Feste Größe im Therapieplan

Radioonkologische Therapiekonzepte zur Behandlung des Bronchialkarzinoms

M.W. Münter, K. Herfarth, J. Debus

Abteilung für Radioonkologie und Strahlentherapie,
Radiologische Klinik, Universitätsklinikum Heidelberg
(Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. J. Debus)

klinikarzt 2005; 34 (7): 211–216

In den letzten Jahren haben sich aufgrund der insgesamt schlechten Prognose des Bronchialkarzinoms sehr differenzierte, meist multimodale Therapiekonzepte in der Behandlung dieser Erkrankung etabliert. Die Strahlentherapie ist dabei eine wichtige Therapieoption – sowohl bei kurativen als auch bei palliativen Ansätzen. Eine Verbesserung der radioonkologischen Therapie ist vor allem durch höhere Präzision, schrittweise Erhöhung der Gesamtdosis, Einbettung der Strahlentherapie in multimodale Therapiekonzepte und eine definiertere Indikationsstellung durch die Ergebnisse verschiedener Studien erzielt worden.

Die günstigere Prognose ist jedoch gerade bei kurativen Behandlungen im Rahmen von multimodalen Therapiekonzepten zum Teil mit einer Zunahme von therapiebedingten Nebenwirkungen verbunden. Deshalb muss sehr genau überlegt werden, ob der klinische Zustand des Patienten unter Berücksichtigung der prätherapeutischen Diagnostik eine entsprechende Therapie zulässt oder nicht. Insgesamt ist für ein stadienadaptiertes Therapiekonzept eine enge interdisziplinäre Kooperation zu fordern, nur so lässt sich das für den Patienten optimale Ergebnis erreichen.

Nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom Frühstadien

Beim operablen nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom der Stadien I

Die Radiotherapie hat in der meist multimodalen Behandlung des Bronchialkarzinoms einen festen Stellenwert. Beim nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC) wird sie vor allem im inoperablen Stadium III A und im Stadium III B eingesetzt – bei Patienten im guten Allgemeinzustand in der Regel als simultane oder sequenzielle Radiochemotherapie. Die verbesserten Ergebnisse solcher kombinierter Therapieansätze gehen meist mit einer erhöhten therapiebedingten Toxizität einher. Postoperativ sollte eine Radiotherapie beim nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom bei nicht kompletter Resektion (R1, R2) sowie pN2-Situation erfolgen. Zudem kann sie bei der lokalen Behandlung des Stadiums IV, in der Notfallbehandlung sowie bei der Behandlung von Hirnmetastasen des nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms das Überleben der Patienten verlängern sowie deren Lebensqualität verbessern. Bei der Behandlung des kleinzelligen Bronchialkarzinoms kommt die Radiotherapie vor allem im Stadium „limited disease“ als Konsolidierung nach systemischer Chemotherapie zum Einsatz.

und II, also bei T1/2-Karzinomen mit oder ohne peribronchialen oder ipsilateralen hilären Lymphknotenbefall (N0, N1), ist die alleinige Tumoresektion die Therapie der Wahl. Dies gilt insbesondere für Patienten mit einem T3N0M0-Tumor, welcher dem Stadium II B zugeordnet wird. Eine Indikation zur postoperativen Radiotherapie besteht hier nicht.

Inoperable Patienten im Stadium I oder II, die aufgrund des Allgemeinzustandes oder aufgrund einer zu schlechten Lungenfunktion nicht operiert werden können oder die Operation ablehnen, sollten jedoch bestrahlt werden. Ist die Lungenfunktion stark eingeschränkt, muss auch für eine Strahlentherapie das individuelle Risiko sehr sorgsam überdacht und bei der Definition des Zielvolumens berücksichtigt werden. Andernfalls kann die Strahlung zu viel gesundes Gewebe schädigen, was unter Umständen zur Sauer-

stoffpflichtigkeit des Patienten führt. Dies gilt insbesondere, wenn die Einsekundenkapazität (FEV₁) unter 1,3 Liter sinkt.

Nach konventioneller Strahlentherapie mit Dosen von 60 Gy betragen die Fünf-Jahres-Überlebensraten 12–32% (22, 37, 38). Die große Bandbreite dieser Daten erklärt sich aus der unterschiedlichen Zusammensetzung der Patientenkollektive. Im Stadium I–II liegt die Tumorkontrollrate bei den kleineren Tumoren bei etwa 40–50% und ist nur mit einer vergleichsweise geringen Fernmetastasierungsrate assoziiert (15, 38). Je kleiner der Primärtumor ist, desto höher sind die mit einer konventionell fraktionierten Strahlentherapie erreichbaren lokalen Tumorkontrollraten.

Wahrscheinlich profitieren gerade Patienten in den frühen Stadien von einer Gesamtstrahlendosis von über 60 Gy (Primärtumor, befallene

Lymphknoten), da ihr Risiko einer Fernmetastasierung gering ist. Das Mediastinum wird bei ausreichender Lungenfunktion in den meisten Serien adjuvant bestrahlt (50 Gy in konventioneller Fraktionierung). Ob eine Mediastinalbestrahlung in dieser Situation tatsächlich von Nutzen ist, wird kontrovers diskutiert und dementsprechend keine allgemeine Empfehlung gegeben. Besteht eine starke Komorbidität, kann besonders bei peripher gelegenen Tumoren auf die Mediastinalbestrahlung verzichtet werden.

Mit der stereotaktischen Bestrahlung können sehr hohe lokale Kontrollraten erzielt werden. Zudem erreicht man damit – auch ohne Mediastinalbestrahlung – in selektierten Patientenkollektiven hohe Überlebensraten (20). Hierzu werden in ein bis drei Fraktionen Dosen zwischen 24 und 45 Gy verabreicht. Mit dieser innovativen radioonkologischen Technik kann nach CT-Lokalisation und dreidimensionaler Therapieplanung der Tumor hochpräzise bestrahlt werden.

Die postoperative Strahlentherapie hat nach den Daten der PORT¹-Metaanalyse (4) in den Stadien I und II nach R0-Resektion keinen Nutzen gezeigt und wird daher nicht allgemein empfohlen. Dennoch kann sie in den frühen Stadien einen Effekt zeigen (43). So betrug die Lokalrezidivrate in der Studie von Tridella et al. nach einer Beobachtungszeit von 5–139 Monaten in der bestrahlten Gruppe 2% (1/46), in der Kontrollgruppe waren dagegen 23% (12/52) der Patienten lokal rezidiert (Primärtumor oder Mediastinum).

Fortgeschrittene Stadien

Etwa ein Drittel der Patienten mit nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom befindet sich bei Diagnosestellung im lokal fortgeschrittenen Stadium III, das prognostisch unterschiedliche Tumorausbreitungen zusammenfasst:

- Bei T3-Tumoren und begrenztem Mediastinalbefall mit nur einer befallenen Lymphknotenstation wird noch die Resektion empfohlen.
- Bei lokal fortgeschrittenen Karzinomen mit computertomogra-

fisch oder mediastinoskopisch gesicherter ausgedehnter ipsilateraler (N2 mit mehr als einer befallenen Lymphknotenstation) oder kontralateraler mediastinaler Lymphknotenmetastasierung (N3) und bei einer Vielzahl von T4-Tumoren führen die meisten Zentren keine primäre Operation mehr durch. Für diese Patienten wird der Stellenwert einer multimodalen neoadjuvanten Behandlung in Studien untersucht. Diese richten sich an Patienten, bei denen man nach einem Down-Sizing dieser Tumore eine sekundäre Operabilität der Befunde erwartet. Komplikationen der chirurgischen Therapie sind in der Regel mit diesen Ansätzen höher.

- Bei Patienten mit nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom im Stadium III A, die aus prognostischen Gründen nicht resektabel erscheinen, und im Stadium III B wird international die Radiochemotherapie als aktives und geprüfetes Konzept empfohlen.

Der Stellenwert der Chemotherapie im Behandlungskonzept der nichtkleinzelligen Lungenkarzinome ist in den letzten Jahren stetig gestiegen. Derzeit wird am häufigsten eine Sequenz aus zwei bis drei Zyklen cisplatinhaltiger Chemotherapie, gefolgt von einer Radiotherapie, eingesetzt. Immer öfter werden Chemo- und Radiotherapie auch simultan appliziert. Welche Kombination klinisch von Vorteil ist, untersuchen aktuelle Studien.

Postoperative Bestrahlung des NSCLC im Stadium III

Die routinemäßige postoperative Strahlentherapie aller Stadien hat bisher das Behandlungsergebnis nicht verbessern bzw. das Überleben nicht verlängern können (4, 10). Sie wird derzeit nur bei Patienten mit einem pathologischen Stadium pN2 bzw. pN3 oder bei inkompletter Tumoresektion (R1, R2) empfohlen. In der PORT¹-Analyse reduzierte sich zwar das relative Lokalrezidivrisiko nach der Strahlentherapie für dieses Kollektiv auf 0,76, das Sterberisiko sank auf 0,96. Allerdings war bei

weiten Konfidenzintervallen (0,74–1,32) kein echter Überlebensvorteil im Vergleich zu den anderen Gruppen zu belegen. Auf die Vielzahl der Kritikpunkte dieser Metaanalyse kann hier im Einzelnen nicht eingegangen werden.

Demnach vermag die adjuvante Strahlentherapie im Stadium III die hohe lokoregionale Rezidivrate von 40–60% nach alleiniger Operation auf weniger als 30% zu reduzieren. Wesentliche Voraussetzung für die adjuvante Therapie in dieser Situation muss die bestmögliche Schonung der Risikoorgane sein, um den möglicherweise geringen positiven Effekt der zusätzlichen Radiotherapie nicht durch exzessive Toxizität zunichte zu machen (42). Aufgrund aktueller Daten der IALT²-Studie wird die zusätzliche Gabe einer adjuvanten Chemotherapie diskutiert (27).

Bei Patienten, die nicht in sano operiert werden konnten (R1-, R2-Resektion), sollte postoperativ eine kurative Bestrahlung mit 60 Gy auf den residualen Tumor angeschlossen werden, falls dies aufgrund der postoperativen Lungenfunktion vertretbar erscheint.

Primäre Strahlenbehandlung

Bei der primären Bestrahlung sollten der Primärtumor und die vergrößerten mediastinalen Lymphknoten mit einer Dosis von mindestens 60 Gy (besser 66–70 Gy) in konventioneller Fraktionierung bestrahlt werden. Die aktuelle Datenlage zeigt, dass eine Dosis-Wirkungs-Beziehung für die lokale Tumorkontrolle besteht: Die Häufigkeiten intrathorakaler Tumorezidive als erstem Ort des Fortschreitens der Erkrankung wurden nach 40, 50 und 60 Gy mit 64, 45 und 38% angegeben (33, 34). Mit 60 Gy in konventioneller Fraktionierung lassen sich beim nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom im Stadium III A–III B lokale Tumorkontrollraten von nur etwa 5–20% nach zwei bis drei Jahren erreichen (14, 26, 40).

Auch Willner konnte eine klare Dosis-Wirkungsbeziehung für die Tumorkontrolle aufzeigen und die Zeitabhängigkeit dieser Kurven nachweisen (49). Demnach müsste die Dosis bei makroskopischen Tu-

Tab. 1 Dosisesskalationsstudien bei Patienten mit Bronchialkarzinom

Zentrum	Patienten (n)	Dosis (Gy)	medanes Überleben (Monate)	Ein-Jahres-Überleben (%)	Zwei-Jahres-Überleben (%)	Drei-Jahres-Überleben (%)
Sibley et al. (1995)	37	60–70	19,5	75	37	–
Armstrong et al. (1997)	45	64–72	16	–	33	–
Graham et al. (1996)	126	60–74	21,5	57	43	29
Hayman et al. (2001)	104	63–103	18	69	40	18

moren mehr als 90 Gy betragen, um bei 50% der Patienten eine Tumorkontrolle nach zwei Jahren erreichen zu können.

Die Dosisesskalationsstudien der Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) konnten eine Zunahme der Überlebenswahrscheinlichkeit mit zunehmender Strahlendosis im Dosisbereich von 60–79,2 Gy allerdings nicht zweifelsfrei nachweisen (7, 12). Jedoch erfolgten die Behandlungen hier nicht in moderner dreidimensional geplanter Technik. Einige Studien zur Dosisesskalation mit dreidimensionaler Bestrahlungstechnik sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Strahlenbiologische Untersuchungen lassen vor allem bei schnell proliferierenden Tumoren eine deutliche Wirkungsverstärkung durch eine Erhöhung der zeitlichen Dosisdichte – das heißt durch eine Akzelerierung – vermuten. Um später auftretende Nebenwirkungen zu reduzieren, ist es allerdings erforderlich, die Dosis pro Fraktion zu reduzieren, sodass eine Akzelerierung der Bestrahlung häufig mit einer Hyperfraktionierung verknüpft wird.

Das CHART³-Protokoll wiederum versucht, eine möglichst kurze Gesamtbehandlungszeit zu erreichen: Innerhalb von zwölf Tagen wird eine Gesamtdosis von 54 Gy bei dreimal täglicher Bestrahlung mit 1,5 Gy pro Fraktion auf den makroskopischen Tumor und vergrößerte Lymphknoten – mit einem Intervall von sechs Stunden zwischen den Fraktionen – appliziert. Damit wurden zunächst das Mediastinum und der Primärtumor bis zu einer Dosis von 37,5 Gy bestrahlt, gefolgt von einer Bestrahlung des makroskopischen Tumorbefalls bis 54 Gy. Im konventionell fraktionierten Arm (5 x 2 Gy pro Woche) erfolgte zuerst die Bestrahlung

des großen Volumens bis 44 Gy, dann folgte eine Bestrahlung des Boost-Volumens mit 16 Gy.

Das Überleben nach zwei Jahren stieg von 20% im konventionellen Arm auf 29% im CHART-Arm ($p = 0,004$) (39). Zudem war die lokale Kontrollrate im CHART-Arm nach zwei Jahren besser als mit konventioneller Fraktionierung – und zwar um 8%. Derzeit ist CHART die einzige randomisierte Studie, die bei Patienten mit Bronchialkarzinom den Nachweis einer verbesserten Langzeit-Überlebensrate durch Steigerung der biologisch-effektiven Dosis am Primärtumor und den vergrößerten Lymphknoten erbracht hat (39).

Induktionschemotherapie

Vor allem cisplatinbasierte Schemata brachten im Rahmen von Induktionschemotherapien einen Überlebensvorteil für die Patienten (3, 30, 36). Die Metaanalyse der NSCLC Cancer Group (NSCLCCG) beispielsweise umfasst elf Studien mit cisplatinhaltiger Chemotherapie (insgesamt 1780 Patienten). Hier war das Sterberisiko der Patienten, die nach der Induktionschemotherapie eine Strahlentherapie erhielten, im Vergleich zu den nur bestrahlten Patienten um 13% geringer. Dies entspricht einer Verbesserung um 4% nach zwei bzw. um 2% nach fünf Jahren (3).

1990 zeigte die Cancer and Leukemia Group B (CALGB) im randomisierten Vergleich zwischen konventionell fraktionierter Strahlentherapie (60 Gy) und einer Induktionschemotherapie mit Cisplatin und Vinblastin gefolgt von der Standardstrahlentherapie einen Überlebensvorteil für die systemisch behandelten Patienten (13). Nach fünf Jahren betrug die Überlebensrate der bestrahlten Patienten 6 versus 17% für

die Patienten im Kombinationsarm ($p = 0,012$). Weitere Studien zur Induktionschemotherapie sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Den Grund für die bessere Überlebensrate vermutete Le Chevalier in seiner Untersuchung (26) in einer signifikanten Senkung der Fernmetastasierungsrate. Auch die Häufigkeit von Hirnmetastasen lag im Chemoradiotherapiearm um rund 50% unter der bei alleiniger Strahlentherapie. Die lokale Tumorkontrolle war in dieser Studie jedoch nicht verbessert worden.

Simultane Radiochemotherapie

Bei der simultanen Radiochemotherapie kommen vorwiegend platinbasierte Schemata zum Einsatz. Die EORTC⁴-Studie zum Beispiel belegt einen Überlebensvorteil bei simultaner Cisplatingabe im Vergleich zur alleinigen Strahlentherapie – aber nur bei täglicher Applikation von 6 mg/m² Cisplatin eine Stunde vor jeder Strahlenfraktion (40). Zugrunde liegt diesem Überlebensvorteil eine verbesserte lokoregionale Tumorkontrollrate, nicht jedoch eine geringere Fernmetastasierungsrate. Auch in der CALGB⁵-Studie (11) war durch die simultane Applikation der Chemotherapie eine Verbesserung der Überlebensraten erzielt worden.

Zum direkten Vergleich der sequenziellen und der simultanen Radiochemotherapie gibt es bislang nur eine veröffentlichte Untersuchung (17). Dort zeigte sich in allen Endpunkten ein klarer Vorteil für die

¹ postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer

² international adjuvant lung cancer trial

³ continous hyperfractionated accelerated radiotherapy

⁴ european organisation for research and treatment of cancer

⁵ cancer and leukemia group B

simultane Radiochemotherapie. Erkauft wird dies jedoch mit einer erhöhten Akuttoxizität. Auf dem Kongress der American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2003 präsentierten Curran et al. erste Daten ihrer Studie (RTOG 94-10), die diese Ergebnisse unterstützen, publiziert sind diese Daten jedoch noch nicht.

Neoadjuvante Radiochemotherapie

In die Behandlungsprotokolle zur neoadjuvanten Radiochemotherapie werden mehrheitlich Patienten aufgenommen, die als primär irresektabel gelten und die bei einer Tumorremission in einen operablen Zustand überführt werden können. Mit diesem sehr radikalen Ansatz, für den sich nur eine sorgfältig ausgewählte Gruppe von Patienten eignet, lassen sich im Schnitt bei 60 (55–85)% der Patienten Tumorremissionen erzielen. Pathologisch komplette Remissionen ergaben sich bei 5–39% aller operierten Patienten (47–93%). Patienten mit einer pCR haben in der Regel eine günstigere Zwei-Jahres-Überlebensrate, wobei sichere prädiktive Marker noch fehlen (1, 9, 16).

Basierend auf diesen Ergebnissen empfehlen die aktuellen deutschen

Leitlinien für Patienten in gutem Allgemeinzustand eine Radiochemotherapie als optimale Therapieform mit kurativem Ziel. Ob die Chemotherapie sequenziell oder simultan zu erfolgen hat, wird nicht eindeutig definiert. Die Daten zur simultanen Radiochemotherapie sind die Grundlage der ASCO-Empfehlung, demnach ist bei einem kurativen Therapieansatz von Patienten mit Bronchialkarzinom eine simultane Therapie zu bevorzugen. Dennoch sollte die Anwendung der simultanen Radiochemotherapie oder eine strahlentherapeutische Dosisescalation vorzugsweise nur in definierten Protokollen mit klar formulierten Einschlusskriterien erfolgen. Die konventionelle Strahlentherapie bis 60 Gy hat jedoch weiterhin ihre Berechtigung – insbesondere für Patienten, die eher negative Selektionskriterien (Karnofsky-Index < 70, Gewichtsverlust > 5%) aufweisen.

Metastasiertes Stadium

Patienten mit nichtoperablen, lokal weit fortgeschrittenen Bronchialkarzinomen in reduziertem Allgemeinzustand, die nicht für eine hochdosierte Strahlen- oder multimodale Therapie geeignet sind, sind Kandidaten für eine abwartende Strategie

(„wait and see“) und eine palliative Strahlentherapie beim Auftreten von Symptomen oder eine sofortige palliative Strahlentherapie bei bestehender oder drohender Symptomatik (18, 32). Für die palliative Strahlentherapie werden hypofraktionierte Fraktionierungsschemata empfohlen, die für die Patienten eine kurze Gesamtbehandlungszeit bedeuten. Auch bei einfachen Techniken (Steh- oder Gegenfelder) sollten physikalische Überdosierungen an Risikoorganen (u.a. Rückenmark) vermieden werden, da auch in diesem Kollektiv Patienten gefunden werden, die fünf Jahre und länger überleben.

Pancoast-Tumoren

Bei der präoperativen Strahlentherapie von Pancoast-Tumoren werden Gesamtdosen von 40–50 Gy empfohlen. Zwei bis drei Wochen nach Abschluss der Strahlentherapie werden die Patienten dann der Operation zugeführt. Hat der Tumor den Armplexus bereits infiltriert, muss bei Inoperabilität zwischen der Gefahr des Tumorrezidivs mit konsekutiver Schädigung des Armplexus und der radiogenen Plexopathie abgewogen werden.

Die Fünf-Jahres-Überlebensrate von Patienten mit Pancoast-Tumoren

Tab. 2 Alleinige Strahlentherapie versus sequenzielle Radiochemotherapie

	Patienten	komplette Remission	Ein-Jahres-Überleben	Zwei-Jahres-Überleben	Drei-Jahres-Überleben
Finnish Lung Cancer Group, Mattson et al. (1988)					
55 Gy (5 x 3 Gy/W bis 30 Gy, 3 W Pause, 10 x 2,5 Gy)	119	11	41	17	
2 x Cyclophosphamid + 55 Gy + 7 x Cyclophosphamid	119	15	42	19	
CALGB, Dillman et al. (1990, 1996)					
60 Gy (5 x 2 Gy pro Woche)	78	12	40	13	6
Cisplatin (100 mg/m ² , Tag 1, 29) + Vinblastin (5 mg/m ² , Tag 1, 8, 15, 22, 29) + 60,0 Gy (ab Tag 50)	77	15	55	26	17
			sig.	sig.	sig.
RTOG/ECOG, Sause et al. (1995, 2000)					
60,0 Gy (5 x 2 Gy pro Woche)	151		46	20	5
69,6 Gy (2 x 1,2 Gy pro Tag)	150		51	24	6
Cisplatin (100 mg/m ² Tag 1, 29) + Vinblastin + 60,0 Gy (ab Tag 50)	151		60	31	8
			sig.	sig.	sig.
Swedish Lung Cancer Group, Brodin et al. (1996)					
56 Gy (5 x 2 Gy pro Woche)	164	7	42	17	3
3 x Etoposid, Cisplatin + 56 Gy	119	9	45	21	1,4
Le Chevalier et al. (1991), Arriagada et al. (1997)					
65 Gy (4 x 2,5 Gy pro Woche)	167	20	41	14	3
3 x VCPC + 65 Gy ± 3 x VCPC	165	16	51	21	6
VCPC = Vindesin, CCNU, Cisplatin, Cyclophosphamid; W = Wochen					

beträgt nach präoperativer Strahlentherapie und Resektion etwa 30%, die lokale Tumorkontrolle 55% (19, 29, 41). Nach definitiver Strahlentherapie liegen die Fünf-Jahres-Überlebensrate und die lokale Tumorkontrollrate bei etwa 15 bzw. 40% (23, 31, 48). Bei etwa 70% der Patienten kann mithilfe der Strahlentherapie eine weit gehende Schmerzzurückbildung erreicht werden (48).

Ein Vorgehen, das derzeit viele Zentren bevorzugen, ist die präoperative Radiochemotherapie. Denn damit lassen sich zum einen hohe Remissionsraten erreichen, zum anderen die Resektabilität verbessern – insbesondere bei T4-Tumoren (23).

(Prophylaktische) Hirnschädelbestrahlung

Mit einer besseren lokalen Kontrolle durch radikale Therapiekonzepte tritt das Risiko der systemischen Metastasierung in den Vordergrund. Häufigstes Erstrezidiv bei lokal kurativ behandelten Patienten ist die zerebrale Metastasierung (bis zu 50% der Fälle). Bei 20–28% dieser Patienten ist die Hirnmetastase die einzige Rezidivmanifestation (2).

Bestehen zerebrale Metastasen sollte nach Prüfung der Resektionsmöglichkeit und unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes des Patienten eine Hirnschädelbestrahlung vorgenommen werden. Ob eine prophylaktische Hirnschädelbestrahlung auch beim nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom die Inzidenz von Hirnmetastasen reduzieren und das Gesamtüberleben beeinflussen kann, ist Gegenstand aktueller Studien.

Notfallindikationen beim NSCLC

Die obere Einflusstauung beim nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom und eine akut einsetzende Querschnittssymptomatik sind Notfallsituationen, die einen umgehenden Beginn der Strahlentherapie notwendig machen. Besonders Patienten mit akut eintretender Querschnittssymptomatik, bei denen eine operative Entlastung nicht möglich ist, profitieren von einem Bestrahlungsbeginn innerhalb von 24 Stunden.

Kleinzelliges Bronchialkarzinom

Therapiekonzepte

Aufgrund der hohen Chemosensibilität einerseits und der frühen und hohen Fernmetastasierungsrate andererseits wird in der kurativen und in der palliativen Behandlung des kleinzelligen Bronchialkarzinoms die Chemotherapie bevorzugt. Eine kurative Chance bei der Therapie des kleinzelligen Bronchialkarzinoms ist derzeit nur im Stadium „limited disease“ (LD) anzunehmen. Aber auch bei limitierter Erkrankung und Einsatz einer Standard-Chemo- bzw. -Strahlentherapie beträgt die kumulative Häufigkeit hämatogener Fernmetastasen nach zwei Jahren immer noch etwa 60%, die Zwei- und Fünf-Jahres-Überlebensraten belaufen sich günstigstenfalls auf 35 und 15% (5).

In frühen Stadien (I und II) kann die Tumoresektion einschließlich einer postoperativen adjuvanten Chemotherapie (8) durchgeführt werden. Außerhalb von Studien sollte nach chirurgischer Resektion bei Nachweis eines hilären oder mediastinalen Lymphknotenbefalls die Indikation zu einer konsolidierenden Strahlentherapie des Mediastinums gestellt werden. Bei Patienten im Stadium „extensive disease“ (ED) sollte man an eine Strahlentherapie denken, wenn der Hauptbefund thorakal liegt und nach der Chemotherapie eine komplette Remission eingetreten ist.

Strahlentherapie von Primärtumor und Mediastinum

Mehr als 13 randomisierte Studien untersuchten seit 1976 den Wert der Bestrahlung von Primärtumor und Mediastinum beim kleinzelligen Bronchialkarzinom. Entweder wurde die Strahlentherapie in konventioneller Fraktionierung, manchmal auch als „split-course“, oder mit hohen Dosen pro Fraktion – sequenziell oder simultan zur Chemotherapie – verabreicht. Dementsprechend waren auch die Ergebnisse sehr uneinheitlich.

Erst eine Metaanalyse (35), in die Daten von 2 103 Patienten eingingen, konnte nachweisen, dass die zusätzliche Strahlentherapie des

Primärtumors und des Mediastinums mit Gesamtdosen von 40–55 Gy die Überlebensrate nach drei Jahren signifikant von 8,9 auf 14,3% erhöht. Jüngere Patienten unter 55 Jahren profitierten mit einem Anstieg der Drei-Jahres-Überlebensrate von 9 auf 17% am meisten von der zusätzlichen Strahlenbehandlung. Darüber hinaus konnte die zusätzliche thorakale Strahlentherapie die lokoregionale Tumorkontrollrate nach zwei Jahren signifikant von 23% nach alleiniger Chemotherapie auf 48% anheben. Somit kann der Wert einer Strahlentherapie des Primärtumors und des Mediastinums bei den kleinzelligen Bronchialkarzinomen im limitierten Stadium zusätzlich zur Chemotherapie als erwiesen gelten.

Bei Patienten mit „extensive disease“ lässt sich das Überleben durch eine Strahlentherapie des Primärtumors und des Mediastinums sowie von nachgewiesenen Metastasen nicht generell verbessern (28). Es mag jedoch prognostisch günstige Subgruppen geben, die nach dem Erreichen einer kompletten Remission der distanten Metastasierung von einer zusätzlichen thorakalen Bestrahlung profitieren (21).

Der optimale Zeitpunkt für den Beginn der Strahlentherapie bei der kombinierten Chemoradiotherapie

kleinzelliger Bronchialkarzinome ist derzeit noch offen. Grundsätzlich sind jedoch schlechtere Ergebnisse zu erwarten, wenn aufgrund additiver Toxizitäten ein Protokoll nicht wie geplant verabreicht werden kann. Die simultane Durchführung von Chemotherapie und Strahlentherapie ist möglich und hat ihre Effektivität gezeigt. Die bei Ansprechen nach Chemotherapie durchgeführte Radiotherapie hat in der Regel den Vorteil, dass ein geringeres Volumen und damit mit weniger Nebenwirkungen bestrahlt werden kann.

Setzt man die Strahlentherapie jedoch früh ein, können – zumindest auf theoretischer Basis – auf Zytostatika resistente Subpopulationen nicht während des gesamten Zeitraumes der Chemotherapie proliferieren, weshalb eine Verbesserung der lokalen Kontrolle zu erwarten ist. Da allerdings eventuell vorhandene mikroskopische Fernmetastasen unbehandelt bleiben, kann das Risiko der systemischen Progression zunehmen. Bei simultaner Strahlen- und Chemotherapie mit den Substanzen Etoposid und Cisplatin sind die Häufigkeiten von Pneumonitiden und Ösophagitiden Grad 3 und 4 im Vergleich zur alleinigen Strahlentherapie mäßig erhöht (44, 45).

Mit einer thorakalen Strahlentherapie in der Standarddosierung von 40–55 Gy betragen die lokoregionalen Rezidivraten nach zwei Jahren etwa 50% und sind damit in Subkollektiven mit guten prognostischen Parametern eher unbefriedigend. Eine Dosisescalation hat die Therapieergebnisse bisher nicht verbessern können und wird derzeit in Studien geprüft.

Eine randomisierte Studie beim kleinzelligen Bronchialkarzinom im Stadium „limited disease“ begann zunächst mit dem ersten Chemotherapiezyklus – gefolgt von entweder einer konventionell fraktionierten Strahlentherapie mit 5 x 1,8 Gy oder einer hyperfraktioniert-akzelerierten Strahlentherapie mit 2 x 1,5 Gy pro Tag bis 45 Gy (44, 46). Abgesehen von der stärker ausgeprägten Ösophagitis bei zweimal täglicher Bestrahlung (27 versus 11%)

waren keine relevanten Unterschiede in der Akuttoxizität zu beobachten. Die lokale Tumorkontrolle nach fünf Jahren war nach der hyperfraktioniert-akzelerierten Strahlentherapie mit 58% signifikant höher als nach konventioneller Fraktionierung (25%; $p < 0,01$). Die Fünf-Jahres-Überlebensrate betrug nach zweimal täglicher Bestrahlung 26 gegenüber 16% bei konventioneller Fraktionierung ($p < 0,05$).

Derzeit kann die Strahlentherapie mit einer Gesamtdosis von 45–50 Gy in konventioneller Fraktionierung als Standard beim kleinzelligen Bronchialkarzinom im Stadium „limited disease“ gelten.

(Prophylaktische) Hirnschädelbestrahlung

Der Wert der prophylaktischen Hirnschädelbestrahlung (PCI) beim kleinzelligen Bronchialkarzinom wurde in mehreren randomisierten Studien untersucht. Mit einer Verbesserung der Langzeit-Überlebensraten steigt das Risiko eines zerebralen Rezidivs und muss ohne prophylaktische Hirnschädelbestrahlung in einer Größenordnung von 50–60% angesiedelt werden (47). Eine Metaanalyse kommt zu dem Schluss, dass die PCI bei Patienten in kompletter Remission (in einer Röntgenübersichtsaufnahme) das krankheitsfreie und das Gesamtüberleben verbessert (nach drei Jahren um 5,4%; 6). Die applizierten Gesamtdosen betrugen 24–36 Gy in traditionell verwendeten Fraktionierungsschemata. Tendenziell waren höhere Gesamtdosen mit einem niedrigeren Risiko für die zerebrale Metastasierung verbunden.

Bei der therapeutischen Hirnschädelbestrahlung mit manifesten Hirnmetastasen des kleinzelligen Bronchialkarzinoms wird eine komplette Rückbildung der Hirnmetastasen in etwa 45 (32–70)% und eine partielle Rückbildung in 26 (4–30)% der Fälle erreicht (25). Die mediane Zeit bis zum Progress beträgt nach kompletter Remission der Metastasen etwa zehn Monate. Zusammenfassend besteht der Standard im Einsatz der prophylaktischen Hirnschädelbestrahlung beim kleinzelligen Bronchialkarzinom (6) bei Patienten,

die im Stadium „limited disease“ eine komplette Remission erreichen. Zur Vermeidung von Interaktionen darf sie nicht simultan zu einer Chemotherapie durchgeführt werden.

Constant Factor in Therapy – Radiotherapy in the Treatment of Lung Cancer

Radiotherapy has an essential significance in the multimodal treatment of non-small cell and small cell lung cancer. For non-small cell lung cancer (NSCLC) radiotherapy is mainly applied in inoperable Stage III A and Stage III B disease. According to current studies patients in good general conditions will receive a simultaneous or sequential radiochemotherapy. A simultaneous radiochemotherapy should be performed in protocols. The better outcome of a combined radiochemotherapy is associated with a higher acute toxicity. In the postoperative situation, patients with an incomplete resection (R1, R2) or pN2-situation should also receive radiotherapy. Furthermore, radiotherapy improves survival and quality of life for patients with non-small cell lung cancer in the treatment of stage IV disease, emergency situations and brain metastases. In the treatment of small cell lung cancer (SCLC) stage limited disease radiotherapy is performed after chemotherapy for consolidation of the primary tumor site.

Key Words

radiotherapy – lung cancer – review – non-small cell – small cell

Literatur bei der Redaktion / im Internet unter www.klinikarzt.info

Anschrift für die Verfasser

Dr. Marc W. Mütter
Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie
Universität Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 400
69120 Heidelberg