

» Kombinierte alternierende Chemo-Strahlentherapie beim kleinzelligen Bronchialkarzinom im Stadium III (TNM) (limited disease): Eine Phase-II-Studie mit Carboplatin/Etoposid/Vincristin und alternierender Strahlentherapie¹

Zusammenfassung: Hintergrund: Die kombinierte alternierende Chemo-Strahlentherapie des SCLC im Stadium III wird im Rahmen einer prospektiven Studie untersucht und im Rahmen der vorhandenen Literatur diskutiert. **Methode:** Geprüft wird ein alternierendes Regime von Chemotherapie (Carboplatin: AUC5, Etoposid: $3 \times 120 \text{ mg/m}^2$, Vincristin: 2 mg d1 , WH d 28) und Strahlentherapie ($1 \times 4 \text{ Gy/Woche}$) an 32 Patienten im Stadium IIIa und IIIb. **Ergebnisse:** Die kombinierte Strahlentherapie wird mit geringer Toxizität toleriert, wobei dosislimitierend die Hämatotoxizität war. Die Ergebnisse sind gut mit einem Response von 75%, einem medianen Überleben von 14,5 Monaten und einem 2-Jahres-Überleben von 34%. Zur Zeit werden 5 Langzeitüberlebende (über 29 Monate) beobachtet. Sowohl Lokal- als auch Fernrezidive treten in gleicher Häufigkeit (je 34%) auf. **Schlußfolgerungen:** Die kombinierte Strahlen-Chemotherapie beim SCLC im Stadium III ist mit dem hier geprüften Regime gut praktikabel. Sie verspricht eine hohe Ansprechrate und ein günstiges 2-Jahres-Überleben. Lokal- und Fernrezidive treten in gleicher Häufigkeit auf und unterstreichen die Notwendigkeit sowohl einer besseren lokalen als auch systemischen Kontrolle.

Combined Alternating Radiochemotherapy in Stage III Small-Cell Carcinoma of the Lung (Limited Disease). A Phase II Study with Carboplatin/Etoposide/Vincristine and Alternating Radiotherapy: Background: The combination of radio-chemotherapy is accepted standard in limited-disease small cell lung cancer, but the best way of combining the two modalities is still unknown. To test an alternating regime of early radiotherapy with hypofractionated radiotherapy we performed a phase II study in stage III small cell lung cancer. **Method:** 32 SCLC patients ($n = 7 \text{ IIIa}$, $n = 25 \text{ IIIb}$) were treated with a weekly alternating regime with either chemotherapy or radiotherapy. Chemotherapy included carboplatin (AUC5), etoposide ($3 \times 120 \text{ mg/m}^2$) and vincristine (2 mg), repeated on day 28 for six cycles. Radiotherapy started one week before chemotherapy and was applied weekly $1 \times 4 \text{ Gy}$, using a split-course regimen. **Results:** Combined radio-chemotherapy was well tolerated with dose-limiting hemotoxicity and very few cases of oesophagitis. Overall response was 75%, median survival 14.5 months and the 2-year survival was 34.4%. 5 patients are still living now for more than 29 months. Treatment failure was local and systemic in 34% of the patients. Systemic failure included 6

M. Serke¹, U. Riedel¹, N. Schönfeld¹, J. Pannhorst², B. Förster², R. Loddenkemper¹

¹ Lungenklinik Heckeshorn, Pneumologie II, Berlin (Leiter: Prof. Dr. R. Loddenkemper)

² Strahlenklinik des Universitätsklinikums der Humboldt-Universität Berlin Charité, Campus Virchow-Klinikum (Leiter: Prof. Dr. Felix)

patients with brain metastases. **Conclusion:** Combined radiotherapy in small-cell lung cancer using an alternating hypofractionated regimen is well tolerated. Response rate and 2-year survival are promising. Local and systemic failure is an ongoing problem and requires better local and systemic control of the disease.

Einleitung

Das kleinzellige Bronchialkarzinom (SCLC) ist durch eine rasche Tumorverdoppelungszeit, eine hohe Zellproliferationsrate und eine frühzeitige Metastasierung charakterisiert und somit in erster Linie als systemische Erkrankung anzusehen. Die Chemotherapie bildet daher die Grundlage jeder Therapie von Patienten mit kleinzelligem Bronchialkarzinom. Gleichzeitig handelt es sich auch um einen sehr strahlensensiblen Tumor, so daß sich beim nicht fernmetastasiertem Tumor die Kombination beider Therapiemodalitäten anbietet.

Die Mehrzahl aller Patienten mit SCLC wird im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium diagnostiziert. In unserer Klinik waren von 892 in den letzten 10 Jahren diagnostizierten SCLC Patienten 42% im Stadium III erkrankt, 49% im Stadium IV und lediglich 7% in den Stadien I oder II (29). In der Regel sind im Stadium III große mediastinale Lymphome und häufig ein Pleuraerguß zu finden. Hier steht im Erkrankungsverlauf der Lokalbefund im Vordergrund, der in der Regel zwar gut, aber nicht vollständig auf eine Chemotherapie anspricht und bei 50–90% der Patienten zu Lokalrezidiven führt [2]. Das mediane Überleben aller unserer Patienten betrug im Stadium IIIa 15,3 Monate und im Stadium IIIb 11,6 Monate [29]. Die Kombination von Chemo- und Strahlentherapie verbessert, wie zwei Metaanalysen zeigten, beim limited-disease (LD) SCLC die Behandlungsergebnisse durch eine verbesserte lokale Tumorkontrolle [31,27]. Die Verbesserung von Ansprechen und Überleben wird zum Teil durch eine erhöhte, aber nicht lebensbedrohliche Toxizität erkauft. In seinem „Konsensus-Statement zum SCLC“ definiert Ihde [12] die Thoraxbestrahlung als einen wichtigen Therapiebestandteil des SCLC. Er weist aber darauf hin, daß der optimale Zeitpunkt, die optimale Dosis und Fraktionierung der Bestrahlung noch nicht definiert sind.

¹ Teile dieser Arbeit wurden als Vortrag auf der Jahrestagung der DGP in Bad Reichenhall 1999 vorgestellt.

Tab. 1 Patientencharakteristika.

Alter:	Median: 60,8 Jahre Intervall: 45–77 Jahre
Geschlecht:	männlich: 19 weiblich: 13
SCLC:	Histologisch oder zytologisch gesichert
Stadium:	IIIa: n = 7 IIIb: n = 25
Aktivitätsindex (WHO):	0: n = 7 1: n = 23 2: n = 2

In unserer Klinik hat sich seit Jahren eine hypofraktionierte einmal wöchentliche Bestrahlung mit je 4 Gy etabliert, die sich gut zur Kombination mit der Chemotherapie im Sinne einer alternierenden Therapie anbietet. Vor einer geplanten randomisierten größeren Therapiestudie unter Einfluß der OP in den frühen Stadien sollte in einer Pilotphase diese kombinierte Strahlen-Chemotherapie erprobt werden.

Methodik

Eine prospektive Therapiestudie wurde in Zusammenarbeit von Lungen- und Strahlenklinik durchgeführt. Das Studienprotokoll war der Ethikkommission des Virchow-Klinikums der Freien Universität Berlin zustimmend beurteilt worden. Eingeschlossen wurden nach Aufklärung und Einholung eines schriftlichen Einverständnisses 32 Patienten (13 Frauen, 19 Männer, medianes Alter: 60,8 Jahre) mit histologisch oder zytologisch gesichertem fokal fortgeschrittenem, bisher unvorbehandeltem SCLC der Stadien IIIa (n = 7) und IIIb (n = 25) diagnostiziert im Zeitraum zwischen 10/92n–2/98 (siehe Tab. 1). Das Staging erfolgte nach den Standardkriterien unter Einfluß der Bronchoskopie, von Röntgen und CT-Thorax und Oberbauch, Knochenszintigraphie und Oberbauch-Sonographie. Das Therapieansprechen wurde von 2 Untersuchern (MS., UR.) unabhängig voneinander nach den WHO-Kriterien [23] evaluiert. Die statistische Auswertung erfolgte mit dem SPSS (statistical package for the social sciences)-Programm. Funktionell operable Patienten der Stadien I–II wurden nicht in die Therapiestudie eingeschlossen, da diese in unserem Haus multimodal unter Einfluß der Operation behandelt werden. Somit handelte es sich um eine Selektion von

Patienten mit für das Stadium limited disease relativ ungünstiger Prognose, da überwiegend (zu 78%) im Stadium IIIb.

Therapieplan

Im Sinne einer kombinierten Radio-Chemotherapie wurde alternierend wöchentlich entweder 1 × 4 Gy bestrahlt oder die Chemotherapie (Carboplatin: AUC 5, Etoposid: 3 × 120 mg/m², VCR: 2 mg, WH Tag 28) gegeben (siehe Tab. 2). Die Bestrahlung begann vor dem ersten Therapiezyklus. Nachdem wir die ersten 2 Patienten bis zu einer Dosis von 48 Gy kontinuierlich bestrahlten, führten wir anschließend eine „split-course“-Bestrahlung mit einer Bestrahlungspause nach 28 Gy durch und setzten nach Ende des 6. Chemotherapiezykluses die Bestrahlung bis zu einer Zieldosis von 40–48 Gy fort. Die Bestrahlung wurde hypofraktioniert mit einer 1 × wöchentlichen Bestrahlung mit je 4 Gy nach einer computergestützten Bestrahlungsplanung durchgeführt. Die Remissionsbeurteilung mittels Computertomographie erfolgte nach 28 Gy und dem 3. Therapiezyklus, sowie 4 Wochen nach Abschluß der Therapie mit einer weiteren Bestätigung 4 Wochen später. Nach Erreichen einer PR oder CR wurde den Patienten die Möglichkeit einer prophylaktischen Hirnbestrahlung angeboten. Anschließend wurde die Therapie beendet und eine engmaschige Beobachtung angeschlossen. Bei systemischem Tumorprogreß wurde bei gutem Allgemeinzustand eine Zweitlinientherapie durchgeführt, bei kurzem Intervall mit einem Alternativregime (EPI/CPM), bei längerem Intervall mit dem Erstlinienregime. Das mediane Überleben errechnete sich nach der Kaplan-Meier-Methode. Die Therapietoxizität wurde gemäß den CTC-Kriterien [25], das Therapieansprechen gemäß den WHO-Kriterien klassifiziert.

Ergebnisse

Durchführung des Therapieplans

Erreichte Bestrahlungsdosis

Die geplante Bestrahlungsdosis von 38–48 Gy (n = 16: 40–48 Gy, n = 1: 36 Gy, n = 1: 38 Gy) wurde bei 18 Patienten (56%) erreicht. Fast alle Patienten (30 = 94%) haben mindestens 28 Gy Strahlendosis erhalten. Bei 2 Patienten wurde die Bestrahlung vorher abgebrochen (1 × bei Hirnmetastasen, 1 × bei stenosierender Ösophagitis III nach 12 Gy).

Eine prophylaktische Hirnbestrahlung wurde von keinem der Patienten gewünscht.

Woche	1	2	3–5	6	7–9	10	14	18	22	23–27
	Rad	Zyt	Rad	Zyt	Rad	Zyt	Zyt	Zyt	Zyt	Rad
Chemo		CEV		CEV		CEV	CEV	CEV	CEV	
Gy/Wo	1 × 4		1 × 4		1 × 4					1 × 4
Summe Gy	4		16		28					48

Tab. 2 Radio-Chemotherapie beim SCLC III.

wöchentlich alternierend

entweder Rad: 1 × 4 Gy oder Chemotherapie (Carbo: AUC 5, Eto: 3 × 120 mg/m², VCR: 2 mg). Bestrahlungspause nach 28 Gy, nach 6. Chemotherapie Bestrahlung bis 40–48 Gy.

Chemotherapie

Es wurden von 192 geplanten (100%) insgesamt 170 Chemotherapiezyklen (= 88,5% der geplanten Chemo-Dosis) appliziert. Dosisreduktionen waren bei einem Leukozytennadir unter 1000/ μ l oder Granulozyten unter 500/ μ l oder einem Thrombozytennadir unter 80000/ μ l vorgesehen und erfolgten bei 44 der 170 Zyklen (= 25,8%). Bei zunehmender peripherer Polyneuropathie wurde das Vincristin weggelassen: bei je 3 Patienten nach dem 1. und 2. Zyklus, bei 2 Patienten nach dem 4. Zyklus. Chemotherapieabbrüche erfolgten insgesamt bei 8 Patienten: bei 2 Patienten vor dem 3. Zyklus (1 \times wegen neu aufgetretener Hirnmetastasierung, 1 \times bei großer einschmelzender Pneumonie), 2 \times vor dem 4. Zyklus: bei einem Patienten wegen PD und bei einem Patienten wegen einschmelzender Pneumonie. Ursache für den Chemotherapieabbruch vor dem 5. Zyklus war bei insgesamt 4 Patienten: 3 \times PD (progressive disease) und 1 \times NC (no change).

Toxizität

Die Verträglichkeit insgesamt war gut mit im Vordergrund stehender Hämatotoxizität: Von 170 Therapiezyklen trat eine Leukopenie III° bei n = 39 (22,9%) und eine Leukopenie IV° bei n = 16 (9,4%) der Zyklen auf. 2 fieberhafte Neutropenien wurden gesehen. Thrombopenien III° wurden bei 8 (4,7%) der Zyklen beobachtet, eine Thrombopenie IV° trat bei 5 Zyklen (2,9%) auf. Lebensbedrohliche Blutungen wurden nicht beobachtet. Die Neurotoxizität war gering ausgeprägt mit III° Neurotoxizität bei 3 (= 1,7%) Patienten. Eine Grad-III°-Ösophagitis wurde lediglich bei einem Patienten beobachtet. Es traten keine therapieassoziierten Todesfälle auf (Tab. 3).

Tab. 3 SCLC, Toxizitäten unter kombinierter Radio-Chemotherapie

Leukopenie III:	22,9%
Leukopenie IV:	9,4%
fieberh. Neutropenie:	1,2%
Thrombopenie III:	4,7%
Thrombopenie IV:	2,9%
Neurotoxizität III:	1,7%
Anämie III:	0,5%
Verd. auf Strahlenreaktion:	43%
Strahlenreaktion mit Kortikoidtherapie:	15,6%
Ösophagitis III:	0,5%

Röntgenologische Zeichen einer pulmonalen Strahlenreaktion (infiltrative bis fibrotische Verdichtungen im Strahlenfeld) zeigten n = 14 Patienten (43%), bei 5 dieser Patienten (15,6%) wurde bei vermuteter Strahlenpneumonie (Fieber, BSG-Beschleunigung, Hypoxämie, röntgenologisch: Infiltrat im Bereich der Strahlenfelder) oder vermuteter beginnender Fibrose eine Kortikoidtherapie durchgeführt. Leichte Schluckstörungen (Ösophagitis I°) traten bei 5 Patienten und eine stenosierende, reversible Ösophagitis III° bei einer Patientin auf.

Ansprechen

Beim Zwischenstaging nach 3 Therapiezyklen und 28 Gy Bestrahlung fand sich bereits ein sehr gutes Ansprechen: eine komplette Remission (CR) bei einem Patienten (n = 1), eine partielle Remission (PR) bei 26 Patienten. Es ergab sich somit ein frühes Gesamtansprechen von 84%. Ein früher Progredienz wurde bei 2 Patienten beobachtet (PD: n = 2), ein „no change“ (NC) bei 3 Patienten.

Nach 6 Therapiezyklen und dem Abschluß der Bestrahlung erfolgte das endgültige Restaging. Die Ansprechrate war jetzt etwas schlechter, da bereits einige Rezidive eingetreten waren. Folgendes Ansprechen war jetzt festzustellen: komplette Remission (CR) bei n = 4, PR bei n = 20 Patienten, NC: n = 1, PD: n = 7 Patienten. Das Gesamtansprechen: CR + PR (Response) betrug 75%.

Bei Tumorprogredienz (PD) mit Zweitlinientherapie behandelt wurden 15 Patienten. (11 mit CPM/Epi, 1 Patient mit IFO/Epi, 3 Patienten erneut mit Carbo/Eto).

Überleben

Medianes Überleben: Zum Auswertungszeitpunkt (6/99) sind 23 Patienten (71,8%) verstorben. Nach der Kaplan-Meier-Methode errechnet sich ein medianes Überleben von 14,5 Monaten, (95% Konfidenz-Intervall: 6,88 – 22,12 Mon., Standardabweichung: 3,89 Mo.). 11 Patienten lebten länger als 24 Monate. Das 2-Jahres-Überleben beträgt 34,4%. Zur Zeit der Auswertung sind 9 Patienten am Leben mit 17, 18, 25, 26, 29, 30, 30, 31 und 37 Monaten.

Das rezidivfreie Überleben der Patienten mit PR oder CR betrug im Median 13 Monate.

Rezidivmuster

Bisher rezidivfrei blieben 6 Patienten. 2 Patienten sind bezüglich von Rezidiven nicht auswertbar. Bei 24 Patienten wurden bisher Rezidive festgestellt. Bei je 34,3% der Patienten fanden sich entweder nur lokale oder systemische Rezidive. Nur systemische Metastasen fanden sich bisher bei 11 Patienten, (hiervon in 6 Fällen mit Hirnmetastasen, 2, 4, 8, 12, 12, 13 Monate nach Therapiebeginn). Lokalrezidive als erste Manifestation des Tumorprogresses zeigten sich bei 11 Patienten. Ein gleichzeitiges Auftreten von Lokalrezidiv und Fernmetastasen wurde bei 2 Patienten beobachtet (Tab. 4).

Tab. 4 Rezidivmuster nach Radio-Chemotherapie des LD-SCLC.

rezidivfrei:	n = 6
nicht auswertbar:	n = 2
nur systemisches Rezidiv: (davon 6 \times Hirnmetastasen, nach 2, 4, 8, 12, 12, 13 Monaten)	n = 11
nur Lokalrezidive:	n = 11
kombinierte Rezidive (lokal und systemisch)	n = 2

Diskussion

In seiner Metaanalyse wies Pignon [27] auf einen zu erwartenden Überlebensvorteil unter der kombinierten Therapie beim LD-SCLC hin. Er wertete 13 Arbeiten mit insgesamt 2140 Patienten aus. Benutzt wurden unterschiedliche, meist nicht-cisplatinhaltige Chemotherapien. Das 3-Jahres-Überleben wird demnach unter kombinierter Chemo-Radio-Therapie um 5% von 8,9% auf 14,3% verbessert. Dieses ergibt, verglichen mit alleiniger Chemotherapie, eine > 50% relative Überlebensverbesserung. Der Vorteil war bei jungen Patienten deutlicher ausgeprägt, wurde allerdings durch eine höhere Toxizität der Kombination erkauft. Auch die Metaanalyse von Warde [31] erbrachte durch die Kombination ein um 5,4% verbessertes 2-Jahres-Überleben und eine verbesserte lokale Tumorkontrolle (48% unter der Kombination gegenüber 23% bei alleiniger Chemotherapie).

Somit kann seit Beginn der 90er Jahre die kombinierte Chemo-Strahlentherapie des nicht metastasierten kleinzelligen Bronchialkarzinoms, einen guten Allgemeinzustand des Patienten vorausgesetzt, als Standardtherapie angesehen werden.

Ein jüngerer LD-SCLC Patient in gutem Allgemeinzustand hat nach diesen Studien unter der Standardchemotherapie und folgender Bestrahlung ein zu erwartendes medianes Überleben von 15–20 Monaten und ein 3-Jahres-Überleben von 10–12%.

Sequentiell, parallel oder alternierend?

Die Kombination von Chemo- und Strahlentherapie kann sequentiell durchgeführt mit 4–6 Zyklen Chemotherapie, gefolgt von Bestrahlung. Möglich ist aber auch die simultane Therapie mit gleichzeitiger Chemo- und Strahlentherapie, was aber meist mit Dosisreduzierung der Chemotherapie einhergeht. Die frühe Kombination verspricht den Vorteil der frühen Reduktion von großen Tumormassen mit früher Vernichtung resistenter Tumorzellen. Allerdings muß mit einer höheren Toxizität gerechnet werden. Ein Kompromiß ist die alternierende Therapie, bei der Therapieverschiebungen der Chemotherapie mit leichter Verlängerung der Therapieintervalle bei gleichzeitiger Radiatio geplant werden.

Das Ziel der Kombination ist, die lokale Kontrolle zu verbessern und die systemische Chemotherapie optimal durchzuführen, um keinen Verlust der systemischen Wirkung zu erfahren. Hierzu bot sich für uns das Konzept der alternierenden Chemo-Strahlentherapie unter Einschluß der hypofraktionierten Bestrahlung an. Die 1 × wöchentliche Bestrahlung ist patientenfreundlich, kann gut ambulant durchgeführt werden und wird zusätzlich zur Chemotherapie gut toleriert.

Die Kombination von Carboplatin/Etoposid/Vincristin ist eine gut wirksame Therapie und ist der Standardtherapie Cisplatin/Etoposid in der Wirksamkeit vergleichbar [6,18]. Sie erscheint uns vom Toxizitätsprofil (weniger Nephrotoxizität, weniger Neurotoxizität, etwas mehr Hämatotoxizität) und Praktikabilität günstig und wird von uns als derzeitige Standardtherapie des SCLC angewandt.

Anthrazyklinhaltige Medikamentenkombinationen scheinen zur kombinierten Chemo-Strahlentherapie nicht gut geeignet zu sein:

Die EORTC [9] fand in einer randomisierten Studie mit alternierender oder sequentieller Chemo-Radiotherapie an 335 Patienten beim LD-SCLC keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Therapiearmen. Die Chemotherapie ACE (Doxo/CPM/Eto) wurde in gleicher Dosis über 5 Zyklen gegeben. Im alternierenden Arm wurde die Bestrahlung (12,5 Gy in jeweils 5 Fraktionen) jeweils an den Tagen 14–21 des Chemotherapiezykluses gegeben. Im sequentiellen Arm folgte die Bestrahlung nach dem 5. Chemotherapiekurs. Signifikante Unterschiede zwischen alternierender und sequentieller Therapie fanden sich nicht: Das mediane Überleben betrug 14 bzw. 15 Monate, das 3-Jahres-Überleben 12% bzw. 15%. Der Grund für die fehlende Verbesserung der Ergebnisse durch die frühe Kombination lag vermutlich in der toxizitätsbedingt verringerten Therapieintensität der Chemotherapie, wodurch vermutlich der Vorteil der Bestrahlung aufgewogen wurde. Die Lokalrezidivrate war in beiden Armen mit 60% recht hoch.

Eine weitere randomisierte Arbeit [15] verglich an 386 LD-SCLC Patienten mit der Chemotherapiekombination CAV (Cyclophosphamid/Doxorubicin/Vincristin) die alleinige Chemotherapie gegen eine "split-course"-Bestrahlung. Nach einem zweiten Randomisationsschritt erhielten die Patienten nach CR oder PR entweder noch 2 Zyklen Cisplatin/Etoposid oder wurden beobachtet. Es ergab sich nur ein geringer, jedoch nicht signifikanter Überlebensvorteil zugunsten der kombinierten Chemo-Strahlentherapie (medianes Überleben 14,4 versus 12,8 Monate, 2-Jahres-Überleben 33% versus 23,5%). Die 2 Zyklen Konsolidierungstherapie erbrachten hingegen einen signifikanten Vorteil mit einem höheren medianen Überleben (21,1 versus 13,2 Monate) und einem verbesserten 2-Jahres-Überleben (44% versus 26%).

Spätere Studien favorisierten die Kombination Cisplatin/Etoposid zur Kombination, da hier keine erhöhte Toxizität beobachtet wird.

Johnson [16] prüfte beim LD-SCLC eine frühe hyperfraktionierte 2 × tägliche Bestrahlung (ab Tag 4–6) in Kombination mit Cisplatin (80 mg/m²)/Etoposid (80 mg/m² d1–3, WH d28). Auch hier wurde das Chemotherapieintervall verlängert und die Dosis leicht reduziert. Das mediane Überleben war mit 21,3 Monaten gut, das 2-Jahres-Überleben betrug 43%. Isolierte Lokalrezidive (14%) und Kombinationen von Lokalrezidiv und Fernmetastasierung (16%) oder Lokalrezidiven und Hirnmetastasen (8%) wiesen auf eine weiterhin unbefriedigende lokale Kontrolle bei ca. 40% der Patienten hin. Isolierte Hirnmetastasen waren bei 30% der Patienten die Todesursache.

Ein randomisierter Vergleich der CALBG [21] an 350 Patienten, die über die ersten 3 Zyklen mit Doxorubicin/Cyclophosphamid und Etoposid (ACE) behandelt wurden, gefolgt von einer späten Bestrahlung, parallel zur Kombination von Cisplatin/Cyclophosphamid und Etoposid als 4. und 5. Zyklus, (mit und ohne Warfarin) ergab keinen Unterschied durch die zusätzliche Warfaringabe. Diese Studie ergab ein gutes Ergebnis in der Kombination von Strahlen- und Chemotherapie mit einem

medianen Überleben von 20 Monaten und wiederum einer Verteilung der Rezidive zu je einem Drittel auf Lokalrezidive, Fernmetastasen oder kombinierte Lokal- und Fernrezidive.

Die SWOG [7] verglich bei 400 LD-SCLC eine alternierende Chemotherapie mit 2 verschiedenen Kombinationen mit einer nicht alternierenden Therapie, beide gefolgt von einer späten Thorax- und Hirnbestrahlung. Das mediane Überleben betrug in beiden Armen 15,1 und 16,5 Monate ohne signifikanten Unterschied. Wieder betrug die Lokalrezidivrate 32%.

Die kombinierte Chemo-Strahlentherapie kann durch die Gabe von GM-CSF nicht optimiert werden: Die SWOG [3] mußte nach Ergänzung mit GM-CSF zur Kombination von Chemo- und Strahlentherapie eine höhere Hämatotoxizität mit höherer Thrombopenie, niedrigere Ansprechrate (36% gegen 44%) und ein schlechteres Überleben (14 Monate mit versus 17 Monate ohne GM-CSF, Unterschied statistisch nicht signifikant) beobachten. Offenbar bedingt die Kombination von Bestrahlung und Wachstumsfaktorgabe eine höhere Myelotoxizität, obwohl weniger als 10% des Knochenmarks bestrahlt werden. Ähnliche Ergebnisse waren bereits vorher auch mit G-CSF bei anderen soliden Tumoren beobachtet worden [22].

Gridelli [11] behandelte 33 Patienten mit LD-SCLC (Stadien IIIa und IIIb) mit paralleler kombinierter Chemo- und Strahlentherapie (Carbo/Epirubicin/Etoposid) und untersuchte die Frage der zusätzlichen Operation bei kompletter Remission. Das Ansprechen betrug 90% mit 63% (n=21) kompletten Remissionen. Von 10 als resektabel eingeschätzten operablen Patienten mit CR konnten lediglich 5 Patienten operiert werden. Das mediane Überleben betrug 16 Monate mit 4 (12,1%) 2-Jahres-Überlebenden und 3 (9%) 4-Jahres-Überlebenden.

Auch der optimale Zeitpunkt der Bestrahlung ist noch umstritten: Frühe oder späte Bestrahlung? Work [32] verglich an 200 Patienten die frühe mit der späten Bestrahlung (5 × 2 Gy bis 40–45 Gy (nach 18 Wochen) zusätzlich zu neun Chemotherapiezyklen (3 × DDP/EtO, 6 × Cyclophosphamid/Doxo + VCR) und fand keinen statistisch signifikanten Unterschied auf das 2-Jahres-Überleben (20% und 19%), auf die Lokalrezidivrate nach 2 Jahren (72% versus 68%), der das mediane Überleben (10,5 Monate bei früher Bestrahlung versus 12,0 Monate bei später Bestrahlung) oder die Rate an ZNS-Rezidiven (19% frühe Rad. versus 13% bei später Rad.). Die im Verlauf der Studie erhöhte Strahlendosis von 40 auf 45 Gy erbrachte keinen signifikanten Unterschied im Überleben oder in der Lokalrezidivrate. Tendenziell fand sich ein nicht signifikanter Vorteil zugunsten der späten Bestrahlung, allerdings fand die kombinierte Therapie nicht strenggenommen parallel, sondern alternierend statt und die Bestrahlung wurde in 2 „split course“-Blöcke zu je 20 Gy, unterbrochen von einer dreiwöchigen Pause, aufgeteilt.

Perry [26] verglich die alleinige Chemotherapie (CPM/ETO/VCR) mit einer frühen (ab Tag 1) oder späten (ab Tag 64) parallelen Chemo-Radiotherapie (40 Gy + PCI). Er bestätigte die Überlegenheit der Kombination gegenüber der alleinigen Chemotherapie und beobachtete ein etwas besseres 2- und 5-Jahres-Überleben unter der späten Kombination. Möglicherweise haben wiederum Dosisreduktionen der Chemotherapie

während der frühen Kombination die Ergebnisse verschlechtert.

Das National Cancer Institut Canada [24] plädiert für die frühe Kombination von Bestrahlung (40 Gy in 15 Fraktionen à 2,6 Gy) und Chemotherapie (CAV alternierend mit DDP/Eto) vom zweiten Chemotherapiezyklus an. Man sah an 308 randomisierten Patienten eine hohe CR-Rate von 60% und ein Gesamtansprechen von 83% mit einem Überlebensvorteil von 21,2 gegen 16 Monaten und ein besseres 3-Jahres-Überleben von 26% gegen 21,5% zugunsten der frühen Bestrahlung. Auch die Rate an Hirnmetastasen war, trotz PCI höher bei später Bestrahlung (18% und 28%), die Lokalrezidivrate betrug wieder 30%.

Eine japanische Gruppe [8] verglich die frühe mit der späten Bestrahlung. Sie kombinierte an 228 Patienten randomisiert 4 Zyklen Chemotherapie (Cisplatin: 80 mg/m² d1/Etoposid: 100 mg/m² d1–3) mit entweder einer hyperfraktionierten (2 × täglich 1,5 Gy) parallelen frühen Belastung (ab Tag 2 des 1. Zyklus) oder ließ die Bestrahlung spät (nach dem 4. Zyklus) als sequentielle hyperfraktionierte Bestrahlung folgen. Die Therapieintervalle der Chemotherapie waren im parallelen Arm auf 4 Wochen verlängert, im sequentiellen Arm 21 Tage lang. Es zeigte sich ein klarer Vorteil zugunsten der frühen parallelen Bestrahlung mit einem höheren Ansprechen (97,4% versus 90%) und einem besseren medianen Überleben (27,2 Monate gegen 19,5 Monate). Auch das 2-Jahres-Überleben war in der frühen Bestrahlungsgruppe mit (55,3% versus 35,4%) überlegen. Die Hämatotoxizität war im parallelen Arm höher. Diese Gruppe sieht jetzt die frühe parallele Therapie mit hyperfraktionierter Bestrahlung als Standardtherapie beim LD-SCLC an.

Diskutiert wird als Wirkungsmechanismus der frühen Bestrahlung eine rasche und deutliche Verringerung der Tumormasse und damit die frühe Verhinderung der Entstehung und Ausbreitung von chemoresistenten Zellklonen. Dieser Vorteil der frühen Bestrahlung ist wahrscheinlich nur bei nicht weit fortgeschrittener Erkrankung zu erwarten, wenn die Chemotherapie eine zufriedenstellende Kontrolle der Fernmetastasierung erreicht. Nur dann wird der durch Bestrahlung erreichte Vorteil der verbesserten lokalen Kontrolle einen Einfluß auf das Überleben haben.

Bestrahlungsdosis, Bestrahlungsfeld und Fraktionierung

Beim kleinzelligen Bronchialkarzinom ist eine Dosisabhängigkeit etabliert. 37,5 Gy ergaben eine bessere lokale Kontrolle als 25 Gy [5], eine Zunahme der Dosis von 30 auf 50 Gy verbesserte ebenfalls die lokale Kontrolle [4].

Ein einfaches und den Patienten wenig belastendes Fraktionierungsregime ist die hypofraktionierte 1 × wöchentliche Bestrahlung mit je 4 Gy unter Anwendung der computergestützten Bestrahlungsplanung. Es wird ein guter biologischer Effekt der höheren Einzeldosis genutzt bei guter Verträglichkeit des gesunden Gewebes [28]. Beim kleinzelligen Bronchialkarzinom der Stadien III wurden unter diesem Bestrahlungsregime bei Kombination von Chemo- und Bestrahlungstherapie an 47 Patienten der Stadien III ein medianes Überleben von 12,7 Monaten beobachtet [17].

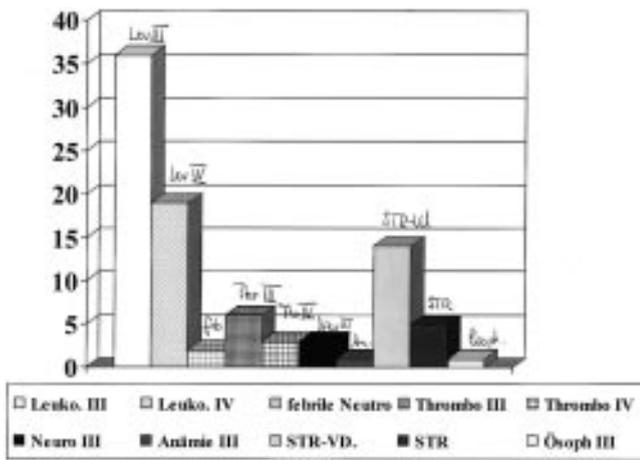


Abb. 1 Komb. Rad-Chemo-Therapie Toxizitäten: 170 Zykln (STR: Strahlenreaktion; STR-VD: Verdacht auf STR)

Die Rolle der hyperfraktionierten Therapie und des Zeitpunkts der Bestrahlung untersuchte Jeremic [13]. Er fand einen deutlichen Vorteil zugunsten der frühen Kombination mit einem günstigeren medianen Überleben (34 versus 26 Monate) und einem verbesserten 5-Jahres-Überleben (30% versus 15%). Er behandelte 103 LD-SCLC Patienten mit einer frühen oder späten kombinierten Therapie mit 2 × täglicher hyperfraktionierter Bestrahlung kombiniert mit täglicher Carboplatin/Etoposidtherapie, gefolgt von 4 Standard-Chemotherapiezyklen mit Cisplatin/Etoposid. Bei den beiden Patientengruppen unterschied sich lediglich der Zeitpunkt der parallelen Chemo-Strahlentherapie: die erste Gruppe wurde zu Beginn der Therapie (1.–4. Woche) kombiniert behandelt, bei der zweiten Gruppe folgte die kombinierte Therapiephase (6.–9. Woche) einem Beginn von reiner Chemotherapie.

Anschließend untersuchte er [14] den Stellenwert der kombinierten Therapie für ältere Patienten. 72 Patienten (> 70 Jahre) erhielten die akzelerierte hyperfraktionierte Bestrahlung ab Tag 1 kombiniert mit der Chemotherapie (Carboplatin: 400 mg/m², orales Etoposid Tag 1–21 und 29–49). Jeremic sah ein 75% Ansprechen und ein medianes Überleben von 15

Monaten, ein 2-Jahres-Überleben von 32% und ein 5-Jahres-Überleben von 13%. Ergebnis war, daß auch ältere Patienten nicht nur palliativ behandelt werden sollten.

Nach den Ergebnissen von Turrisi [30] scheint die hyperfraktionierte 2 × tägliche Bestrahlung einen deutlichen Vorteil gegenüber der Standardbestrahlung zu bringen: Er randomisierte 417 LD-SCLC Patienten, die die Kombination von Chemotherapie (4 × DDP [60 mg/m²]/ETO [3 × 120 mg/m²]) und simultaner Bestrahlung von 54 Gy entweder 2 × täglich über 3 Wochen oder 1 × täglich über 5 Wochen erhielten. Das mediane Überleben (19 Monate versus 23 Monate) und das 5-Jahres-Überleben (16% versus 26%) war im hyperfraktionierten Arm signifikant günstiger. Grad III-Ösophagitiden waren häufiger (27% versus 11%) unter der hyperfraktionierten Therapie.

Eine amerikanische Gruppe [1] untersuchte die späte Bestrahlung. Sie behandelte alle Patienten über 3 Zyklen mit Cisplatin/Etoposid und randomisierte ab dem 4. Zyklus in eine kombinierte Therapie mit entweder 1 × täglicher oder 2 × täglicher Bestrahlung. Es ergab sich hier kein Unterschied im Überleben.

Möglicherweise kann die frühe intensiviertere hyperfraktionierte Bestrahlung [20] in Verbindung mit einer intensivierten Chemotherapie (CODE + G-CSF) die lokalen und systemischen Rezidive verhindern.

Die Wertigkeit der prophylaktischen Hirnbestrahlung (PCI) ist derzeit nicht geklärt. In einem Vergleich von 11 randomisierten Studien mit 1688 Patienten zur Rolle der PCI [19] ergab sich, daß mit einer PCI die Rate des Auftretens von Hirnmetastasen im Vergleich zu unbehandelten Patienten reduziert wird, ein signifikanter Überlebensvorteil aber nicht erreicht wird. Allerdings wurde bei 9 der Studien die Remission nach Chemotherapie nicht in die Indikation zur Bestrahlung mit einbezogen und nur 4 Studien bezogen sich nur auf LD Patienten. Eine randomisierte Studie an 314 LD-SCLC Patienten [10] nach CR bei LD-SCLC Patienten verglich die Dosis von 24 Gy mit 36 Gy versus keine PCI. In der mit 36 Gy bestrahlten Gruppe traten Hirnmetastasen signifikant selte-

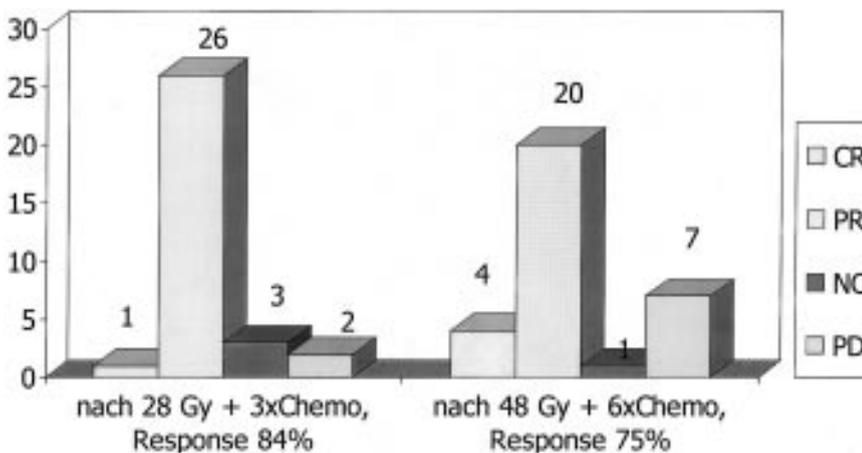


Abb. 2 SCLC, LD (Stad. III): Ansprechen auf komb. Rad-Chemo-Therapie.

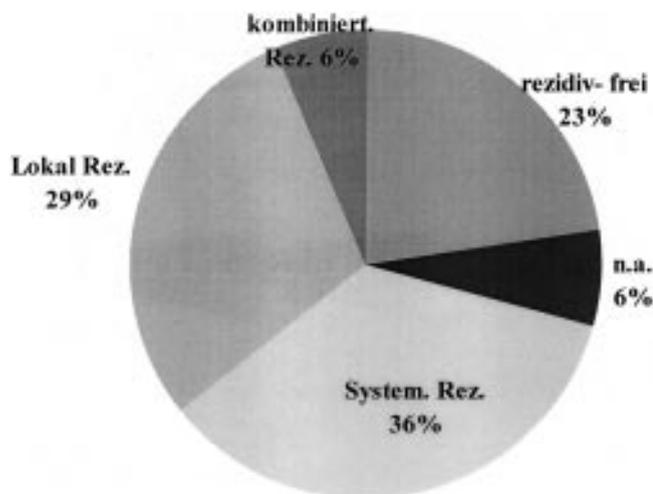


Abb. 3 Rezidivmuster nach Kom. Rad-Chemo-Therapie bei SCLC-III.

ner (nach 2 Jahren zu 30% versus 54%) auf. Ein signifikanter Überlebensvorteil fand sich nicht, allerdings war das hirnmetastasenfreie Intervall nach PCI länger ohne signifikante Einschränkungen der psychomentalen Funktion durch die PCI. Die Autoren empfehlen die PCI bei CR des LD-SCLC.

Derzeit laufen 4 große randomisierte Studien, die die verschiedenen Möglichkeiten der Dosierung und des Bestrahlungszeitpunktes der PCI mit einschließen.

Wir empfehlen die PCI bei CR in den nicht metastasierten Stadien des SCLC. Angesichts der hohen Rate der Hirnmetastasen in unserem Kollektiv würden wir wahrscheinlich zukünftig die Empfehlung zur PCI auch bei guter PR des LD-SCLC aussprechen.

Zusammenfassend scheint beim LD-SCLC die frühe Bestrahlung günstiger als die späte Bestrahlung zu sein. Eine hyperfraktionierte Therapie verspricht eine bessere lokale Kontrolle, wenn auch die Option der Hypofraktionierung (1×4 Gy) unter dem Gesichtspunkt der Praktikabilität berücksichtigt werden sollte. Sie wird jetzt in unserem Hause derzeit als Routinetherapie im Stadium IIIa und b des SCLC angewandt.

Zusammenfassung

Die kombinierte Chemo-Strahlentherapie beim LD-SCLC ist ein bewährtes Therapieverfahren. Die alternierende Chemo-Strahlentherapie ist gut praktikabel und mit geringer Toxizität belastet. Es wird in fast allen Fällen ein gutes Ansprechen mit Remissionsraten von 60–80% und eine vorübergehende gute lokale Kontrolle erreicht. Ein kurativer Ansatz ist bei den lokal fortgeschrittenen Stadien mit dieser Kombination kaum zu erreichen. Das mediane Überleben liegt zwischen 14 und 20 Monaten. Die hohe Anzahl der systemischen Rezidive deutet auf eine suboptimale Chemotherapie hin, aber auch die Lokalrezidive bleiben mit dieser Kombination von Chemo- und Strahlentherapie ein therapeutisches Problem.

Literatur

- Bonner JA, Sloan JA, Hillman SH et al. A quality-adjusted re-analysis of a phase III trial comparing once-daily thoracic radiation therapy versus twice-daily thoracic radiation therapy in patients with limited stage small cell lung cancer. *Proc ASCO* 1999; 18: 1799
- Bunn PA, Lichter AS, Makuch RW et al. Chemotherapy alone or chemotherapy with chest radiotherapy in limited stage small cell lung cancer. *Ann Intern Med* 1987; 106: 655–662
- Bunn PA, Crowley J, Kelly K et al. Chemoradiotherapy with or without GM-CSF in the treatment of limited stage small cell lung cancer: a prospective phase III randomized study of the Southwest Oncology Group. *JCO* 1995; 13,/: 1632–1641
- Choi NC, Carey RW. Importance of radiation dose in achieving improved locoregional tumor control in limited-stage small-cell lung carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17: 307–310
- Coy P, Hodson I, Payne DG et al. The effect of dose of thoracic irradiation on recurrence in patients with limited stage small cell lung cancer: initial results of a Canadian multicenter randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 14: 219–226
- Gatzemeier U, Hossfeld DK, Neuhaus R et al. Phase II and III studies with carboplatin in small cell lung cancer. *Semin Oncol* 1992; 19 S 2: 28–36
- Goodman GE, Crowley JJ, Blasko JC et al. Treatment of limited small cell lung cancer with etoposide and cisplatin alternating with vincristine, doxorubicin and cyclophosphamide versus concurrent etoposide, vincristine, doxorubicin and cyclophosphamide and chest radiotherapy: A Southwest Oncology Group Study. *JCO* 1990; 8, 1: 39–47
- Goto K, Nishiwaki Y, Takada M et al. Final results of a phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with cisplatin and etoposide for limited stage small cell lung cancer (LD-SCLC): The Japan clinical oncology group (JCOG). *Proc ASCO* 1999; 18: 1805
- Gregor A, Drings P, Burghouts J et al. Randomized trial of alternating versus sequential radiotherapy/chemotherapy in limited disease patients with SCLC: A EORTC study. *JCO* 1997; 15(8): 2840–2849
- Gregor A, Cull A, Stephens RJ et al. Prophylactic cranial irradiation is indicated following complete response to induction therapy in small cell lung cancer: Results of a multicentric randomised trial. *Eur J Canc* 1997; 33,11: 1752–1758
- Gridelli C, D'Aprile M, Curcio C et al. Carboplatin plus epirubicin plus VP-16, concurrent "split course" radiotherapy and adjuvant surgery for limited small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1994; 11: 83–91
- Ihde D, Souhami B, Comis R et al. Consensus report small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1997; 17 S: S19–S21
- Jeremic B, Shibamoto Y, Acimovic L, Milisavljevic S. Initial versus delayed accelerated hyperfractionated radiation therapy and concurrent chemotherapy in limited small-cell lung cancer: a randomized study. *JCO* 1997; 15; 3: 893–900
- Jeremic B, Shibamoto Y, Acimovic L, Milisavljevic S. Carboplatin, Etoposide and accelerated hyperfractionated radiotherapy for elderly patients with limited small cell lung carcinoma. *Cancer* 1998; 82; 5: 836–841
- Johnson DH, Bass D, Einhorn LH et al. Combination chemotherapy with or without thoracic radiotherapy in limited-stage small cell lung cancer: a randomized trial of the Southeastern Cancer Study Group. *JCO* 1993; 11, 7: 1223–1229
- Johnson BE, Bridges JD, Sobczek M et al. Patients with limited-stage small-cell lung cancer treated with concurrent twice-daily chest radiotherapy and etoposide/cisplatin followed by cyclo-

- phosphamide, doxorubicin and vincristine. *J Clin Oncol* 1996; 14: 806 – 813
- ¹⁷ Koch K, Broll I, Cordes G et al. Strahlentherapie der Bronchialkarzinome. *Atemw.-Lungenkrankheiten* 1987; 13, 3: 81 – 87
- ¹⁸ Kosmidis PA, Samantas E, Fountzilas G et al. Cisplatin/etoposide versus carboplatin/etoposide chemotherapy and irradiation in small cell lung cancer: a randomized phase III study. *Semin Oncol* 1994; 21 S3: 23 – 30
- ¹⁹ Kristjansen PEG, Hansen HH. Prophylactic cranial irradiation in small cell lung cancer – an update. *Lung cancer* 1995; 12, S3: S23 – S40
- ²⁰ Kubota K, Itoh R, Kodama T et al. Concurrent cisplatin/etoposide (PE) and twice-daily thoracic radiotherapy (BID TRT) followed by weekly dose intensive regimen (CODE) with human granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) for limited-stage small cell lung cancer. *Proc ASCO* 1999; 18: 1978
- ²¹ Maurer LH, Herndon JE, Hollis DR et al. Randomized trial of chemotherapy and radiation therapy with or without Warfarin for limited-stage small cell lung cancer: a Cancer and Leukemia Group B study.
- ²² Meropol JJ, Miller LL, Korn EL. Severe myelosuppression resulting from concurrent administration of granulocyte colony stimulating factor and cytotoxic chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 1992; 84: 1201 – 1202
- ²³ Miller AB, Hoogsstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 1981; 47: 207 – 214
- ²⁴ Murray N, Coy PC, Pater JL et al. Importance of timing for thoracic irradiation in the combined modality treatment of limited stage small cell lung cancer. *JCO* 1993; 11; 2: 336 – 344
- ²⁵ National Cancer Institute: NCI. Investigator's Handbook. A manual for participants in clinical trials of investigational agents. Cancer therapy evaluation program. Division of cancer treatment, National Cancer Institute, Bethesda. Maryland (USA): 1993
- ²⁶ Perry MC, Eaton WL, Propert KJ et al. Chemotherapy with or without radiation therapy in limited small cell carcinoma of the lung. *N Engl J Med* 1987; 3316: 912 – 918
- ²⁷ Pignon JP, Arriagada R, Idhe DC et al. A meta-analysis of thoracic radiotherapy for SCLC. *NEJM* 1992; 327, 23: 1618 – 1624
- ²⁸ Salazar OM, Slawson RG, Pouissin-Rosillo H et al. A prospective randomized trial comparing once-a-week vs. daily radiation therapy for locally-advanced non-metastatic lung cancer. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1986; 12: 779 – 787
- ²⁹ Serke M, Lienert T, Bender J et al. Lung cancer: Clinical data from a 10 years registry. *ERJ* 1998; 12, 307S: P2045
- ³⁰ Turrisi A, Kyungmann K, Blum RB et al. Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. *NEJM* 1999; 340, 4: 265 – 271
- ³¹ Warde P, Payne D. Does thoracic radiation improve survival and local control in limited-stage small cell carcinoma of the lung? *J Clin Oncol* 1992; 10: 890 – 895
- ³² Work E, Nielsen OS, Bentzen S et al. Randomized study of initial versus late chest irradiation combined with chemotherapy in limited stage small cell lung cancer. *JCO* 1997; 15, 9: 3030 – 3037

Dr. med. Monika Serke

Lungenklinik Heckeshorn, Pneumologie II
Zum Heckeshorn 33
14109 Berlin