

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

**Präoperative trimodale Induktionstherapie beim lokal weit fortgeschrittenen
nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom
- Stellenwert und Toxizität dieser Behandlungsmodalität -**

Inaugural – Dissertation

zur

Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät

der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von

Christiane Heitmann, geb. Kahler

aus Verl

2001

Dekan: Univ.-Prof. Dr. rer. nat. C. Sorg

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. M. Thomas
2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. M. Semik

Tag der mündlichen Prüfung: 19.12.2001

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

Zusammenfassung

Präoperative trimodale Induktionstherapie beim lokal weit fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom - Stellenwert und Toxizität dieser Behandlungsmodalität -

Christiane Heitmann

Die Prognose der Patienten mit einem nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom im Stadium III ist ungünstig. Selbst bei operierten Patienten sind hohe Rezidivraten zu verzeichnen. Neben lokoregionären Rezidiven spielt das Auftreten von Fernmetastasen eine bedeutsame Rolle. Daher wird versucht durch multimodale Therapieansätze eine Prognoseverbesserung zu erreichen.

Die zugrundeliegende Studie überprüfte prospektiv bei 54 Patienten eine Kombination von präoperativer Chemotherapie (Carboplatin, Ifosfamid und Etoposid) mit nachfolgender simultaner Radio- / Chemotherapie (hyperfraktioniert–akzelerierte Bestrahlung simultan zur Gabe von Carboplatin und Vindesin). Durch die Chemotherapie wurde eine Remissionsinduktion von 41% erreicht, die durch den Radio- / Chemotherapieblock auf 69% gesteigert werden konnte. Die Toxizitäten der Chemotherapie lagen im tolerablen Bereich, während unter der Radio- / Chemotherapie bedeutsame Toxizitäten auftraten. Insbesondere Pneumonitiden und Ösophagitiden standen im Vordergrund des dritten Therapieblockes. Die therapieassoziierte Letalität betrug 5/54: 2 Patienten verstarben an einer Pneumonitis, 2 Patienten an einer Bronchusstumpfsuffizienz, deren Auftreten durch die Radio- / Chemotherapie begünstigt wurde. Ein Patient verstarb postoperativ an einer Pneumonie. Der Radio- / Chemotherapieblock zeigt im Hinblick auf die Remissionsinduktion eine gute Effektivität andererseits aber auch eine bedeutsame Toxizität. Daher stellte sich die Frage nach dem Stellenwert dieses Therapieelementes. Diese Frage wird derzeit in einer Phase III–Studie beantwortet.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	9
1.1. Epidemiologie des Bronchialkarzinoms	9
1.2. Histologie des Bronchialkarzinoms und Tumorklassifikation	10
1.3. Therapie des nicht–kleinzelligen Bronchialkarzinoms im Stadium III	12
1.3.1. Sequentielle Chemo- / Radiotherapie	13
1.3.2. Simultane Chemo- / Radiotherapie	13
1.3.3. Adjuvante Chemotherapie nach Tumorresektion	14
1.3.4. Neoadjuvante Therapieverfahren	15
1.3.4.1. Alleinige Radiotherapie der ersten Generation	15
1.3.4.2. Chemotherapie mit oder ohne Radiotherapie der ersten Generation	16
1.3.4.3. Alleinige Chemotherapie der zweiten Generation	18
1.3.4.4. Simultane Radio- / Chemotherapie der zweiten Generation	18
1.3.4.5. Chemotherapie mit simultaner hyperfraktionierter Radiotherapie der dritten Generation	19
1.4. Fragestellung und Ziel der Arbeit	19
2. Material und Methoden	20
2.1. Konzept der Studie	20
2.1.1. Chemotherapie	20
2.1.2. Radiotherapie	22
2.1.3. Chirurgische Therapie	23

2.2.	Zielsetzung der Studie	23
2.3.	Ein- und Ausschlußkriterien der Studienpatienten	24
2.4.	Ablauf des trimodalen Behandlungskonzeptes	24
2.4.1.	Erststaging bei Studienaufnahme	26
2.4.2.	Ablauf der alleinigen Chemotherapie (Zyklus I und II)	26
2.4.2.1.	Zwischenstaging I nach zwei Zyklen Chemotherapie	28
2.4.3.	Ablauf der simultanen Radio- / Chemotherapie (Zyklus III)	28
2.4.3.1.	Zwischenstaging II nach der simultanen Radio- / Chemotherapie	29
2.4.4.	Chirurgische Therapie	30
2.4.5.	Postoperative Strahlentherapie	30
2.4.6.	Kontrolluntersuchungen nach Therapieende	31
2.5.	Endpunkte und Abbruchkriterien der Studie	31
2.6.	Histomorphologische Untersuchungen	32
2.7.	Statistische Auswertung	33
2.8.	Kriterien zur Datenauswertung	34
2.8.1.	Allgemein- und Aktivitätszustand nach Karnofsky	34
2.8.2.	Toxizität nach WHO	35
2.8.3.	Remissionskriterien	36
2.8.4.	Resektionsstatus	36
2.8.5.	Gradeinteilung der Tumorregression in Resektat und Lymphknoten	37
3.	Ergebnisse	38
3.1.	Patientencharakteristik	38
3.1.1.	Alter und Geschlecht	38

3.1.2.	Tumorsymptome und Beschwerden	39
3.1.3.	Karnofsky-Index	40
3.1.4.	Staging der mediastinalen Lymphknoten	41
3.1.5.	Histologie und Lokalisation	41
3.1.6.	TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung	42
3.2.	Klinische Remission und Resektionsstatus	43
3.2.1.	Zyklus I und II (alleinige Chemotherapie)	43
3.2.2.	Zyklus III (Radio- / Chemotherapie)	44
3.2.3.	Operation	45
3.2.3.1.	Operabilität	45
3.2.3.2.	Resektionsverfahren, Resektionsstatus und Tumorregression	46
3.3.	Toxizität und Komplikationen	48
3.3.1.	Zyklus I (Chemotherapie)	48
3.3.2.	Zyklus II (Chemotherapie)	50
3.3.3.	Zyklus III (Radio- / Chemotherapie)	52
3.3.4.	Operation und Radiotherapie	53
3.4.	Überlebenszeiten	54
3.4.1.	Überlebenszeiten in Abhängigkeit vom Stadium	55
3.4.2.	Überlebenszeiten in Abhängigkeit vom Remissionsstatus	56
3.4.3.	Überlebenszeiten in Abhängigkeit vom Resektionsstatus	56
4.	Diskussion	58
4.1.	Vergleich der Studientherapie mit anderen modernen trimodalen Therapiekonzepten	58

4.2.	Remissionsstatus, Resektionsrate und Tumorregression im Vergleich mit anderen trimodalen Therapiekonzepten	61
4.3.	Toxizitätsspektrum im Vergleich mit anderen trimodalen Therapiekonzepten	66
4.4.	Überlebenszeiten im Vergleich mit anderen trimodalen Therapiekonzepten	69
4.5.	Fazit	70
5.	Zusammenfassung	72
6.	Literaturverzeichnis	74
7.	Lebenslauf	84
8.	Danksagung	86

Abkürzungen

u.a.	unter anderem
Abb.	Abbildung
bzw.	beziehungsweise
etc.	et cetera
ggf.	gegebenenfalls
Gy	Gray
Kap.	Kapitel
pCR	komplette Tumorregression ohne mikroskopisch nachweisbaren Resttumor im Resektat
s.	siehe
WHO	World Health Organization

1. Einleitung

1.1. Epidemiologie des Bronchialkarzinoms

Krebserkrankungen sind mit 27% bei Männern und 22,2% bei Frauen die zweithäufigste Todesursache in Deutschland. Unter allen Krebserkrankungen ist das Bronchialkarzinom bei Männern die häufigste Todesursache. Die Mortalitätsrate bei Frauen zeigt hingegen das Bronchialkarzinom an dritter Stelle der Krebstodesursachen nach dem Mamma- und dem Kolonkarzinom. Betrachtet man die zeitliche Entwicklung der Mortalitätsraten in Deutschland, so ist bei Männern seit Mitte der achtziger Jahre eine Stagnation und seit Ende der achtziger Jahre sogar ein rückläufiger Trend zu verzeichnen. Auch die Inzidenzrate zeigt seit etwa 20 Jahren bei Männern einen nahezu konstanten Rückgang [Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister Deutschland 1999]. Gegenläufig verhalten sich die Daten für die weibliche Bevölkerung. Hierbei ist ein beständiger Anstieg der Mortalitäts- und Inzidenzrate beim Bronchialkarzinom festzustellen. Unter allen Krebsinzidenzen ist das Bronchialkarzinom schon an die fünfte Stelle gerückt und steigt mit einer jährlichen Zuwachsrate von etwa 3%. Die geschätzten Neuerkrankungen liegen bei Männern mit etwa 28.200, trotz insgesamt sinkender Inzidenzraten, an erster Stelle der Krebsneuerkrankungen. Bei Frauen werden ca. 8.900 Neuerkrankungen pro Jahr (5% aller bösartigen Neuerkrankungen) erwartet.

Die altersspezifische Inzidenz ist bei Männern und Frauen gleich und beginnt ab dem 50. Lebensjahr. Sie weist einen kontinuierlichen Anstieg auf, der in einem Maximum der Erkrankungshäufigkeit zwischen dem 75. und 80. Lebensjahr gipfelt. Das mittlere Erkrankungsalter beträgt bei Männern ca. 66,8 Jahre und bei Frauen ca. 67,3 Jahre.

Etwa 70-90% aller Lungenkrebsfälle bei Männern und 30-60% bei Frauen sind auf das Rauchen zurückzuführen [Becker 1998]. Ein regelmäßiger Zigarettenkonsum von mehr als 25 Zigaretten täglich steigert das Karzinomrisiko um das 25-fache [Becker 1998]. Auch das Passivrauchen wird als Risikofaktor für die Entstehung des Bronchialkarzinoms diskutiert [Stockwell et al. 1992].

Als weitere karzinogene Faktoren sind neben dem Rauchen u.a. Asbest, Arsen, Nickel, polyzyklische Kohlenwasserstoffe, Chromate und ionisierende Strahlung zu nennen [Rüdiger et al. 1994].

Die Abgrenzung kleinzelliger von nicht–kleinzelligen Bronchialkarzinomen ist für die Prognose und therapeutische Strategie wesentlich. Bei der Diagnosestellung überwiegen in der Histologie die nicht–kleinzelligen Bronchialkarzinome mit einer Häufigkeit von 70–80% [Müller et al. 1994; Travis et al.1995].

1.2. Histologie des Bronchialkarzinoms und Tumorklassifikation

Die Lungentumore sind in ihrer Morphologie äußerst komplex. Die internationale histologische Einteilung erfolgt nach der WHO-Klassifikation von 1999. Sie unterteilt in Plattenepithelkarzinom mit der Variante eines Spindelzellkarzinoms, einem kleinzelligen Karzinom mit den Unterformen eines lymphozytenähnlichen, einem intermediären Zelltyp und deren kombinierte Form. Weiterhin kann ein Adenokarzinom auftreten, welches in azinär, papillär, bronchioloalveolär und in einen soliden Karzinom mit Schleimbildung genauer spezifiziert werden kann. Eine weitere Form ist das großzellige Karzinom mit den Varianten Riesenzell- und Klarzellkarzinom. Im weiteren treten Mischformen der genannten histologischen Typen auf.

Die klinische TNM-Klassifikation für nicht-kleinzellige Bronchialkarzinome erfolgt nach den Richtlinien der Union Internationale Contre le Cancer (UICC) von 1987:

T Primärtumor

TX Primärtumor kann nicht beurteilt werden

T0 Kein Anhalt für Primärtumor

Tis Carcinoma in situ

T1 Tumor ≤ 3 cm, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, kein bronchoskopischer Nachweis einer Infiltration proximal eines Lappenbronchus

T2 Tumor mit einem der folgenden Kennzeichen: Tumor > 3 cm; Tumor mit Befall des Hauptbronchus ≥ 2 cm distal der Karina; Tumor infiltriert viscerale Pleura; assoziierte Atelektase oder obstruktive Entzündung bis zum Hilus, jedoch nicht der ganzen Lunge

T3 Tumor jeder Größe mit Infiltration einer der folgenden Strukturen: Brustwand (einschließlich Tumoren des sulcus superior), Zwerchfell, mediastinale Pleura, parietales Perikard; Tumor im Hauptbronchus < 2 cm distal der Karina, aber Karina selbst nicht befallen; 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, Karina; Tumor mit malignem Pleuraerguß

N Regionäre Lymphknoten

NX Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden

N0 Keine regionären Lymphknotenmetastasen

N1 Metastasen in ipsilateralen peribronchialen Lymphknoten und / oder in ipsilateralen Hiluslymphknoten (einschließlich einer direkten Ausbreitung des Primärtumors)

N2 Metastasen in ipsilateralen mediastinalen und / oder subkarinalen Lymphknoten

N3 Metastasen in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen Hilus-, ipsi- oder kontralateralen Skalenus- oder supraklavikulären Lymphknoten

M Fernmetastasen

MX Das Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden

M0 Keine Fernmetastasen

M1 Fernmetastasen

Eine weitere häufig angewandte Klassifikation ist die Einteilung in Stadiengruppen. Im folgenden wird sie in bezug zur TNM-Klassifikation gesetzt, nach Angaben der UICC 1997 [Mountain 1997].

Stadium I	T1N0M0, T2N0M0
Stadium II	T1N1M0, T2N1M0, T3N0M0
Stadium IIIA	T1N2M0, T2N2M0, T3N1M0, T3N2M0
Stadium IIIB	jedes TN3M0, T4jedes NM0
Stadium IV	jedes Tjedes NM1

1.3. Therapie des nicht–kleinzelligen Bronchialkarzinoms im Stadium III

Die Therapieoptionen beim nicht–kleinzelligen Bronchialkarzinom variieren sehr stark in Abhängigkeit vom Ausmaß der Erkrankung. Im Stadium I/II stellt die komplette Resektion des tumortragenden Lungenanteils die Therapie der Wahl dar [Warren et al. 1994], wobei in diesen Stadien die Rolle einer adjuvanten Chemotherapie noch nicht letztendlich geklärt ist [Wada et al. 1996; Feld et al. 1993; Feld 1996; Niiranen et al. 1992]. Im Stadium IV des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms stehen palliative Therapien im Vordergrund [Stewart et al. 1994a]. Dem gegenüber sind die Therapiemodalitäten im Stadium III in der Diskussion. So ist die Prognose der Patienten im Stadium III seit über 30 Jahren konstant schlecht, was auf die hohe Rezidivrate, die selbst bei operierten Patienten auftritt, zurückzuführen ist [Martini et al. 1987]. Hierbei spielen lokoregionäre Rezidive sowie das Auftreten von Fernmetastasen eine bedeutsame Rolle [Rusch 1993; Bunn 1994; Martini et al. 1987]. Zur Begrenzung der lokoregionären Rezidive sowie der Senkung des Auftretens von Fernmetastasen beim nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom, werden der gemeinsame Einsatz von Zytostatika mit günstiger Aktivität und verbesserte Operations- und Bestrahlungstechniken überprüft.

1.3.1. Sequentielle Chemo- / Radiotherapie

Für inoperable Patienten mit gutem Allgemeinzustand im Stadium III zeigen drei randomisierte Studien, daß die Sequenz aus Chemotherapie und Radiotherapie signifikant günstigere Überlebensraten als die alleinige Standardradiotherapie erbringt [Dillman et al. 1990; Dillman et al. 1996; Le Chevalier et al. 1991; Le Chevalier et al. 1992; Sause et al. 1995; Sause et al. 2000]. Daher kann für solche Patienten diese Therapiesequenz empfohlen werden [American Society of Clinical Oncology 1997].

Allerdings findet sich auch im sequentiellen Therapieansatz innerhalb eines Jahres eine Rate der lokalen Erkrankungsprogression von 80% [Le Chevalier et al. 1991]. Daran wird die Bedeutung einer effektiven lokalen Kontrolle für das Überleben erkennbar [Choi et al. 2001].

1.3.2. Simultane Chemo- / Radiotherapie

Eine weitere Möglichkeit zur Behandlung nicht–kleinzelliger Bronchialkarzinome stellt der Einsatz der simultan durchgeführten Radio- / Chemotherapie dar. Diese Kombinationstherapie könnte zu einer besseren lokalen Tumorkontrolle („Radiosensitizing“) und dadurch zu einer günstigeren Langzeitüberlebensrate führen [Bartelink et al. 1987]. So wurde in einigen Phase III–Studien die Bedeutung von Cisplatin allein oder in Kombination mit anderen Zytostatika simultan zu einer konventionell fraktionierten Radiotherapie im Stadium III als Radiosensitizer überprüft. Eine Verdoppelung der Überlebensrate wurde in einer Studie für den kombinierten Arm (täglich Cisplatin 6 mg/m²) im Gegensatz zur alleinigen Bestrahlung gefunden [Schaake-Konig et al. 1992]. In zwei weiteren Studien wurde eine signifikante Verlängerung des medianen Überlebens, jedoch nicht der Langzeitüberlebensrate nachgewiesen [Sadeghi et al. 1988; Soresi et al. 1988]. Weitere Studien konnten diesen Effekt nicht bestätigen [Hazuka et al. 1992], wobei hier eine zu niedrige Strahlendosis bzw. eine inadäquate Gabe von Cisplatin in Frage zu stellen ist [Ansari et al. 1991; Trovo et al. 1991].

Der Einsatz einer akzeleriert-hyperfraktionierten Radiotherapie mit simultaner Chemotherapie könnte vielleicht eine Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle und damit eine Verbesserung der Überlebenszeiten bewirken. Dieser Bestrahlungsmodus simultan mit der Gabe von Etoposid und Cisplatin wurde in einer Phase II-Studie für inoperable Patienten im Stadium III eingesetzt. Es wurde eine mediane Überlebenszeit von 26 Monaten erreicht [Shaw et al. 1993]. Eine Phase III-Studie verglich in einem Kontrollarm die Behandlung einer alleinigen akzeleriert-hyperfraktionierten Radiotherapie (64,8 Gy) mit dem Therapiearm mit simultaner Chemotherapie (jeweils wöchentlich: Carboplatin 100 mg; Tag 1, 2 / Etoposid 100 mg; Tag 1, 2, 3). Für den Therapiearm konnte eine signifikant längere rezidivfreie Überlebensrate sowie eine signifikant längere mediane Überlebenszeit (8 vs. 18 Monate) nachgewiesen werden [Jeremic et al. 1995].

1.3.3. Adjuvante Chemotherapie nach Tumorresektion

Im Kontext des Stellenwertes einer adjuvanten Chemotherapie untersuchte die Lung Cancer Study Group die Bedeutung einer adjuvanten Chemotherapie (Cyclophosphamid, Adriamycin, Cisplatin: CAP) bei operierten, nodal-positiven Patienten. Sie führten zwei Phase III-Studien durch, die eine signifikante Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens, jedoch nicht der Langzeitüberlebensraten zeigten [Lad et al. 1988; Holmes et al. 1986]. Das CAP-Prokoll beinhaltete eine vergleichsweise niedrige Dosierung des Cisplatin und enthielt mit diesem nur ein Zytostatikum mit günstiger Aktivität zur Therapie des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms. Letztlich ist der Stellenwert einer adjuvanten Chemotherapie im operierten Stadium III eines nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms offen.

1.3.4. Neoadjuvante Therapieverfahren

Die Motivation für den Einsatz neoadjuvanter Therapieverfahren war zunächst, inoperable Tumore operabel werden zu lassen [Albain 1999]. Jedoch stellte sich heraus, daß die systemische Behandlung den lokalen Eingriff erschwerte. Aufgrund dessen erfolgte ein Umdenken, und die Behandlung des primären Tumors sowie die Behandlung von Mikrometastasen standen gemeinsam im Mittelpunkt der multimodalen Therapieüberlegungen [Strauss et al. 1992a; Edelman et al. 1996]. Der chirurgische Eingriff stellt in diesen Konzepten die abschließende Methode zur Behandlung des lokalen Tumors dar. Jedoch muß die multimodale Therapie auch im Zusammenhang mit den vermehrt auftretenden Nebenwirkungen und Todesfällen unter der Therapie gesehen werden [Rusch et al.1993]. Letztlich kann die Entwicklung neoadjuvanter Therapiekonzepte im Stadium III des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms in drei „Generationen“ eingeteilt werden [Albain 1999].

1.3.4.1. Alleinige Radiotherapie der ersten Generation

Die ersten präoperativen Behandlungsversuche erfolgten in den 50er bis Anfang der 70er Jahre mit alleiniger Radiotherapie. Sie verfolgten das Ziel, einen inoperablen Tumor so vorzubehandeln, daß er einer Operation zugeführt werden konnte. In den ersten Ergebnissen wurde von einer histomorphologisch bestätigten Vollremission (pCR) bei 15% der behandelten Patienten berichtet. Ebenso wurde auch auf eine zunehmende Anzahl von operativen Komplikationen nach einer Bestrahlung über 40 Gy hingewiesen [Albain 1999]. Payne [1991] berichtete von einer randomisierten Studie, die bei alleiniger Radiotherapie vor einem operativen Eingriff keine längeren Überlebenszeiten erreichen konnte. In der Lung Cancer Study Group erhielten die Patienten in einem Arm der Untersuchung 44 Gy Bestrahlung vor der Operation. Lediglich ein Patient erreichte eine pCR; die mediane Überlebenszeit betrug 12 Monate [Lad et al. 1991]. Somit kann eine alleinige präoperative Radiotherapie nicht empfohlen werden [Albain 1999].

1.3.4.2. Chemotherapie mit oder ohne Radiotherapie der ersten Generation

Die nächste Gruppe von Studien lief in den 80er Jahren und testete die erste Generation von Chemotherapie, basierend auf Cisplatin, mit oder ohne folgender Radiotherapie vor dem operativen Eingriff. Insgesamt waren es Studien mit kleinen Fallzahlen, einer sehr heterogenen Patientenpopulation und histologisch unterschiedlich gesichertem Befall der mediastinalen Lymphknoten (s. Tabelle 1). Drei der genannten Studien wandten das CAP-Regime (Cyclophosphamid, C; Doxorubicin, A; und Cisplatin, P) an [Skarin et al. 1989; Eagan et al. 1987; Elias et al. 1994]. Die beiden weiteren Studien verabreichten VdEP (Vindesin, Vd; Etoposid, E; Cisplatin, P) bzw. EP (Etoposid, E; Cisplatin, P) [Bitran et al. 1986; Darwish et al. 1994].

Die Responderate der aufgeführten Studien lag zwischen 39%-82%, die Operationsrate zwischen 14%-88% und die mittlere Überlebenszeit zwischen 8-32 Monaten (s. Tabelle 1). Aufgrund der heterogenen Patientengruppe läßt sich keine Schlußfolgerung aus den Ergebnissen ziehen. Dennoch waren dies wichtige Studien, die darlegen konnten, daß bei präoperativer Chemotherapie keine vermehrten Komplikationen unter der Operation auftraten. Ebenso gab es vereinzelte interessante Überlebensdaten, die dazu motivierten, eine zweite Generation präoperativer Chemotherapiekonzepte zu überprüfen [Albain 1999].

Tabelle 1: Neoadjuvante Chemotherapie im Stadium III des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms: Behandlungskonzepte der ersten Generation und ihre Ergebnisse

	Stadien- einteilung	Biopsie [%]	Behandlungs- plan	Remis- sionsrate [%]	OP – Rate [%]	MÜZ [Monate]
Dana Farber I (n=41)	T3, Stadium III (N2)	68	2 x CAP→RT →OP →RT →3x CAP	43	88	32
LCSG 831 (n=39)	T3, Stadium III (N2)	51	3 x CAP mit RT →OP	51	33	11
University of Chicago (n=21)	T3, T4N2, N3	100	2 x VdEP→ OP→RT	70	14	8
Dana Farber II (n=54)	T1-3N2	94	4 x CAP ± RT→OP→ RT	39	56	18
Perugia (n=42)	T1-3N2	0	2-3 x EP→OP →RT variabel	82	72	24

LCSG, Lung Cancer Study Group; C, Cyclophosphamid; A, Doxorubicin; P, Cisplatin; RT, Radiotherapie; Vd, Vindesine; E, Etoposid; Biopsie: prätherapeutische Biopsie mediastinaler Lymphknoten; MÜZ: mediane Überlebenszeit.

1.3.4.3. Alleinige Chemotherapie der zweiten Generation

Die zweite Studiengeneration mit präoperativer Chemotherapie umfaßt 5 Studien, die allesamt Patienten mit histologisch gesichertem N2-Status aufgenommen hatten [Albain 1999]. Vier Studien verabreichten präoperativ Vinblastin und Cisplatin, wobei drei der genannten Studien zusätzlich Mitomycin C verabreichten [Lad et al. 1991; Martini et al. 1993; Pisters et al. 1993; Burkes et al. 1994; Sugarbaker et al. 1995]. In einer Studie wurde Cisplatin, 5-Fluorouracil und Leucovorin [Elias et al. 1997] gegeben. Eine Radiotherapie wurde unterschiedlich eingesetzt, wobei eine Studie keine Bestrahlung verabreichte [Lad et al. 1991]. In den anderen Studien wurde die Bestrahlung postoperativ eingesetzt. Auch hier ist ein Vergleich der Ergebnisse schwierig, da unterschiedliche Behandlungsschemata eingesetzt wurden [Albain 1999]. Die Responderate lag zwischen 46%-78%, die Operationsrate zwischen 51%-68% und die mediane Überlebenszeit zwischen 12-21 Monaten. Insbesondere die hohe Rate an pulmonalen Toxizitäten in der postoperativen Phase fiel auf [Albain 1999].

1.3.4.4. Simultane Radio- / Chemotherapie der zweiten Generation

Im weiteren wurde die Chemotherapie in 5 Studien simultan ab dem ersten Tag einer konventionellen Bestrahlung eingesetzt. Sie erfolgte in 4 Studien kontinuierlich [Albain et al. 1995; Weiden et al. 1991; Strauss et al. 1992b; Law et al. 1997], während in einer Studie die Bestrahlung fraktioniert erfolgte [Faber et al. 1989]. Die Dosierung variierte zwischen 30 Gy und 59 Gy. Jede Chemotherapie enthielt Cisplatin, während Etoposid, 5-Fluorouracil und Vinblastin in unterschiedlicher Kombination hinzugefügt wurden. In drei Studien wurde eine unveränderte Tumorausdehnung nach der Induktionsbehandlung auch als Response gewertet [Faber et al. 1989; Strauss et al. 1992b; Law et al. 1997], die auch die höchsten Responderaten mit 64%, 69% und 92% angaben. Die Operationsrate lag zwischen 52%-76% und die mediane Überlebenszeit zwischen 13-22 Monaten.

1.3.4.5. Chemotherapie mit simultaner hyperfraktionierter Radiotherapie der dritten Generation

In dieser Generation ist besonders von zwei bedeutsamen Pilotstudien zu berichten. Eine Studie wurde im Massachusetts General Hospital (MGH) mit 42 Patienten im Stadium IIIA durchgeführt, die allesamt histologisch gesicherte mediastinale Lymphknotenmetastasen hatten. Die Bestrahlung wurde in einem geteilten Kurs vor und nach der Operation verabreicht [Choi et al. 1997]. Die zweite Pilotstudie wurde am Westdeutschen Tumorzentrum (Essen) mit 94 Patienten durchgeführt. In dieser Studie wurden sowohl Patienten im Stadium IIIA als auch IIIB, die allesamt einer Mediastinoskopie unterzogen worden waren, aufgenommen. Die Bestrahlung erfolgte komplett vor dem operativen Eingriff [Eberhardt et al. 1997]. Die Ergebnisse zeigten eine R0-Resektion zu 93% in der MGH-Studie und zu 53% in der WGCC-Studie, wobei eine R0-Resektion bei 60% im Stadium IIIA und bei 45 % im Stadium IIIB erreicht wurde.

1.4. Fragestellung und Ziel der Arbeit

In der hier zugrunde liegenden Studie sollte ein neoadjuvantes multimodales Behandlungskonzept des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms im Stadium III überprüft werden, welches eine Sequenz aus platinhaltiger Chemotherapie, Etoposid und einem weiteren Zytostatikum mit günstiger Aktivität beim nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom enthalten sollte. Nachfolgend war präoperativ eine hyperfraktioniert-akzelerierte Radiotherapie simultan mit niedrig dosierter Chemotherapie vorgesehen.

Ziel der Arbeit ist:

Die Überprüfung der Durchführbarkeit des oben genannten neoadjuvanten multimodalen Behandlungskonzeptes. Insbesondere die Toxizität, Komplikationen und die therapieassoziierte Letalität dieses Konzeptes sollte überprüft werden. Eine Bewertung des Remissionsverhaltens und der Operabilität sowie das Ausmaß der histomorphologischen Tumorregression nach dieser Behandlung sollte untersucht werden.

2. Material und Methoden

2.1. Konzept der Studie

Die zugrunde liegende Studie wurde als offene, einarmige Pilotstudie durchgeführt. Sie überprüfte prospektiv eine Kombination von präoperativer Chemo- mit nachfolgender simultaner Radio- / Chemotherapie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom im Stadium III.

Das Studienprotokoll wurde unter Federführung der Medizinischen Klinik und Poliklinik A in Kooperation mit der Klinik für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie sowie der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster, konzipiert. Die Studie begann im Frühjahr 1992 gemeinsam mit der thoraxchirurgischen Abteilung des St. Elisabeth-Hospitals Ibbenbüren. Ab 1993 wurde die Phase II-Studie in Zusammenarbeit mit weiteren Kliniken (Lungenklinik Diekhöfen, St. Josefs-Krankenhaus in Paderborn, Kreiskrankenhaus Herford, Städtische Kliniken Hildesheim, Paracelsus-Klinik Osnabrück) oligozentrisch weitergeführt. Die Untersuchung sah die Rekrutierung von 50-70 Patienten vor. Im September 1995 wurde die Studie geschlossen, nachdem 60 Patienten aufgenommen worden waren.

2.1.1. Chemotherapie

Die Zytostatika Cis- und Carboplatin, Mitomycin C, Ifosfamid, Etoposid und die Vincaalkaloide zeigten in der Monotherapie beim nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom eine gute Wirksamkeit, mit Remissionsraten von 15-20%, [Hazuka et al. 1992; Lilenbaum et al. 1993]. Ebenso wurden für die Substanzen Docetaxel und Paclitaxel, Gemcitabine und die Camptothecine eine günstige Aktivität nachgewiesen [Lilenbaum et al. 1993].

Für platinhaltige Kombinationstherapien wurden bisher die günstigsten Remissionsraten beschrieben. Sie betragen 20-33% im metastasierten Stadium und 50-70% im Stadium III [Hazuka et al. 1992]. Die Kombination eines Platinderivates mit Etoposid gehört beim nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom zu den gut wirksam geprüften Zytostatikakombinationen. Beide Zytostatika wirken in vivo und in vitro synergistisch bei einem unterschiedlichen molekularen Wirkmechanismus. Zudem wurden im trimodalen Behandlungsansatz - Chemotherapie kombiniert mit Strahlentherapie und anschließender Operation - keine potenzierenden Toxizitäten dieser beiden Substanzen, im Gegensatz zu Mitomycin C [Spain 1993], nachgewiesen.

Die Studie hatte zum Ziel, in einem trimodalen Ansatz die Kombination aus Etoposid und einer platinhaltigen Substanz erweitert um ein Zytostatikum mit günstiger Aktivität beim nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom auf Durchführbarkeit und Effektivität zu prüfen.

In mehreren Phase II-Studien wurde Ifosfamid mit Cisplatin und Etoposid kombiniert. Dabei wurden Remissionsraten von 36-70% erreicht [Eberhardt et al. 1992]. Aufgrund der genannten Überlegungen wurde die Induktionschemotherapie um Ifosfamid ergänzt. Carboplatin wurde als Platinderivat eingesetzt, um überlappende Toxizitäten zwischen Ifosfamid (Nephrotoxizität) und Cisplatin zu vermeiden. Jedoch war durch die Kombination aus Ifosfamid, Carboplatin und Etoposid eine erhöhte Hämatotoxizität zu erwarten. Daher wurde die Gabe eines leukozytenstimulierenden Wachstumsfaktors (G-CSF) obligatorisch vorgesehen.

In der vorliegenden Studie wurde kombiniert zur Radiotherapie einmal wöchentlich neben niedrig dosiertem Carboplatin auch Vindesin eingesetzt. Vindesin war nicht in der Primärinduktion enthalten, gilt aber auch bei der Behandlung des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms als gut wirksames Zytostatikum [Lilenbaum et al. 1993]. Die Begründung für eine niedrig dosierte Chemotherapie simultan zur Radiotherapie stützt sich auf den in vitro beschriebenen Effekt des „Radiosensitizing“ [Bartelink et al. 1987] sowie den verstärkenden Effekt auf die Strahlentherapie in vivo [Balla et al. 1987].

2.1.2. Radiotherapie

Strahlenbiologische Erwägungen lassen vermuten, daß durch die Verkürzung der Gesamtbehandlungszeit einer Radiotherapie die Wirkung auf schnell proliferierende Tumorzellen intensiver ist, da die Repopulationsrate vermindert wird. Im klinischen Kontext konnte bisher jedoch nicht eindeutig nachgewiesen werden, daß der hyperfraktioniert-akzelerierte Bestrahlungsmodus im Vergleich zur konventionell fraktionierten Strahlenbehandlung einen sicheren Vorteil bietet [Saunders 1996; Sause et al. 1995]. Andererseits muß gleichzeitig eine Erhöhung der akuten Toxizität auf schnell proliferierendes Normalgewebe, wie z.B. bei der Mucosa, toleriert werden. Der Vorteil einer hyperfraktionierten-akzelerierten Bestrahlung ist im Hinblick auf die Spättoxizität zu erwarten. Durch die Reduktion der Einzeldosis pro Fraktion werden „spät regenerierende Gewebe“ wie z. B. Rückenmark und Myokard stärker geschützt [Saunders 1996]. In einer randomisierten Studie zeigte sich beim Vergleich einer hyperfraktioniert akzelerierten Radiotherapie zu einer Radiotherapie mit konventioneller Fraktionierung eine signifikante Verbesserung der 2 Jahres-Überlebensrate von 20 auf 29 % [Saunders et al. 1997].

Darüber hinaus konnten für inoperable Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom im Stadium III, die simultan mit Chemotherapie und hyperfraktionierter-akzelerierter Radiotherapie behandelt wurden, günstige mediane Überlebenszeiten und Überlebensraten nachgewiesen werden [Shaw et al. 1993]. In einer Phase III-Studie konnte im Vergleich zum Kontrollarm (alleinige hyperfraktioniert akzelerierte Radiotherapie) mit hyperfraktioniert akzelerierte Radiotherapie und simultaner Chemotherapie sogar eine signifikante Verlängerung der medianen Überlebenszeit und der 3-Jahres-Überlebensrate erreicht werden [Jeremic et al. 1995]. In der vorliegenden Studie wurde daher im präoperativen Behandlungskonzept eine hyperfraktionierte Radiotherapie mit simultaner, niedrig dosierter Chemotherapie integriert.

2.1.3. Chirurgische Therapie

Die chirurgische Resektion ist neben der Radiotherapie sicher mit die wirksamste Behandlungsmethode beim nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom. Sie ist eine zentrale Maßnahme zur lokalen Tumorkontrolle und wirkt sich damit auf die Langzeit-Überlebensrate aus. Patienten einer Phase II-Studie, die bei fehlender Remission nach neoadjuvanter Behandlung grundsätzlich von der Operation ausgeschlossen wurden, zeigten für das Gesamtkollektiv eine deutliche kürzere mittlere Überlebenszeit als vergleichbare Patienten, die in einer gleichartig konzipierten Studie der Operation zugeführt wurden [Strauss et al. 1992a]. Daher sollte im vorliegenden Therapiekonzept die Einschätzung der technischen Operabilität nicht an das radiologisch dokumentierte Ansprechen des Tumors gebunden sein.

2.2. Zielsetzung der Studie

Folgende Fragen sollen in dem dieser Arbeit zugrunde liegenden Teil der Studie beantwortet werden:

1. Wie ist das Remissionsmuster nach zwei Zyklen Polychemotherapie mit Ifosfamid, Carboplatin und Etoposid und anschließender hyperfraktionierter Radiotherapie mit 45 Gy und simultaner Chemotherapie mit Carboplatin und Vindesin?
2. Wie ist die Resektabilität und R0-Resektionsrate bei primär oder technisch inoperablen lokal fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinomen nach dieser Vorbehandlung?
3. Welches Ausmaß der histomorphologisch bestätigten Tumorregression wird nach dieser Vorbehandlung in den Resektaten erreicht?
4. Wie ausgeprägt ist die Toxizität der Chemotherapie und Radio- / Chemotherapie? Ist die Toxizität vertretbar und in welcher Weise nimmt sie Einfluß auf den Verlauf der Behandlung?
5. Wie hoch ist die Überlebensrate der Patienten nach Abschluß der Behandlung?

2.3. Ein- und Ausschlusskriterien der Studienpatienten

In die Studie wurden Patienten aufgenommen, die folgende Einschlusskriterien erfüllten:

- Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom des Stadiums IIIA (T1-3N2M0) bzw. IIIB (T1-4N3M0; T4N0-3M0)
- histologische Diagnosesicherung
- Vorliegen von meßbaren oder evaluierbaren Tumorparametern
- funktionale Operabilität
- Allgemeinzustand nach Karnofsky ≥ 70
- Alter ≤ 69 Jahre
- ausreichende Leberfunktion mit Serumbilirubin $\leq 1,5$ mg/dl
- ausreichende Nierenfunktion mit Serumkreatinin $\leq 1,5$ mg/dl bzw. Kreatinin-Clearance ≥ 60 ml/min
- ausreichende Knochenmarksreserve vor Therapiebeginn mit Leukozyten $\geq 5.000/\mu\text{l}$ und Thrombozyten $\geq 100.000/\mu\text{l}$
- Vorliegen der Patienteneinwilligung

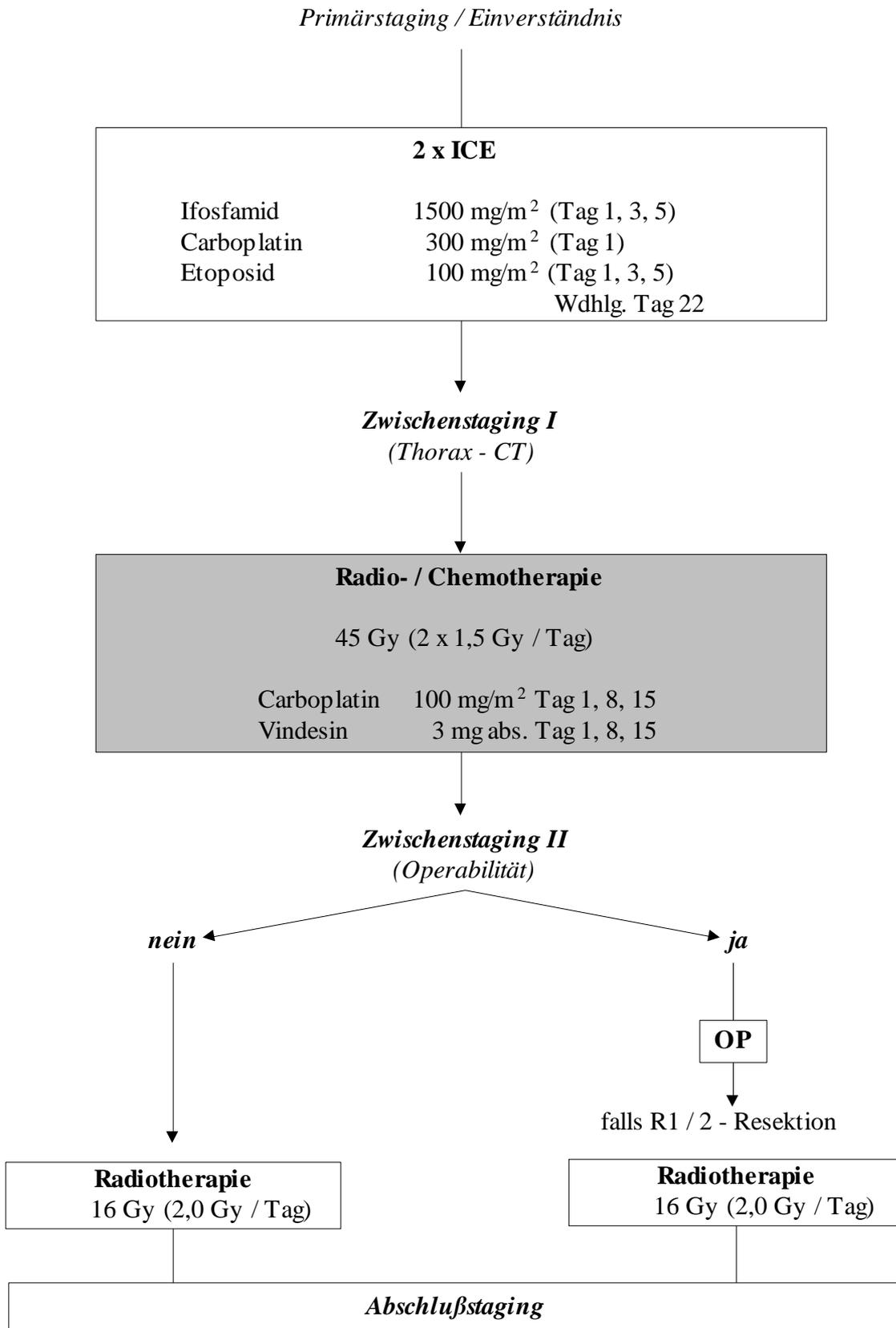
Aus der Studie ausgeschlossen wurden folgende Patienten:

- Vorherige Strahlen- und/oder Chemotherapie
- Resektion des Primärtumors
- gleichzeitig bestehender maligner Zweittumor mit Ausnahme von Tumoren der Haut (bis auf Melanome) sowie des Portiokarzinoms nach kurativer Therapie
- manifeste Infektion vor Therapiebeginn.

2.4. Ablauf des trimodalen Behandlungskonzeptes

Im folgenden wird der Studienplan schematisch dargestellt (s. Abb. 1). Die ausführliche Beschreibung erfolgt in den Kapiteln 2.4.1 bis 2.4.5.

Abb.1: Schema des Behandlungsablaufs



2.4.1. Erststaging bei Studienaufnahme

Zur Bestimmung der lokalen Tumorausdehnung sowie zum Ausschluß einer Metastasierung und der Überprüfung der funktionellen Operabilität wurden folgende Untersuchungen durchgeführt:

- Röntgen-Thorax in 2 Ebenen, Thorax-CT
- Bronchoskopie mit Schleimhautbiopsien des Tumors, beider Oberlappencarinen und der Hauptcarina
- Mediastinoskopie oder explorative Thorakotomie zur Bewertung des mediastinalen Lymphknotenstatus mit repräsentativen Lymphknotenbiopsien (paratracheal rechts und links, tracheobronchial rechts und links sowie subkarinal)
- Abdomen-CT, ggf. Abdomen-Sonogramm
- Schädel-CT
- Skelettszintigraphie; falls erforderlich ergänzend Röntgenzielaufnahmen
- Die Labordiagnostik beinhaltete: BSG, Blutbild, Elektrolyte, Bilirubin, SGOT, SGPT, LDH, AP, Gamma-GT, Kreatinin, Harnsäure
- Spirometrie, Bodyplethysmographie
- Messung der Blutgase in Ruhe und unter Belastung mit 1 W/kg Körpergewicht
- quantitative Lungenperfusionsszintigraphie (nur bei einer präoperativen expiratorischen Sekundenkapazität < 2,5 l)
- Rechtsherzkatheteruntersuchung in Ruhe und unter Belastung bei einem postoperativ entsprechend Perfusionsszintigraphie zu erwartenden FEV1 < 1,3 l

2.4.2. Ablauf der alleinigen Chemotherapie (Zyklus I und II)

Nach Aufnahme eines Patienten in die Studie wurden zunächst zwei Zyklen der Chemotherapie gemäß dem ICE-Protokoll durchgeführt:

Tabelle 2: Therapieschema nach dem ICE-Protokoll

Substanzen	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5	Tag 6
Carboplatin 300mg/m ² KO in 500ml Glucose 5% in 60 Minuten	x					
Natriumbicarbonatlösung 120 mval vor der Ifosfamidinfusion	x		x		x	
Ifosfamid 1500mg/m ² KO In 1000 ml 0,9%ige NaCl in 2 Stunden	x		x		x	
Mesna 400mg/m ² KO jeweils 0, 4, 8 Stunden nach Ifosfamid	x		x		x	
Etoposid 100mg/m ² KO in 250 ml 0,9%ige NaCl in 30 Minuten	x		x		x	
Sterofundin 1000 ml vor und nach der Chemotherapie	x		x		x	
G-CSF 5µg/kg KG s. c. ab Tag 6 täglich bis zum Wiederanstieg der Leukozyten > 4000/µl, dokumentiert an drei aufeinanderfolgenden Tagen						x

Ab Tag 6 war bis zum Wiederanstieg der Leukozyten auf > 4000/µl die subcutane Gabe von G-CSF vorgesehen. Bei Auftreten von erhöhten Temperaturen > 38° C während oder nach der Therapie wurde unverzüglich eine infektiologische Diagnostik durchgeführt und eine antimikrobielle Breitbandtherapie eingeleitet. Bei Abfall der Leukozyten < 1000/µl war die Durchführung einer selektiven Darmdekontamination vorgesehen. Bei Auftreten von Petechien sowie Abfall der Thrombozyten auf < 20.000/µl erfolgte eine Thrombozytensubstitution.

Der zweite Chemotherapiezyklus sollte, versetzt um drei Wochen an den Tagen 22, 24, 26 nach dem oben beschriebenen Schema (s. Tabelle 2) verabreicht werden. Je nach Grad der Verträglichkeit bzw. der Toxizität wurde eine Dosisescalation bzw. Dosisreduktion empfohlen.

Eine Dosisescalation, Erhöhung der Carboplatindosis auf $350\text{mg}/\text{m}^2$ KO wurde für den Fall vorgesehen, daß nach dem ersten Zyklus ein Thrombozytennadir von $75.000/\mu\text{l}$ und ein Leukozytennadir von $1.500/\mu\text{l}$ nicht unterschritten würden. Jedoch bei einem Leukozytennadir $< 1.000/\mu\text{l}$ und/oder einem Thrombozytennadir $< 50.000/\mu\text{l}$ oder einer eingeschränkten Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance $30\text{--}60\text{ ml}/\text{min}$) sollte eine Reduzierung des Carboplatin auf $200\text{ mg}/\text{m}^2$ KO erfolgen. Die Carboplatinabgabe sollte eingestellt werden, wenn die glomeruläre Filtrationsrate unter $30\text{ml}/\text{min}$ sinkt. Bei einer Mukositis Grad III nach WHO sollte im nächsten Zyklus die Etoposiddosis auf $60\text{mg}/\text{m}^2$ KO reduziert werden.

2.4.2.1. Zwischenstaging I nach zwei Zyklen Chemotherapie

Zwei Wochen nach Abschluß der alleinigen Chemotherapie wurden im Zwischenstaging I neben einer Röntgen-Thorax-Aufnahme in 2 Ebenen, eine Abdomensonographie, ein CT-Thorax sowie eine Labordiagnostik (s. Labordiagnostik bei Erststaging) durchgeführt. Zu diesem Zeitpunkt erfolgte erstmalig die Bewertung des klinischen Remissionsstatus (s. Kapitel 2.8.3).

2.4.3. Ablauf der simultanen Radio- / Chemotherapie (Zyklus III)

Nach der Regeneration des peripheren Blutbildes (Leukozyten $> 4.000/\mu\text{l}$; Thrombozyten $>100.000/\mu\text{l}$), in der Regel drei Wochen nach Beginn des zweiten Chemotherapiezyklus, wurde mit der simultanen Radio- / Chemotherapie begonnen.

Die Radiotherapie erfolgte über drei Wochen als hyperfraktionierte, akzelerierte Bestrahlung. Simultan zur Strahlentherapie wurde in diesem Therapiekurs am Tag 1, 8, 15, möglichst an einem Montag, eine Kombinationschemotherapie nach folgendem Schema durchgeführt:

- Carboplatin $100\text{ mg}/\text{m}^2$ KO in 500 ml Glukose 5% über 30 Minuten
- Vindesin 3 mg absolut i.v.

Die Strahlentherapie erfolgte an 5 Tagen pro Woche. Sie wurde in zwei Fraktionen von je 1,5 Gy mit einem mindestens 6-stündigen Intervall bis zu einer Gesamtdosis von 45 Gy verabreicht. Die Referenzdosis wurde auf die das Zielvolumen umschließende Isodosis berechnet, in der Regel die 80%-Isodosis. Das Dosismaximum im Zielvolumen sollte die umschließende Isodosis nicht mehr als 25% überschreiten. Das Zielvolumen wurde definiert als maximale Tumorausdehnung, die befallenen Lymphknoten sowie einen umschließenden Sicherheitssaum von 1-2 cm. Zur Festlegung des Zielvolumens wurden als Grundlage das Thorax-CT hinzugezogen. Auf eine adjuvante Bestrahlung nicht befallener Regionen des typischen regionalen Lymphabflusses, sowie des nicht befallenen kontralateralen Hilus, wurde ausdrücklich verzichtet. Bei Abgrenzungsschwierigkeiten der Tumormasse, beispielsweise durch Atelektase oder Pneumonie, konnte in das ursprüngliche Zielvolumen ein Teil der ipsilateralen Lunge bei ausgedehntem Tumor mit einbezogen werden. Jedoch sollte sofort eine neue Definition des Zielvolumens erfolgen, wenn eine Abgrenzung wieder möglich wurde.

Die Bestrahlung des Zielvolumens erfolgte über individuell angefertigte Felder. Das gesunde Gewebe innerhalb dieser Bestrahlungsfelder wurde mittels speziell angefertigter Satellitenblöcke abgeschirmt. Die Behandlung wurde am Linearbeschleuniger durchgeführt. Eine Therapieunterbrechung war bis zu maximal drei Behandlungstagen zulässig. Zur Planung und Durchführung der Bestrahlung wurde eine CT-gestützte Rechnerplanung durchgeführt und am Therapiesimulator umgesetzt.

Zusätzlich zur Isodosisverteilung sollten folgende Punkte beachtet werden:

- Die Rückenmarksdosis betrug 30 Gy und durfte höchstens um 5 Gy überschritten werden
- Die ipsilaterale gesunde Lunge sollte nicht mit mehr als 20 Gy belastet werden
- Die kontralaterale gesunde Lunge sollte nicht mit mehr als 15 Gy belastet werden

2.4.3.1. Zwischenstaging II nach der simultanen Radio- / Chemotherapie

Zwei Wochen nach Beendigung des dritten Zyklus, der simultanen Radio- / Chemotherapie, wurde ein komplettes Staging (s. Kapitel 2.4.1) durchgeführt.

Dies erfolgte zur erneuten Bewertung der klinischen Remission sowie zur Einschätzung der Operabilität der Patienten.

2.4.4. Chirurgische Therapie

Bei operablen Patienten wurde nach Normalisierung des Blutbildes (Leukozyten $> 4.000/\mu\text{l}$, Thrombozyten $> 100.000/\mu\text{l}$) sowie der Rückbildung nicht-hämatologischer Nebenwirkungen die radikale Tumorsektion unter kurativem Ansatz durchgeführt. Das zeitliche Intervall zwischen abgeschlossener Radio- / Chemotherapie und Operation sollte 5-7 Wochen betragen. Als Standardverfahren galten die Pneumonektomie und Lobektomie. Broncho- und vasoplastische Operationsverfahren (Manschetten-Resektion, Lappenverschiebung, etc.) waren statthaft, um eine Pneumonektomie zu umgehen und funktiontüchtiges Lungenparenchym zu erhalten. Falls erforderlich wurden benachbarte Strukturen wie Herzbeutel, Vorhof und Brustwandanteile reseziert sowie ein Teilersatz der Gefäße durchgeführt. Eine exakte und vollständige Lymphadenektomie sämtlicher intrathorakaler Lymphknoten war obligat. Sofern makroskopisch gesicherte Residuen in situ belassen wurden, wurde das Tumorbett in drei Raumebenen mit Titanclips für spätere Nachuntersuchungen mit bildgebenden Verfahren sowie die Durchführung der postoperativen Nachbestrahlung markiert.

2.4.5. Postoperative Strahlentherapie

Das Zielvolumen sollte in konventioneller Fraktionierung mit 16 Gy (2 Gy/Tag) aufgesättigt werden, wenn postoperativ Tumorgewebe (R1- oder R2-Resektion) verblieben war. Ebenso erfolgte bei Patienten mit funktioneller und technischer Inoperabilität die Aufsättigung der Zielvolumendosis mit 16 Gy in konventioneller Fraktionierung.

2.4.6. Kontrolluntersuchungen nach Therapieende

Nachsorgeuntersuchungen sollten von den betreuenden Haus- bzw. Fachärzten im ersten Jahr alle drei Monate, im zweiten Jahr alle vier Monate und danach in 6-monatlichen Abständen durchgeführt werden. Hierbei waren folgende Untersuchungen obligat:

Anamnese, Labordiagnostik (BSG, Blutbild, Leberwerte, LDH, AP, Kreatinin, Harnsäure), Röntgen-Thorax in 2 Ebenen, CT-Thorax (in den ersten beiden Jahren alle 6 Monate sowie bei Verdacht auf Rezidiv), Abdomensonographie, Skelettszintigraphie (bei unklaren Knochenschmerzen), CT-Schädel (bei Verdacht auf Hirnmetastasen).

Die Nachuntersuchungen dienen der Erfassung von Spätnebenwirkungen, der frühzeitigen Erfassung von Rezidiven (Lokalrezive und Fernmetastasen), der Bestimmung der rezidivfreien Überlebenszeit und der Gesamtüberlebenszeit.

2.5. Endpunkte und Abbruchkriterien der Studie

Der primäre Endpunkt war das mit der Therapie verbundene Toxizitäts- und Komplikationsspektrum. Sekundäre Endpunkte waren progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben sowie der präoperative Remissionsstatus nach der Chemo- bzw. Radio- / Chemotherapie, die Resektabilität und das Ausmaß der erreichten Tumoregression in Resektat und Lymphknoten.

Das Tumorausprechen sowie die Nebenwirkungen wurden bei jedem Patienten engmaschig kontrolliert, um gegebenenfalls frühzeitig einen Therapiewechsel bzw. -abbruch durchzuführen.

Als Abbruchkriterien der Studie für den einzelnen Patienten galten das Vorliegen einer interkurrierenden schwergradigen Erkrankung, das Auftreten von nicht mehr tolerablen Nebenwirkungen, die Verschlechterung des Allgemeinzustandes mit einem Karnofsky-Index unter 50%, das Auftreten von Fernmetastasen und der Wunsch des Patienten.

Ausgehend von der Hypothese, daß präoperativ und perioperativ maximal jeweils eine therapieassoziierte Letalität von 7% vertretbar ist, wurden als Abbruchkriterien für die Studie gewertet:

Mehr als 7% letale durch die Therapie bedingte Komplikationen in der präoperativen Therapiephase, d. h. Letalität > 3 von 10, ≥ 5 von 20, bzw. ≥ 6 von 30 Patienten (3-Sigmabereich) bzw. als 14% therapiebedingte Letalität in der prä- und perioperativen Therapiephase, d. h. Letalität ≥ 5 von 10, ≥ 7 von 20 bzw. ≥ 9 von 30 Patienten (3-Sigmabereich).

2.6. Histomorphologische Untersuchungen

Im Rahmen des Erststaging bei Studienaufnahme (Bronchoskopie, mediastinale Lymphknotenbiopsie) gewonnene Gewebeproben sowie die Resektionspräparate der operierten Patienten wurden in den jeweiligen Kliniken, an denen der betreffende Patient behandelt wurde, von dem zuständigen Pathologen histologisch untersucht und bewertet. Das Institut für Pathologie an den Kliniken Bergmannsheil (Direktor: Professor Dr. K.-M. Müller) der Universitätsklinik Bochum, war die zentrale Referenzpathologie der Studie. Dort wurden dann die Paraffinblöcke der Gewebeproben, die im Erststaging gewonnen wurden, sowie die Paraffinblöcke aller Resektate von den Operationen gesammelt und vom selben Untersucher befundet. Es wurden jeweils zwei Schnitte von jedem Paraffinblock angefertigt. Diese wurden mit Hämatoxylin-Eosin (HE) und nach von Gieson (EvG) gefärbt. Die Präparate der Primärdiagnostik wurden im Hinblick auf die richtige histologische Klassifikation überprüft. Die Resektionspräparate der operierten Patienten wurden im Hinblick auf das Ausmaß der Tumoregression histomorphologisch untersucht und klassifiziert (s. Kapitel 2.8.5).

2.7. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Studie wurde durch das Institut für medizinische Informatik und Biomathematik der Westfälischen-Wilhelms-Universität Münster begleitet.

Es wurden standardisierte Dokumentationsbögen an die Zentren, die an der Studie beteiligt waren, verteilt. Dort konnten die Daten der Primärerhebung wie auch die des weiteren Verlaufes (Therapie, Remissionsverhalten, Operationsstatus, Toxizitäten und Komplikationen sowie deren Ausprägung) dokumentiert und an die Studienzentrale weitergeleitet werden. Die abschließende Beurteilung der Untersuchung des primären Staging (s. Kapitel 2.4.1), sowie das Abklären der Frage, ob eine Aufnahme des Patienten in die Studie erfolgen sollte, wurde durch das betreuende Zentrum entschieden und in der Studienzentrale gemeldet. Im Anschluß der Operation erfolgten in regelmäßigen Abständen Kontrolluntersuchungen in enger Zusammenarbeit der Studienzentrale mit den Hausärzten bzw. den betreuenden Zentren. Das Auftreten von Rezidiven und deren Lokalisation sowie alle Todesfälle und deren Zusammenhang mit der Grunderkrankung wurden dabei erfaßt.

Alle Daten wurden in einer MS-Excel 5.0-Datei gespeichert. Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit SAS für Windows 6.11. Überlebensdaten und deren Mediane wurden nach Kaplan und Meier [1958] berechnet. Zugrunde gelegt wurde die Differenz zwischen Datum der Primärdiagnose und dem Todesdatum. Die vergleichende Beurteilung der Überlebensdaten im Hinblick auf signifikante Unterschiede in Abhängigkeit vom Stadium, dem Remissions- und Resektionsstatus erfolgte mit dem log-rank-Test [Peto et al. 1977].

2.8. Kriterien zur Datenauswertung

Die Definitionen zur Datenauswertung, die in der Studie angewandt wurden, sind nachfolgend dargestellt.

2.8.1. Allgemein- und Aktivitätszustand nach Karnofsky

Die Patienten wurden im Erststaging sowie in allen folgenden Untersuchungen auf ihr Allgemeinbefinden hin beurteilt. Dieser Beurteilung wurde die Bewertung nach dem Karnofsky-Index zugrunde gelegt.

100%	Normal, ohne Beschwerden oder Hinweise der Erkrankung
90%	Fähig, normale Aktivitäten auszuführen, aber mit leichten Zeichen oder Symptomen der bestehenden Erkrankung
80%	Normale Aktivität, aber Anstrengung erforderlich; Zeichen und Symptome sind mehr vorhanden
70%	In der Lage, für sich selbst zu sorgen, aber unfähig zu arbeiten, oder andere normale Aktivitäten auszuführen
60%	In der Lage, für die meisten Bedürfnisse selbst zu sorgen, aber manchmal Hilfe anderer erforderlich
50%	Erhebliche Hilfeleistung anderer erforderlich, zusätzlich häufig medizinische Hilfe, eigene Betätigung möglich
40%	Behindert und spezielle Hilfe und Hilfeleistung erforderlich
30%	Schwer behindert, Hospitalisation erforderlich, aber Tod durch Erkrankung nicht drohend
20%	Schwer krank, supportive Behandlung, Krankenhausbehandlung notwendig
10%	Bevorstehender Tod
0%	Tod

2.8.2. Toxizität nach WHO

Die einzelnen Behandlungsabschnitte wurden auf ihre Toxizität bewertet. Als Grundlage wurde die Definition der WHO herangezogen.

Tabelle 3: Toxizität nach WHO-Kriterien

Symptome	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Appetit	normal	geringe Abnahme	< 1 Woche vermindert	> 1 Woche vermindert	völlige Appetitlosigkeit
Übelkeit/ Erbrechen	ohne	Übelkeit ohne Erbrechen	vorübergehendes Erbrechen	therapiebedürftiges Erbrechen	Therapieresistentes Erbrechen
Alopezie	keine	minimal	mäßige, fleckige Alopezie	komplett reversibel	komplett irreversibel
Diarrhoe	keine	vorübergehend < 2 Tage	erträglich > 2 Tage	unerträglich, Therapie erforderlich	hämorrhagische Dehydratation
Hämaturie	keine	mikroskopisch	makroskopisch	Koagula	obstruktive Uropathie
Stomatitis	nein	Rötung/ Wundgefühl	Geschwüre/ feste Kost	Geschwüre/ flüssige Kost	Ernährung parenteral
Fieber (° C)	kein	37,1-38,0	38,1-40,0	> 40 < 24 Stunden	> 40 > 24 Stunden
Pneumonitis	keine	diskrete Symptome	Belastungs- dyspnoe	Ruhedyspnoe	vollständige Bettruhe erforderlich
Ösophagitis	keine	leichte Schluckbeschwerden	deutliche Dysphagie, Analgesie erforderlich	nur flüssige Kost möglich	parenterale Ernährung erforderlich
Hämoglobin (g/dl)	> 11,0	9,5-10,9	8,0-9,4	6,5-7,9	< 6,5
Leukozyten (x 1000/µl)	> 4,0	3,0-3,9	2,0-2,9	1,0-1,9	< 1,0
Thrombozyten (x 1000/µl)	> 100	75-99	50-74	25-49	< 25

2.8.3. Remissionskriterien

In den Zwischenuntersuchungen, nach der Chemotherapie und nach der simultanen Radio- / Chemotherapie, wurde das Ansprechen der Behandlung auf den Tumor beurteilt. Als Grundlage dienten dazu die Remissionskriterien der Southwest Oncology Group (SWOG) [Green et al. 1992].

- Komplette Remission (CR):** Das Verschwinden oder nicht mehr Vorhandensein aller meßbaren oder diagnostizierbaren Krankheitszeichen ebenso wie Zeichen und Symptome, die mit dem Tumor zusammenhängen, über zumindest 4 Wochen.
- Partielle Remission (PR):** Die Verminderung von mehr als 50% des Tumolvolumens (Produkt der senkrechten Durchmesser aller meßbaren Läsionen) und kein Neuauftreten weiterer Tumormanifestationen über zumindest 4 Wochen.
- Stabile Erkrankung (NC):** Die Verminderung von weniger als 50% oder die Zunahme von weniger als 25% des Tumolvolumens und kein Neuauftreten weiterer Tumormanifestationen.
- Progressive Erkrankung (PD):** Die Zunahme von mehr als 25% des Tumolvolumens und/oder das Neuauftreten weiterer Tumormanifestationen.

2.8.4. Resektionsstatus

Der Resektionsstatus nach stattgehabter Operation wurde folgendermaßen festgelegt:

- R0:** Der Absetzungsrand des Resektates ist histologisch tumorfrei.
- R1:** Der Absetzungsrand des Resektates ist histologisch tumorbefallen.
- R2:** Makroskopisch verbliebener Residualtumor erkennbar

2.8.5. Gradeinteilung der Tumorregression in Resektat und Lymphknoten

Bei der histomorphologischen Untersuchung der Resektate und entfernten Lymphknoten der operierten Patienten erfolgte eine Klassifikation der Tumorregression. Im folgenden werden die vier Regressionsgrade unterteilt [Junker et al. 1995; Junker et al. 1997]:

Regressionsgrad I: Keine oder nur geringgradige, vorwiegend spontane Tumorregression

Regressionsgrad II: Morphologische Zeichen der therapieinduzierten Tumorregression mit

Regressionsgrad II A: Mehr als 10% vitalem Tumorgewebe in Resektat und Lymphknoten

Regressionsgrad II B: Weniger als 10% vitalem Tumorgewebe in Resektat und Lymphknoten

Regressionsgrad III: Komplette Tumorregression ohne Nachweis vitalen Tumorgewebes

3. Ergebnisse

3.1. Patientencharakteristik

In der vorliegenden Phase II-Studie zur neoadjuvanten multimodalen Behandlung von Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom im Stadium III wurden 60 Patienten gemeldet und 54 Patienten eingeschlossen. 6 Patienten konnten jedoch nicht berücksichtigt werden, da sie den Einschlusskriterien der Studie beim Erststaging nicht entsprachen. Die Gründe, die zum Ausschluß führten, waren folgendermaßen verteilt: 5 Patienten hatten zu diesem Zeitpunkt bereits Fernmetastasen, darunter 3 Patienten mit positivem Befall der hochzervikalen Lymphknoten, ein Patient mit einer Lebermetastase und ein Patient mit einer Skelettmastase. Bei einem Patienten wurden in der Primärhistologie Anteile eines kleinzelligen Karzinoms nachgewiesen.

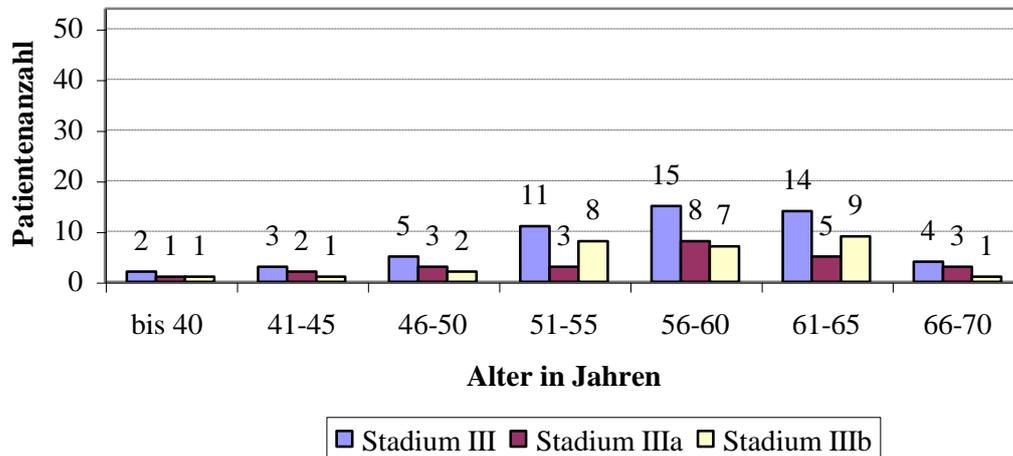
Die Ergebnisse der Studie beziehen sich demnach auf 54 Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom im Stadium III. Darunter befanden sich 25 Patienten im Stadium IIIA und 29 Patienten im Stadium IIIB (s. Kapitel 1.2.). Die folgenden Ergebnisse sind nach der gesamten Patientenzahl im Stadium III und nach der Unterteilung der Patienten in die Stadien IIIA und IIIB gegliedert.

3.1.1. Alter und Geschlecht

Das Alter der Patienten im Stadium III lag zum Zeitpunkt der Diagnosestellung zwischen 37 und 69 Jahren, der Median betrug 57 Jahre. Im Stadium IIIA lag die Spannweite ebenfalls zwischen 37 und 69 Jahren, der Median betrug jedoch 59 Jahre. Im Stadium IIIB lag das Alter zwischen 37 und 68 Jahren, der Median belief sich auf 57 Jahren. Die Altersverteilung weist einen Gipfel bei 56-60 Jahren auf (s. Abb. 2).

Von den 54 Patienten im Stadium III waren 49 männlichen (Stadium IIIA: 23, Stadium IIIB: 26) und 5 weiblichen (Stadium IIIA: 2, Stadium IIIB: 3) Geschlechts.

Abb. 2: Altersverteilung der Patienten bei Diagnosestellung



3.1.2. Tumorsymptome und Beschwerden

Bei der Anamneseerhebung gaben 46 der 54 Patienten Symptome an. Bei 2 Patienten ist die Anamneseerhebung nicht bekannt. Die Tabelle 4 stellt die Anzahl der Symptome zusätzlich in Stadium IIIA und IIIB unterteilt dar.

30 Patienten klagten über Husten und 21 über Atemnot sowie 20 über Auswurf. Thoraxschmerzen gaben 17 Patienten an, weitere 14 klagten über einen Leistungsabfall. Eine Heiserkeit fiel bei 7 Patienten auf. 10 Patienten teilten mit, daß sie unter Hämoptysen leiden und 19 Patienten berichteten von einem Gewichtsverlust. Es wurden noch weitere Symptome beschrieben, die zusätzlich auftraten. Dazu gehörten Lippenzyanose, Kopfschmerzen, Rückenschmerzen, Muskel- und Gelenkschmerzen, Inappetenz, Abgeschlagenheit, Alopecia areata, Schmerzen in der rechten Schulter, Phrenicusparese rechts, Tachykardie, Fieberperioden, protahiert verlaufender Infekt der oberen Luftwege, Uhrglasnägel, Nackenkopfschmerz und Nachtschweiß.

Tabelle 4: Tumorsymptome bei Diagnosestellung

Symptome	Stadium IIIA (n=25)	Stadium IIIB (n=29)	Stadium III (n=54)
Symptome	21	25	46
Husten	12	18	30
Atemnot	9	12	21
Auswurf	10	10	20
Thoraxschmerzen	9	8	17
Leistungsabfall	8	6	14
Heiserkeit	4	3	7
Hämoptyse	4	6	10
Gewichtsverlust	5	14	19
Gewichtsverlust zwischen 5%-10%	3	9	12
Gewichtsverlust über 10%	1	1	2

3.1.3. Karnofsky-Index

Das Allgemeinbefinden der Patienten wurde nach dem Karnofsky-Index (s. Kapitel 2.8.1.) beurteilt. Es lag vor Beginn der neoadjuvanten Therapie zwischen 70%-100%. 2 Patienten (4%) boten zu diesem Zeitpunkt keinen Hinweis auf eine Erkrankung (Karnofsky von 100%). Der größere Anteil der Patienten (n=32; 59%) zeigte vor Therapiebeginn leichte Zeichen oder Symptome der bestehenden Erkrankung. Dennoch waren diese Patienten fähig, normale Aktivitäten auszuführen (Karnofsky von 90%). Bei weiteren 18 Patienten zeigten sich stärker ausgeprägte Zeichen und Symptome (33%). Diese Patienten waren ebenfalls in der Lage, normale Aktivitäten auszuführen; jedoch war bereits eine Anstrengung erforderlich (Karnofsky von 80%).

2 Patienten (4%) waren nicht mehr fähig zu arbeiten oder andere normale Aktivitäten auszuführen; sie waren jedoch in der Lage, für sich selbst zu sorgen (Karnofsky von 70%).

Tabelle 5: Karnofsky-Index bei Diagnosestellung

Karnofsky-Index	Stadium IIIA (n=25)	Stadium IIIB (n=29)	Stadium III (n=54)
100%	0	2	2
90%	14	18	32
80%	10	8	18
70%	1	1	2

3.1.4. Staging der mediastinalen Lymphknoten

Zu einem überwiegenden Anteil wurden die Patienten nach chirurgischer Bewertung der mediastinalen Lymphknoten (Mediastinoskopie: n=40, explorative Thorakotomie: n=6) in die Studie aufgenommen. Bei 8 Patienten erfolgte keine chirurgische Exploration der mediastinalen Lymphknoten.

3.1.5. Histologie und Lokalisation

Die gewonnenen Gewebeproben aus der Bronchoskopie und der explorativen Thorakotomie sowie die Lymphknotenbiopsien aus der Mediastinoskopie wurden histologisch untersucht. Bei 36 Patienten wurde ein Plattenepithelkarzinom und bei 17 Patienten ein Adenokarzinom diagnostiziert. In einer Gewebeprobe wurden Anteile eines Adeno- und Plattenepithelkarzinoms nachgewiesen (s. Tabelle 7)

Die Tumore waren bei 35 Patienten (IIIA: 16, IIIB: 19) rechtsseitig und bei den anderen 19 Patienten (IIIA: 9, IIIB: 10) linksseitig lokalisiert.

Tabelle 6: Verteilung der Histologie

Histologie	Stadium IIIA (n=25)	Stadium IIIB (n=29)	Stadium III (n=54)
Plattenepithelkarzinom	20	16	36
Adenokarzinom	4	13	17
Plattenepithelkarzinom/ Adenokarzinom	1	0	1

3.1.6. TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung

Nach Abschluß des Erststaging erfolgte auch die Einteilung anhand der TNM-Klassifikation sowie die der Stadieneinteilung (s. Kap.1.2.).

Von den 54 Patienten wies kein Patient einen T1-Tumor auf. 20 Patienten wurden mit einem T2-Tumor definiert, weitere 18 Patienten mit einem T3-Tumor, von denen 15 Tumore zentral lokalisiert waren. Insgesamt 16 Patienten zeigten einen T4-Tumor.

Im Stadium IIIA wiesen alle Patienten einen histologisch gesicherten N2-Status auf. Im Stadium IIIB zeigten 15 von 29 Patienten einen histologisch gesicherten N3-Status. Von den 16 Patienten mit einem T4-Tumor zeigten in der Bildgebung 2 Patienten jeweils einen N0 und einen N1-Status, weitere 12 Patienten einen N2-Status und die übrigen 2 Patienten einen N3-Status.

Tabelle 7: TNM-Klassifikation und Einteilung nach Stadien

(n=54)	T 1	T 2	T 3	T 4	Summe
N 0				1	1
N 1				1	1
N 2		13	12	12	37
N 3		7	6	2	15
Summe		20	18	16	54

Stadium IIIA: transparent; Stadium IIIB: grau unterlegt

3.2. Klinische Remission und Resektionsstatus

Zwei Wochen nach Abschluß der alleinigen Chemotherapie erfolgte im Zwischenstaging I erstmalig die Bewertung der klinischen Remission. Ebenso wurde im Zwischenstaging II, das nach Beendigung der simultanen Radio- / Chemotherapie durchgeführt wurde, die klinische Remission bewertet. Zusätzlich erfolgte eine Einschätzung der Operabilität der Patienten. Die gewonnenen Resektionspräparate der operierten Patienten wurden histologisch untersucht und beurteilt.

3.2.1. Zyklus I und II (alleinige Chemotherapie)

54 Patienten wurden im Zwischenstaging I auf ihre Tumorremission hin untersucht. Ein Patient verstarb zu Beginn des zweiten Zyklus im Rahmen seiner Grunderkrankung an einer fulminanten Tumorblutung mit Gefäßarrosion und wurde daher als lokal progredient (Progressive Erkrankung: PD) gewertet. 31 Patienten zeigten zu diesem Zeitpunkt kaum Veränderungen des meßbaren Tumolvolumens und wurden somit als NC (Stabile Erkrankung) eingeschätzt. Bei weiteren 21 Patienten wurde eine Verminderung des Tumolvolumens um mehr als 50% gemessen. Sie wurden somit als PR (Partielle Remission) beurteilt.

Ein Patient wies bei den Untersuchungen keinerlei Anzeichen mehr für das Vorhandensein eines Tumors auf und wurde damit als CR (Komplette Remission) klassifiziert (s. Kapitel 2.8.3.).

Tabelle 8: Remissionsstatus nach 2 Zyklen Chemotherapie

	Stadium IIIA (n=25)	Stadium IIIB (n=29)	Stadium III (n=54)
CR	0	1 (3%)	1 (2 %)
PR	10 (40%)	11 (38%)	21 (39%)
NC	14 (56%)	17 (59%)	31 (57%)
PD	1 (4%)	0	1 (2%)

3.2.2. Zyklus III (Radio- / Chemotherapie)

Im Anschluß an die simultane Radio- / Chemotherapie erfolgte das Zwischenstaging II mit erneuter Beurteilung der Tumorremission. So konnte die Remissionsrate auf 37/54 erhöht werden. Von den 37 Patienten wiesen 5 Patienten eine komplette Remission (CR) auf, bei den anderen 32 Patienten konnte eine partielle Remission (PR) erreicht werden. 13 Patienten zeigten keine maßgebliche Veränderung des meßbaren Tumorummens. Ein Progreß der Grunderkrankung wurde bei 4 Patienten nachgewiesen, wobei ein Patient an einer Tumorblutung verstarb (vgl. Kapitel 3.2.1). Bei den anderen 3 Patienten wurden allesamt Fernmetastasen nachgewiesen. Die Lokalisation der Fernmetastasen verteilte sich jeweils auf Hirn, Skelett sowie einem supraclavikularen / cervikalen Lymphknoten.

Tabelle 9: Remissionsstatus nach Radio- / Chemotherapie

	Stadium IIIA (n=25)	Stadium IIIB (n=29)	Stadium III (n=54)
CR	4 (16%)	1 (3%)	5 (9%)
PR	15 (60%)	17 (59%)	32 (59%)
NC	4 (16%)	9 (31%)	13 (24%)
PD	2 (8%)	2 (7%)	4 (7%)

3.2.3. Operation

40 Patienten wurden in einem Zeitrahmen von 34-116 Tagen nach Abschluß der Radio- / Chemotherapie (Mittelwert: 54 Tage) dem chirurgischen Eingriff unterzogen. Eine Verzögerung der Operation um 4 Wochen ergab sich bei 11 Patienten. Von diesen Patienten litten 2 unter einer Pneumonitis, 4 wiesen eine Ösophagitis und 1 Patient eine Leuko- Thrombozytopenie auf. Bei 5 Patienten wurde die Verbesserung des Allgemeinzustandes abgewartet.

3.2.3.1. Operabilität

Nach der Radio- / Chemotherapie erfolgte im Zwischenstaging II die Bewertung der klinischen Remission (s. Kapitel 3.2.2.) und die Einschätzung der Operabilität der Patienten. 40 Patienten wurden einer Operation zugeführt. Die übrigen 14 Patienten des Gesamtkollektives wurden aus folgenden Gründen nicht operiert: 4 Patienten verweigerten eine Operation, 3 Patienten wiesen Fernmetastasen auf, 2 Patienten wurden aus medizinischen Gründen nicht operiert, 2 Patienten wurden als technisch inoperabel eingestuft, 2 Patienten waren präoperativ verstorben, 1 Patient wurde thorakotomiert, war jedoch technisch inoperabel.

Tabelle 10: Gründe der Inoperabilität

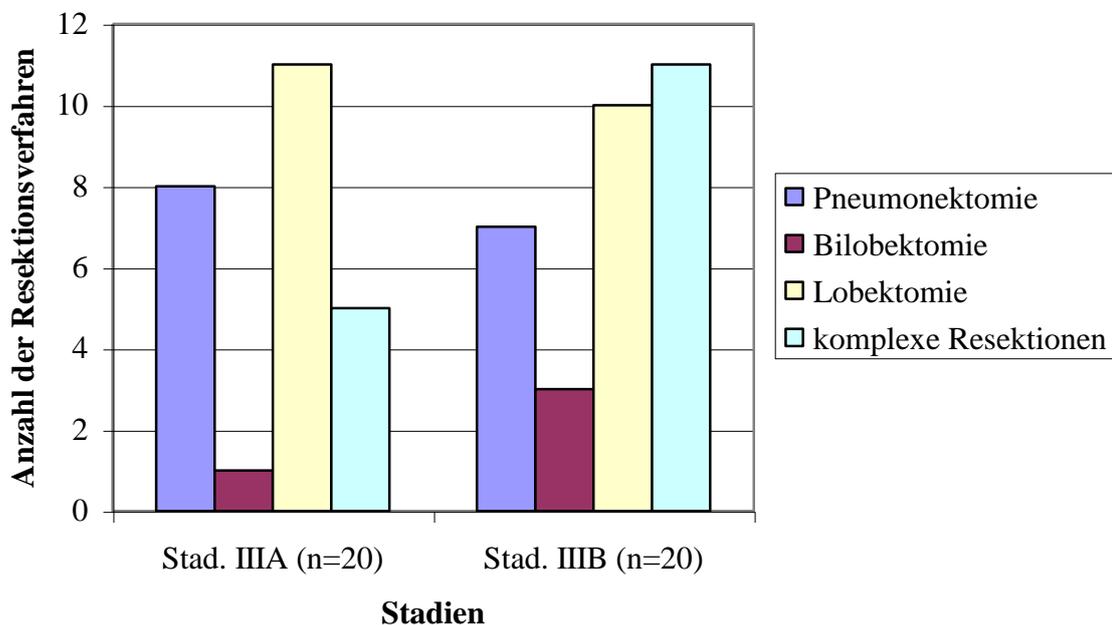
	Stadium IIIA (n=25)	Stadium IIIB (n=29)	Stadium III (n=54)
Inoperabel	5	9	14
OP verweigert	2	2	4
Fernmetastasen	1	2	3
Funktionell inoperabel	1	1	2
Technisch inoperabel	0	2	2
Patient verstorben	1	1	2
Pneumonitis	0	1	1
Tumorblutung	1	0	1
Explorative Thorakotomie	0	1	1

3.2.3.2. Resektionsverfahren, Resektionsstatus und Tumorregression

Eine kurativ geplante Operation wurde an 40 Patienten vollzogen. Bei 15 Patienten wurde eine Pneumonektomie (6 linksseitig), bei 4 Patienten eine Bilobektomie und bei 21 Patienten eine Lobektomie (6 linksseitig) durchgeführt. Bei 16 Patienten wurde eine komplexe Resektion vollzogen, wobei bei 5/20 Patienten im Stadium IIIA und bei 11/20 Patienten im Stadium IIIB die Erweiterung der Tumorresektion erforderlich wurde. Unter den komplexen Resektionen war eine Brustwandteilresektion sowie sieben Bronchusmanschettenresektionen und acht Perikardteilresektionen. Erweitert wurden 3/8 Perikardteilresektionen um eine Vorhofteilresektion bzw. Teilresektion der A. pulmonalis sowie zwei weitere um eine Ösophagusteilresektion.

Unter den Bronchusteilresektionen waren 2/7 Eingriffen mit einer Tracheateilresektion und eine weitere mit einer V. Cava–Teilresektion verbunden. Des weiteren wurde bei 10/20 operierten Patienten im Stadium IIIB mit einem N3–Status eine mediastinale Lymphknotendissektion auch kontralateral der tumortragenden Seite notwendig.

Abb. 3: Resektionsverfahren nach Stadien eingeteilt



Lediglich bei zwei Patienten (Stadium IIIA: 0; Stadium IIIB: 2) verblieb ein makroskopisch erkennbarer Residualtumor. Der Absetzungsrand des Resektates war bei vier Patienten (Stadium IIIA: 3; Stadium IIIB: 1) histologisch tumorbefallen. Eine potentiell kurative R0–Resektion (s. Kapitel 2.8.4.) konnte bei 34 Patienten (Stadium IIIA: 17; Stadium IIIB: 17) durchgeführt werden. Durch die Referenzpathologie (s. Kapitel 2.6.) erfolgte eine histomorphologische Untersuchung der Paraffinblöcke im Hinblick auf das Ausmaß der Tumorregression. Von den 34 Patienten zeigten 23 Patienten eine deutliche Tumorregression. Bei 16 Patienten wurde weniger als 10% vitales Tumorgewebe gefunden. 7 weitere Patienten wiesen sogar eine Vollremission auf (s. Kapitel 2.8.5.).

Tabelle 11: Resektionsstatus und Tumorregression nach R0-Resektion

Resektionsbeurteilung	Stadium IIIA (n=25)	Stadium IIIB (n=29)	Stadium III (n=54)
R0	17	17	34
RG IIB	9	7	16
RG III	3	4	7
R1	3	1	4
R2	0	2	2

RG IIB = Tumorzellanteil im Resektat < 10%; RG III = kein Tumornachweis im Resektat

3.3. Toxizität und Komplikationen

Die Auswertung der Studie umfaßt unter anderem die Durchführbarkeit und die Erfassung der Toxizitäten innerhalb der einzelnen Behandlungseinheiten (Zyklus I, II, III und Operation). Die Einteilung der Nebenwirkungen erfolgt entsprechend den WHO-Kriterien (s. Kapitel 2.8.2.).

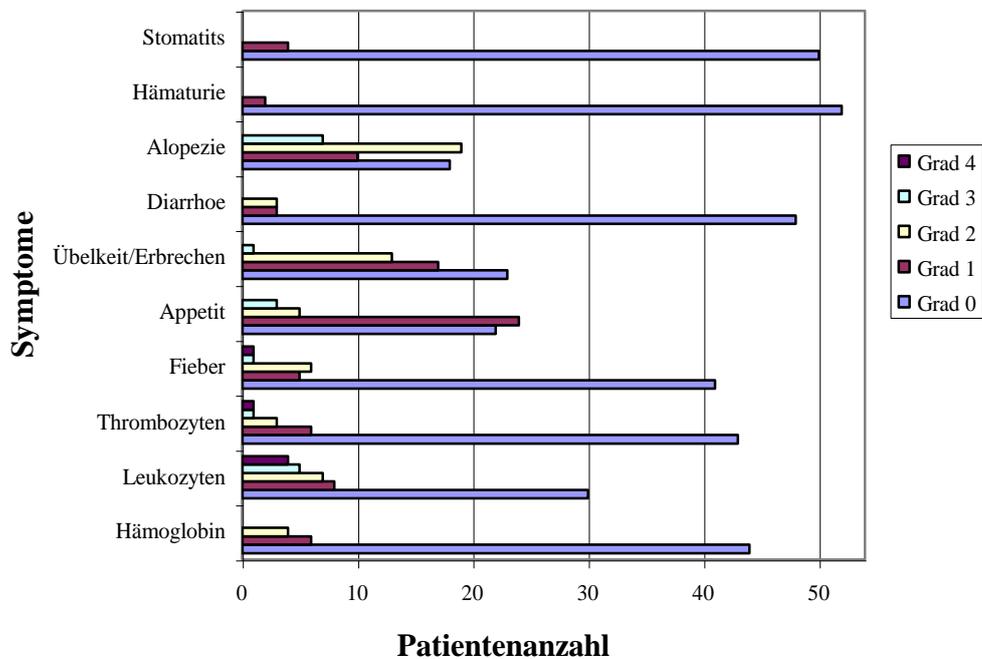
3.3.1. Zyklus I (Chemotherapie)

Den ersten Zyklus der Chemotherapie, gemäß dem ICE-Protokoll, erhielten 54 Patienten (Stadium IIIA: 25, Stadium IIIB: 29). Unter der Therapie trat bei 29 Patienten ein geringer Appetitverlust auf (Grad 1/2), bei 3 Patienten war der Appetit über eine Woche vermindert (Grad 3). Über Übelkeit und vorübergehendes Erbrechen klagten 30 Patienten (Grad 1/2), 1 Patient litt unter Erbrechen, welches eine Therapie notwendig machte (Grad 3). Von einer vorübergehenden Diarrhoe, die zum Teil länger als 2 Tage anhielt (Grad 1/2), berichteten 6 Patienten.

Eine minimale bis mäßig fleckige Alopezie war bei 29 Patienten zu beobachten, 7 Patienten erlitten eine komplette reversible Alopezie. Bei 2 Patienten wurde mikroskopisch eine Hämaturie nachgewiesen (Grad 1). Eine Rötung der Mundschleimhaut wurde bei 4 Patienten festgestellt (Grad 1). Bei 11 Patienten wurde eine Temperaturerhöhung bis 40,0°C gemessen (Grad 1/2). Jeweils ein Patient litt unter einer Temperaturerhöhung über 40,0°C weniger als 24 Stunden (Grad 3) und länger als 24 Stunden (Grad 4).

Die Hämatoxizität wurde durch regelmäßige Laborkontrollen überprüft. Der Hämoglobinwert unterschritt bei 10 Patienten den Normalwert, fiel jedoch nicht unter 8,0 g/dl (Grad1/2). 15 Patienten wiesen eine Leukozytopenie bis 2.000/µl (Grad1/2), 5 Patienten eine Leukozytopenie bis 1.000/µl (Grad 3) und 4 Patienten eine Leukozytopenie unter 1.000/µl (Grad 4) auf. Eine Thrombozytopenie bis 50.000/µl (Grad1/2) wurde bei 9 Patienten gemessen. Jeweils 1 Patient zeigte eine Thrombozytopenie bis 25.000/µl (Grad 3) und unter 25.000/µl (Grad 4). Die Darstellung erfolgt in der Abb. 4.

Abb. 4: Toxizität nach Zyklus I; Stadium III



Als sonstige Nebenwirkungen und fortdauernde Symptome unter der Chemotherapie wurden noch rezidivierende Hämoptyse, thorakale Schmerzen, Rückenschmerzen, Herpes simplex, Beinödeme und Venenthrombose rechts axillär genannt.

3.3.2. Zyklus II (Chemotherapie)

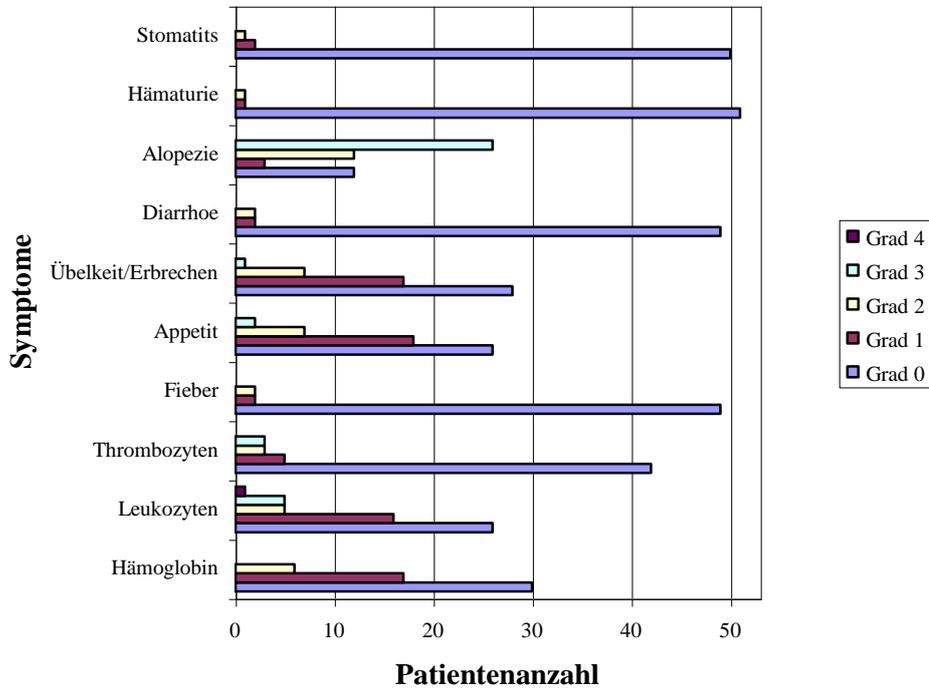
Den zweiten Zyklus Chemotherapie nach dem ICE-Protokoll erhielten 53 Patienten (Stadium IIIA: 24 Patienten, Stadium IIIB: 29 Patienten). Ein Patient war nach dem ersten Zyklus, bei komplett regeneriertem peripheren Blutbild, an Komplikationen seiner Grunderkrankung (fulminante pulmonale Tumorblutung mit Gefäßarrosion) verstorben.

Der zweite Zyklus sollte 3 Wochen nach dem ersten Tag des Zyklus I beginnen. Bei 8 Patienten wurde erst nach über 30 Tagen mit dem zweiten Zyklus Chemotherapie begonnen. Aufgrund einer nachgewiesenen Leukozytopenie Grad 2 bei 3 Patienten, einer Leukozytopenie Grad 3 bei einem Patienten und einer Leuko- Thrombozytopenie Grad 4 bei einem weiteren Patienten wurde der zweite Zyklus verschoben. Bei einem anderen Patienten war wegen einer Thrombose mit einer Heparinisierung begonnen worden und die Therapie bis zur Befundbesserung verschoben worden. Bei 2 Patienten geht aus den Unterlagen nicht hervor, was die Verzögerung begründet hat.

Nach den Maßgaben des Studienprotokolls wäre bei 36 Patienten eine Dosisescalation möglich gewesen, die jedoch nur bei 9 Patienten umgesetzt worden ist. Eine Dosisreduktion wurde protokollgemäß bei 5 Patienten vorgenommen.

Die Toxizität wird in der Abbildung 7 dargestellt:

Abb. 5: Toxizität nach Zyklus II; Stadium III



Die Ausprägung der Toxizitäten ist ähnlich wie im Zyklus I. Im zweiten Zyklus verspürten 25 Patienten (Zyklus I; n=29) einen verminderten Appetit bis zu einer Woche, 2 Patienten (Zyklus I; n=3) beklagten einen Appetitverlust über eine Woche im Anschluß an die Chemotherapie. Übelkeit und vorübergehendes Erbrechen traten bei 24 Patienten (Zyklus I; n=30) auf. 1 Patient (Zyklus I; n=1) litt unter Erbrechen, welches eine Therapie notwendig machte. 4 Patienten (Zyklus I; n=6) berichteten von einer vorübergehenden Diarrhoe. Eine Hämaturie wurde bei einem Patienten (Zyklus I; n=2) mikroskopisch nachgewiesen, bei einem anderen Patienten (Zyklus I; n=0) war die Hämaturie makroskopisch sichtbar. In der körperlichen Untersuchung wurde bei 2 Patienten (Zyklus I; n=4) eine Rötung der Mundschleimhaut gefunden, bei einem weiteren Patienten (Zyklus I; n=0) ein Geschwür in der Mundschleimhaut, wobei eine feste Nahrungsaufnahme noch möglich war. Eine wesentliche Veränderung stellte sich bei der Alopezie heraus. Eine minimale bis mäßig fleckige Alopezie wurde bei 15 Patienten (Zyklus I; n=29) beobachtet, 26 Patienten (Zyklus I; n=7) litten unter einer kompletten, jedoch reversiblen Alopezie.

Lediglich 4 Patienten (Zyklus I; n=11) litten unter einer Temperaturerhöhung bis 40,0°C. Eine Temperaturerhöhung über 40,0°C wurde bei keinem der Patienten gemessen (Zyklus I; n=2). Auch im zweiten Zyklus wurde die Hämatotoxizität durch regelmäßige Laborkontrollen überprüft. Eine Anämie vom Grad 1/2 fand sich bei 23 Patienten im zweiten Zyklus, während sie im ersten Zyklus lediglich bei 10 Patienten vertreten war. In beiden Zyklen trat keine Anämie im Grad 3/4 auf. Auch eine Leukozytopenie mit geringer Ausprägung, Grad 1/2, war im zweiten Zyklus häufiger, bei 21 Patienten (Zyklus I; n=15), zu finden, während Grad 3 bei 5 Patienten (Zyklus I; n=5) und Grad 4 nur noch bei 1 Patienten (Zyklus I; n=4) nachgewiesen wurde. 8 Patienten (Zyklus I; n=9) wiesen eine Thrombozytopenie Grad 1/2 auf, ähnlich wie im Zyklus I. Eine Thrombozytopenie Grad 3 wurde bei 3 Patienten (Zyklus I; n=1) und Grad 4 bei keinem der Patienten (Zyklus I; n=1) gemessen.

Als zusätzliche Nebenwirkungen und Komplikationen unter der Therapie wurden folgende Merkmale genannt: Schmerzen in beiden Oberarmen, Nachtschweiß, Erkältung, Thrombophlebitis im rechten Arm, Herzrhythmusstörungen, Herpes simplex, tiefe Beinvenenthrombose, Zahnentzündung und Cystitis.

Ein Patient zeigte unter der Behandlung mit Etoposid eine allergische Reaktion mit Atemnot und Kreislaufdepression. Die Chemotherapie wurde ohne Etoposid komplikationslos weitergeführt.

3.3.3. Zyklus III (Radio- / Chemotherapie)

Im Anschluß an die zwei Zyklen Chemotherapie erfolgte die simultane Radio- / Chemotherapie mit einem Intervall von 21-37 Tagen. 53 Patienten erhielten die Radiotherapie in Kombination mit einer Chemotherapie. Während dieses Zyklus lag die Hämatotoxizität im erträglichen Rahmen. 14 Patienten wiesen eine Leukozytopenie Grad 1/2 auf, ein weiterer Patient zeigte eine Leukozytopenie Grad 3. Eine Thrombozytopenie Grad 1/2 wurde bei 6 Patienten nachgewiesen, ein Patient hatte eine Thrombozytopenie Grad 3. Bei 10 Patienten wurde eine Anämie Grad 1/2 festgestellt, ein Patient zeigte eine Anämie Grad 3.

Im Vordergrund des Toxizitätsprofils standen die aufgetretenen Ösophagitiden und Pneumonitiden. 16 Patienten litten unter leichten Schluckbeschwerden bis hin zu einer deutlichen Dysphagie, die eine Analgesie erforderlich machte (Grad 1/2), 3 Patienten erkrankten an einer Ösophagitis, die nur noch die Einnahme einer flüssigen Kost möglich machte (Grad 3), bei einem weiteren Patienten war die Gabe einer parenteralen Ernährung (Grad 4) erforderlich. Deutliche Symptome einer Pneumonitis und einer Belastungsdyspnoe (Grad 2) beklagten 5 Patienten, 2 weitere Patienten wiesen eine Ruhedyspnoe auf (Grad 3). Aufgrund einer schweren Pneumonitis mußten 3 Patienten eine vollständige Bettruhe einhalten (Grad 4). Mit einer Latenz von 70 Tagen verstarb ein Patient an den Folgen einer Pneumonitis. Ein weiterer Patient, der 36 Tage nach Ende der kombinierten Radio- / Chemotherapie operiert (Pneumonektomie) wurde, verstarb mit einer Latenz von 80 Tagen an einer Pneumonitis der kontralateralen Lunge.

3.3.4. Operation und Radiotherapie

Im Anschluß an die simultane Radio- / Chemotherapie wurden die Patienten im Zwischenstaging II auf eine Remission und die Operabilität hin untersucht. Es wurden 40 Patienten einer kurativ intendierten Resektion des Tumors unterzogen. Im postoperativen Verlauf fand bei 4 Patienten eine protahierte Drainagentherapie, die länger als 7 Tage dauerte, statt. Eine erneute Drainagenanlage, aufgrund einer ausgedehnten Ergussbildung nach Lobektomie, war bei 2 weiteren Patienten notwendig. Des weiteren entwickelten 3 Patienten postoperativ eine Pneumonie, die bei einem Patienten, bei dem eine erweiterte Bilobektomie durchgeführt worden war, letal verlief. Bei 5 weiteren Patienten trat eine Bronchusstumpfinsuffizienz auf, an deren Folgen 2 Patienten verstarben. Bei einem Patienten war eine Pneumonektomie links mit einer R1-Resektion erfolgt, der nach 31 Tagen postoperativ verstarb. Aufgrund der R1-Resektion war der Patient postoperativ konventionell bestrahlt worden. Der andere Patient verstarb 81 Tage nach der Operation, in der eine erweiterte Oberlappenresektion, mit einer R0-Resektion, durchgeführt worden war.

Eine Aufsättigung der Radiotherapie erfolgte darüber hinaus bei vier Patienten nach inkompletter Resektion sowie sieben inoperablen Patienten, ohne das weitere bedeutsame Komplikationen (WHO–Grad III/IV) aufgetreten waren.

Tabelle 12: Resektionsverfahren und Auftreten von Bronchusstumpfsuffizienz

	Resektion links	Resektion rechts	BSI links	BSI rechts
Pneumonektomie (n=15)	6	9	1	0
Bilobektomie (n=4)		4		0
Lobektomie (n=21)	6	15	0	4
Anteil komplexer Resektionen (n=16)	4/12	12/28	0/1	3/4

BSI: Bronchusstumpfsuffizienz

3.4. Überlebenszeiten

Die Analyse der Überlebenszeiten bezieht sich auf das Kollektiv der 54 Studienpatienten. Berechnet wurde die Überlebensrate aus der Differenz zwischen dem Datum der Primärdiagnose (Datum der Primärhistologie) und Ereignis. Als Ereignis wurde das Datum des letzten Follow–up oder Tod festgelegt. Es wurde die mediane Überlebenszeit (MÜZ) und die geschätzte 1./2. Jahres–Überlebensrate berechnet. Zum Stichdatum des dieser Arbeit zugrundeliegenden Follow–up (01.10.1996) beträgt die mediane Nachbeobachtungszeit 32 Monate (Spannweite: 17–53 Monate). Zudem wurden die Überlebenszeiten in Abhängigkeit bestimmter Faktoren analysiert.

Herangezogen wurden die Faktoren Stadium, Tumorremission und Resektionsstatus. Therapiebedingt sind 5 Patienten verstorben. Aus anderen Ursachen als der Grunderkrankung verstarben 2 weitere Patienten nach Beendigung der Behandlung: ein Patient verstarb an einem Myokardinfarkt, ein anderer Patient an einem Herz-Kreislaufversagen.

3.4.1. Überlebenszeiten in Abhängigkeit vom Stadium

Die mediane Überlebenszeit aller Studienpatienten beträgt 20,4 Monate und die geschätzten 1./2. Jahres-Überlebensrate 68,5% bzw. 40,2%. Bezogen auf das Stadium IIIA ergab sich eine mediane Überlebenszeit von 24,9 Monate, sowie einer geschätzten 1./2. Jahres-Überlebensrate von 72,0% bzw. 51,7%. Im Stadium IIIB errechnete sich eine mediane Überlebenszeit von 17,2 Monate und einer geschätzten 1./2. Jahres-Überlebensrate von 65,5% bzw. 28,4%. Somit ergab sich nach neoadjuvant multimodaler Therapie im behandelten Kollektiv zwischen den Patienten der Stadien IIIA und IIIB kein signifikanter Unterschied der Überlebenszeiten (s. Tabelle 13).

Tabelle 13: Überlebenszeiten/-raten in Abhängigkeit vom Stadium

n=54	MÜZ [Monate]	Geschätzte Überlebensrate [%]	
		1 Jahr	2 Jahre
Stadium IIIA (n=25)	24,9	72,0	51,7
Stadium IIIB (n=29)	17,2	65,5	28,4
Stadium III (n=54)	20,4	68,5	40,2

(p=0,33)

MÜZ: mediane Überlebenszeit

3.4.2. Überlebenszeiten in Abhängigkeit vom Remissionsstatus

Nach Abschluß der simultanen Radio- / Chemotherapie erfolgte im Zwischenstaging II die Beurteilung der Tumorremission. Vergleicht man nun die Überlebenszeiten der Patienten, die eine CR/PR erreichten mit der Gruppe der Patienten, die mit NC/PD beurteilt wurden, so ergibt sich ein signifikanter Unterschied.

Tabelle 14: Überlebenszeiten/ -raten in Abhängigkeit vom Remissionsstatus

Remissionsstatus (n=54)	MÜZ [Monate]	Geschätzte Überlebensrate [%]	
		1 Jahr	2 Jahre
CR/PR (n=37)	26,6	75,7	55,7
NC/PD (n=17)	14,3	52,9	7,0

(p=0,0017)

MÜZ: mediane Überlebenszeit

3.4.3. Überlebenszeiten in Abhängigkeit vom Resektionsstatus

In Abhängigkeit des Resektionsstatus ergab sich im Stadium III eine mediane Überlebenszeit der Patienten mit einer R0-Resektion von 24,8 Monaten im Gegensatz zu den Patienten, die als non-R0 (R1/2 und keine Resektion) gewertet wurden und eine mediane Überlebenszeit von 12,6 Monaten aufwiesen. Dieser Unterschied ist signifikant. Die geschätzte 1./2. Jahres-Überlebensrate der Patienten mit einer R0-Resektion ergab 79,4% im ersten bzw. 51,0% im zweiten Jahr. Im Gegensatz dazu erreichten die Patienten, die als non-R0 gewertet wurden eine 1./2. Überlebensrate von nur 50,0% im ersten und 21,0% im zweiten Jahr.

Tabelle 15: Überlebenszeiten in Abhängigkeit vom Resektionsstatus

Resektionsstatus	MÜZ [Monate]	Geschätzte Überlebensrate [%]	
		1 Jahr	2 Jahre
R0 (n=34)	24,8	79,4	51,0
non-R0 (n=20)	12,6	50,0	21,0

(p=0,004)

MÜZ: mediane Überlebenszeit

Ebenso ergab sich für die Patienten im Stadium IIIA mit einer R0-Resektion eine signifikant bessere Überlebensrate mit einer medianen Überlebenszeit von 35,9 Monaten im Gegensatz zu 11,0 Monaten der non-R0 Patienten. Im Stadium IIIB wurde im Vergleich der Patienten mit R0-Resektion mit den Patienten des non-R0 Status keine signifikant längere Überlebenszeit erreicht.

Tabelle 16: Überlebenszeiten in Abhängigkeit des Resektionsstatus und der Stadieneinteilung

	MÜZ [Monate]		
	Stadium IIIA (n=25)	Stadium IIIB (n=29)	Stadium III (n=54)
R0 (n=34)	35,9	22,2	24,8
non-R0 (n=20)	11,0	16,9	12,6

(p=0,002)

(p=0,33)

(p=0,004)

MÜZ: mediane Überlebenszeit

4. Diskussion

4.1. Vergleich der Studientherapie mit anderen modernen trimodalen Therapiekonzepten

Unter den bisher publizierten Phase II-Studien zur neoadjuvanten multimodalen Therapie des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinomes im Stadium III haben vier Studien Patienten im Stadium IIIB eingeschlossen [Albain et. al 1995; Eberhardt et. al 1998; Recine et. al 1990; Weiden et. al 1991], auf die im weiteren näher eingegangen wird. Ebenso wurden in der vorliegenden Studie Patienten mit lokal weit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom im Stadium IIIA (25 Patienten) und Stadium IIIB (29 Patienten) behandelt. Hier sollte die Durchführbarkeit einer präoperativen Chemotherapie mit zwei Zyklen Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid und folgender hyperfraktioniert-akzelerierter Radiotherapie simultan zur niedrig dosierten Chemotherapie mit Carboplatin und Vindesine überprüft werden. Zusätzlich wird auf eine weitere Studie [Choi et. al 1997] eingegangen, die in ihrem präoperativen Therapieansatz eine hyperfraktioniert-akzelerierte Bestrahlung einsetzte, ebenso wie die zugrundeliegende Studie und eine weitere Studie [Eberhardt et. al 1998], jedoch ausschließlich Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom im Stadium IIIA behandelte.

In die Studie des Massachusetts General Hospital (MGH) wurden von Februar 1988 bis Februar 1995 (7 Jahre) 42 Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom im Stadium IIIA, N2 (T1N2M0: n=5; T2N2M0: n=31; T3N2M0: n=6) in einem guten Allgemeinzustand (Karnofsky \geq 70%) aufgenommen [Choi et. al 1997]. Das Alter der Patienten lag zwischen 38 und 77 Jahren, der Median lag bei 57 Jahren. Davon waren 27 männliche und 15 weibliche Patienten, die allesamt zur Bewertung des mediastinalen Lymphknotenstatus einer Mediastinoskopie unterzogen wurden.

Das Behandlungsschema bestand aus einer präoperativen simultanen Radio- / Chemotherapie mit anschließender Operation und postoperativen simultanen Radio- / Chemotherapie.

Die präoperative Bestrahlung wurde hyperfraktioniert-akzeleriert durchgeführt und bestand aus zwei Behandlungseinheiten mit jeweils 21 Gy. Der erste Abschnitt begann am Tag 1 simultan zur Chemotherapie und erfolgte an 5 Tagen in der Woche über 7 Behandlungstage. Die Bestrahlung wurde in zwei Fraktionen von je 1,5 Gy mit einem mindestens 5-stündigen Intervall verabreicht. Daraufhin erfolgte eine Bestrahlungspause über 10 Tage und am Tag 19 begann der zweite Abschnitt der Bestrahlung, der in der gleichen Weise gegeben wurde. Am Tag 57 war der chirurgische Eingriff geplant. Die postoperative Bestrahlung richtete sich in ihrer Höhe nach dem Operationsergebnis. Bei einem makroskopisch sichtbaren Residualtumor (R2) sowie bei einer R1-Resektion wurde mit 18 Gy nachbestrahlt auf eine Gesamtdosis von 60 Gy. Mit lediglich 12 Gy wurde bei einer R0-Resektion auf eine Gesamtdosis von 54 Gy nachbestrahlt. Sie begann am Tag 85 parallel zum drittem Zyklus der Chemotherapie.

Die Chemotherapie setzte sich zusammen aus 5-Fluorouracil (5-FU), Cisplatin und Vindesine und wurde präoperativ in zwei Zyklen verabreicht. Der erste Zyklus begann am Tag 1 mit 5-FU (30 mg/kg/d) über 72 Stunden kontinuierlich sowie Cisplatin ($100\text{mg}/\text{m}^2$) über 30 Minuten und Vinblastine ($4\text{mg}/\text{m}^2$) als Bolus. Der zweite präoperative Zyklus begann am Tag 29 und wurde in der gleichen Weise verabreicht. Nach der Operation wurde am Tag 85, simultan zur Bestrahlung, der dritte Zyklus dieser Chemotherapie gegeben.

Eine weitere Studie wurde im Westdeutschen Tumorzentrum, Essen, von März 1991 bis Dezember 1994 geführt [Eberhardt et. al 1998]. In dieser Zeit wurden 94 Patienten, hiervon 75 männliche und 19 weibliche Patienten, aufgenommen. Der Altersmedian lag bei 55 Jahren mit einer Spannweite zwischen 31 und 71 Jahren. Zur Bestimmung des Lymphknotenstatus wurde bei jedem dieser Patienten eine Mediastinoskopie durchgeführt. 52 Patienten wurden mit einem Stadium IIIA klassifiziert (T3,N0: n=6; T1,N2: n=1; T2,N2: n=28; T3,N2: n=17), die anderen 42 Patienten wiesen ein Stadium IIIB auf (T4N0: n=6; T4N1: n=2; T4N2: n=10; T4N3: n=1; T1N3: n=1; T2N3: n=14; T3N3: n=8). Das Schema der Behandlung gliederte sich in drei Zyklen Chemotherapie mit Cisplatin ($60\text{mg}/\text{m}^2$) über 60 Minuten an den Tagen 1 und 8 und Etoposid ($150\text{mg}/\text{m}^2$) in 60 Minuten an den Tagen 3, 4, und 5, die alle 22 Tage wiederholt wurden. Anschließend folgte eine simultane Radio- / Chemotherapie.

Die Bestrahlung wurde hyperfraktioniert-akzeleriert durchgeführt an 5 Tagen in der Woche mit jeweils zwei Fraktionen je 1,5 Gy und einer Bestrahlungspause von mindestens 6 Stunden. Die Dauer der Bestrahlung erfolgte über 3 Wochen, in der eine Gesamtdosis von 45 Gy erreicht wurde. Parallel dazu wurde Cisplatin ($50\text{mg}/\text{m}^2$) an den Tagen 2 und 9 sowie Etoposid ($100\text{mg}/\text{m}^2$) an den Tagen 4, 5 und 6 verabreicht. Nach 18 Monaten der laufenden Studie wurde jedem Patienten eine zusätzliche Schädelbestrahlung mit 2 Gy/d über 3 Wochen und einer Gesamtdosis von 30 Gy angeboten, da sich bis dahin im Falle von Metastasen trotz der neoadjuvanten Therapie eine Dominanz im Gehirn gezeigt hatte.

Von den bereits erwähnten drei weiteren Studien, die Patienten im Stadium IIIB eingeschlossen hatten, war die größte die der SWOG (Southwest Oncology Group) [Albain et. al 1995] mit 126 Patienten (Stadium IIIA: n=75 Patienten; Stadium IIIB: n=51 Patienten), die folgenden Behandlungsplan anwandte: die Chemotherapie wurde in 2 Zyklen, mit Cisplatin ($50\text{ mg}/\text{m}^2$) an den Tagen 1 und 8 und Etoposid ($50\text{ mg}/\text{m}^2$) an den Tagen 1 bis 5, verabreicht. Der zweite Zyklus begann am Tag 29. Simultan zu der Chemotherapie wurde am Tag 1 mit der Bestrahlung begonnen, die an 25 Behandlungstagen mit je 1,8 Gy über 5 Wochen bis zu einer Gesamtdosis von 45 Gy gegeben wurde. Danach folgte ein Staging zur Beurteilung der Operabilität. Eine Nachbehandlung erfolgte bei Patienten, die inoperabel eingestuft wurden, bei R1/R2-Resektionen sowie bei einem positiven mediastinalen Lymphknotenbefund. Sie gliederte sich in 2 Zyklen Chemotherapie mit Cisplatin und Etoposid nach dem gleichen Behandlungsschema wie präoperativ. Simultan erfolgte eine Bestrahlung mit 14,4 Gy und wurde damit auf 59,4 Gy aufgesättigt.

Die Studie des „Rush-Presbyterian St. Luke’s Medical Center“ (RPMC) behandelte 60 Patienten (Stadium IIIA: n=31 Patienten; Stadium IIIB: n=29 Patienten) mit einer kombinierten Radio- / Chemotherapie über 4 Zyklen, die jeweils alle 21 Tage starteten [Recine et. al 1990]. Die Bestrahlung wurde an den Tagen 1 bis 5 mit jeweils 2,0 Gy pro Sitzung bis zu einer Gesamtdosis von 40 Gy verabreicht. Die simultan gegebene Chemotherapie bestand aus Cisplatin ($60\text{ mg}/\text{m}^2$) am Tag 1, Etoposid ($60\text{mg}/\text{m}^2$) an den Tagen 1 bis 4 und 5-Fluorouracil ($800\text{ mg}/\text{m}^2$) kontinuierlich über 96 Stunden, ebenfalls mit Beginn am Tag 1.

Patienten, die als inoperabel eingestuft wurden, erhielten zusätzlich zwei weitere Zyklen Radio- / Chemotherapie nach dem gleichen Schema.

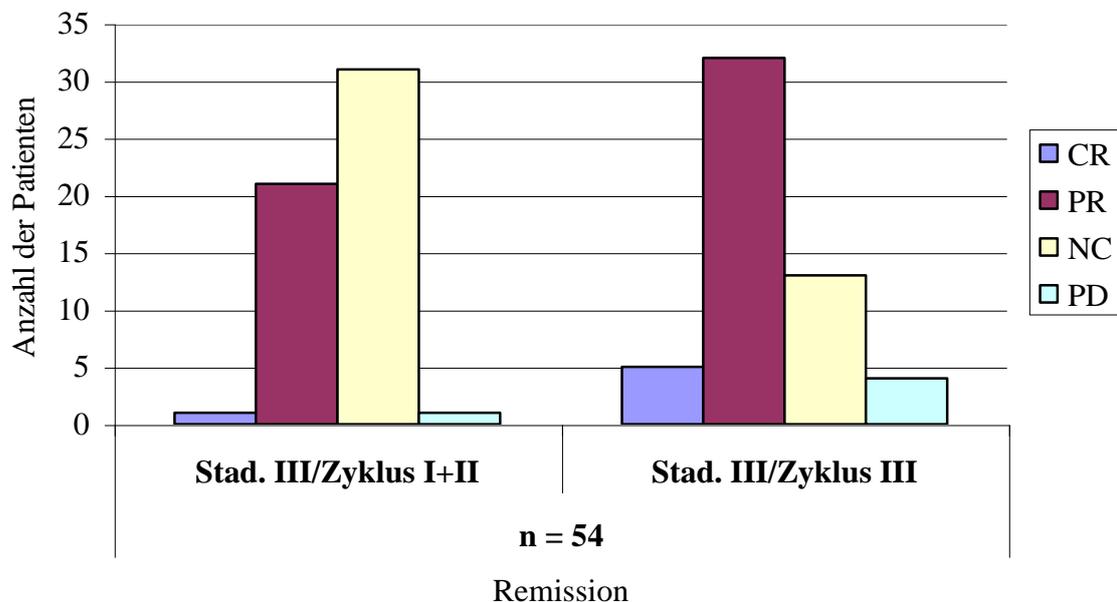
In der hier zuletzt aufgeführten Studie, der „Lung Cancer Study Group“ (LCSG), wurden 85 Patienten (Stadium IIIA: n=74 Patienten; Stadium IIIB: n=11 Patienten) eingeschlossen [Weiden et. al 1991]. Verabreicht wurden 2 Zyklen Chemotherapie bestehend aus Cisplatin (75 mg/m^2) am Tag 1 und 5-Fluorouracil (1.000 mg/m^2) am Tag 1 über 96 Stunden kontinuierlich. Der zweite Zyklus begann am Tag 29. Die gleichzeitig applizierte Bestrahlung wurde an 5 Tagen mit einer täglichen Fraktion von 2 Gy über 3 Wochen bis zu einer Gesamtdosis von 30 Gy gegeben.

4.2. Remissionsstatus, Resektionsrate und Tumorregression im Vergleich mit anderen trimodalen Therapiekonzepten

Alle oben beschriebenen Studien haben eine neoadjuvante multimodale Therapie angewandt, wobei 2 Studien [Eberhardt et. al 1998; Choi et. al 1997] ebenso wie die vorliegende Studie eine hyperfraktioniert-akzelerierte Bestrahlung einsetzten. Das Patientenkollektiv der eigenen Studie war mit einem Altersmedian von 57 Jahren und einem Allgemeinzustand (Karnofsky-Index ≥ 70) vergleichbar mit den oben erwähnten Studien. In der eigenen Untersuchung war die Rate des chirurgischen Staging mit 88% (48 Patienten) höher als in der LCSG-Studie, in der bei 51 Patienten (59%) ein chirurgisches Staging vor Studienaufnahme stattgefunden hatte [Weiden et. al 1990]. Eine Studie macht keine Angaben zum chirurgischem Staging [Recine et. al 1990]. In den anderen drei Studien wurden Raten zwischen 94%-100% erreicht [Albain et. al 1995; Choi et. al 1997; Eberhardt et al. 1998]. In der eigenen Studie wurden alle Patienten im Stadium IIIA mit einem chirurgisch gesicherten N2-Status aufgenommen. Ebenso lag bei 15 Patienten im Stadium IIIB ein histologisch gesicherter N3-Status vor. Die übrigen 14 Patienten mit einem N2- bzw. N1/0-Status zeigten nach CT-Kriterien einen T4-Tumor, von denen auch bei 8 Patienten der N-Status mediastinoskopisch untersucht worden war (s. Kapitel 3.1.4.).

Die Bewertung der Remission in der vorliegenden Studie erfolgte erstmalig im Anschluß an die Chemotherapie. So wurde bei einem Patienten (2%) kein Anzeichen eines Tumors mehr gefunden, welches definitionsgemäß als komplette Remission (CR) bewertet wurde. Weitere 21 Patienten (39%) zeigten eine Verminderung des Tumorumfangs von mehr als 50% (PR), so daß sich eine Remissionsinduktion bei 22 von 54 Patienten (41%) ergab. Bereits ein Patient (2%) verstarb nach der Chemotherapie an einer fulminanten Tumorblutung und wurde somit als progressive Erkrankung (PD) beurteilt. Mit Abschluß der Radio- / Chemotherapie konnte eine Remission bei 37 Patienten (69%) nachgewiesen werden, von denen 5 Patienten (9%) eine komplette Remission (CR) und die anderen 32 Patienten (59%) eine Teilremission (PR) zeigten und sich damit die Remissionsrate um 18% erhöhte. 4 Patienten (7%) zeigten unter der Therapie einen Tumorprogreß (PD), wobei bei 3 Patienten Fernmetastasen nachgewiesen wurden.

Abb. 6: Remissionsstatus im Vergleich: Zyklus I und II zum Zyklus III



Ähnliche Ergebnisse zeigte nach Abschluß der Radio- / Chemotherapie die Studie des Westdeutschen Tumorzentrums, Essen, [Eberhardt et. al 1998], die eine Remissionsinduktion von 64% (60/94 Patienten) erreichte, von denen 9 Patienten (10%) eine Vollremission (CR) vorwiesen. Dem gegenüber zeigten 4 Patienten (4%) einen progredienten Verlauf (PD) unter der multimodalen Therapie. Im Gegensatz dazu erreichte die Studie der MGH [Choi et. al 1997] eine günstigere Remissionsrate mit 73% (31/42 Patienten), wobei diese Studie jedoch auch lediglich Patienten mit nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom im Stadium IIIA eingeschlossen hatte. Die anderen drei erwähnten Studien (s. Kapitel 4.1) setzten eine konventionelle Bestrahlungsmethode ein und behandelten Patienten im Stadium IIIA und IIIB. Hier fällt besonders eine günstige Remissionsrate mit 84% (Patientenzahl wurde nicht genannt) in der Studie der RPMC [Recine et. al 1990] auf, die jedoch Patienten mit einer „minor response“ (Größenabnahme des Tumors um 25-50%) ebenfalls als Teilremission werteten. In dieser Studie wurde von keinem chirurgischen Staging berichtet, was die exakte Stadienzuteilung in Frage stellen läßt. Einen Tumorprogreß (PD) unter Therapie wurde bei 10% der Patienten nachgewiesen. Die verbleibenden beiden Studien zeigten vergleichbare Remissionsraten, zum einen mit 74/126 Patienten (59%), von denen 2 Patienten (2%) eine Vollremission (CR) aufwiesen [Albain et. al 1995] und zum anderen 48/85 Patienten (56%) mit einer Vollremission (CR) bei 2/85 Patienten (2%) [Weiden et. al 1991]. Unter der Therapie zeigte sich in der SWOG-Studie ein Tumorprogreß (PD) bei 10/126 Patienten (8%) und in der LCSG-Studie bei 3/85 Patienten (4%).

Unter den erwähnten Studien lag die Rate der Patienten, die einer Operation zugeführt wurden, zwischen 38-93%, wobei die MGH Studie, die lediglich Patienten mit Stadium IIIA eingeschlossen hatten, die 93% (39/42 Patienten) erreichten. Von den 39 Patienten war bei 34/42 Patienten (81%) eine R0-Resektion möglich und so wurde die höchste R0-Resektionsrate unter den genannten Studien erreicht. Bei 5/42 Patienten (12%) wurde der Eingriff mit einer R1-Resektion abgeschlossen [Choi et. al 1997]. Alle anderen Studien beziehen sich auf Patienten im Stadium IIIA und IIIB. Die geringste Rate der Operabilität zeigte sich in der Studie der RPMC [Recine et. al 1990] mit 23/60 Patienten (38%), die alle eine R0-Resektion erreichten, wobei in dieser Studie

von der höchsten Remissionsrate im Vergleich zu den anderen genannten Studien berichtet worden war. Die Studie der LCSG erreichte mit einer Operationsrate von 52% (44/85 Patienten) eine eher geringere Rate und erzielten die niedrigste R0-Resektionsrate mit 34% (29/85 Patienten) [Weiden et. al 1990]. 64% (60/94 Patienten) wurden in der Studie des Westdeutschen Tumorzentrums, Essen, [Eberhardt et. al 1998] operiert mit einer R0-Resektionsrate von 53% (50/94 Patienten). In der vorliegenden Studie wurde bei 40/54 Patienten (74%) eine Operation durchgeführt. Die Rate der R0-Resektion lag bei 34/54 Patienten (63%); davon sind 17/25 Patienten (68%) dem Stadium IIIA und 17/29 Patienten (58%) dem Stadium IIIB zuzuordnen. In der Studie der SWOG wurden 89 der 126 Patienten einer Tumorsektion zugeführt (71%). Die Autorin weist darauf hin, daß eine Vielfalt von Operationen notwendig war, um dieses Operationsergebnis zu erreichen. So wurde im Stadium IIIA bei den 57 operierten Patienten in 30 Fällen eine einfache Lobektomie und in 6 Fällen eine erweiterte Lobektomie durchgeführt. Eine einfache Pneumonektomie erfolgte bei 7 Patienten, bei 14 Patienten war eine erweiterte Pneumonektomie erforderlich. Im Stadium IIIB erfolgte bei 32 Patienten eine Resektion, wobei 8 Patienten eine Lobektomie und 7 Patienten eine erweiterte Lobektomie erhielten. In 4 weiteren Fällen wurde eine Pneumonektomie durchgeführt, bei den übrigen 13 Patienten war eine erweiterte Pneumonektomie notwendig. Der Anteil von „komplexen Resektionen“ im Stadium IIIA lag somit bei 35% (20/57 Patienten). Im Stadium IIIB wurde sogar bei 63% (20/32 Patienten) eine „komplexe Resektion“ durchgeführt. Für diese Studie ergab sich eine Pneumonektomierate von 43% (38/89 Patienten) für das gesamte Kollektiv. Im Stadium IIIA lag die Pneumonektomierate bei 37% (21/57 Patienten) und im Stadium IIIB bei 53% (17/32 Patienten) [Albain et al. 1995]. Im Vergleich dazu lag in der eigenen Studie die Pneumonektomierate im Stadium IIIA sowie im Stadium IIIB bei jeweils 35% (7/20 Patienten). Die Rate der komplexen Resektionen lagen mit 25% (5/20 Patienten) im Stadium IIIA und 55% (11/20 Patienten) im Stadium IIIB ebenfalls niedriger als in der SWOG-Studie. Letztlich wird deutlich, daß umfassende Operationsverfahren notwendig sind, um bei weit fortgeschrittenen Tumorausdehnungen eine R0-Resektion zu erreichen.

Bei dem Vergleich der Resektionsrate zur Ansprechbarkeit der multimodalen Therapie stellten Weiden et. al [1990] fest, daß von den 48/85 Patienten (56%), die mit einer CR und PR auf die Therapie reagiert hatten, 35/48 Patienten (73%) einer Tumorresektion unterzogen werden konnten. Bei 2 Patienten mit einer CR wurde der Eingriff mit einer R0-Resektion abgeschlossen. Von den 46 Patienten mit einer PR wurden 13 Patienten nicht operiert, für 22 Patienten wurde eine R0-Resektion erreicht und bei 11 Patienten eine R1/R2-Resektion. 28 Patienten hatten keine Wirkung auf die Therapie gezeigt und bei 3 Patienten war ein Tumorprogreß festgestellt worden. Jedoch konnten auch aus diesem Patientenkollektiv 9/31 Patienten (29%) einer Tumorresektion unterzogen werden und bei 5/31 Patienten (16%) wurde eine R0-Resektion erreicht, bei den anderen 4/31 Patienten (13%) war das Ergebnis eine R1/R2-Resektion. Auch in der zugrunde liegenden Untersuchung konnten von den 13 Patienten, die im Anschluß an die Radio- / Chemotherapie mit NC (stabile Erkrankung) beurteilt worden waren, 8 Patienten einer Operation zugeführt werden. Bei 7/13 Patienten (54%) konnte ein R0-Resektion durchgeführt werden. Ebenso berichten Eberhardt et. al [1998], daß von den 29 Patienten, die unter der multimodalen Therapie in der Bildgebung keine Veränderung des Tumors (NC) gezeigt hatten und 4 Patienten mit einem Tumorprogreß, 10/33 Patienten (30%) eine R0-Resektion und 3/33 (9%) eine R1/R2-Resektion erreichten. Ebenso wird bei der Auswertung der SWOG-Studie darauf hingewiesen, daß von den 47 Patienten, die mit NC und PD beurteilt worden waren, 30/47 Patienten (64%) einer Operation zugeführt worden waren. Bei 26/47 Patienten (55%) wurde eine R0-Resektion durchgeführt. Diese Ergebnisse wiesen darauf hin, daß auch Patienten, die gemäß der bildgebenden Diagnostik nicht auf die Therapie angesprochen hatten, einer Operation zugeführt werden konnten.

Eine weitere Bewertung der Tumorregression wurde in der Referenzpathologie der Studie, im Institut für Pathologie an den Kliniken Bergmannsheil (Direktor: Professor Dr. K.-M. Müller) der Universitätsklinik Bochum, durchgeführt. Die Paraffinblöcke aller Resektate der 40 operierten Patienten wurden untersucht und nach vier Regressionsgraden klassifiziert (s. Kapitel 2.8.5). So wurde eine komplette Tumorregression ohne Nachweis von vitalem Tumorgewebe (RG III) bei 7/34 Patienten mit einer R0-Resektion (21%) bzw. 7/40 der tumorresezierten Patienten (17%) gefunden.

Die anderen genannten Studien geben Zahlen zwischen 12%-48% für die Patienten mit kompletter Tumorregression unter den mit einer R0-Resektion Behandelten an. Die niedrigste Rate wurde in der MGH-Studie mit 12% (4/34 Patienten) dokumentiert [Choi et. al 1997]. Besonders hohe Raten werden von der Studie des Westdeutschen Tumorzentrums, Essen, [Eberhardt et. al 1998] mit 48% (24/50 Patienten) und der RPMC-Studie [Recine et. al 1990] mit 39% (9/23 Patienten) angegeben.

4.3. Toxizitätsspektrum im Vergleich mit anderen trimodalen Therapiekonzepten

In der zugrundeliegenden Untersuchung sowie in den 5 erwähnten multimodalen Therapiestudien traten unter dem Chemotherapieblock eine Anzahl von Toxizitäten auf, die nicht sehr ausgeprägt waren. Das Auftreten einer Alopezie, einer Nephro- und Neurotoxizität war in jedem Fall reversibel und hatte damit keine nachwirkenden Folgen für den Patienten. Eine Alopezie wurde in der eigenen Studie bei 41/54 Patienten (76%) beobachtet, in einer weiteren Studie wird von einer Alopezie bei 32/85 Patienten (38%) berichtet [Weiden et. al 1990]. In drei weiteren Studien werden Aussagen über die Nephro- und Neurotoxizität gemacht. So traten unter der Chemotherapie Toxizitäten an der Niere mit leichten Symptomen bei 9/85 Patienten (11%) in der LCSG-Studie [Weiden et. al 1990] auf. Eberhardt et. al [1998] berichten vom Auftreten einer Nephrotoxizität bei 7/94 Patienten (7%) vom WHO-Grad 1 oder 2, sowie bei 1/94 Patienten (1%) vom WHO-Grad 3. In der SWOG-Studie trat bei 1/126 Patienten (0,8%) ein Nephrotisches Syndrom (Grad 4 nach WHO-Kriterien) [Albain et. al 1995] auf. Ebenso berichten 4 Studien von einer Neurotoxizität unter Chemotherapie mit vorwiegend peripheren leichten bis schweren Parästhesien (Grad 1/2 nach WHO), die bei 16/85 Patienten (19%) in der LCSG-Studie, bei 47/94 Patienten (50%) in der Studie des Westdeutschen Tumorzentrums, Essen, bei 27/126 Patienten (21%) in der SWOG-Studie und bei 10/42 Patienten (24%) in der MGH-Studie zu beobachten waren [Weiden et. al 1990; Eberhardt et. al 1998; Albain et. al 1995; Choi et. al 1997].

Besonders häufig werden gastrointestinale Beschwerden in leichter Ausprägung bei Weiden et. al [1990] von 86% (73/85 Patienten) und bei Eberhardt et. al [1998] von 68% (64/94 Patienten) erwähnt. Recine et. al [1990] berichtet, daß Übelkeit und Erbrechen sehr häufig aufgetreten waren. In der eigenen Untersuchung wurden Übelkeit und vorübergehendes Erbrechen (Grad 1/2) bei 30/54 Patienten (56%) im ersten Zyklus und bei 24/53 Patienten (45%) im zweiten Zyklus beobachtet. Jeweils 1 Patient litt im ersten und im zweiten Zyklus unter Erbrechen in einem solchen Ausmaß, daß eine Therapie über die routinemäßig eingesetzte antiemetische Behandlung hinaus notwendig wurde (Grad 3). Gastrointestinale Nebenwirkungen in solchem Ausmaß (Grad 3/4) werden auch in anderen Studien mit 5/85 Patienten in der LCSG–Studie, mit 9/94 Patienten in der Studie des Westdeutschen Tumorzentrums und mit 3/126 Patienten in der SWOG–Studie angegeben.

Wie erwartet berichten alle Studien von einer ausgeprägten Hämatotoxizität. Milde bis gemäßigte Hämatotoxizität wurde in 41 Fällen, schwere Ausprägung in 4 Fällen (4/85 Patienten; 5%) in der LCSG–Studie [Weiden et. al 1990] diagnostiziert. Albain et. al [1995] weisen darauf hin, daß eine Toxizität Grad 4 nach WHO bei insgesamt 16/126 Patienten aufgetreten war, wobei die Myelosuppression mit 9/126 Patienten am häufigsten vertreten war. Recine et. al [1990] berichten von 9/60 Patienten (15%), die unter der Therapie eine Hämatotoxizität Grad 3/4 entwickelten. In den beiden anderen Studien wurde detaillierter auf die Hämatotoxizität eingegangen. So wurde in der Studie des Westdeutschen Tumorzentrums eine Leukozytopenie Grad 1/2 nach WHO bei 32/94 Patienten, Grad 3 bei 48/94 Patienten (51%) und Grad 4 bei 12/94 Patienten (13%) dokumentiert. Eine Thrombozytopenie wurde bei 46/94 Patienten mit Grad 1/2, bei 18/94 Patienten (19%) mit Grad 3 und bei 13/94 Patienten (14%) mit Grad 4 angegeben. Eine Anämie zeigte sich in der Ausprägung Grad 1/2 bei 54/94 Patienten, Grad 3 bei 34/94 Patienten (36%) und Grad 4 bei 3/94 Patienten (3%) [Eberhardt et. al 1998]. In der MGH-Studie wurden die Toxizitäten im Vergleich zur Anzahl der verabreichten Chemotherapiezyklen dargestellt. Eine Leukozytopenie Grad 3 wurde bei 10/113 Zyklen (9%), eine Leukozytopenie Grad 4 in 16/113 Fällen (14%) festgestellt. Eine Thrombozytopenie trat wesentlich seltener auf, mit einer Ausprägung Grad 1/2 in 5/113 Fällen (4%) und Grad 3 in 2/113 Fällen (2%).

In der vorliegenden Studie wurde weder im ersten noch im zweiten Zyklus eine Anämie Grad 3/4 offensichtlich. Eine Leukozytopenie Grad 3/4 wurde nach dem ersten Zyklus bei 9/54 Patienten (17%), im zweiten Zyklus bei 6/53 Patienten (11%) dokumentiert. Jeweils 1 Patient wies nach dem ersten Zyklus eine Thrombozytopenie Grad 1 bzw. Grad 2 auf. Nach dem zweiten Zyklus zeigten 3 Patienten eine Thrombozytopenie Grad 3. Eine Thrombozytopenie Grad 4 wurde bei keinem Patienten festgestellt. Es wurde mit einer Dosisreduktion der Chemotherapie reagiert, wenn nach dem ersten Zyklus eine Toxizität Grad 4 erreicht worden war. Dies hatte eine moderate Hämatotoxizität im zweiten Zyklus zur Folge (s. Kapitel 3.3.2). Die Hämatotoxizität unter der Chemotherapie in der vorliegenden Studie war klinisch akzeptabel, insbesondere waren in diesem Zusammenhang keine Todesfälle aufgetreten.

Im Zusammenhang mit Fieber und Infektion unter der multimodalen Therapie wurde in drei Studien auch von Todesfällen berichtet. In der Studie des Westdeutschen Tumorzentrums kam es in den ersten 18 Monaten zu 2 Todesfällen durch Sepsis unter der Chemotherapie. Beide Patienten waren älter als 65 Jahre. Im weiteren Verlauf der Studie wurden alle Patienten dazu angehalten, bei leichtem Fieber und Infektionszeichen sich in der Klinik vorzustellen; daraufhin kam es zu keinen weiteren Todesfällen. Ebenso wurde in den beiden anderen Studien von jeweils 2 Todesfällen unter Chemotherapie durch Infektion und nachfolgender Sepsis berichtet [Albain et. al 1995; Recine et. al 1990].

Die hauptsächlichen Nebenwirkungen unter der Bestrahlung waren die Ösophagitis und die Pneumonitis. Nur zwei der fünf Studien berichten von einer Pneumonitis unter der Bestrahlung. So litten lediglich 2/126 Patienten in der SWOG-Studie und 5/60 Patienten in der RPMC-Studie an diskreten Symptomen oder einer Belastungsdyspnoe (Grad 1/2) [Albain et. al 1995; Recine et. al 1990]. In der Studie der MGH wurde von drei Patienten berichtet, die an einer Ruhedyspnoe litten (Pneumonitis Grad 3). Alle 5 Studien berichten vom Ausmaß des Auftretens einer Ösophagitis unter der Bestrahlung. Sehr häufig wurden Ösophagitiden in einer leichten Ausprägung festgestellt. Zwischen 13%-89% litten unter Schluckbeschwerden bis hin zum Auftreten einer deutlichen Dysphagie, welches bereits eine Analgesie erforderlich machte (Grad 1/2).

Eine Ösophagitis, in deren Folge der Patient nur noch flüssige Kost einnehmen konnte oder parenteral ernährt werden mußte (Grad 3/4), trat zwischen 0%-43% auf, wobei alle Ösophagitiden nach der Therapie komplikationslos verheilten.

Weiterhin wird eine Begünstigung der postoperativen Entwicklung von Bronchusstumpfsuffizienzen nach vorangegangener Radio- / Chemotherapie diskutiert [Fowler et. a. 1993]. In der eigenen Studie traten unter den 40 operierten Patienten fünf Bronchusstumpfsuffizienzen auf, von denen zwei an dieser Komplikation verstarben. Zwei weitere Patienten verstarben an einer Pneumonitis. Die Bronchusstumpfsuffizienz ist eine direkte Komplikation der Operation, die jedoch wohl durch die Radio- / Chemotherapie begünstigt wurde, so daß von einer Letalität von 4/53 Patienten (8%) im Kontext mit diesem Behandlungsblock zu diskutieren ist. Ein weiterer Patient verstarb in der postoperativen Phase an einer Pneumonie. Somit liegt die operationsassoziierte Letalität bei 8% (3/40 Patienten). Die therapieassoziierte Letalität der eigenen Studie lag mit 9% (5/54 Patienten) vergleichbar hoch wie in den anderen fünf beschriebenen Studien, die eine therapieassoziierte Letalität von 5% (3/60 Patienten) [Recine et. al 1990], 5% (4/85 Patienten) [Weiden et. al 1990], 10% (13/126 Patienten) [Albain et. al 1995], 7% (3/42 Patienten) [Choi et. al 1997] und 6% (6/94 Patienten) [Eberhardt et. al 1998] angaben.

4.4. Überlebenszeiten im Vergleich mit anderen trimodalen Therapie-konzepten

Unter den bisher beschriebenen Studien [Choi et. al 1997; Recine et. al 1990; Weiden et. al 1990; Eberhardt et. al 1998; Albain et. al 1995] liegt die Spannweite der medianen Nachbeobachtungszeit zwischen 19–43 Monaten. Die mediane Nachbeobachtungszeit der hier vorliegenden Studie beträgt zum Zeitpunkt des dieser Auswertung zugrundeliegende Follow-up 32 Monate. Im Vergleich zu den Therapiestudien, die ebenfalls Patienten im Stadium IIIB eingeschlossen hatten, ist die günstigste mediane Überlebenszeit (MÜZ) mit 20,4 Monaten in der vorliegenden Studie zu verzeichnen.

Die anderen Studien wiesen eine MÜZ zwischen 13-20 Monaten auf, wobei in der Studie des Westdeutschen Tumorzentrums mit 20 Monaten noch die günstigste MÜZ erreicht wurde [Eberhardt et. al 1998]. In dieser wie in der zugrundeliegenden Studie wurde eine hyperfraktioniert–akzelerierte Bestrahlung angewandt. Dies stellt einen Gegensatz zu den anderen Studien dar, die eine konventionelle Bestrahlung einsetzten. Ebenso wurde in der MGH–Studie eine hyperfraktioniert–akzelerierte Bestrahlung angewandt, die jedoch ausschließlich Patienten im Stadium IIIA einschloß. Die MÜZ dieser Studie betrug 25 Monate [Choi et. al 1997] und war vergleichbar hoch mit der Subgruppe der Patienten im Stadium IIIA der zugrundeliegenden Studie (24,9 Monate). Es wird deutlich, daß unter Anwendung einer hyperfraktioniert–akzelerierten Radiotherapie, im Gegensatz zu einer konventionellen Bestrahlung, eine tendentiell günstigere MÜZ zu verzeichnen ist. Im weiteren zeigen alle hier genannten Studien keinen signifikanten Unterschied der MÜZ der Subgruppen der Patienten im Stadium IIIA gegenüber Patienten im Stadium IIIB. Somit ist die Unterteilung der Patienten in Stadium IIIA und IIIB in diesem Therapiekonzept nach diesen Daten nicht prognostisch bedeutsam. Die Unterteilung in Subgruppen zur Einschätzung der Prognose unter der multimodalen Therapie nach Alter, Geschlecht, Histologie und TNM–Kategorie zeigte in keiner Untersuchung einen signifikanten Unterschied im Gesamtüberleben [Choi et. al 1997; Weiden et. al 1990; Eberhardt et. al 1998; Albain et. al 1995].

4.5. Fazit

Die Prognose der Patienten mit einem nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom im Stadium III ist seit über 30 Jahren gleichbleibend ungünstig. Dies ist auf eine hohe Rezidivrate zurückzuführen, die selbst bei operierten Patienten gegeben ist.

In der Behandlung für lokal fortgeschrittene Tumoren wurde durch neoadjuvante Therapieverfahren zunächst versucht, eine bessere Resektabilität des Primärtumors zu erreichen („Downstaging“). Jedoch wurde festgestellt, daß durch eine systemische Vorbehandlung der lokale Eingriff erschwert wurde und daß neben dem Auftreten von loko-regionären Rezidiven die Manifestation von Fernmetastasen eine zentrale Rolle spielt.

Somit rückte im neoadjuvanten trimodalen Therapieansatz die Behandlung von Mikro-metastasen und die Behandlung des Primärtumors gleichermaßen in den Vordergrund. Durch den Einsatz einer zytostatischen Behandlung ergibt sich die Möglichkeit der Eradikation von Mikrometastasen, welches das spätere Auftreten von Fernmetastasen günstig beeinflussen kann. Ebenso kann eine lokale Tumorremission erreicht werden, welche die Möglichkeit eröffnet, technisch nicht oder nur grenzwertig resektable Tumorausdehnungen komplett zu entfernen. Die Einbindung einer simultanen Radiotherapie kann erheblich die Remissionsraten verbessern und somit die Chance der lokalen Tumorentfernung erhöhen. In der zugrundeliegenden Studie wurde durch den Chemotherapieblock eine Remissionsinduktion von 41% erreicht. Die Remissionsrate konnte durch den Chemo- / Radiotherapieblock auf 69% erhöht werden. Während die Toxizitäten unter der Chemotherapie im tolerablen Bereich lagen, traten insbesondere unter der Radio- / Chemotherapie bedeutsame Toxizitäten auf. Pneumonitiden und Ösophagitiden standen im Vordergrund, wobei 2 Patienten an einer Pneumonitis verstarben. Zudem begünstigt dieser Therapieblock auch die Entwicklung von Bronchusstumpfinsuffizienzen, an denen 2 Patienten verstarben. Ein weiterer Patient verstarb postoperativ an einer Pneumonie, so daß die therapieassoziierte Letalität mit 5/54 anzugeben ist und die im Kontext mit der Radio- / Chemotherapie zu diskutierende Letalität mit 4/54.

Angesichts der Effektivität des Radio- / Chemotherapieblockes, die bereits in der Transformation der Remissionsrate von 41% nach alleiniger Chemotherapie auf 69% deutlich wird, aber auch der Toxizität – vier von fünf therapieassoziierten Todesfällen sind im Zusammenhang mit diesem Therapieblock zu diskutieren – stellt sich die Frage nach dem Stellenwert dieses Therapieelementes in der neoadjuvanten Behandlung im Stadium III des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms. Diese Frage kann nur in einer Phase III-Studie beantwortet werden, in der nach stattgehabter Chemotherapie die Durchführung einer präoperativen Radio- / Chemotherapie randomisiert und dann die Operation angestrebt wird. Als Folgekonzept der dieser Arbeit zugrunde liegenden Untersuchung wurde eine solche Phase III-Studie konzipiert und 1995 von der Münsteraner Studiengruppe aktiviert.

5. Zusammenfassung

Krebserkrankungen sind die zweithäufigste Todesursache in Deutschland. Das Bronchialkarzinom ist unter allen Krebserkrankungen die häufigste Todesursache bei Männern. Bei Frauen steht das Bronchialkarzinom an dritter Stelle der Krebstodesursachen nach dem Mamma- und dem Kolonkarzinom, wobei hier in den letzten 20 Jahren ein beständiger Anstieg der Mortalitäts- und Inzidenzrate festzustellen ist.

Die Therapieoptionen beim nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom variieren sehr stark in Abhängigkeit vom Ausmaß der Erkrankung. Im Stadium I / II stellt die komplette Resektion des tumortragenden Lungenanteils die Therapie der Wahl dar, wobei in diesen Stadien die Rolle einer adjuvanten Chemotherapie noch nicht letztendlich geklärt ist. Im Stadium IV des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms ist eine Heilung nicht möglich und es stehen palliative Therapiemodalitäten im Vordergrund. Dem gegenüber sind die Behandlungskonzepte im Stadium III in der Diskussion. Die Prognose der Patienten mit einem nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom im Stadium III ist seit über 30 Jahren konstant schlecht. Dies ist auf eine hohe Rezidivrate, die selbst bei operierten Patienten auftritt, zurückzuführen. Neben lokoregionären Rezidiven spielt hier das Auftreten von Fernmetastasen eine bedeutsame Rolle. Aufgrund dessen wurden Studien durchgeführt, die in multimodalen Therapieansätzen auf die Behandlung des Primärtumors wie auch auf die Behandlung von Mikrometastasen zielen.

Die zugrundeliegende Studie überprüfte die Durchführbarkeit, insbesondere die Toxizität und Effektivität eines neoadjuvanten multimodalen Behandlungskonzeptes des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms im Stadium III. 54 Patienten mit einem Bronchialkarzinom im Stadium III wurden mit einer Kombination von präoperativer Chemotherapie (2 Zyklen: Carboplatin, Ifosfamid und Etoposid) und nachfolgender simultaner Radio- / Chemotherapie (hyperfraktioniert-akzelerierte Bestrahlung simultan zur Gabe von Carboplatin und Vindesin) behandelt. Durch den Chemotherapieblock wurde eine Remissionsinduktion von 41% erreicht, die nach dem dritten Zyklus, dem Radio- / Chemotherapieblock, auf 69% gesteigert werden konnte. Die Toxizitäten der Chemotherapie lagen im tolerablen Bereich, während unter der Radio- / Chemotherapie bedeutsame Toxizitäten auftraten.

Insbesondere Pneumonitiden und Ösophagitiden standen im Toxizitätsspektrum des dritten Therapieblockes im Vordergrund, wobei 2 Patienten an einer Pneumonitis verstarben. Weiterhin wird eine Begünstigung der postoperativen Entwicklung von Bronchusstumpfsuffizienzen nach vorangegangener Radio- / Chemotherapie diskutiert. In der vorliegenden Studie traten unter den 40 operierten Patienten in fünf Fällen Bronchusstumpfsuffizienzen auf, von denen zwei Patienten an dieser Komplikation verstarben. Somit ist im Zusammenhang mit diesem Therapieblock eine Letalität von 4/54 Patienten zu diskutieren. Ein weiterer Patient verstarb postoperativ an einer Pneumonie, so daß die therapieassoziierte Letalität mit 5/54 anzugeben ist. Der Radio- / Chemotherapieblock zeigt im Hinblick auf die Remissionsinduktion eine gute Effektivität, aber auch eine hohe Toxizität, so daß sich die Frage nach dem Stellenwert dieses Therapieelementes stellt. Diese Frage wird derzeit in einer Phase III–Studie beantwortet.

6. Literaturverzeichnis

Albain KS, Rusch VW, Crowley JJ, Rice TW, Turrisi AT, Weick JK, Lonchyna VA, Presant CA, McKenna RJ, Gandara DR, Fosmire H, Taylor SA, Stelzer KJ, Beasley KR, Livingston RB (1995): Concurrent cisplatin/etoposide plus chest radiotherapy followed by surgery for stages III A (N2) and III B non-small cell lung cancer: mature results of Southwest Oncology Group phase II study 8805. *J Clin Oncol* 13: 1880-1892.

Albain KS (1999): Induction chemotherapy with or without radiotherapy followed by surgery in non-small cell lung cancer. In: Van Houtte P, Klastersky J, Rocmans P (Hg.) progress and perspective in the treatment of lung cancer. Springer-Verlag: 54-71.

American Society of Clinical Oncology (1997): Clinical practice guidelines for the treatment of unresectable non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 15: 2996-3018.

Ansari R, Tokars R, Fischer W, Pennington K, Mantravadi R, O'Connor T, Rynad S, Miller M, Einhorn L (1991): A phase III study of thoracic irradiation with or without concomittant cisplatin in locoregional unresectable non-small-cell lung cancer: a Housier Oncology Group Protocol. *Proc Am Soc Clin Oncol* 10: 241 (Abs.823).

Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister Deutschland (Hg.) (1999): Krebs in Deutschland. Häufigkeiten und Trends. In Zusammenarbeit mit dem Robert-Koch-Institut. 2. aktualisierte Ausgabe, Saarbrücken.

Balla I, Michel C, Fritz-Niggle H (1987): Synergistic interaction between vindesine and x-rays in the praenatal development of mice. *Int J Radiat Biol* 52: 373-384.

Bartelink H, Begg AC, Dewit C, Stewart SA (1987): Combined treatment with radiation and anti-cancer drugs. Experimental and clinical results. In: Lehen N (ed.) *Radiobiology in Radiotherapy*. Springer-Verlag: 177-199.

Becker N, Wahrendorf J (1998): Krebsatlas der Bundesrepublik Deutschland : 1981-1990 ; mit 80 Tabellen, 3., völlig neu bearb. Aufl., Berlin [u.a.] : Springer.

Bitran JD, Golomb HM, Hoffman PC, Albain K, Evans R, Little AG, Purl S, Skosey C (1986): Protochemotherapy in non-small cell lung carcinoma. An attempt to increase surgical resectability and survival. A preliminary report. *Cancer* 57: 44-53.

Bunn PA (1994): The treatment of non-small cell lung cancer: current perspectives and controversies, future directions. *Semin Oncol* 21 (Suppl. 6): 49-59.

Burkes RL, Shepherd FA, Ginsberg RJ, Blackstein ME, Goldberg ME, Todd T, Pearson FG, Jones D, Greenwood C (1994): Induction chemotherapy with MVP in patients with stage IIIA (N2) unresectable non-small cell lung cancer: the Toronto experience. *Proc Am Soc Clin Oncol* 13: 327.

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 III A non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 15: 712-722.

Choi NC, Baumann M, Flentje M, Kellokumpu-Lethinen, Senan S, Zamboglou N, Kosmidis P (2001): Predictive factors of radiation response in non-small cell lung cancer: present status. *Lung Cancer* 31: 43-56.

Darwish S, Minotti V, Crino L, Rossetti R, Maranzano E, Checcaglini F, Fiaschini P, Mercati U, Penza O, Vitali R, Davis S, Latini P, Tonato M (1994): Neoadjuvant cisplatin and etoposide for stage IIIA (clinical N2) non-small cell lung cancer. *Am J Clin Oncol* 17: 64-67.

Dillman RO, Seagren SL, Propert KJ, Guerra J, Eaton WL, Perry MC, Carey RW, Frei EF, Green MR (1990): A randomized trial of induction chemotherapy plus high-dose radiation versus radiation alone in stage III non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 323: 940-945.

Dillman RO, Herndon J, Seagren SL, Eaton WL, Green MR (1996): Improved survival in stage III non-small cell lung cancer: seven year follow up of CALGB 8433 trial. *J Natl Cancer Inst* 88: 1210-1215.

Eagan RT, Ruud C, Lee RE, Pairolero PC, Gail MH (1987): Pilot study of induction therapy with cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin (CAP) and chest irradiation prior to thoracotomy in initially inoperable stage III M0 non-small cell lung cancer. *Cancer Treat Rep* 71: 895-900.

Eberhardt W, Niederle N (1992): Ifosamide in non-small cell lung cancer: A review. *Semin Oncol* 19 (Suppl. 1): 40-48.

Eberhardt W, Wilke H, Stamatidis G, Stuschke M, Harstrik 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 Clinical Oncol* 16: 622-634.

Edelman MJ, Gandara DR, Roach M, Benfield JR (1996): Multimodality therapy in stage III non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 61: 1564-1572.

Elias AD, Skarin AT, Gonin R, Oliynyk P, Stomper PC, O'Hara C, Socinski MA, Sheldon T, Maggs P, Frei E (1994): Neoadjuvant treatment of stage IIIA non-small cell lung cancer. Long-term results. *Am J Clin Oncol* 17: 26-36.

Elias AD, Skarin AT, Leong T, Mentzer S, Strauss G, Lynch T, Shulman L, Jacobs C, Abner A, Baldini EH, Frei E, Sugarbaker DJ (1997): Neoadjuvant therapy for surgically staged IIIAN2 non-small cell lung cancer. *Lung cancer* 17: 147-161.

Faber LP, Kittle CF, Warren WH, Bonomi PD, Taylor SG, Reddy S, Lee MS (1989): Preoperative chemotherapy and irradiation for stage III non-small cell lung cancer. *Ann Thorac surg* 47: 669-675.

Feld R, Rubinstein L, Thomas PA (1993): Adjuvant chemotherapy with Cyclophosphamide, Doxorubicin and Cisplatin in patients with completely resected stage I non-small cell lung cancer. The Lung Cancer Study Group. *J Natl Cancer Inst* 85: 299-306.

Feld R (1996): Chemotherapy as adjuvant therapy for completely resected non-small lung cancer: have we made progress? *J Clin Oncol* 14: 1045-1047.

Green S, Weiss GR (1992): Southwest Oncology Group standard response criteria, endpoint definitions and toxicity criteria. *West New Drugs* 10: 253-293.

Hazuka MB, Bunn PA (1992): Controversis in the nonsurgical treatment of stage III non-small cell lung cancer. *Am Rev Resp Dis* 145: 967-977.

Holmes EC, Gail M and the Lung Cancer Study Group (1986): Surgical adjuvant therapy for stage II and stage III adenocarcinoma and large-cell undifferentiated carcinoma. *J Clin Oncol* 4:710-715.

Jeremic B, Shibamoto Y, Acimovic L, Djuric L (1995): Randomized trial of hyperfractionated radiation therapy with or without concurrent chemotherapy for stage III non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 13: 452-458.

Junker K, Krapp D, Müller K-M (1995): Kleinzelliges Bronchialkarzinom nach Chemotherapie. Pathologie 16: 217-222.

Junker K, Thomas M, Schulmann K, Klinken V, Bosse U, Müller K-M (1997): Regressionsgrading neoadjuvant behandelter nicht-kleinzelliger Lungenkarzinome. Pathologie 18: 131-140.

Kaplan EL, Meier P (1958): Non-parametric estimation from incomplete observations. J Am Stat Assoc 53: 457-481.

Lad T, Rubenstein L, Sadeghi A and the Lung Cancer Study Group (1988): The benefit of adjuvant treatment for resected local advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 6: 9-17.

Lad T, Wagner H, Piantadosi S for the Lung Cancer Study Group (1991): Randomized phase II evaluation of pre-operative chemotherapy alone and radiotherapy alone in stage IIIA non-small cell lung cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 10: 258.

Law A, Daly B, Madsen M (1997): High incidence of isolated brain metastases following complete response in advanced non-small cell lung cancer: a new challenge. Lung cancer 18 [Suppl 1]: 65.

Le Chevalier T, Arriagda 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.

Le Chevalier T, Arriagda R, Tarayre M, Lacombe Terrier MJ, Laplanche A, Quoix E, Ruffie P, Martin M, Douillard JY (1992): Significant effect of adjuvant chemotherapy on survival in locally advanced non-small cell lung carcinoma (letter). J Natl Cancer Inst 84: 58.

Lilenbaum RC, Green MR (1993): Novel chemotherapeutic agents in the treatment of non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 11: 1391-1402.

Martini N, Flehinger BJ (1987): The role of surgery in N2 lung cancer. *Surg Clin North Am* 7: 1037-1049.

Martini N, Kris MG, Flehinger BJ, Gralla RJ, Bains MS, Burt ME, Heelan R, McCormack PM, Pisters KM, Rigas JR, Rusch VW, Ginsberg RJ (1993): Preoperative chemotherapy for stage IIIA (N2) lung cancer: The Sloan-Kettering experience with 136 patients. *Ann Thorac surg* 55: 1365-1374.

Mountain C (1997): Revisions in the international system for staging lung cancer. *Chest* 111: 1710-1717.

Müller KM, Theile A (1994): Lungentumoren. Pathologisch-anatomische Diagnostik. *Internist* 35: 710-723.

Niiranen A, Niitamo Korhonen S, Kouri M, Assendelft A, Mattson K, Pyrhönen S (1992): Adjuvant chemotherapy after radical surgery for non-small cell lung cancer: randomized study. *J Clin Oncol* 10: 1927-1932.

Payne DG (1991): Pre-operative radiation therapy in non-small cell lung cancer of the lung. *Lung cancer* 7: 47-56.

Peto R, Pike MC, Armitage P, Breslow NE, Cox DR, Howard SV, Mantel N, McPherson K, Peto J, Smith PG (1977): Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient. II analysis and examples. *Br J Cancer* 35: 1-39.

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.

Recine D, Rowland K, Reddy S, Lee MS, Bonomi P, Taylor S, Faber LP, Warren W, Kittle CF, Hendrickson FR (1990): Combined modality therapy for locally advanced non-small cell lung carcinoma. *Cancer* 66: 2270-2278.

Rüdiger HW, Nowak D (1994): Bronchialkarzinom. Die Rolle von Anlage und Umwelt. *Internist* 35: 700-709.

Rusch VW (1993): Neoadjuvant chemotherapy for stage III lung cancer. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 5: 258-267.

Rusch VW, Benfield JR (1993): Neoadjuvant therapy for lung cancer: a note of caution. *Ann Thorac Surg* 55: 820-821.

Saunders MI (1996): Radiotherapeutic techniques for lung cancer: Accelerated hyperfractionation. In: Pass HI, Mitchell JB, Johnson DH, Turrisi AT (eds.) *Lung cancer: Principles and Practice*. 1st ed. Lippincott-Raven, New York: 721-727.

Saunders MI, Dische S, Barrett A, Harvey A, Gibson D, Parmar M (1997): Continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy (CHART) versus conventional radiotherapy in non-small cell lung cancer: a randomised multicenter trial. *Lancet* 350: 161-165.

Sadeghi A, Payne D, Rubinstein L, Lad T, and the Lung Cancer Study Group (1988): Combined modality treatment for resected advanced non-small-cell lung cancer. Local control and local recurrence. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991 15: 89-97.

Sause WT, Scott C, Taylor S, Johnson D, Livingstone R, Komaki R, Emami B, Curran WJ, Byhardt RW, Turrisi AT, Dar AR, Cox JD (1995): Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 88-08 and Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 4588: preliminary results of a phase III trial in regionally advanced, unresectable non-small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 87: 198-205.

Sause W, Kolesar P, Taylor S, Johnson D, Livingstone R, Komaki R, Emami B, Curran W, Byhardt R, Dar A, Turrisi A (2000): Final results of phase III trial in regionally advanced non-small cell lung cancer. RTOG, ECOG and SWOG. *Chest* 117: 358-364.

Schaake-Konig C, van den Bogaert W, Dalesio O, Festen J, Hoogenhout J, van Houtte P, Kirkpatrick A, Koolen M, Maat B, Nijs A, Renaud A, Rodrigus P, Schuster-Uitterhoeve L, Sculier JP, van Zandwijk N, Bartelink H (1992): Effects of concomitant cisplatin and radiotherapy on inoperable non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 326: 524-530.

Shaw EG, Mc Ginnis WL, Jett JR, Su JQ, Frank AR, Maillard JA, Engel RE, Wiesenfeld M, Rowland KM (1993): Pilot study of accelerated hyperfractionated thoracic radiation therapy plus concomitant etoposide and cisplatin chemotherapy in patients with unresectable stage III non-small-cell carcinoma of the lung. *J Natl Cancer Inst* 85: 321-323.

Skarin A, Jochelson M, Sheldon T, Malcolm A, Oliynyk P, Overholt R, Hunt M, Frei E (1989): Neoadjuvant chemotherapy in marginally resectable stage III M0 non-small cell lung cancer: long-term follow-up in 41 patients. *J Surg Oncol* 40: 266-274.

Soresi E, Clerici M, Grilli R, Borghini U, Zucali R, Leoni M, Botturi M, Vergari C, Luporini G, Scoccia S (1988): A randomized clinical trial comparing radiation therapy v radiation therapy plus cis-dichlorodamine platinum (II) in the treatment of locally advanced non-small-cell lung cancer. *Semin Oncol* 15 (Suppl. 7): 20-25.

Spain RC (1993): The case for mitomycin in non-small lung cancer. *Oncology* 50 (Suppl. I): 35-52.

Stewart LA, Pignon JP, Parmar MKB, Le Chevalier T, Souhami RL on Behalf of the NSCLC Collaborators Group (NSCLCCG) (1994a): Meta-analysis using individual patient data from randomized clinical trials of chemotherapy in non-small cell lung cancer: survival in the supportive care setting. *Proc Am Soc Clin Oncol* 13: 337 (Abs 1118).

Stockwell HG, Goldman AL, Lyman GH, Noss CI, Armstrong AW, Pinkham PA, Candelora EC, Brusa MR (1992): Environmental tobacco smoke and lung cancer risk in nonsmoking women. *J Natl Cancer Inst* 84: 1417-1422.

Strauss GM, Langer MP, Elias AD, Skarin AT, Sugarbaker DJ (1992a): Multimodality treatment of stage IIIA non-small-cell lung carcinoma: a critical review of the literature and strategies for future research. *J Clin Oncol* 10: 829-838.

Strauss GM, Herndon JE, Sherman DD, Mathisen DJ, Carey RW, Choi NC, Rege VB, Modeas C, Green MR (1992b): Neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy followed by surgery in stage IIIA non-small-cell carcinoma of the lung: report of a cancer and leukemia group B phase II study. *J Clin Oncol* 10: 1237-1244.

Sugarbaker DJ, Herndon J, Kohman LJ, Krasna MJ, Green MR (1995): A multi-institutional phase II trimodality trial for stage IIIA (N2) non-small-cell lung cancer. Cancer and Leukemia Group B Thoracic Surgery Group. *J Thorac Cardiovasc Surg* 109: 473-485.

Travis WD, Travis LB, Percy C, Devesa SS (1995): Lung cancer. *Cancer* 75: 191-202.

Trovo MG, Minatel E, Franchin G, and the Cooperative Lung Cancer Study Group (1991): Radiotherapy (RT) versus RT enhanced by cisplatin (DDP) in stage III non-small cell lung cancer (NSCLC): Randomized cooperative study. *Lung Cancer* 7: 185 (Abs).

Wada H, Hitomi S, Terramaz T, and the West Japan Study Group for Lung Cancer Surgery (1996): Adjuvant chemotherapy after complete resection in non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 14: 1048-1054.

Warren WH, Faber LP (1994): Segmentectomy versus lobectomy in patients with stage I pulmonary carcinoma. Five-year survival and patterns of intrathoracic recurrence. *J Thorac Cardiovasc Surg* 107: 1087-1093.

Weiden PL, Piantadosi S (1991): Preoperative chemotherapy (cisplatin and fluorouracil) and radiation therapy in stage III non-small lung cancer: A phase II study of the lung cancer study group. *J Natl Cancer Inst* 83: 266-272.

World Health Organization: *Histological Typing of Lung and Pleural Tumors*, 3rd ed. World Health Organization, Geneva 1999.

8. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Privatdozent Dr. med. M. Thomas. Seine verlässliche und kontinuierliche Unterstützung in allen Phasen der Promotion und wertvolle Anleitung zur Erstellung dieser Arbeit waren eine große Unterstützung.

Im weiteren möchte ich mich bei Herrn Frank Kortenborn für die angenehme Zusammenarbeit bei der Erhebung der Daten bedanken.

Den MitarbeiterInnen der pneumologischen Klinik möchte ich meinen Dank für ihre tatkräftige Unterstützung aussprechen.

Insbesondere möchte ich mich bei meiner Familie bedanken, die sehr viel Verständnis gezeigt hat, vor allem meinem Mann, der mir mit Zeit, Rat und Motivation viel Unterstützung gegeben hat. Aber auch meinem Sohn Jan danke ich für seine Anteilnahme an dieser Arbeit und der Bereitschaft mich in seinem Rahmen zu unterstützen.