiger wegen Tumorprogression, interkurrenter Erkrankung sowie aufgrund technischer Probleme der hyperfraktionierten Radiotherapie nicht bestrahlt wurden. Umgekehrt mußte die einmal begonnene Bestrahlung in Arm B häufiger abgebrochen werden als in Arm A. Hierfür waren insbesondere Verschlechterung des Allgemeinzustandes sowie Entscheidungen der behandelnden Ärzte ausschlaggebend.

Abbildung 3-5: Radiotherapie



3.3.6. Zeitlicher Ablauf der Therapie

Der zeitliche Ablauf der Behandlung ist in Tabelle 3-18 zusammengefaßt. Von der Sicherung der Diagnose bis zum Beginn der Chemotherapie vergingen im Median mehr als 3 Wochen. Neben den im Studienprotokoll vorgegebenen Eingangsuntersuchungen (Abschnitt 2.3.1) war diese Verzögerung insbesondere auf das obligat vorgesehene invasive Staging des Mediastinums zurückzuführen. Nach 3 Kursen Chemotherapie mit einer Zyklusdauer von 21 Tagen sollte 2 Wochen später, also ca. 77 Tage nach Therapiebeginn, eine Re-Evaluation erfolgen.

In Arm A schloß sich dann die simultane Radio-Chemotherapie mit einer Dauer von 3 Wochen an. Tatsächlich begann in Arm A die Radio-Chemotherapie im Median 79 Tage nach Start der Chemotherapie. 2 Wochen nach Abschluß der Radio-Chemotherapie (ca. 35 Tage nach Beginn der Radio-Chemotherapie bzw. 112 Tage nach Beginn der Chemotherapie) war die Prüfung der Operabilität vorgesehen. Im Median erfolgte die Re-Evaluation 50 Tage nach Beginn der Radio-Chemotherapie bzw. 129 Tage nach Beginn der Chemotherapie, mithin zwei Wochen später als vorgesehen. Bei Inoperabilität war die Fortsetzung der hyperfraktionierten Radiotherapie 3 Wochen nach Abschluß der Radio-Chemotherapie (42 Tage nach Beginn der Radio-Chemotherapie bzw. 119 Tage nach Chemotherapiebeginn) vorgesehen. Im Median wurde die Radiotherapie 14 Tage nach der Re-Evaluation, 64 Tage nach Beginn der Radio-Chemotherapie, 143 Tage nach Beginn der Chemotherapie, insgesamt also 3 Wochen später als vorgesehen, fortgeführt. War die Operabilität gegeben, sollte 5 Wochen nach Abschluß der Radio-Chemotherapie (56 Tage nach Beginn der Radio-Chemotherapie bzw. 133 Tage nach Therapiestart) die Operation erfolgen. Im Median wurden die Patienten in Arm A 64 Tage nach Beginn der Radio-Chemotherapie bzw. 143 Tage nach Beginn der Chemotherapie operiert. Die hyperfraktionierte akzelerierte Bestrahlung wurde bei den operierten Patienten mit R1- oder R2-Resektion im Median 30 Tage nach der Operation fortgesetzt.

In Arm B erfolgte die Re-Evaluation mit Prüfung der Operabilität im Median 74 Tage nach Beginn der Chemotherapie. Bei Inoperabilität hätte sich umgehend die Radiatio anschließen sollen. Diese erfolgte im Median erst 12 Tage später. Bei gegebener Operabilität war die rasche Operation vorgesehen, tatsächlich wurden die Patienten im Median 87 Tage nach Chemotherapiebeginn bzw. 13 Tage nach Re-Evaluation operiert. Die postoperative Strahlentherapie sollte nach Abschluß der Wundheilung, 3 Wochen nach der Operation begonnen werden. Sie erfolgte im Median erst 41 Tage postoperativ.

Tabelle 3-18: Zeitlicher Ablauf der Therapie

Zeitdauer (Tage) von Diagnose bis	Arm A		Arm B	
	Median	25-75% Quartil	Median	25-75% Quartil
Beginn der Chemotherapie	23	16 - 33	24	17 - 33
Beginn der Radio-Chemotherapie	102	91 - 118		
Re-Evaluation	152	132 - 169	98	88 - 112
Radiotherapie bei Inoperabilität	166	146 - 187	120	105 - 138
Operation	166	149 - 186	111	99 - 125
postoperative Radiotherapie	196	186 - 218	152	137 - 171

Zusammenfassend zeigt sich, daß in dieser multizentrischen Studie die vorgegebenen Zeitintervalle in Bezug auf die einzelnen Therapieschritte lediglich bei einem Viertel der Patienten eingehalten werden konnten. Insbesondere bei den nicht-operablen Patienten, die für eine definitive Radiotherapie vorgesehen waren, kam es zu erheblichen Verzögerungen.

3.4. Klinische Remission und Resektionsstatus

3.4.1. Remissionsstatus nach Chemotherapie

In Arm A hatten 265 und in Arm B 260 Patienten die Induktions-Chemotherapie begonnen. Zwei Wochen nach Ende der Chemotherapie wurde der Remissionsstatus überprüft (Tabelle 3-19).

Tabelle 3-19: Remission nach Chemotherapie

	Arm A (n=265)		Arm B (n=260)	
	n	%	n	%
komplette Remission	2	0,8	5	1,9
partielle Remission	121	45,6	115	44,2
stabile Tumorerkrankung	94	35,5	83	31,9
lokaler Tumorprogreß	19	7,2	23	8,8
Fernmetastasen	21	7,9	25	9,6
Tod	6	2,3	8	3,1
keine Angabe	2	0,8	1	0,4

Ein Ansprechen des Tumors auf die Chemotherapie war bei fast der Hälfte der Patienten zu verzeichnen, in der großen Mehrzahl handelte es sich dabei um partielle Remissionen. Bei ca. einem Drittel blieb die Erkrankung stabil. Bei einem Sechstel der Patienten war die Erkrankung unter der Chemotherapie progredient. 2-3% der Patienten starben unter oder nach der Chemotherapie. In Arm A starben zwei Patienten infolge der lokal progredienten Tumorerkrankung, zwei an einer chemotherapie-induzierten Sepsis, je ein Patient hatte eine Lungenembolie bzw. einen Myokardinfarkt. In Arm B starben vier Patienten an der progredienten Tumorerkrankung, einer an einer Lungenembolie, zwei an einer chemotherapie-induzierten Sepsis, einer infolge einer Aspirationspneumonie. Zwischen den Behandlungsarmen fand sich kein signifikanter Unterschied (Abbildung 3-6).

In beiden Therapiearmen entfiel nahezu die Hälfte der progredienten Tumorerkrankungen auf

lokoregionäre Prozesse, etwas mehr als die Hälfte auf Fernmetastasen (Abbildung 3-7). Zwischen den Behandlungsarmen bestand kein Unterschied.

Abbildung 3-6: Remission nach Chemotherapie

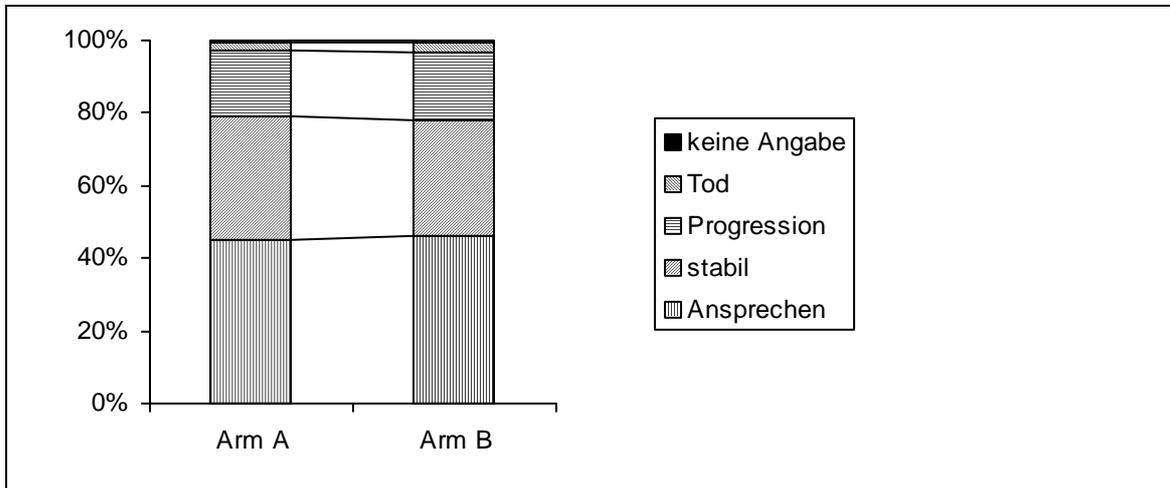
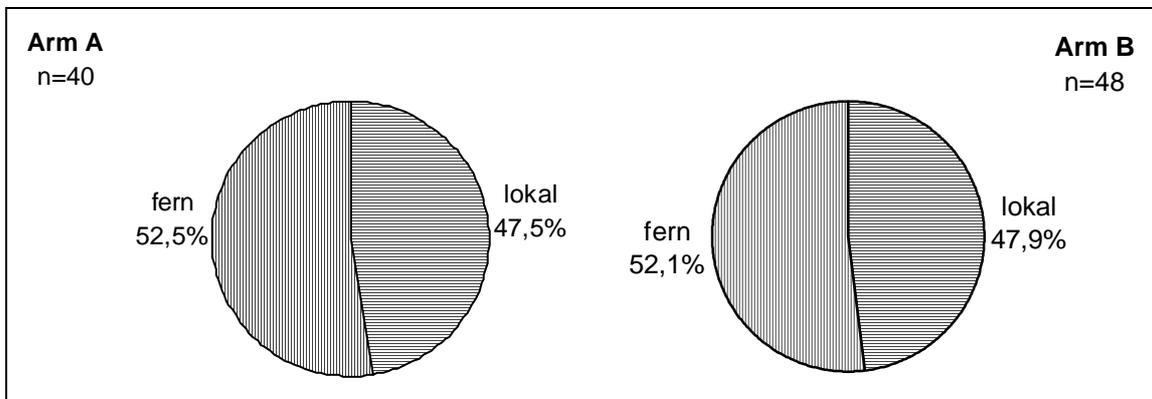


Abbildung 3-7: Progressionsmuster nach Chemotherapie



3.4.2. Remissionsstatus nach Radio-Chemotherapie

Von 265 Patienten in Arm A erhielten 209 (78,9%) nach der Induktions-Chemotherapie eine simultane Radio-Chemotherapie. Bei nahezu 60% der Patienten konnte ein objektives Ansprechen dokumentiert werden. Mehr als 5% erreichten eine komplette Remission. Über die Hälfte erzielte eine partielle Remission. In einem Fünftel blieb die Erkrankung stabil. Jeder achte Patient hatte ein Fortschreiten der Tumorerkrankung. Davon waren ca. ein Drittel lokal progredient und zwei Drittel fernmetastasiert. 1% der Patienten starben (Tabelle 3-20).

Tabelle 3-20: Remission nach Radio-Chemotherapie

	Arm A	
	n	%
komplette Remission	12	5,7
partielle Remission	113	54,1
stabile Tumorerkrankung	44	21,1
lokaler Tumorprogreß	11	5,3
Fernmetastasen	25	12,0
Tod	2	1,0
keine Angaben	2	1,0
Summe	209	

Um zu prüfen, welches Kollektiv von der Radio-Chemotherapie profitierte, wurden die 209 Patienten in Arm A, die zunächst eine Chemotherapie und anschließend die simultane Radio-Chemotherapie erhalten hatten, weiter untersucht. Bei diesen Patienten wurde der Remissionsstatus nach Chemotherapie mit dem nach Radio-Chemotherapie verglichen (Tabelle 3-21).

Tabelle 3-21: Arm A - Effekt der Radio-Chemotherapie

Chemotherapie	Radio-Chemotherapie							Summe
	CR	PR	NC	PD lokal	PD fern	Tod	keine Angabe	
CR	2							2
PR	9	83	11	0	8	0	1	112
NC	1	27	31	8	14	2	1	84
PD lokal		2	2	3	3	0		10
keine Angabe		1						1
Summe	12	113	44	11	25	2	2	209

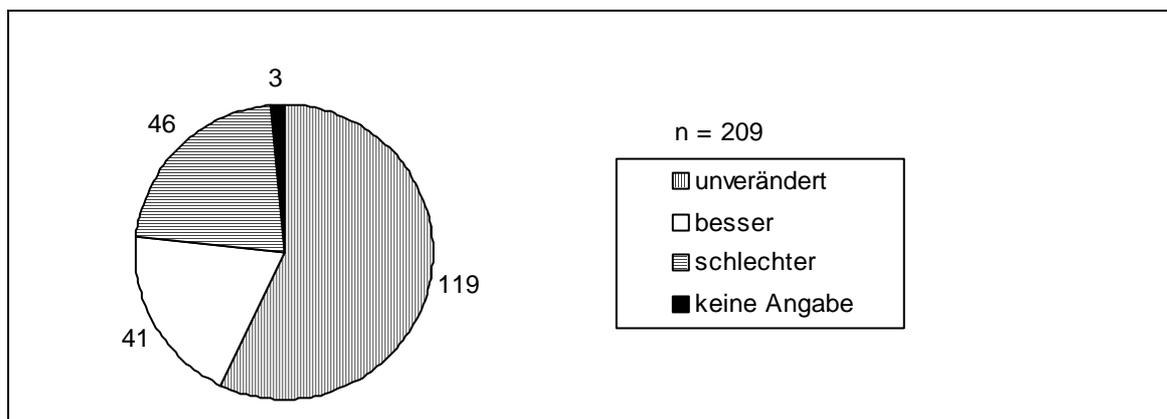
CR = komplette Remission, PR = partielle Remission, NC = keine Änderung, PD lokal = lokaler Tumorprogreß, PD fern = Fernmetastasen

Bei Patienten in den schraffierten Feldern ändert sich der Remissionsstatus nicht. Patienten in Feldern unterhalb der Diagonalen erfahren eine Verbesserung, oberhalb der Diagonalen eine Verschlechterung des Remissionsstatus.

Zwei Patienten waren bereits nach Chemotherapie in kompletter Remission und blieben dies nach Radio-Chemotherapie. Von 112 Patienten mit partieller Remission nach Chemotherapie waren nach Radio-Chemotherapie neun in kompletter und 83 in partieller Remission, 11 wiesen keine Änderung auf, bei acht traten Fernmetastasen auf, für einen Patienten lagen keine Angaben vor. Für 9/112 Patienten (8%) verbesserte sich also der Remissionstatus, für 19/112 (17%) verschlechterte er sich. Von 84 Patienten mit stabiler Erkrankung nach Chemotherapie gelangten einer in komplette, 27 in partielle Remission, 31 blieben unverändert, acht zeigten lokalen Progreß, 14 hatten Fernmetastasen. Zwei Patienten starben (je einer an einer gastrointestinalen Blutung bzw. an einer Progression der Tumorerkrankung), für einen lagen keine Angaben vor. Für 28/84 Patienten (33%) verbesserte sich der Remissionsstatus, für 24/84 (29%) verschlechterte er sich. 10 Patienten mit lokalem Progreß nach Chemotherapie erhielten die simultane Radio-Chemotherapie. Hierunter erreichten zwei eine partielle Remission, zwei eine stabile Erkrankungssituation, drei waren weiterhin lokal progredient und drei entwickelten Fernmetastasen. Somit verbesserte sich für 4/10 (40%) der Remissionsstatus und verschlechterte sich für 3/10 (30%).

Zusammenfassend änderte sich bei 119/209 (57%) Patienten der Remissionsstatus durch die Radio-Chemotherapie nicht. Bei 41/209 (20%) verbesserte er sich, bei 46/209 (22%) verschlechterte er sich, für 3/209 (1%) Patienten lagen keine Angaben vor (Abbildung 3-8). Anhand des Ansprechens auf die Chemotherapie ließ sich keine Untergruppe definieren, die von der Radio-Chemotherapie profitiert hätte (Tabelle 3-21).

Abbildung 3-8: Arm A - Änderung des Remissionsstatus nach Radio-Chemotherapie



3.4.3. Präoperativer Remissionsstatus

Der präoperative Remissionsstatus ist in Arm A durch das Staging nach Abschluß der Radio-Chemotherapie gegeben, ergänzt um das fortgeschriebene Staging der Patienten, bei denen die Studientherapie nach der Induktions-Chemotherapie nicht fortgesetzt werden konnte. In Arm B wird das Staging nach Chemotherapie verwendet (Tabelle 3-22).

Tabelle 3-22: Präoperativer Remissionsstatus

	Arm A n = 265		Arm B n = 260		p
	n	%	n	%	
komplette Remission	12	4,5	5	1,9	0,1
partielle Remission	120	45,3	115	44,2	0,9
stabile Tumorerkrankung	54	20,4	83	31,9	0,003
lokaler Tumorprogreß	19	7,2	23	8,8	0,5
Fernmetastasen	48	18,1	25	9,7	0,05
Tod	9	3,4	8	3,1	1,0
Zweitkarzinom	1	0,4	0	0	1,0
keine Angabe	2	0,8	1	0,4	1,0

Nach Abschluß der neoadjuvanten Therapie (Chemotherapie und simultane hyperfraktionierte akzelerierte Radio-Chemotherapie in Arm A versus Chemotherapie in Arm B) war die Rate an kompletten Remissionen in Arm A mehr als doppelt so hoch bei vergleichbarer Rate an partiellen Remissionen. Die Rate an stabiler Erkrankung lag in Arm A signifikant niedriger ($p=0,003$). Beim Progressionsmuster waren in Arm A erwartungsgemäß weniger lokale Progresse, dafür signifikant mehr Fernmetastasen ($p=0,05$) zu verzeichnen. Todesfälle waren in beiden Armen gleich häufig aufgetreten (Abbildung 3-9). In Arm A starben drei Patienten infolge der progredienten Tumorerkrankung, zwei an einer chemotherapie-induzierten Sepsis, je ein Patient an Lungenembolie, Myokardinfarkt, Apoplex bzw. gastrointestinaler Blutung. In Arm B starben vier Patienten an der progredienten Tumorerkrankung, einer an Lungenembolie, zwei an einer chemotherapie-induzierten Sepsis, einer infolge einer Aspirationspneumonie.

Betrachtet man die Patienten mit Tumorprogression vor der Operation, so zeigt sich, daß der Anteil der Patienten in Arm A höher ist als in Arm B (25,3% vs. 18,5%). Bei der Analyse des Progressionsmusters fällt auf, daß in Arm A die lokalen Progresse über ein Viertel ausmachen, nahezu drei Viertel entfallen auf Fernmetastasen. In Arm B machen die lokoregionären Progresse fast die Hälfte aus, über die Hälfte entfällt auf Fernmetastasen (Abbildung 3-10).

Abbildung 3-9: präoperativer Remissionsstatus

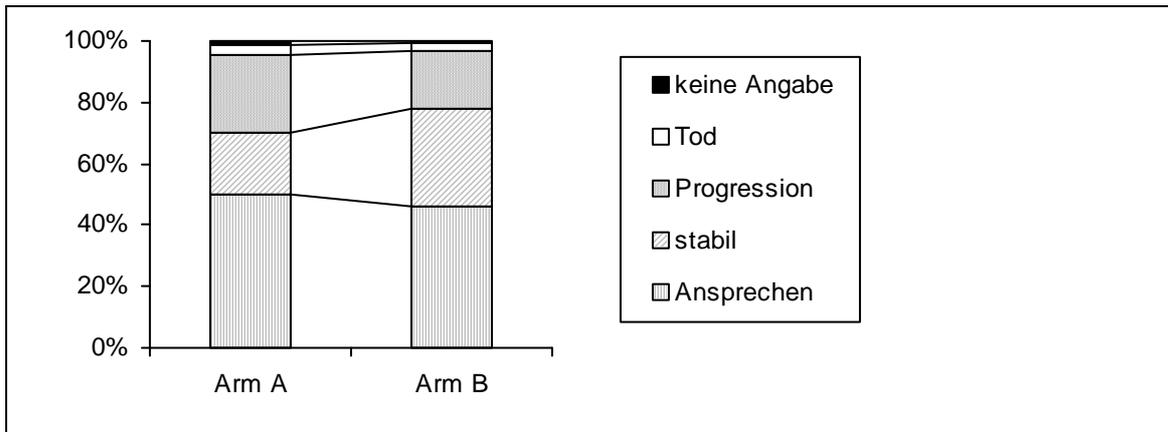
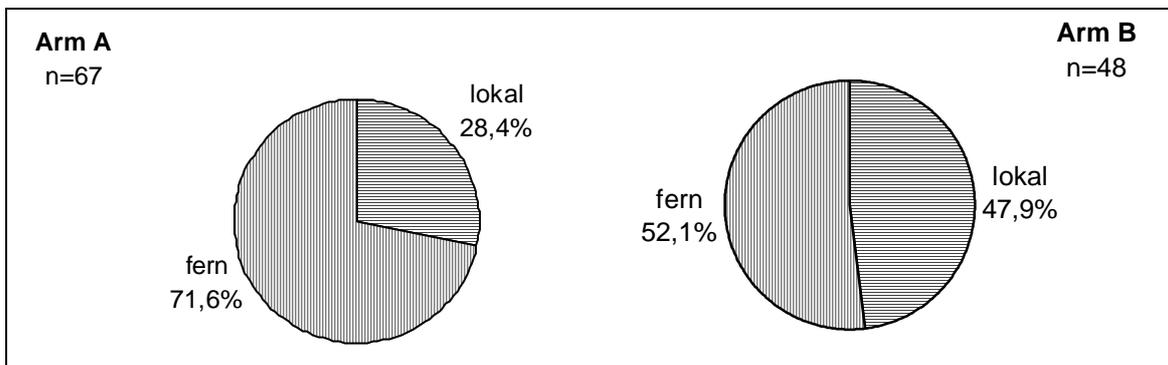


Abbildung 3-10: Progressionsmuster vor Operation



Bei der Bewertung sind zwei Dinge zu berücksichtigen. Zum einen haben Patienten im Arm A mit der simultanen Radio-Chemotherapie bereits eine Lokalthherapie erhalten, wohingegen in Arm B lediglich eine systemische Therapie erfolgte. Daher liegt es nahe, die in Arm A im Vergleich zu Arm B verminderte Rate an lokalem Progreß auf den Effekt der Radio-Chemotherapie zurückzuführen. Zum zweiten erfolgte die Operabilitätsbeurteilung in Arm A später als in Arm B (im Median 54 Tage), so daß in diesem Zeitraum bereits initial vorhandene Mikrometastasen manifest werden können. Dies drückt sich im sowohl relativ als auch absolut erhöhten Anteil an Fernmetastasen zum Zeitpunkt der Operabilitätsbeurteilung in Arm A im Vergleich zu Arm B aus.

3.4.4. Resektabilität

Der Anteil der operierten Patienten bezogen auf die eingeschlossenen Patienten war vergleichbar. Etwas mehr Patienten wurden nach der Induktions-Chemotherapie operiert als nach der Radio-Chemotherapie. Unter den operierten Patienten lag der Anteil der

mikroskopisch vollständig (R0) resezierten Patienten in Arm A etwas höher, wohingegen der Anteil der makroskopisch vollständig resezierten (R1) in Arm B ebenso höher lag, wie der Anteil unvollständig resezierter Patienten (R2). Bezogen auf alle eingeschlossenen Patienten bestand jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Tabelle 3-23).

Tabelle 3-23: Resektionen

	Arm A (n = 265)			Arm B (n = 260)		
	n	%OP	%alle	n	%OP	%alle
Operation	143	100	54,0	154	100	59,2
R0	120	83,9	45,3	119	77,3	45,8
R1	10	7,0	3,8	17	11,0	6,5
R2	2	1,4	0,8	5	3,2	1,9
Explorative Thorakotomie	11	7,7	4,2	13	8,4	5,0

3.4.5. Remissionsstatus nach Abschluß der Therapie

Das kumulative Therapieergebnis war in beiden Studienarmen vergleichbar (Tabelle 3-24). In Arm A waren mehr Patienten verstorben oder hatten Fernmetastasen als in Arm B, die Zahl der lokalen Tumorprogression lag etwas niedriger.

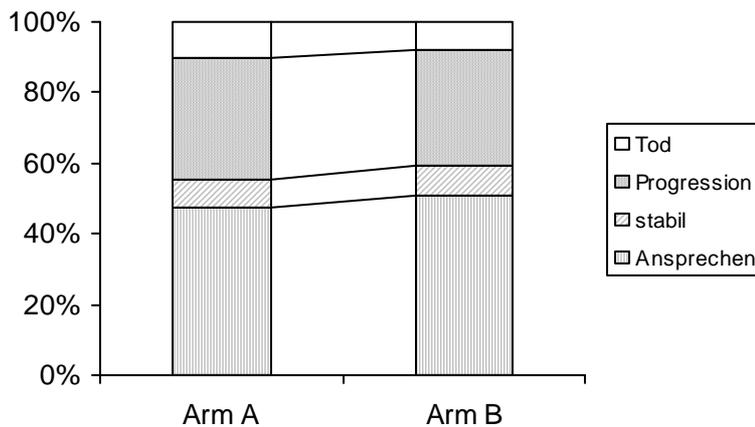
Tabelle 3-24: Kumulatives Therapieergebnis

	Arm A n = 265		Arm B n = 260	
	n	%	n	%
komplette Remission	108	40,8	109	41,9
partielle Remission	18	6,8	23	8,8
stabile Tumorerkrankung	21	7,9	22	8,5
lokaler Tumorprogreß	17	6,4	21	8,1
Fernmetastasen	74	27,9	64	24,6
Tod	27	10,2	21	8,1

Fast die Hälfte aller Patienten hatte ein objektives Ansprechen. Weniger als 10% hatten nach Abschluß der Therapie eine stabile Erkrankung. Ein Drittel hatte einen Progreß der Erkrankung erlebt, nahezu 10% waren gestorben (Abbildung 3-11). In Arm A waren sieben an

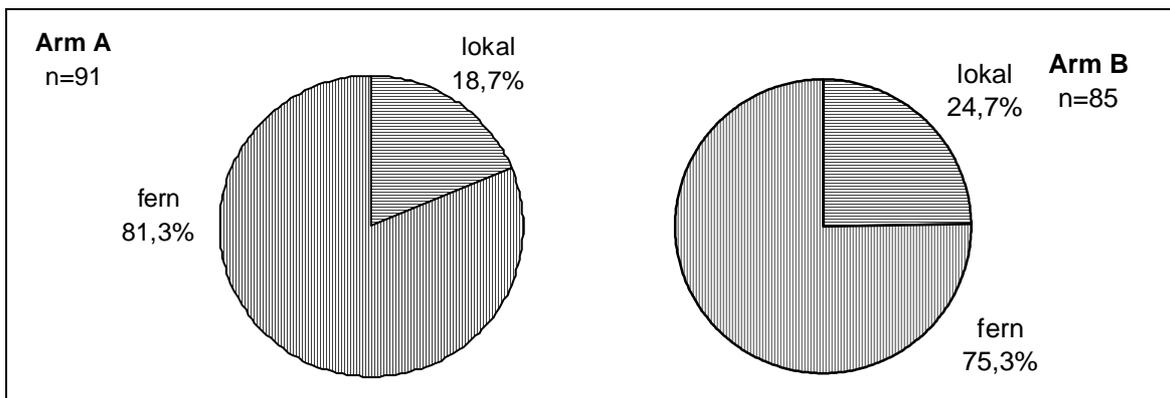
Tumorprogression und elf therapie-assoziiert (davon zwei nach Chemotherapie, einer nach Bestrahlung und acht postoperativ) gestorben. Drei Patienten starben an einer Lungenembolie, zwei an einem Myokardinfarkt, je einer an einer gastrointestinalen Blutung und an einem Hirnstammsult. Bei zwei Patienten war die Todesursache unbekannt. In Arm B waren 21 Patienten gestorben, davon elf an progredienter Tumorerkrankung, acht therapie-assoziiert (nach Chemotherapie n=2, postoperativ n=6), je ein Patient an einer Lungenembolie bzw. an einer Pneumonie.

Abbildung 3-11: Kumulatives Therapieergebnis



Betrachtet man die Erkrankungsprogression (ohne Todesfälle), so waren Fernmetastasen wesentlich häufiger als Lokalrezidive. Zwischen den Behandlungsarmen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede (Abbildung 3-12).

Abbildung 3-12: Progressionsmuster bei Therapieende



3.5. Toxizität und Komplikationen

3.5.1. Chemotherapie

525 Patienten erhielten mindestens einen Kurs der Chemotherapie, lediglich für zwei Patienten lagen keinerlei Angaben zur Toxizität vor. Insgesamt wurden 1485 Zyklen der Chemotherapie verabreicht (Arm A 745, Arm B 740), wovon für 26 Zyklen (2%) keine Angaben zur Toxizität vorlagen (Arm A 14, Arm B 12 Zyklen). Für einzelne Toxizitäten fehlten Angaben in bis zu 182 Zyklen (12%), z.B. für die Nephrotoxizität. Unter der Chemotherapie hatten 7% der Patienten eine Grad 4- und 25% eine Grad 3-Toxizität. Bei 41% wurde eine Grad 2- und bei 22% eine Grad 1-Toxizität als schwerste Nebenwirkung dokumentiert. Weniger als 5% erlebten keine Nebenwirkung während der Chemotherapie (Tabelle 3-25).

Tabelle 3-25: Schwerste Toxizität der Chemotherapie pro Patient

	Arm A (n=265)		Arm B (n=260)		Gesamt (n=525)	
	n	%	n	%	n	%
WHO-Grad 0	10	3,8	11	4,2	22	4,2
WHO-Grad 1	57	21,5	60	23,1	117	22,3
WHO-Grad 2	109	41,1	105	40,4	214	40,8
WHO-Grad 3	63	23,8	68	26,2	131	25,0
WHO-Grad 4	25	9,4	14	5,4	39	7,4
keine Angaben	1	0,4	1	0,4	2	0,4

Bei der Analyse der Nebenwirkungen, sowohl bezogen auf Patienten (Tabelle 3-26) als auch auf Chemotherapie-kurse (Tabelle 3-27), zeigt sich, daß die Schweregrade 3 und 4 überwiegend durch die Hämatotoxizität, insbesondere durch die Leukozytopenie bestimmt wurden. In Folge der Leukozytopenie traten teils schwerwiegende infektiös-septische Komplikationen auf. Ca. ein Fünftel der Grad 3-Toxizität war durch zytostatika-induzierte Nausea und Emesis bedingt. Andere schwergradige Toxizitäten waren selten.

Tabelle 3-26: Toxizität der Chemotherapie bezogen auf Patienten

	Arm A (n=265)							Arm B (n=260)					
	k.A.	0	1	2	3	4		k.A.	0	1	2	3	4
WHO-Grad													
Übelkeit/Erbrechen	6	74	82	78	20	4		4	71	97	69	18	0
Mukositis	22	199	32	9	2	0		9	208	34	8	0	0
Neuro-/Ototoxizität	19	201	27	13	3	1		8	213	27	8	3	0
Nephrotoxizität	22	216	20	5	1	0		20	211	24	4	0	0
Hämoglobin	4	61	110	76	12	1		8	64	118	62	7	0
Thrombozyten	6	112	95	29	15	7		8	109	105	20	10	7
Leukozyten	6	52	63	82	46	15		5	54	71	69	49	11
Infektion	11	187	43	16	2	5		2	202	38	8	6	3

Tabelle 3-27: Toxizität der Chemotherapie bezogen auf Chemotherapiezyklen

	Arm A (n=745)							Arm B (n=740)					
	k.A.	0	1	2	3	4		k.A.	0	1	2	3	4
WHO-Grad													
Übelkeit/Erbrechen	28	297	242	137	23	4		12	310	246	133	27	0
Mukositis	72	587	59	11	2	0		36	616	66	10	0	0
Neuro-/Ototoxizität	69	593	47	18	3	1		35	630	44	16	3	0
Nephrotoxizität	99	596	30	5	1	0		83	599	41	5	0	0
Hämoglobin	27	227	346	116	14	1		34	228	356	101	9	0
Thrombozyten	39	409	203	49	22	9		39	394	237	40	11	7
Leukozyten	32	247	196	168	70	18		30	244	202	157	83	12
Infektion	46	607	53	18	2	5		17	634	57	11	6	3

Die Knochenmarktoxizität war ausgeprägt. Bei 13 Patienten (5%) in 15 Kursen (2%) in Arm A und sieben Patienten (3%) in neun Kursen (1%) in Arm B wurde eine Anämie Grad 3-4 gemessen. Die Thrombozyten fielen bei 22 Patienten (8%) in 31 Zyklen (4%) in Arm A und 17 Patienten (7%) in 18 Zyklen (3%) in Arm B entsprechend Grad 3-4. Ein Leukozytenabfall Grad 3-4 war bei 61 Patienten (24%) in 88 Kursen (12%) in Arm A und 60 Patienten (24%) in 95

Kursen (13%) in Arm B festzustellen. Schwere infektiöse Komplikationen Grad 3-4 traten bei sieben Patienten (3%) in sieben Zyklen (1%) in Arm A und bei neun Patienten (3%) in neun Zyklen (1%) in Arm B auf. 24 Patienten (9%) in Arm A und 18 (7%) in Arm B klagten in je 27 (4%) Chemotherapiekursen über Grad 3-/4-Übelkeit und Erbrechen. Zwei Patienten (1%) in Arm A in hatten in zwei (0,3%) Zyklen Chemotherapie eine Grad 3-Mukositis. In Arm A berichteten vier Patienten (2%) in vier Kursen (1%) und in Arm B drei Patienten (1%) in drei Kursen (0,4%) über eine Grad 3-/4-Neurotoxizität. Lediglich bei einem Patienten (0,4%) in einem Chemotherapiezyklus (0,2%) in Arm A trat eine Grad 3-Nephrotoxizität auf.

3.5.2. Radiotherapie

3.5.2.1. Arm A - Radio-Chemotherapie

In Arm A erhielten 209 Patienten eine simultane hyperfraktioniert akzelerierte Radio-Chemotherapie, 49 davon wurden mit weiteren 24 Gy in hyperfraktioniert akzelerierter Technik aufgesättigt. Unter Radio-Chemotherapie kam es bei 38 Patienten (19%), unter der Aufsättigung bei zwei (4%), zu einer Ösophagitis Grad 3-4. Drei Patienten (1%) hatten nach Radio-Chemotherapie eine Pneumonitis Grad 3-4. Fünf Patienten (2%) litten an Übelkeit und Erbrechen Grad 3. Die Hämatotoxizität war ausgeprägt mit einer Grad 3-4 Reaktion bei 18 Patienten (9%) unter simultaner Radio-Chemotherapie und zwei Patienten (4%) unter Aufsättigung (Tabelle 3-28). Das Nebenwirkungsspektrum der hyperfraktionierten akzelerierten Radio-Chemotherapie war gekennzeichnet durch Ösophagitis und Hämatotoxizität.

Tabelle 3-28: Arm A - Toxizität der hyperfraktioniert-akzelerierten Radio-Chemotherapie

WHO-Grad	45 Gy (n=209)							24 Gy (n=49)					
	k.A.	0	1	2	3	4		k.A.	0	1	2	3	4
Ösophagitis	4	54	52	61	28	10		1	23	15	8	1	1
Pneumonitis	4	185	10	7	2	1		2	44	2	1	0	0
Übelkeit/Erbrechen	2	139	46	17	5	0		1	43	3	2	0	0
Hautreaktion	6	159	40	4	0	0		2	36	11	0	0	0
Hämatotoxizität	6	107	34	44	16	2		2	32	10	3	2	0
Fieber	4	192	9	4	0	0		1	46	0	2	0	0
andere	12	182	7	6	2	0		4	45	0	0	0	0

3.5.2.2. Arm B - konventionell fraktionierte Radiotherapie

In Arm B erhielten 99 Patienten eine Bestrahlung in konventioneller Fraktionierung mit 54 Gy, 88 wurden mit 68 Gy bestrahlt. Eine Ösophagitis Grad 3-4 trat bei acht Patienten (4%) auf. An einer Strahlenpneumonitis Grad 3-4 litten 11 Patienten (6%). Grad 3-4 Übelkeit und Erbrechen wurde bei vier Patienten (2%) dokumentiert. Eine Hämatotoxizität Grad 3 wurde bei einem Patienten (0,5%) beschrieben, ein Patient (0,5%) hatte Fieber Grad 3. Hautreaktionen > Grad 2 traten nicht auf (Tabelle 3-29). Das Spektrum schwerer Nebenwirkungen wurde dominiert von Pneumonitis und Ösophagitis. Im Unterschied zur simultanen Radio-Chemotherapie spielte die Hämatotoxizität eine untergeordnete Rolle.

Tabelle 3-29: Arm B - Toxizität der konventionell fraktionierten Radiotherapie

WHO-Grad	54Gy (n=99)						68 Gy (n=88)					
	k.A.	0	1	2	3	4	k.A.	0	1	2	3	4
Ösophagitis	0	39	22	35	1	2	0	31	33	19	5	0
Pneumonitis	0	74	9	10	5	1	0	67	11	5	3	2
Übelkeit/Erbrechen	0	77	15	6	0	1	0	66	13	6	3	0
Hautreaktion	0	69	24	6	0	0	0	57	24	7	0	0
Hämatotoxizität	2	83	12	2	0	0	0	73	12	2	1	0
Fieber	1	95	2	1	0	0	0	82	4	1	1	0
andere	5	92	2	0	0	0	2	83	2	0	1	0

3.5.2.3. Radio-Chemotherapie vs. Radiotherapie

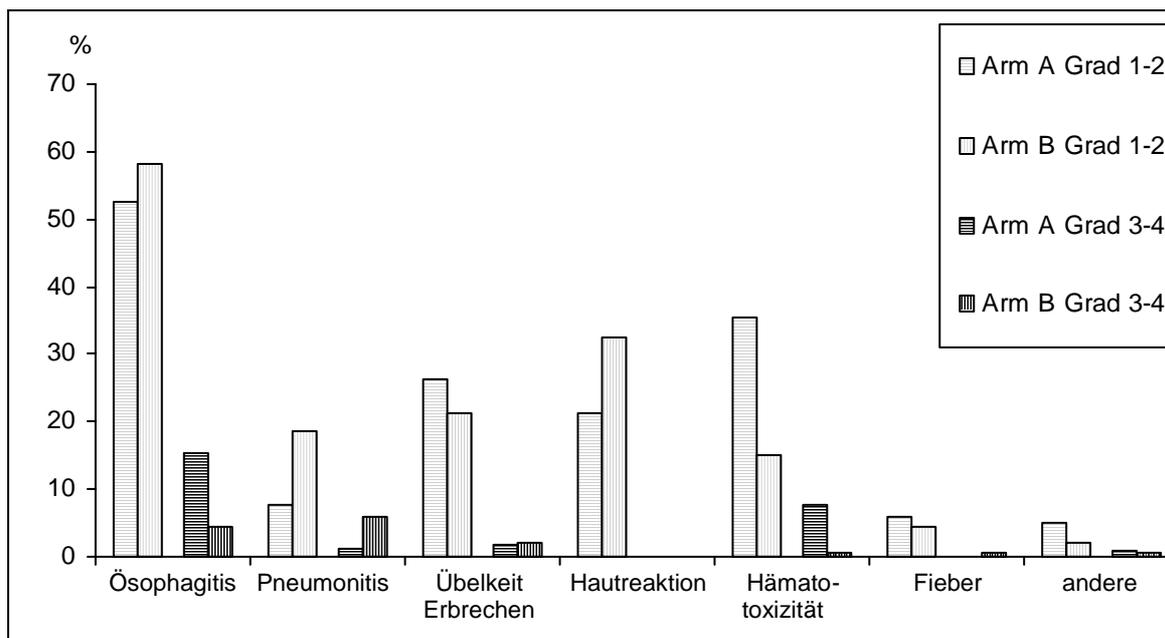
Der Vergleich der hyperfraktioniert akzelerierten simultanen Radio-Chemotherapie mit der konventionell fraktionierten Radiotherapie zeigt das unterschiedliche Nebenwirkungsprofil der beiden Verfahren (Tabelle 3-30).

Unter der Radio-Chemotherapie traten signifikant häufiger Grad 3-4 Ösophagitiden (40/209 (19%) vs. 8/187 (4%), $p < 0,0001$) und Hämatotoxizitäten (20/209 (10%) vs. 1/187 (0,5%), $p = 0,0003$) auf. Umgekehrt war unter der konventionell fraktionierten Radiotherapie die Rate an Grad 3-4 Pneumonitiden signifikant höher (3/209 (1%) vs. 11/187 (6%), $p = 0,004$). Bei anderen Nebenwirkungen bestand kein signifikanter Unterschied (Abbildung 3-13).

Tabelle 3-30: Toxizität - Radio-Chemotherapie vs. konventionelle Radiotherapie

WHO-Grad	Arm A (n=209)						Arm B (n=187)					
	k.A.	0	1	2	3	4	k.A.	0	1	2	3	4
Ösophagitis	5	77	67	69	29	11	0	70	55	54	6	2
Pneumonitis	6	229	12	8	2	1	0	141	20	15	8	3
Übelkeit/Erbrechen	3	182	49	19	5	0	0	143	28	12	3	1
Hautreaktion	8	195	51	4	0	0	0	126	48	13	0	0
Hämatotoxizität	8	139	44	47	18	2	2	156	24	4	1	0
Fieber	5	238	9	6	0	0	1	177	6	2	1	0
andere	16	227	7	6	2	0	7	175	4	0	1	0

Abbildung 3-13: Toxizität - Radio-Chemotherapie vs. konventionelle Radiotherapie



3.5.3. Operation

Intra- und postoperative Komplikationen wurden in beiden Studienarmen in ähnlicher Häufigkeit beschrieben (Tabelle 3-31). Die erhöhte Rate an Narbenbildung in Arm A im Bereich des Operationssitus (52/143 vs. 45/154) ist auf die lokale Wirkung der Strahlentherapie zurückzuführen. Allerdings kam es dadurch nicht häufiger zu einem intraoperativen Blutverlust über 1000 ml (9/143 vs. 13/154).

Bronchusstumpfsuffizienzen traten häufiger in Arm A als in Arm B (7/143 vs. 3/154) und überwiegend zu Beginn der Studie auf, im weiteren Verlauf konnten sie durch verbesserte Operationstechniken mit Bronchusstumpfprotektion verhindert werden. Infektbedingte Komplikationen waren selten, in Arm A wurde etwas häufiger als in Arm B ein Pleuraempyem beschrieben (4/143 vs. 1/154). Ebenso traten relevante Blutungskomplikationen in Arm B nicht, in Arm A nur selten auf (4/143). Die höhere Rate an intraoperativer Narbenbildung mit dadurch erschwerter Präparation in Arm A führte nicht zu einer höheren Rate an Nervenläsionen von N. phrenicus oder N. recurrens (5/143 vs. 6/154). Kardiale Komplikationen, überwiegend Vorhofflimmern, waren ebenfalls in beiden Armen gleich häufig (14/143 vs. 16/154).

Tabelle 3-31: Intra- und postoperative Komplikationen

	Arm A (n=143)		Arm B (n=154)	
	n	%	n	%
Intraoperative Komplikationen				
Narbenbildung	52	36,4	45	29,2
Blutverlust > 1000 ml	9	6,3	13	8,4
Postoperative Komplikationen				
Bronchusstumpfsuffizienz	7	4,9	3	1,9
respiratorische Insuffizienz	8	5,6	3	1,9
Reintubation	0	0	1	0,6
Pleuraempyem	4	2,8	1	0,6
Pneumonie	11	7,7	9	5,8
Rethorakotomie	2	1,4	3	1,9
Sekretretention (Bronchoskopie erforderlich)	6	4,2	10	6,5
Nervenverletzung (N. phrenicus, N. recurrens)	5	3,5	6	3,9
Blutung	4	2,8	0	0
Atelektase	1	0,7	1	0,6
andere pulmonale Komplikationen	3	2,1	3	1,9
kardiale Komplikationen (z.B. Vorhofflimmern)	14	9,8	16	10,4
abdominale Komplikationen	2	1,4	1	0,6
andere (Pneumothorax, Wundheilungsstörungen etc.)	29	20,3	20	13,0

3.5.4. Therapie-assoziierte Mortalität

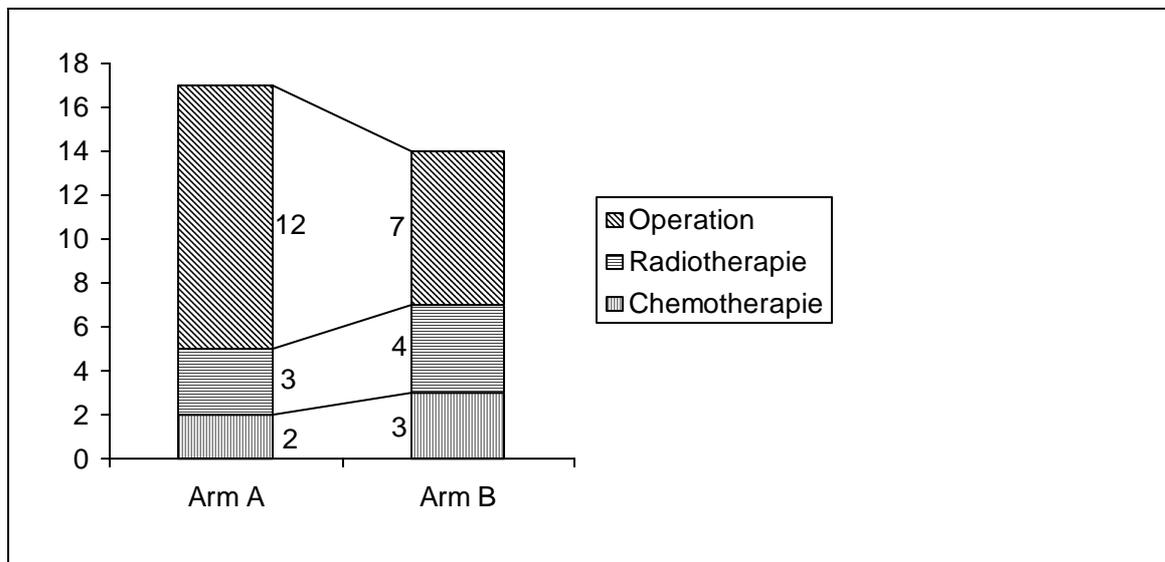
Die therapie-assoziierte Mortalität war in beiden Studienarmen vergleichbar (Arm A 6,4% vs. Arm B 5,4%). Unter der Chemotherapie verstarben in Arm A 2/265 (0,8%), in Arm B 3/260 (1,2%) Patienten an infektbedingten Komplikationen. Unter der hyperfraktioniert akzelerierten Radiotherapie in Arm A waren drei (1,4%), unter der konventionell fraktionierten Radiatio in Arm B vier Todesfälle (2,1%) zu verzeichnen. Die Rate an perioperativen tödlichen Komplikationen lag in Arm A mit simultaner Radio-Chemotherapie höher (12/143, 8,4% vs. 7/154, 4,5%). Insbesondere Bronchusstumpfsuffizienzen traten häufiger auf (Tabelle 3-32).

Tabelle 3-32: Therapie-assoziierte Mortalität

	Arm A		Arm B		p
	n	%	n	%	
Induktionstherapie	2/265	0,8	3/260	1,2	0,7
Sepsis	1		1		
Pneumonie	1		2		
Radiotherapie	3/209	1,4	4/189	2,1	0,7
Ösophagitis Grad 4	1				
Thrombopenische Blutung	1				
Pneumonitis	1		4		
Operation	12/143	8,4	7/154	4,5	0,2
Pneumonie	4		3		
Bronchusstumpfsuffizienz	5		1		
Herzinsuffizienz			1		
Schlaganfall			1		
Hirnödem (aufgrund perioperativer Hypotonie)			1		
Lungenembolie	1				
hämorrhagischer Schock	1				
Postoperative Blutung	1				
Summe	17/265	6,4	14/260	5,4	0,7

Zusammenfassend kommt es durch die präoperative simultane Radio-Chemotherapie zu einer Verschiebung des Toxizitäts- bzw. Mortalitätsspektrums. Die im weitesten Sinne strahlentherapie-assoziierte Mortalität ist durch die höhere Rate an postoperativer Bronchusstumpfinsuffizienz in Arm A und die Rate an Pneumonitis in Arm B gekennzeichnet (Abbildung 3-14).

Abbildung 3-14: Therapie-assoziierte Mortalität



3.6. Überlebenszeiten

Für die Berechnung der Überlebenszeiten wurden alle 525 Studienpatienten ausgewertet. Berechnet wurde die Überlebenszeit als Differenz zwischen Datum der Diagnosestellung und Ereignisdatum. Als Ereignisse für das Gesamtüberleben (ÜL) waren Tod oder Datum des letzten Follow-up definiert. Als Ereignisse für das progressionsfreie Überleben (PFÜ) waren Tod, Erkrankungsprogression (Fernmetastasen, lokale Tumorprogression) oder Datum des letzten Follow-up definiert. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug zum Zeitpunkt dieser Auswertung 59 Monate. Die Überlebenszeiten und -raten wurden in Abhängigkeit von Tumorstadium, Operabilität, Resektionsstatus und therapie-induzierter Tumorregression untersucht.

3.6.1. Gesamtüberleben

3.6.1.1. Überleben in Abhängigkeit vom Tumorstadium

Für das gesamte Patientenkollektiv (Tabelle 3-33) lag die mediane Überlebenszeit in Arm A unter der in Arm B (15,5 vs. 17,2 Monate), die 5-Jahres-Überlebensrate darüber (21,2% vs. 15,7%). Die Überlebenskurve für Arm A fiel zunächst steiler ab, verlief im weiteren jedoch flacher als die für Arm B (Abbildung 3-15). Dadurch ergab sich die kürzere mediane

Überlebenszeit bei höherer Langzeitüberlebensrate. Dieser Kurvenverlauf ist typisch für den Vergleich unterschiedlich aggressiver Therapien, wobei infolge der aggressiveren Behandlung zunächst mehr Patienten sterben, die Überlebenden jedoch langfristig profitieren.

Tabelle 3-33: Überleben in Abhängigkeit vom Tumorstadium

	Arm A			Arm B		
	alle	IIIA	IIIB	alle	IIIA	IIIB
n	265	83	182	260	93	167
Median (Monate)	15,5	19,2	14,2	17,2	19,7	16,4
1 Jahr (%)	60,4	66,3	57,7	62,4	65,6	60,7
2 Jahre (%)	31,6	40,8	27,4	37,3	39,1	36,8
3 Jahre (%)	27,0	33,5	24,0	25,0	25,5	24,7
5 Jahre (%)	21,2	24,2	19,8	15,7	14,9	16,3

Abbildung 3-15: Überlebenskurve - alle Patienten: Arm A vs. Arm B

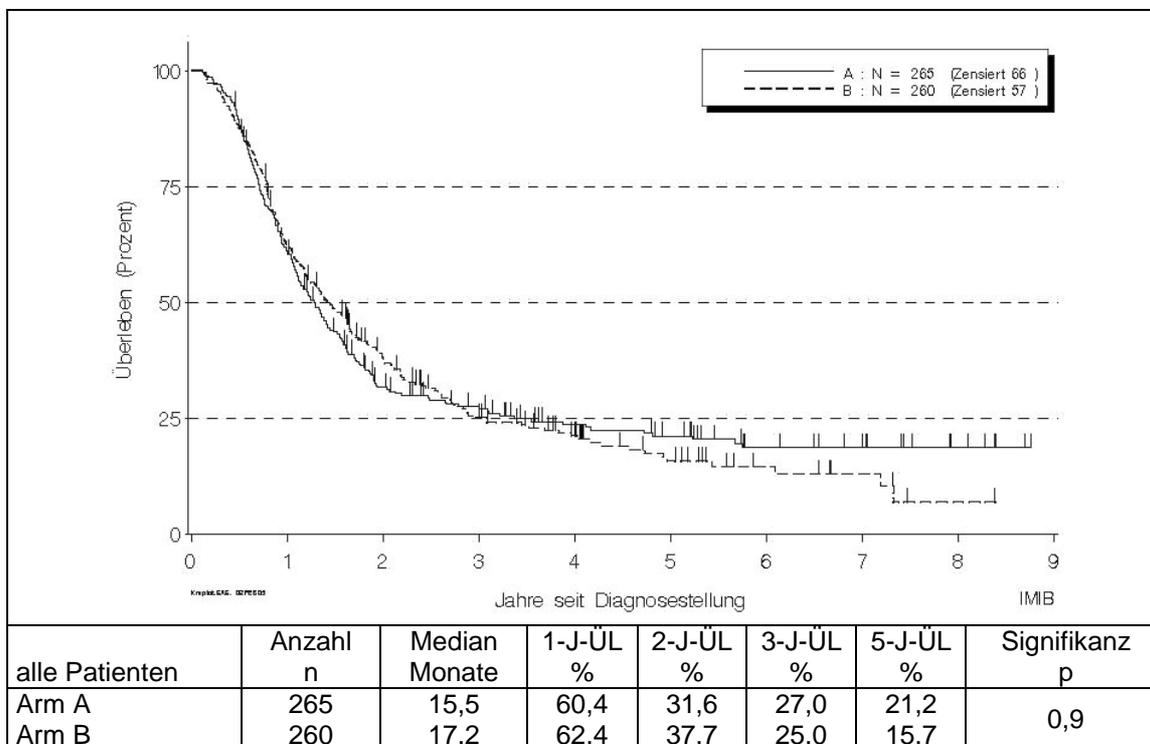


Abbildung 3-16: Überlebenskurve - Stadium IIIA: Arm A vs. Arm B

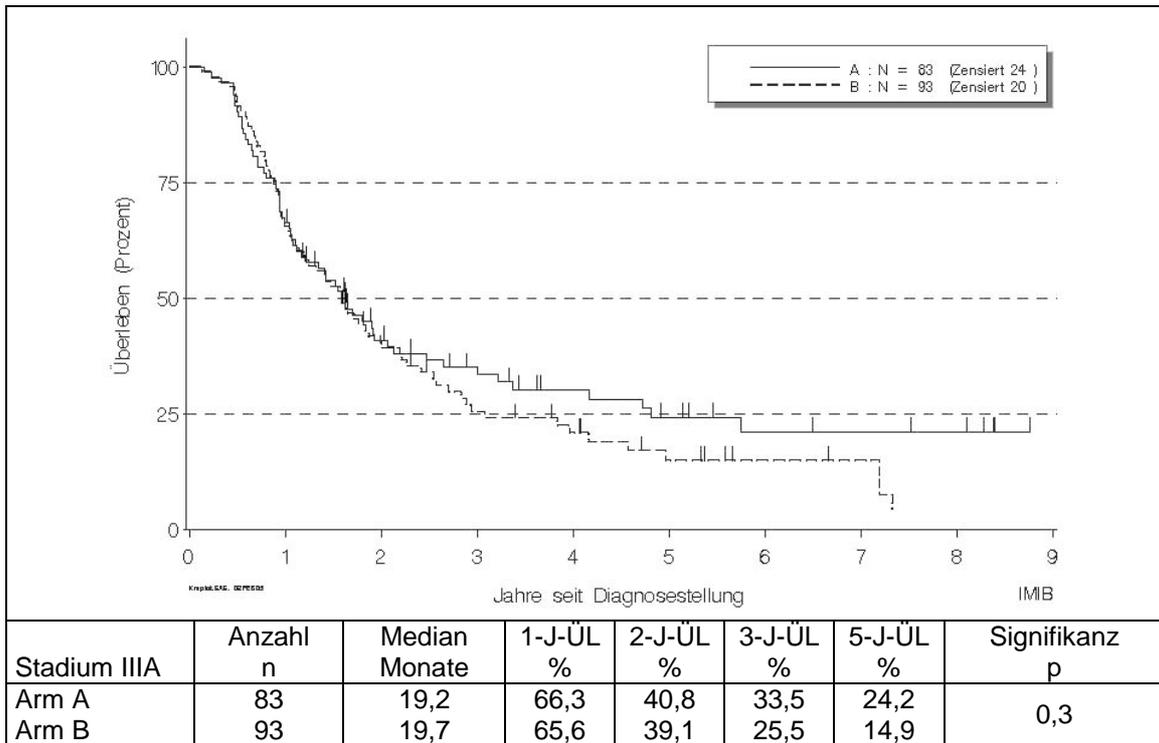
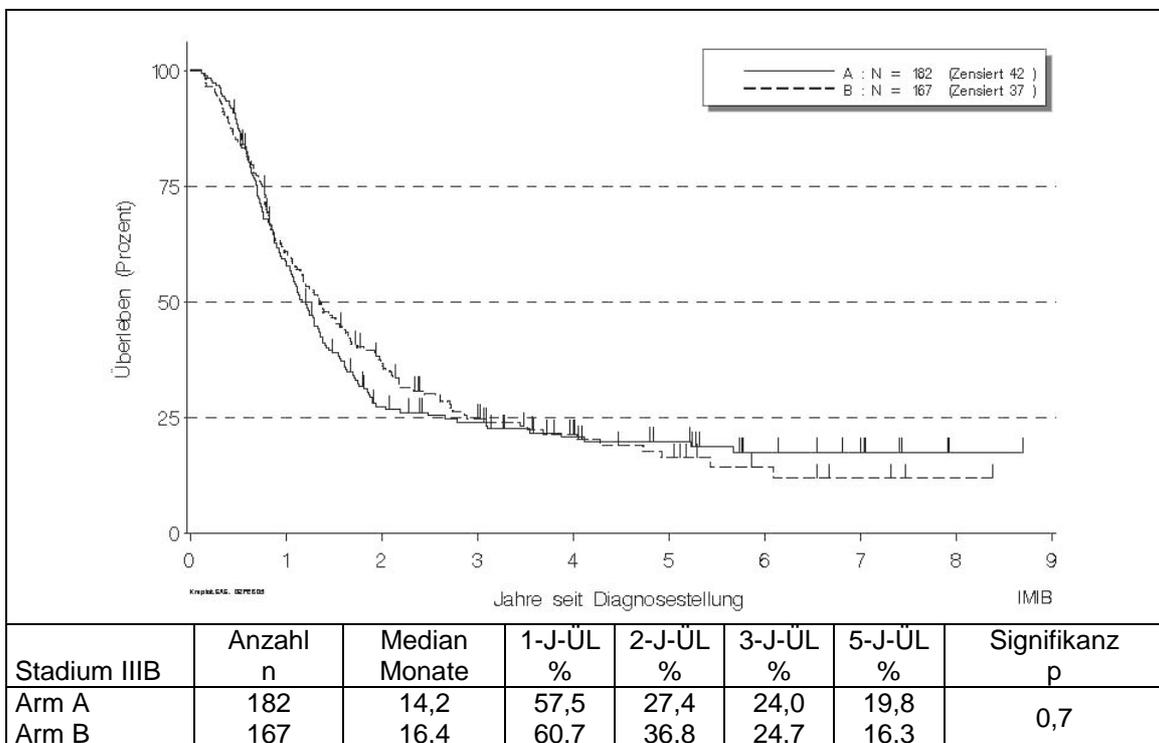


Abbildung 3-17: Überlebenskurve - Stadium IIIB: Arm A vs. Arm B



Im Stadium IIIA (Abbildung 3-16) ergab sich eine mediane Überlebenszeit von 19,2 vs. 19,7 Monaten in Arm A bzw. Arm B. Wiederum lag die 5-Jahres-Überlebenszeit in Arm A über der in Arm B (24,2 vs. 14,9%). Im Stadium IIIB (Abbildung 3-17) lag die mediane Überlebenszeit unter der im Stadium IIIA (14,2 vs. 16,4 Monate in Arm A vs. Arm B), die 5-Jahres-Überlebensrate war vergleichbar (19,8 vs. 16,3% in Arm A vs. Arm B).

Die Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen in Bezug auf mediane Überlebenszeit oder Langzeit-Überlebensrate in Abhängigkeit vom Tumorstadium waren nicht signifikant.

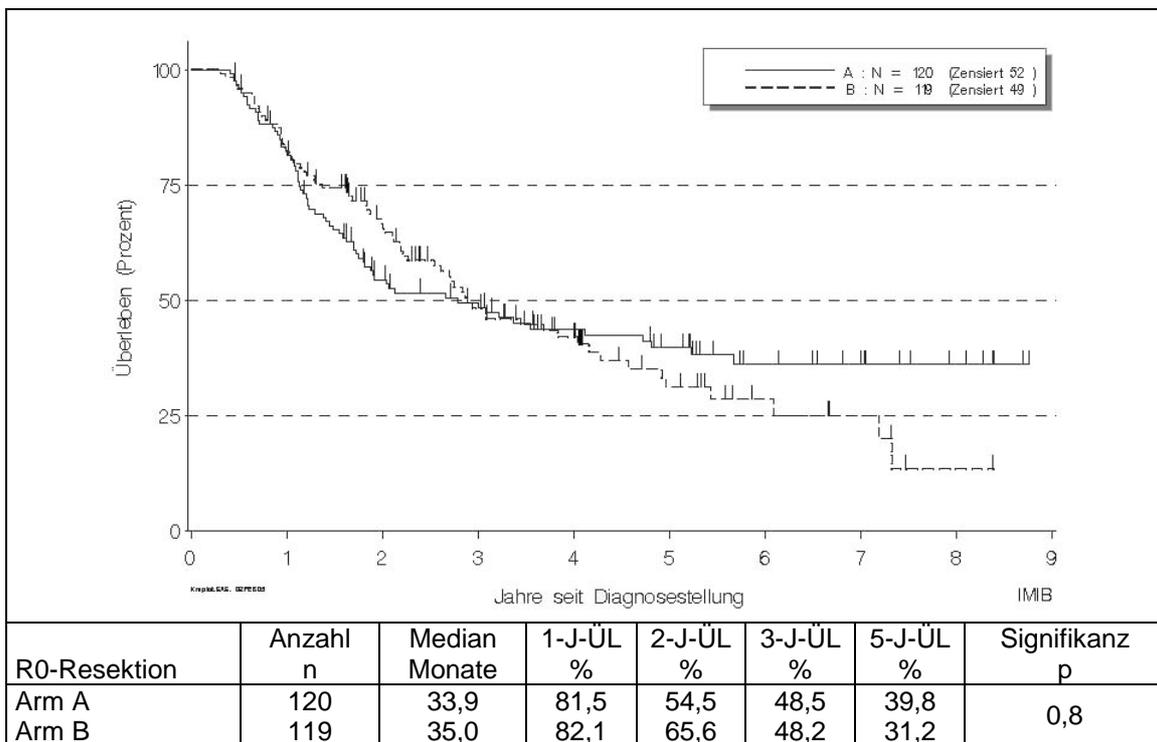
3.6.1.2. Überleben in Abhängigkeit von Operabilität und Resektionsstatus

Patienten, die operiert werden konnten, hatten in beiden Armen eine wesentlich bessere Prognose, als Patienten, bei denen keine Operation möglich gewesen war (Tabelle 3-34). Eine weitere Prognoseverbesserung resultierte bei R0-Resektion, ohne signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Abbildung 3-18).

Tabelle 3-34: Überleben in Abhängigkeit vom Resektionsstatus

	Arm A				Arm B			
	alle	keine OP	OP	R0	alle	keine OP	OP	R0
n	265	122	143	120	260	106	154	119
Median (Monate)	15,5	9,4	25,1	33,9	17,2	10,6	27,5	35,0
1 Jahr (%)	60,4	35,2	81,7	81,5	62,4	41,5	77,0	82,1
2 Jahre (%)	31,6	8,9	50,8	54,5	37,3	12,8	55,4	65,6
3 Jahre (%)	27,0	7,0	44,0	48,5	25,0	3,9	40,6	48,2
5 Jahre (%)	21,2	3,6	36,3	39,8	15,7	-	26,9	31,2

Abbildung 3-18: Überlebenskurve - R0-Resektion: Arm A vs. Arm B



In beiden Tumorstadien IIIA (Abbildung 3-19) und IIIB (Abbildung 3-20) profitierten Patienten von einer R0-Resektion (Tabelle 3-35). Weder im medianen Überleben noch im Langzeitüberleben bestand bei R0-resezierten Patienten eines Behandlungsarmes ein signifikanter Unterschied zwischen den Tumorstadien.

Tabelle 3-35: Überleben - R0-Resektion und Tumorstadium

	Arm A				Arm B			
	IIIA	IIIA R0	IIIB	IIIB R0	IIIA	IIIA R0	IIIB	IIIB R0
n	83	46	182	74	93	55	167	64
Median (Monate)	19,2	39,1	14,2	32,4	19,7	34,4	16,4	41,8
1 Jahr (%)	66,3	82,6	57,7	80,9	65,6	83,6	60,7	80,8
2 Jahre (%)	40,8	59,0	27,4	51,8	39,1	61,9	36,8	69,0
3 Jahre (%)	33,5	50,6	24,0	47,0	25,5	42,7	24,7	53,2
5 Jahre (%)	24,2	37,8	19,8	41,1	14,9	26,7	16,3	35,5

Abbildung 3-19: Überlebenskurve - Stadium IIIA + R0-Resektion: Arm A vs. Arm B

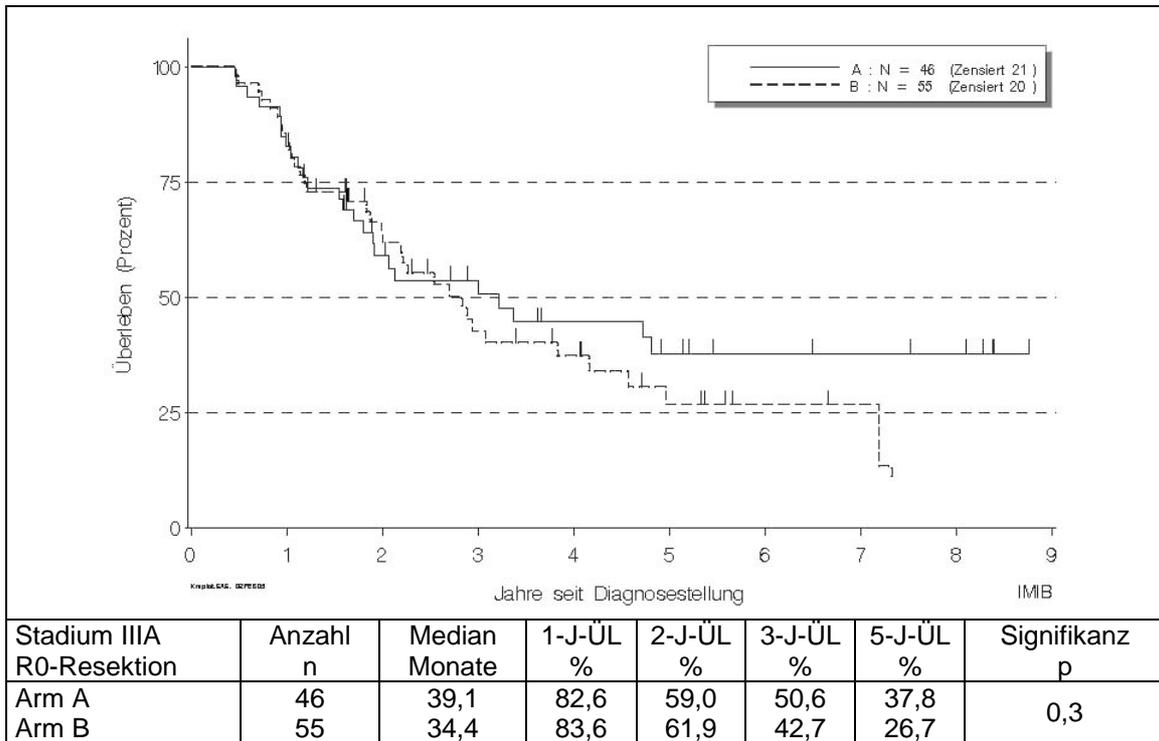
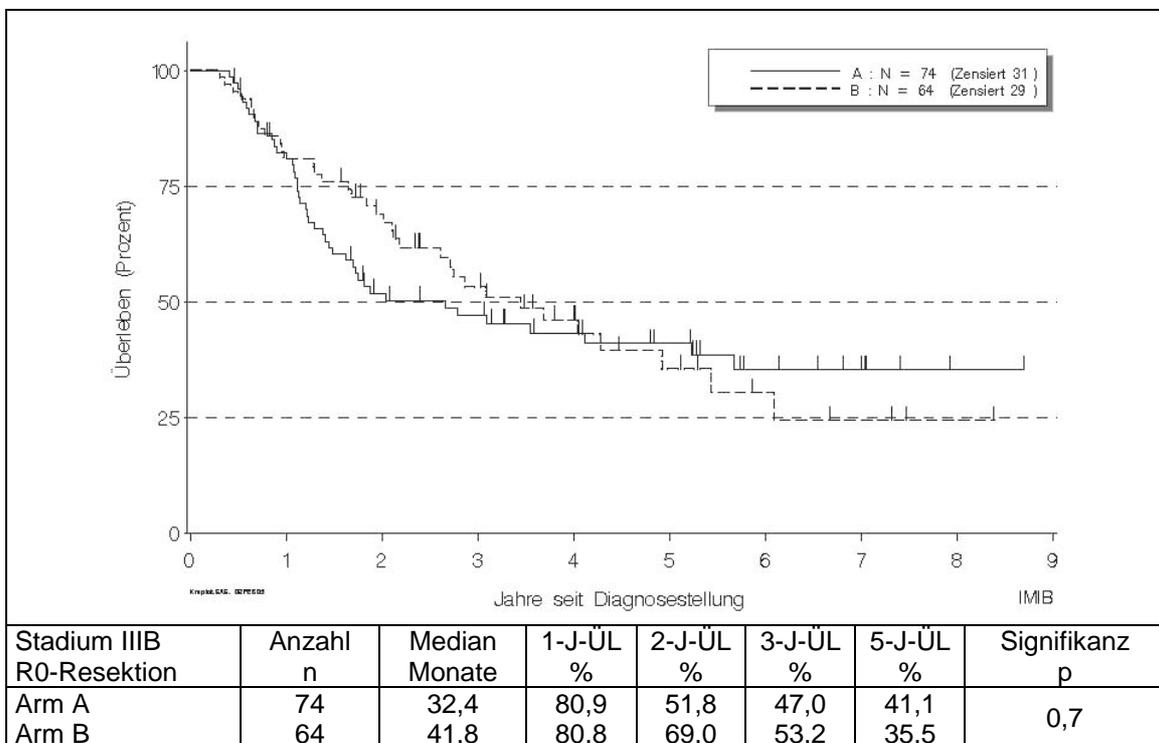


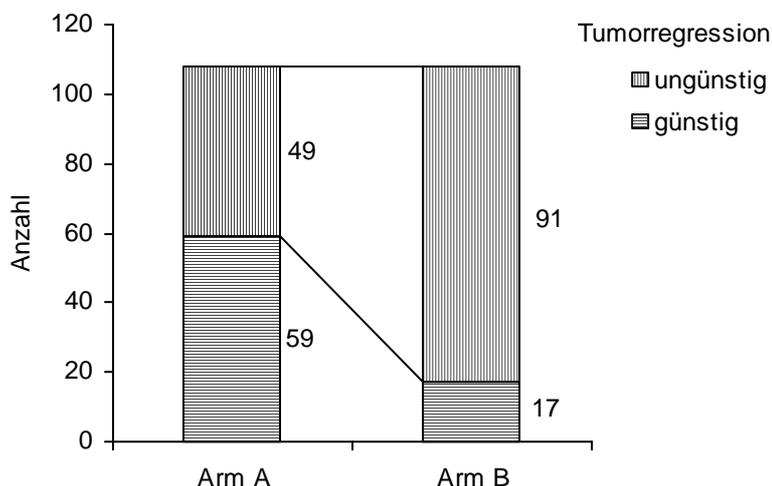
Abbildung 3-20: Überlebenskurve - Stadium IIIB + R0-Resektion: Arm A vs. Arm B



3.6.1.3. Überleben in Abhängigkeit von der therapieinduzierten Tumorregression

Als günstige therapieinduzierte Tumorregression wurden Regressionsgrad IIB (weniger als 10% vitales Tumorgewebe in Resektat und Lymphknoten) und Regressionsgrad III (vollständige Tumorregression, kein vitales Tumorgewebe nachweisbar) zusammengefaßt. War mehr als 10% vitales Tumorgewebe in Resektat und Lymphknoten (Regressionsgrad IIA) vorhanden oder keine bzw. nur eine geringgradige Tumorregression (Regressionsgrad I) erkennbar, so wurde dies als ungünstige Tumorregression bezeichnet. Zum Zeitpunkt der Auswertung lagen Angaben zur Tumorregression in Primärtumor und Lymphknoten für jeweils 108 Patienten in beiden Armen vor. Der Anteil der Patienten mit günstiger Tumorregression war in Arm A mit 55% (59/108) signifikant höher als in Arm B mit 16% (17/108) (Abbildung 3-21).

Abbildung 3-21: Tumorregression Arm A vs. Arm B



Für die 140 Patienten mit ungünstiger Tumorregression lag das mediane Überleben bei 22,8 Monaten und die 5-Jahres-Überlebensrate bei 26,1% (Tabelle 3-36). Für die 76 Patienten mit günstiger Tumorregression betrug die mediane Überlebenszeit 50,0 Monate, die 5-Jahres-Überlebensrate 44,2%. Der Unterschied (Abbildung 3-22) war signifikant ($p = 0,02$, log-rank).

Patienten in Arm A mit ungünstiger Tumorregression hatten eine mediane Überlebenszeit von 20,6 Monaten bei einer 5-Jahres-Überlebensrate von 28,8%, solche mit günstiger Tumorregression lebten im Median 40,9 Monate, die 5-Jahres-Überlebensrate war 43,6%. In Arm B war die mediane Überlebenszeit bei ungünstiger Tumorregression 26,8, bei günstiger 52,0 Monate, die 5-Jahres-Überlebensrate lag für ungünstige Tumorregression bei 24,8%, für günstige Tumorregression bei 43,4% (Tabelle 3-36). Zwischen den Behandlungsarmen bestand kein signifikanter Unterschied in den Überlebenszahlen für günstige (Abbildung 3-23) bzw. ungünstige Tumorregression (Abbildung 3-24). Innerhalb der Behandlungsarme waren die

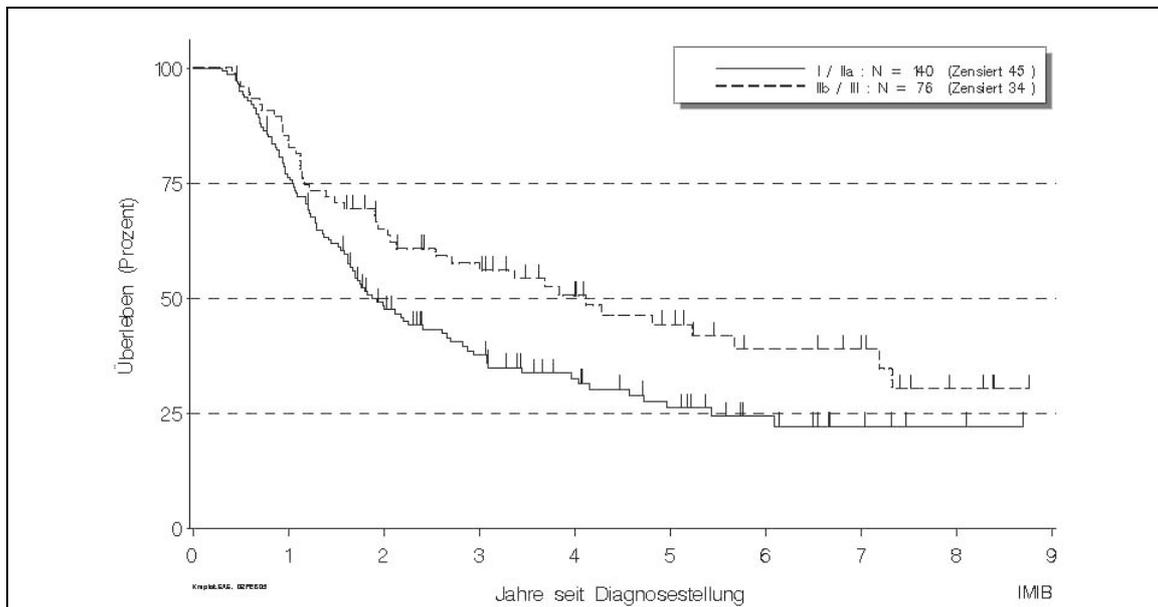
Unterschiede vergleichbar mit denen der Gesamtgruppe (Abbildung 3-25, Abbildung 3-26).

Tabelle 3-36: Überleben - Grad der Tumorregression

Tumorregression	alle Patienten		Arm A		Arm B	
	I/IIA	IIB/III	I/IIA	IIB/III	I/IIA	IIB/III
n	140	76	49	59	91	17
Median (Monate)	22,8	50,0	20,6	40,9	26,8	52,0
1 Jahr (%)	76,3	82,7	81,6	77,6	73,5	100,0
2 Jahre (%)	47,5	65,1	37,7	58,4	52,8	87,8
3 Jahre (%)	37,7	56,0	35,2	50,7	39,1	74,3
5 Jahre (%)	26,1	44,2	28,8	43,6	24,8	43,4

Trotz der höheren Zahl an Patienten mit günstiger Tumorregression in Arm A und den besseren Überlebenszahlen bei günstiger im Vergleich zu ungünstiger Tumorregression übersetzte sich dies, wie oben gezeigt, nicht in einen Überlebensvorteil für die Patienten in Arm A gegenüber Arm B. Dies gilt gleichermaßen für Stadium IIIA wie für Stadium IIIB.

Abbildung 3-22: Überlebenskurve - Grad der Tumorregression



Tumorregression	Anzahl n	Median Monate	1-J-ÜL %	2-J-ÜL %	3-J-ÜL %	5-J-ÜL %	Signifikanz p
I/IIA: ungünstig	140	22,8	76,3	47,5	37,7	26,1	0.02
IIB/III: günstig	76	50,0	82,7	65,1	56,0	44,2	

Abbildung 3-23: Überlebenskurve - günstige Tumorregression: Arm A vs. Arm B

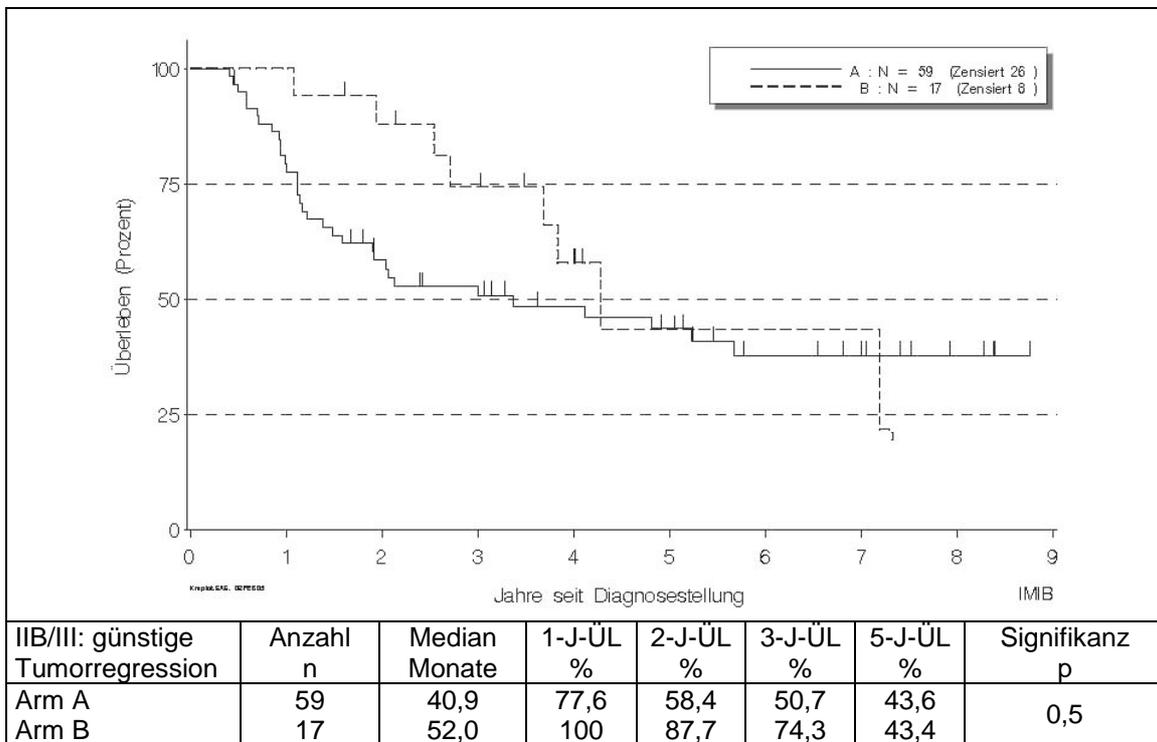


Abbildung 3-24: Überlebenskurve - ungünstige Tumorregression: Arm A vs. Arm B

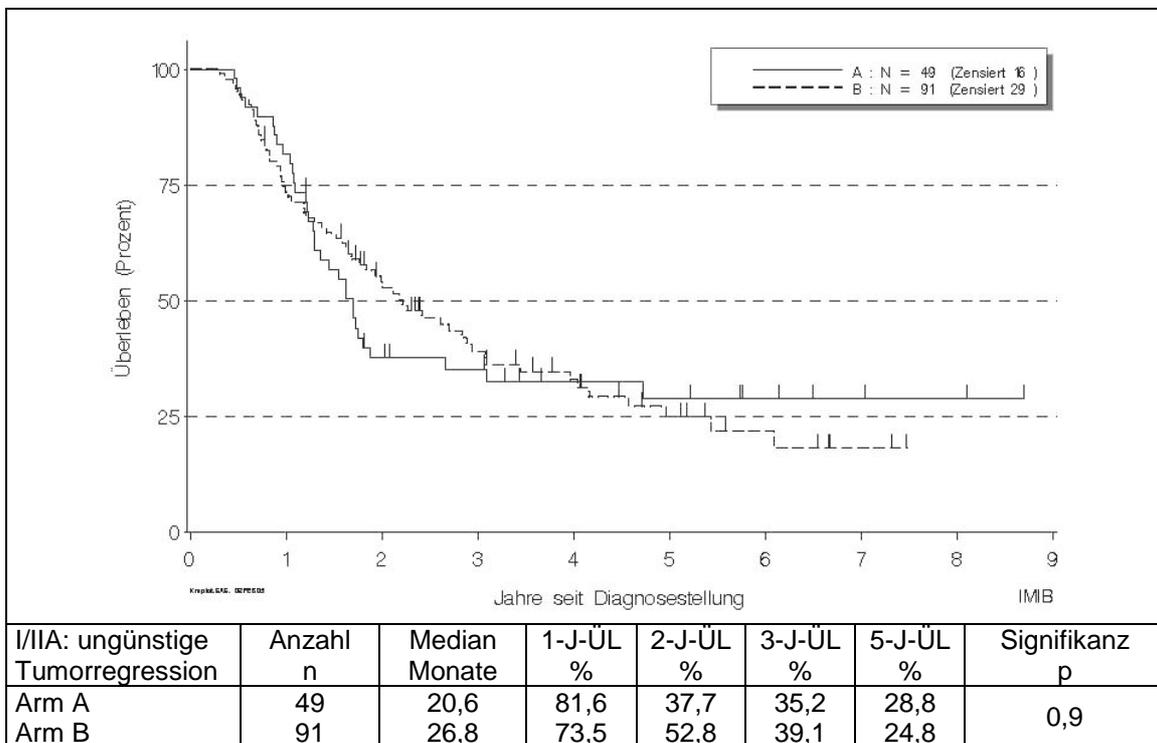


Abbildung 3-25: Überlebenskurve - Arm A: günstige vs. ungünstige Tumorregression

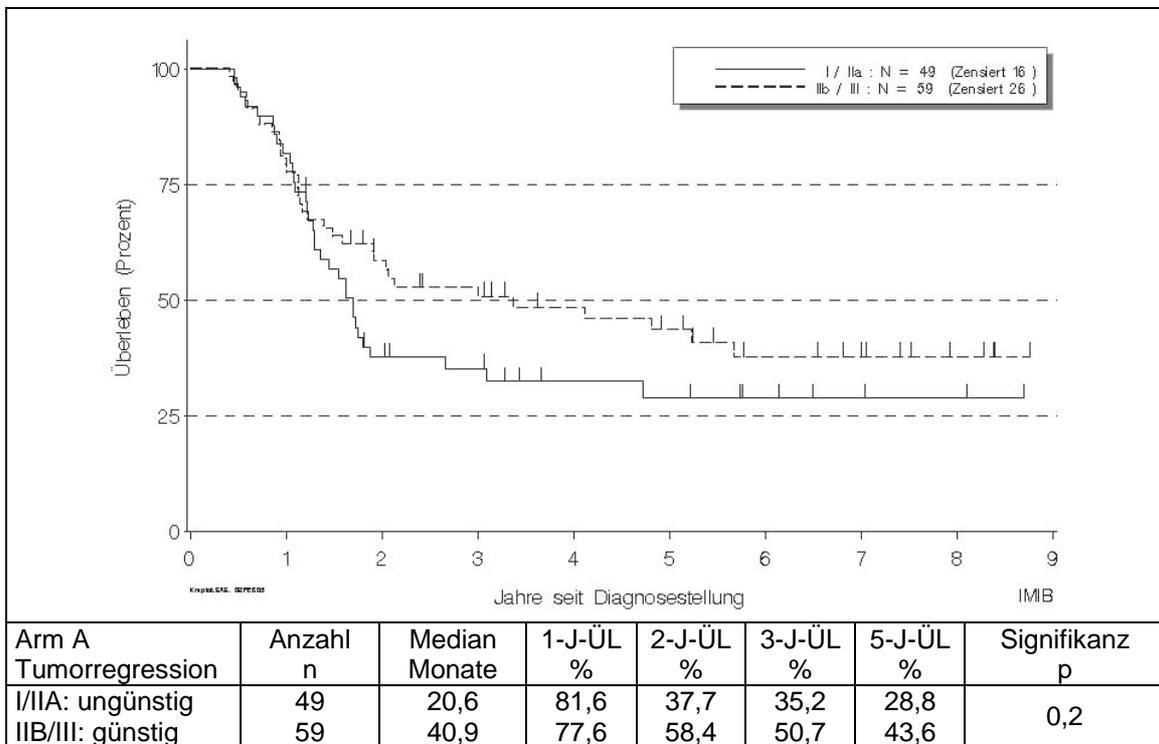
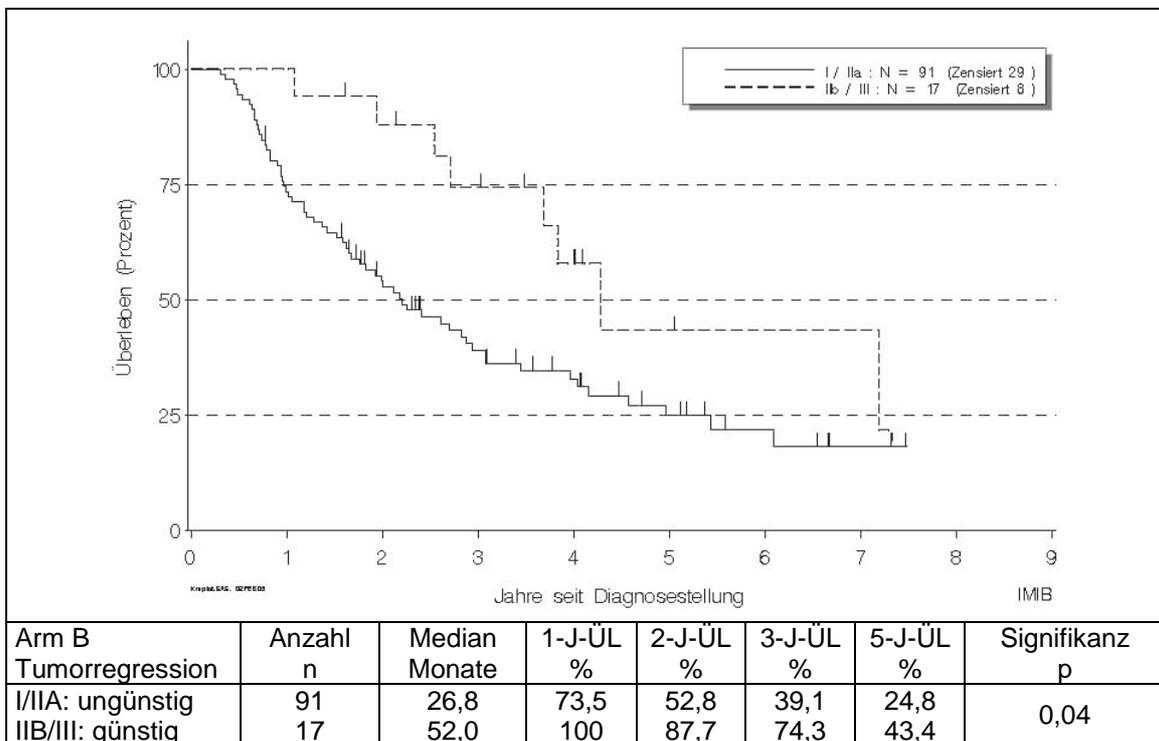


Abbildung 3-26: Überlebenskurve - Arm B: günstige vs. ungünstige Tumorregression



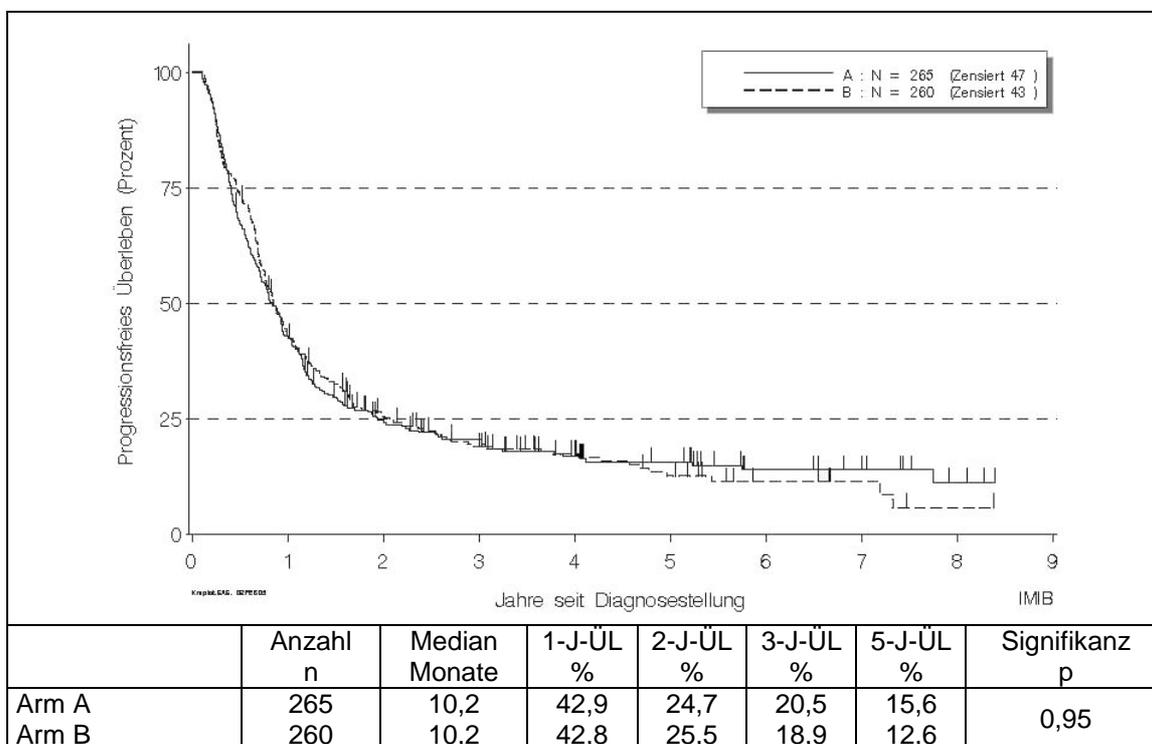
3.6.2. Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben (PFÜ) war definiert als Intervall vom Datum der histologischen oder zytologischen Primärdiagnose bis zu Tod, Erkrankungsprogression (Fernmetastasen, lokale Tumorprogression) oder Datum des letzten Follow-up.

3.6.2.1. Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit vom Tumorstadium

Das mediane PFÜ lag für Patienten in Arm A und in Arm B bei 10,2 Monaten (Tabelle 3-37). Die progressionsfreie 5-Jahres-Überlebensrate lag in Arm A bei 15,6%, in Arm B bei 12,6% (Abbildung 3-27).

Abbildung 3-27: Progressionsfreies Überleben - Arm A vs. Arm B



Im Stadium IIIA betrug das mediane PFÜ in Arm A 11,2 Monate, in Arm B 12,0 Monate bei einer progressionsfreien 5-Jahres-Überlebensrate von 17,1% in Arm A und 12,7% in Arm B. Für das Stadium IIIB war das mediane PFÜ in Arm A 9,5 Monate, in Arm B 9,7 Monate. Die progressionsfreie 5-Jahres-Überlebensrate lag in Arm A bei 15,0% und in Arm B bei 12,4%. Weder zwischen den Therapie-Armen noch innerhalb der Therapie-Arme zwischen den Tumorstadien bestand ein signifikanter Unterschied im Hinblick auf die Überlebenskurven.

Tabelle 3-37: Progressionsfreies Überleben - Tumorstadium

Tumorstadium	Arm A			Arm B		
	alle	IIIA	IIIB	alle	IIIA	IIIB
n	265	83	182	260	93	167
Median (Monate)	10,2	11,2	9,5	10,2	12,0	9,7
1 Jahr (%)	42,9	49,4	39,9	42,8	49,5	39,0
2 Jahre (%)	24,7	30,1	22,2	25,5	28,0	24,0
3 Jahre (%)	20,5	18,6	21,5	18,9	21,1	17,7
5 Jahre (%)	15,6	17,1	15,0	12,6	12,7	12,4

3.6.2.2. Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit von Operabilität und Resektionsstatus

Für die Patienten, bei denen keine Operation möglich gewesen waren, lag das mediane PFÜ in Arm A bei 4,7 Monaten, in Arm B bei 7,1 Monaten. Die 3-Jahres-Überlebensrate betrug in Arm A 4,5%, in Arm B 0,9%. Zwischen den Behandlungsarmen bestand kein signifikanter Unterschied. Patienten mit R0-Resektion hatten in beiden Armen ein deutlich längeres medianes progressionsfreies Überleben (Arm A 19,2 Monate, Arm B 24,0 Monate) als die jeweilige Gesamtgruppe. Die 5-Jahres-Raten des progressionsfreien Überlebens betrugen in Arm A 28,3%, in Arm B 23,3% und waren damit annähernd doppelt so hoch wie für die Gesamtgruppe im jeweiligen Behandlungsarm (Tabelle 3-38).

Tabelle 3-38: Progressionsfreies Überleben - Resektion

Operation	Arm A				Arm B			
	alle	keine OP	OP	R0	alle	keine OP	OP	R0
n	265	133		120	260	119		119
Median (Monate)	10,2	4,7	16,5	19,2	10,2	7,1	17,3	24,0
1 Jahr (%)	42,9	16,4	65,5	68,1	42,8	16,0	61,4	68,5
2 Jahre	24,7	4,5	41,9	44,4	25,5	3,8	40,7	48,7
3 Jahre (%)	20,5	4,5	34,2	36,5	18,9	0,9	31,8	37,9
5 Jahre (%)	15,6	2,7	26,9	28,3	12,6	-	21,0	23,3

In Bezug auf das PFÜ profitierten Patienten in Stadium IIIA und IIIB in gleicher Weise von einer R0-Resektion, ohne daß zwischen den Tumorstadien oder den Therapiearmen ein signifikanter Unterschied festzustellen war (Tabelle 3-39). Für R0-resezierte Patienten im Stadium IIIA lag das mediane PFÜ in Arm A bei 21,4, in Arm B bei 21,5 Monaten, die 5-Jahres-Überlebensrate in Arm A bei 26,6%, in Arm B bei 21,9%. Im Stadium IIIB erreichten die Patienten in Arm A ein medianes PFÜ von 15,5, in Arm B von 25,5 Monaten bei einer 5-Jahres-Überlebensrate von 29,2% in Arm A und 24,0% in Arm B.

Tabelle 3-39: Progressionsfreies Überleben: R0-Resektion - Tumorstadium

Stadium	Arm A				Arm B			
	IIIA	IIIA-R0	IIIB	IIIB-R0	IIIA	IIIA-R0	IIIB	IIIB-R0
n	83	46	182	74	93	55	167	64
Median (Monate)	11,2	22,4	9,5	15,5	12,0	21,5	9,7	25,5
1 Jahr (%)	49,4	73,9	39,9	64,4	49,5	65,5	39,0	71,3
2 Jahre (%)	30,1	48,3	22,2	42,0	28,0	46,0	24,0	51,1
3 Jahre (%)	18,6	29,5	21,5	40,4	21,1	36,3	17,7	39,3
5 Jahre (%)	17,1	26,6	15,0	29,2	12,7	21,9	12,4	24,0

3.6.2.3. Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit von der therapieinduzierten Tumorregression

Das progressionsfreie Überleben war bei günstiger Tumorregression (Grad IIB/III) länger als bei ungünstiger Tumorregression (Grad I/IIA). In Arm A betrug das mediane PFÜ bei ungünstiger Regression 14,0 Monate, die 5-Jahres-Überlebensrate 17,6%, bei günstiger 23,3 Monate und 33,2%. Bei ca. 50% längerer medianer Überlebenszeit war die 5-Jahres-Überlebensrate nahezu doppelt so hoch. In Arm B lag das mediane PFÜ bei ungünstiger Tumorregression bei 17,3 Monaten und stieg bei günstiger Regression auf 52,0 Monate. Die 5-Jahres-Überlebensrate verbesserte sich von 14,7 auf 44,5% (Tabelle 3-40). Der Unterschied zwischen den Überlebenskurven (Abbildung 3-28) war signifikant ($p = 0,002$, log-rank).

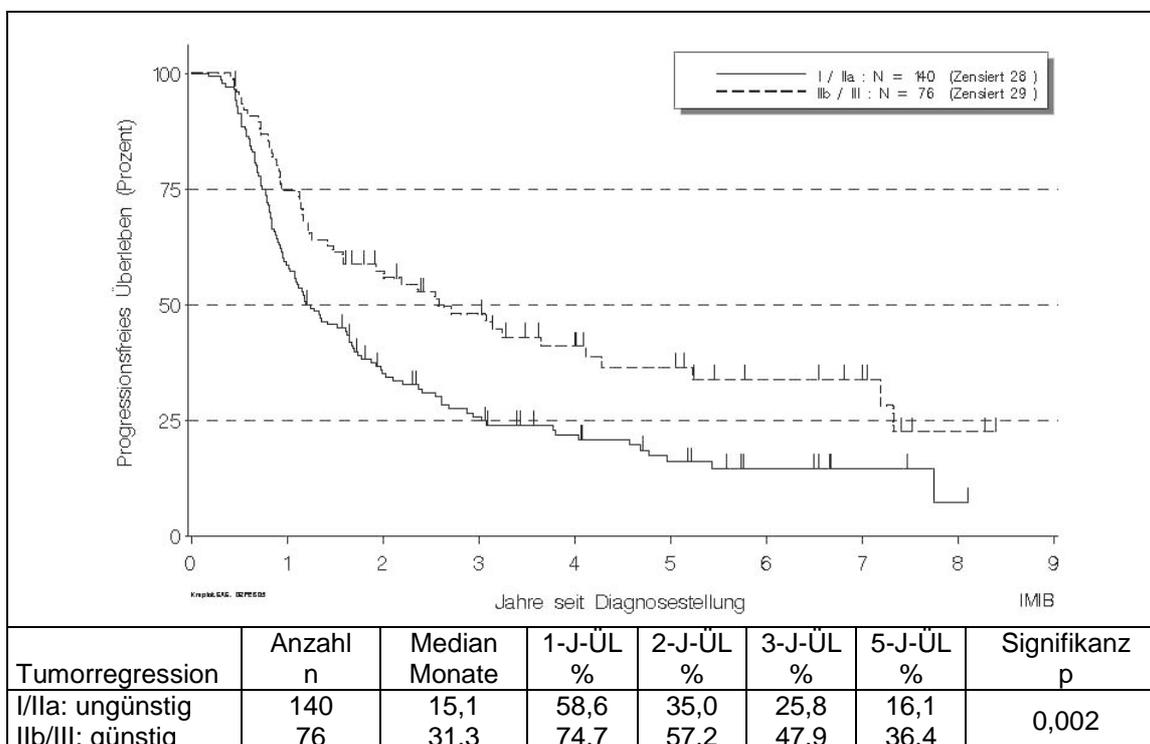
Die Tumorregression in Arm B reflektiert den Effekt der Chemotherapie. Hier ist anzunehmen, daß der systemische Effekt auch auf Mikrometastasen wirkt. In Arm A ist die bessere Tumorregression auf den lokalen Effekt der Strahlentherapie zu beziehen. Hiervon ist jedoch keine Wirkung auf Mikrometastasen zu erwarten. Insofern ist eine günstige Tumorregression in beiden Therapiekonzepten unterschiedlich zu bewerten. Die systemische Therapiekomponente

(Chemotherapie) ist in beiden Armen vergleichbar. Der Unterschied zwischen den Armen besteht im wesentlichen in der unterschiedlichen Reihenfolge der Lokalthherapie, in Arm A Radiatio gefolgt von Operation, in Arm B Operation gefolgt von Bestrahlung. Der Einfluß der effektiveren Lokalthherapie im Sinne einer besseren Tumorregression schlägt sich jedoch nicht in einer Verbesserung der Überlebenszeiten nieder, die demzufolge mehr von der systemischen und weniger von der lokalen Kontrolle der Tumorerkrankung abhängen.

Tabelle 3-40: Progressionsfreies Überleben - Tumorregression

	alle		Arm A		Arm B	
	I/IIa	IIB/III	I/IIa	IIB/III	I/IIa	IIB/III
Tumorregression						
n	140	76	49	59	91	17
Median (Monate)	15,1	31,3	14,0	23,3	17,3	52,0
1 Jahr (%)	58,6	74,7	57,1	69,0	59,3	94,1
2 Jahre (%)	35,0	57,2	31,9	48,1	36,6	88,2
3 Jahre (%)	25,8	47,9	22,8	42,2	27,4	67,9
5 Jahre (%)	16,1	36,4	17,6	33,2	14,7	44,5

Abbildung 3-28: Progressionfreies Überleben - Tumorregression



4. Diskussion

4.1. Exploration des Mediastinums

Die Prognose von Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom im Stadium III hängt von der lokalen Tumorausdehnung wie auch vom Lymphknotenbefallsmuster ab. Auch innerhalb der Stadien IIIA bzw. IIIB können Subgruppen mit unterschiedlicher Prognose definiert werden. Bei prätherapeutisch negativer Mediastinoskopie oder im CT nachgewiesenen Lymphnoten < 1 cm und intraoperativ nachgewiesener N2-Situation mit Befall eines Levels beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate nach R0-Resektion 34%. Bei Befall von mindestens zwei Levels oder bereits prätherapeutisch positiver Mediastinoskopie sinkt die 5-Jahres-Überlebensrate auf ca. 10% [3]. Der prätherapeutische Lymphknotenstatus bei lokal fortgeschrittenem Bronchialkarzinom ist derzeit definitiv nur mittels Mediastinoskopie zu bestimmen. Daraus ergibt sich neben dem diagnostischen auch ein prognostischer Wert der Mediastinoskopie.

In der vorliegenden Studie war ein invasives Staging der mediastinalen Lymphknotenstationen obligat. Bei ca. 95% der Patienten erfolgte dieses mittels Mediastinoskopie. In Einzelfällen wurden Thorakotomie, Thorakoskopie und parasternale Mediastinotomie eingesetzt. Lediglich bei 2% in Arm A und 4% in Arm B wurden an Stelle der Mediastinoskopie perbronchiale oder transösophageale Punktionen mediastinaler Lymphknoten durchgeführt. Zwischen klinisch-radiologischer und pathologischer Stadieneinteilung bestehen erhebliche Unterschiede sowohl bezüglich des T- als auch des N-Status [10, 30]. Auch in der aktuellen Untersuchung stimmten klinisch-radiologischer (cN) und invasiv-chirurgischer (pN) Lymphknotenstatus lediglich bei 55% der Patienten überein, bei 10% wurde der N-Status unter-, bei 35% überschätzt. Dies unterstreicht die Bedeutung des invasiven mediastinalen Stagings, um das Tumorstadium zweifelsfrei festlegen zu können. Nur damit ist eine Vergleichbarkeit verschiedener Studien gewährleistet.

4.2. Vergleich der Studientherapie mit anderen multimodalen Therapiekonzepten

Bisher wurden ausschließlich Phase II-Studien zur bimodalen Induktionstherapie bei lokal fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom im Stadium IIIA und IIIB publiziert. Die hier vorliegende Arbeit beschreibt die erste große multizentrische prospektiv randomisierte Phase III-Studie, welche präoperativ eine Chemotherapie mit einer Sequenz aus Chemotherapie und simultaner hyperfraktioniert akzelerierter Radio-Chemotherapie verglich.

Recine und Kollegen behandelten in einer Studie des Rush-Presbyterian-St. Luke's Medical Center (RPMC) 60 Patienten (Stadium IIIA n=31, IIIB n=29) mit 4 Zyklen einer simultanen

Radio-Chemotherapie (Cisplatin 60 mg/m² d1, Etoposid 60 mg/m² d1-4, 5-FU 800 mg/m²/24h d1-4, Bestrahlung 2 Gy/d d1-5, Wdh d21, bis 40 Gy) und anschließender Operation [52]. Bereits prätherapeutisch als inoperabel klassifizierte Patienten erhielten zwei weitere Zyklen simultane Radio-Chemotherapie. Prätherapeutisch als potentiell operabel eingestufte Patienten wurden nach 4 Zyklen Chemotherapie erneut evaluiert und operiert, falls keine Progression eingetreten war. Angaben über chirurgische Staginguntersuchungen lagen nicht vor.

In einer Phase II-Studie der Lung Cancer Study Group wurden 85 als technisch inoperabel eingestufte Patienten (Stadium IIIA n=74, IIIB n=11) mit 2 Zyklen Chemotherapie (Cisplatin 75 mg/m² d1, 5-FU 1 g/m²/24h d1-4, Wdh d29) und simultaner Radiotherapie (2 Gy/d an 5 Tagen pro Woche bis 30 Gy, d1-19) behandelt [78]. Bei 51 Patienten (60%) war prätherapeutisch ein chirurgisches Staging erfolgt. 8 Wochen nach Therapiebeginn wurden Patienten mit Ansprechen oder stabiler Tumorerkrankung operiert.

Vora et al. vom New England Medical Center (NEMC) publizierten ihre Erfahrungen mit simultaner Radio-Chemotherapie (2 Zyklen Cisplatin 60 mg/m² d1, Etoposid 100 mg/m² d1, Wdh d22; Radiotherapie 1,8 Gy/d bis 59,4 Gy) in einer retrospektiven Auswertung von 42 konsekutiven Patienten (Stadium IIIA n=23, IIIB n=19) [77]. Patienten mit peripherem Tumor und unauffälligem mediastinalem CT waren nicht, alle anderen waren prätherapeutisch mediastinoskopiert worden. Die Radiotherapie war konventionell fraktioniert und mit 59,4 Gy im neoadjuvanten Ansatz hoch dosiert. Vier Wochen nach Induktionstherapie wurden 33 Patienten operiert. Patienten mit pathologisch kompletter Remission erhielten postoperativ vier weitere Zyklen Cisplatin/Etoposid. Patienten mit histologischem Tumornachweis oder inoperable Patienten erhielten vier Zyklen Paclitaxel (150 mg/m²) und Carboplatin (AUC 6).

In einer Studie am Massachusetts General Hospital (MGH) wurden 42 Patienten im Stadium IIIA mit mediastinoskopisch nachgewiesenen N2-Lymphknoten mit hyperfraktionierter Radio-Chemotherapie (Cisplatin 100 mg/m² d1, Vinblastin 4 mg/m² d1, 5-FU 30 mg/kg/24h d1-3, Wdh d29; Bestrahlung 2xtgl 1,5 Gy d1-9, 21-25, 28, 29) behandelt [11]. Nach Ausschluß einer Fernmetastasierung war die Operation an Tag 57 vorgesehen. Postoperativ war ein weiterer Kurs Chemotherapie mit simultaner Bestrahlung (1,5 Gy 2xtgl, 12-18 Gy) geplant.

In der bisher größten Arbeit, einer multizentrischen Phase II-Studie der Southwest Oncology Group (SWOG 8805) wurden 126 Patienten (Stadium IIIA n=75, IIIB n=51; auch Patienten mit supraklavikulären N3-Lymphknoten) mit einer simultanen Radio-Chemotherapie (2 Zyklen Cisplatin 50 mg/m² d1, 8, Etoposid 50 mg/m² d1-5, Wdh d29; Bestrahlung 1,8 Gy/d an 5 Tagen pro Woche bis 45 Gy ab d1) behandelt [1]. Alle Patienten hatten ein mediastinoskopisches Staging erhalten. 5-7 Wochen nach der Induktionstherapie wurden die Patienten operiert, falls kein Progreß eingetreten war. 3-6 Wochen postoperativ war bei Patienten mit unvollständiger Resektion, positiven Resektionsrändern, oder positiven mediastinalen Lymphknoten eine nochmalige simultane Radio-Chemotherapie vorgesehen.

In einer Phase II-Studie des italienischen Istituto Nazionale Tumori wurden 77 Patienten (Stadium IIIA n=32, IIIB n=45, keine Patienten mit N3-Lymphknotenbefall) mit simultaner Radio-Chemotherapie (Cisplatin 4 mg/m²/d über 96-100 h als kontinuierliche Infusion (16 mg/m² pro Woche); Bestrahlung 2 Gy/d an 5 Tagen pro Woche bis 50 Gy) behandelt [7]. Die Chemotherapie hatte keinen systemischen sondern ausschließlich einen strahlensensibilisierenden Effekt. Bei 73 Patienten war ein invasives Staging des Mediastinums durchgeführt worden. Bei Ansprechen oder stabiler Tumorerkrankung wurden die Patienten operiert.

Am Westdeutschen Tumorzentrum Essen wurde eine Phase II-Studie bei 94 Patienten (Stadium IIIA n=52, IIIB n=42) durchgeführt [17]. Nach drei Zyklen Chemotherapie (Cisplatin 60 mg/m² d1, 7 und Etoposid 150 mg/m² d3-5, Wdh d22) war eine simultane hyperfraktionierte akzelerierte Radio-Chemotherapie erfolgt (Cisplatin 50 mg/m² d2, 9 und Etoposid 100 mg/m² d4-6, Bestrahlung 1,5 Gy 2xtgl an 5 Tagen pro Woche bis 45 Gy). Alle Patienten hatten eine prätherapeutische Mediastinoskopie erhalten, 63 wurden zwei Wochen nach Abschluß der Strahlentherapie erneut mediastinoskopiert. 3-4 Wochen nach der Bestrahlung erfolgte bei Patienten ohne Tumorprogreß die Operation.

In einer Phase II-Studie der German Lung Cancer Cooperative Group (GLCCG) wurden 54 Patienten (Stadium IIIA n=25, IIIB n=29) mit zwei Zyklen Chemotherapie (Ifosamid 1500mg/m² d1, 3, 5, Etoposid 100 mg/m² d1, 3, 5, Carboplatin 300 mg/m² d1, Wdh d22) gefolgt von simultaner hyperfraktionierter akzelerierter Radio-Chemotherapie (Carboplatin 100 mg/m² d1, 8, 15, Vindesin 3 mg absolut d1, 8, 15; Bestrahlung 1,5 Gy 2xtgl an 5 Tagen pro Woche bis 45 Gy ab d1) behandelt und 5 bis 8 Wochen nach Bestrahlung operiert, falls keine Fernmetastasen aufgetreten waren [73]. Bei unvollständiger Resektion oder Inoperabilität wurde die Bestrahlung in konventioneller Fraktionierung (2 Gy/d an 5 Tagen pro Woche bis 16 Gy) aufgesättigt. Alle Patienten hatten prätherapeutisch eine Mediastinoskopie erhalten.

Galetta und Mitarbeiter berichteten über die Ergebnisse einer Phase II-Studie bei 39 Patienten im Stadium IIIB, die mit simultaner Radio-Chemotherapie (Cisplatin 20 mg/m² d1-4, 5-FU 1000 mg/m² d1-4, Wdh d 24; Bestrahlung 1,8 Gy/d d1-28) behandelt worden waren [23]. Vergrößerte mediastinale Lymphknoten im CT wurden mediastinoskopisch verifiziert. Bei Ausschluß einer Tumorprogression nach Induktionstherapie war die Resektion vorgesehen.

Friedel et al. publizierten eine Phase II-Studie an 93 Patienten (Stadium IIIA n=15, N2-Lymphknoten > 2 cm; IIIB n=78, keine supraklavikulären N3-Lymphknoten), die mit zwei Zyklen Chemotherapie (Cisplatin 100 mg/m² d1, Vindesin 3 mg/m² d1 und 8, Wdh d29) behandelt und simultan zum zweiten Zyklus bestrahlt (2 Gy/d an 5 Tagen pro Woche bis 36 Gy, ab d31) worden waren [20]. Bei Ansprechen des Tumors erfolgte die Resektion. Ein invasives Staging mittels Mediastinoskopie, Thorakoskopie oder explorativer Thorakotomie war bei 64 Patienten erfolgt, bei den anderen war in der Computertomographie oder transösophagealen Echokardiographie eine Infiltration von linkem Vorhof oder zentraler Pulmonalarterie

nachgewiesen worden.

Grunenwald et al. behandelten 40 Patienten im Stadium IIIB in einer multizentrischen Studie mit hyperfraktionierter akzelerierter Splitcourse-Bestrahlung (1,5 Gy 2xtgl bis 21 Gy, 10-12 Tage Pause, nochmals 1,5 Gy 2xtgl bis 21 Gy ab d 21) und simultaner Chemotherapie (2 Zyklen Cisplatin 100 mg/m² d1, Vinblastin 4 mg/m² d1, 5-FU 1 g/m²/24h d1-3, Wdh d 31) [27]. Alle Patienten waren prätherapeutisch mittels Mediastinoskopie oder Thorakotomie untersucht worden. Patienten mit klinischem Ansprechen auf die Induktionstherapie wurden operiert.

An der Cleveland Clinic Foundation (CCF) wurde eine Studie an 105 Patienten (Stadium IIIA n=78, IIIB n=27) durchgeführt [14]. Alle Patienten erhielten ein chirurgisches Staging. Die akzelerierte Induktionstherapie bestand aus einer simultanen Radio-Chemotherapie (Cisplatin 20 mg/m²/24h d1-4, Paclitaxel 175 mg/m²/24h d1; Radiotherapie 1,5 Gy 2xtgl an 5 Tagen pro Woche bis 30 Gy). Nach Ausschluß einer lokalen Progression oder Fernmetastasierung wurden die Patienten operiert. 6-8 Wochen nach Resektion erhielten die Patienten nochmals einen akzelerierten simultanen Radio-Chemotherapieblock.

Eine japanische Arbeitsgruppe veröffentlichte eine Phase II-Studie an 27 Patienten im Stadium IIIB mit simultaner Radio-Chemotherapie (2 Zyklen Uracil+Tegafur 400 mg/m² d1-14, Cisplatin 80 mg/m² d8, Wdh d22; Bestrahlung 2 Gy/d an 5 Tagen pro Woche bis 40 Gy) und anschließender Operation [31]. Eine prätherapeutische Mediastinoskopie war nicht vorgeschrieben. Patienten ohne Fernmetastasen wurden operiert.

In der vorliegenden multizentrischen randomisierten Phase III-Studie wurden 525 Patienten (Stadium IIIA n=176, IIIB n=349) mit drei Zyklen Chemotherapie (Cisplatin 55 mg/m² d1, 4, Etoposid 100 mg/m² d1-4, Wdh d22) behandelt. Patienten in Arm A (n=265) wurden mit einer simultanen hyperfraktioniert-akzelerierten Radio-Chemotherapie (Carboplatin 100 mg/m² d1, 8, 15, Vindesin 3 mg absolut d1, 8, 15; Bestrahlung 2x1,5 Gy/d an 5 Tagen pro Woche bis 45 Gy) therapiert und anschließend operiert. Patienten mit unvollständiger Resektion oder Inoperabilität erhielten eine Aufsättigung der hyperfraktioniert akzelerierten Bestrahlung (2x1,5 Gy/d an 5 Tagen pro Woche bis 24 Gy). In Arm B (260 Patienten) erfolgte nach der Chemotherapie die Operation mit nachfolgender Bestrahlung in konventioneller Fraktionierung (1,8 Gy/d an 5 Tagen pro Woche bis 54 Gy, bei unvollständiger Resektion oder Inoperabilität bis 68,4 Gy).

In den berichteten Studien waren 878 Patienten (Stadium IIIA n=441, Stadium IIIB n=437), in der aktuellen Arbeit weitere 525 Patienten (Stadium IIIA n=176, Stadium IIIB n=349) behandelt worden. Die Therapiekonzepte sind in Tabelle 4-1 zusammengefaßt. In allen Arbeiten wurden Patienten mit lokal fortgeschrittenem Bronchialkarzinom mit simultaner Radio-Chemotherapie behandelt. Dennoch waren die Protokolle sehr heterogen, sowohl in Bezug auf die Patienten, den Rekrutierungszeitraum und die Nachbeobachtungsdauer, als auch auf die prä- und postoperative Therapie. Bei den meisten Studien war eine Operation bei Ansprechen [20, 27, 78] oder stabiler Tumorerkrankung [1, 7, 14, 17, 23, 52] vorgesehen. In wenigen anderen [11, 31,

73], sowie in der vorliegenden Arbeit, waren auch Patienten mit lokaler Erkrankungsprogression unter der Induktionstherapie operiert worden.

Tabelle 4-1: Therapiekonzepte

Studie	Patienten		Rekrutierung	Therapiesequenz				Follow up
	n	IIIA/IIIB	Jahre	prä-OP		post-OP	bei Inoperabilität	Monate
RPMC [52]	60	31/29	2,6	4xCT/RT	OP ^a	keine	CT/RT	19
LCSG [78]	85	68/11	1,9	2xCT/RT	OP ^b	(keine) ^e	freigestellt	k.A.
NEMC [77]	42	23/19	11,0	2xCT/RT	OP ^d	4xCT	4xCT	26
MGH [11]	42	42/0	7,0	2xCT/hfRT	OP ^c	CT/hfRT	CT/hfRT	48
SWOG [1]	126	75/51	4,7	2xCT/RT	OP ^a	2xCT/RT ^f	2xCT/RT	29
Bedini [7]	77	32/45	3,7	CT/RT	OP ^a	keine	k.A.	60
Essen [17]	94	52/42	3,8	3xCT-CT/hfRT	OP ^a	keine	RT	43
GLCCG [73]	54	25/29	4,4	2xCT-CT/hfRT	OP ^c	RT ^g	RT	44
Galetta [23]	39	0/39	7,6	2xCT/RT	OP ^a	keine	CT (± RT) ^h	31,5
Friedel [20]	93	15/78	5,0	CT-CT/RT	OP ^b	RT ^g	RT	24
Grunenwald [27]	40	0/40	4,2	2xCT/hfRT	OP ^b	keine	k.A.	64
CCF [14]	105	78/27	7,0	CT/hfRT	OP ^a	CT/hfRT	k.A.	18
Ichinose [31]	27	0/27	6,7	2xCT/RT	OP ^c	keine	keine	33
Arm A	265	83/182	7,8	3xCT-CT/hfRT	OP ^c	hfRT ^g	hfRT	59
Arm B	260	93/167	7,8	3xCT	OP ^c	RT	RT	59

CT = Chemotherapie, RT = Radiotherapie, hfRT = hyperfraktionierte akzelerierte Radiotherapie, CT/RT = simultane Radio-Chemotherapie, CT-CT/RT = Chemotherapie gefolgt von simultaner Radio-Chemotherapie
^a Operation bei stabiler Tumorerkrankung, ^b Operation bei klinischem Ansprechen des Tumors, ^c Operation bei Ausschluß von Fernmetastasen, ^d keine Angaben zur Auswahl zur Operation
^e bei R0-Resektion keine weitere Therapie, sonst freigestellt, ^f bei R0-Resektion und pN0-Lymphknoten keine weitere Therapie, ^g bei R0-Resektion keine weitere Therapie, ^h in Einzelfällen zusätzliche Aufsättigung bis 60 Gy

Die geplante Dosis der Strahlentherapie für die präoperative Gabe, die postoperative R0- bzw. R1/2-Situation sowie bei Inoperabilität sind in Tabelle 4-2 zusammengestellt.

Tabelle 4-2: Parameter der Strahlentherapie

Studie	Fraktionierung	Zielvolumendosis (Gy)				split
		prä-OP	R0-Resektion	R1/R2-Resektion	Inoperabilität	
RPMC [52]	2	40	40	40	60	x
LCSG [78]	2	30	30	freigestellt	freigestellt	
NEMC [77]	1,8	59,4	59,4	59,4	59,4	
MGH [11]	2x1,5	42	54	60	60	x
SWOG [1]	1,8	45	45	59,4	59,4	
Bedini [7]	2	50	50	50	k.A.	
Essen [17]	2x1,5	45	45	45	60	
GLCCG [73]	2x1,5	45	45	61	61	
Galetta [23]	1,8	50,4	50,4	50,4	(60) ^a	
Friedel [20]	2	36	36	60	60	
Grunenwald [27]	2x1,5	42	42	42	keine Angabe	x
CCF [14]	2x1,5	30	60	60	keine Angabe	
Ichinose [31]	2	40	40	40	40	
Arm A	2x1,5	45	45	68,8	68,8	
Arm B	1,8	-	54	68	68	

split = Split-course-Bestrahlung; ^a in Einzelfällen Aufsättigung bis 60 Gy

4.2.1. Remissionstatus nach Induktionstherapie

Beim Vergleich der Ansprechraten auf die neoadjuvante Therapie ist zu berücksichtigen, daß in der präoperativen Situation eine Remissionsbeurteilung im Sinne der WHO-Definition (Dauer der Remission von mindestens 4 Wochen) nicht möglich ist, da die Operation unmittelbar erfolgen soll. Die angegebenen Remissionsraten stellen lediglich Momentaufnahmen dar und unterliegen damit einer höheren Fehlerwahrscheinlichkeit als wiederholte Beurteilungen im Abstand von wenigstens vier Wochen.

Tabelle 4-3: Remission nach Induktionstherapie

Studie	Patienten	komplette Remission	partielle Remission	keine Änderung	Progression	Ansprechrate
	n	%	%	%	%	%
RPMC [52]	60	0	83 ^a	0	10	83 ^a
LCSG [78]	85	2	54	33	4	56
NEMC [77]	42	k.A.	k.A.	7	12	k.A.
MGH [11]	42	7	67	19	7	74
SWOG [1]	126	2	57	29	8	59
Bedini [7]	77	13	51	14	19	64
Essen [17]	94	10	54	31	4	64
GLCCG [73]	54	9	59	24	6	69
Galetta [23]	39	0	54	41	5	54
Friedel [20]	93	3	67	14	16	70
Grunenwald [27]	40	5	68	3	20	73
CCF [14]	105	0	62	31	6	62
Ichinose [31]	27	0	93	4	4	93
Arm A	265	5	45	20	25	50
Arm B	260	2	44	32	18	46

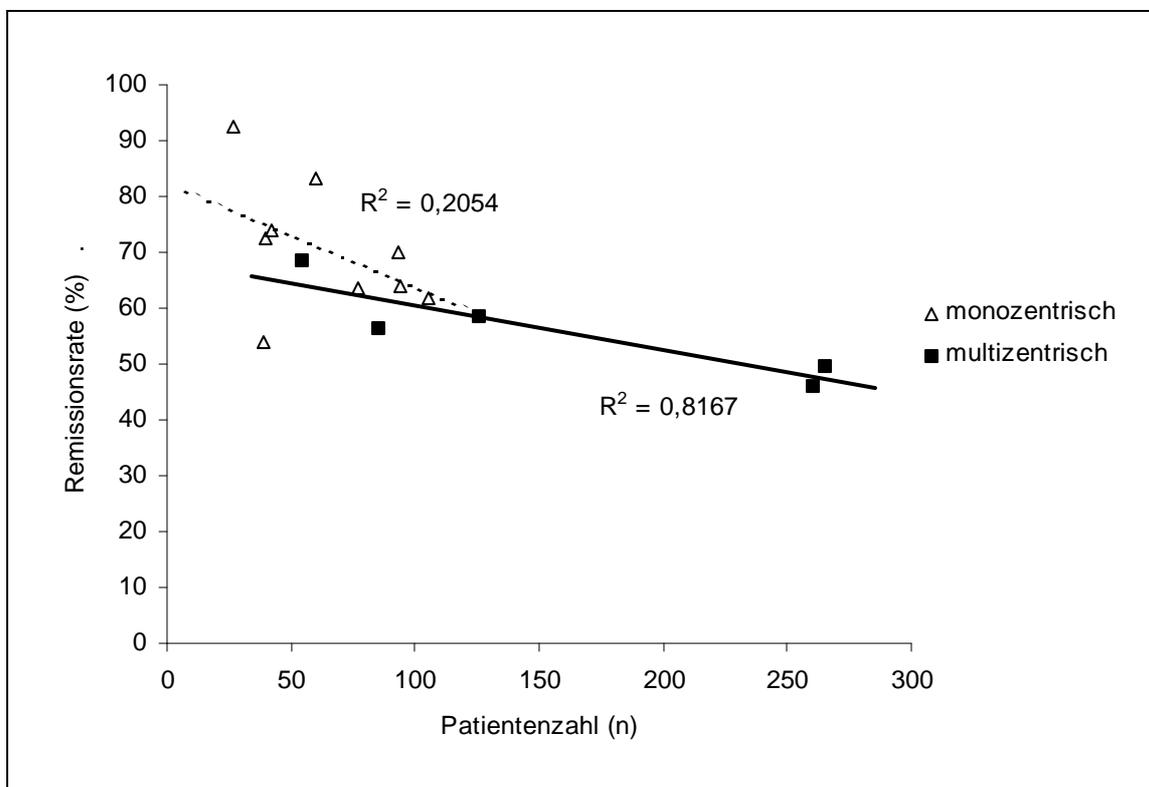
^a einschließlich „minor response“; k.A. = keine Angabe

Nach Induktionstherapie wurden in den vorgestellten Arbeiten Ansprechraten zwischen 74% im Stadium IIIA [11] und 54% im Stadium IIIB [23] berichtet (Tabelle 4-3). Die sehr günstige Remissionsrate der RPMC-Studie (84%) ist darauf zurückzuführen, daß hier auch eine „minor response“ gewertet wurde [52]. Eine noch höhere Ansprechrate von 93% beschrieb die Arbeitsgruppe von Ichinose et al., wobei es sich hier um eine monozentrische Untersuchung handelte und in einem Zeitraum von 6 ½ Jahren lediglich 27 Patienten eingeschlossen wurden [31]. Den größten Teil des Ansprechens machten partielle Remissionen aus, die bei 51% [7] bis 68% [27] der Patienten beschrieben wurden. Komplette Remissionen wurden in 2% [78] bis 13% [7, 17] beobachtet. Eine stabile Erkrankung bestand bei 2,5% [27] bis 41% [23]. Ein

Tumorprogreß war bei 4% [78] bis 20% [1, 27] beschrieben worden, wobei in den meisten Arbeiten Fernmetastasen häufiger auftraten als loko-regionäre Tumorprogression.

In der aktuellen Untersuchung war der präoperative Remissionsstatus in Arm A bestimmt durch den Effekt der Induktions-Chemotherapie und anschließenden Radio-Chemotherapie, in Arm B durch die alleinige Chemotherapie. In beiden Armen zeigte sich ein vergleichbares objektives Ansprechen des Tumors (Arm A 50%, Arm B 46%). Bei 5% in Arm A und 2% in Arm B wurden komplette Remissionen, bei 45% in Arm A und 44% in Arm B partielle Remissionen dokumentiert. Eine stabile Tumorerkrankung unter der Therapie war in Arm A seltener (20% vs. 32%). Ein Progreß der Erkrankung wurde bei 25% der Patienten in Arm A und 19% in Arm B festgestellt. Bei der Betrachtung der progredienten Tumorerkrankungen ergab sich ein differenziertes Bild. In Arm A war lokaler Progreß etwas seltener (7% vs. 9%). Allerdings lag die Rate der Fernmetastasen über der in Arm B (18% vs. 10%). Aufgrund der höheren Rate an Fernmetastasen war eine Erkrankungsprogression in Arm A häufiger als in Arm B (25% vs. 19%). Die simultane Radio-Chemotherapie führte also zu einer besseren lokalen Kontrolle auf Kosten einer höheren Rate an Fernmetastasen, nicht aber zu einer Verbesserung des präoperativen Remissionsstatus. Somit lagen die Ansprechraten der aktuellen Studie unter, die Progreßhäufigkeit nach Induktionstherapie über den in der Literatur berichteten, bei vergleichbarer Häufigkeit einer stabilen Erkrankung.

Abbildung 4-1: Remissionsrate vs. Studiengröße



Wie eingangs erwähnt stellen die angegebenen Remissionsraten Momentaufnahmen dar und können aufgrund der präoperativen Situation nicht durch Verlaufskontrollen im Abstand von vier Wochen bestätigt werden. Zu dieser Unsicherheit in der Beurteilung kommt der Effekt der Studiengröße. Trägt man die präoperative Remissionsrate gegen den Studienumfang auf (Abbildung 4-1), so zeigt sich eine Abhängigkeit der Remissionsrate von der Studiengröße. Je kleiner die Studie, desto größer die Remissionsrate. Derselbe Effekt zeigt sich bei getrennter Betrachtung von monozentrischen und multizentrischen Studien, wobei in den multizentrischen Arbeiten die Remissionsraten niedriger liegen als in monozentrischen. Dies legt nahe, daß es sich bei kleineren monozentrischen Studien um ausgewählte Kollektive handelt. Weder die Zielvolumendosis noch die Fraktionierung der präoperativen Radiotherapie, noch die präoperative Chemotherapie haben einen erkennbaren Einfluß auf die Remissionsraten.

4.2.2. Resektionsrate

Von großem Interesse ist neben der Operabilität, d.h. der Anteil der Patienten, bei denen eine Operation durchgeführt werden kann, die Resektabilität, d.h. der Anteil der Patienten, bei denen der Tumor vollständig reseziert werden kann. In die Operabilität gehen auch Patienten ein, bei denen lediglich eine mikroskopisch oder makroskopisch unvollständige Resektion gelingt sowie diejenigen, bei denen der Eingriff als explorative Thorakotomie beendet werden muß. Beim Vergleich verschiedener Arbeiten muß berücksichtigt werden, daß unterschiedliche Patientenkollektive (Stadium IIIA und Stadium IIIB) behandelt wurden.

Es wurden 38% [52] bis 93% [11, 14, 31], in den meisten Arbeiten 52% bis 80% der eingeschlossenen Patienten operiert (Tabelle 4-4). Die geringste Rate an Operationen wurde in der RPMC-Studie mit 38% berichtet [52], wobei über die Hälfte der eingeschlossenen Patienten primär als inoperabel angesehen und auch nach der Induktionstherapie nicht in Bezug auf eine eventuell doch erreichte Operabilität evaluiert worden war. Die niedrige Operationsquote ist also Folge eines Selektionsbias bei einem inhomogenen Patientenkollektiv. Sehr hohe Operationsraten von 93% wurden in der MGH-Studie an Patienten ausschließlich im Stadium IIIA berichtet [11]. In der CCF-Studie mit einer Operationsrate von 93% waren ebenfalls überwiegend Patienten im Stadium IIIA eingeschlossen worden [14]. In der sehr kleinen japanischen Arbeit im Stadium IIIB (n=27) wurde die hohe Operationsrate von 93% durch erweiterte Resektionen bei T4-Tumoren erzielt [31].

In den meisten Studien lag der Anteil der R0-Resektionen an den Operationen zwischen 79% und 88%. In der LCSG-Studie war nur bei 54% der operierten Patienten eine R0-Resektion gelungen [78]. Die niedrige R0-Resektionsrate sowie der hohe Anteil an explorativen Thorakotomien finden ihre Erklärung in den Einschlusskriterien, da nur initial technisch inoperable Patienten aufgenommen wurden. Operiert werden konnten demzufolge auch nur Patienten, die ein Ansprechen auf die Induktionstherapie zeigten. In der RPMC-Studie wurde

mit 100% die höchste Rate an R0-Resektionen erzielt, wobei mit 38% die wenigsten Patienten operiert wurden, so daß der hohen Rate an R0-Resektionen eine strikte Patientenauswahl zugrunde lag [52]. Ähnliches gilt für die Arbeit von Galetta et al., in der mit 95% ebenfalls eine sehr hohe Rate an R0-Resektionen bezogen auf die operierten Patienten berichtet wurde [23]. 21 der 22 (95%) operierten Patienten hatten eine partielle Remission nach Induktionstherapie erreicht gehabt. Bei den insgesamt kleinen Zahlen entsprach jedoch ein Patient bereits 5% der operierten Patienten.

Tabelle 4-4: Operabilität und Resektabilität

Studie	Pat. Anzahl	Operation		R0-Resektion		R1/2-Resektion		explorative Thorakotomie	
		bezogen auf Anzahl alle Pat		bezogen auf alle Pat. OP		bezogen auf alle Pat. OP		bezogen auf alle Pat. OP	
		n	%	%	%	%	%	%	%
RPMC [52]	60	23	38	38	100	0	0	0	0
LCSG [78]	85	54	64	34	54	18	28	12	19
NEMC [77]	42	33	79	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
MGH [11]	42	39	93	81	87	12	13	2	3
SWOG [1]	126	101	80	69	86	2	2	10	12
Bedini [7]	77	40	52	43	83	3	5	6	13
Essen [17]	94	62	66	53	81	11	16	2	3
GLCCG [73]	54	41	76	63	83	11	15	2	2
Galetta [23]	39	22	56	54	95	0	0	3	5
Friedel [20]	93	60	65	53	82	0	0	3	5
Grunenwald [27]	40	29	73	58	79	0	0	13	17
CCF [14]	105	98	93	79	85	8	8	7	7
Ichinose [31]	27	25	93	78	84	4	4	11	12
Arm A	265	143	54	45	84	8	8	5	8
Arm B	260	154	59	46	77	6	14	5	8

Aufgrund der prognostischen Bedeutung einer vollständigen Tumorresektion ist es von Interesse, die Resektionsraten zwischen den Studienarmen der aktuellen Untersuchung zu vergleichen. In Arm B konnten etwas mehr Patienten operiert werden als in Arm A (Arm A 54%

vs. Arm B 59%). Die Rate an R0-Resektionen war bezogen auf alle Patienten identisch (45% vs. 46%), bezogen auf die operierten Patienten in Arm A etwas höher (84% vs. 77%). Eine R1-Resektion war in Arm A seltener (4% vs. 7%). In beiden Armen wurde die Operation in gleicher Häufigkeit als R2-Resektion (1% vs. 2%) bzw. als explorative Thorakotomie beendet (4% vs. 5%). Durch die Radio-Chemotherapie gelang es also nicht, die Operabilität zu verbessern. Auch konnte die Rate an R0-Resektionen nicht gesteigert werden.

Im Vergleich zu den referierten Publikationen lag die Rate an Operationen in der aktuellen Arbeit im unteren Bereich. Dies ist neben Selektionsphänomenen in den kleineren Studien auf den hohen Anteil an Patienten im Stadium IIIB in der vorliegenden Untersuchung zurückzuführen. Bis auf die beschriebenen Ausnahmen ist der Anteil der R0-Resektionen an den Operationen in den anderen Arbeiten vergleichbar mit der Rate in der vorliegenden Studie.

4.2.3. Tumorregression

Nicht in allen Studien wurden Angaben zur Tumorregression gemacht. Manche Arbeiten berichteten stattdessen die Rate an Downstaging in Bezug auf Tumorstadium oder Lymphknotenstatus. Eine Schwierigkeit beim Vergleich der mittels Induktionstherapie erreichten Tumorregression liegt in den unterschiedlichen Gradingssystemen in den verschiedenen Studien. In den referierten Studien wurden bei 7% [20] bis 26% [17] der eingeschlossenen Patienten komplette pathologische Remissionen nachgewiesen (Tabelle 4-5). Bezogen auf die Zahl der jeweils operierten Patienten waren dies 10% [11, 20] bis 45% [7] und in Relation zur Zahl der R0-Resektionen 12% [11, 20] bis 55% [7].

Zum Zeitpunkt dieser Auswertung lagen für jeweils 108 Patienten, also für 76% der operierten Patienten in Arm A bzw. 70% in Arm B Angaben zum Regressionsgrading vor. 59 Patienten in Arm A (22% der eingeschlossenen, 41% der operierten, 55% der ausgewerteten) hatten eine günstige Tumorregression > 90%, 49 (18% der eingeschlossenen, 34% der operierten, 45% der ausgewerteten) eine ungünstige Tumorregression < 90%. In Arm B hatten lediglich 17 Patienten (7% der eingeschlossenen, 11% der operierten bzw. 16% der ausgewerteten) eine günstige und 91 Patienten (35% der eingeschlossenen, 59% der operierten, 84% der ausgewerteten) eine ungünstige Tumorregression. Die beobachtete Tumorregression lag also im Bereich der bisher in der Literatur beschriebenen. Zwar lagen noch nicht für alle operierten Patienten Angaben zum Regressionsgrading vor, dennoch würde der Unterschied in der Tumorregression zwischen den Behandlungsarmen nur dann nicht bestehen bleiben, wenn alle noch ausstehenden Patienten in Arm A eine ungünstige und in Arm B eine günstige Tumorregression aufweisen sollten (Arm A 59 vs. 84; Arm B 63 vs. 91, günstige vs. ungünstige Tumorregression). Der Unterschied in der Tumorregression kann besser durch die unterschiedliche Therapie in beiden Behandlungsarmen erklärt werden. Durch die simultane Radio-Chemotherapie zusätzlich zur Chemotherapie wurde die Tumorregression in Primärtumor und regionalen Lymphknoten

signifikant verbessert. Die Tumorregression in Arm B reflektiert den Effekt der neoadjuvanten Chemotherapie. In Arm A kommt der lokale Therapieeffekt der Strahlentherapie im Rahmen der simultanen Radio-Chemotherapie hinzu, da sowohl der Primärtumor als auch die entfernten Lymphknoten im Strahlenfeld lagen.

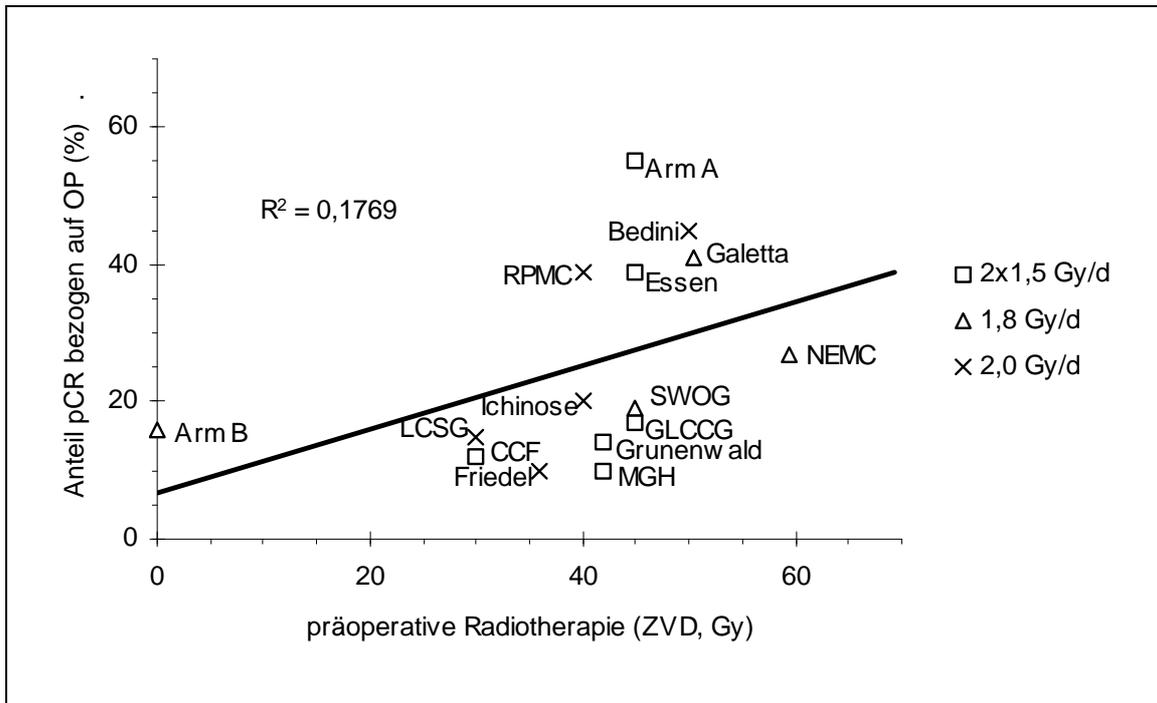
Tabelle 4-5: Tumorregression

Studie	Patienten	OP	Tumorregression			
	Anzahl	Anzahl	Parameter*	Anzahl	bezogen auf	
	n	n		n	alle Pat. (%)	OP (%)
RPMC [52]	60	23	pCR	9	15	39
LCSG [78]	85	54	pCR	8	9	15
NEMC [77]	42	33	pCR	9	21	27
MGH [11]	42	39	pCR	4	10	10
SWOG [1]	126	101	pCR	19	15	19
Bedini [7]	77	40	pCR	18	23	45
Essen [17]	94	62	pCR	24	26	39
GLCCG [73]	54	41	TR>90%	7	13	17
Galetta [23]	39	22	pCR	9	23	41
Friedel [20]	93	60	pCR	6	6	10
Grunenwald [27]	40	29	pCR	4	10	14
CCF [14]	105	98	pCR	12	11	12
Ichinose [31]	27	25	pCR	5	19	20
Arm A	265	143	TR>90%	59	22	55
Arm B	260	154	TR>90%	17	7	16

* pCR = pathologische vollständige Remission; TR>90% = weniger als 10% vitale Tumorzellen in Primärtumor und resezierten Lymphknoten

Zwischen der Zielvolumendosis der präoperativen Radiotherapie und der Tumorregression bezogen auf die operierten Patienten ließ sich ein Zusammenhang nachweisen (Abbildung 4-2., $r=0,42$). Bei einer ZVD < 40 Gy lag der Anteil an pathologischen vollständigen Remissionen bezogen auf die operierten Patienten bei 10% bis 16%, bei einer ZVD von wenigstens 45 Gy bei 17% bis 55%. Ein Einfluß der Fraktionierung der präoperativen Radiotherapie war nicht erkennbar.

Abbildung 4-2: Tumorregression vs. präoperative Strahlentherapie



4.2.4. Toxizität und Komplikationen

Das Toxizitätsprofil variierte aufgrund der unterschiedlichen Induktionstherapien zwischen den Studien. Auch wurden nicht in allen Untersuchungen Komplikationsraten angegeben.

Bis auf die GLCCG [73] verwendeten alle Arbeiten Cisplatin im Rahmen der neoadjuvanten Chemotherapie. Dementsprechend wurde über Übelkeit und Erbrechen Grad 3-4 bei 1% [7] bis 12% [14] der Patienten berichtet. In der aktuellen Untersuchung wurde in Übereinstimmung mit den in der Literatur angegebenen Daten bei 9% in Arm A und 7% in Arm B Übelkeit/Erbrechen Grad 3-4 dokumentiert. Schwergradige Neurotoxizitäten wurden selten berichtet [1]. Bei 2% in Arm A der vorliegenden Studie und 1% in Arm B wurde eine Grad 3-4 Neurotoxizität nachgewiesen. Auch höhergradige Beeinträchtigungen der Nierenfunktion wurden nur in Einzelfällen angegeben [1, 17]. In der vorliegenden Arbeit war lediglich bei 0,4% in Arm A eine Grad 3 Nephrotoxizität aufgetreten. Eine Grad 3 und 4 Hämatotoxizität wurde bei 5% [78] bis 64% [17] beobachtet. Hierbei handelte es sich überwiegend um Leukozytopenien. In der CCF-Studie war die Myelotoxizität noch stärker ausgeprägter [14]. 90% der Patienten hatten eine Neutropenie < 1.000/µl, 40% mußten wegen febriler Neutropenie stationär behandelt werden. Ein Drittel der Patienten in der aktuellen Studie hatte unter der Chemotherapie eine WHO-Grad 3-4 Toxizität als schwerste Nebenwirkung. Am häufigsten waren Störungen der Hämatopoese gefolgt von Übelkeit und Erbrechen. 5% in Arm A und 3% in Arm B hatten eine Grad 3-4 Anämie, 8% in Arm A und 7% in Arm B eine Grad 3-4 Thrombozytopenie. Bei je 23% in beiden Armen trat eine

Grad 3-4 Leukozytopenie auf. Bei jeweils 3% wurden infektiöse Komplikationen Grad 3-4 diagnostiziert. Zwischen den Behandlungsarmen bestand kein Unterschied.

Die bestimmende Toxizität der Strahlentherapie war die Pneumonitis, der Radio-Chemotherapie die Ösophagitis (Tabelle 4-6). Pneumonitiden traten überwiegend in leichterer Ausprägung auf. In Arm A waren signifikant mehr Ösophagitiden des WHO-Grades 3-4 (Arm A 18% vs. Arm B 4%, $p < 0,0001$) zu verzeichnen, wohingegen in Arm B signifikant häufiger Pneumonitiden (Arm A 1% vs. Arm B 6%, $p = 0,004$) auftraten.

Die höchsten Raten an Ösophagitis wurden in Studien mit hyperfraktionierter akzelerierter Radio-Chemotherapie beschrieben (Essen 43% [17], Arm A der aktuellen Untersuchung 18%, MGH 14% [11]). Weder Fraktionierung noch Zielvolumendosis hatten einen Einfluß auf die Häufigkeit der Grad 3/4-Pneumonitis (GLCCG 9% [73], Arm B 6%, LCSG 5% [78]).

Tabelle 4-6 Toxizität der Radiotherapie

Studie	Patienten	Pneumonitis Grad 3-4		Ösophagitis Grad 3-4		Radiotherapie	
	n	n	%	n	%	Gy/d	ZVD (Gy)
RPMC [52]	60	0	0	0	0	2 ^a	40
LCSG [78]	85	4	5	5	6	2	30
NEMC [77]	42	0	0	0	0	1,8	59,4
MGH [11]	42	1	2	6	14	2x1,5 ^a	42
SWOG [1]	126	1	1	14	11	1,8	45
Bedini [7]	77	2	3	0	0	2	50
Essen [17]	94	3	3	40	43	2x1,5	45
GLCCG [73]	54	5	9	4	7	2x1,5	45
Galetta [23]	39	0	0	1	3	1,8	50,4
Friedel [20]	93	0	0	0	0	2	36
Grunenwald [27]	40	0	0	0	0	2x1,5	42
CCF [14]	105	0	0	11	10	2x1,5	30
Ichinose [31]	27	0	0	2	7	2	40
Arm A	265	3	1	40	15	2x1,5	45
Arm B	260	11	4	8	3	1,8	54-68 ^b

^a Splitcourse-Bestrahlung; ^b postoperative Radiotherapie

Perioperative Komplikationen wurden in 10% [7, 17] bis 56% [1] angegeben. Dies spiegelt wieder, daß in einigen Studien lediglich schwerwiegende, in anderen hingegen alle postoperativen Komplikationen aufgeführt wurden. Daher ist es sinnvoll, spezifische Komplikationen wie Bronchusstumpfinsuffizienzen oder Infektionen (Pneumonie, Empyem) zu vergleichen.

Tabelle 4-7 Postoperative Komplikationen

Studie	OP n	Bronchus- stumpf- insuffizienz		thorakale Infektion		Radio- therapie		Stumpfprotektion
		n	%	n	%	Gy/d	Gy	
RPMC [52]	23	4	17		0	2 ^a	40	k.A.
LCSG [78]	54	3	6	3	6	2	30	k.A.
NEMC [77]	33		0	1	3	1,8	59,4	Perikardfett
MGH [11]	39	0	0	0	0	2x1,5 ^a	42	Pleura o. Interkostalmuskel
SWOG [1]	101	1-3	3	6	6	1,8	45	k.A.
Bedini [7]	40	3	8	1	3	2	50	Perikardlappen bei Pneumonektomie rechts
Essen [17]	62	3	5	6	10	2x1,5	45	ab dem 2. Studienjahr: Interkostalmuskel bei Pneumonektomie rechts
GLCCG [73]	41	4	10	3	7	2x1,5	45	nach 4xBSI: Interkostalmuskel bei Pneumonektomie rechts
Galetta [23]	22	1	5		0	1,8	50,4	Interkostalmuskellappen
Friedel [20]	60	1	2	1	2	2	36	k.A.
Grunenwald [27]	29	0	0		0	2x1,5	42	Omentoplastie
CCF [14]	98	3	3	5	5	2x1,5	30	k.A.
Ichinose [31]	25	1	4	1	4	2	40	keine
Arm A	143	7	5	15	10	2x1,5	45	
Arm B	154	3	2	10	6	1,8	54-68 ^b	

^a Splitcourse-Bestrahlung; ^b postoperative Radiotherapie

Die Rate an Bronchusstumpfinsuffizienz in der aktuellen Arbeit (Arm A 5%, Arm B 2%) lag in derselben Größenordnung wie in den meisten der zitierten Arbeiten (0% bis 6%). Die höchsten Raten an Bronchusstumpfinsuffizienz wurden in der Studie des RPMC [52] mit 17% berichtet,

gefolgt von der Studie der GLCCG [73] mit 10% und der Arbeitsgruppe des Istituto Nazionale Tumori [7] mit 8%. In der erstgenannten Arbeit wurden 2 Gy/d bis 40 Gy eingestrahlt, Angaben über eine Anastomosen- oder Stumpfprotektion waren der Publikation nicht zu entnehmen. Die GLCCG verwendete eine hyperfraktionierte akzelerierte Strahlentherapie (2x1,5 Gy/d bis 45 Gy). Nachdem bei 4 Patienten eine Bronchusstumpfsuffizienz aufgetreten war, wurde bei rechtsseitiger Pneumonektomie der Bronchusstumpf mit einem Interkostalmuskellappen gedeckt, womit das Auftreten weiterer Stumpfsuffizienzen verhindert werden konnte. Bedini et al. bestrahlten mit 50 Gy in konventioneller Fraktionierung (2 Gy/d) und verwendeten einen Perikardlappen zur Stumpfprotektion nach rechtsseitiger Pneumonektomie. Ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer postoperativen Bronchusstumpfsuffizienz und der Zielvolumendosis oder Fraktionierung der Strahlentherapie ließ sich nicht nachweisen. Postoperative thorakale Infektionen (Empyem, Pneumonie) wurden häufiger nach hyperfraktionierter akzelerierter Strahlentherapie beobachtet (Essen 10% [17], Arm A 10%, GLCCG 7% [73]).

Insgesamt traten in Arm A der aktuellen Untersuchung etwas häufiger schwerwiegende Komplikationen infolge der Radio-Chemotherapie gegenüber der alleinigen Radiotherapie in Arm B auf. Die Zahlen lagen im Bereich der bisher publizierten nach neoadjuvanter sequentieller oder simultaner Radio-Chemotherapie. Insbesondere für eine multizentrische Studie war erfreulich, daß die perioperativen Komplikationsraten nicht höher lagen als an spezialisierten Zentren.

4.2.4.1. Therapie-assoziierte Mortalität

Die therapie-assoziierte Mortalität in den meisten Studien lag zwischen 4% und 10% (Tabelle 4-8). In der vorgelegten Untersuchung betrug sie in Arm A 6,4% und in Arm B 5,4% und lag damit im unteren Bereich der referierten Arbeiten. Die Mortalität infolge der Chemotherapie betrug in beiden Armen 1%. Infolge der präoperativen Radio-Chemotherapie starben in Arm A 1,4%, infolge der postoperativen Radiatio in Arm B 2,1%. Die perioperative Mortalität war in Arm A 8,4% und in Arm B 4,6%. Sie war in Arm A gekennzeichnet durch die höhere Zahl an Bronchusstumpfsuffizienzen (n=5 vs. n=1). Die Ursache für die in den meisten Studien höhere perioperative Mortalität im Vergleich zur Induktions- und/oder adjuvanten Behandlung ist in der neoadjuvanten Strahlentherapie zu sehen. Dadurch könnte es zu einer schwierigeren Präparation des Operationssitus sowie zu gestörten Wundheilungsverhältnissen kommen. Dies drückt sich insbesondere in der erhöhten Rate an Bronchusstumpfsuffizienzen aus. Ein Zusammenhang der therapie-assoziierten Letalität mit der Zielvolumendosis der Strahlentherapie ist nicht festzustellen. Bei den Studien mit konventionell fraktionierter Radiotherapie lag die therapie-assoziierte Letalität bei 6% oder darunter mit Ausnahme der SWOG-Studie (10%) [1] und der Arbeit von Bedini et al. (9%) [7]. Keine Studie mit hyperfraktionierter Radiotherapie hatte eine Letalität von weniger als 6%.

Tabelle 4-8: Therapie-assoziierte Letalität

Studie	Patienten	therapie-assoziierte Letalität		Radiotherapie	
	n	n	%	ZVD (Gy)	Gy/d
RPMC [52]	60	3	5	40	2 (split)
LCSG [78]	85	4	5	30	2
NEMC [77]	42	0	0	59,4	1,8
MGH [11]	42	3	7	42	2 x 1,5 (split)
SWOG [1]	126	13	10	45	1,8
Bedini [7]	77	7	9	50	2
Essen [17]	94	6	6	45	2 x 1,5
GLCCG [73]	54	5	9	45	2 x 1,5
Galetta [23]	39	0	0	50,4	1,8
Friedel [20]	93	6	6	36	2
Grunenwald [27]	40	3	8	42	2 x 1,5
CCF [14]	105	9	9	30	2 x 1,5
Ichinose [31]	27	1	4	40	2
Arm A	265	17	6	45	2 x 1,5
Arm B	260	14	5	54-68 ^a	1,8

ZVD: Zielvolumendosis der präoperativen Strahlentherapie; split: split-course Bestrahlung;
^a postoperative Bestrahlung (R0-Resektion: 54 Gy, R1/2-Resektion oder Inoperabilität: 68 Gy)

4.2.5. Überlebenszeiten

Bei der Analyse der Überlebenszeiten sind sowohl die mediane Überlebenszeit als auch die 3- bzw. 5-Jahres-Überlebensrate zu betrachten, da aggressive Therapien mit initial höherer therapie-assoziiertes Mortalität bessere Langzeit-Überlebensraten bieten können.

In der NEMC-Studie bestand kein Unterschied zwischen den Stadien IIIA und IIIB [77]. Die 5-Jahres-Überlebensrate für alle Patienten (n=42) lag bei 36,5%. Operierte Patienten (n=33; 79%) hatten ein medianes Überleben von 41 Monaten und ein 5-Jahres-Überleben von 42,8%

gegenüber 26 Monaten bzw. 13,0% für nicht operierte (n=9; 21%). Ein pathologisch vollständiges Ansprechen (n=9; 21%) verbesserte die 5-Jahres-Überlebensrate auf 57,1%.

Grunenwald et al. erzielten bei 40 Patienten im Stadium IIIB 5-Jahres-Überlebensraten von 19% [27]. Für das Tumorstadium T4Nx lag die 5-Jahres-Überlebensrate bei 23%, für TxN3 bei 17%. Bei operierten Patienten, die nach bimodaler Induktion noch vitale Tumorzellen hatten, betrug sie 28%. Bei nodalem Downstaging zu N0/1 und kompletter Resektion (n=15; 38%) wurde ein 5-Jahres-Überleben von 42%, bei persistierender N2/3-Situation trotz kompletter Resektion (n=8; 20%) von nur noch 12% verzeichnet. Wurde keine Operation durchgeführt (n=17; 43%), überlebte kein Patient 5 Jahre.

In der von Friedel et al. veröffentlichten Studie betrug die 5-Jahres-Überlebensrate für alle 93 Patienten 24% (Stadium IIIA 22%, Stadium IIIB 24%), für die operierten Patienten (n=60; 65%) 39% [20]. Deren medianes Überleben lag bei 25 Monaten. Patienten mit einem postoperativen N0-Status, also einer vollständigen Clearance der mediastinalen Lymphknoten (n=19; 20%), hatten ein 5-Jahres-Überleben von 75%.

In der LCSG-Studie betrug das mediane Überleben 13 Monate [78], ebenso in der RPMC-Studie [52]. In der letztgenannten Arbeit lag die 3-Jahres-Überlebensrate bei 30%, für die 23 operierten Patienten (38%, alle R0-reseziert) bei 69%. Von den inoperablen Patienten (n=32; 53%), die mit 6 Zyklen Radio-Chemotherapie behandelt worden waren, lebten nach 3 Jahren noch 18%.

Choi et al. beschrieben in der MGH-Studie an 42 Patienten nach bimodaler Induktion mit simultaner Radio-Chemotherapie Überlebensraten von 37% nach 5 Jahren [11]. Ein Downstaging von Stadium IIIA (N2) zu Stadium 0 oder I (n=14; 33%) war mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 79% assoziiert, zu Stadium II (n=14; 33%) mit 42%. War keine Tumorregression erreicht worden (n=10; 24%), lag das 5-Jahres-Überleben bei 18%.

Die mediane Überlebenszeit betrug für die Patienten in der SWOG 8805-Studie im Stadium IIIA 13 Monate, im Stadium IIIB 17 Monate, das 3-Jahres-Überleben im Stadium IIIA 27%, im Stadium IIIB 24% [1]. Nach R0-Resektion (n=87; 69%) wurde das mediane Überleben mit 19 Monaten angegeben, bei pathologisch kompletter Remission (n=19; 15%) mit 25 Monaten. Bei mediastinaler Lymphknoten-Clearance (n=39; 31%) wurden 30 Monate (3-Jahres-Überleben 41%), bei persistierendem Tumornachweis in mediastinalen Lymphknoten (n=35; 28%) hingegen nur 9 Monate (3-Jahres-Überlebensrate 11%) erreicht.

In der CCF-Studie lag das mediane Überleben für alle eingeschlossenen Patienten (n=105) bei 27 Monaten (5-Jahres-Überleben 30%) [14]. Für die 98 operierten Patienten (93%) betrug die 5-Jahres-Überlebensrate 26%, für die 81 (77%) Patienten, die die multimodale Therapie vollständig durchlaufen hatten, 39%.

Patienten in der INT-Studie lebten im Median 15 Monate (5-Jahres-Überleben 17%) [7]. Die

operierten Patienten (n=40; 52%) hatten eine Verbesserung des medianen Überlebens auf 21 Monate, der 5-Jahres-Überlebensrate auf 28%. Eine R0-Resektion mit pathologisch kompletter Remission (n=18; 23%) steigerte das mediane Überleben auf 38 Monate (5-Jahres-Überleben 33%). Nach R0-Resektion mit mikroskopischen Tumorresten (n=15; 19%) lag die mediane Überlebenszeit bei 17 Monaten (5-Jahres-Überleben 27%).

Galetta et al. berichteten über ein medianes Überleben aller 39 eingeschlossenen Patienten von 18 Monaten, die 5-Jahres-Überlebensrate betrug 23% [23]. Bei den 21 (54%) R0-operierten Patienten war das mediane Überleben 31 Monate, die 5-Jahres-Überleben 38%, bei den 18 (46%) Patienten, die nicht R0-reseziert oder operiert werden konnten, 12 Monate bzw. 5,6%.

In der Essener Studie betrug das mediane Überleben für Patienten im Stadium IIIA 20, im Stadium IIIB 18 Monate [17]. Die 4-Jahres-Überlebensrate lag bei 31% bzw. 26%. Nach R0-Resektion (n=50; 52%) lag das mittlere Überleben bei 42 Monaten, die 4-Jahres-Überlebensrate bei 46%. Patienten, bei denen keine R0-Resektion möglich war (n=44; 47%), hatten ein medianes Überleben von 13 Monaten und ein 4-Jahres-Überleben von 12%. Bei den R0-resezierten Patienten bestand kein Unterschied zwischen denen mit pathologisch kompletter Remission (n=24; 26%) und denen mit noch vitalen Tumoranteilen (n=26; 28%) bei Resektion (4-Jahres-Überleben 44% und 46%). Patienten mit Clearance der mediastinalen Lymphknoten (n=51; 54%) hatten ein besseres Überleben als solche mit persistierenden N2-/N3-Lymphknoten (n=12; 13%; mediane Überlebenszeit 30 vs. 17,5 Monate, 4-Jahres-Überlebensrate 38% vs. 15%).

Das mediane Überleben für alle Patienten in der GLCCG-Studie war 20 Monate (Stadium IIIA 25, IIIB 17 Monate), 3-Jahres-Überleben 30% (Stadium IIIA 35%, IIIB 26%) [73]. Operierte Patienten mit einer Tumorregression > 90% (n=20; 37%) lebten im Median 36 Monate, nach 3 Jahren lebten noch 48%. Bei Tumorregression < 90% (n=13; 24%) waren die Ergebnisse wesentlich schlechter (medianes Überleben 14 Monate, 3-Jahres-Überleben 9%). Patienten mit R0-Resektion und Tumorregression > 90% (n=11; 20%) hatten ein 3-Jahres-Überleben von 56% (mediane Überlebenszeit > 60 Monate), gegenüber 11% bei R0-Resektion und Tumorregression < 90% (n=23; 43%; mediane Überlebenszeit 23 Monate).

In der kleinsten der referierten Studien beobachtete die japanische Arbeitsgruppe eine 3-Jahres-Überlebensrate von 56% für alle 27 Patienten, für die 22 (81%; davon R0 n=21) resezierten Patienten von 67% [31].

In der eigenen Untersuchung lagen die mediane Überlebenszeiten für alle eingeschlossenen Patienten in Arm A (n=265) bei 15,5, in Arm B (n=260) bei 17,2 Monaten, die 5-Jahres-Überlebensraten in Arm A bei 21,2%, in Arm B 15,7%. Auch für die Tumorstadien IIIA und IIIB war das mediane Überleben in Arm A etwas kürzer (19,2 und 14,2 Monate vs. 19,7 und 16,4 Monate), die 5-Jahres-Überlebensrate etwas höher (24,2% und 19,8% vs. 14,9% und 16,3%) als in Arm B. Weder im Stadium IIIA noch im Stadium IIIB bestand zwischen den Behandlungs-

armen ein signifikanter Unterschied in Bezug auf medianes oder Langzeit-Überleben. Auch zwischen den Tumorstadien waren die Überlebensraten nicht signifikant unterschiedlich.

Patienten, die nicht operiert werden konnten (Arm A n=122, 46%; Arm B n=106, 41%), hatten in beiden Armen eine vergleichbar schlechte Prognose mit einem medianen Überleben von 9,4 (Arm A) bzw. 10,6 Monaten (Arm B) und 5-Jahres-Überlebensraten von 3,6% (Arm A) bzw. 0% (Arm B). War eine Operation möglich gewesen (Arm A n= 143, 54%; Arm B n= 154, 59%), so betrug das mediane Überleben 25,1 bzw. 27,5 Monate bei einer 5-Jahres-Überlebensrate von 36,3% bzw. 26,9%. Im Falle einer R0-Resektion (Arm A n=120, 45%; Arm B n=119, 46%) lagen das mediane Überleben bei 33,9 bzw. 35,0 Monaten und die 5-Jahres-Überlebensraten bei 39,8% bzw. 31,2%. Für die drei Subgruppen (keine Operation, Operation, R0-Resektion) bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Sowohl im Stadium IIIA als auch im Stadium IIIB gelang bei einem vergleichbaren Anteil der Patienten in beiden Behandlungsarmen (IIIA: Arm A 55%, Arm B 59%; IIIB Arm A 41%, Arm B 38%) eine R0-Resektion. Auch die medianen Überlebenszeiten (IIIA: Arm A 39,1, Arm B 34,4 Monate; IIIB: Arm A 32,4, Arm B 41,8 Monate) und die 5-Jahres-Überlebensraten (IIIA: Arm A 37,8%, Arm B 26,7%; IIIB: Arm A 41,1%, Arm B 35,5%) waren nicht signifikant unterschiedlich.

Patienten mit günstiger (n=76) lebten signifikant länger als Patienten mit ungünstiger (n=140) Tumorregression (mediane Überlebenszeit 50,0 vs. 22,8 Monate, 5-Jahres-Überlebensrate 44,2% vs. 26,1%). In Arm A erreichten 59 Patienten eine günstige Tumorregression und lebten im Median 40,9 Monate gegenüber 20,6 Monaten bei den 49 Patienten mit ungünstiger Tumorregression (5-Jahres-Überlebensrate 43,6% vs. 28,8%). In Arm B war bei lediglich 17 Patienten eine günstige, bei 91 hingegen eine ungünstige Tumorregression zu verzeichnen. Die Patienten mit günstiger Tumorregression hatten ein medianes Überleben von 52,0 Monaten (5-Jahres-Überlebensrate 43,4%) gegenüber 26,8 Monaten bzw. 24,8% bei ungünstiger Tumorregression.

In beiden Therapiearmen zeigte sich ein deutlicher Einfluß der Tumorregression auf die Prognose, der für die Gesamtgruppe sowie die Patienten in Arm B statistisch signifikant war. Obwohl in Arm A ein größerer Anteil der Patienten eine günstige Tumorregression aufwies, war das Überleben aller Patienten in Arm A nicht signifikant besser als der in Arm B. Demnach wäre die Bedeutung der Tumorregression für die Prognose in beiden Therapiearmen unterschiedlich. Dies ist plausibel, da das Ausmaß der Tumorregression in Arm B auf der Wirkung der Chemotherapie beruht, in Arm A auf dem zusätzlichen Effekt der Strahlentherapie. Gestützt wird diese Hypothese durch die vergleichbaren Überlebensdaten für Patienten mit ungünstiger Tumorregression in beiden Armen (mediane Überlebenszeit Arm A 20,6, Arm B 26,8 Monate; 5-Jahres-Überlebensrate Arm A 28,8%, Arm B 24,8%) sowie die besseren medianen Überlebenszeiten bei günstiger Tumorregression in Arm B gegenüber Arm A (52,0 vs. 40,9 Monate). Bei der 3-Jahres-Überlebensrate bestand ein deutlicher Vorteil für die Patienten in Arm B (74,3%) gegenüber Arm A (50,7%). Bei den 5-Jahres-Überlebensraten war aufgrund der geringen

Fallzahl in Arm B kein Unterschied mehr nachweisbar (Arm A 43,6% vs. Arm B 43,4%).

Die mediane Überlebenszeit lag in den beschriebenen Studien für alle eingeschlossenen Patienten zwischen 13 und 27 Monaten (Arm A 15,5, Arm B 17,2 Monate) bei 3- und 5-Jahres-Überlebensraten von 24-56% (Arm A 27,0%, Arm B 25,0%) bzw. 17-37% (Arm A 21,2%, Arm B 15,7%). Zwischen den Tumorstadien IIIA und IIIB bestand kein signifikanter Unterschied. Zudem hatten allen Studien Patienten, die operiert werden konnten und insbesondere die, bei denen eine R0-Resektion gelungen war, eine deutlich längere mediane Überlebenszeit (nach Operation bis 41 Monate [77], Arm A 25,1, Arm B 27,5 Monate; nach R0-Resektion bis 42 Monate [17], Arm A 33,9, Arm B 35,0 Monate) und auch bessere 3- (bis 69% [52], Arm A 48,5%, Arm B 48,2%) bzw. 5-Jahres-Überlebensraten (bis 43% [77], Arm A 39,8%, Arm B 31,2%). Auch hatten Patienten, die auf die Induktionstherapie mit einer vollständigen oder nahezu vollständigen Tumorregression angesprochen hatten, ein signifikant besseres medianes Überleben (Median bis > 60 [73], Arm A 40,9, Arm B 52,0 Monate; 5-Jahres-Überleben bis 75% [20], Arm A 43,6%, Arm B 43,4%), als Patienten mit ungünstiger Tumorregression. Lediglich die Arbeitsgruppe von Eberhardt et al. konnte keinen Unterschied im 4-Jahres-Überleben zwischen R0-resezierten Patienten mit vollständiger und unvollständiger Tumorregression nachweisen [17]. Allerdings waren von den 24 Patienten mit vollständiger Tumorregression vier postoperativ gestorben, von den 26 Patienten mit vitalen Tumorzellen jedoch nur ein Patient.

Somit konnten die Ergebnisse der kleineren Phase II-Studien an einer großen Patientenzahl bestätigt werden. Es zeigte sich, daß die Prognose von Patienten mit lokal fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom nicht von Stadium IIIA oder IIIB, wohl aber von der Möglichkeit einer radikalen Operation abhängt. Kritisch zu diskutieren bleibt, daß durch die simultane hyperfraktioniert akzelerierte Radio-Chemotherapie zusätzlich zur Induktions-Chemotherapie die Überlebenszahlen nicht verbessert werden konnten, obwohl die Rate an günstiger Tumorregression signifikant höher lag. Die Tumorregression in Arm B reflektiert den Effekt der Chemotherapie. Es ist anzunehmen, daß der systemische Effekt auch auf etwa vorhandene Mikrometastasen wirkt. In Arm A ist die Tumorregression auf den zusätzlichen lokalen Effekt der Strahlentherapie zu beziehen. Hiervon ist keine systemische Wirkung auf eventuell bereits vorhandene Mikrometastasen zu erwarten. Insofern ist eine günstige Tumorregression in beiden Behandlungskonzepten unterschiedlich zu bewerten. Die systemische Komponente war in beiden Armen vergleichbar, nämlich die initiale Chemotherapie. Der Unterschied zwischen den Therapiestrategien bestand im wesentlichen in der unterschiedlichen Reihenfolge der Lokaltherapie, in Arm A Radiatio gefolgt von Operation, in Arm B Operation gefolgt von Bestrahlung.

Immer wieder wurde diskutiert, daß eine pathologisch vollständige Remission ein Marker für die Effektivität einer Induktionstherapie sein könnte [1, 74]. In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, daß sich aus der verbesserten Tumorregression nicht ohne weiteres ein Überlebensvorteil ableiten läßt. Eine Tumorregression nach systemischer Therapie ist anders zu bewerten als nach Lokaltherapie [50]. Neben therapie-induzierter Tumorregression sollten

also insbesondere die Langzeit-Überlebensraten zur Beurteilung der Effektivität einer Therapie herangezogen werden [16]. Es zeigte sich bei der Analyse des Progressionsmusters nach Abschluß der Therapie eine hohe Rate an Fernmetastasen im Vergleich zu lokoregionärer Tumorprogression bzw. Lokalrezidiv. Daher ist ein weiterer prognostischer Gewinn in erster Linie von systemischen Therapieoptionen zu erwarten.

So könnte eine adjuvante Chemotherapie in Abhängigkeit von der auf die neoadjuvante Therapie erreichten Tumorregression geprüft werden. Bei vollständiger Tumorregression könnte die im neoadjuvanten Ansatz eingesetzte Therapie fortgesetzt werden, bei ungünstiger Tumorregression auf eine nicht kreuzresistente Kombination gewechselt werden. Rationale hierfür sind u.a. die Ergebnisse einer Phase II-Studie der SWOG bei 83 Patienten im Stadium IIIB [24]. Durch eine simultane Radio-Chemotherapie mit Cisplatin/Etoposid gefolgt von drei Zyklen Docetaxel wurden im Vergleich zu einer Vorläuferstudie mit derselben Induktionstherapie gefolgt von Cisplatin/Etoposid ein längeres medianes Überleben (27 vs. 15 Monate) und bessere 3-Jahres-Überlebensraten (40% vs. 17%) erreicht. Diese vielversprechenden Daten bedürfen der Überprüfung in randomisierten Studien.

Neben einer adjuvanten Chemotherapie ist insbesondere der Einsatz molekularer Therapie-strategien zu prüfen, da es sich hierbei um von der Chemotherapie unabhängige Wirkprinzipien handelt. Durch Inhibition der EGF-Rezeptor-Tyrosinkinase mit Gefitinib wurden bei chemo-therapeutisch vorbehandelten Patienten Ansprechraten von 10% [35] bis 19% [21] erzielt. Allerdings hatte der Einsatz dieser Substanz simultan zu einer cisplatin-basierten Chemotherapie keine Verbesserung des Überlebens oder der Ansprechraten erbracht [25, 29]. In derzeit laufenden Studien werden EGF-Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitoren im Stadium III simultan zu einer Radio-Chemotherapie und als Erhaltungstherapie geprüft [75]. Als Nachfolge-projekt der aktuellen Untersuchung wurde eine randomisierte Phase II-Studie aktiviert, in der Patienten nach Chemotherapie mit Cisplatin/Docetaxel und Operation mit anschließender Radiotherapie zu einer Konsolidierung mit Gefitinib versus Plazebo randomisiert werden [72].

4.3. Zeitlicher Ablauf

Ein Problem der multimodalen Therapie insbesondere in multizentrischen Studien stellt der stringente Ablauf mit rascher Abfolge der einzelnen Therapieschritte dar, wobei die Phasen der Re-Evaluation z.B. zur Operabilitätsbeurteilung möglichst kurz gehalten werden müssen.

In der vorliegenden Studie wurde eine breite Streuung von bis zu 41 Tagen zwischen der 25%- und der 75%-Quartile der Patienten für den Beginn der einzelnen Therapieschritte beobachtet. Verzögerungen ergaben sich insbesondere bei Patienten, bei denen wegen Inoperabilität die Strahlentherapie fortgesetzt (Arm A) bzw. die definitive Bestrahlung eingeleitet werden sollte (Arm B). Da die Chemotherapie lediglich einen bestimmten Anteil an Tumorzellen abtötet (Konzept des „fractional cell kill“ [28]) und in der Phase zwischen den Therapie-Applikationen,

die wegen der Normalgewebstoxizität und der Erholungszeit der Normalgewebe eingehalten werden müssen, ein erneutes Tumorwachstum einsetzt, sollte die Therapie in ausreichend hoher Dosis in möglichst kurzen Abständen gegeben werden. Aus tumorbiologischer Sicht ist die hier festgestellte mediane Verzögerung von 20 Tagen vor Fortsetzung der hyperfraktionierten Bestrahlung in Arm A als ungünstig anzusehen, da bei Unterbrechung oder Verzögerung mit verminderter Effektivität der Radiatio durch Repopulation des Tumors gerechnet werden muß. In einer Auswertung von drei Studien der RTOG fiel die 2-Jahres-Überlebensrate von 24% auf 13%, wenn die Therapie um mehr als 5 Tage verzögert wurde [12, 19].

Zusammenfassend zeigt sich, daß in dieser multizentrischen Studie die Zeitintervalle für die einzelnen Therapieschritte nicht eingehalten werden konnten. Ursächlich ist der komplexe Ablauf einer multimodalen Therapie, der ein eng abgestimmtes Zusammenwirken der beteiligten Disziplinen Pneumologie, Onkologie, Strahlentherapie, Thoraxchirurgie sowie Radiologie verlangt. Im Interesse der betroffenen Patienten müssen die internen und interdisziplinären Abläufe der Abteilungen und Krankenhäuser optimiert werden, um eine Therapie anbieten zu können, die die Möglichkeiten eines multimodalen Ansatzes auch ausschöpft. Dies kann nicht bedeuten, solche Therapien zukünftig nur noch in Häusern durchzuführen, die alle beteiligten Disziplinen unter einem Dach vereinen. Entscheidend ist vielmehr das entschlossene Bemühen aller Beteiligten um definierte Behandlungsabläufe solch komplexer Therapien.

4.4. Fazit

Die Prognose von Patienten mit lokal fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (Stadium IIIA und IIIB) ist seit Jahren nahezu unverändert ungünstig. Dies ist auf eine hohe Rate sowohl an Lokalrezidiven, selbst bei operierten Patienten, als auch an Fernmetastasen zurückzuführen.

Verschiedene Arbeiten bei inoperablen Patienten haben gezeigt, daß eine sequentielle Radio-Chemotherapie das Risiko der Fernmetastasierung senken kann, während eine simultane Radio-Chemotherapie die lokale Tumorkontrolle verbessert. Für operable Patienten mit lokal fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom wurden die besten Ergebnisse in Phase II-Studien mit neoadjuvanter simultaner Radio-Chemotherapie erzielt. Allerdings war in diesen Studien die therapie-assoziierte Letalität mit 6-10% hoch. Möglicherweise war diese erhöhte Letalität auf die Radiotherapie-Komponente zurückzuführen. Um den Stellenwert der präoperativen Radio-Chemotherapie in der Behandlung des lokal fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms zu definieren, wurde in der vorliegenden Arbeit eine Therapiestrategie mit initialer systemischer Therapie (Induktions-Chemotherapie) gefolgt von einer simultanen hyperfraktionierten akzelerierten Radio-Chemotherapie und anschließender Operation (Arm A) prospektiv randomisiert verglichen mit neoadjuvanter Chemotherapie gefolgt von Operation und adjuvanter Bestrahlung in konventioneller Fraktionierung (Arm B).

Für die Bewertung der Ergebnisse verschiedener Studien erwies sich eine exakte Stadieneinteilung, insbesondere in Bezug auf die mediastinalen Lymphknoten, als bedeutsam. Daher war in der vorliegenden Arbeit ein invasives Staging mittels Mediastinoskopie obligat.

In dieser Studie mit einer großen Zahl an Patienten im Stadium IIIB ergab die zusätzliche präoperative simultane hyperfraktionierte Radio-Chemotherapie vergleichbare Raten an objektivem Ansprechen, Operabilität, kompletter Resektion, progressionsfreiem Überleben und Gesamtüberleben, trotz deutlich höherer Rate an Patienten mit günstiger Tumorregression > 90%. Sie trug jedoch signifikant zum Auftreten relevanter Ösophagitiden und Hämatoxizität bei, wohingegen die Rate an Pneumonitiden bei der postoperativen Bestrahlung höher lag.

Die Tumorregression in Arm B reflektiert den Effekt der Chemotherapie. Es ist anzunehmen, daß dieser systemische Effekt auch auf etwa vorhandene Mikrometastasen wirkt. In Arm A ist die bessere Tumorregression auf den zusätzlichen lokalen Effekt der Strahlentherapie zu beziehen. Hiervon ist keine systemische Wirkung auf bereits vorhandene Mikrometastasen zu erwarten. Daher ist die Tumorregression in beiden Behandlungskonzepten unterschiedlich zu bewerten. Die systemische Therapiekomponente ist in beiden Therapiearmen vergleichbar, nämlich die initiale Chemotherapie. Der Unterschied zwischen den Therapiestrategien besteht im wesentlichen in der unterschiedlichen Reihenfolge der Lokalthherapie, in Arm A Radiatio gefolgt von Operation, in Arm B Operation gefolgt von Bestrahlung.

Eine weitere Folgerung aus den Ergebnissen der vorliegenden Studie ist, daß die Effektivität einer Induktionstherapie nicht alleine an der Rate pathologisch vollständiger Remissionen beurteilt werden kann. Es wurde gezeigt, daß sich aus der verbesserten Tumorregression nach Radio-Chemotherapie kein Überlebensvorteil ableiten läßt. Mögliche Gründe für die fehlende Prognoseverbesserung durch den neoadjuvanten Radio-Chemotherapie-Block sind eine aus heutiger Sicht suboptimale Chemotherapie-Komponente und Verzögerungen im zeitlichen Ablauf. Aus tumorbiologischer Sicht ist aufgrund einer Repopulation des Tumors mit klonogenen Zellen eine Verschlechterung der Therapie-Effektivität zu erwarten.

Stärken der aktuellen Untersuchung sind der Ansatz als prospektive randomisierte Studie mit einer großen Patientenzahl in beiden Therapiearmen, die lange mediane Nachbeobachtung und das intensive Follow-up, wodurch alle Patienten bezüglich der primären und sekundären Endpunkte ereignisfreies Überleben und Gesamt-Überleben ausgewertet werden konnten.

Um eine Verbesserung der Prognose im lokal fortgeschrittenen Stadium III des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms realisieren zu können, ist eine Optimierung des zeitlichen Ablaufs der Therapie unabdingbar, insbesondere müssen Unterbrechungen der Behandlung vermieden werden. Weiterhin ist die Reduktion der Rezidivrate durch effektive Behandlung von Mikrometastasen von großer Bedeutung.

5. Zusammenfassung

Für die Langzeitprognose des lokal fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom ist ein Lokalrezidiv ebenso von Bedeutung wie Fernmetastasen. Verschiedene Arbeiten haben gezeigt, daß eine sequentielle Radio-Chemotherapie das Risiko der Fernmetastasierung senkt, während die simultane Radio-Chemotherapie die lokale Tumorkontrolle verbessert.

Mit der vorliegenden Arbeit liegt die erste große multizentrische Phase III-Studie vor, in der prospektiv randomisiert der Stellenwert der präoperativen Radio-Chemotherapie zusätzlich zur Induktions-Chemotherapie (Arm A) gegen eine neoadjuvante Chemotherapie mit adjuvanter Bestrahlung (Arm B) bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (Stadium IIIA/IIIB) geprüft wurde. Nach einem medianen Follow-up von 59 Monaten wurden alle eingeschlossenen Patienten in einer Intent-to-treat Analyse bezüglich der prospektiv definierten Endpunkte ereignisfreies Überleben und Gesamt-Überleben ausgewertet. Demographische Charakteristika, Allgemeinzustand und Tumorphistologie waren zwischen den Armen gleich verteilt. Für eine zuverlässige Stadieneinteilung war ein invasives Staging des Mediastinums obligat und wurde bei 94% bzw. 96% der Patienten in den beiden Therapiearmen mittels Mediastinoskopie durchgeführt. Ca. 1/3 der Patienten wiesen ein Stadium IIIA, 2/3 ein Stadium IIIB auf. Die geplante Dosis der Induktions-Chemotherapie konnte bei mehr als 87% der Patienten appliziert werden. Auch die simultane hyperfraktionierte akzelerierte Radio-Chemotherapie in Arm A wurde bei über 80% (Chemotherapie) bzw. über 95% (Radiotherapie) in der vorgesehenen Dosis verabreicht. In Arm B entsprach die mediane eingestrahlte Dosis der Zieldosis.

Nach der Induktions-Chemotherapie wurde ein Ansprechen bei jeweils 46% der Patienten in beiden Armen gesehen, ca. 1/3 hatten eine stabile Erkrankung und 15-17% waren progredient, wobei lokoregionäre Progression und Fernmetastasen etwa gleich häufig waren. Nach der Radio-Chemotherapie waren in Arm A ca. 50% der Patienten in Remission, 1/5 stabil und 1/4 progredient, wobei die Fernmetastasen mit 72% deutlich überwogen. Die Resektionsrate war in beiden Armen mit 54% und 59% aller eingeschlossenen Patienten ebenso vergleichbar wie die Rate an R0-Resektionen (45% bzw. 46%). Bei 8% der operierten Patienten mußte der Eingriff als explorative Thorakotomie beendet werden. Auch bei Abschluß der Therapie war der Remissionsstatus zwischen den Armen vergleichbar (Ansprechrate 48% bzw. 51%, stabile Erkrankung 8% bzw. 9%, Progreß 34% bzw. 33%, Tod 10% bzw. 8%). Bei der Analyse des Progressionsmuster war lokaler Tumorprogreß mit 19% bzw. 25% seltener als Fernmetastasen (81% bzw. 75%).

Ein Drittel der Patienten hatte unter der Chemotherapie eine Grad 3-4 Toxizität, überwiegend Hämatotoxizität. An infektsbedingten Komplikationen als Folge der Leukozytopenie starb 1% der Patienten. Die simultane Radio-Chemotherapie in Arm A war gekennzeichnet durch Ösophagitis (19% Grad 3-4) und Hämatotoxizität (10% Grad 3-4), die konventionell fraktionierte

Radiotherapie in Arm B war besser verträglich, hier dominierten Pneumonitis (6% Grad 3-4) und Ösophagitis (4% Grad 3-4). Perioperative Komplikationen traten nach der vorangegangenen Radio-Chemotherapie in Arm A häufiger auf, insbesondere Bronchusstumpfsuffizienzen (5% vs. 2%) und thorakale Infektionen wie Pleuraempyem und Pneumonie (10% vs. 6%). Die therapieassoziierte Mortalität war mit 6,4% (17/265) in Arm A bzw. 5,4% (14/260) in Arm B niedrig. Jeweils 1% der Patienten (Arm A 2/265, Arm B 3/260) starben unter der Chemotherapie an Infektkomplikationen. Infolge der Radio-Chemotherapie starben 3/209 (1,4%) Patienten in Arm A, an den Folgen einer Strahlenpneumonitis nach konventionell fraktionierter Radiotherapie 4/187 (2,1%) Patienten in Arm B. Der Unterschied in der perioperativen Mortalität (Arm A 12/143 bzw. 8,4 vs. Arm B 7/154 bzw. 4,5%) beruhte auf der höheren Rate an Bronchusstumpfsuffizienzen nach simultaner Radio-Chemotherapie.

Die Überlebenszeiten waren in beiden Therapiearmen vergleichbar. Die mediane Überlebenszeit lag für alle eingeschlossenen Patienten in Arm A bei 15,5, in Arm B bei 17,2 Monaten. Die 5-Jahres-Überlebensrate war in Arm A (21,2%) nicht signifikant höher als in Arm B (15,7%). Nach R0-Resektion war die Prognose in beiden Armen wesentlich besser (medianes Überleben 33,9 Monate in Arm A, 35,0 Monate in Arm B, 5-Jahres-Überleben in Arm A 39,8%, in Arm B 31,2%). Eine Tumorregression > 90% führte zu einer weiteren Prognoseverbesserung (medianes Überleben in Arm A 40,9, in Arm B 52,0 Monate, 5-Jahres-Überleben in Arm A 43,6%, in Arm B 43,4%).

Die Studie zeigt, daß im Stadium III des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms die Prognose durch eine neoadjuvante simultane hyperfraktionierte akzelerierte Radio-Chemotherapie zusätzlich zur platin-basierten Induktions-Chemotherapie gefolgt von der Operation im Vergleich mit einer Therapiestrategie aus neoadjuvanter platin-basierter Chemotherapie, Operation und adjuvanter konventionell fraktionierter Bestrahlung nicht signifikant verbessert werden kann.

6. Literaturverzeichnis

- 1 Albain K, Rusch V, Crowley J, Rice T, Turrisi A, Weick J, Lonchyna V, Presant C, McKenna R, Gandara D, Fosmire H, Taylor S, Stelzer K, Beasley K, Livingston R (1995): Concurrent cisplatin/etoposid plus chest radiotherapy followed by surgery for stages IIIA (N2) and IIIB non-small-cell lung cancer: Mature results of Southwest Oncology Group phase II study 8805. *J Clin Oncol* 13: 1880-1892.
- 2 Albain KS, Scott CB, Rush VR, Turrisi AT, Shepherd FA, Smith C, Gandarra DR, Johnson DH, Green MR, Miller RC (2003): Phase III comparison of concurrent chemotherapy plus radiotherapy (CT/RT) and CT/RT followed by surgical resection for stage IIIA(pN2) non-small cell lung cancer (NSCLC): Initial results from intergroup trial 0139 (RTOG 93-09). *Proc Am Soc Clin Oncol* 22: 621 (abstr 2497).
- 3 Andre F, Grunenwald D, Pignon J-P, Dujon A, Pujol JL, Brichon PY, Bouchet L, Quoix E, Westeel V, Le Chevalier T(2000): Survival of patients with resected N2 non-small cell lung cancer: Evidence for a subclassification and implications. *J Clin Oncol* 18: 2981-2989.
- 4 Arriagada R, Le Chevalier T, Quoix E, Ruffie P, de Cremoux H, Douillard JY, Tarayre M, Pignon JP, Laplanche A (1991): ASTRO (American Society for Therapeutic Radiology and Oncology) plenary: Effect of chemotherapy on locally advanced non-small cell lung carcinoma: a randomized study of 353 patients. GETCB (Groupe d'Etude et Traitement des Cancers Bronchiques), FNCLCC (Federation Nationale des Centres de Lutte contre le Cancer) and the CEBI trialists. *Int J Radiat Oncol Biol Physiol* 20: 1183-1190.
- 5 Baumann M, Appold S, Petersen C, Zips D, Herrmann T (2001): Dose and fractionation concepts in the primary radiotherapy of non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 33 (Suppl 1): 35-45.
- 6 Baumann M, Flentje M, Drings P (2000): Entwicklungen in der primären Strahlentherapie und Radio-Chemotherapie beim nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom. *Onkologe* 8: 448-461.
- 7 Bedini AV, Tavecchio L, Gramaglia A, Villa S, Palazzi M (1999): Radiotherapy and concurrent continuous infusion of cisplatin with adjuvant surgery in nonresectable stage III lung carcinoma: short- and long-term results of a phase II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 45: 613-621.
- 8 Blum RH (2004): Adjuvant chemotherapy for lung cancer - A new standard of care. *N Engl J Med* 350: 404-405.
- 9 Bunn PA, Mault J, Kelly K (2000): Adjuvant and neoadjuvant therapy for patients with resected non-small cell lung cancer: still controversial after all those years. *Chest* 117 (Suppl. 1): 110S-118S.

- 10 Cetinkaya E, Turna A, Yildiz P, Dodurgali R, Bedirhan MA, Gürses A, Yilmaz V (2002): Comparison of clinical and surgical-pathological staging of patients with non-small cell lung carcinoma. *Eur J Cardio-Thorac Surg* 22: 1000-1005.
- 11 Choi NC, Carey RW, Daly W, Mathisen D, Wain J, Wright C, Lynch T, Grossbard M, Grillo H (1997): Potential impact on survival of improved tumor downstaging and resection rate by preoperative twice-daily radiation and concurrent chemotherapy in stage IIIA non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 15: 712-722.
- 12 Cox JD, Pajak TF, Asbell S, Russell AH, Pederson J, Byhardt RW, Emami B, Roach M 3rd (1993): Interruptions of high-dose radiation therapy decrease long-term survival of favorable patients with unresectable non-small cell carcinoma of the lung: analysis of 1244 cases from 3 Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 27: 493-498.
- 13 Curran WJ, Scott CB, Langer CJ, Komaki R, Lee JS, Hauser S, Movsas B, Wasserman T, Sause W, Cox JD, for the Radiation Therapy Oncology Group (2003): Long-term benefit is observed in a phase III comparison of sequential vs concurrent chemo-radiation for patients with unresected stage III NSCLC: RTOG 9410. *Proc Am Soc Clin Oncol* 22: 621 (abstr 2499).
- 14 DeCamp MM, Rice TW, Adelstein DJ, Chidel MA, Rybicki LA, Murthy SC, Blackstone EH (2003): Value of accelerated multimodality therapy in stage IIIA and IIIB non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 126: 17-27.
- 15 Depierre A, Milleron B, Moro-Sibilot D, Chevret S, Quoix E, Lebeau B, Braun D, Breton JL, Lemarié E, Gouva S, Paillet N, Bréchet JM, Janicot H, Lebas FX, Terrioux P, Clavier J, Foucher P, Monchâtre M, Coëtmeur D, Level MC, Leclerc P, Blanchon F, Rodier JM, Thiberville L, Villeneuve A, Westeel V, Chastang C (2002): Preoperative chemotherapy followed by surgery compared with primary surgery in resectable stage I (except T1N0), II, and IIIA non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 20: 247-253.
- 16 Eberhardt W, Stuschke M, Stamatis G (2004): Preoperative chemoradiation approaches to locally advanced non-small-cell lung cancer: one man's pride, another man's burden? *Ann Oncol* 15: 365-367.
- 17 Eberhardt W, Wilke H, Stamatis G, Stuschke M, Harstrick A, Menker H, Krause B, Müller MR, Stahl M, Flasshove M, Budach V, Greschuchna D, Konietzko N, Sack H, Seeber S (1998): Preoperative chemotherapy followed by concurrent chemoradiation therapy based on hyperfractionated accelerated radiotherapy and definitive surgery in locally advanced non-small-cell lung cancer: Mature results of a phase II trial. *J Clin Oncol* 16: 622-634.

- 18 Figlin R, Piantadosi S (1994): A phase 3 randomized trial of immediate combination chemotherapy vs. delayed combination chemotherapy in patients with completely resected stage II and III non-small cell carcinoma of the lung. *Chest* 106: 310–312.
- 19 Fowler JF, Chappell R (2000): Non-small cell lung tumors repopulate rapidly during radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 46: 516-517.
- 20 Friedel G, Hruska D, Budach W, Wolf M, Kyriss T, Hürtgen M, Eulenbruch HP, Dierkesmann R, Toomes H (2000): Neoadjuvant chemoradiotherapy of stage III non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 30: 175-185.
- 21 Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, Tamura T, Nakagawa K, Douillard JY, Nishiwaki Y, Vansteenkiste J, Kudoh S, Rischin D, Eek R, Horai T, Noda K, Takata I, Smit E, Averbuch S, Macleod A, Feyereislova A, Dong RP, Baselga J (2003): Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer (The IDEAL 1 Trial). *J Clin Oncol* 21: 2237-2246.
- 22 Furuse K, Fukuoka M, Kawahara M, Nishikawa H, Takada Y, Kudoh S, Katagami N, Ariyoshi Y (1999): Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine, and cisplatin in unresectable stage III non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 17: 2692-2699.
- 23 Galetta D, Cesario A, Margaritora S, Porziella V, Macis G, D'Angelillo RM, Trodella L, Sterzi S, Granone P (2003): Enduring challenge in the treatment of nonsmall cell lung cancer with clinical stage IIIB: results of a trimodality approach. *Ann Thorac Surg* 76: 1802-1809.
- 24 Gaspar L, Gandara D, Chansky K, Albain KS, Lara PN, Crowley J, Livingston RB (2001): Consolidation docetaxel following concurrent chemoradiotherapy in pathologic stage IIIB non-small cell lung cancer (NSCLC) (SWOG 9504): Patterns of failure and updated survival. *Proc Am Soc Clin Oncol* 20: 315a (Abstract 1255).
- 25 Giaccone G, Herbst RS, Manegold C, Scagliotti G, Rosell R, Miller V, Natale RB, Schiller JH, Von Pawel J, Pluzanska A, Gatzemeier U, Grous J, Ochs JS, Averbuch SD, Wolf MK, Rennie P, Fandi A, Johnson DH (2004): Gefitinib in combination with gemcitabine and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial - INTACT 1. *J Clin Oncol* 22: 777-784.
- 26 Greco FA, Burris HA 3rd, Gray JR, Raefsky EL, Dobbs C, Smith S, Rinaldi D, Morrissey LH, Erland JB, Litchy S, Hainsworth JD (2001): Paclitaxel and carboplatin adjuvant therapy alone or with radiotherapy for resected nonsmall cell lung carcinoma: a feasibility study of the Minnie Pearl Cancer Research Network. *Cancer* 92: 2142-2147.
- 27 Grunenwald D, André F, Le Péchoux C, Girard P, Lamer C, Laplanche A, Tarayre M, Arriagada R, Le Chevalier T (2001): Benefit of surgery after chemoradiotherapy in stage IIIB (T4 and/or N3) non-small cell lung cancer. *J. Thorac Cardiovasc Surg* 122: 796-802.

- 28 Hande KR. Chemotherapy. In: Pass HI, Mitchell JB, Johnson DH, Turrisi AT, Minna JD (Hg). Lung cancer: principles and practice. Lippincott, Philadelphia, 2. Aufl. 2000: S270-283.
- 29 Herbst RS, Giaccone G, Schiller JH, Natale RB, Miller V, Manegold C, Scagliotti G, Rosell R, Oliff I, Reeves JA, Wolf MK, Krebs AD, Averbuch SD, Ochs JS, Grous J, Fandi A, Johnson DH (2004): Gefitinib in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial - INTACT 2. *J Clin Oncol* 22: 785-794.
- 30 Hoffmann H, Bülzebruck H, Dienemann H (2002): Chirurgische Therapie des nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC). *Onkologe* 8: 425-433.
- 31 Ichinose Y, Fukuyama Y, Asoh H, Ushijima C, Okamoto T, Ikeda J, Okamoto J, Sakai M (2003): Induction chemoradiotherapy and surgical resection for selected stage IIIB non-small-cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 76: 1810-1815.
- 32 Jassem J (2001): Combined chemotherapy and radiation in locally advanced non-small cell lung cancer. *Lancet Oncol* 2: 335-342.
- 33 Junker K, Thomas M, Schulmann K, Klinker F, Bosse U, Müller K-M (1997): Tumour regression in non-small cell lung cancer following neoadjuvant therapy. Histologic assessment. *J Cancer Res Clin Oncol* 123: 469-477.
- 34 Keller SM, Adak S, Wagner H, Herskovic A, Komaki R, Brooks BJ, Perry MC, Livingston RB, Johnson DH (2000): A randomized trial of postoperative adjuvant therapy in patients with completely resected stage II or IIIa non-small-cell lung cancer. *N Eng J Med* 343: 1217-1222.
- 35 Kris MG, Natale RB, Herbst RS, Lynch TJ Jr, Prager D, Belani CP, Schiller JH, Kelly K, Spiridonidis H, Sandler A, Albain KS, Cella D, Wolf MK, Averbuch SD, Ochs JJ, Kay AC (2003): Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small cell lung cancer: a randomized trial. *J Am Med Assoc* 290: 2149-2158.
- 36 Le Chevalier T, Arriagada R, Quoix E, Ruffie P, Martin M, Tarayre M, Lacombe-Terrier MJ, Douillard JY, Laplanche A (1991): Radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in nonresectable non-small-cell lung cancer: first analysis of a randomized trial in 353 patients. *J Natl Cancer Inst* 83: 417-423.
- 37 Liao Z, Komaki R, Stevens C, Kelly J, Fossella F, Lee JS, Allen P, Cox JD (2002): Twice daily irradiation increases locoregional control in patients with medically inoperable or surgically unresectable stage II-IIIb non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 53: 558-565.
- 38 Lung Cancer Study Group (1987): Postoperative T1 N0 non-small cell lung cancer. Squamous versus nonsquamous recurrences. *J Thorac Cardiovasc Surg* 94: 349-354.

- 39 Mountain CF, Dresler CM (1997): Regional lymph node classification for lung cancer staging. *Chest* 111: 1718-1723.
- 40 Mountain CF, McMurtrey MJ, Frazier OH (1980): Current results of surgical treatment. *Cancer Bull* 32: 105-108.
- 41 Mountain CF (1988): Prognostic implication of the international staging system for lung cancer. *Semin Oncol* 15: 236-245.
- 42 Mountain CF (1997): Revisions in the international system for staging lung cancer. *Chest* 111: 1710-1717.
- 43 Nagai K, Tsuchiya R, Mori T, Tada H, Ichinose Y, Koike T, Kato H (2003): A randomized trial comparing induction chemotherapy followed by surgery with surgery alone for patients with stage IIIA N2 non-small cell lung cancer (JCOG 9209). *J Thorac Cardiovasc Surg* 125: 254-260.
- 44 Naruke T, Goya T, Tsuchiya R, Suemasu K (1988): Prognosis and survival in resected lung carcinoma based on the new international staging system. *J Thorac Cardiovasc Surg* 96: 440-447.
- 45 Nesbitt JC, Putnam JB, Walsh GL, Roth JA, Mountain CF (1995): Survival in early-stage non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 60: 466-472.
- 46 Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group (1995): Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomized clinical trials. *BMJ* 311: 899-909.
- 47 Ohta M, Tsuchiya R, Shimoyama M, Sawamura K, Mori T, Miyazawa N, Suemasu K, Watanabe Y, Tomita M, Terashima M (1993): Adjuvant chemotherapy for completely resected stage III non-small-cell lung cancer. Results of a randomized prospective study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 106: 703-708.
- 48 Pass HI, Pogrebniak HW, Steinberg SM, Mulshine J, Minna J (1992): Randomized trial of neoadjuvant therapy for lung cancer: interim analysis. *Ann Thorac Surg* 53: 992-998.
- 49 Pfister DG, Johnson DH, Azzoli CG, Sause W, Smith TJ, Baker S, Olak J, Stover D, Strawn JR, Turrisi AT, Somerfield MR (2004): American Society of Clinical Oncology Treatment of unresectable non-small-cell lung cancer guideline: Update 2003. *J Clin Oncol* 22: 330-353.
- 50 Pisters KMW, Kris MG, Gralla RJ, Zaman MB, Heelan RT, Martini N (1993): Pathologic complete response in advanced non-small-cell lung cancer following preoperative chemotherapy: Implications for the design of future non-small-cell lung cancer combined modality trials. *J Clin Oncol* 11: 1757-1762.
- 51 PORT Meta-analysis Trialists Group (1998): Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. *Lancet* 352: 257-263.

- 52 Recine D, Rowland K, Reddy S, Lee MS, Bonomi P, Taylor S 4th, Faber LP, Warren W, Kittle CF, Hendrickson FR (1990): Combined modality therapy for locally advanced non-small cell lung carcinoma. *Cancer* 66: 2270-2278.
- 53 Roberts JR, Blum MG, Arildsen R, Drinkwater DC, Christian KR, Powers TA, Merrill WH (1999): Prospective comparison of radiologic, thoracoscopic, and pathologic staging in patients with early non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 68: 1154-1158.
- 54 Rosell R, Gomez-Codina J, Camps C, Maestre J, Padilla J, Canto A, Mate LM, Li S, Roig J, Olazabal A, Canela M, Ariza A, Skacel Z, Morera-Prat J, Abad A (1994): A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 330: 153-158.
- 55 Rosell R, Gomez-Codina J, Camps C, Sanchez JJ, Maestre J, Padilla J, Cantó A, Abad A, Roig J (1999): Preresectional chemotherapy in stage IIIA non-small cell lung cancer: a 7-year assessment of a randomized controlled trial. *Lung Cancer* 26: 7-14.
- 56 Roth JA, Atkinson EN, Fossella F, Komaki R, Ryan MB, Putnam JB, Lee LS, Dhingra H, De Caro L, Chasen M, Hong WK (1998): Long-term follow-up of patients enrolled in a randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 21: 1-6.
- 57 Roth JA, Fossella F, Komaki R, Ryan MB, Putnam JB Jr, Lee JS, Dhingra H, De Caro L, Chasen M, McGavran M, Atkinson EN, Hong WK (1994): A randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage III non-small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 86: 673-680.
- 58 Samet JM (1993): The epidemiology of lung cancer. *Chest* 103 (1 Suppl):20S-29S.
- 59 Saunders M, Dische S, Barrett A, Harvey A, Griffiths G, Parmar M (1999): Continuous, hyperfractionated, accelerated radiotherapy (CHART) versus conventional radiotherapy in non-small cell lung cancer. Mature data from the randomised multicentre trial. *Radiother Oncol* 52: 137-148.
- 60 Sause W, Kolesar P, Taylor S, Johnson D, Livingston R, Komaki R, Emami B, Curran W, Byhardt R, Rashid Dar A, Turrisi A (2000): Final results of phase III trial in regionally advanced unresectable non-small cell lung cancer. *Chest* 117: 358-364.
- 61 Scagliotti GV, Fossati R, Torri V, Crinò L, Giaccone G, Silvano G, Martelli M, Clerici M, Cognetti F, Tonato M, for the Adjuvant Lung Project Italy/European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Lung Cancer Cooperative Group Investigators (2003): Randomized study of adjuvant chemotherapy for completely resected stage I, II, or IIIA non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 95: 1453-1461.
- 62 Schaake-Koning C, van den Bogaert W, Dalesio O, Festen J, Hoogenhout J, van Houtte P, Kirkpatrick A, Koolen M, Maat B, Nijs A (1992): Effects of concomitant cisplatin and radiotherapy on inoperable non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 326: 524-530.

- 63 Sculier JP, Paesmans M, Lafitte JJ, Baumohl J, Thiriaux J, van Cutsem O, Recloux P, Bureau G, Berchier MC, Zacharias C, Mommsen P, Bosschaerts T, Berghmanns T, van Houtte P, Ninane V, Klastersky J (1999): A randomised phase III trial comparing consolidation treatment with further chemotherapy to chest irradiation in patients with initially unresectable locoregional non-small-cell lung cancer responding to induction chemotherapy. European Lung Cancer Working Party. *Ann Oncol* 10: 295-303.
- 64 Spira A, Ettinger DS (2004): Multidisciplinary management of lung cancer. *N Engl J Med* 350: 379-392.
- 65 Splinter TA, Kirkpatrick A, Meerbeeck J, Vansteenkist P, Postmus P, Giaccone G (1998): Randomized trial of surgery versus radiotherapy in patients with stage IIIA non-small cell lung cancer after a response to induction-chemotherapy. Intergroup study 08941. *Proc Am Soc Clin Oncol* 17: 453 (abstr 1742).
- 66 Statistisches Bundesamt (2003): Statistisches Jahrbuch der Bundesrepublik Deutschland. Wiesbaden. <http://www.destatis.de/allg/d/>
- 67 Strauss GM, Herndon J, Maddaus MA, Johnstone DW, Johnson EA, Watson DM, Sugarbaker DJ, Schilsky RL, Green MR (2004): Randomized clinical trial of adjuvant chemotherapy with paclitaxel and carboplatin following resection in Stage IB non-small cell lung cancer (NSCLC): Report of Cancer and Leukemia Group B (CALGB) Protocol 9633. *J Clin Oncol ASCO Annual Meetings Proceedings*; 22 (14 Suppl): 7019.
- 68 Suzuki K, Nagai K, Yoshida J, Nishimura M, Takahashi K, Nishiwaki Y (1999): The prognosis of surgically resected N2 non-small cell lung cancer: The importance of clinical N status. *J Thorac Cardiovasc Surg* 118: 145-153.
- 69 The International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group (2004): Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 350: 351-360.
- 70 Thomas M, Baumann M, Deppermann M, Freitag L, Gatzemeier U, Huber R, Passlick B, Serke M, Ukena D (2002): Empfehlungen zur Therapie des Bronchialkarzinoms. *Pneumologie* 56: 113-131.
- 71 Thomas M, Eberhardt W, Rube C, Stamatis G (2000): Multimodale Therapie des lokal weit fortgeschrittenen nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms. *Onkologe* 8: 462-470.
- 72 Thomas M, Hoffknecht P, Droege C, Baisch A, Reinmuth N, Kreuter M, Lange T, Berdel WE (2004): Non-small-cell lung cancer: multimodality approach in stage III resectable disease. *Lung cancer* 45 (Suppl. 2): S99-S105.
- 73 Thomas M, Rube C, Semik M, von Euff M, Freitag L, Macha HN, Wagner W, Klink F, Scheld HH, Willich N, Berdel WE, Junker K (1999): Impact of preoperative bimodality induction including twice-daily radiation on tumor regression and survival in stage III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 17: 1185-1193.

- 74 Trodella L, Granone P, Valente S, Margaritora S, Macis G, Cesario A, D'Angelillo RM, Valentini V, Corbo GM, Porziella V, Ramella S, Tonini G, Galetta D, Ciresa M, Vincenzi B, Cellini N (2004): Neoadjuvant concurrent radiochemotherapy in locally advanced (IIIA-IIIB) non-small-cell lung cancer: long-term results according to downstaging. *Ann Oncol* 15: 389-398
- 75 Vokes E, Choy H (2003): Targeted therapies for stage III non-small cell lung cancer: integration in the combined modality setting. *Lung cancer* 41 (Suppl. 1): S115-S121.
- 76 Vokes EE, Herndon JE, Crawford J, Leopold KA, Perry MC, Miller AA, Green MR (2002): Randomized phase II study of cisplatin with gemcitabine or paclitaxel or vinorelbine as induction chemotherapy followed by concomitant chemoradiotherapy for stage IIIB non-small-cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B study 9431. *J Clin Oncol* 20: 4191-4198.
- 77 Vora SA, Daly B, Blaszkowsky L, McGrath JJ, Bankoff M, Supran S, Dipetrillo TA (2000): High dose radiation therapy and chemotherapy as induction treatment for stage III nonsmall cell lung carcinoma. *Cancer* 89: 1946-1952.
- 78 Weiden PL, Piantadosi S (1991): Preoperative chemotherapy (cisplatin and fluorouracil) and radiation therapy in stage III non-small-cell lung cancer: a phase II study of the Lung Cancer Study Group. *J Natl Cancer Inst* 83: 266-273.
- 79 Winton TL, Livingston R, Johnson D, Rigas J, Cormier Y, Butts C, Ding K, Seymour L, Magoski N, Shepherd F (2004): A prospective randomised trial of adjuvant vinorelbine (VIN) and cisplatin (CIS) in completely resected stage IB and II non small cell lung cancer (NSCLC) Intergroup JBR.10. *J Clin Oncol ASCO Annual Meetings Proceedings* 22 (14 Suppl): 7018.

7. Lebenslauf

8. Danksagung

Mein Dank gilt an erster Stelle Herrn Univ.-Prof. Dr. med. M. Thomas für die Überlassung des Themas. Er war jederzeit ein hilfreicher Ansprechpartner und durch seine konstruktive Kritik eine entscheidende Unterstützung bei der Erstellung dieser Arbeit.

Desweiteren danke ich besonders Frau C. Sauerland, Herrn O. Choubine und Herrn Dr. A. Heinecke vom Institut für Medizinische Informatik und Biomathematik für die exzellente Kooperation und die geduldigen Erläuterungen zu vielen statistischen Fragestellungen.

Den Mitgliedern der Studiengruppe „Bronchialkarzinom“ Frau Dr. med. D. Riesenbeck, Frau Dr. med. P. Hoffknecht, Frau Dr. med. B. Borchardt, Frau Dr. med. C. Droege, Frau R. Wagner und Herrn Prof. Dr. med. M. Semik danke ich für ihre unermüdliche Diskussionsbereitschaft.

Besonders danke ich meiner Frau Verena Veth, die mich mit Zeit, Rat und viel Geduld unterstützte.