

Aus der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Vorstand: Prof. Dr. med. Claus Belka

Evaluation prognostischer Faktoren mit Fokus auf geschlechtsspezifischen
Unterschieden bei Patienten mit nicht metastasiertem kleinzelligem
Lungenkarzinom nach Radiochemotherapie

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Olarn Roengvoraphoj

aus

Bangkok

2018

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr.med. Claus Belka

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Rudolf M. Huber

PD Dr. med. Thomas Duell

Mitbetreuung durch den

promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Farkhad Manapov

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 07.06.2018

Veröffentlichung im Rahmen der Promotion

Roengvoraphoj, Olarn, et al. "Prognostic role of patient gender in limited-disease small-cell lung cancer treated with chemoradiotherapy."
Strahlentherapie und Onkologie 193.2 (2017): 150-155.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	6
1.1 Arbeitshypothese und Zielsetzung.....	6
1.2 Epidemiologie.....	8
1.2.1 Inzidenz und Mortalität	8
1.3 Ätiologie	10
1.4 Stadieneinteilung	12
1.5 Diagnostik.....	15
1.5.1 Anamnese und klinische Untersuchung.....	15
1.5.2 Tumormarker	16
1.5.3 Bildgebende Verfahren bei Verdacht auf Lungenkarzinom.....	16
1.5.4 Sicherung der Histologie.....	20
1.6 Therapie des SCLC	23
1.6.1 Lokal begrenztes Stadium (<i>very limited disease</i> , T1 N0).....	23
1.6.2 Lokal fortgeschrittenes Stadium (<i>limited disease</i> , LD).....	25
1.6.3 Metastasiertes Stadium (<i>extensive disease</i> , ED)	28
1.6.4 Prophylaktische Ganzhirnbestrahlung	29
2. Material und Methoden	30
2.1 Patienten.....	30
2.2 Erhebung der Daten	30
2.3 Therapie	31
2.3.1 Strahlentherapie.....	31

2.3.2 Chemotherapie.....	32
2.4 Nachsorge und Follow-up.....	33
2.5 Statische Auswertung.....	33
3. Ergebnisse	35
3.1 Patientencharakteristika	35
3.2 Behandlungscharakteristika	35
3.3 Therapieansprechen.....	38
3.3.1 Überleben in Abhängigkeit vom Ansprechen.....	39
3.3.2 Progressionsfreies Überleben (PFS) in Abhängigkeit vom Ansprechen	40
3.4 Gesamtüberleben.....	42
3.4.1 Überleben in Abhängigkeit vom Alter	43
3.4.2 Überleben in Abhängigkeit vom Geschlecht	44
3.4.3 Progressionsfreies Überleben (PFS) in Abhängigkeit vom Geschlecht	50
3.4.4 Überleben in Abhängigkeit von prophylaktischer Ganzhirnbestrahlung (PCI).....	51
3.5 Multivariate Analyse.....	55
4. Diskussion	56
5. Zusammenfassung.....	63
6. Literatur	65
7. Danksagung.....	73
8. Eidesstattliche Versicherung	74

1. Einleitung

1.1 Arbeitshypothese und Zielsetzung

Das kleinzellige Lungenkarzinom (SCLC) ist eine der sehr aggressiven Krebserkrankungen, die eine steigende Inzidenz- und Mortalitätsrate ausweisen. Insbesondere im metastasierten Stadium (ED) ist die Überlebenszeit deutlich begrenzt. Die 5-Jahres Überlebensrate nach Chemotherapie und thorakale Bestrahlung beträgt in Stadium *limited disease* (LD) 12-17% [1], das mediane Überleben liegt zwischen 16-24 Monate [2][3]. Im Gegensatz dazu beträgt die 5-Jahres Überlebensrate in Patienten mit metastasiertem kleinzelligem Lungenkarzinom (ED) nur 2% [4]. Unbehandelte kleinzellige Lungenkarzinome können zu einer 100%igen Letalität führen, die mittlere Überlebenszeit beträgt weniger als 3 Monate [5], eine adäquate Therapie ist daher besonders wichtig. Durch eine multimodal Therapie mit Chemotherapie und Strahlentherapie steigt die Überlebensrate in Patienten mit LD langfristig an [3][6]. Obwohl sowohl die alleinige Chemotherapie als auch die alleinige Operation ein gutes Ergebnis hinsichtlich des Überlebens aufweisen, ist die Kombination aus Chemotherapie und thorakaler Strahlentherapie als Standard anzusehen [7].

Häufig treten bei dieser Erkrankung kurz nach der Erstdiagnose Fernmetastasen auf. Es ist nicht selten, dass die Fernmetastasen nach der Erstdiagnose eines lokal begrenzten Tumors darstellen. Die Systemtherapie wie z.B. Chemotherapie oder Immuntherapie steht deshalb im Vordergrund. Da Rezidive häufig eine Chemotherapie-Resistenz aufweisen, hat die Radiotherapie in der Behandlung des Primärtumors und der regionären

Lymphknoten einen besonderen Stellenwert. Ziel ist es, die dort auftretenden Rezidive zu minimieren und damit die Überlebenszeit zu verlängern[8].

In dieser retrospektiven Analyse wurde das Geschlecht als prognostischer Faktor bei Patienten mit SCLC im Stadium *limited disease* (LD) untersucht. Bis jetzt konnte man beim SCLC verschiedene prognostisch relevante Faktoren identifizieren, z. B. den Remissionsstatus [9], Rauchen, Alter, Geschlecht oder den Performance-Status [10]. Das Geschlecht ist einer der wichtigen prognostischen Faktoren für Patienten mit LD SCLC. Eine aktuelle Phase III Studie konnte einen Überlebensvorteil für Frauen mit LD SCLC bestätigen [11]. Auch aus der SEER-Datenbank wurden 6271 Patienten mit LD SCLC untersucht. Die 5 Jahres-Überlebensrate bei Frauen betrug 14%, bei Männern 11% [12]. Da das Geschlecht allgemein schon als ein prognostischer Faktor identifiziert ist, wird dieser Faktor in dieser Arbeit an einer großen Population von Patientinnen und Patienten untersucht, bei denen die prognoseverbessernde Kombination aus Chemotherapie und thorakaler Radiotherapie durchgeführt wurde.

Es ist primär zu untersuchen, ob Frauen mit nicht metastasiertem SCLC im LD-Stadium nach der Radiochemotherapie länger leben als Männer. Neben dem Geschlecht wurden weitere prognostische Faktoren wie die prophylaktische Ganzhirnbestrahlung (PCI) und des Remissionsstatus nach Radiochemotherapie in Hinblick auf das Gesamtüberleben untersucht.

1.2 Epidemiologie

1.2.1 Inzidenz und Mortalität

Das Lungenkarzinom gehört zu den häufigsten Krebserkrankungen in Deutschland und Europa nach Informationen des Robert Koch-Instituts. Sowohl bei Männern als auch bei Frauen ist Lungenkarzinom die dritthäufigste bösartige Tumorerkrankung. Nach Schätzungen des Robert Koch-Instituts sind im Jahr 2014 in Deutschland rund 50.000 Menschen neu an einem Lungenkarzinom erkrankt. Es wurde beobachtet, dass Männer häufiger von einem Lungentumor betroffen sind als Frauen. In letzten Jahren steigt die Inzidenzrate bei weiblichen Patienten kontinuierlich an. Im Gegensatz dazu, sind die Neuerkrankungsrate bei Männern zurückgegangen [13].

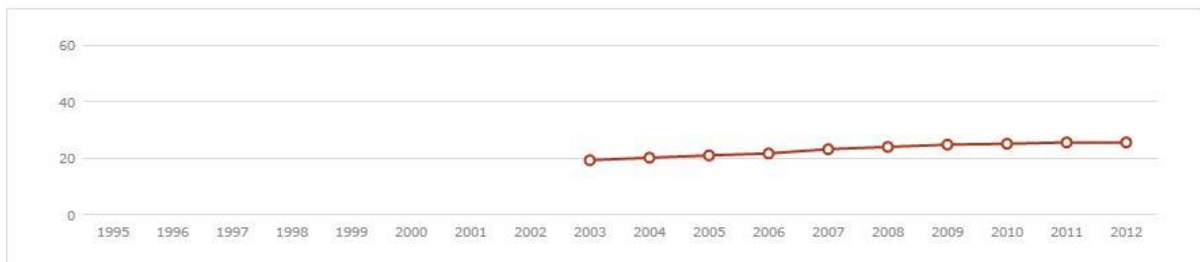


Abbildung 1: Inzidenz bei Frauen in Deutschland

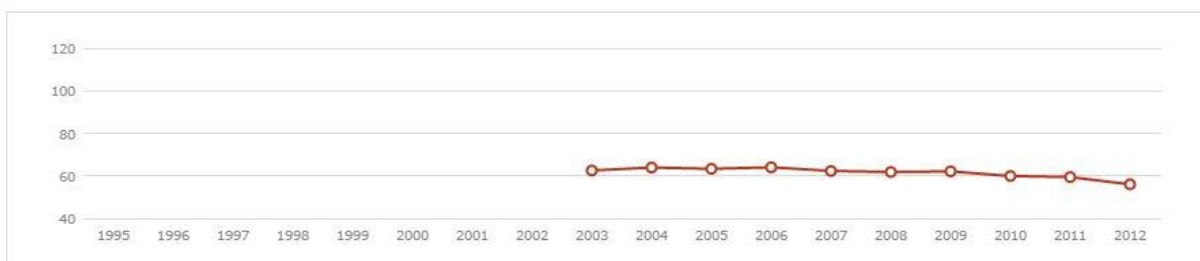


Abbildung 2: Inzidenz bei Männern in Deutschland

In den Abbildungen 1 und 2 ist die Neuerkrankungsrate in Deutschland dargestellt.

Aufgrund der zunehmenden Inzidenz und der schlechten Prognose steigt die Mortalitätsrate weiterhin weltweit. Die Mortalitätsratio zwischen Männern und Frauen beträgt 2:1. 75% der Todesfälle betreffen Patienten über 60 Jahren [14].

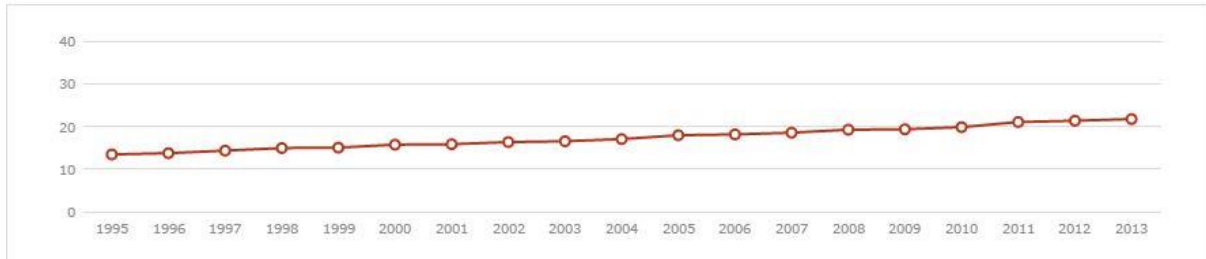


Abbildung 3: Mortalität bei Frauen

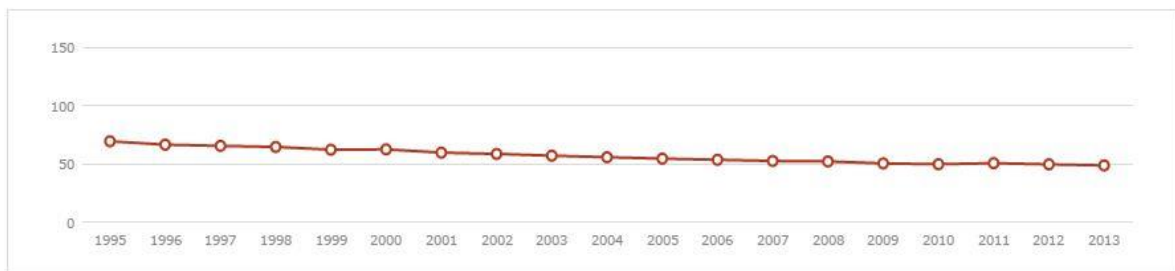


Abbildung 4: Mortalität bei Männern

Die Zahl der Todesfälle durch Lungenkarzinom bei Frauen steigt seit den 1970er Jahren an. Im Jahr 2013 starben in den Ländern der Europäischen Union 82640 Frauen an diesem Tumor. Die Zahl der Brustkrebstodesfälle sinkt aktuell dagegen auf 88886 [15]. Die Prognose und die Art der Therapie des Lungenkarzinoms werden maßgeblich von der Histologie bestimmt. Man unterscheidet hierbei zwei verschiedene Haupttypen: nicht-kleinzellige Lungenkarzinome (NSCLC) und kleinzellige Lungenkarzinome (SCLC). Das NSCLC kommt mit einem Anteil von 85% wesentlich häufiger vor als das SCLC mit 14 % [16][17].

1.3 Ätiologie

Der wichtigste Risikofaktor für die Entstehung eines Lungenkarzinoms ist der Tabakkonsum (sowohl aktives als auch passives Rauchen) [18]. Bei Frauen lassen sich bis zu 60 %, bei Männern bis zu 90 % der Lungenkrebserkrankungen auf das aktive Zigarettenrauchen zurückführen. Zur Abschätzung des Risikos für die Entstehung eines Lungenkarzinoms wird die Quantifizierung in „Packungsjahren“ oder auch „pack years“ genutzt. Sie dienen als Einheit für die konsumierte Zigarettenmenge in einem bestimmten Zeitraum. Die Zahl der konsumierten Packungen pro Tag – eine Packung enthält 20 Zigaretten – wird mit der Zahl der Raucherjahre multipliziert. Bei über 30 *pack years* besteht ein hohes Risiko für Lungenkarzinom [19].

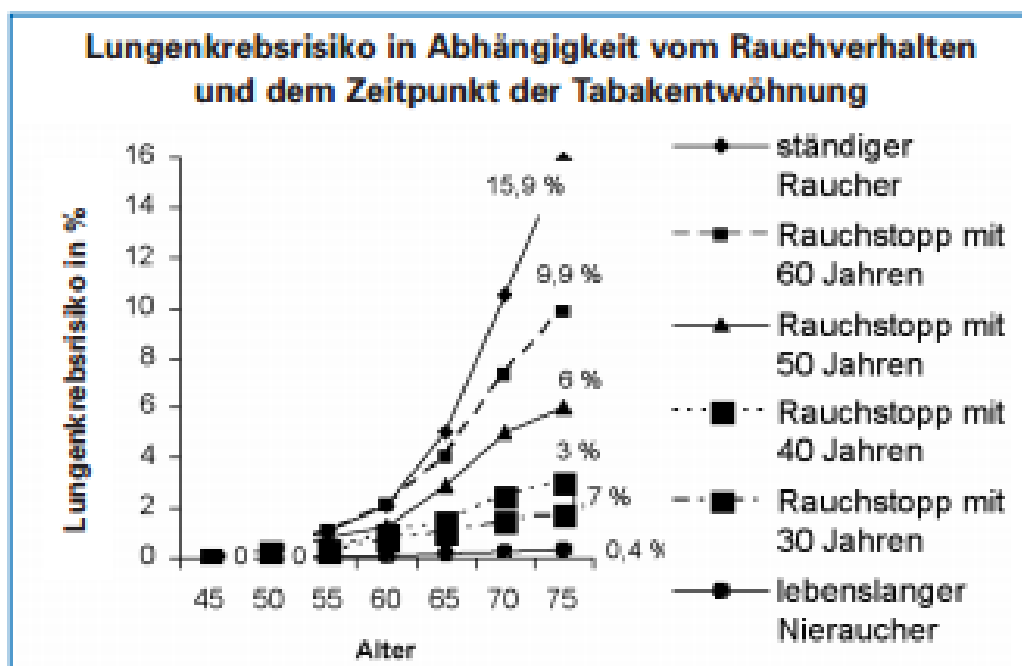


Abbildung 5: Lungenkrebsrisiko in Abhängigkeit vom Rauchverhalten [20]

Bei 284 Patienten mit SCLC im Stadium LD wurde eine Korrelation zwischen dem Raucherstatus und dem Gesamtüberleben untersucht. Der Raucherstatus (ehemalige oder aktuelle Raucher) und die Intensität des Rauchens (gemessen

in *pack years*) bei Diagnosestellung des SCLC waren ein wichtiger prognostischer Faktor. Im Vergleich zu Patienten, die kontinuierlich rauchen, weisen Patienten, die während oder nach der Diagnose mit dem Rauchen aufhören, eine geringere Letalität von 45 % auf (HR=0,55, 95 % CI: 0,38-0,79). Patienten, die vor der Diagnosestellung mit dem Rauchen aufgehört haben, haben demnach auch eine bessere Überlebenschance [10]. Je früher das Rauchen beendet wird, desto geringer ist das Risiko, später an einem Lungenkarzinom zu sterben.

Neben dem Rauchen können auch Toxine am Arbeitsplatz ein Lungenkarzinom verursachen, wie z. B. Asbest oder Kristalline [21].

1.4 Stadieneinteilung

Um ein geeignetes Therapiekonzept erstellen zu können, erfolgt auf Basis der prognostischen Kriterien der Tumorausdehnung ein sogenanntes Staging. Hierfür sind verschiedene Untersuchungen notwendig, wie z. B. eine Computertomografie (CT) des Thorax. Der Tumor wird nach der international gebräuchlichen TNM-Klassifikation eingeteilt. Die Buchstaben und Zahlen stehen dabei für bestimmte Merkmale.

T = Primärtumorausdehnung

N = regionäre Lymphknotenbefall

M = Fernmetastasen

Primärtumorausdehnung	Beschreibung
T1	Tumor mit Durchmesser < 3 cm
• T1a	Tumor < 1cm
• T1b	Tumor 1-2 cm
• T1c	Tumor 2-3 cm
T2	Tumor >3 cm bis 5 cm oder
	<ul style="list-style-type: none"> • Infiltration des Hautbronchus • Infiltration der Pleura • Tumorbedingte Atelektase
• T2a	Tumor 3-4 cm
• T2b	Tumor 4-5 cm
T3	Tumor >5cm bis 7 cm
	<ul style="list-style-type: none"> • Infiltration von Thoraxwand • Singuläre pulmonale Metastase in einem selben Lungenlappen
T4	Tumor >7 cm oder mit Infiltration von Diaphragma, Mediastinum, Herz, Gefäßen, Trachea, Ösophagus, Wirbelkörper
	<ul style="list-style-type: none"> • Singuläre pulmonale Metastase in einem anderen ipsilateralen Lungenlappen

Tabelle 1 Primärtumorausdehnung nach TNM 8 [22]

Regionäre Lymphknotenbefall	Beschreibung
N0	Keine Lymphknotenmetastasen
N1	Lymphknotenbefall hilär, peribronchial (ipsilateral)
N2	Lymphknotenbefall im ipsilateralen Mediastinum oder subkarinal
N3	Metastase in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen hilären, ipsi- oder kontralateral tief zervikalen, supraklavikulären Lymphknoten

Tabelle 2 Lymphknotenbefall nach TNM 8[22]

Fernmetastasen	Beschreibung
M0	Keine Fernmetastasen
M1a	Separater Tumorknoten in einem kontralateralen Lungenlappen, maligner Pleuraerguss oder Perikarderguss
M1b	Singuläre Fernmetastasen
M1c	Mehrere Fernmetastasen

Tabelle 3 Fernmetastasen nach TNM 8[22]

Für das SCLC wird die Klassifikation der Veterans Administration Lung Study mit den beiden Stadien *limited disease*“ und *extensive disease* verwendet.

Stadium	TNM-Klassifikation
very limited disease	T1-2 N0-1
limited disease	T2-4 und/oder N2-3
extensive disease	M1

Tabelle 4: Klassifikation der Veterans Administration Lung Study bei SCLC [23]

1.5 Diagnostik

1.5.1 Anamnese und klinische Untersuchung

Allgemeinsymptome bei einem Lungenkarzinom sind unter anderem Husten, Hämoptysen und Dyspnoe. Wenn der Tumor die benachbarten Organe infiltriert, können weitere Beschwerden wie z. B. Herzrhythmusstörungen, Schmerzen oder auch Schluckbeschwerden vorkommen. Klassisch bei einer Krebserkrankung ist eine B-Symptomatik (ungewollter Gewichtsverlust, Nachtschweiß, Fieber). Durch die Tumorausdehnung kann es zum Ausfall des Nervus laryngeus recurrens kommen. Die Patienten bemerken zunächst eine zunehmende Heiserkeit, später kann es zu einer Lähmung der inneren Kehlkopfmuskulatur kommen.

Beim SCLC ist ein paraneoplastisches Syndrom häufig. Symptome entstehen durch die Freisetzung von Botenstoffen (Zytokine und Hormone durch den Tumor. Etwa 10 % der Patienten sind hiervon betroffen [1]. Beim Lambert-Eaton-Syndrom kommt es zur Bildung eines Antikörpers gegen Calcium-Kanäle. Die Calcium-Kanäle werden abgebaut. Die Patienten berichten über Muskelschwäche und Blasenentleerungsstörungen, Akkomodationsstörungen, Ptosis sowie abgeschwächte Muskeleigenreflexe werden beobachtet.

Häufig bemerken die Patienten die Symptome erst, wenn der Tumor metastasiert ist. Vor allem kann bei Hirnmetastasen eine Hirndrucksymptomatik auftreten (Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und/oder Visusstörung). Bei Knochenmetastasen treten in der Regel Schmerzen auf [1].

1.5.2 Tumormarker

Tumormarker eignen sich nicht für die Diagnostik eines Lungenkarzinoms, da sie sensitiv, aber nicht spezifisch sind. Sie dienen vordringlich der Verlaufskontrolle und sind beispielsweise bei einem Progress oder einem Rezidiv erhöht [24]. Die Tumormarker des Lungenkarzinoms sind in Tabelle 3 beschrieben.

Tumormarker	Diagnose
Neuron Specific Enolase (NSE)	SCLC
Carcinoembryonic Antigen (CEA)	Kolonkarzinom, Lungenkarzinom
Cytokeratin 19 Fragments (CYFRA 21-1)	NSCLC
Squamous Cell Carcinoma Antigen (SCC)	NSCLC (Plattenepithelkarzinom)
Pro-gastrin-releasing Peptide (Pro-GRP)	SCLC

Tabelle 5: Tumormarker bei Lungenkarzinom-Patienten

Zusammengefasst sind folgende Tumormarker für die Verlaufskontrolle des SCLC geeignet: NSE, CEA und Pro-GRP. Im Gegensatz dazu sind CEA, SCC und CYFRA meistens bei einem NSCLC erhöht [25].

1.5.3 Bildgebende Verfahren bei Verdacht auf Lungenkarzinom

1.5.3.1 Röntgen-Thorax

Nach der ausführlichen Anamnese ist bei Verdacht auf ein Lungenkarzinom eine Bildgebung indiziert. Die Röntgenübersichtsaufnahme ist einfach und nicht aufwendig. Man kann auf der Aufnahme verschiedene Strukturen beurteilen: Raumforderung, Verschattung, Infiltrate, Symmetrie.

Ein Normalbefund schließt ein Lungenkarzinom nicht aus, denn kleine Veränderungen können durch konventionelle Röntgenbilder nicht entdeckt werden. Deshalb ist eine weitere Bildgebung, wie z. B. ein CT notwendig.

1.5.3.2 Computertomografie mit Kontrastmittel

Wenn nach konventioneller Röntgenaufnahme ein Verdacht auf eine Raumforderung oder einen Tumor besteht, sollte ein CT-Thorax mit Kontrastmittel durchgeführt werden. Mit der CT, einer Weiterentwicklung der Röntgentechnik, kann auch dieser Teil des Brustraums besser eingesehen werden. Die CT-Untersuchung zeigt die Tumorausdehnung sowie befallene Lymphknoten und ersetzt damit heutzutage fast vollständig die Staging-Basisuntersuchung für ein Lungenkarzinom [26].

Die CT dient nicht nur zur Beurteilung des Lokaltumors, sondern auch zum Ausschluss von Metastasen. Da Lungenkarzinome sehr häufig in Leber und Nebennieren metastasieren, ist ein CT vom Oberbauch empfehlenswert [27][28].

1.5.3.3 FDG-PET-CT

Für ein umfassendes Staging und zum Ausschluss von Fernmetastasen kann auch eine FDG-PET-CT durchgeführt werden. Die PET-CT ist ein nicht-invasives nuklearmedizinisches Verfahren, bei dem nicht nur die Organe selbst abgebildet werden, sondern auch der Glukosestoffwechsel einzelner Strukturen sichtbar wird. Beim SCLC spielt dieses Verfahren eine wichtige Rolle für die Primärdiagnostik, das Staging und das Monitoring [29]. Die Bestimmung des Glukosestoffwechsels wird heutzutage unter Bestimmung von standardisierten Glukose-Aufnahme Werten (*standardized uptake value, SUV-*

Werten) erstellt [30]. Anhand des SUV-Wert-Verlaufs kann das Ansprechen beurteilt werden [31].

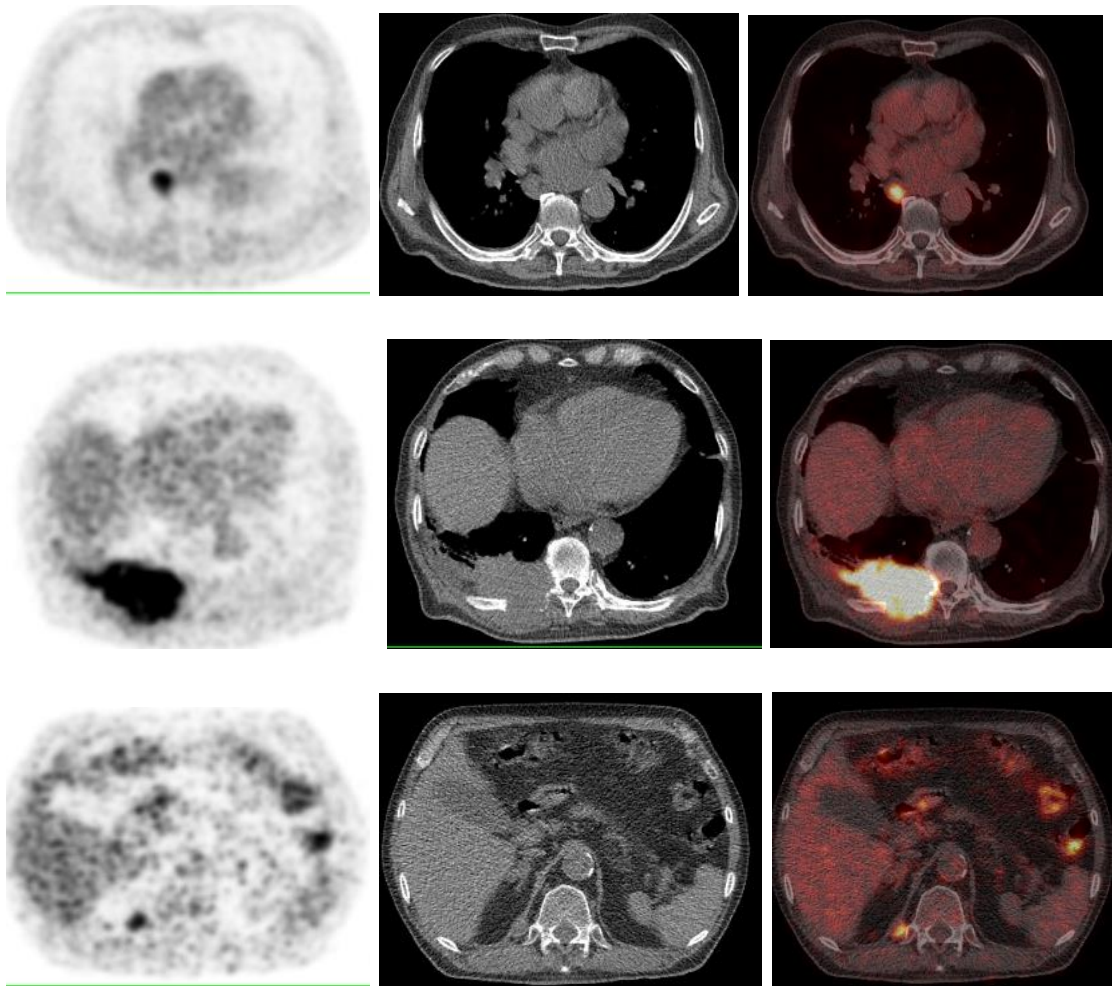


Abbildung 6: PET-CT zum Staging bei einer Patientin mit SCLC

1.5.3.4 MRT des Schädels (cMRT)

Hirnmetastasen sind im Rahmen eines kleinzelligen Lungenkarzinoms eine häufige Komplikation. Zum Ausschluss von zerebralen Metastasen ist eine kraniale Magnetresonanztomographie (cMRT) mit Kontrastmittel deutlich besser geeignet als eine PET-CT oder eine CT des Schädels mit Kontrastmittel

[32]. Dies liegt daran, dass Hirnmetastasen im Gegensatz zu normalem Hirngewebe eine höhere Dichte aufweisen und Weichteilgewebe sich mittels cMRT gut beurteilen lässt. Insgesamt wird zur Abklärung von Hirnmetastasen ein cMRT aufgrund der besseren Erkennbarkeit des Weichteilprozesses angewendet, jedoch bei Patienten mit Metallfremdkörper meistens nur mit Einschränkung möglich.

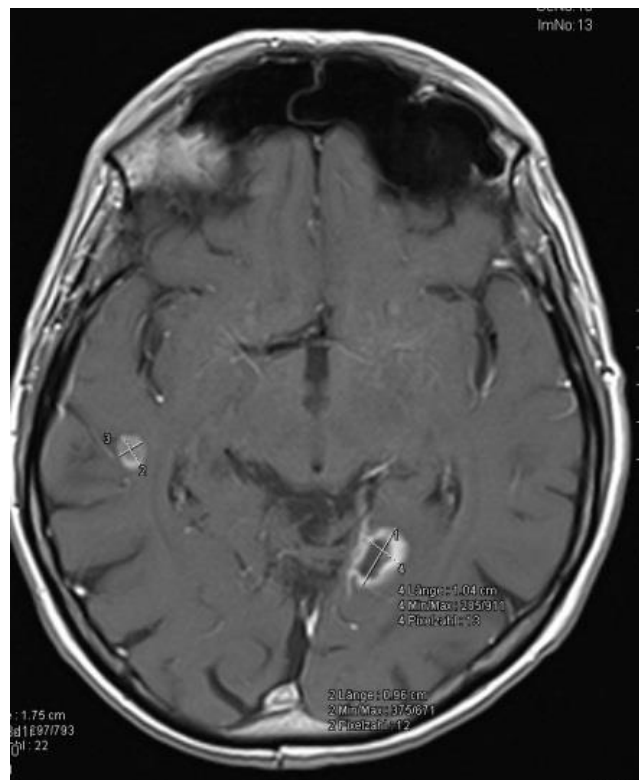


Abbildung 7: cMRT bei zerebral metastasiertem Patienten mit SCLC

1.5.3.5 Knochenszintigrafie

Diese Untersuchung wird eingesetzt, um Knochenmetastasen zu detektieren[33]. Sie soll bei Patienten vor Therapiebeginn gemäß der aktuellen S3-Leitlinie durchgeführt werden, wenn eine Ganzkörper-FDG-PET-CT nicht erfolgen kann. Auch bei Patienten mit Knochenschmerzen und einer pathologischen Fraktur ist dieses Vorgehen sinnvoll.

Es wird zunächst eine radioaktiv markierte Substanz (Tc-99m-Phosphonat) in die Blutbahn gespritzt. Bei einer pathologischen Veränderung z.B. Knochenmetastasen wird die Substanz mehr gelagert. Es wird eine Aufnahme durch Gammakamera durchgeführt.

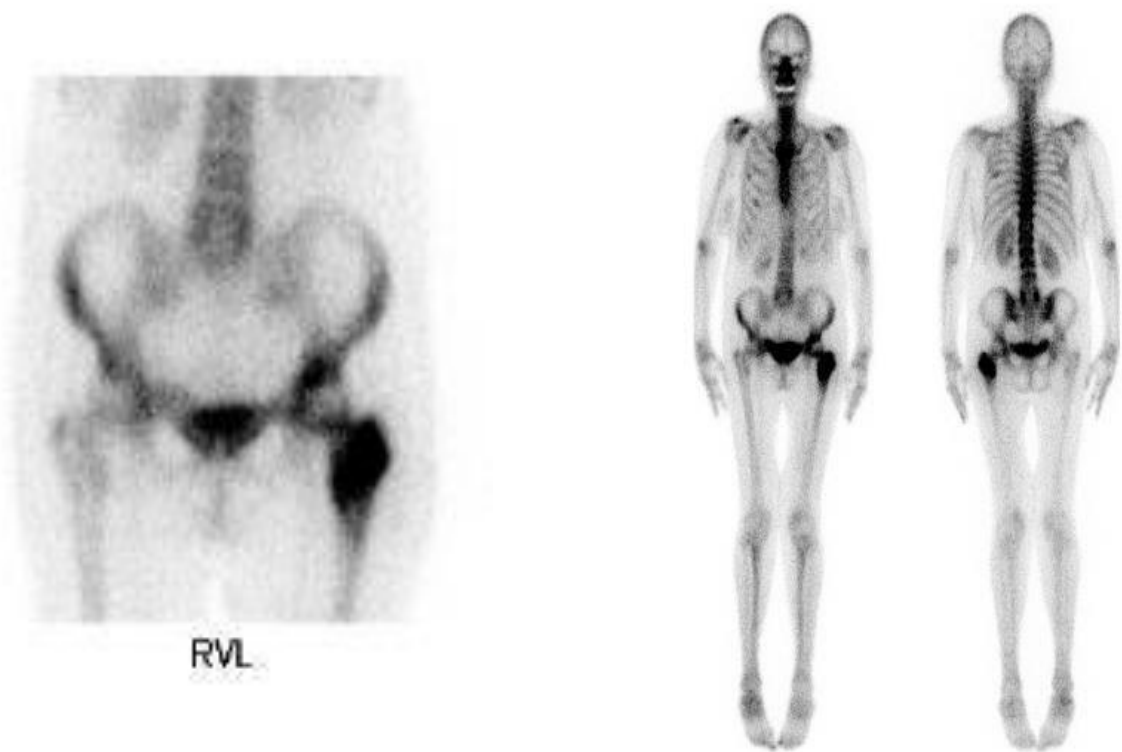


Abbildung 8: Knochenszintigrafie bei Femurkopfmetastase rechts bei Patient mit einem SCLC

1.5.4 Sicherung der Histologie

1.5.4.1 Bronchoskopie und EBUS

Es wird über den Mund durch die Trachea hindurch bis in die Hauptbronchien ein Endoskop eingeführt, um den Tumor zu beurteilen und mit einer Biopsie den histologischen Subtyp zu bestimmen. Es gibt starre und flexible Bronchoskopie-Verfahren, die zu unterschiedlichen Zwecken eingesetzt

werden. Die starre Endoskopie ist vorwiegend für Diagnostik von Lungenkarzinomen, zur Stent-Anlage, oder Entfernung von Fremdkörper eingesetzt. Die Untersuchung findet in Vollnarkose statt. Die Gewebeprobe wird nach der Entnahme in die Pathologie zur Beurteilung der Histologie verschickt. Im Gegensatz hierzu erfordert die flexible Bronchoskopie keine Narkose, dient meistens nur zur Suche nach pathologischen Befunden oder zur Durchführung kleiner Eingriffe. Zur genaueren Beurteilung der thorakalen Lymphknoten und Schleimhaut-nah gelegener Tumoren kann ein endobronchialer Ultraschall (EBUS) zum Einsatz kommen [34]. Hierbei vereint die Möglichkeiten der Ultraschalldiagnostik und der Bronchoskopie. Dadurch können die Lymphknoten oder Tumoren im Mediastinum diagnostiziert werden und aus die suspekte Veränderung punktiert werden [35].

1.5.4.2 CT-gesteuerte Punktion

Bei schwer erreichbarer Lokalisation des Tumors ist manchmal eine Probeentnahme mittels Bronchoskopie nicht möglich. Falls die Raumforderung thoraxwandnah liegt, muss eine Punktion unter CT-Kontrolle erfolgen. Dabei wird mithilfe einer Hohlnadel unter CT-Kontrolle durch die Thoraxwand hindurch punktiert [36]. Postinterventionell ist eine Röntgen-Kontrolle zum Ausschluss möglicher Komplikationen (z. B. Pneumo- oder Hämatothorax) indiziert.



Abbildung 9: CT-gesteuerte Punktion der Raumforderung (Patient mit SCLC). Der in Bauchlage befindliche Patient wird mit Hilfe einer Hohlneedle von dorsal, paravertebral zur histologischen Sicherung punktiert.

1.6 Therapie des SCLC

1.6.1 Lokal begrenztes Stadium (*very limited disease*, T1 N0)

Da das SCLC bei den meisten Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose schon metastasiert ist, liegt der Anteil an Patienten mit lokal begrenztem Stadium (*very limited disease*, T1 N0) bei weniger als 5 % [37]. In diesem Stadium ist der Therapieansatz kurativ. Daher wird je nach Allgemeinzustand eine maximale lokale Therapie mittels Radiochemotherapie [38] eingesetzt oder operiert. Präoperativ sollte ein komplettes Staging mittels Thorakoskopie und PET-CT zum Ausschluss von Metastasen erfolgen [39].

Lüchtenborg et al. konnten bei 465 englischen Patienten mit *very limited* SCLC, die zwischen 1998 und 2009 in England operiert wurden, einen Überlebensvorteil im Vergleich zu 383 nicht operierten Patienten nachweisen: Die Fünf-Jahres-Überlebensrate lag in der operierten Gruppe bei 31 % (95 % CI: 26 %-36 %) und in der nicht operierten Gruppe bei 3,08 % (95 % CI: 2,91 %-3,26 %) [40].

In einer japanischen Studie wurden 277 Patienten retrospektiv untersucht. Insgesamt wurden 44 Patienten in dieser Kohorte operiert. Diese Patienten hatten ein SCLC im Stadium *very limited disease*. Die Fünf-Jahres-Überlebensrate betrug bei den operierten Patienten 62 % und bei den nicht resezierten Patienten 25 %; der Unterschied war signifikant ($p < 0,01$) [41].

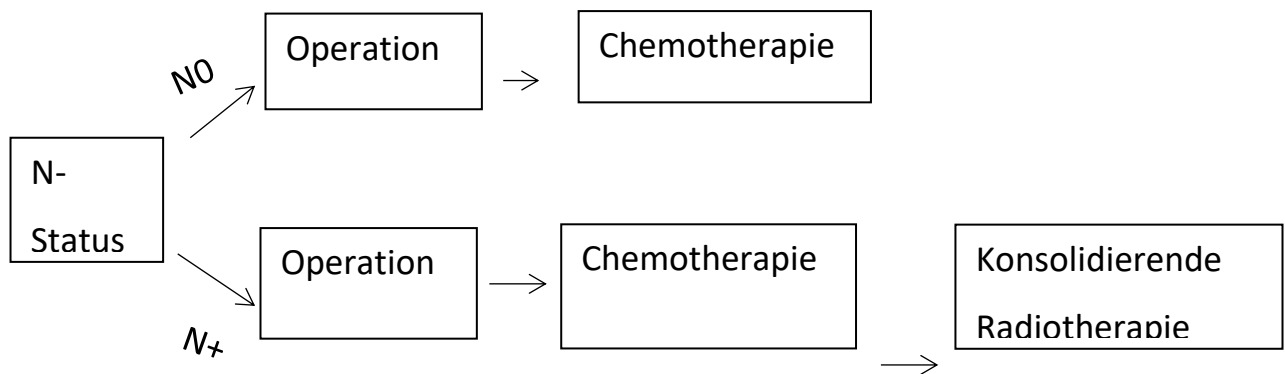


Abbildung 10: Therapiealgorithmus beim SCLC im Stadium *very limited disease* [42]

Nach erfolgreicher lokaler Therapie sollte eine Chemotherapie mit mindestens 4 bis 6 Zyklen Cisplatin/Etoposid nach folgendem Schema appliziert werden: Cisplatin 80 mg/m² an Tag 1 und Etoposid 100 mg/m² an Tag 1-3; Wiederholung an Tag 28 für 4-6 Zyklen [43]. Alternativ kann bei leichtgradiger Niereninsuffizienz Carboplatin statt Cisplatin verabreicht werden [44]. Bei Lymphknotenbefall wird auch eine anschließende konsolidierende Radiotherapie empfohlen.

Alternativ zur Operation kommt eine Radiochemotherapie in Frage [38]. Die Therapie erfolgt analog zum Stadium *limited disease* (siehe Abschnitt 1.6.2). Leider liegen keine randomisierten Vergleiche zwischen den beiden Therapiemöglichkeiten vor. Eine prophylaktische Ganzhirnbestrahlung kann in beiden Therapie-Situationen empfohlen werden. Es wird aktuell diskutiert, ob bei Patienten mit *very limited disease* SCLC nach der Operation auf PCI verzichtet werden kann [45]. Diese sollte weiterhin in einer prospektive randomisierte Studie untersucht werden.

1.6.2 Lokal fortgeschrittenes Stadium (*limited disease*, LD)

In diesem Stadium ist eine lokale Therapie noch möglich. Die Operation bringt keinen Überlebensvorteil [41]. Eine Metaanalyse aus dem Jahr 1992 zeigte, dass eine zusätzliche thorakale Radiotherapie im Vergleich zu alleiniger Chemotherapie das Risiko für ein Lokalrezidiv auf 20 bis 30 % senken kann. Eine Zwei-Jahres-Überlebensrate von 5 bis 7 % wurde beobachtet bei Patienten, die nur alleinige Chemotherapie erhielten [6]. Die früher verbreitete Vorgehensweise, eine konsolidierende Radiotherapie nach Abschluss der Chemotherapie einzusetzen, wurde durch die simultane Radiochemotherapie abgelöst, da sich in mehreren randomisierten Studien diesbezüglich ein Vorteil gezeigt hat [38][46].

Im Jahr 1999 wurde eine Phase-II-Studie zur simultanen Radiochemotherapie bei Patienten mit SCLC in LD Stadium publiziert, die zwei verschiedene Dosierungen der Bestrahlung miteinander verglich. Die erste Gruppe bekam eine hyperfraktioniert-akzelerierte Radiatio mit 2 x 1,5 Gy pro Tag bis zu einer Gesamtdosis von 45 Gy. Die zweite Gruppe wurde mit normofraktionierter Strahlentherapie mit einer Einzeldosis von 1,8 Gy täglich bis zu einer Gesamtdosis von 45 Gy bestrahlt. Simultan bekamen alle Patienten eine Chemotherapie mit Cisplatin 60 mg/m² an Tag 1 und Etoposid 120 mg/m² an Tag 1-3; Wiederholung an Tag 28. Für die Patienten, die eine hyperfraktioniert-akzelerierte Strahlentherapie erhielten, zeigte sich ein signifikanter Überlebensvorteil von 26 % versus 16 % nach 5 Jahren [38]. Jedoch geht die intensiverte Radiochemotherapie mit einer deutlich erhöhten Toxizität einher, sodass diese Behandlung nur für Patienten in gutem Allgemeinzustand geeignet ist.

Eine weitere Studie aus dem Jahr 2010 mit 77 SCLC-Patienten im Stadium *limited disease* prüfte ebenfalls verschiedene Dosierungen der Radiotherapie. Bei 17 Patienten wurde eine normofraktionierte Radiochemotherapie mit einer Einzeldosis von 1,8-2 Gy bis zu einer Gesamtdosis von mehr als 59 Gy appliziert. Im Gegensatz dazu wurde eine hyperfraktioniert-akzelerierte Radiochemotherapie bei 54 Patienten durchgeführt. Die Zwei-Jahres-Überlebensrate war in beiden Gruppen ähnlich mit 43 % (normofraktioniert) vs. 49 % (hyperfraktioniert-akzeleriert). Es zeigten sich weder Unterschiede beim Überleben noch bei der Lokalkontrollrate [46].

In letzten Jahren wurde die thorakale Radiotherapie bei Patienten mit SCLC im Stadium LD häufig postchemotherapeutisch konsolidierend eingesetzt. Der Primärtumor und die dazugehörigen Lymphabflusswege wurden mit einer Einzeldosis von 2 Gy bis zu einer Gesamtdosis von 50 Gy bestrahlt. Beim Primär- oder Resttumor wurde ein sequenzieller Boost von 10 Gy angestrebt. Die angestrebte Gesamtdosis im Bereich des Primärtumors betrug 60 Gy.

In einer Phase-III-Studie [47], welche die operative Entfernung des Resttumors mit einer Kombination aus Chemo- und Radiotherapie verglich, konnte die Operation das Gesamtüberleben nicht verbessern.

In den letzten Jahren wird vermehrt geprüft, ob die Ergebnisse verbessert werden können, wenn die Radiotherapie frühzeitig – simultan mit der Chemotherapie – eingesetzt wird. Die Mehrzahl der publizierten Studien zum frühen vs. späten Einsatz der Strahlentherapie zeigt einen eindeutigen Vorteil für den frühen Einsatz der simultanen Radiochemotherapie. Trotz einer etwas erhöhten hämatologischen und ösophagealen Toxizität entwickeln die Patienten mit der frühzeitigen Radiochemotherapie seltener Resistenzen gegen die Chemotherapie.

In einer Metaanalyse dieser Studien konnten Fried et al. eine Senkung des relativen Risikos von 1,17 ($p=0,03$) bezogen auf das Zwei-Jahres-Überleben zugunsten der frühen Radiochemotherapie nachweisen[48]. Des Weiteren war das Risiko für die Entwicklung von Hirnmetastasen bei früherem Beginn der Radiotherapie am besten mit dem 1.Zyklus der Chemotherapie deutlich geringer. Aus diesem Grund sollte ein früher Einsatz der Radiotherapie vor allem Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG 1-2) eingesetzt werden, da dieses therapeutische Vorgehen ein erhöhtes Nebenwirkungsrisiko birgt [49].

Das früher häufig angewandte ACO-Schema (Adriamycin/Cyclophosphamid/Vincristin) wird wegen erhöhter Knochenmarkstoxizität und geringer Effektivität in der Kombination nicht mehr eingesetzt. Die Kombination mit Cisplatin und Etoposid zeigte ein gutes Ergebnis mit der niedrigsten Toxizität, wenn sie simultan zur Strahlentherapie appliziert wird. In einer Phase II-Studie wurde die Kombination der Radiotherapie mit Cisplatin und Irinotecan bei 75 Patienten mit SCLC im Stadium LD und ED untersucht. Die Remissionsrate war bei 85 % der Patienten erkennbar. 30% der Patienten hatten eine komplette Remission. Das mediane Überleben war 14 Monate bei Patienten mit SCLC im Stadium LD und 13 Monate im Stadium ED [51]. Im Jahr 2004 wurde eine Studie publiziert. Die Patienten erhielten zunächst eine Induktionschemotherapie mit Paclitaxel und Topotecan. Im Anschluss wurde eine simultane Radiochemotherapie bis einer Gesamtdosis von 70 Gy in 7 Wochen. Die simultane Chemotherapie besteht aus Carboplatin und Etoposid. Es zeigte ein gutes Ergebnis in Bezug auf das Gesamtüberleben von 22 Monaten [52].

1.6.3 Metastasiertes Stadium (*extensive disease*, ED)

Bei Patienten mit SCLC in metastasiertem Stadium wird eine Chemotherapie empfohlen [53]. Die Kombination aus Cisplatin und Etoposid sollte für 4 bis 6 Zyklen je nach Verträglichkeit gegeben werden. Eine palliative Bestrahlung ist z. B. als eine therapeutische Ganzhirnbestrahlung bei zerebral metastasiertem SCLC oder bei Schmerzsymptomatik bzw. Frakturgefährdung aufgrund von ossären Metastasen indiziert.

In einer Metaanalyse aus England wurden zwei Studien mit insgesamt 604 SCLC-Patienten im Stadium ED analysiert. Alle Teilnehmer hatten eine prophylaktische Ganzhirnbestrahlung und eine thorakale Bestrahlung bekommen. Die Bestrahlung hatte einen positiven Einfluss auf die Überlebensrate (HR=0,81; 95 %CI: 0,69-0,96) sowie auf das progressionsfreie Überleben (HR=0,74; 95 % CI: 0,64-0,87, $p < 0,001$) [54].

Slotman et al. konnten dies im Rahmen einer Phase-III-Studie bestätigen. Es wurden insgesamt 500 Patienten rekrutiert. Bei 247 Patienten wurde eine thorakale Radiotherapie nach Chemotherapie verabreicht. Während nach einem Jahr kein Überlebensvorteil feststellbar war, zeigte sich nach 2 Jahren mit 13 % versus 3 % ein diesbezüglicher Vorteil bei Patienten, die eine thorakale Bestrahlung erhielten ($p=0,004$). Auch waren mehr bestrahlte Patienten nach 6 Monaten noch progressionsfrei (24 % vs. 7 %; $p=0,001$) [55]. Aus diesem Grund sollte eine thorakale Radiotherapie bei gutem Therapieansprechen nach Chemotherapie erfolgen.

Auch bei Patienten, die auf die Chemotherapie nicht ansprechen, ist eine thorakale lokale Radiotherapie sinnvoll, da es zu einer oberer Einflusstauung oder Obstruktion der benachbarten Organe kommen kann.

1.6.4 Prophylaktische Ganzhirnbestrahlung

Beim nicht zerebral metastasierten SCLC ist in beiden Stadien eine prophylaktische Ganzhirnbestrahlung zu empfehlen. Dies kann die Inzidenz von Hirnmetastasen senken und das Überleben verlängern.

In einer Metaanalyse von 2001 wurden 12 Studien bzw. 1.547 SCLC-Patienten in Stadium LD bei Vorliegen einer kompletten Remission analysiert. Im Ergebnis zeigte sich, dass die Häufigkeit des Auftretens von Hirnmetastasen durch die prophylaktische Ganzhirnbestrahlung deutlich gesenkt (HR=0,48; 95 CI%: 0,39-0,69) und die Überlebensrate verbessert wurde (HR=0,82; 95 CI: 0,71-0,96) [56].

Dies konnten Auperin und Kollegen für Patienten mit SCLC im LD-Stadium bestätigen. Die prophylaktische Ganzhirnbestrahlung wird standardmäßig mit einer Einzeldosis von 2 oder 2,5 Gy durchgeführt bis zu einer Gesamtdosis von 30 Gy bzw. 25 Gy [57].

Die Studiengruppe der EORTC zeigte, dass bei Patienten mit SCLC im Stadium ED, die eine alleinige Chemotherapie mit 6 Zyklen Cisplatin bekommen und mindestens eine partielle Remission erreicht hatten, die Inzidenz von Hirnmetastasen durch eine PCI nach einem Jahr von 40 % auf 14,6 % gesenkt werden konnte. Dadurch wurde die Ein-Jahres-Überlebensrate von 13 % auf 27 % gesteigert [58].

2. Material und Methoden

2.1 Patienten

In die vorliegende Studie wurden insgesamt 179 Patienten mit SCLC im Stadium *limited disease* eingeschlossen, die zwischen 1998 und 2012 in der Klinik für Strahlentherapie an der Ludwig-Maximilians-Universität München eine simultane oder sequenzielle Radiochemotherapie erhielten. Ausgeschlossen wurden Patienten, die nach klinischer Feststellung einen malignen Pleuraerguss, kontralaterale oder supraklavikuläre Lymphknoten-Metastasen hatten. Der Performance-Status konnte nicht vollständig erhoben werden.

Vor Beginn der Radiochemotherapie mussten die Patienten ein komplettes Staging mittels CT von Thorax und Abdomen, eine histologische Sicherung, eine Knochenszintigrafie und ein MRT des Schädels zum Ausschluss von Fernmetastasen erhalten haben.

2.2 Erhebung der Daten

Anhand der Arztbriefe unserer Klinik und der Dokumentation aus dem Krankenhaus-Server ließen sich die Fälle zuordnen und die dazugehörigen Krankenakten aus dem Archiv des Klinikums Großhadern anfordern. Alle Akten wurden gesichtet. Folgende Parameter wurden mit einem Tabellenprogramm (Excel Version 2016) aufgelistet: Patienten-ID, Chemotherapie, Radiotherapie, Therapiebeginn, Metastasen. Die Daten wurden durch Informationen der behandelnden Hausärzte und Onkologen ergänzt.

2.3 Therapie

2.3.1 Strahlentherapie

Bei allen Patienten wurde eine Planungs-CT mit Lagerungshilfen in definierter Position (Rückenlage, *wing step*, Arm über Kopf und Knierolle) durchgeführt, um eine reproduzierbare, dreidimensionale Darstellung des Tumors zu erhalten.



Abbildung 11: Lagerung mit wing step, Arm über Kopf bei der Planungs-CT vor der Bestrahlung

Nach der CT wurden Hautmarkierungen angebracht. Der Punkt im Raum, an dem sich die Laser kreuzen, wurde zuvor als Referenzpunkt festgelegt.

Auf Basis der CT konnten ein Zielvolumen und die Risikoorgane konturiert werden. Zur optimalen Erfassung des Planungszielvolumens und zur bestmöglichen Schonung der Risikoorgane (z. B. gesundes Lungengewebe, Herz, Speiseröhre, Rückenmark etc.) wurden nach einer entsprechenden Funktionsdiagnostik alle modernen Techniken der Radiotherapie wie 3- oder 4-D-Planung, intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT), bildgeführte Strahlentherapie (IGRT) etc. eingesetzt. Bisher umfasst das Planungszielvolumen beim SCLC im LD-Stadium das *Gross Tumor Volume* (GTV) mit Primärtumor und bildmorphologisch vergrößerten Lymphknoten sowie die

potenziell befallenen Lymphknoten (elektive Lymphknoten-Metastasen-Bestrahlung). Zur Qualitätskontrolle sind Dosisgrenzwerte zu beachten: Myelondosis weniger als 45 Gy, *mean lung dose* (MLD) bis 17 Gy, Lungen-V20 <30 %. Die Standarddosis für die thorakale Strahlentherapie beträgt in der Gesamtdosis mindestens 54 Gy in 2 Gy Einzeldosis.

2.3.2 Chemotherapie

Neben der Strahlentherapie wurde eine Chemotherapie bei allen Patienten in dieser Analyse verabreicht. Vor der Chemotherapie wurde eine Chemotherapie-Abklärung mittels EKG, Echokardiografie, Blutentnahme sowie mittels Nierenzintigraphie veranlasst. Bei Kontraindikationen und Komorbiditäten wurde auf eine Chemotherapie verzichtet.

Die zusätzliche Chemotherapie dient zur Verstärkung der Strahlenwirkung in Tumorzellen. Dabei wurden beide Verfahren (sequenzielle oder simultane Radiochemotherapie) unter stationären Bedingungen appliziert. Die Chemotherapie bestand aus Cisplatin 60 mg/m² Körperoberfläche (KOF) an Tag 1 und Etoposid 120mg/m² KOF an Tag 1-3; Wiederholung an Tag 29. Alle Patienten erhielten 12 Stunden zuvor eine Wässerung mit 2 Litern physiologischer Kochsalzlösung um eine Niereninsuffizienz zu vermeiden. Außerdem erfolgte eine Prämedikation mit Dexamethason und Ondansetron gegen Übelkeit und Erbrechen. Nach der Cisplatin-Gabe wurde 1 Liter Nachwässerung angehängt. Da eine Überwässerung während der Chemotherapie möglich war, war eine Gewichtskontrolle obligat.

Bei Kontraindikationen gegen Cisplatin wurde aufgrund von Komorbiditäten und/oder Toxizität kein Cisplatin verabreicht, sondern Paclitaxel.

2.4 Nachsorge und Follow-up

Nach Abschluss der Therapie wurden alle Patienten aller 3 Monate zur Nachsorge innerhalb des ersten Jahr einbestellt. Des Weiteren erfolgte regelmäßige onkologische Nachsorge bei den Kollegen der Onkologie.

Die Patienten, die viel strahlentherapeutischen Nebenwirkungen erlitten haben, wurden 6 Wochen nach der Therapie zur erneuten Vorstellung terminiert. Zur Untersuchung gehörten Anamnese, körperliche Untersuchung, Lungenfunktionsdiagnostik und bildgebende Verfahren. Mit deren Hilfe können ein Lokalrezidiv und eine Fernmetastasierung erkannt und eine entsprechende Therapie eingeleitet werden. Anschließend erfolgen die Nachsorgeuntersuchungen bis zum Ablauf des zweiten Jahres im Abstand von jeweils drei Monaten, danach weitere drei Jahre lang in Abständen von sechs Monaten.

2.5 Statische Auswertung

Die Daten aus der Excel-Tabelle wurden mittels SPSS Version 23 für Windows statistisch ausgewertet. Zur Abschätzung der prognostischen Faktoren wurde die Überlebenszeit nach Kaplan-Meier sowie mittels Cox-Regression analysiert. Der Cut-off-Zeitpunkt wurde auf 1 Jahr bzw. 2 Jahre nach Diagnosestellung festgelegt). Bei den univariaten Analysen wurde zur Berechnung der Raten des Gesamtüberlebens, des progressionsfreien Überlebens und der lokalen Kontrolle die Kaplan-Meier-Methode verwendet. Die Differenzen der Kaplan-Meier-Kurven wurden mit Hilfe des Log-Rank Tests evaluiert. Die Prognosefaktoren, die in der univariaten Analyse signifikant waren ($p < 0,05$) oder einen Trend (p zwischen 0,05 und 0,10), wurden in einer multivariaten

Analyse überprüft. Hier wurde ein Cox Proportional Hazards Model angewendet.

In einer multivariaten Analyse können Abhängigkeiten zwischen den untersuchten Faktoren berücksichtigt werden. Unabhängige Faktoren wiesen in einer multivariaten Analyse einen P-Wert kleiner 0,05 auf.

3. Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristika

In die Studie wurden 179 Patienten eingeschlossen. 61,5 % waren Männer und 38,5 % Frauen. Die Patienten waren zwischen 35 und 83 Jahren alt. Das mediane Alter lag bei 63 Jahren. 33 Patienten waren zum Zeitpunkt der Erstdiagnose älter als 70 Jahre (70 %/23 Männer; 30 %/19 Frauen).

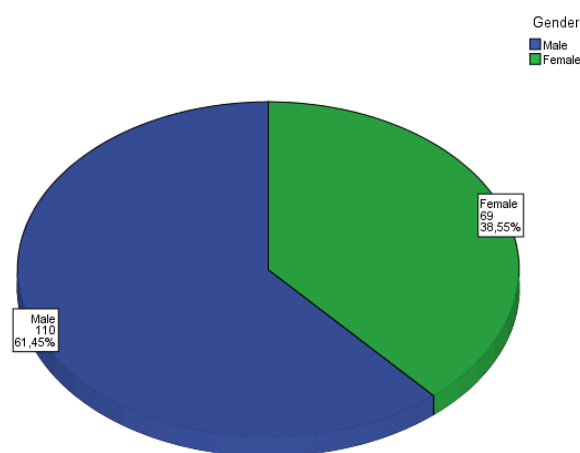


Abbildung 12: Geschlechtsverteilung

Bei 178 Patienten wurde der Tod als Endpunkt dokumentiert. Ein Patient ging in der Nachbeobachtung verloren.

3.2 Behandlungscharakteristika

Bei allen Patienten konnte die Erkrankung histologisch gesichert werden. Im Median betrug der Zeitraum zwischen der histologischen Sicherung und dem Therapiebeginn 11 Tage (Range: 0-139 Tage). Bei einem Patienten waren es 139 Tage, da er die Therapie initial abgelehnt hatte. Die Strahlentherapie

begann 112 Tage nach Diagnosestellung (Range: 2- 314 Tage). Bei 160 Patienten wurde eine Cisplatin-haltige Chemotherapie verabreicht. 143 Patienten (80 %) bekamen die Chemotherapie mehr als 4 Zyklen. Die Dosis der Strahlentherapie war unterschiedlich, sie lag im Bereich zwischen 50 bis 60 Gy. Im Durchschnitt dauerte die Primärtherapie sowohl simultan als auch sequenzielle Radiochemotherapie 183 Tage. Eine prophylaktische Ganzhirnbestrahlung wurde durchgeführt, wenn die Patienten ein gutes Therapieansprechen mit kompletter oder partieller Remission hatten. Dies traf auf 70 Patienten (40 %) zu. Die erste Nachsorge zur Beurteilung des Therapieerfolgs fand 6 bis 12 Monate nach abgeschlossener Therapie statt. Die Bildgebung mit CT oder auch FDG-PET-CT wurde regelmäßig im Intervall von 3 Monaten im ersten Jahr durchgeführt. 36 Patienten (20 %) erlitten ein Lokalrezidiv. Im Median vergingen von der Diagnose bis zum Auftreten des Lokalrezidivs 372 Tage bzw. 198 Tage bis zum Therapieende. Bei 85 Patienten (48 %) traten Fernmetastasen auf, bei 58 waren diese im Gehirn lokalisiert. Der Zeitraum bis zum Auftreten von Fernmetastasen betrug im Median 141 Tage nach Primärtherapie.

Patienten	n=179
<u>Geschlecht</u>	
Männer	n=110 (61,5 %)
Frauen	n=69 (38,5 %)
<u>Alter</u>	
<55	n=32 (17,9 %)
55-65	n=80 (44,7 %)
>65	n=67 (37,4 %)
<70	n=146 (82%)
>70	n=33(18%)
<u>Ereignisse (Tod) nach der Therapie</u>	
verstorben	n=178 (99,4 %)
lost of follow up	n=1 (0,6 %)
<u>Lokalrezidiv</u>	
ja	n=36 (20,1 %)
nein	n=143 (79,9 %)
<u>Fernmetastasen nach der Therapie</u>	
vorhanden	n=85 (47,5 %)
nicht vorhanden	n=94 (52,5 %)
Hirnmetastasen	n=58 (32,4 %)
<u>Prophylaktische Ganzhirnbestrahlung</u>	
durchgeführt	n=70 (39,1 %)
nicht durchgeführt	n=109 (60,9 %)
<u>Chemotherapie</u>	
mit platinhaltiger Chemotherapie	n=159 (88,8 %)
ohne Platin	n=20 (11,2 %)
>4 Zyklen appliziert	n=143 (79,9 %)
<4 Zyklen	n=36(20,1 %)

Tabelle 6: Patientencharakteristika

3.3 Therapieansprechen

Zur Beurteilung des Therapieansprechens erfolgte ein Restaging ca. 8-12 Wochen nach Abschluss der Radiotherapie. Das Restaging beinhaltet grundsätzlich eine Kontrolle des Tumors sowie aller befallenen Lymphknoten. Eine erneute Biopsie von Primärtumor ist notwendig, falls der Befund unklar war.

Komplette Remission wurde in unserer Analyse bei 65 Patienten (36,3%) beobachtet. Bei 77 Personen (43 %) wurde eine partielle Remission erzielt.

Gruppe	n	%
komplette Remission (CR)	65	36,3
Teilremission (PR)	77	42
kein Ansprechen (stabiler Befund oder Progress) (NR)	37	20,7

Tabelle 7: Ansprechen nach Radiochemotherapie

Bei 37 Patienten zeigte kein Ansprechen nach der multimodalen Therapie mit Chemotherapie und thorakale Therapie. In dieser Gruppe ergab sich ein stabiler Befund oder ein Lokalprogress. Dies konnte anhand Bildgebung bestätigen.

3.3.1 Überleben in Abhängigkeit vom Ansprechen

Beim Überleben in Abhängigkeit vom Therapieansprechen zeigte sich ein signifikanter Unterschied: Patienten mit kompletter bzw. partieller Remission lebten im Median 22 bzw. 15 Monate, während es bei Patienten ohne Ansprechen 11 Monate waren ($p=0,02$)

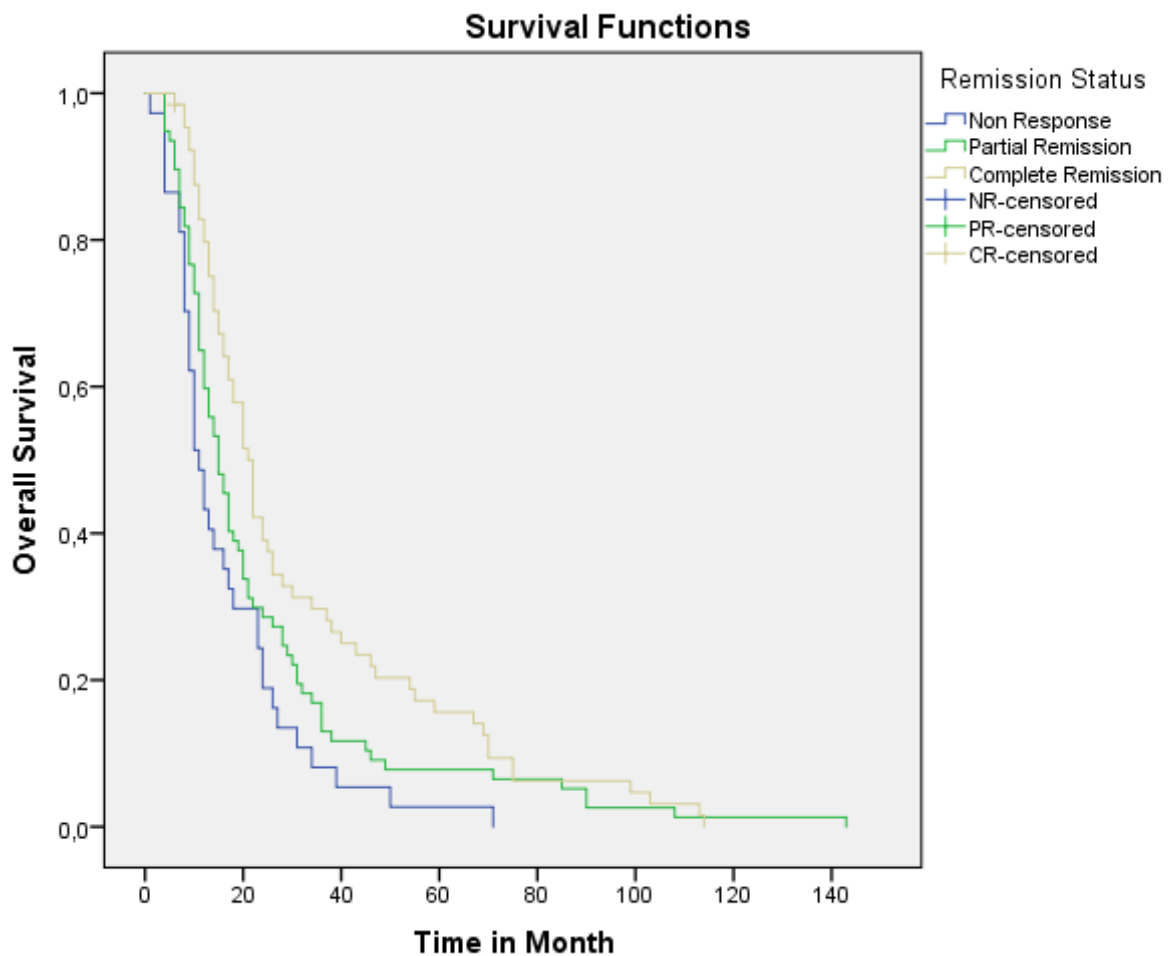


Abbildung 13: (Kaplan-Meier-Kurven): Überleben in Abhängigkeit vom Therapieansprechen (blau: kein Ansprechen, grün: Teilremission, braun: komplette Remission), $p=0,02$

3.3.2 Progressionsfreies Überleben (PFS) in Abhängigkeit vom Ansprechen

Dieser Endpunkt wurde dokumentiert, wenn ein lokales, ein lokoregionäres Rezidiv und/oder Fernmetastasen in der Bildgebung nach Primärtherapie aufgetreten sind. Das mediane progressionsfreie Überleben der Gesamtkohorte in Abhängigkeit vom Therapieansprechen betrug 15 Monate. Patienten mit kompletter Remission wurden beobachtet mit einer medianen Dauer von 23 vs. 13,5 Monaten bei partiellen Remission ($p=0,027$)

Gruppe nach Therapieansprechen	Median des progressionsfreien Intervalls in Monaten		
	Median	95 % CI	
		Min.	Max.
NR	10,033	6,119	13,947
PR	13,467	9,217	17,717
CR	23,633	.	.
Gesamt	14,500	12,129	16,871

Tabelle 8: PFS in Abhängigkeit vom Therapieansprechen in Monaten

Patienten, die auf die Therapie nicht angesprochen hatten, waren 10 Monate progressionsfrei (6-14 Monate) ($p<0,0001$)

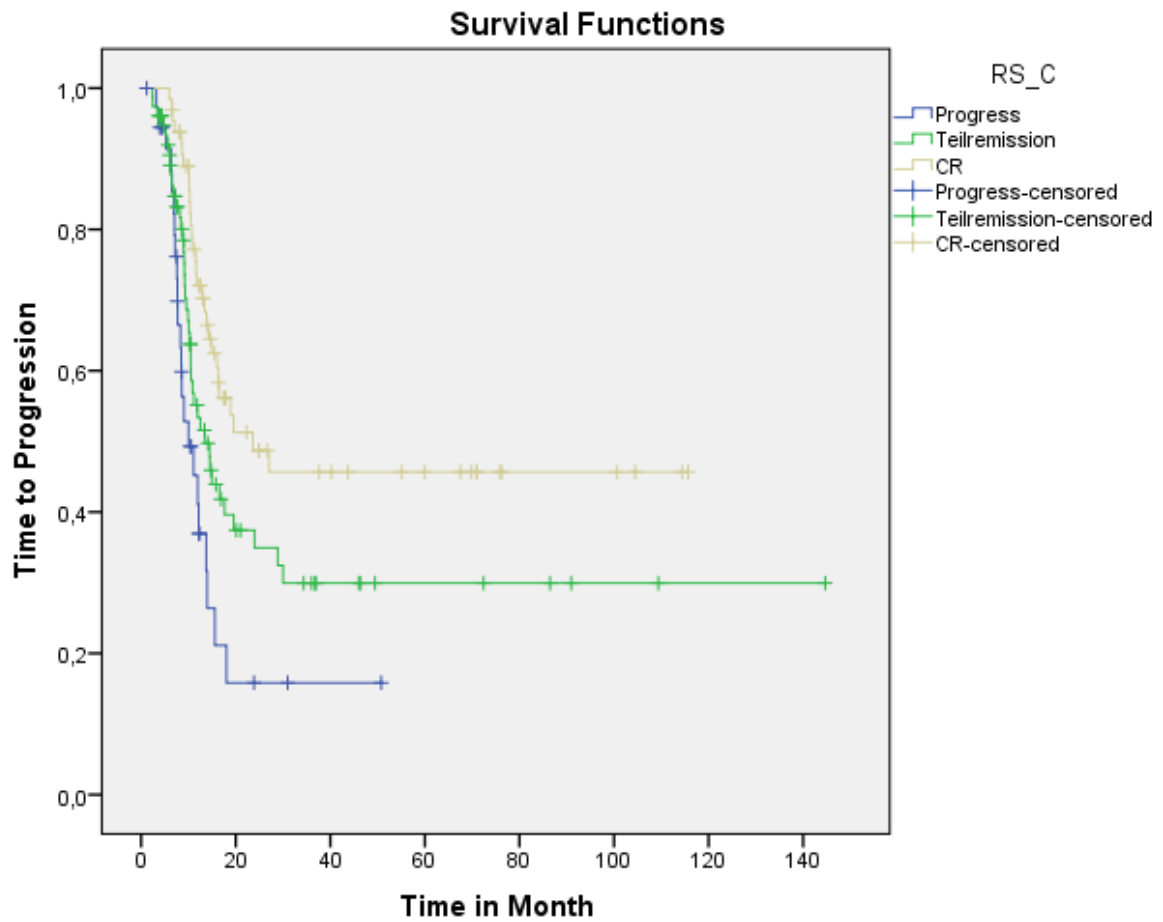


Abbildung 14: (Kaplan-Meier-Kurven): PFS in Abhängigkeit vom Therapieansprechen (blau: kein Ansprechen, grün: Teilremission, braun: komplette Remission), $p < 0,05$.

3.4 Gesamtüberleben

Es handelt sich hier um einen Zeitraum ab Diagnosestellung bis zum Tod. Das mediane Überleben betrug in der Gesamtkohorte 15 Monate (Range: 12-17 Monate).

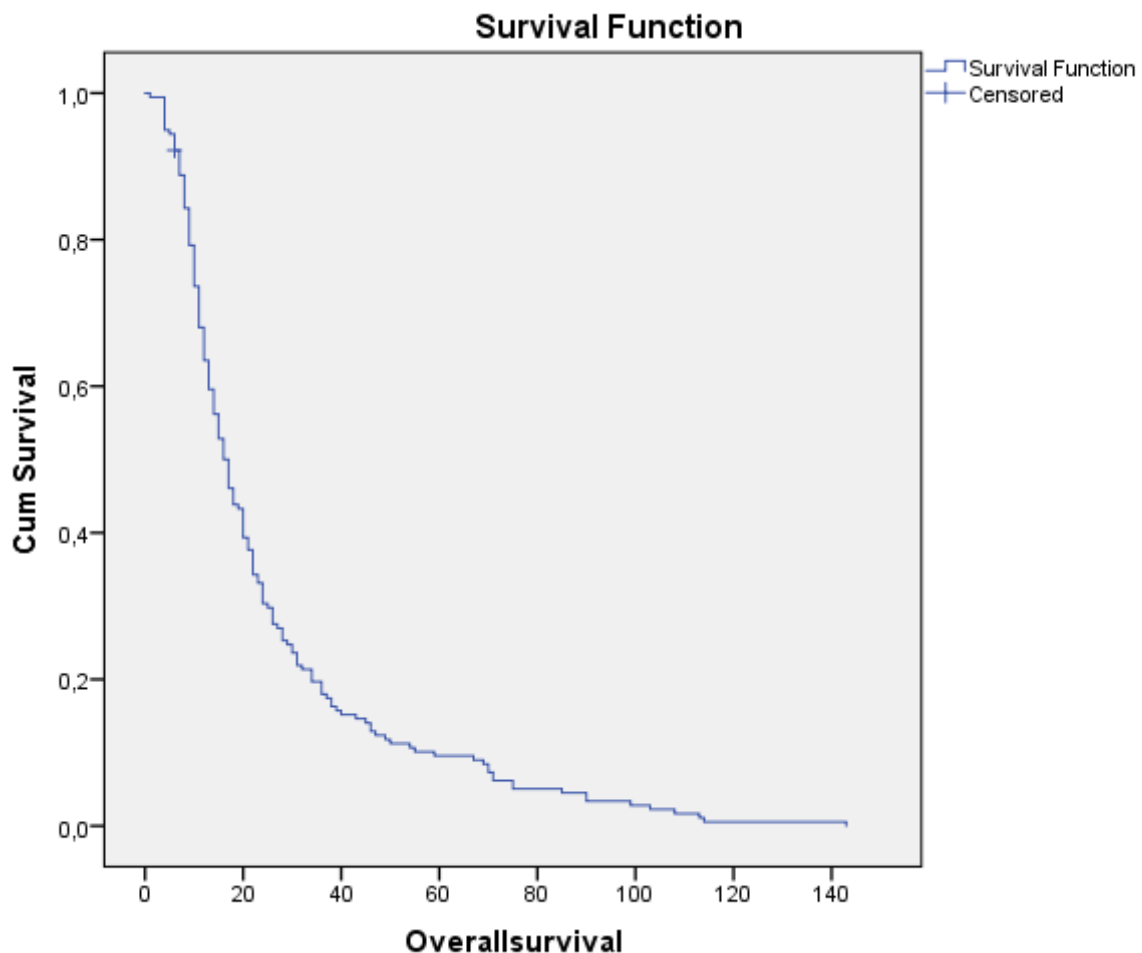


Abbildung 15: (Kaplan-Meier-Kurven): Überleben der Gesamtkohorte in Monaten

178 Patienten in unserem Kollektiv verstarben sowohl am Lungenkarzinom als auch an Metastasen. Bei einem Patienten konnte der Endpunkt nicht eruiert werden.

3.4.1 Überleben in Abhängigkeit vom Alter

Bei Diagnosestellung lag das Alter von 179 Patienten bei ≤ 83 Jahren. Die Gruppe der über 70-Jährigen (33 Patienten, 18%) zeigte ein medianes Überleben von 17 Monaten (95 % CI: 13,6 -20,3). Im Gegensatz dazu ist bei Patienten mit weniger als 70-Jährigen (146 Patientin, 83%) ein medianes Überleben von 16 Monaten (95 % CI: 12,6-19,3). Eine eindeutige Signifikanz zwischen diesen beiden Altersgruppen bestand nicht ($p=0,10$)

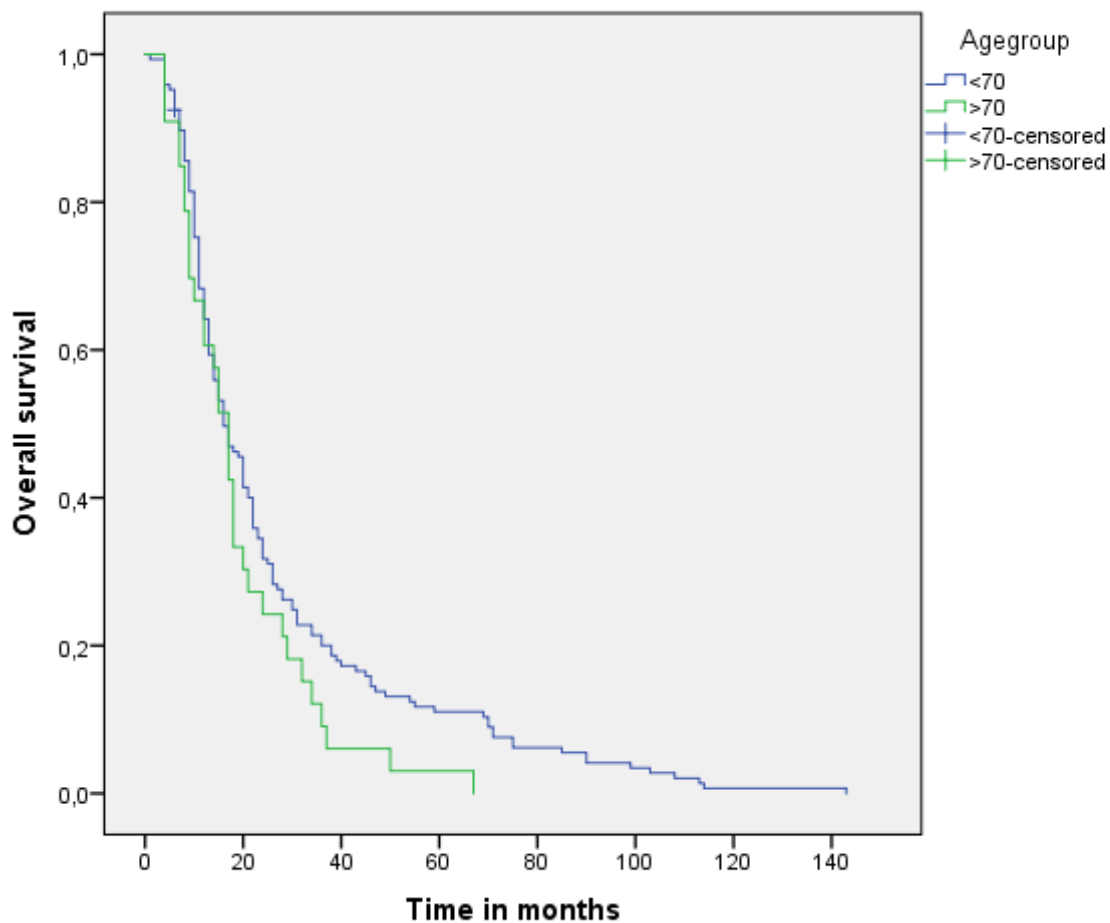


Abbildung 16: (Kaplan-Meier-Kurven): Überleben in Abhängigkeit vom Alter in Monaten (blau: unter 70-Jährigen, grün: über 70-Jährigen), $p=0,10$.

3.4.2 Überleben in Abhängigkeit vom Geschlecht

178 Patienten waren zum Zeitpunkt der Auswertung verstorben. Ein männlicher Patient wurde zensiert (lost to follow up). Die Überlebenszeit betrug bei den Frauen 20 (10-22 Monate) und bei den Männern 14 Monate (Range: 10-18 Monate). Dieser Unterschied war signifikant ($p=0,021$).

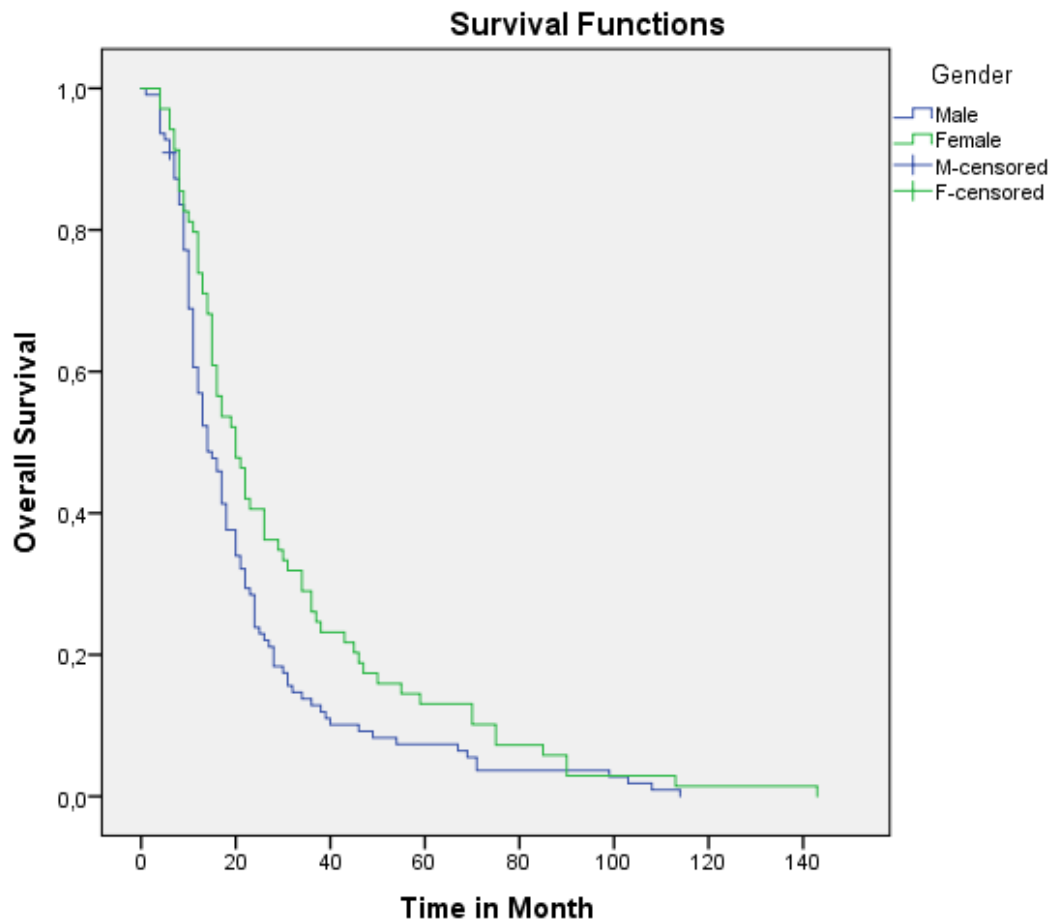


Abbildung 17: (Kaplan-Meier-Kurven): Überleben in Abhängigkeit vom Geschlecht in Monaten (blau: Männer, grün: Frauen), $p=0,021$

Die entsprechenden Jahres- und Zwei-Jahres-Überlebensraten der weiblichen Patienten unterschieden sich mit 73,9 % und 40,6 % signifikant von denen der männlichen Patienten mit 56,4 % und 23,6 % ($p=0,02$ für ein Jahr, $p=0,017$ für 2 Jahre).

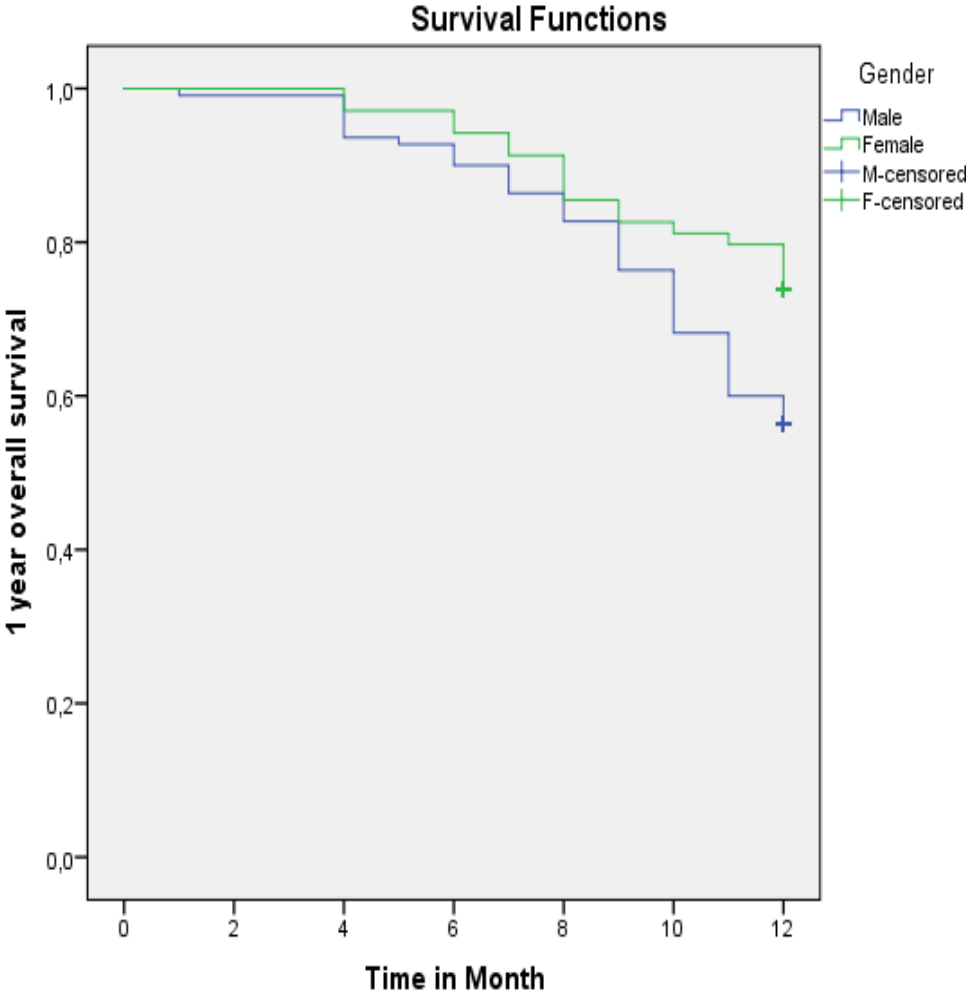


Abbildung 18: (Kaplan-Meier-Kurven): Jahres-Überlebensrate (blau: Männer, grün: Frauen), $p=0,02$

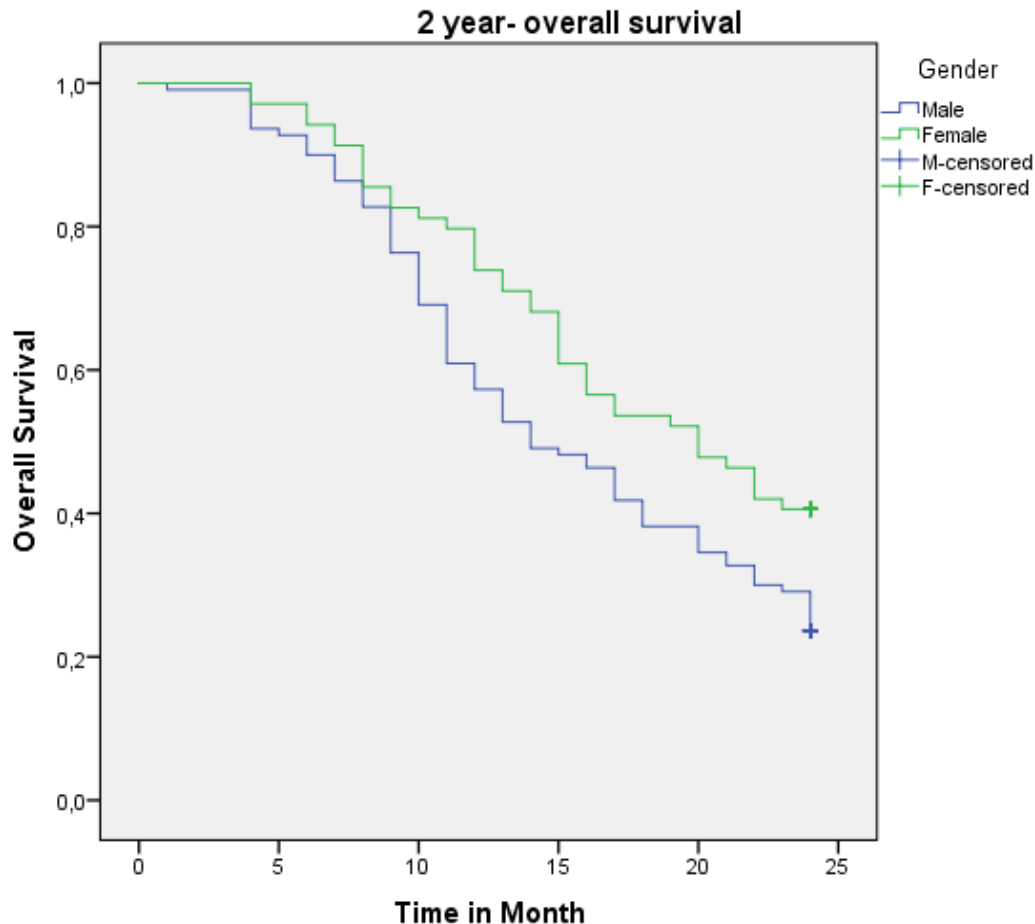


Abbildung 19: (Kaplan-Meier-Kurven): 2-Jahres-Überlebensrate (blau: Männer, grün: Frauen), $p=0,017$

3.4.2.1 Überleben nach Geschlecht in Abhängigkeit vom Ansprechen

Insgesamt haben 65 Patienten (35%) eine komplette Remission nach multimodaler Therapie erreicht. Diese wurde durch Bronchoskopie und erneute Biopsie bestätigt. 36 männliche Patienten und 29 Frauen hatten eine komplette Remission. Während die Frauen im Median 22 Monate lebten,

waren es bei den Männern 20 Monate. Der Unterschied war nicht signifikant ($p=0,49$).

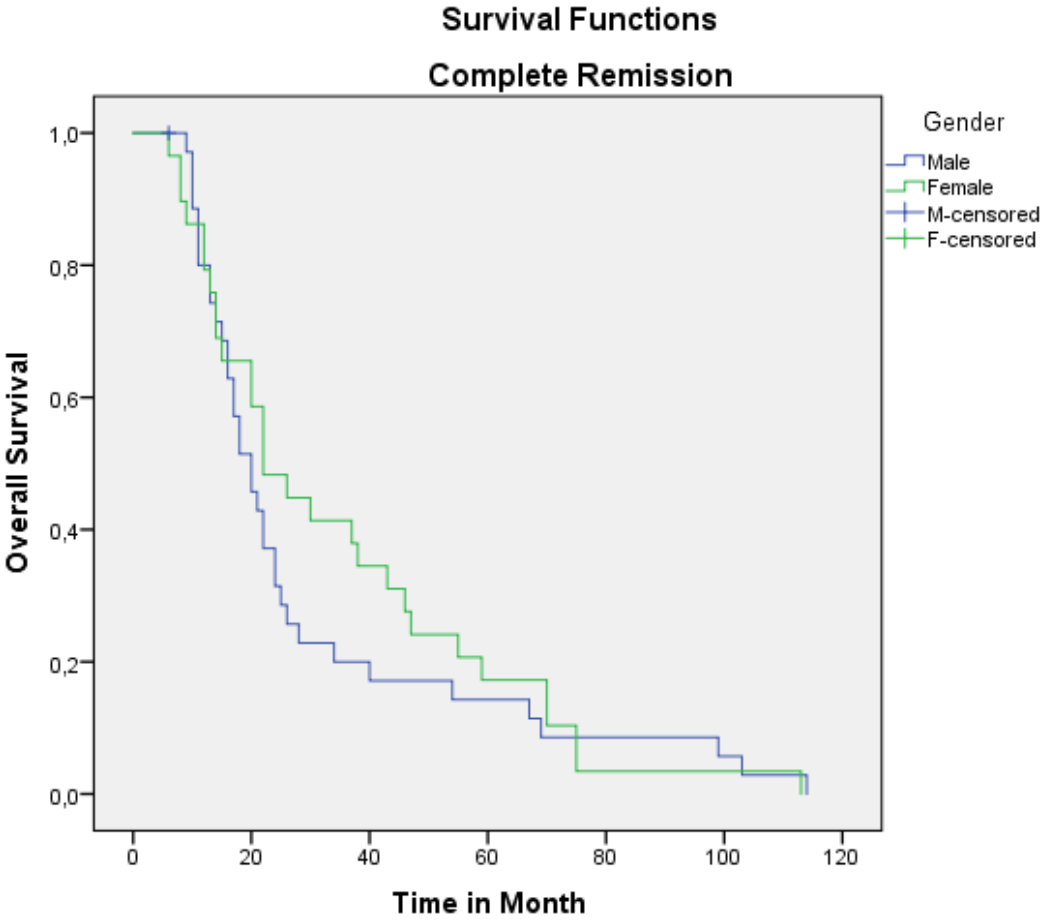


Abbildung 20: (Kaplan-Meier-Kurven): Überleben in Patienten mit kompletter Remission nach Geschlecht (blau: Männer, grün: Frauen), $p=0,49$.

Der größte Teil der Patienten (n=77 bzw. 42%) hatte ein gutes Therapieansprechen, jedoch war der Resttumor bildmorphologisch nachweisbar. Davon waren 48 Männer und 29 Frauen. Das mediane Überleben betrug in dieser Subgruppe bei den Männern 12 Monate (95 % CI: 9,5 -14,5) vs. 17 Monate (95 % CI: 11-22) bei Frauen. Der Unterschied war signifikant (p=0,05).

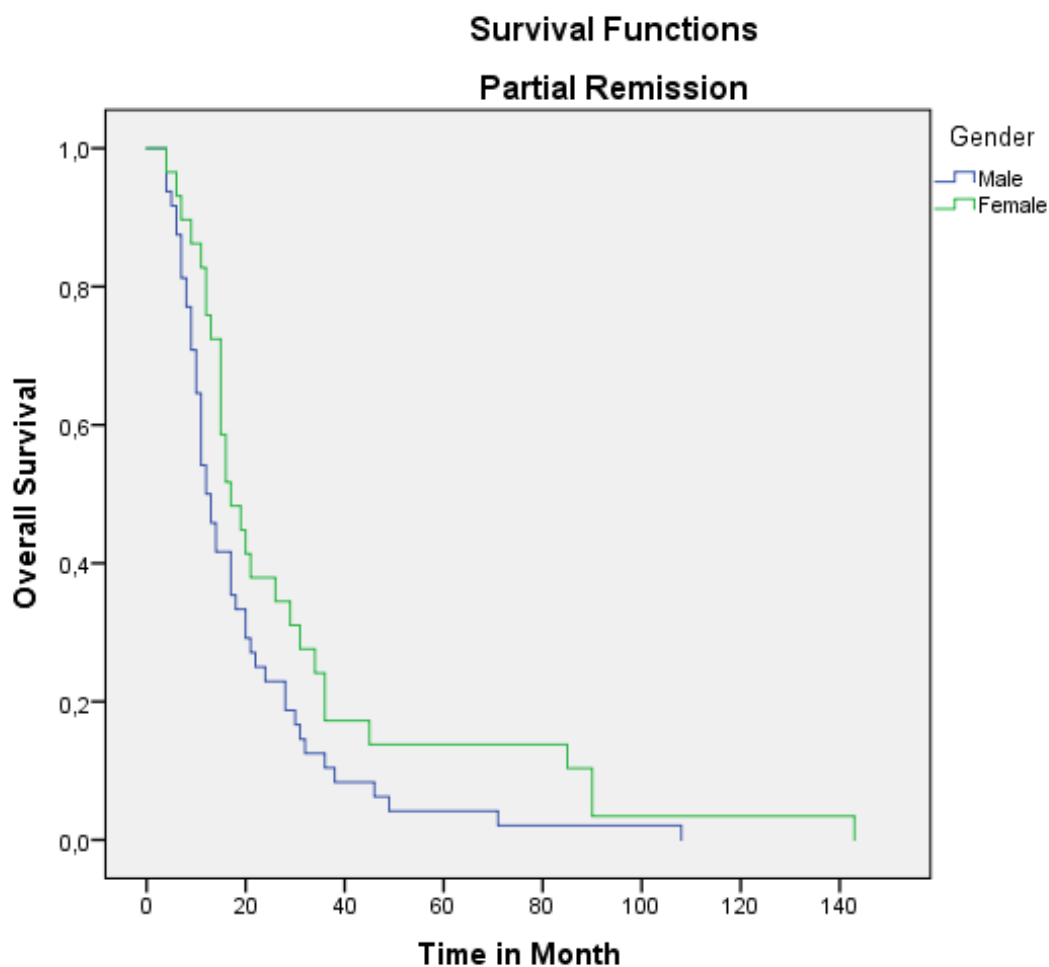


Abbildung 21: (Kaplan-Meier-Kurven): Überleben in Patienten mit partieller Remission nach Geschlecht (blau: Männer, grün: Frauen), p=0,05.

37 Patienten (20%) haben kein Ansprechen auf die Therapie gezeigt. Diese Gruppe besteht aus Patienten mit Progress und mit stabilem Befund. 26 männliche Patienten und 11 Frauen hatten kein Ansprechen. Das mediane Überleben der Patienten ohne Ansprechen auf die Radiochemotherapie war im Vergleich zu den Patienten mit kompletter Remission deutlich geringer (10 Monate bei Männern, 16 Monate bei Frauen) ($p < 0,005$).

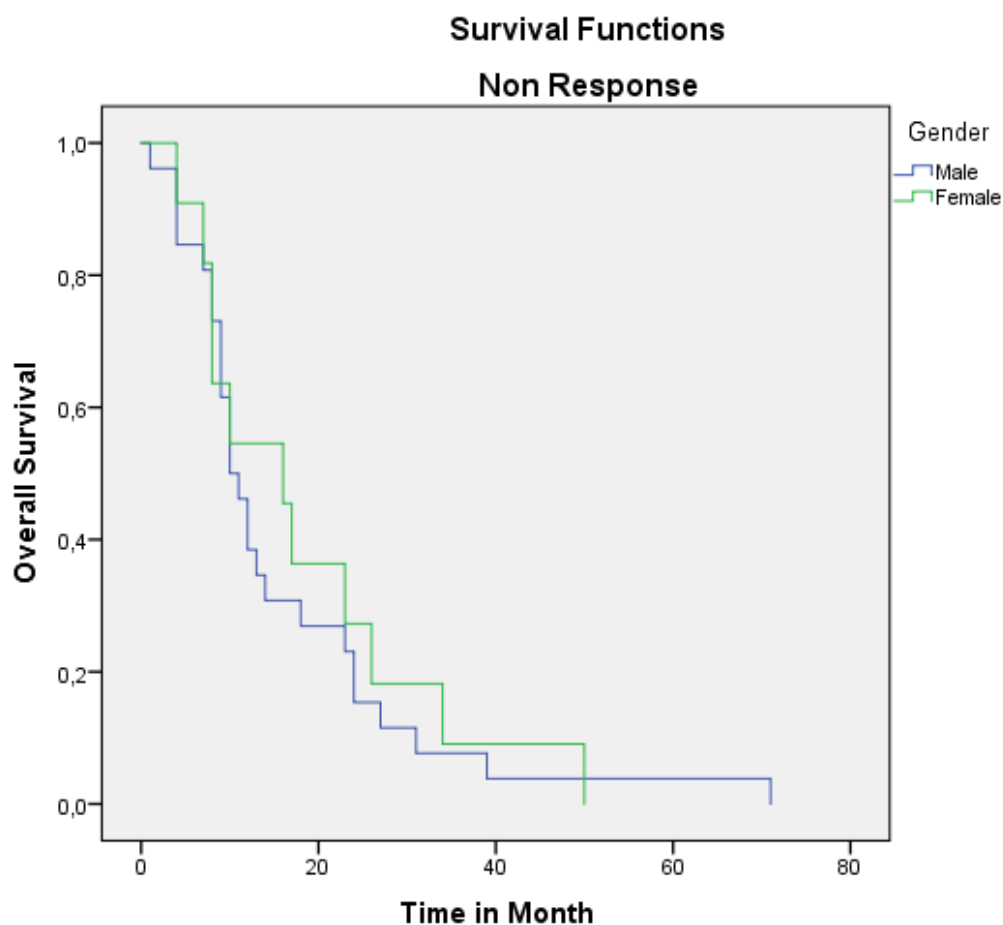


Abbildung 22: (Kaplan-Meier-Kurven): Überleben in Patienten ohne Ansprechen nach Geschlecht (blau: Männer, grün: Frauen), $p < 0,005$.

3.4.3 Progressionsfreies Überleben (PFS) in Abhängigkeit vom Geschlecht

Das progressionsfreie Überleben wurde in Abhängigkeit vom Geschlecht untersucht. Die weiblichen Patienten erreichten im Median ein PFS von 16 Monaten, bei den Männern waren es 14 Monate. Der Unterschied war nicht signifikant ($p=0,24$).

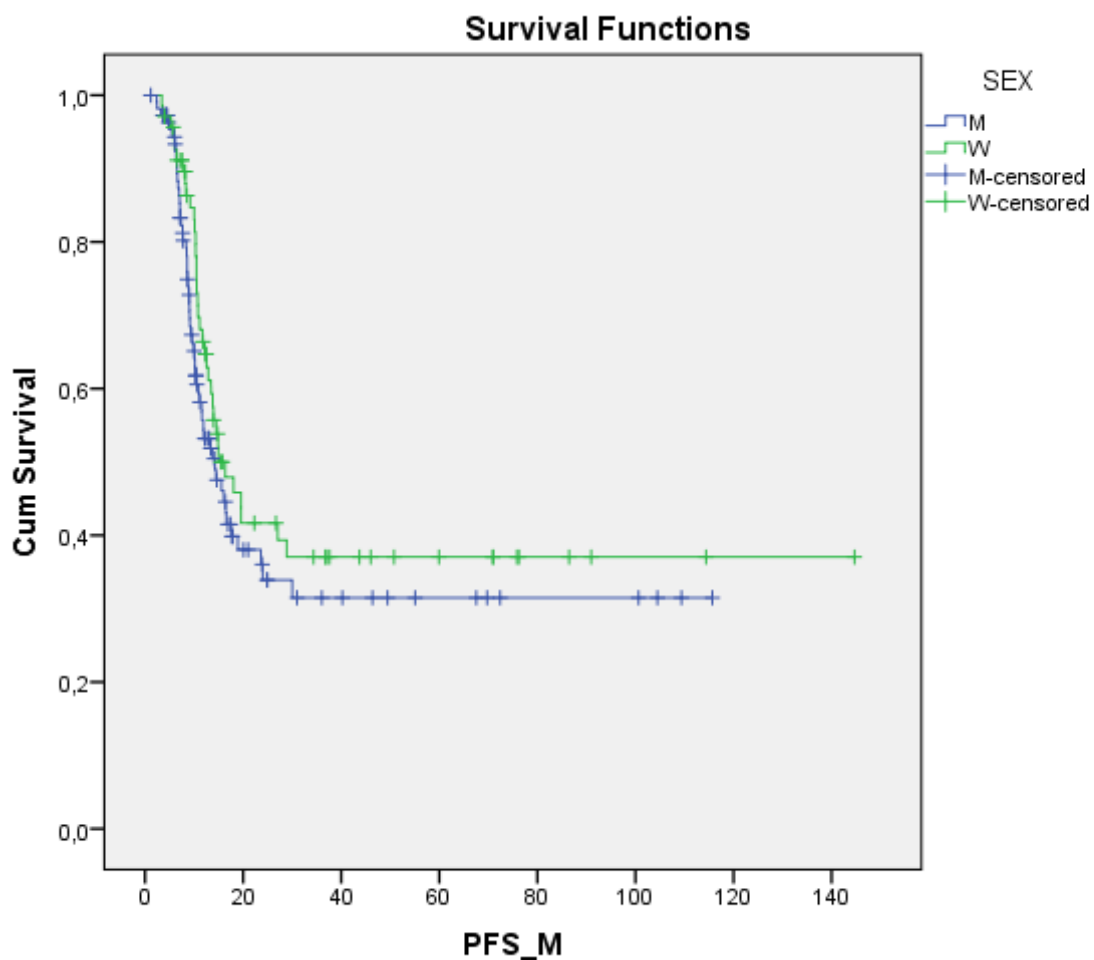


Abbildung 23: (Kaplan-Meier-Kurven): PFS (blau: Männer, grün: Frauen), $p=0,24$

3.4.4 Überleben in Abhängigkeit von prophylaktischer Ganzhirnbestrahlung (PCI)

3.4.4.1 Ergebnisse mit / ohne PCI für die Gesamtgruppe

Geschlecht und prophylaktische Ganzhirnbestrahlung (PCI) sind wichtige prognostische Faktoren beim SCLC. Bei den 70 Patienten mit PCI betrug das mediane Überleben 26 Monate und 13 Monate ohne PCI. Dies war statistisch signifikant ($p < 0,01$).

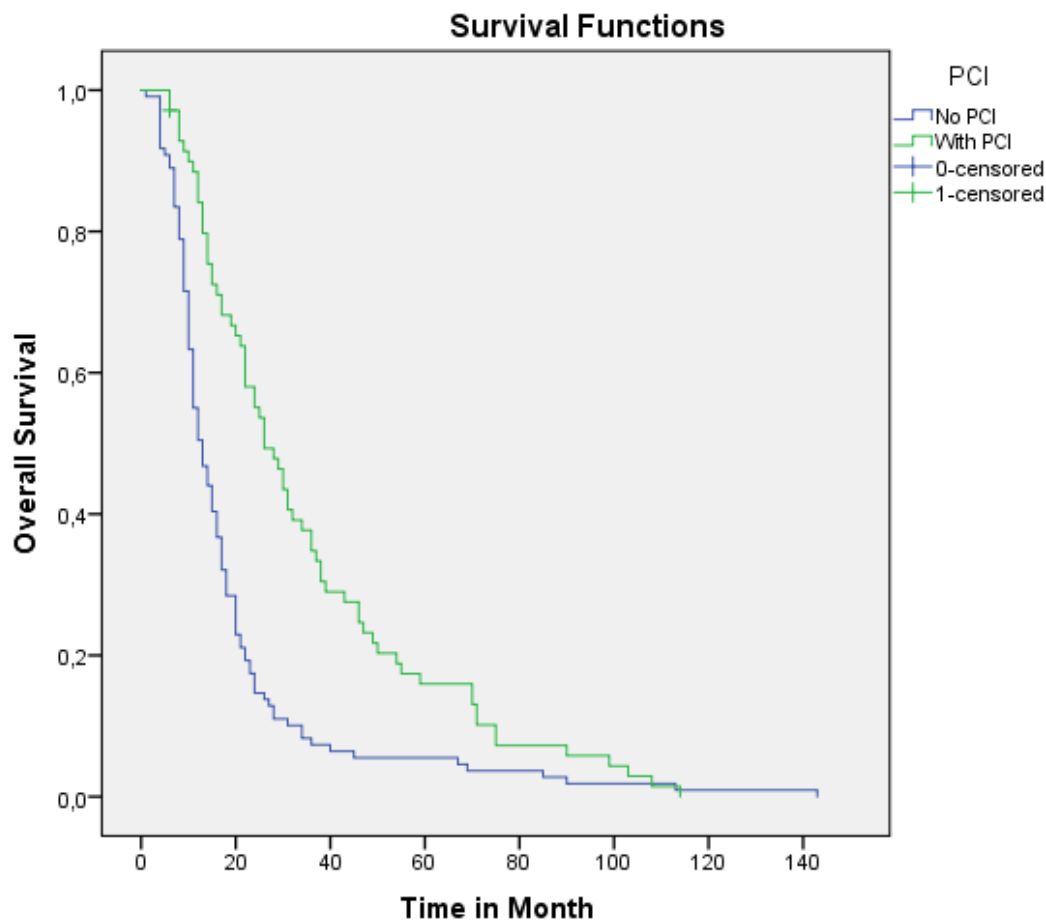


Abbildung 24: (Kaplan-Meier-Kurven): Überleben in Abhängigkeit von PCI in Monaten (blau: ohne PCI, grün: mit PCI), $p < 0,01$.

3.4.4.2 Ergebnisse nach Geschlecht

Es wurde nun untersucht, ob das Geschlecht in der PCI-Gruppe mit dem Gesamtüberleben korreliert. 34 Frauen und 36 Männer erhielten eine PCI.

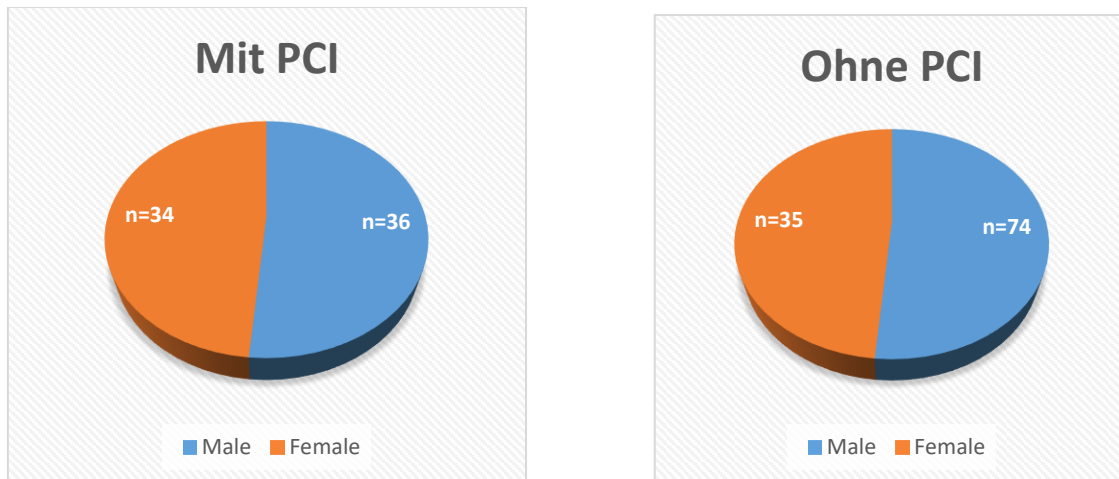


Abbildung 25: Geschlechtsverteilung nach PCI

Numerisch zeigt ein Überlebensvorteil bei Frauen mit PCI. Das mediane Überleben betrug 29 Monate und 24 Monate bei Männern mit PCI. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($p=0,766$)

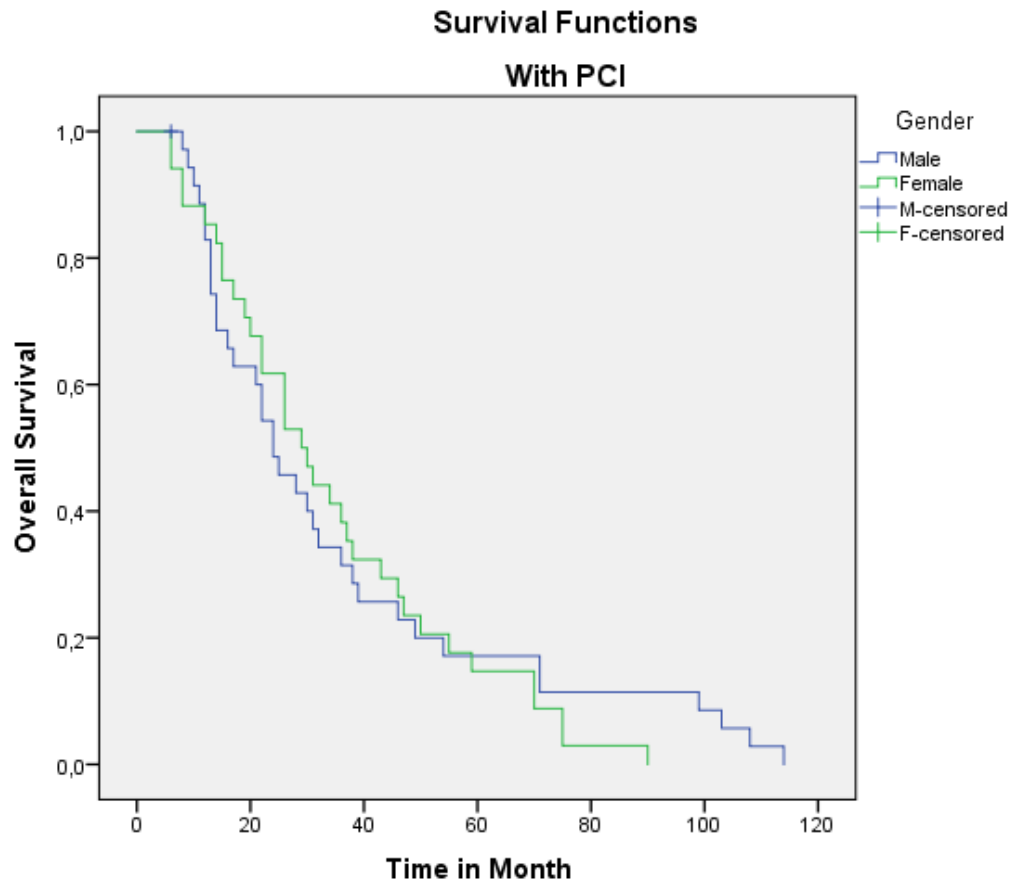


Abbildung 26: (Kaplan-Meier-Kurven): Überleben in Abhängigkeit von PCI nach Geschlecht in Monaten (blau: Männer, grün: Frauen), $p=0,766$

In der Subgruppe ohne PCI lebten Frauen im Median 15 und Männer 11 Monate. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($p=0,163$).

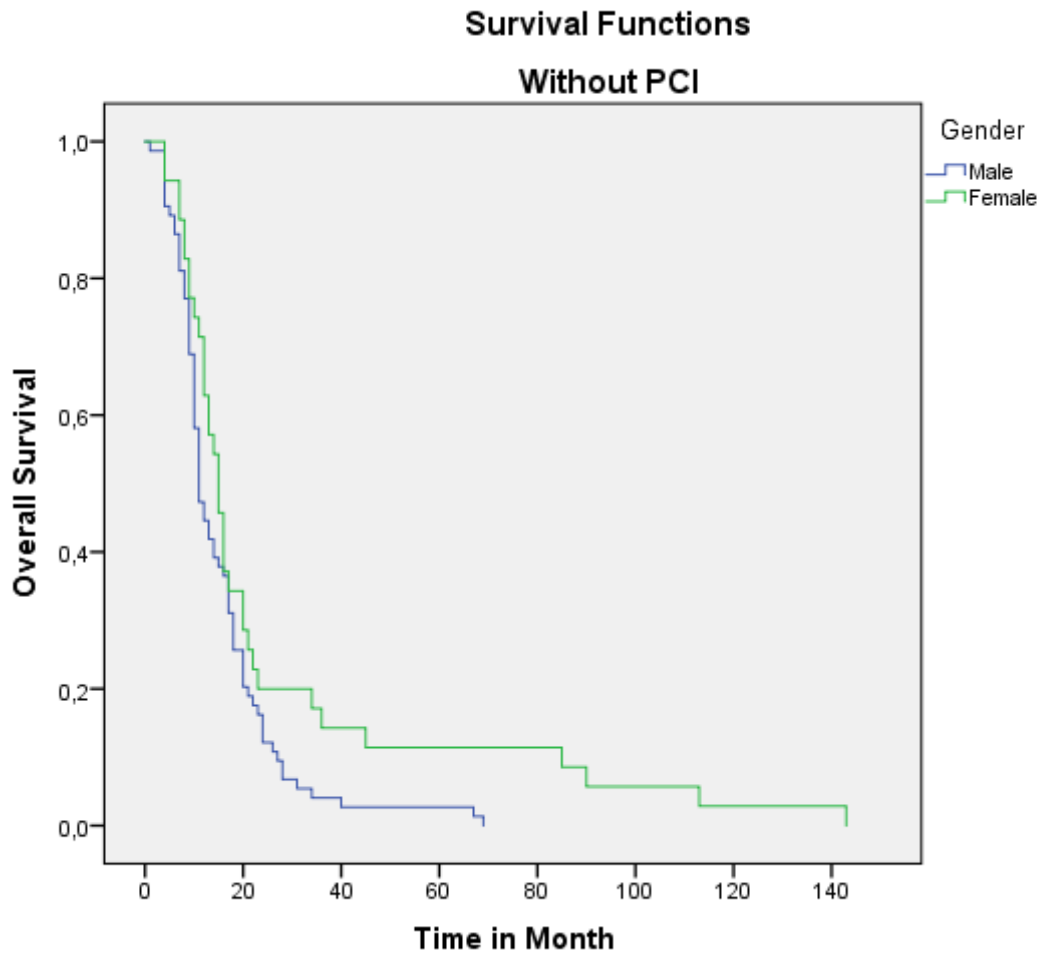


Abbildung 27: (Kaplan-Meier-Kurven): Überleben in Abhängigkeit ohne PCI nach Geschlecht in Monaten (blau: Männer, grün: Frauen), $p=0,163$.

Wie oben schon erwähnt, macht eine PCI nur Sinn, wenn die Patienten mindesten eine Teilremission erreicht habe Ungefähr 50 % der Patienten waren Männer. Der Einfluss der PCI war unabhängig vom Geschlecht bei Patienten nach multimodaler Therapie ($p<0,005$).

3.5 Multivariate Analyse

Die Cox-Regression wurde verwendet, um die Korrelation zwischen dem Gesamtüberleben und den untersuchten Variablen festzustellen. In den Test gingen alle Faktoren ein, bei denen sich in der univariaten Analyse signifikante Unterschiede gezeigt hatten.

Variable	p-Wert in univariaten Analyse
Geschlecht	p=0,02
PCI	p<0,01
Remissionsstatus	p=0,02
Alter (>70 und <70)	p=0,10

Tabelle 9: Variable in der univariaten Analyse.

Das Ergebnis zeigte einen hochsignifikanten Einfluss der prophylaktischen Ganzhirnbestrahlung auf das Überleben (p<0,0001). Auch für das Geschlecht und das Ansprechen ergab sich jeweils eine signifikante Korrelation auf das Überleben (p=0,04 bzw. 0,009).

Variable	p-Wert	Hazard Ratio	95% CI
Geschlecht (m oder w)	0,042	1,38	1,01-1,88
PCI (ja oder nein)	<0,0001	0,51	0,37-0,70
Remissionsstatus(CR,PR,NR)	0,009	0,76	0,61-0,93
Alter (>70 und <70)	0,485	1,15	0,78-1,70

Tabelle 10: Variable in der multivariaten Analyse

4. Diskussion

Das nicht metastasierte kleinzellige Lungenkarzinom (SCLC) hat trotz der intensiven primären multimodalen Therapie eine sehr schlechte Prognose. Das Patientengesamtüberleben hängt von verschiedenen Faktoren ab. In dieser Arbeit wurde der prognostische Wert von Remissionsstatus und PCI, aber vor allem auch der des Geschlechts untersucht. Weitere untersuchte Variablen waren Patientenalter und Art der applizierten Chemotherapie.

Retrospektiv wurden 179 Patienten mit nicht metastasiertem SCLC analysiert, die entweder eine simultane oder eine sequenzielle Radiochemotherapie als Primärtherapie erfolgreich abgeschlossen hatten. Die Daten zu den Patientencharakteristika und zur Therapie waren zum großen Teil in den Patientenakten sowie im elektronischen System Des Klinikum der LMU gespeichert. Die Datenerfassung zur Berechnung von Überlebensparametern begann mit der histologisch gesicherten Erstdiagnose.

Die Kriterien für die Auswahl der Patienten waren ein nicht metastasiertes Tumorstadium (*limited disease*; LD) und eine adäquate, erfolgreich abgeschlossene multimodale Primärtherapie, bestehend aus Chemotherapie und thorakale Bestrahlung [59].

Das wichtigste Ergebnis der durchgeführten retrospektiven Untersuchung war ein statistisch signifikanter Vorteil bezogen auf das Gesamtüberleben zugunsten der Frauen (10 vs. 14 Monate; HR=1,4 (95 % CI: 1,08-1,92); p=0,03). Allerdings waren die Patienten in unserer Analyse bezüglich des Geschlechts ungleich verteilt: 61 % aller Patienten waren männlich und nur 39 % weiblich. Zu diesem Thema gab es bereits im Jahr 1998 eine Studie: Johnson et al. konnten einen signifikanten Überlebensvorteil von 3 Monaten bei weiblichen

SCLC-Patienten in den USA nachweisen [60]. Albain et al. zeigten im Jahr 1990, dass das Geschlecht zugunsten der Frauen ein prognostisch relevanter Faktor bei Patienten mit SCLC im Stadium LD und mit ECOG 0-1 ist [61]. Auch in der JOGG Phase-III-Studie war die Fünf-Jahres-Überlebensrate bei Frauen mit SCLC in Stadium LD signifikant höher als bei Männern [11]. Eine weitere Auswertung von Svensson et al. mit langem Beobachtungszeitraum konnte dies bestätigen indem sie zeigte, dass SCLC-Patientinnen im Stadium LD mit maximaler Therapie (Resektion, Chemotherapie, Radiotherapie) eine Fünf-Jahres-Überlebensrate von 28 % vs. 5,6 % bei Männern erreichten. In einer Studie von Wolf et al. betrug die mediane Überlebenszeit von SCLC-Patientinnen im Stadium LD 12 vs. 9,8 Monate bei Männern [62]

Studie (w vs. m)	OS (Median, Monate)	2-Jahres-OS	5-Jahres-OS	p-Wert
Svensson et al. (2014)			28 % vs. 5,6 %	p=0,001
Lally et al. (2009)			14 % vs. 11 %	p<0,001
Ou et al. (2009)[63]		Pat. mit SCLC Stadium ED 6,8 % vs. 4,8 %		p=0,004
Wolf et al. (1991)	12,1 Vs. 9,8	19 % vs. 8 %		p<0,001
Aktuelle Arbeit	20 vs 14	40,6 % vs. 23,6 %		p<0,01

Tabelle 11: Übersicht der Studien, in denen das Geschlecht als prognostischer Faktor untersucht wurde[64].

In der hier vorliegenden Analyse war die Überlebenszeit sogar länger als in der Studie von Wolf et al.. Dies könnte daran liegen, dass alle Patientinnen und Patienten in dieser Studie eine erfolgreich abgeschlossene Radiochemotherapie erhielten. Ungefähr 40 % aller Patienten in dieser Auswertung erhielten die Radiotherapie simultan mit der Chemotherapie. In der Arbeit von Wolf et al. bekamen die Patienten erst eine Chemotherapie und sequentiell wurde die thorakale Bestrahlung durchgeführt [62].

Die Ursache für den prognostischen Vorteil weiblicher Patienten ist bis jetzt noch nicht bekannt. In der Analyse der SWOG-Lungen-Gruppe zeigte sich, dass das Mortalitätsrisiko von Frauen mit einem Lungenkarzinom um ca. 14 % niedriger ist als bei Männern [61]. Von diesem Vorteil profitieren meisten Frauen über 60 Jahren. Es wird vermutet, dass es einen Zusammenhang zwischen dem Estrogen-Spiegel und der Verträglichkeit der Chemotherapie gibt [65].

Ein weiterer, prognostisch relevanter Faktor stellt die prophylaktische Ganzhirnbestrahlung (PCI) dar. Auch nach erfolgreichem Abschluss der multimodalen Therapie besteht bei Patienten mit nicht metastasiertem SCLC weiterhin ein signifikantes Risiko für Hirnmetastasen. Eine Metaanalyse zeigte, dass das Hirnmetastasen-freie Überleben nicht mit der abgeschlossenen Chemotherapie korreliert. Ohne PCI ist die Überlebensrate deutlich schlechter als mit dieser Intervention [66]. Früher wurde eine PCI bei Patienten nur im Stadium LD durchgeführt, wenn eine komplette Remission nach durchgeführter Chemotherapie bestand [67]. Die Metaanalyse von Auperin et al. zeigte, dass die PCI nicht nur das krankheitsfreie Überleben, sondern auch das

Gesamtüberleben verbessert [57]. Es ist noch zu diskutieren, ob die Subgruppe von Patienten mit einem SCLC im Stadium ED von PCI profitiert. Slotman und Kollegen untersuchten den Einfluss der PCI auf das Überleben bei SCLC-Patienten im Stadium ED. Da die Prognose in diesem Stadium sehr ungünstig ist, wird die PCI nur bei Patienten durchgeführt, die gut auf die Vortherapie angesprochen haben [58]. Allerdings wurden methodische Kritikpunkte an der Studie laut, wie das Fehlen einer MRT-Untersuchung vor dem Studieneinschluss zum Ausschluss von computertomographisch nicht detektierbaren Hirnmetastasen. Eine am ASCO-Kongress 2014 präsentierte Phase-3-Studie aus Japan stellt die Bedeutung der PCI bei metastasiertem SCLC in Frage und zeigt sogar einen möglicherweise nachteiligen Effekt auf das Gesamtüberleben. In dieser Phase-3-Studie aus Japan erhielten Patienten mit ED-SCLC nach Ansprechen auf eine platinhaltige Chemotherapie eine Ganzhirnbestrahlung (25 Gy Gesamtdosis in 10 Fraktionen). Eine MRT-Untersuchung des Schädels war obligat vor der PCI. Insgesamt wurden 163 Patienten analysiert. Trotz signifikanter Verzögerung des Auftretens zerebraler Metastasen (32,4% vs. 58% nach 12 Monaten, $p < 0,001$) war das Gesamtüberleben (primärer Endpunkt) im Bestrahlungsarm tendenziell sogar schlechter als im Beobachtungsarm (10,1 vs. 15,1 Monate, $p = 0,091$). Damit war der primäre Endpunkt nicht erreicht worden. Das progressionsfreie Überleben war in beiden Armen ähnlich (median 2,2 vs. 2,4 Monate). Eine Zunahme von Grad-2-Toxizitäten wurde im Bestrahlungsarm nicht beobachtet. Diese Ergebnisse stehen in deutlichem Kontrast zur Studie von Slotman et al. Es kann vermutet werden, dass ein Teil der von Slotman randomisierten Patientenkohorte bereits vor dem Start einer PCI okkulte Hirnmetastasen aufwies. In dieser Analyse erfolgte eine PCI bei insgesamt 70 Patienten (39,1 % des Gesamtkollektivs) die mindestens eine partielle Remission nach der Radiochemotherapie aufwiesen und eine

unauffällige MRT-Untersuchung des Schädels vor Beginn der primären Behandlung sowie direkt vor dem Start der PCI vorweisen konnten. Diese profitierten im Vergleich zu den Patienten ohne PCI mit nahezu einer Verdopplung des medianen Überlebens von 23 vs. 13 Monaten ($p < 0,01$). Die Ergebnisse bestätigen, dass durch die PCI bei Patienten mit LD SCLC die Überlebensrate verbessert und die Inzidenz von Hirnmetastasen gesenkt werden kann. Eine erhöhte neurologische Toxizität in unserer Auswertung wurde zumindest nicht verzeichnet. Die Standarddosis für die PCI in der Klinik für Strahlentherapie der LMU beträgt 30 Gy in 15 Fraktionen. Das Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Geschlecht und PCI-Durchführung war bei Frauen numerisch sogar besser (29 vs. 24 Monate), jedoch zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($p = 0,766$). Zusammengefasst hatte das Geschlecht in dieser Untersuchung keinen Einfluss auf das Überleben von Patienten, die eine prophylaktische Ganzhirnbestrahlung bekommen hatten.

Weiterhin wurde das Therapieansprechen bzw. der Remissionsstatus nach einer erfolgreich abgeschlossenen Primärtherapie untersucht. 1985 wurde eine Studie über das Ansprechen auf eine Cisplatin-basierte Chemotherapie bei Patienten mit SCLC ($n = 31$) veröffentlicht. Bei 12 (43 %) Patienten wurde eine komplette Remission (CR) beobachtet und bei 12 Patienten eine partielle Remission (PR). Nur 4 Patienten hatten einen Progress. Das mediane Überleben für CR und PR betrug jeweils 16 Monate [68]. Aufgrund dieser Daten ist die Cisplatin-basierte Chemotherapie Standard beim SCLC.

In einer weiteren Studie wurde eine Induktionschemotherapie mit Cisplatin/Etoposid bei 210 SCLC-Patienten appliziert. Nicht metastasierte Patienten mit kompletter oder partieller Remission erhielten eine thorakale Radiotherapie bis zu einer Gesamtdosis von 54 Gy mit simultaner

Chemotherapie (Carboplatin und Etoposid). Die Studie verglich Radiotherapie mit alleiniger Chemotherapie bei Patienten mit kompletter Remission. Das mediane Überleben betrug in dieser Subgruppe mit thorakaler Radiotherapie 17 Monate versus 11 Monate mit alleiniger Chemotherapie [69], sodass der thorakalen Radiotherapie eine wichtige Rolle für das Überleben und Ansprechen zugesprochen wird. In mehreren Studien zeigte sich, dass die Patienten trotz maximaler Therapie ein sehr hohes Risiko für eine metachrone Fernmetastasierung und ein Lokalrezidiv haben [70][71]. In der vorliegenden Analyse trat ein Lokalrezidiv oder eine Fernmetastasierung innerhalb des ersten Jahres nach Diagnosestellung bei mehr als der Hälfte der Patienten auf. In einer Phase-III-Studie aus dem Jahr 1997 zeigte sich eine gute Überlebensrate bei den Patienten mit SCLC in Stadium LD, die eine frühere thorakale Radiotherapie bekamen [72]. Der Remissionsstatus wurde in dieser Studie aber nicht als prognostischer Faktor untersucht. Im Jahr 2013 wurde eine südkoreanische randomisierte Phase-III-Studie dazu publiziert [73]. Sun et al. untersuchten, wann der beste Zeitpunkt für den Start der thorakalen Bestrahlung während der laufenden Chemotherapie ist. Endpunkt war das Erreichen einer kompletten Remission (CR). Die Rate an CR und das Überleben in den Gruppen mit früherem bzw. späterem Beginn der Strahlentherapie waren identisch. Das Erreichen einer CR erwies sich als wichtiger prognostischer Faktor.

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, dass sich der Remissionsstatus nach abgeschlossener multimodaler Primärtherapie in Hinblick auf das Gesamtüberleben als sehr relevant darstellt. Das mediane Überleben für CR- und PR-Patienten betrug 22 und 15 Monate ($p=0,02$, log-rank Test). Auch in der multivariaten Analyse nach Ergänzung anderen prognostischen Faktoren

bestätigt sich Remissionsstatus als Variable die signifikant mit dem Gesamtüberleben assoziiert ist.

Diese Studie weist mehrere wichtige Limitierungen auf. So handelt es sich um eine retrospektive Studie, bei der ein Selektionsbias wahrscheinlich ist. Des Weiteren zu bemerken ist die fehlende ausführliche Dokumentation der akuten und späteren Toxizität nach abgeschlossener multimodaler Therapie. Ein weiterer wichtiger Punkt ist die Integration der modernen Bildgebung. Im untersuchten Patientenkollektiv haben nur 10% Patienten ein FDG-PET-CT als initiale bildgebende Diagnostik zur Definition des Erkrankungsstadiums erhalten.

5. Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurden insgesamt 179 Patienten mit einem histologisch gesicherten SCLC im Stadium LD analysiert, die sich einer thorakalen Radiotherapie mit simultaner oder sequenzieller Chemotherapie unterzogen. Es wurde eine prognostische Aussagekraft auf das Überleben mit statistischen Analysen mittels Logrank-Test und Cox-Regressions-Methode untersucht. Endpunkte der Arbeit waren die lokale Kontrolle, die lokoregionäre Kontrolle, die distante Kontrolle und das Gesamtüberleben.

Es konnte durch univariate und multivariate Analysen gezeigt werden, dass bei weiblichen Patienten mit SCLC im Stadium LD, ein signifikant längeres Überleben bestand, gegenüber männlichen Patienten mit SCLC im Stadium LD.

Bei der Untersuchung der Rolle der prophylaktischen Ganzhirnbestrahlung (PCI) fiel auf, dass die PCI eine positive Auswirkung auf das Gesamtüberleben hatte. Jedoch hatte das Geschlecht keinen Einfluss auf das Überleben von Patienten, die eine prophylaktische Ganzhirnbestrahlung erhielten.

Auch eine deutliche Verlängerung des Gesamtüberlebens konnte bei Patienten mit kompletter Remission nach der Radiochemotherapie statistisch nachgewiesen werden.

Die Ergebnisse der hier vorliegenden Studie bestätigen zudem den Vorteil einer prophylaktischen Ganzhirnbestrahlung nach einem multimodalen Vorgehen mit Radiochemotherapie. Diese sollte nach der Abschätzung des Remissionsstatus durchgeführt werden.

Das weibliche Geschlecht stellt einem wichtigen prognostischen Faktor für das Gesamtüberleben dar. In Hinblick auf geschlechtsspezifische Unterschiede

sollte in der Zukunft die nähere Untersuchung von biologischen Faktoren, wie z. B. des Hormonspiegels in einer randomisierten Studie erfolgen.

6. Literatur

- [1] L. G. Collins, C. Haines, R. Perkel, and R. E. Enck, "Lung cancer: diagnosis and management.," *Am. Fam. Physician*, vol. 75, no. 1, pp. 56–63, Jan. 2007.
- [2] W. A. Fry, H. R. Menck, and D. P. Winchester, "The National Cancer Data Base report on lung cancer.," *Cancer*, vol. 77, no. 9, pp. 1947–1955, May 1996.
- [3] P. A. Janne *et al.*, "Twenty-five years of clinical research for patients with limited-stage small cell lung carcinoma in North America.," *Cancer*, vol. 95, no. 7, pp. 1528–1538, Oct. 2002.
- [4] E. N. Koletsis, C. Prokakis, M. Karanikolas, E. Apostolakis, and D. Dougenis, "Current role of surgery in small cell lung carcinoma.," *J. Cardiothorac. Surg.*, vol. 4, p. 30, 2009.
- [5] K. Junker, "[Current morphological diagnosis of malignant lung tumors].," *Pathologe*, vol. 27, no. 2, pp. 90–98, Mar. 2006.
- [6] J.-P. Pignon *et al.*, "A Meta-Analysis of Thoracic Radiotherapy for Small-Cell Lung Cancer," *N. Engl. J. Med.*, vol. 327, no. 23, pp. 1618–1624, Dec. 1992.
- [7] V. Chandra, M. S. Allen, F. C. 3rd Nichols, C. Deschamps, S. D. Cassivi, and P. C. Pairolero, "The role of pulmonary resection in small cell lung cancer.," *Mayo Clin. Proc.*, vol. 81, no. 5, pp. 619–624, May 2006.
- [8] O. Roengvoraphoj, C. Eze, M. Dantes, H. Specht, and F. Manapov, *Tumoren der Lunge und des Mediastinums*, 11. Auflag. 2017.
- [9] F. Manapov *et al.*, "Evaluation of the role of remission status in a heterogeneous limited disease small-cell lung cancer patient cohort treated with definitive chemoradiotherapy.," *BMC Cancer*, vol. 16, no. 1, p. 216, 2016.
- [10] J. Chen *et al.*, "Prognostic factors for limited-stage small cell lung cancer: A study of 284 patients," *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)*, vol. 67, no. 2. p. 221, Feb-2010.
- [11] K. Kubota *et al.*, "Etoposide and cisplatin versus irinotecan and cisplatin in patients with limited-stage small-cell lung cancer treated with etoposide and cisplatin plus concurrent accelerated hyperfractionated thoracic

- radiotherapy (JCOG0202): a randomised phase 3 study.," *Lancet. Oncol.*, vol. 15, no. 1, pp. 106–113, Jan. 2014.
- [12] B. E. Lally *et al.*, "Trends in the outcomes for patients with limited stage small cell lung cancer: An analysis of the Surveillance, Epidemiology, and End Results database.," *Lung Cancer*, vol. 64, no. 2, pp. 226–231, May 2009.
- [13] J. Lortet-Tieulent, I. Soerjomataram, J. Ferlay, M. Rutherford, E. Weiderpass, and F. Bray, "International trends in lung cancer incidence by histological subtype: adenocarcinoma stabilizing in men but still increasing in women.," *Lung Cancer*, vol. 84, no. 1, pp. 13–22, Apr. 2014.
- [14] S. K. Chambers *et al.*, "A systematic review of the impact of stigma and nihilism on lung cancer outcomes," *BMC Cancer*, vol. 12, p. 184, 2012.
- [15] M. Malvezzi, P. Bertuccio, F. Levi, C. La Vecchia, and E. Negri, "European cancer mortality predictions for the year 2013.," *Ann. Oncol.*, vol. 24, no. 3, pp. 792–800, Mar. 2013.
- [16] R. S. Herbst, J. V Heymach, and S. M. Lippman, "Lung cancer.," *N. Engl. J. Med.*, vol. 359, no. 13, pp. 1367–1380, Sep. 2008.
- [17] C. S. Dela Cruz, L. T. Tanoue, and R. A. Matthay, "Lung Cancer: Epidemiology, Etiology, and Prevention," *Clinics in chest medicine*, vol. 32, no. 4. Dec-2011.
- [18] J. E. Muscat, K. Ahn, J. P. Richie, and S. D. Stellman, "Nicotine dependence phenotype, time to first cigarette, and risk of head and neck cancer.," *Cancer*, vol. 117, no. 23, pp. 5377–82, 2011.
- [19] P. F. Pinsky, C. S. Zhu, and B. S. Kramer, "Lung cancer risk by years since quitting in 30+ pack year smokers.," *J. Med. Screen.*, vol. 22, no. 3, pp. 151–157, Sep. 2015.
- [20] D. Krebsforschungszentrum, "Fakten zum Rauchen Deutsches Krebsforschungszentrum , Heidelberg Gesundheitsschäden durch Rauchen und Passivrauchen," *dkfz. Dtsch. Krebsforsch.*, 2008.
- [21] J. R. Molina, P. Yang, S. D. Cassivi, S. E. Schild, and A. A. Adjei, "Non–Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Risk Factors, Treatment, and Survivorship," *Mayo Clinic proceedings. Mayo Clinic*, vol. 83, no. 5. pp. 584–594, May-2008.
- [22] P. Goldstraw *et al.*, "The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for

- Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer.," *J. Thorac. Oncol.*, vol. 11, no. 1, pp. 39–51, Jan. 2016.
- [23] R. Rami-Porta, V. Bolejack, and P. Goldstraw, "The New Tumor, Node, and Metastasis Staging System," *Semin Respir Crit Care Med*, vol. 32, no. 1, pp. 44–51, 2011.
- [24] I. Ghosh, D. Bhattacharjee, A. K. Das, G. Chakrabarti, A. Dasgupta, and S. K. Dey, "Diagnostic Role of Tumour Markers CEA, CA15-3, CA19-9 and CA125 in Lung Cancer," *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, vol. 28, no. 1. India, pp. 24–29, Jan-2013.
- [25] L. Wang *et al.*, "Clinical evaluation and therapeutic monitoring value of serum tumor markers in lung cancer.," *Int. J. Biol. Markers*, p. 0, Nov. 2015.
- [26] M. Baumann *et al.*, "Empfehlungen zur Therapie des Bronchialkarzinoms," *Integr. Vlsi J.*, 2002.
- [27] S. Mishima *et al.*, "Diffuse Liver Metastasis of Small-Cell Lung Cancer Presenting as Acute Liver Failure and Diagnosed by Transjugular Liver Biopsy: A Rare Case in Whom Nodular Lesions Were Detected by Enhanced CT Examination.," *Case Rep. Gastroenterol.*, vol. 9, no. 1, pp. 81–87, 2015.
- [28] G. P. Kalemkerian *et al.*, "Small Cell Lung Cancer: Clinical Practice Guidelines in Oncology," *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*, vol. 11, no. 1. pp. 78–98, Jan-2013.
- [29] B. M. Fischer *et al.*, "A prospective study of PET/CT in initial staging of small-cell lung cancer: comparison with CT, bone scintigraphy and bone marrow analysis.," *Ann. Oncol.*, vol. 18, no. 2, pp. 338–345, Feb. 2007.
- [30] J. Cuaron, M. Dunphy, and A. Rimner, "Role of FDG-PET scans in staging, response assessment, and follow-up care for non-small cell lung cancer," *Front. Oncol.*, vol. 2, no. January, pp. 1–7, 2013.
- [31] M. Massaccesi *et al.*, "¹⁸F-FDG PET-CT during chemo-radiotherapy in patients with non-small cell lung cancer: the early metabolic response correlates with the delivered radiation dose.," *Radiat. Oncol.*, vol. 7, p. 106, Jan. 2012.
- [32] I. Brink *et al.*, "Impact of [18F]FDG-PET on the primary staging of small-cell lung cancer.," *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, vol. 31, no. 12, pp.

1614–1620, Dec. 2004.

- [33] M. P. Rivera, “Initial Diagnosis of Lung Cancer *,” *CHEST J.*, vol. 132, no. 3_suppl, p. 131S, 2007.
- [34] H. Sorger, E. F. Hofstad, T. Amundsen, T. Langø, and H. O. Leira, “A novel platform for electromagnetic navigated ultrasound bronchoscopy (EBUS),” *Int. J. Comput. Assist. Radiol. Surg.*, 2015.
- [35] C. F. Dietrich, J. T. Annema, P. Clementsen, X. W. Cui, M. Maximilian, and C. Jenssen, “Ultrasound techniques in the evaluation of the mediastinum , part I : endoscopic ultrasound (EUS), endobronchial ultrasound (EBUS) and transcutaneous mediastinal ultrasound (TMUS), introduction into ultrasound techniques,” vol. 7, no. 9, pp. 311–325.
- [36] A. R. Aktas *et al.*, “Transthoracic biopsy of lung masses: Non technical factors affecting complication occurrence,” *Thorac. Cancer*, vol. 6, no. 2, pp. 151–158, 2015.
- [37] S.-H. Ignatius Ou and J. a Zell, “The applicability of the proposed IASLC staging revisions to small cell lung cancer (SCLC) with comparison to the current UICC 6th TNM Edition.,” *J. Thorac. Oncol.*, vol. 4, no. 3, pp. 300–310, 2009.
- [38] a T. Turrisi *et al.*, “Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide.,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 340, no. 4, pp. 265–271, 1999.
- [39] T. Lad, S. Piantadosi, P. Thomas, D. Payne, J. Ruckdeschel, and G. Giaccone, “A prospective randomized trial to determine the benefit of surgical resection of residual disease following response of small cell lung cancer to combination chemotherapy.,” *Chest*, vol. 106, no. 6 Suppl, p. 320S–323S, 1994.
- [40] M. Lüchtenborg *et al.*, “Survival of patients with small cell lung cancer undergoing lung resection in England, 1998-2009.,” *Thorax*, vol. 69, no. 3, pp. 269–73, 2014.
- [41] T. Takenaka *et al.*, “Role of surgical resection for patients with limited disease-small cell lung cancer.,” *Lung Cancer*, vol. 88, no. 1, pp. 52–56, 2015.
- [42] W. W. Tan and J. E. Harris, “Small Cell Lung Cancer,” 2014.

- [43] H. Saito *et al.*, "Phase II Study of Etoposide and Cisplatin With Concurrent Twice-Daily Thoracic Radiotherapy Followed by Irinotecan and Cisplatin in Patients With Limited-Disease Small-Cell Lung Cancer: West Japan Thoracic Oncology Group 9902," *J. Clin. Oncol.*, vol. 24, no. 33, pp. 5247–5252, 2006.
- [44] I. Sekine *et al.*, "A randomized phase III study of single-agent amrubicin vs. carboplatin/etoposide in elderly patients with extensive-disease small-cell lung cancer.," *Clin. Lung Cancer*, vol. 15, no. 2, pp. 96–102, Mar. 2014.
- [45] C. Eze, O. Roengvoraphoj, and F. Manapov, "Prophylactic Cranial Irradiation in Resected Early-Stage Small Cell Lung Cancer.," *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 98, no. 3, pp. 612–614, Jul. 2017.
- [46] J. M. Watkins *et al.*, "Once-daily radiotherapy to > or =59.4 Gy versus twice-daily radiotherapy to > or =45.0 Gy with concurrent chemotherapy for limited-stage small-cell lung cancer: a comparative analysis of toxicities and outcomes.," *Jpn. J. Radiol.*, vol. 28, no. 5, pp. 340–348, 2010.
- [47] T. Lad, S. Piantadosi, P. Thomas, D. Payne, J. Ruckdeschel, and G. Giaccone, "A prospective randomized trial to determine the benefit of surgical resection of residual disease following response of small cell lung cancer to combination chemotherapy.," *Chest*, vol. 106, no. 6 Suppl, p. 320S–323S, Dec. 1994.
- [48] D. B. Fried *et al.*, "Systematic review evaluating the timing of thoracic radiation therapy in combined modality therapy for limited-stage small-cell lung cancer.," *J. Clin. Oncol.*, vol. 22, no. 23, pp. 4837–4845, Dec. 2004.
- [49] M. C. G. Pijls-Johannesma, D. De Ruysscher, P. Lambin, I. Rutten, and J. F. Vansteenkiste, "Early versus late chest radiotherapy for limited stage small cell lung cancer.," *Cochrane database Syst. Rev.*, no. 1, p. CD004700, 2005.
- [50] D. S. Ettinger *et al.*, "Study of paclitaxel, etoposide, and cisplatin chemotherapy combined with twice-daily thoracic radiotherapy for patients with limited-stage small-cell lung cancer: a Radiation Therapy Oncology Group 9609 phase II study.," *J. Clin. Oncol.*, vol. 23, no. 22, pp. 4991–4998, Aug. 2005.
- [51] S. Kudoh *et al.*, "Phase II study of irinotecan combined with cisplatin in

- patients with previously untreated small-cell lung cancer. West Japan Lung Cancer Group.," *J. Clin. Oncol.*, vol. 16, no. 3, pp. 1068–1074, Mar. 1998.
- [52] J. A. Bogart *et al.*, "70 Gy thoracic radiotherapy is feasible concurrent with chemotherapy for limited-stage small-cell lung cancer: analysis of Cancer and Leukemia Group B study 39808.," *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 59, no. 2, pp. 460–468, Jun. 2004.
- [53] J. R. Eckardt *et al.*, "Open-label, multicenter, randomized, phase III study comparing oral topotecan/cisplatin versus etoposide/cisplatin as treatment for chemotherapy-naïve patients with extensive-disease small-cell lung cancer.," *J. Clin. Oncol.*, vol. 24, no. 13, pp. 2044–2051, May 2006.
- [54] D. A. Palma, A. Warner, A. V Louie, S. Senan, B. Slotman, and G. B. Rodrigues, "Thoracic Radiotherapy for Extensive Stage Small-Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis.," *Clin. Lung Cancer*, Oct. 2015.
- [55] B. J. Slotman *et al.*, "Use of thoracic radiotherapy for extensive stage small-cell lung cancer: a phase 3 randomised controlled trial.," *Lancet*, vol. 385, no. 9962, pp. 36–42, 2015.
- [56] A. P. Meert *et al.*, "Prophylactic cranial irradiation in small cell lung cancer: a systematic review of the literature with meta-analysis.," *BMC Cancer*, vol. 1, p. 5, 2001.
- [57] A. Auperin *et al.*, "Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group.," *N. Engl. J. Med.*, vol. 341, no. 7, pp. 476–484, Aug. 1999.
- [58] B. J. Slotman *et al.*, "Prophylactic Cranial Irradiation in Extensive Disease Small-Cell Lung Cancer: Short-Term Health-Related Quality of Life and Patient Reported Symptoms--Results of an International Phase III Randomized Controlled Trial by the EORTC Radiation Oncology and Lu.," *J. Clin. Oncol.*, vol. 27, no. 1, pp. 78–84, 2008.
- [59] M. Takada *et al.*, "Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with cisplatin and etoposide for limited-stage small-cell lung cancer: results of the Japan Clinical Oncology Group Study 9104.," *J. Clin. Oncol.*, vol. 20, no. 14, pp. 3054–3060, Jul. 2002.
- [60] B. E. Johnson, S. M. Steinberg, R. Phelps, M. Edison, S. R. Veach, and D. C.

- Ihde, "Female patients with small cell lung cancer live longer than male patients.," *Am. J. Med.*, vol. 85, no. 2, pp. 194–196, Aug. 1988.
- [61] K. S. Albain, J. J. Crowley, M. LeBlanc, and R. B. Livingston, "Determinants of improved outcome in small-cell lung cancer: an analysis of the 2,580-patient Southwest Oncology Group data base.," *J. Clin. Oncol.*, vol. 8, no. 9, pp. 1563–1574, Sep. 1990.
- [62] M. Wolf, R. Holle, K. Hans, P. Drings, and K. Havemann, "Analysis of prognostic factors in 766 patients with small cell lung cancer (SCLC): the role of sex as a predictor for survival," *Br. J. Cancer*, vol. 63, no. 6, pp. 986–992, 1991.
- [63] S.-H. I. Ou, A. Ziogas, and J. A. Zell, "Prognostic factors for survival in extensive stage small cell lung cancer (ED-SCLC): the importance of smoking history, socioeconomic and marital statuses, and ethnicity.," *J. Thorac. Oncol.*, vol. 4, no. 1, pp. 37–43, Jan. 2009.
- [64] O. Roengvoraphoj *et al.*, "Prognostic role of patient gender in limited-disease small-cell lung cancer treated with chemoradiotherapy.," *Strahlentherapie und Onkol. Organ der Dtsch. Rontgengesellschaft ... [et al]*, vol. 193, no. 2, pp. 150–155, Feb. 2017.
- [65] H. A. Wakelee *et al.*, "Differential effect of age on survival in advanced NSCLC in women versus men: Analysis of recent Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) studies, with and without bevacizumab," *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)*, vol. 76, no. 3, pp. 410–415, Jun-2012.
- [66] L. Reveiz, J.-R. Rueda, and A. F. Cardona, "Chemotherapy for brain metastases from small cell lung cancer.," *Cochrane database Syst. Rev.*, vol. 6, p. CD007464, 2012.
- [67] R. Arriagada *et al.*, "Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission.," *J. Natl. Cancer Inst.*, vol. 87, no. 3, pp. 183–190, Feb. 1995.
- [68] W. K. Evans, F. A. Shepherd, R. Feld, D. Osoba, P. Dang, and G. Deboer, "VP-16 and cisplatin as first-line therapy for small-cell lung cancer.," *J. Clin. Oncol.*, vol. 3, no. 11, pp. 1471–1477, Nov. 1985.
- [69] M. Fruh, D. De Ruyscher, S. Popat, L. Crino, S. Peters, and E. Felip, "Small-cell lung cancer (SCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up," *Ann. Oncol.*, vol. 24, no. suppl 6, p. vi99-vi105, 2013.

- [70] J. P. van Meerbeeck, D. A. Fennell, and D. K. M. De Ruysscher, "Small-cell lung cancer.," *Lancet (London, England)*, vol. 378, no. 9804, pp. 1741–1755, Nov. 2011.
- [71] J. R. Jett, S. E. Schild, K. A. Kesler, and G. P. Kalemkerian, "Treatment of small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines.," *Chest*, vol. 143, no. 5 Suppl, p. e400S–19S, May 2013.
- [72] B. Jeremic, Y. Shibamoto, L. Acimovic, and S. Milisavljevic, "Initial versus delayed accelerated hyperfractionated radiation therapy and concurrent chemotherapy in limited small-cell lung cancer: a randomized study.," *J. Clin. Oncol.*, vol. 15, no. 3, pp. 893–900, Mar. 1997.
- [73] J.-M. Sun *et al.*, "Phase III trial of concurrent thoracic radiotherapy with either first- or third-cycle chemotherapy for limited-disease small-cell lung cancer.," *Ann. Oncol.*, vol. 24, no. 8, pp. 2088–2092, Aug. 2013.

7. Danksagung

Zunächst möchte ich mich an dieser Stelle bei allen bedanken, die mich während der Anfertigung dieser Doktorarbeit unterstützt und motiviert haben.

Ganz besonders gilt dieser Dank Herrn Prof. Dr. Belka, der mir eine Chance für die Doktorarbeit gegeben und meine Arbeit und somit auch mich betreut hat.

Danken möchte ich in erster Linie meinem Betreuer, Herrn Dr. Manapov, für seine ausgiebige Unterstützung. Durch stetig kritisches Hinterfragen und konstruktive Kritik verhalf er mir zu einer durchdachten These und Fragestellung. Vielen Dank für die Zeit und Mühe, die Sie in meine Arbeit investiert haben.

An dieser Stelle möchte ich mich auch ganz herzlich bei meinen Eltern bedanken; ohne ihre Hilfe und Unterstützung wäre dieser Abschnitt in meinem Leben nicht möglich gewesen.

Meiner Frau Cherylina Wijaya möchte ich dafür danken, dass sie immer ein offenes Ohr für mich hat und mich motiviert hat.

8. Eidesstattliche Versicherung

Roengvoraphoj, Olarn

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

„Evaluation prognostischer Faktoren mit Fokus auf geschlechtsspezifischen
Unterschieden bei Patienten mit nicht metastasiertem kleinzelligem
Lungenkarzinom nach Radiochemotherapie“

selbstständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient habe und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, den 11.06.2018

Olarn Roengvoraphoj