

Aus der Universitätsklinik für Radioonkologie Tübingen  
mit Poliklinik

**Stellenwert der primären Radiochemotherapie bei  
Patienten mit kleinzelligem Bronchialkarzinom im  
Stadium limited disease**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen

vorgelegt von  
Wagner, Benedikt Richard  
2019

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth  
1. Berichterstatter: Professor Dr. D. Zips  
2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. S. Haen  
  
Tag der Disputation: 12.04.2019

Meiner Familie

## Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b> .....	<b>1</b>
1.1 Einführung .....	1
1.2 Epidemiologie und Risikofaktoren .....	2
1.3 Diagnostik.....	2
1.3.1 Tumorlokalisierung und Tumorausbreitung .....	2
1.3.2 Vorgehen Diagnostik.....	2
1.3.3 Stadieneinteilung.....	3
1.4 Therapie .....	3
1.4.1 Therapeutische Grundsätze .....	3
1.4.2 Therapiemanagement Limited Disease Small Cell Lung Carcinoma .....	5
1.4.3 Nebenwirkungen der kombinierten Chemo-Strahlentherapie.....	7
1.4.4 Prognose und Prognosefaktoren.....	8
1.5 Zielsetzung .....	8
<b>2. Material und Methoden</b> .....	<b>10</b>
2.1 Retrospektives Patientenkollektiv .....	10
2.2 Ein- und Ausschlusskriterien .....	10
2.3 Datenerhebung und Auswertung der Krankenakten.....	10
2.4 Beschreibung der erfassten Daten .....	11
2.5 Erfassung der Toxizität.....	13
2.6 Datenverwaltung und statistische Auswertung .....	13
<b>3. Ergebnisse</b> .....	<b>15</b>
3.1 Patientenspezifische Parameter .....	15
3.2 Diagnostische Parameter .....	17
3.3 Therapeutische Parameter .....	18
3.4 Nebenwirkungen .....	20
3.5 Response und Rezidive.....	29
3.6 Krankheitsfreies Überleben und Einflussfaktoren.....	32
3.7 Diagnostik und Therapie der Rezidive.....	45
3.8 Gesamtüberleben und Einflussfaktoren .....	46
<b>4. Diskussion</b> .....	<b>58</b>
4.1 Therapieverträglichkeit und Einflussfaktoren.....	58
4.2 Rezidive, Rezidivfreiheit und Einflussfaktoren.....	59
4.3 Gesamtüberleben und Einflussfaktoren .....	61
4.3 Schlussfolgerung und Ausblick.....	63
<b>5. Zusammenfassung</b> .....	<b>64</b>
<b>6. Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>66</b>
<b>7. Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>68</b>
<b>8. Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>69</b>
<b>9. Literaturverzeichnis</b> .....	<b>71</b>
<b>Erklärung Eigenanteil</b> .....	<b>77</b>
<b>Danksagung</b> .....	<b>78</b>
<b>Anhang</b> .....	<b>79</b>

## **1. Einleitung**

### **1.1 Einführung**

Lungenkrebs ist eine der häufigsten zum Tode führenden Karzinome und ist weltweit an etwa 13% (1.6 Millionen) aller Krebsfälle und 18% (1.4 Millionen) aller krebsbedingten Todesfälle beteiligt (1, 2). In Deutschland erkranken nach Schätzungen der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister e. V. und des Zentrums für Krebsregisterdaten des Robert-Koch-Instituts jährlich über 35000 Männer und 18000 Frauen an Lungenkrebs. So stellt Lungenkrebs in Deutschland bei Männern die häufigste und bei Frauen (knapp nach dem Mamma-Karzinom) die zweithäufigste Krebstodesursache dar (3).

Der Anteil des kleinzelligen Lungenkarzinoms (Small Cell Lung Carcinoma, SCLC) beträgt dabei knapp 15% aller heute diagnostizierten Lungenkarzinome und nimmt verglichen mit den nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen (Non-Small Cell Lung Carcinoma, NSCLC) eine Sonderstellung bezüglich klinisch-pathologischer, diagnostischer, therapeutischer und prognostischer Aspekte ein (4).

Das SCLC zeichnet sich mit der höchsten Malignität aller Subtypen durch rapide Tumorverdopplungszeit, früher Neigung einer lokoregionalen und distanten Metastasierung aus (5, 6). Bei der Mehrheit der Patienten besteht bei Diagnose (D) ein bereits disseminiertes und damit nicht heilbares Karzinomleiden, das heißt (d.h.) nur bei einem kleinen Anteil der Patienten liegt ein lokal begrenztes und potentiell kurativ therapierbares Stadium vor. Zwar zeichnet sich das SCLC durch eine initial hohe Therapiesensibilität mit guten Ansprechraten aus, dennoch werden im Verlauf häufig eine Therapieresistenz und ein systemischer Progress beziehungsweise (bzw.) Lokalrezidiv beobachtet (7, 8). Über die letzten Jahrzehnte konnten die Überlebensraten trotz intensiver Forschung und Erschließung neuer Therapiestrategien nur moderat verbessert werden (9).

## **1.2 Epidemiologie und Risikofaktoren**

In Deutschland erkranken jährlich 6.900 bis 7.900 Personen an einem SCLC, wobei beide Geschlechter etwa gleich häufig betroffen sind (3). Zigarettenrauchinhalation ist der Hauptrisikofaktor für die Entstehung eines SCLC; über 90% der SCLC-Patienten sind Raucher. Die Inzidenz ist aufgrund geänderten Rauchverhalten und abnehmender Raucherprävalenz über die letzten Jahrzehnte jedoch gesunken (9-11).

## **1.3 Diagnostik**

### **1.3.1 Tumorlokalisation und Tumorausbreitung**

Das SCLC wird vorwiegend zentral in der Lunge peribronchial diagnostiziert. Bei über der Hälfte der Patienten werden bei D perihiläre Lymphknotenmetastasen nachgewiesen (12, 13). Die massive Lymphadenopathie, vorwiegend mediastinal, perihilär, peribronchial und subcarinal, ist Folge einer frühen Metastasierung in die Lymphknoten (LK oder N) sowie einer direkten Tumordinvasion des Mediastinums (14). Mit seinem aggressiven Wachstumsverhalten liegt zum Diagnosezeitpunkt bei bis zu 70% der Patienten eine ausgedehnte lokoregionale und Fernmetastasierung vor (15). Die Fernmetastasen (M) betreffen vor allem (v.a.) Leber, Lunge, Knochen, ZNS und Nebennieren (16, 17).

### **1.3.2 Vorgehen Diagnostik**

Bei Verdacht auf ein Lungenkarzinom erfolgt neben einer ausführlichen Anamnese (Raucheranamnese) und der körperlichen Untersuchung (Bestimmung Allgemeinzustand nach Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) bzw. Karnofsky-Index (KI)), eine Blutentnahme mit Erfassung u.a. der Neuronenspezifische Enolase (NSE). Zur histopathologischen Sicherung wird ein minimal invasiver Ansatz gewählt. Nach Sicherung des SCLC muss zur Planung der Therapie eine genaue Ausbreitungsdiagnostik durchgeführt werden. Dies erfolgt mittels Positronen-Emissions-Tomografie-

Computertomographie (PET-CT), kranialer Magnetresonanztomographie (cMRT) und Knochenszintigraphie (18-20).

### **1.3.3 Stadieneinteilung**

Grundsätzlich sollte die Tumorausbreitung nach der Tumor-Node-Metastasis-Klassifikation (TNM) eruiert werden (21). Bei der Diagnose SCLC orientiert man sich bis heute am Staging-Schema der Veteran's Administration Lung Group (VALG) modifiziert nach der International Association for the study of Lung Cancer (IALSC). So resultiert eine Zwei-Stadien-Einteilung, die das SCLC-Tumorleiden abhängig vom Staging-Ergebnis und Durchführbarkeit einer Bestrahlung (RT) entweder als begrenztes (Limited-Stage Disease, LD) oder ausgedehntes (Extensive-Stage Disease, ED) Stadium kategorisiert (22) (siehe (s.) Anhang).

Bei der Mehrheit der Patienten liegt zum Zeitpunkt der Erstdiagnose in 30-35% der Fälle das Stadium LD und in 65-70% der Fälle das Stadium ED vor (23, 24).

## **1.4 Therapie**

### **1.4.1 Therapeutische Grundsätze**

#### **Therapiealgorithmus**

Die Therapieempfehlungen beim SCLC orientieren sich an der Stadieneinteilung very LD (VLD), LD und ED nach der VALG. Im Stadium VLD kann eine Kuration mit Durchführung einer Operation mit adjuvanter Chemotherapie (Chx) (Carbo- oder Cisplatin/Etoposid) mit oder ohne RT erzielt werden. Alternativ kann analog zum Stadium LD eine kombinierte Radio-Chemotherapie (RCT) (Carbo- oder Cisplatin/Etoposid) erfolgen. Bei ED besteht mit Durchführung der Chx ein palliativer Anspruch, gegebenenfalls (ggf.) kommt es zu einer RT. Eine prophylaktische Schädelbestrahlung (PCI) wird bei Ansprechen oder stabiler lokaler Tumormanifestation nach der Primätherapie im kurativen Behandlungsschema empfohlen (18). Bei Patienten mit ED wird die Empfehlung zur PCI kritisch gesehen, nachdem im Rahmen einer

randomisierten Phase III-Studie kein Überlebensvorteil (PCI vs. Observation) zugunsten der PCI nachgewiesen werden konnte (25).

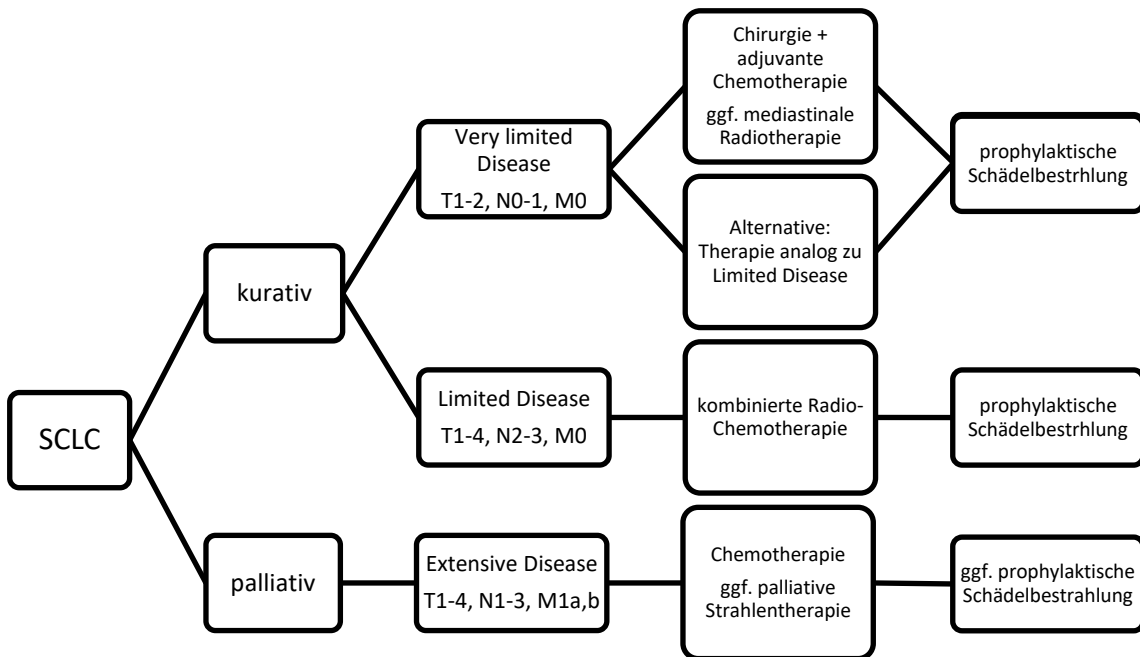


Abbildung 1: Algorithmus zur Primärtherapie des kleinzelligen Lungenkarzinoms

### Radiotherapiewirkung, Hyperfraktionierung und Akzelerierung

Mit Hilfe der RT wird eine zerstörende Schädigung der Erbsubstanz von Tumorzellen (insbesondere des Erbguts) induziert. Dies führt zum therapeutisch gewünschten Zellteilungsstopp oder Zelltod. Die Rolle der RT wurde in der Behandlung des SCLC durch eine Serie klinischer Studien und Metaanalysen in den letzten 20 Jahren etabliert (26-28). Tumorzellen haben eine schlechtere Reparaturfähigkeit für Erbgutschäden als Normalzellen. Bei der Hyperfraktionierung der Strahlendosis wird dieser Sachverhalt ausgenutzt. Die Gesamtherddosis (GHD) wird hierbei in kleine Einzeldosen (eD) aufgeteilt; während Normalgewebe so höhere Gesamtdosen toleriert, können im Tumorherd tumorizide Dosen erreicht werden. Schnellwachsende Tumore wie der SCLC selektioniert noch während der RT radioresistente Zellklone. Eine Verkürzung der Behandlungszeit durch mehrere Fraktionen täglich



(Akzelerierung) schwächt diesen Effekt auf Kosten höherer Nebenwirkungen (NW) (29).

### **Volumina Strahlentherapie**

Im Vorfeld der RT erfolgt anhand evaluierter prätherapeutischer Bildgebung die Planung der genauen radiotherapeutisch zu applizierenden Volumina. Hierbei unterscheidet man zwischen dem makroskopischen Tumolvolumen (Gross Tumor Volume, GTV), dem klinischen Zielvolumen (Clinical Target Volume, CTV) und dem Planungs-Zielvolumen (Planning Target Volume, PTV). Während das GTV über den diagnostisch sichtbaren Tumor definiert ist, wird beim CTV die subklinische mikroskopische Tumorausbreitung hinzugefügt. Beim PTV werden mittels zusätzlichem Sicherheitssaums um das klinische Zielvolumen räumliche Lageverschiebungen, welche z.B. wegen geänderter Lagerung des Patienten oder dessen Atmung bei der Radiotherapie bedingt sind, berücksichtigt (29).

#### **1.4.2 Therapiemanagement Limited Disease Small Cell Lung Carcinoma**

In 20-25 % der SCLC-Fälle liegt ein LD vor (24). Für diese Patienten stellt die in kurativer Absicht durchgeführte kombinierte RCT die Therapie der Wahl dar (18). Die 5-Jahres-Überlebensraten liegen dabei zwischen 15-25% (30).

Dabei werden vier bis sechs Zyklen einer systemischen Kombinationschemotherapie bestehend aus Etoposid in Kombination mit Cisplatin bzw. Carboplatin appliziert (31, 32). Eine zusätzliche konsekutive bzw. simultane RT verbessert das Überleben (ÜL) signifikant um 5% bzw. 10% (33, 34). Der Zeitpunkt des Bestrahlungsbeginns sollte frühe gewählt werden, da eine rasche RT günstigere Therapieergebnisse erzielt (35-37). Bezüglich Fraktionierung und Dosierung stehen zwei konkurrierende Strahlentherapieoptionen zur Verfügung: Die hyperfraktioniert-akzelerierte RT (hRT) mit 2x täglich (tgl.) 1,5 Gray (Gy) eD bis zu einer GHD von 45 Gy bzw. die normofraktionierte RT (nRT) mit 1,8 bis 2,0 Gy eD 1x tgl. bis zu einer GHD von 50-60 Gy. Aufgrund ähnlichem bis günstigerem 5-Jahresüberleben (5-JÜL)

unter besseren Behandlungsbedingungen stellt derzeit die frühe hRT die favorisierte Therapiestrategie des LD-SCLC dar (30, 38-40).

Zusätzlich sollte allen Patienten mit lokalisiertem SCLC, deren Tumor auf die initiale Therapie angesprochen hat und die sich in einem guten Allgemeinzustand befinden, eine PCI empfohlen werden (41). Diese reduziert die Rate der Hirnmetastasierung deutlich und steigert die 5-JÜR um weitere 3% (28, 42). Abbildung (Abb.) 2 fasst den Algorithmus zur Therapie des LD-SCLC zusammen.

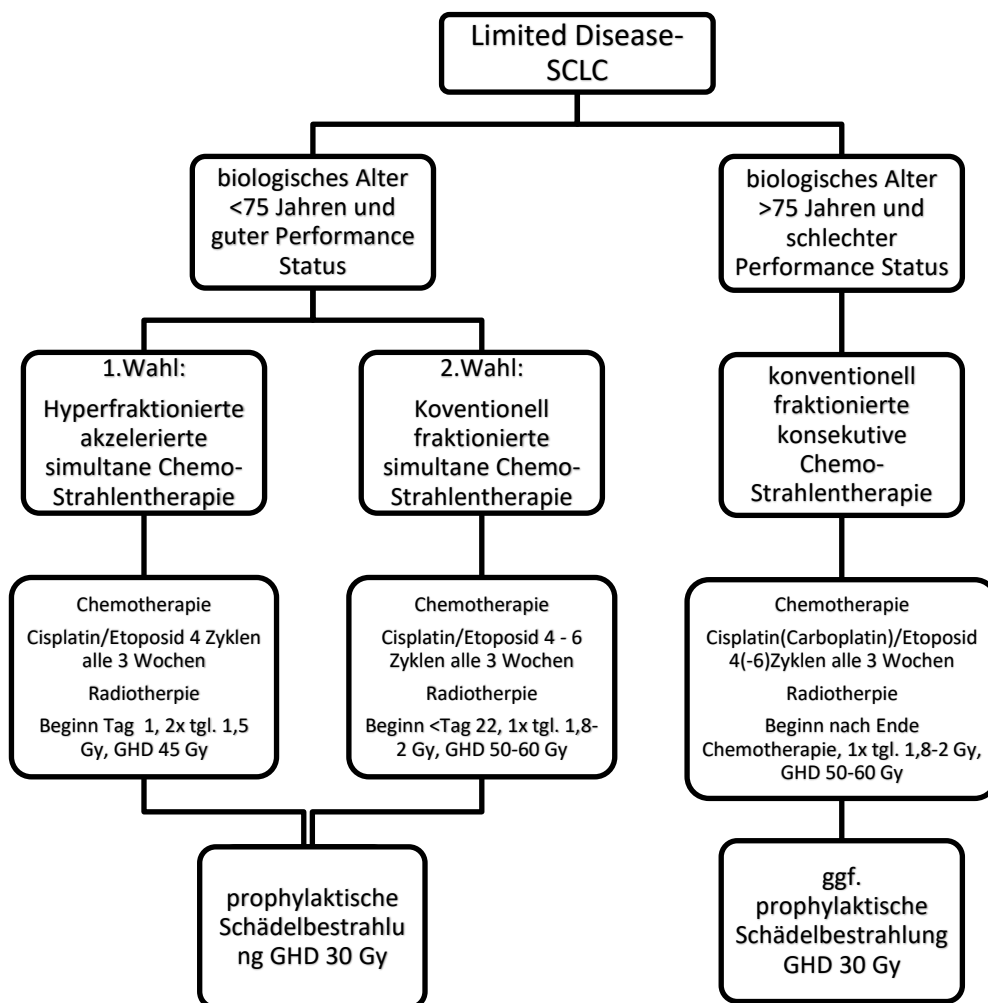


Abbildung 2: Algorithmus zur Therapie des kleinzelligen Lungenkarzinoms im Stadium limited disease

### **1.4.3 Nebenwirkungen der kombinierten Chemo-Strahlentherapie**

Die kombinierte RCT weist in Abhängigkeit der gewählten Therapiestrategie verschieden stark ausgeprägte akute und chronische Nebenwirkungen auf. Akute Nebenwirkungen von Etoposid und Cis- bzw. Carboplatin sind Myelosuppression sowie Nephro- und Ototoxizität. Klinisch sind therapieassoziierte Anämien, Leukozyto- und Thrombozytopenien, sowie Hörminderung bis zur Taubheit und eine Abnahme der Nierenfunktion bis zur Dialysepflichtigkeit zu beobachten. Mitunter leiden die Patienten unter Allgemeinsymptomen wie Übelkeit und Erbrechen, Gewichtsverlust und Fatigue (43-45).

Die Nebenwirkungen der RT hängen von der Bestrahlungsdosis, dem Bestrahlungsvolumen, sowie vom funktionellen Aufbau bzw. Dosis-Volumen-Histogramm des jeweils bestrahlten Organs ab. Bei der RT sind besonders die Haut, die Lunge, das Herz, der Ösophagus und das Myelon als Risikoorgane zu nennen. So werden an der Haut akut Strahlendermatitiden und chronisch Hauthyperpigmentierungen sowie Hautfibrosen beobachtet. An der Lunge kommt es in 5-20 % der Fälle zu einer radiogenen Pneumopathie, welche sich akut bzw. subakut als radiogene Pneumonitis und chronisch als Lungenfibrose präsentiert (46, 47). Bei 15-25% der bestrahlten Patienten tritt eine hochgradige akute Ösophagitis mit starken Schluckschmerzen und konsekutivem Gewichtsverlust auf. Besonders häufig wird dies bei der Durchführung einer hyperfraktioniert-akzelerierten RCT beobachtet. Selten entwickeln sich im Ösophagus chronische Bestrahlungsfolgen (30, 48-50).

Bei einer Kombination von Chx mit RT kommt es zu einer zusätzlichen Steigerung der beschriebenen Akuttoxizität zu Gunsten einer höheren Therapieeffektivität und besserem Therapie-Outcome (33, 51). Hierbei besitzt die hyperfraktioniert-akzelerierte RCT das höchste Toxizitätsprofil, gefolgt von der normofraktionierten simultanen und konsekutiven RCT (30, 34). Aktuell wird die Verträglichkeit als äquivalent betrachtet (40).

#### **1.4.4 Prognose und Prognosefaktoren**

Die Prognose des SCLC wird von verschiedenen Faktoren beeinflusst. Der wichtigste klinische Prognosefaktor beim SCLC ist die Tumorausbreitung und somit das Stadium nach der VALG-Einteilung. So beträgt das mediane ÜL bei Patienten im Stadium LD 18-24 Monate mit einer 5-JÜR von 20-25%, während bei Patienten mit ED das mittlere ÜL im Schnitt 9 bis 10 Monate mit einer 2-JÜR von unter 10% beträgt (52). Unbehandelt liegt das mittlere ÜL bei nur 2-4 Monaten (53, 54).

Andere prognostisch relevante Patientenmerkmale sind das Geschlecht und der Allgemeinzustand (ECOG bzw. KI) (55-59). Frauen weisen in allen Untergruppen eine bessere Prognose auf (60, 61). Außerdem ist zu beachten, dass das Alter bis zum 75. Lebensjahr (LJ) keinen unabhängigen negativen prognostischen Faktor darstellt, während das Vorliegen von Komorbiditäten als prognostisch relevant eingestuft wird (62). Erhöhte NSE-Konzentrationen (studienabhängig <20 µg/l, Normwert laborabhängig <19 µg/l) haben ebenfalls große prognostische Aussagekraft (63-65).

#### **1.5 Zielsetzung**

Um der rasanten Tumorverdopplungszeit des SCLC entgegenzutreten konkurrieren zwei Bestrahlungsstrategien um bessere Verträglichkeit und Effektivität gemessen an Therapietoxizität und rezidivfreiem ÜL und Gesamtüberleben.

Aktuell wird die hyperfraktionierte-akzelerierte RCT als effektivste Behandlungsform vor der konventionellen normofraktionierten RCT bei Patienten mit LD-SCLC eingestuft. Neben reduzierter intrathorakaler Rezidivrate (36% versus (vs.) 52%) lag in der Turrisi-Studie das 5-JÜL bei der hyperfraktionierten RCT deutlich über dem Ergebnis der normofraktionierten RCT (26 % vs. 16%) zu Lasten einer erhöhten Toxizitätsrate (Ösophagitis Grad 3/4 32% vs. 16%) (30). Kritisiert wird in der Turrisi-Studie die niedrige RT-Dosis im konventionellen Vergleichsarm (50 Gy, 2 Gy eD). Entsprechend konnten

Studien zeigen, dass eine konventionell fraktionierte RT mit Dosis von 60 bis maximal 70 Gy zu ähnlichen Ergebnissen führt (66-68). Besonders die CONVERT-Studie (Concurrent ONce-daily VERsus Twince-daily chemoradiotherapy in patients with limited-stage small cell lung cancer, CONVERT) zeigte im direkten Vergleich zwischen beiden Therapiearmen eine Äquivalenz hinsichtlich Verträglichkeit, Tumorkontrolle und Gesamtüberleben (40).

Die vorliegende retrospektive Analyse untersucht daher den Stellenwert der RCT im Stadium LD-SCLC anhand des Vergleiches einer hyperfraktionierten mit einer normofraktionierten RCT. Ziel unserer Studie war die Ermittlung der Therapieeffektivität gemessen an Gesamtüberleben, rezidivfreiem ÜL inklusive Rückfallmuster (lokal/systemisch, im/außerhalb RT-Feld), sowie die Bestimmung der Therapieverträglichkeit (Früh- und Spätnebenwirkungen) bei dem uns vorliegenden monozentrischem Patientenkollektiv im Stadium SCLC-LD. Ein besonderer Fokus der retrospektiven Analyse lag außerdem auf der Suche nach Einflussfaktoren für das Auftreten von Rezidiven sowie der Suche nach Prognosefaktoren für das Gesamtüberleben. Auf deren Basis sollen zukünftig differenziertere und standardisierte Therapieverfahren entwickelt werden.

## **2. Material und Methoden**

### **2.1 Retrospektives Patientenkollektiv**

Im Rahmen der retrospektiven Analyse wurden monozentrisch Patienten eingeschlossen, die zwischen 1999 und 2014 nach histopathologischer Sicherung eines LD-SCLC in der Radioonkologie des Universitätsklinikums Tübingen therapiert wurden.

### **2.2 Ein- und Ausschlusskriterien**

Folgende Parameter mussten bei der Datenerhebung erfüllt sein:

#### Diagnose LD-SCLC

Voraussetzung war der histopathologische Nachweis eines SCLC im Stadium LD nach entsprechender Ausbreitungsdiagnostik (Ganzkörper-CT mit kranialem CT/MRT ± Knochenszintigrafie oder PET-CT). Alle Patienten mit Nachweis eines ED-SCLC, NSCLC bzw. mit simultanem Zweit-Karzinom wurden ausgeschlossen.

#### Thorakale Radiotherapie

Es wurden nur Patienten berücksichtigt, die eine kurative RT in Kombination mit einer Chx erhalten hatten. Nach Durchführung eines Screenings hatten 70 Patienten die o.g. Kriterien für die Auswertung bis August 2016 erfüllt. 15 Patienten mussten ausgeschlossen werden (5/15 Stadium ED, 1/15 NSCLC, 1/15 ohne RT, 4/15 unvollständige RT, 2/15 unvollständige Chx, 2/15 Tod unter Therapie).

### **2.3 Datenerhebung und Auswertung der Krankenakten**

Grundlage der Datenerhebung waren hausinterne und auswärtige fächerübergreifende Krankenakten der in die Studie einbezogenen Patienten. Fehlende, für die Auswertung wichtige Daten, wurden zusätzlich in schriftlicher oder telefonischer Kooperation mit niedergelassenen Haus- und Fachärzten,

medizinisch-pflegerischen Einrichtungen bzw. auswärtigen Krankenhäusern ergänzt.

## **2.4 Beschreibung der erfassten Daten**

Anhand eines Erhebungsbogens gemäß Tabelle (Tab.) 1 wurden Stammdaten des Patientenkollektivs, Angaben zum diagnostischen und therapeutischen Vorgehen, sowie Informationen über akute und chronische NW und über den Krankheitsverlauf erfasst. Diese bildeten die Basis der Auswertungstabelle.

Um eine Vergleichbarkeit mit bereits publizierten Studien bzgl. Prognose bzgl. Rezidivfreiheit zu gewährleisten, wurde ein NSE-Grenzwert von 45µg/l ausgewählt.

„Bestes Ansprechen“ auf die Primärtherapie wurde wie folgt definiert:

Komplettes Ansprechen (Complete Remission/Response, CR) mit radiologisch/klinisch vollständigem Verschwinden der primären Tumormanifestation, Teilremission (Partial Remission/Response, PR) mit Tumorrückgang  $\geq 50\%$  in allen Lokalisationen, keine Änderung (No Change, NC) des Tumors oder Progression (Progressive Disease, PD) mit neu auftretenden Lokalisationen unter Therapie bzw. ein Progress um  $\geq 25\%$  im größten Durchmesser unter Therapie bzw. innerhalb von 3 Monaten nach Therapie.

Bei einem Wiederauftreten des Tumors wurde zwischen Relapse/Rückfall (Tumorrückfall nach CR) und Progress (Tumorfortschritt nach PR, NC bzw. PD) differenziert. Als Rezidiv wurde unabhängig vom initialen Therapieansprechen und Lokalisation das Wiederauftreten des Tumors definiert (Rezidiv = Relapse und/oder Progress).

*Tabelle 1: Standardisierter Erhebungsbogen*

Patientenstammdaten	Name, Geburtsdatum mit Alter, Geschlecht, Raucheranamnese, KI
Diagnostik/ Tumorbeschreibung	Diagnosezeitpunkt, TNM-Status mit LK-Status, NSE-Wert vor Therapiebeginn
Therapie	Chx mit Beginn, Cisplatin ja/nein, Zyklusanzahl vor RT und insgesamt, applizierte Dosis in % der geplanten Dosis; RT: Beginn/Ende/Dauer, Gesamtdosis; Bestes Ansprechen auf Primärtherapie: CR, PR, NC, PD PCI: ja/nein, Beginn/Ende/Dauer, Gesamtdosis
Nebenwirkungen	Akuttoxizität im Therapieverlauf (s. Anhang); Chronische Toxizität in der Nachsorge (s. Anhang)
Nachsorge	Last Follow-Up mit Datum (aktuellste Patienteninformation, Gesamtüberleben oder Todesfall mit Todesursache); Progressionsfreies Überleben (ja/nein); Rezidiv (Relapse/Progress): Diagnostik, Datum, Beschreibung (Lokalisation, innerhalb oder außerhalb des RT-Feldes bzgl. P/C/GTV), Therapie (Beginn, Chemotherapie-Schema);
Zeiträume in Tagen	Diagnosezeitpunkt bis Therapiebeginn; Therapiebeginn bis Therapieende; Therapiebeginn bis Relapse und last Follow-Up; Diagnosezeitpunkt bis Tod oder Ende der Datenerfassung



## **2.5 Erfassung der Toxizität**

Nebenwirkungen, welche während oder im späteren Verlauf einer kombinierten Radiochemotherapie bzw. einer der Radiotherapie vorgeschalteten Chemotherapie auftraten und in den Krankenakten unserer Patienten dokumentiert worden waren, wurden für die retrospektive Analyse anhand des aktuell gültigen CTC-Score (common terminology criteria of adverse events v4.0 des National Cancer Institute von 2010, CTCAE 4) einheitlich und vergleichbar in Schweregrad 1 bis 5 eingeteilt (69). Grad 1 beschreibt beispielsweise „keine bis milde Nebenwirkung bzw. asymptomatisch“ und Grad 5 eine „schwerwiegende Nebenwirkung bzw. Tod infolge der Therapie“.

### **Akute Nebenwirkungen im Therapieverlauf**

Als Akuttoxizität sind Nebenwirkungen zu definieren, die  $\leq 90$  Tage nach Ende der Therapie auftreten. Diese konnten mithilfe der Patientenakten und Laborwerten aus dem hauseigenen Kommunikations- und Dokumentationssystem Lauris sowie durch Unterstützung auswärtiger Kliniken erfasst werden. Hämatologische, gastrointestinale, thorakal-respiratorische, otologische und andere Akutfolgen wurden entsprechend CTCAE 4 erfasst und absteigend von Grad 1 bis 5 graduiert (s. Anhang) (69).

### **Chronische Nebenwirkungen in der Nachsorge**

Als chronische Toxizität sind Nebenwirkungen zu definieren, die  $> 90$  Tage nach Ende der Therapie dokumentiert wurden. Diese wurden analog zur Erfassung akuter Nebenwirkungen ermittelt, nach CTCAE4 erfasst und nach Grad 1-5 eingestuft (s. Anhang) (69). Untersucht wurden dermatologische, gastroenterologische und thorakal-respiratorische Spätfolgen.

## **2.6 Datenverwaltung und statistische Auswertung**

Die für die statistische Aufarbeitung essentiellen Patientendaten wurden in einer EXCEL-Tabelle anonymisiert dokumentiert. Unter Zuhilfenahme der MEDAS IT Software erfolgte die Codierung und statistische Auswertung der Daten (C.

Grund, EDV Systems, Margetshöchheim, Deutschland). Primäre Endpunkte der Analyse waren das krankheitsfreie ÜL und Gesamtüberleben nach RCT. Als krankheitsfreies ÜL wird die Zeitspanne von Therapieende bis zum Zeitpunkt der Feststellung eines Progresses (Bestes Ansprechen: PR, NC, PD) oder Rückfall (Bestes Ansprechen: CR) bezeichnet. Als Gesamtüberleben wurde die Zeitspanne von Therapieabschluss bis zum letzten Follow-Up bzw. Todeszeitpunkt definiert. Mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode mit log-normal Approximation wurde das krankheitsfreie Überleben und das Gesamtüberleben bestimmt. Unter Anwendung des log-rank-Tests bzw. Tests nach Tarone wurden potentielle Einflussfaktoren auf das Gesamt- oder rezidivfreie ÜL durch univariate bzw. multiple Regressionen am Cox-Model überprüft. Als potentielle Prognosefaktoren wurden Alter, Geschlecht, Raucherstatus, ECOG-Status, NSE-Konzentration bei Diagnose, das T-/bzw. N-Stadium, Zeitspanne zwischen Diagnosezeitpunkt und Einleitung der RCT sowie Therapiedauer, simultane RCT (hRT, cisplatinbasierte Chx und deren Kombination) untersucht. Ein möglicher Rückfall bzw. Progress wurde durch ein CT diagnostiziert und mit den initialen Bestrahlungsunterlagen (Bestrahlungspläne 3D-konformal über Oncentra- oder Helax-System) hinsichtlich Lokalisation und ehemaliges Bestrahlungsfeld verglichen. Lag das Rezidiv im RT-Feld wurde dies als „in-field-Rezidiv“ bezeichnet und weiter bezüglich der Lokalisation (GTV/CTV/PTV) untersucht. Lag das Rezidiv am RT-Feldrand wurde dies als marginal gewertet. Als ex-field-Rezidive wurden Rezidive außerhalb des PTV bezeichnet. Weiterhin wurden therapiebedingte Früh- und Spättoxizitäten als Folge der Therapie erhoben.

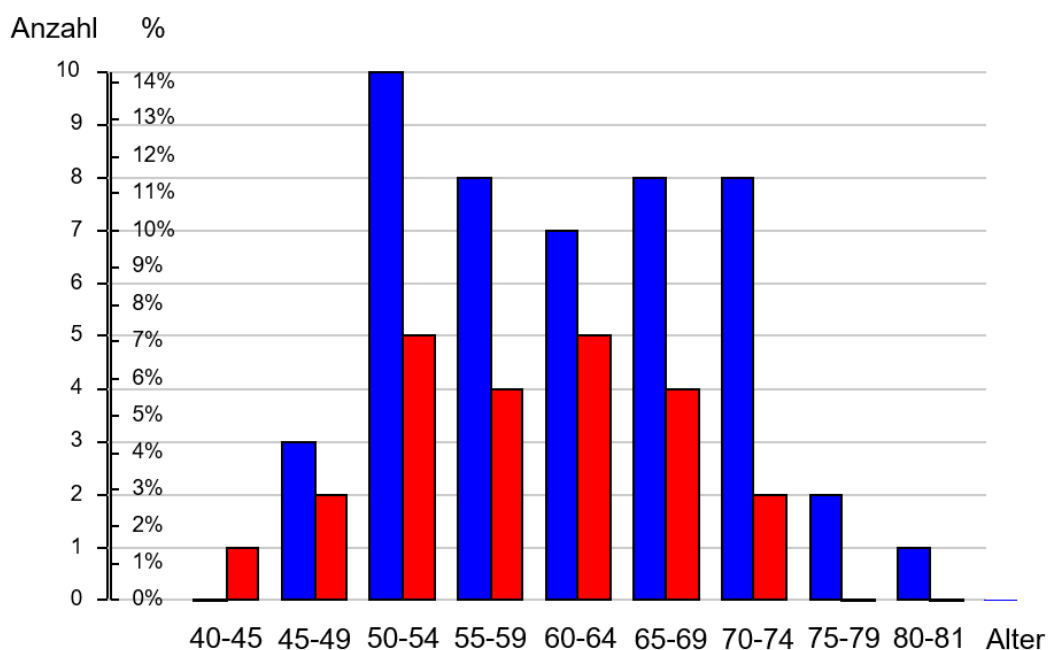
### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Patientenspezifische Parameter

##### Geschlechtsverteilung und Alter

Unsere Studie basiert auf den Daten von insgesamt 70 Patienten im Alter von 40 bis 81 Jahren (vollendete LJ bei D). Das mittlere Alter betrug  $61.1 \pm 8.7$  Jahre, der Altersmedian lag bei 61.1 Jahren (68%-Konfidenzintervall (CI) 52.2-70.4 Jahre). 47 Patienten (67%) waren männlich und 23 (33%) weiblich.

Frauen erkrankten typischerweise zwischen dem 50. und 69. LJ, und Männer zwischen dem 50. und 74. LJ (s. Abb. 3).



Alter der Patienten. Jede Säule stellt Anzahl und Prozentsatz der Patienten in der genannten Altersgruppe (vollendete LJ) dar und ist nach Geschlecht unterteilt, ■ = männlich, ■ = weiblich. n = 70.

Abbildung 3: Altersverteilung bei Erstdiagnose Männer und Frauen

Der Altersunterschied von circa (ca.) 3 Jahren zwischen Männern und Frauen bei Ed war nicht signifikant ( $p = 0.20$ ).

## Raucheranamnese und ECOG/KI

66/70 (94%) der Patienten waren Raucher. Bei den meisten Patienten (n = 62) lag ein KI von 80-100 bzw. ECOG von 0-1 vor (siehe Tab. 2 und 3).

*Tabelle 2: KI und ECOG der Patienten*

KI	ECOG	n	%	Summe
50	2	1	1.4	1
60	2	2	2.9	3
70	1	5	7.1	8
80	1	21	30.0	29
90	0	34	48.6	63
100	0	7	10.0	70

*Tabelle 3: ECOG und Patienten*

ECOG	n	%	Summe
2	3	4.29	3
1	26	37.14	29
0	41	58.57	70

### 3.2 Diagnostische Parameter

Bei 6 Patienten lag ein kleiner Primärtumor ( $\leq 3\text{cm}$ ) vor. Bei 6 Patienten bestand keine, bei 8 Patienten eine hiläre, bei 31 Patienten eine lymphogene Metastasierung des ipsilateralen Mediastinums und bei 25 Patienten eine lymphogene Metastasierung im kontralateralen Mediastinum/ der Supraklavikularregion (N3-Stadium). Bei keinem der in die Auswertung eingeschlossenen Patienten lag eine Fernmetastasierung vor. Der NSE-Wert wurde bei 36 Patienten bestimmt und lag zwischen 9 und  $124\mu\text{g/l}$ . Der Mittelwert (MW) betrug  $42.3 \pm 31.1\mu\text{g/l}$ . Der NSE-Wert bei Männern ( $n = 21$ ) lag mit  $36.2 \pm 32.5\mu\text{g/l}$  signifikant niedriger als bei Patientinnen (NSE:  $50.9 \pm 28.0\mu\text{g/l}$  ( $p = 0.028^*$ )) (vergleiche (vgl.) Tab. 4).

*Tabelle 4: TNM und NSE*

		n	%
T	T1	6	8.6
	T2, T2A, T2B	21	30.0
	T3, T3B	14	20.0
	T4	29	41.4
N	N0	6	8.6
	N1	8	11.4
	N2	31	44.3
	N3	25	35.7
M	M0	70	100.0
NSE	6-45 $\mu\text{g/L}$	24	66.7
	( $n = 36$ ) 45.1-125 $\mu\text{g/L}$	12	33.3
	<i>fehlende Angabe</i>	34	–

### 3.3 Therapeutische Parameter

*Tabelle: 5 Übersicht Therapiemodalitäten*

		n	%
Zahl Chx-Zyklen vor RT	0	2	2.9
	1	4	5.7
	2	7	10.0
	3	6	8.6
	4	20	28.6
	5	5	7.1
	6	24	34.3
	7	2	2.9
Zahl Chx-Zyklen nach RT	0	50	71.4
	1	5	7.1
	2	4	5.7
	3	5	7.1
	4	5	7.1
	5	1	1.4
Zahl Chx-Zyklen insgesamt	3	5	7.1
	4	23	32.9
	5	9	12.9
	6	31	44.3
	7	2	2.9
Cisplatinbasierte Chx	ja	20	28.6
	teilweise	1	1.4
	nein	49	70.0
Dosis RT [Gy]	44	2	2.9
	45	17	24.3
	50	33	47.1
	56	1	1.4
	58	1	1.4
	60	15	21.4
	64	1	1.4
hRT	ja	18	25.7
	nein	52	74.3
verordnete Dosis 100% RT	nein	17	24.3
	ja	53	75.7
PCI	ja	62	88.6
	nein	8	11.4
Dosis cRT [Gy]	30	61	98.4
	31	1	1.6

Die oben gezeigte Tabelle gibt eine Übersicht der durchgeführten Therapiemodalitäten (Chemotherapie, Radiotherapie der Primärtumorregion und des Cerebrums).

Eine hyperfraktionierte Radiotherapie wurde bei 18 Patienten durchgeführt (2 x 1,5 Gy/d bis 45 Gy). Eine Gesamtdosis von  $\geq 50$  Gy wurde normofraktioniert (ggfs. incl. Boost) verabreicht. Bei 62/70 Patienten (89%) wurde eine prophylaktische Ganzhirn-RT durchgeführt (RT-Dosis: 30 Gy).

In Tab. 6 wird die Therapie (Th) hinsichtlich der Zeitspanne dargestellt.

*Tabelle 6: Therapiemodalitäten und Dauer*

	MW	ST	Median	68%-CI		Min.	Max.
D bis Th-Start [d]	14.4	9.1	14.0	6.0	24.0	0	45
Chx-Zyklen vor RT	4.3	1.8	4.0	2.0	6.0	0	7
Chx-Zyklen nach RT	0.8	1.4	0.0	0.0	2.1	0	5
Anzahl Chx-Zyklen	5.0	1.1	5.0	4.0	6.0	3	7
Dosis RT [Gy]	51.2	5.7	50.0	45.0	60.0	44	64
Dauer RT [d]	34.1	8.4	35.0	21.0	42.1	18	51
% verordnete RT	96.3	8.0	100.0	93.6	100.0	67	100
Th-Dauer [d]	159.	54.3	164.0	93.8	225.2	64	264

### **Therapie und Patientenparameter**

Patienten mit hyperfraktionierter Radiatio waren durchschnittlich jünger (Altersmedian:  $58.1 \pm 8.0$  Jahre) und hatten einen niedrigeren KI ( $82.2 \pm 8.8\%$ ) als normofraktioniert behandelte Patienten ((Altersmedian:  $62.1 \pm 8.7$  Jahre, ( $p=0.10$ ; KI  $86.2 \pm 9.9\%$ ;  $p = 0.041^*$ )). Patienten mit vollständig applizierter Dosis waren jünger (Altersmedian:  $60.0 \pm 8.1$  Jahre) als Patienten, die  $\leq 100\%$  der verordneten Dosis erhielten (Altersmedian:  $64.5 \pm 9.6$  Jahre), ( $p=0.075$ ). Patienten, die eine cisplatinbasierte Chemotherapie erhielten ( $n=20$ ), waren signifikant jünger ( $56.6 \pm 6.5$  Jahre) als Patienten ( $n=50$ ), die eine Chemotherapie ohne Cisplatin erhielten ( $62.7 \pm 8.9$  Jahre;  $p=0.0057^{**}$ ).

### 3.4 Nebenwirkungen

*Tabelle 7: a) Übersicht Akutnebenwirkungen*

	mg/dl bzw. Grad	n	%	Summe	%-Summe
Kreatinin	≤1.2	62	88.6	62	88.6
	>1.2	8	11.4	70	100.0
Hämatolog. Toxizität	0	10	14.3	10	14.3
	1	15	21.4	25	35.7
	2	20	28.6	45	64.3
	3	12	17.1	57	81.4
	4	13	18.6	70	100.0
Leukopenie	0/1	29	41.4	29	41.4
	2	16	22.9	45	64.3
	3/4	25	35.7	70	100.0
Anämie	0/1	45	64.3	45	64.3
	2	20	28.6	65	92.9
	3	5	7.1	70	100.0
Thrombozytopenie	0/1	63	90.0	63	90.0
	2	4	5.7	67	95.7
	4	3	4.3	70	100.0

Die akuten NW einer kombinierten RCT des SCLC sind in nachfolgender Tab. aufgeführt. Bei der Mehrheit der Patienten traten innerhalb der ersten 90 Tage nach Therapiebeginn keine, milde oder moderate NW (Grad 0/1-2) auf. Eine Grad 3-4 Toxizität wurde selten beobachtet und wurde am häufigsten als hämatologische NW (Thrombopenie < Anämie < Leukopenie) bei 36% der Patienten und bei 7% der Patienten als Ösophagitis nachgewiesen. Letale Akutkomplikationen (Grad 5) traten nicht auf (s. Tab. 7 und 8).



Tabelle 8: b) Übersicht Akutnebenwirkungen

	mg/dl bzw. Grad	n	%	Summe	%-Summe
Ösophagitis	0/1	50	71.4	50	71.4
	2	15	21.4	65	92.9
	3	5	7.1	70	100.0
Hörverschlechterung	0/1	67	97.1	67	97.1
	2	2	2.9	69	100.0
	<i>Fehlend</i>	1	–	–	–
Infektion	0/1	56	80.00	56	80.0
	2	10	14.3	66	94.3
	3	4	5.7	70	100.0
Fieber	0/1	63	90.0	63	90.0
	2	7	10.0	70	100.0
Erbrechen	0/1	63	91.3	63	91.3
	2	6	8.7	69	100.0
	<i>Fehlend</i>	1	–	–	–
Gewichtsverlust	0/1	35	76.1	35	76.1
	2	10	21.7	45	97.8
	3	1	2.2	46	100.0
	<i>Fehlend</i>	24	–	–	–
Pneumonitis	0/1	62	88.6	62	88.6
	2	6	8.6	68	97.1
	3	2	2.9	70	100.0
Hautrötung	0/1	64	91.4	64	91.4
	2	6	8.6	70	100.0

Chronische NW der kombinierten RCT waren insgesamt selten und zumeist leichtgradig ausgeprägt. Am häufigsten wurde eine milde Hyperpigmentierung (25%) und Lungenfibrose (21%) nachgewiesen. Eine Ösophagusstenose, Hautfibrose oder langfristige Hörverschlechterung traten nur vereinzelt auf.

*Tabelle 9: Übersicht chronische Nebenwirkungen*

	Grad	n	%	Summe	%-Summe
Ösophagusstenose	0	63	94.0	63	94.0
	1	4	6.0	67	100.0
	<i>Fehlend</i>	3	–	–	–
Hautfibrose	0	66	98.5	66	98.5
	1	1	1.5	67	100.0
	<i>Fehlend</i>	3	–	–	–
Hyperpigmentierung	0	50	74.6	50	74.6
	1	17	25.4	67	100.0
	<i>Fehlend</i>	3	–	–	–
Lungenfibrose	0	50	75.8	50	75.8
	1	14	21.2	64	97.0
	2	2	3.0	66	100.0
	<i>Fehlend</i>	4	–	–	–
Hörverschlechterung	0	64	94.1	64	94.1
	1	3	4.4	67	98.5
	2	1	1.5	68	100.0
	<i>Fehlend</i>	2	–	–	–

### **Patientenparameter und Therapieverträglichkeit**

Es wurden keine Zusammenhänge zwischen den Therapieebenenwirkungen und den Parametern Alter, Geschlecht und Raucheranamnese nachgewiesen. Es konnte jedoch ein klarer Einfluss des KI/ECOG auf die Verträglichkeit der kombinierten RCT gezeigt werden: Akute NW wie Anämie oder Leukopenie, Gewichtsverlust, Hautrötung und Ösophagitis waren mit einem niedrigen KI/ECOG zu Therapiebeginn assoziiert (vgl. Tab. 10). Im Gegensatz dazu konnte kein Zusammenhang zwischen Patientenparametern und Inzidenz von Spätfolgen nachgewiesen werden.

*Tabelle 10: Korrelation ECOG und Akuttoxizität*

ECOG und	n	p
Hämatologische Toxizität	70	0.00003***
Leukopenie	70	0.00001***
Anämie	70	0.016*
Ösophagitis	70	0.099
Gewichtsverlust	46	0.050
Hautrötung	70	0.026*

## Therapiemodalitäten mit Nebenwirkungen

Die Anwendung einer hRT ist mit einem hochsignifikant erhöhten Auftreten einer hämatologischen Akuttoxizität (Leukopenie, Anämie), Ösophagitis, Hautrötung sowie Gewichtsverlust und Fieber assoziiert. Ein Zusammenhang mit einem erhöhten NW-Profil bzgl. chronischer Spätfolgen konnte hingegen nicht gezeigt werden (s. Tab. 11).

*Tabelle 11: Korrelation hyperfraktionierte Radiotherapie und Nebenwirkungen*

	hRT	n	MW	ST	p
Hämatolog. Toxizität	ja	18	1.6	1.21	<0.000005***
	nein	52	3.2	0.8	
Leukopenie	ja	18	1.5	1.3	<0.000005***
	nein	52	3.2	0.8	
Anämie	ja	18	0.9	0.9	0.0022**
	nein	52	1.7	0.9	
Ösophagitis	ja	18	1.0	0.6	0.00003***
	nein	52	1.9	0.9	
Fieber	ja	18	0.4	0.6	0.011*
	nein	52	0.8	0.7	
Gewichtsverlust	ja	12	0.6	0.8	0.039*
	nein	34	1.3	1.0	
Hautrötung	ja	18	1.0	0.5	0.00002***
	nein	52	0.3	0.5	

Die Anwendung einer cisplatinbasierten Chx war mit einem erhöhten akuten/chronischen Nebenwirkungsprofil mit Auftreten von Leukopenie, Thrombozytopenie, Allgemeinsymptomen wie Fieber, Erbrechen und Gewichtsverlust sowie Lungenfibrose und eine Hörverschlechterung im Verlauf assoziiert (s. Tab. 12).

*Tabelle 12: Korrelation Cisplatin und Toxizität*

	Cisplatin	n	MW	ST	p
Hämatologische Toxizität	ja	20	2.5	1.5	0.076
	nein	49	1.8	1.2	
Leukopenie	ja	20	2.4	1.5	0.070
	nein	49	1.7	1.3	
Thrombozytopenie	ja	20	0.8	1.3	0.037*
	nein	49	0.2	0.5	
Fieber	ja	20	0.8	0.7	0.0056**
	nein	49	0.3	0.6	
Erbrechen	ja	20	0.6	0.8	0.047*
	nein	48	0.2	0.5	
Gewichtsverlust	ja	11	1.4	0.9	0.013*
	nein	35	0.6	0.8	
Hautrötung	ja	20	0.5	0.5	0.00056***
	nein	49	1.0	0.5	
Lungenfibrose	ja	19	0.5	0.6	0.038*
	nein	46	0.2	0.5	
Hörverschlechterung im Verlauf	ja	20	0.2	0.5	0.043*
	nein	47	0.0	0.2	

Eine hyperfraktionierte cisplatinbasierte RCT (n= 11) war deutlich mit hämatologischen Akutnebenwirkungen, insbesondere mit einer Leukopenie ( $p=0.000050^{***}$ ) assoziiert (s. Tab. 13).

*Tabelle 13: Korrelation hyperfraktionierte Radiochemotherapie mit oder ohne Cisplatin und hämatologische Toxizität*

Nebenwirkung	Cisplatin und hyperfraktionierte RT		Gesamt n= 69	p
	Keines oder nur eines n= 58	Beides n= 11		
<b>Hämatologische Toxizitäten</b>				
Nein/schwach	44 75.9%	1 9.1%	45 65.2%	0.000050***
Ja	14 24.1%	10 90.9%	24 34.8%	
<b>Leukopenie</b>				
Nein/schwach	44 75.9%	1 9.1%	45 65.2%	0.000050***
Ja	14 24.1%	10 90.9%	24 34.8%	
<b>Anämie</b>				
Nein/schwach	39 67.2%	6 54.6%	45 65.2%	0.50
Ja	19 32.8%	5 45.5%	24 34.8%	
<b>Thrombopenie</b>				
Nein/schwach	48 82.8%	7 63.6%	55 79.7%	0.22
Ja	10 17.2%	4 36.4%	14 20.3%	

Eine Hörverschlechterung wurde bei 4/11 Patienten als Spätnebenwirkung nach hyperfraktionierter cisplatinbasierter RCT berichtet ( $p = 0.069$ ) (s. Tab. 14).

*Tabelle 14: Korrelation hyperfraktionierte Radiotherapie mit oder ohne Cisplatin und Hörverschlechterung*

Nebenwirkung	Cisplatin und hyperfraktionierte RT		Gesamt n= 68	p
	Keines oder nur eines n= 57	Beides n= 11		
Hörverschlechterung				
Nein/schwach	50 87.7%	7 63.6%	57 83.8%	0.069
Ja	7 12.3%	4 36.4%	11 16.2%	

Gastrointestinale Nebenwirkungen, im Speziellen Erbrechen oder eine Ösophagitis waren nicht signifikant mit einer hyperfraktionierten cisplatinbasierten RCT assoziiert (s. Tab. 15).

*Tabelle 15: Korrelation hyperfraktionierte Radiochemotherapie mit oder ohne Cisplatin und gastrointestinale Toxizität*

Nebenwirkung	Cisplatin und hyperfraktionierte RT		Gesamt n = 69	p
	Keines oder nur eines n= 58	Beides n= 11		
Erbrechen				
Nein/schwach	44 77.2%	7 63.6%	51 75.0%	0.45
Ja	13 22.8% 1 fehlend	4 36.4%	17 25.0% 1 fehlend	
Ösophagitis				
Nein/schwach	10 17.2%	1 9.1%	11 15.9%	0.68
Ja	48 82.8%	10 90.9%	58 84.1%	

Die Analyse zu allgemeinen Nebenwirkungen ergab, dass Fieber signifikant häufiger bei Patienten, die eine hyperfraktionierte cisplatinbasierte RCT erhielten, auftrat (p= 0.040\*) (s. Tab. 16).

*Tabelle 16: Korrelation hyperfraktionierte Radiochemotherapie mit oder ohne Cisplatin und sonstige Nebenwirkungen*

Nebenwirkung	Cisplatin und hyperfraktionierte RT		Gesamt n = 69	p
	Keines oder nur eines n= 58	Beides n= 11		
Fieber				
Nein/schwach	41 70.7%	4 36.4%	45 65.2%	0.040*
Ja	17 29.3%	7 63.6%	24 34.8%	
Infektion				
Nein/schwach	43 74.1%	8 72.7%	51 73.9%	1.0
Ja	15 25.9%	3 27.3%	18 26.1%	
Gewichtsverlust				
Nein/schwach	21 52.5%	1 16.7%	22 47.8%	0.19
Ja	19 47.5% 18 fehlend	5 83.3% 5 fehlend	24 52.2% 23 fehlend	



### 3.5 Response und Rezidive

Nach Durchführung der kombinierten RCT wurde in unserem Patientenkollektiv bei 66/70 ein Therapieansprechen (17/70 Patienten (24%): komplette Remission (CR), 49/70 Patienten (70%): Partielle Remission (PR)) erreicht. Bei 4/70 Patienten (6%) ergab sich eine Befundkonstanz (n= 2) bzw. Progression (n= 2) unter Therapie (s. Tab. 17).

*Tabelle 17: Bestes Therapieansprechen*

Best Response	Anzahl= 70	%
CR	17	24.3
PR	49	70.0
NC	2	2.9
PD	2	2.9

Bei 21/70 Patienten (30%) wurde kein Rezidiv (Rückfall/Progress) nachgewiesen. Bei 49/70 Patienten (70%) trat ein Rezidiv (n= 10 Rückfall; n= 39 Progress) auf. Dieser lag in der Mehrzahl der Fälle (63%) außerhalb des Bestrahlungsfeldes. Bei 13/70 (26.5%) der Patienten lag ein kombiniertes Rezidiv (in-field/ ex-field) und bei 5/70 Patienten (n= 1: Relapse, n= 4: Progress) ein isoliertes Lokalrezidiv vor (s. Tab. 18).

*Tabelle 18: Rezidiv und Lokalisation*

		Anzahl= 70	%
Rezidiv	nein	21	30.0
	Relapse	10	14.3
	Progress	39	55.7
Lokalisation	in-field	5	10.2
	in-field + ex-field	13	26.5
	ex-field	31	63.3
	entfällt da kein Ereignis	21	–
Relapse	in-field	1	2.0
	in-field + ex-field	3	6.1
	ex-field	6	12.3
Progress	in-field	4	8.2
	in-field + ex-field	10	20.4
	ex-field	25	51.0
Kein Ereignis	-	21	

Ein Lokalrezidiv (in-field: n= 5; in-field + ex-field: n= 13) wurde bei 18/49 Patienten mit Krankheitsrezidiv nachgewiesen. Mehrheitlich lag das Lokalrezidiv im GTV (n= 14). Bei den Patienten mit exklusivem in-field-Relapse wurde das Lokalrezidiv in 4/5 Fällen ausschließlich im GTV dokumentiert (vgl. Tab. 19).

*Tabelle 19: Lokalrezidiv und Bestrahlungsfeld*

In-field	N = 5	27.8 %
GTV	3	16.7
CTV	1	5.6
GTV+CTV	1	5.6
In-field + ex-field	N=13	72.2 %
GTV	7	38.9
CTV	2	11.1
GTV+CTV	3	16.7
PTV	1	5.6
Summe	18	100%

Tabelle 20 beschreibt prozentual Rezidive bzgl. des Ansprechens auf Therapie. Bei 7/17 (42%) Patienten mit CR (17/70) bestand nach RCT ein rezidivfreier Verlauf. Bei 49/70 Patienten kam es zu einer Teilremission nach RCT, wobei bei 37/49 (75%) der Patienten im Verlauf ein Progress nachgewiesen wurde.

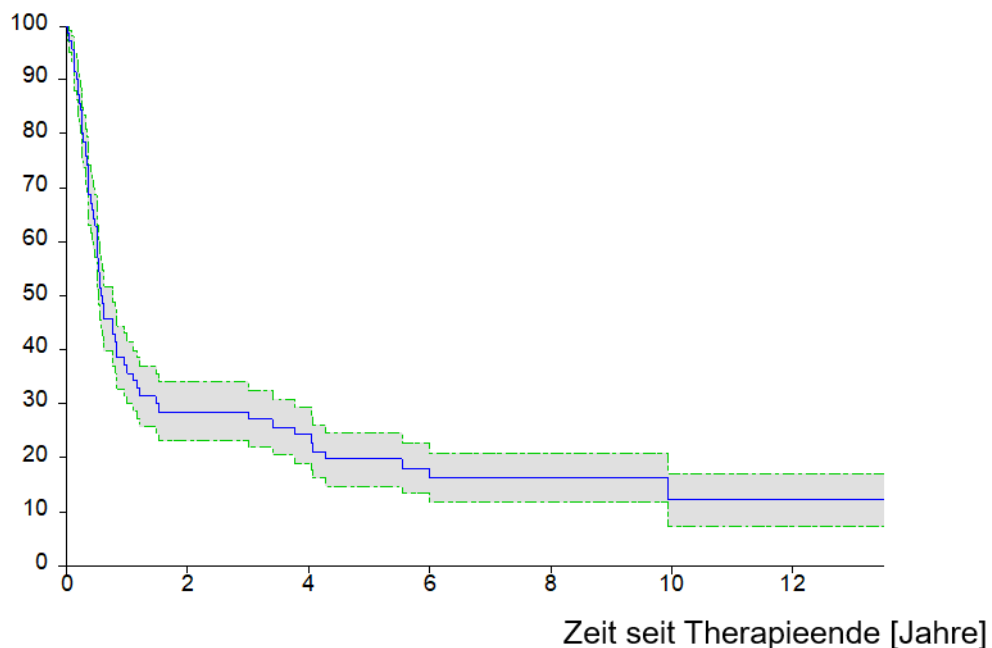
*Tabelle 20: Rezidiv nach besten Ansprechen auf Therapie*

	CR (n= 17)		PR (n= 49)		NC (n= 2)		PD (n= 2)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Rezidiv								
nein	7	41.2%	12	24.5%	0	0.0%		0.0%
Relapse	10	58.8%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
Progress	0	0.0%	37	75.5%	2	100.0%	2	100.0%
<i>p &lt;0.00000005 ***, n = 70</i>								

### 3.6 Krankheitsfreies Überleben und Einflussfaktoren

Die Nachbeobachtungszeit bis zum Auftreten eines Rezidivs lag zwischen 7 und 4925 Tagen, im Mittel bei  $871 \pm 1268$  Tagen und der Median bei 208 Tagen mit einem 68%-CI von 91 bis 2033 Tagen.

Rezidivfreiheit [%]



Prozentsatz der zum jeweiligen Zeitpunkt, der auf der x-Achse abzulesen ist, noch ohne Relapse oder Progress lebenden Patienten. Die mittlere gepunktete Linie ist die Rezidivfreiheitsrate, die beiden äußeren Linien begrenzen den 95%-Vertrauensbereich der Rate nach oben und unten.  $n = 70$ .

Abbildung 4: Rezidivfreiheitsrate

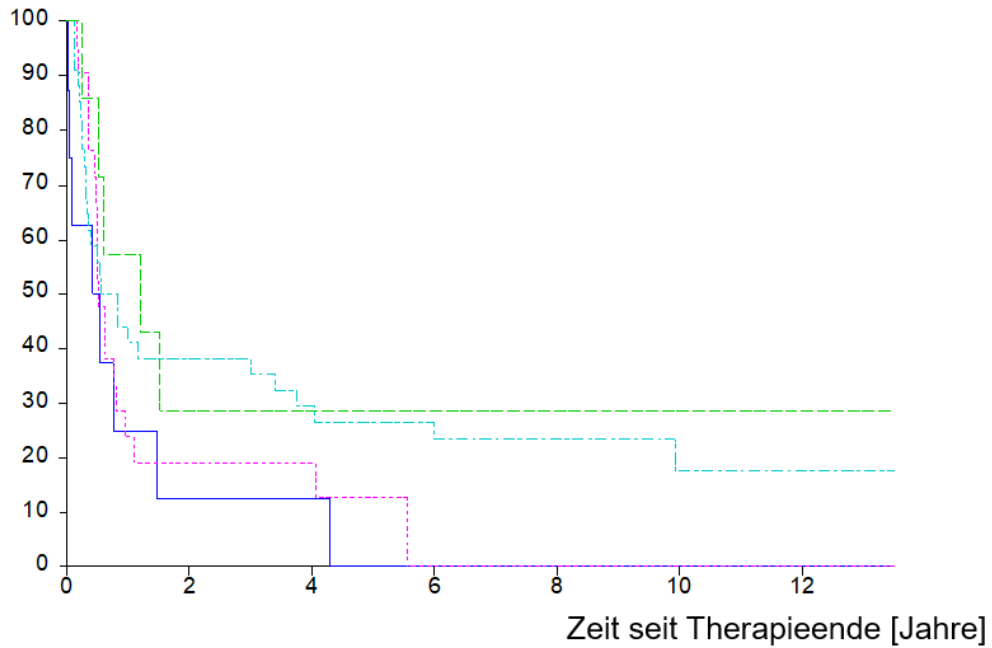
Die Zeitspanne bis zum Auftreten eines Rezidivs (Relapse oder Progress) betrug bei den Patienten zwischen 7 und 3622 Tagen. Der Mittelwert lag bei  $392 \pm 643$  Tagen und der Median bei 176 Tagen mit einem 68%-CI von 88 bis 434 Tagen.

Das Krankheitsfreie Überleben (EFS) nach 1-, 2-, 5-Jahren lag in unserer Kohorte bei 35,7% (68%-CI: 30-41,4%), 28,6% (68%-CI: 23,2-34%) bzw. 19,6% (68%-CI: 14,8-24,4%) (s. Anhang).

## Patientenparameter

Im Rahmen der univariaten Analyse wurde der Parameter KI (4 Gruppen) vor Therapiebeginn als potentieller Einflussfaktor untersucht (s. Abb. 6,  $p= 0.043^*$ ) (s. Abb. 5, s. Tab. Anhang).

Rezidivfreiheit [%]

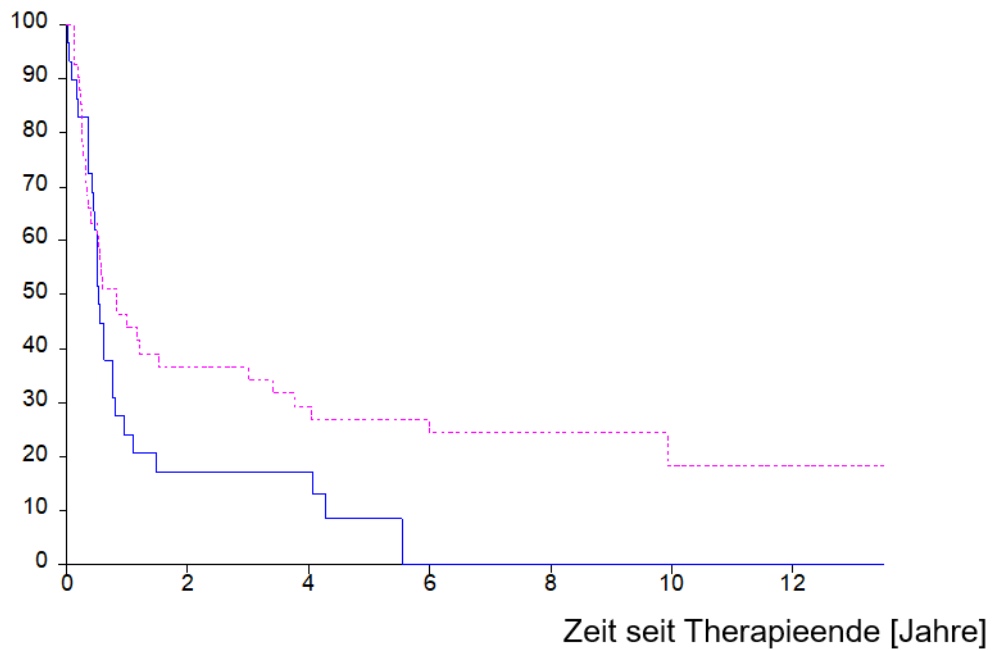


Prozentsatz der zum jeweiligen Zeitpunkt, der auf der x-Achse abzulesen ist, noch ohne Relapse oder Progress lebenden Patienten, differenziert nach KI — = 50-70, - - - = 80, ····· = 90, - · - · = 100.

Abbildung 5: Karnofsky-Index und Rezidivfreiheitsrate (4 Gruppen)

Die Einteilung in 2 KI/ECOG-Kategorien (KI  $\leq$  80 bzw. ECOG  $\geq$  1 vs. KI  $\geq$  90 bzw. ECOG = 0) ergab einen statistischen Trend ( $p= 0.067$ ) (s. Abb. 6 bzw. Tab. Anhang).

Rezidivfreiheit [%]



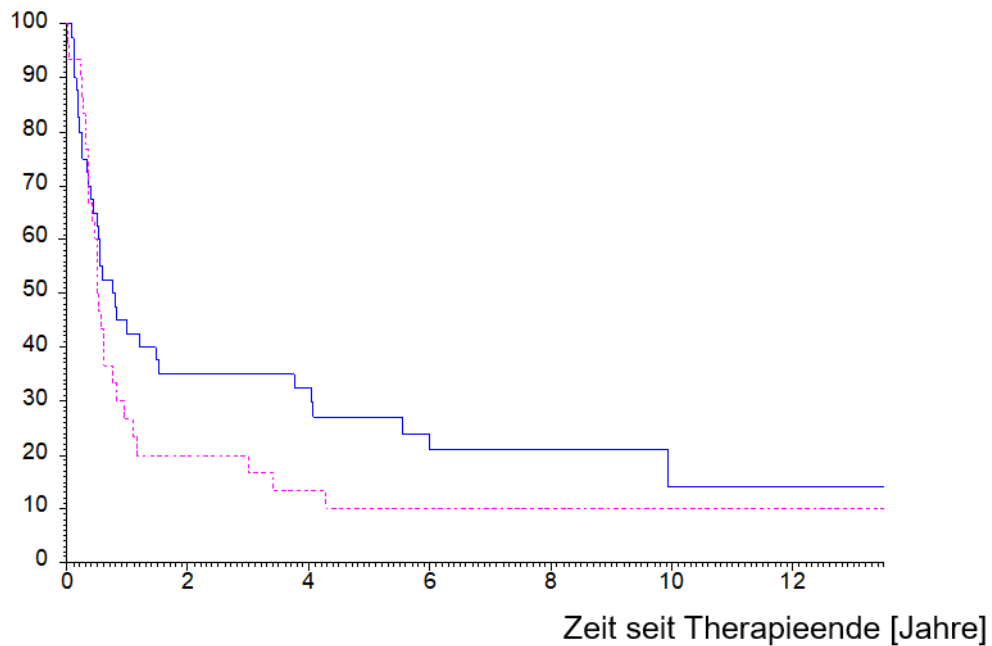
Prozentsatz der zum jeweiligen Zeitpunkt, der auf der x-Achse abzulesen ist, noch ohne Relapse oder Progress lebenden Patienten, differenziert nach KI/ECOG. — = 50-80/ $\geq$ 1, - - - = 90-100/0.

Abbildung 6: Karnofsky-Index/ECOG (2 Gruppen) und Rezidivfreiheitsrate

## Diagnostische Parameter

Die univariate Analyse zum Einfluss des T-Stadiums auf die Rezidivfreiheit ergab lediglich einen Trend ohne Erreichen einer Signifikanz: Bei Patienten mit T1-T3-Stadium lag das 1-, 5-Jahres EFS bei 43%/27% im Vergleich zu 27%/10% im Stadium T4 (Log-rank-Test:  $p=0.19$ ) (s. Abb. 7, s. Tab. Anhang).

Rezidivfreiheit [%]

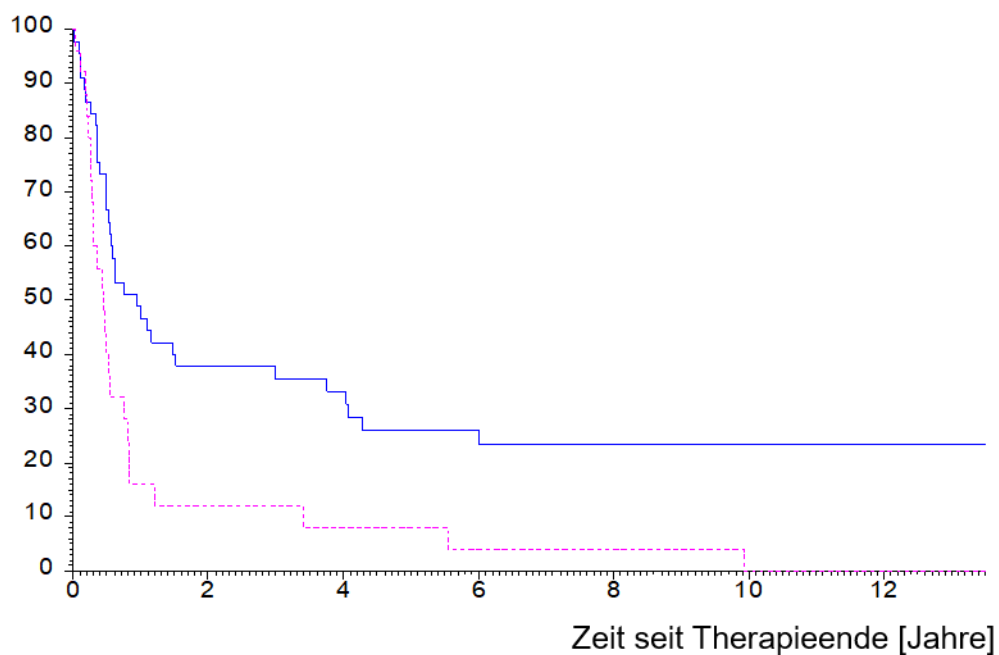


Prozentsatz der zum jeweiligen Zeitpunkt, der auf der x-Achse abzulesen ist, noch ohne Relapse oder Progress lebenden Patienten, differenziert nach T-Stadium. — = T1-T3, - - = T4.

Abbildung 7: T-Stadium (2 Gruppen) und Rezidivfreiheitsrate

Bei der Untersuchung zum Einfluss des Lymphknotenbefalls auf das EFS konnte gezeigt werden, dass Patienten mit N3-Stadium ein signifikant schlechteres EFS aufweisen (N0 vs. N1 vs. N2 vs. N3, Test nach Tarone  $p=0.0031^{**}$  s. Anhang; N0-N2 vs. N3 log-rank Test  $p=0.0028^{**}$ ). Das 1-,2-,5 Jahres EFS lag in dieser Patientengruppe (N3,  $n=25$ ) lediglich bei 16%/12%/8% (s. Abb. 8, s. Tab. Anhang).

Rezidivfreiheit [%]



Prozentsatz der zum jeweiligen Zeitpunkt, der auf der x-Achse abzulesen ist, noch ohne Relapse oder Progress lebenden Patienten, differenziert nach N. — = N0-N2, - - - = N3.

Abbildung 8: N-Stadium (2 Gruppen) und Rezidivfreiheitsrate



Ein niedriger prätherapeutischer NSE-Wert korrelierte bei fehlendem Erreichen einer Signifikanz mit einem höheren EFS (s. Tab. 21), wobei die Bestimmung des NSE-Wertes nur bei n= 36 Patienten durchgeführt wurde.

*Tabelle 21: NSE-Wert und Rezidivfreiheitsrate*

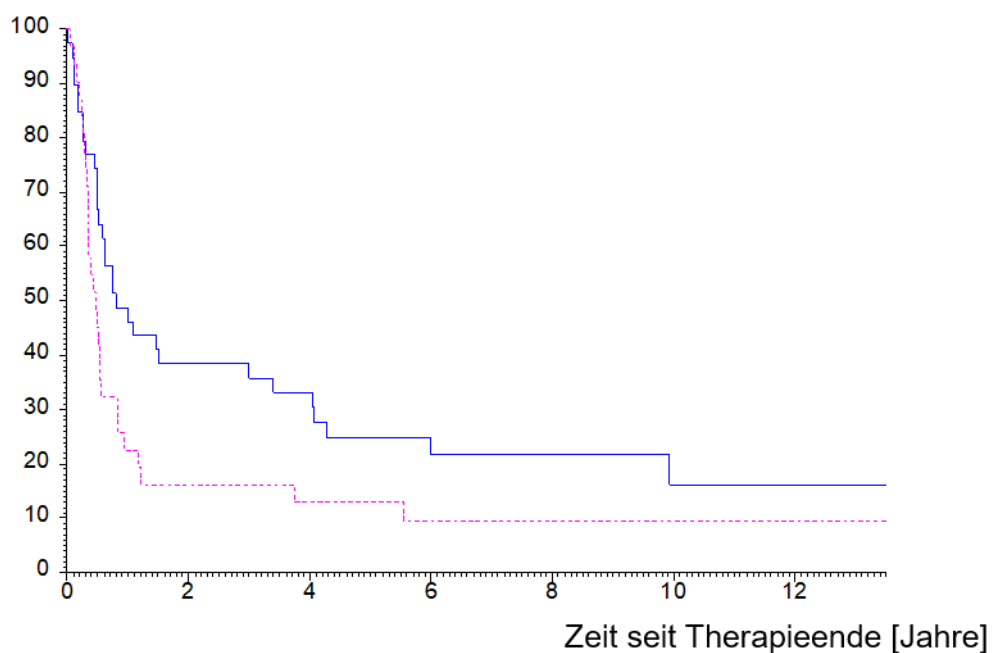
	NSE-Wert				
	Gesamt	0-45 µg/l		46-125 µg/l	
	n = 36	n = 24		n = 12	
Zeit [Jahre]	Anzahl	n	Rate	n	Rate
0	36	24	100.0	12	100.0
30 Tage	35	23	91.7	12	100.0
1	13	11	45.8	2	16.7
2	10	9	37.5	1	8.3
5	6	5	23.8	1	8.3
10	2	2	23.8	0	0.0

Prozentsatz der zu den genannten Zeiten noch ohne Relapse oder Progress lebenden Patienten, aufgeteilt nach NSE-Wert. **p= 0.17** log-rank-Test.

## Therapiemodalitäten

Neben raschem Therapiebeginn nach D (im Mittel 14d) ist eine zeitnahe Durchführung der Radiotherapie im Rahmen der Therapie von hoher Bedeutung: Bei Patienten, die  $\leq 4$  Zyklen Chemotherapie vor Durchführung der Radiotherapie erhielten, konnte im Vergleich zu Patienten, die 5-7 Zyklen der Chemotherapie vor Einleitung der Radiotherapie erhielten, annähernd eine Verdopplung des EFS nach 5 Jahren erzielt werden (25% vs. 13%), ( $p= 0.048^*$ ) (Abb. 9, Tab. Anhang)

Rezidivfreiheit [%]

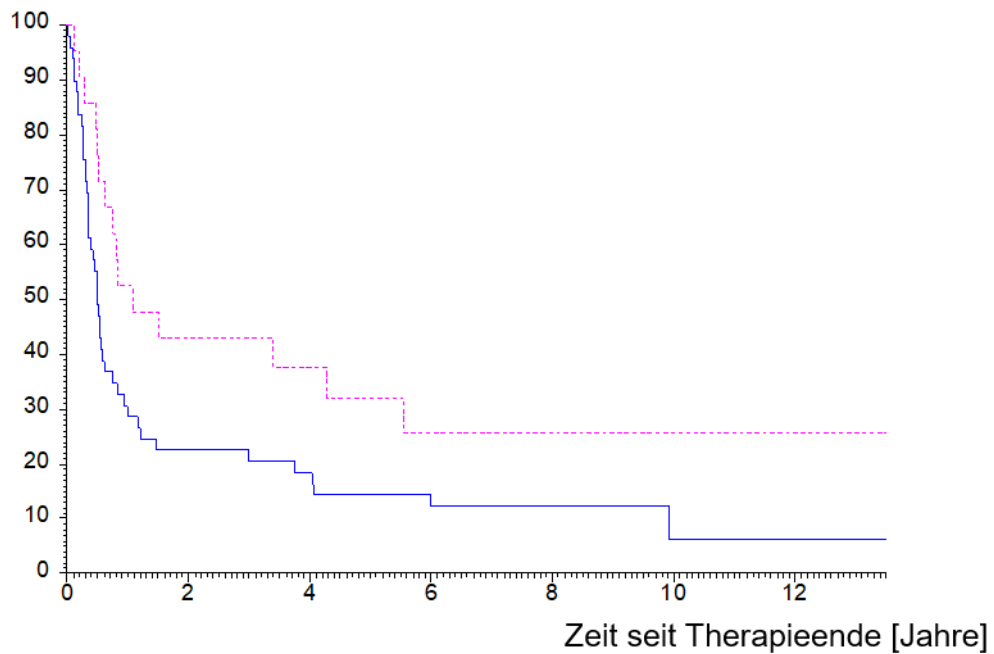


Prozentsatz der zum jeweiligen Zeitpunkt, der auf der x-Achse abzulesen ist, noch ohne Relapse oder Progress lebenden Patienten, differenziert nach Anzahl der Chx-Zyklen vor RT. — = 3-4 Zyklen, - - - = 5-7 Zyklen.

Abbildung 9: Anzahl Chemotherapie-Zyklen vor Radiotherapie und Rezidivfreiheitsrate

Des Weiteren war die Anwendung einer cisplatinbasierten Chemotherapie mit einem signifikant höheren EFS assoziiert. Das 5-Jahres EFS lag bei Verwendung einer cisplatinhaltigen Chemotherapie bei 32% im Vergleich zu 14% bei Anwendung von Chemotherapie-Protokollen ohne Cisplatin (( $p=0.041^*$ ), s. Abb.10, Tab. Anhang)

Rezidivfreiheit [%]

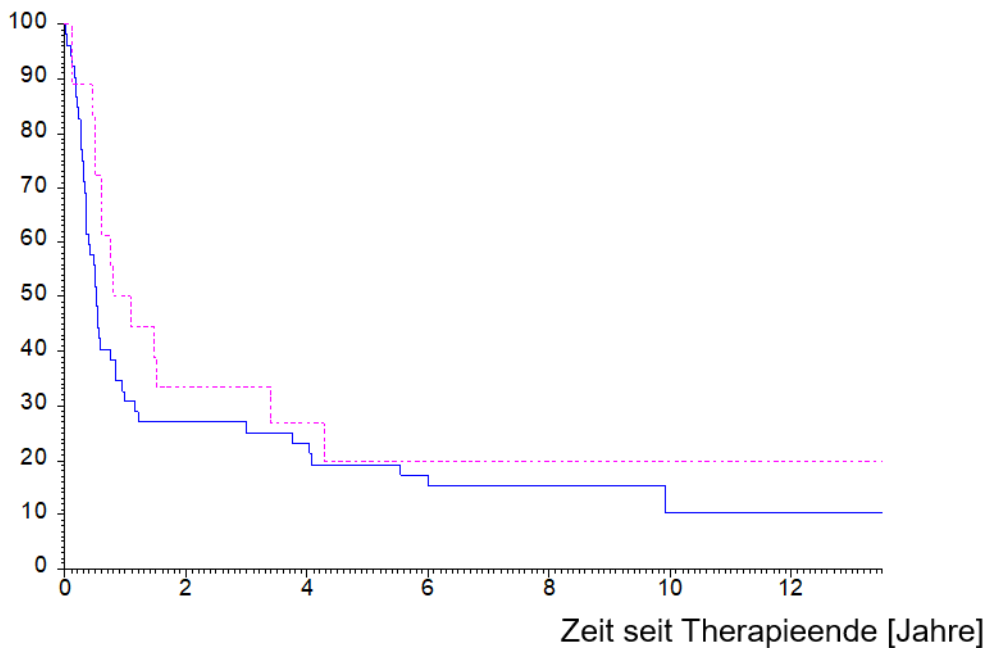


Prozentsatz der zum jeweiligen Zeitpunkt, der auf der x-Achse abzulesen ist, noch ohne Relapse oder Progress lebenden Patienten, differenziert nach cisplatinbasierter Chemotherapie . — = nein, - - - = ja oder teilweise.

Abbildung 10: Cisplatin und Rezidivfreiheitsrate

Die Anwendung einer hyperfraktionierten Radiotherapie (n= 18 Patienten) führte zu einem erhöhten 1-Jahres EFS im Vergleich zur Gruppe der Patienten mit Normofraktionierung ohne Erreichen einer Signifikanz (50% vs. 31%, p= 0.28).

Rezidivfreiheit [%]

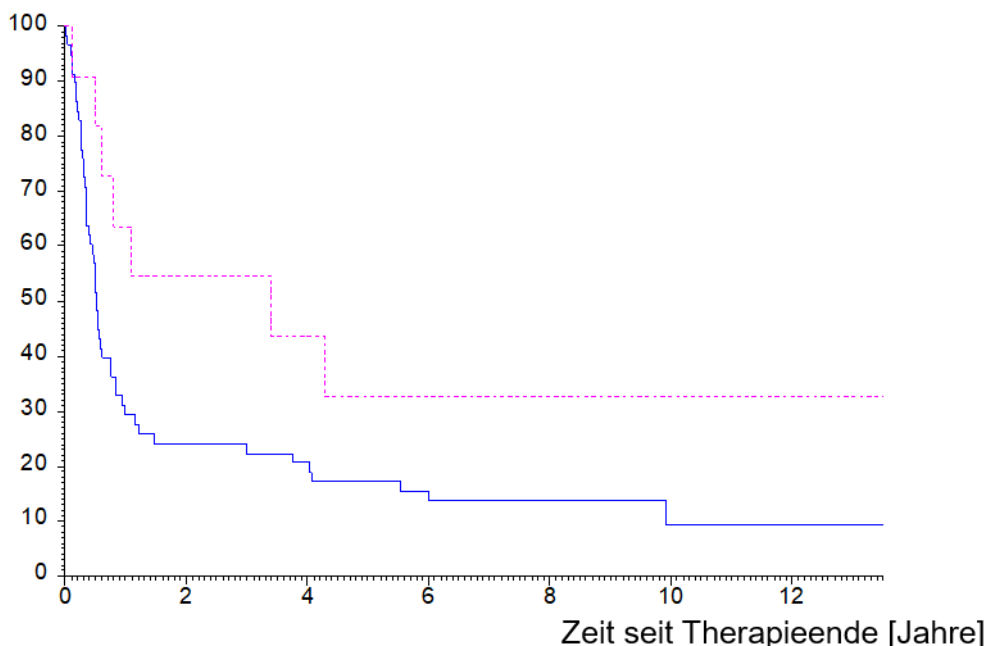


Prozentsatz der zum jeweiligen Zeitpunkt, der auf der x-Achse abzulesen ist, noch ohne Relapse oder Progress lebenden Patienten, differenziert nach hyperfraktionierter RT. — = nein, - - - = ja

*Abbildung 11: Hyperfraktionierte Radiotherapie und Rezidivfreiheitsrate*

Im Gegensatz dazu war eine hyperfraktionierte cisplatinbasierte RCT im Vergleich zu allen anderen Kombinationstherapien (keine gleichzeitige Hyperfraktionierung und Cisplatingabe bzw. keine Verwendung von Cisplatin oder hyperfraktionierter Radiotherapie) nach ein-, zwei-, fünfjähriger Beobachtungszeit deutlich überlegen ((64%/55%/33% vs. 29%/24%/17%), p= 0.069). (Abb. 12, Tab. 22).

### Rezidivfreiheit [%]



Prozentsatz der zum jeweiligen Zeitpunkt, der auf der x-Achse abzulesen ist, noch ohne Relapse oder Progress lebenden Patienten, differenziert nach hyperfraktionierter cisplatinhaltiger RCT. — = keines oder nur eins, - - - = beides, hyperfraktionierte RT mit Cisplatin.

Abbildung 12: Hyperfraktionierte cisplatinhaltige RCT und Rezidivfreiheitsrate

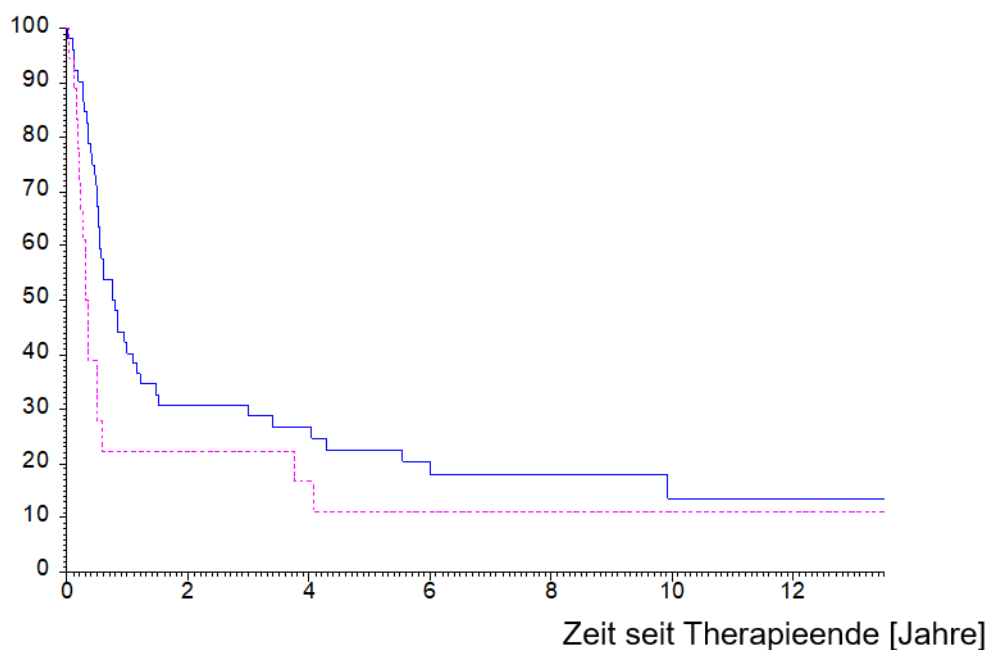
Tabelle 22: Hyperfraktionierte cisplatinhaltige RCT und Rezidivfreiheitsrate

	Cisplatin und hRT					
	Gesamt	Keine gleichzeitige Cisplatingabe/ Hyperfraktionierung bzw. weder/nach			beides	
	n= 69	n= 58			n= 11	
Zeit [Jahre]	Anzahl	n	Rate	n	Rate	
0	69	58	100.0	11	100.0	
30 Tage	67	56	96.6	11	100.0	
1	24	17	29.3	7	63.6	
2	20	14	24.1	6	54.6	
5	13	10	17.2	3	32.7	
10	3	2	9.2	1	32.7	

Prozentsatz der zu den genannten Zeiten noch ohne Relapse oder Progress lebenden Patienten, aufgeteilt nach Cisplatin und Hyperfraktionierung. **p = 0.069** im log-rank-Test.

Die Applikation einer höheren Gesamtdosis von 56-64 Gy war für Patienten im Vergleich zu der Patientengruppe mit Verwendung einer niedrigeren Gesamtdosis von 44-50 Gy unterlegen, wenngleich in diesem Zusammenhang erwähnt werden muss, dass in der 2. Patientengruppe zumeist hyperfraktioniert bestrahlt wurde (Abb. 13, Tab. Anhang).

Rezidivfreiheit [%]



Prozentsatz der zum jeweiligen Zeitpunkt, der auf der x-Achse abzulesen ist, noch ohne Relapse oder Progress lebenden Patienten, differenziert nach RT-Dosis. — = 44-50 Gy, - - - = 56-64 Gy.

Abbildung 13: Radiotherapie-Gesamtdosis und Rezidivfreiheitsrate

## Übersicht Prognosefaktoren und Rezidivfreiheit

*Tabelle 23: Übersicht Univarianzanalyse Prognosefaktoren und Rezidivfreiheit*

Patientenparameter	Alter ( $\leq 60$ vs. $> 60$ )	$p = 0.58$
	KI/ECOG 50-70/ $\geq 1$ vs. 80/ $\geq 1$ vs. 90/0 vs. 100/0)	$p = 0.043^*$
	KI/ECOG $\leq 80/\geq 1$ vs. $> 90/0$	$p = 0.067$
Diagnoseparameter	T-Stadium (T1 vs. T2 vs. T3 vs. T4)	$p = 0.16$
	T-Stadium (T1-T3 vs. T4)	$p = 0.19$
	N-Stadium (N0 vs. N1 vs. N2 vs. N3)	$p = 0.0031^{**}$
	N-Stadium (N0-2 vs. N3)	$p = 0.0028^{**}$
	NSE-Wert ( $\leq 45$ vs. $> 45$ $\mu\text{g/l}$ )	$p = 0.17$
Therapiemodalität	Anzahl Chx-Zyklen vor RT ( $\leq 4$ vs. $> 4$ )	$p = 0.048^*$
	Cisplatin (ja vs. nein)	$p = 0.041^*$
	Hyperfraktionierte RT (ja vs. nein)	$p = 0.28$
	Cisplatin und hyperfraktionierte RT (Kombination vs. keine)	$p = 0.069$
	RT- Dosis (44-50 Gy vs. 56-64 Gy)	$p = 0.057$

Tabelle 23 zeigt eine Übersicht über potentielle Einflussfaktoren bezüglich Rezidivfreiheit.

In die multivariate Analyse wurden Faktoren eingebracht, die im Rahmen der univariaten Analyse signifikant bzw. einen klaren statistischen Trend aufwiesen (Alter  $\leq 60$  vs.  $> 60$ , KI/ECOG 50-70/ $\geq 1$  vs. 80/ $\geq 1$  vs. 90/0 vs. 100/0, N-Stadium mit N0 vs. N1 vs. N2 vs. N3 bzw. N0-2 vs. N3,  $\leq 4$  vs.  $> 4$  Chx-Zyklen vor RT, Gabe von Cisplatin ja vs. nein, eine Kombination aus Cisplatin und hyperfraktionierter RT vs. keiner, RT-Dosis 44-50 Gy vs. 56-64 Gy). Nach Durchführung der multivariaten Testung wurden ECOG, N-Stadium und Anwendung einer hyperfraktionierten Radiochemotherapie als unabhängige Faktoren identifiziert (s. Tab. 24).

*Tabelle 24: Multivariate Analyse der Prognosefaktoren für ein Rezidiv nach Radiochemotherapie*

Variable	HR	68%-CI von HR	p-Wert
ECOG	0.968	0.956-0.980	0.0084**
N-Stadium	1.584	1.362-1.842	0.0023**
hcRCT	0.370	0.248-0.552	0.013*
hcRCT= hyperfraktionierte cisplatinbasierte RCT			



### 3.7 Diagnostik und Therapie der Rezidive

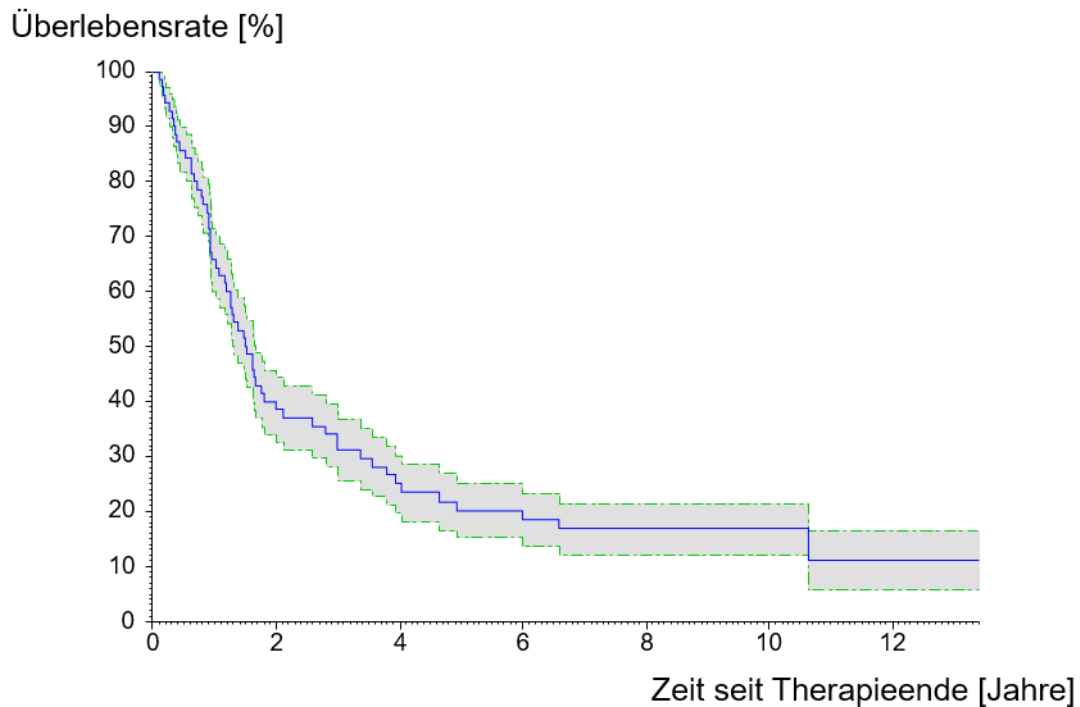
Die 49 Rezidive wurden vorwiegend mittels CT (38/49) (Abdomen, Thorax, Schädel oder Ganzkörper teilweise in Kombination mit PET) und vereinzelt mittels MRT (3/49), Röntgen Thorax (4/49) oder Probegewinnung aus Pleura oder Knochenmark (4/49) gesichert. Für 48/49 Patienten mit der Diagnose eines Rezidivs konnten Angaben zur Therapie (Lokaltherapie (OP: n= 4, Radiotherapie (n= 9) bzw. Systemtherapie: n= 31) ermittelt werden (s. Tab. 24).

*Tabelle 25: Therapie der Rezidive*

Therapie		Anzahl	%
Chemotherapie	ja	31	64.6
	nein	17	35.4
	<i>fehlende Angabe</i>	1	–
Radiatio	ja	9	18.8
	nein	39	81.3
	<i>fehlende Angabe</i>	1	–
Operation	ja	4	8.3
	nein	44	91.7
	<i>fehlende Angabe</i>	1	–
n= 49 Patienten mit Rezidiv			

### 3.8 Gesamtüberleben und Einflussfaktoren

58/70 (83%) Patienten waren innerhalb der Beobachtungszeit verstorben. Die Nachbeobachtungszeit betrug 40 Tage bis 13.4 Jahre, der Median lag bei 1.52 Jahren (68%-CI = 0.63 bis 6.02 Jahre). Das 1-, 2-, 5-Jahres ÜL lag in unserer Kohorte bei 65,7% (68%-CI: 60-71,4%), 39,9% (68%-CI: 34-45,7%) bzw. 20% (68%-CI: 15,1-25,1%) (s. Abb. 14, Tab. Anhang)



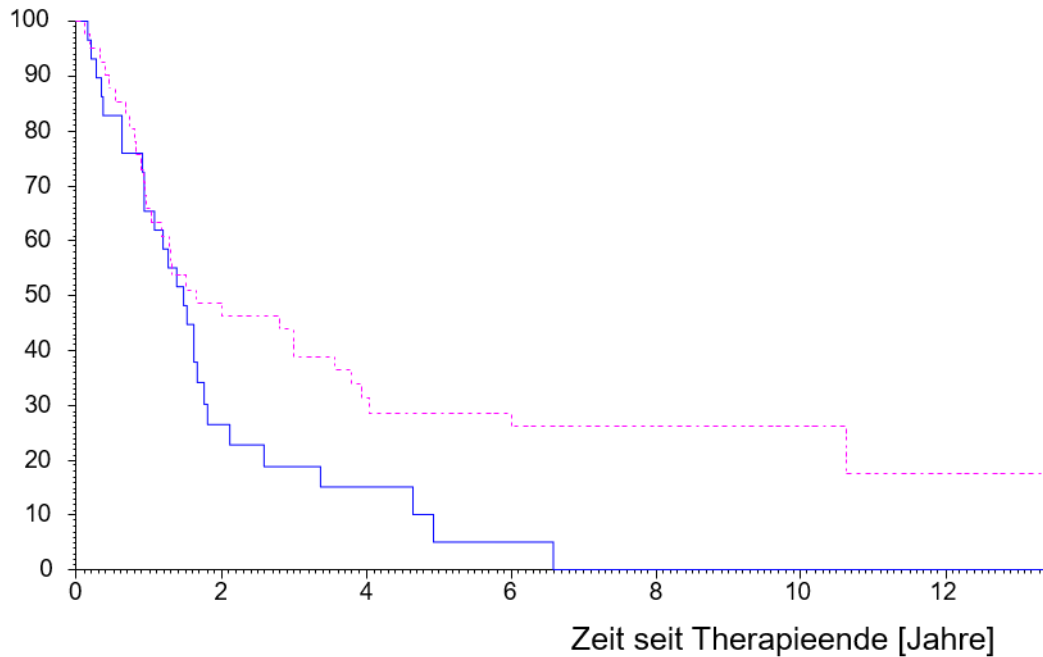
Prozentsatz der zum jeweiligen Zeitpunkt, der auf der x-Achse abzulesen ist, noch lebenden Patienten. Die mittlere blaue Linie ist die Überlebensrate, die beiden äußeren Linien begrenzen den 95%-Vertrauensbereich der Überlebensrate nach oben und unten.

Abbildung 14: Überlebensrate

## Überlebensrate und Patientenparameter

Während Alter, Geschlecht und Raucherstatus ohne signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben blieben, wurde der KI bzw. Index nach ECOG als Prognosefaktor ermittelt ( $p=0.044^*$ ) (s. Abb. 15, Tab. bzw. Graph Anhang).

Überlebensrate [%]

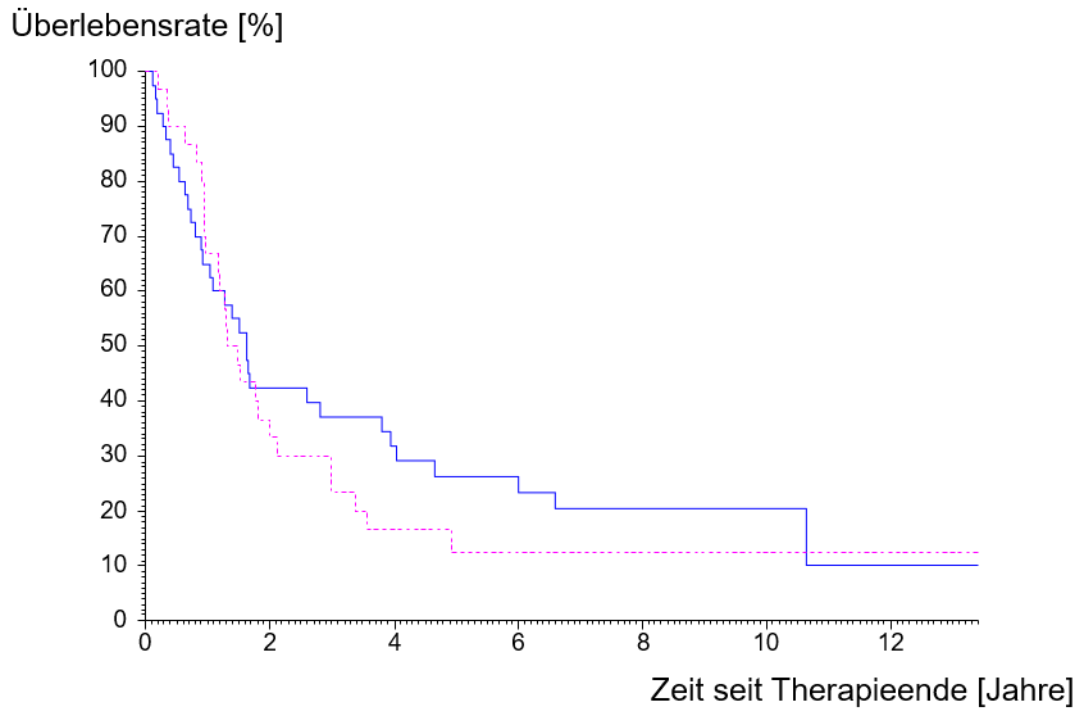


Prozentsatz der zum jeweiligen Zeitpunkt, der auf der x-Achse abzulesen ist, noch lebenden Patienten, differenziert nach KI/ECOG. — = 50-80/≥1, - - - = 90 – 100/0.

Abbildung 15: Karnofsky-Index/ECOG (2 Gruppen) und Überlebensrate

## Überlebensrate und Diagnoseparameter

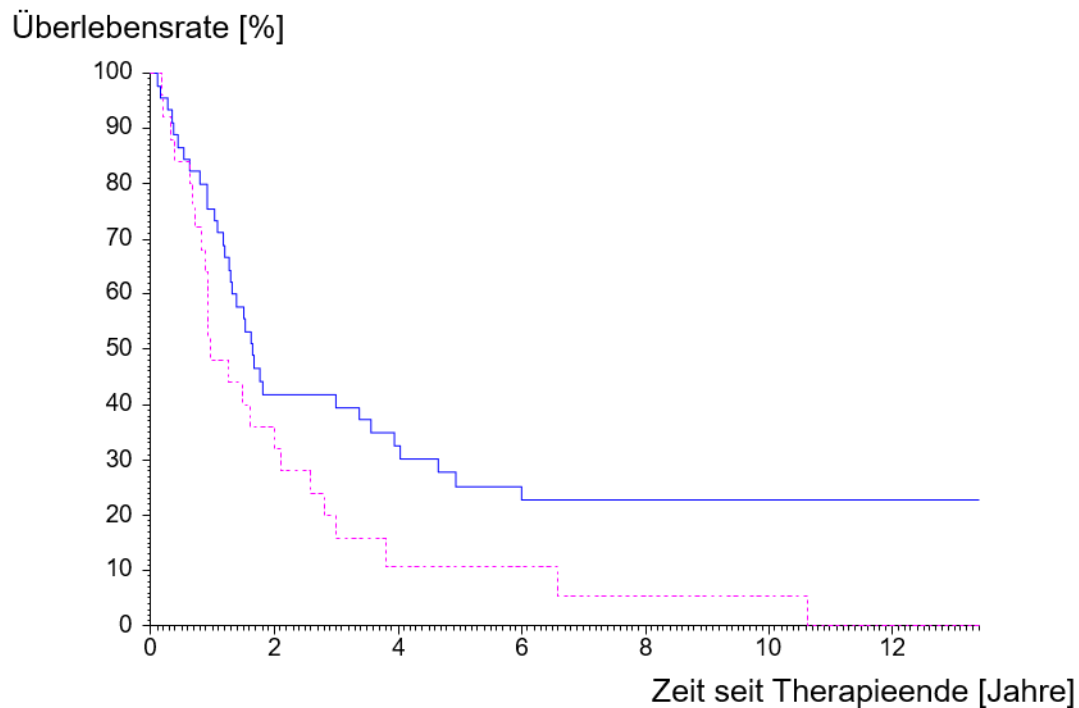
Die Untersuchung des T-Stadiums auf das Gesamtüberleben ergab keinen Unterschied: Bei Patienten mit T-Stadium 1-3 lag das 1-, 5-Jahres ÜL bei 65%/26% im Vergleich zu 67%/13% im Stadium T4 (Log-rank-Test:  $p=0.51$ , Abb. 16, Tab. Anhang).



Prozentsatz der zum jeweiligen Zeitpunkt, der auf der x-Achse abzulesen ist, noch lebenden Patienten, differenziert nach T-Stadium. — = T1-T3, - - - = T4.

Abbildung 16: T-Stadium (2 Gruppen) und Überlebensrate

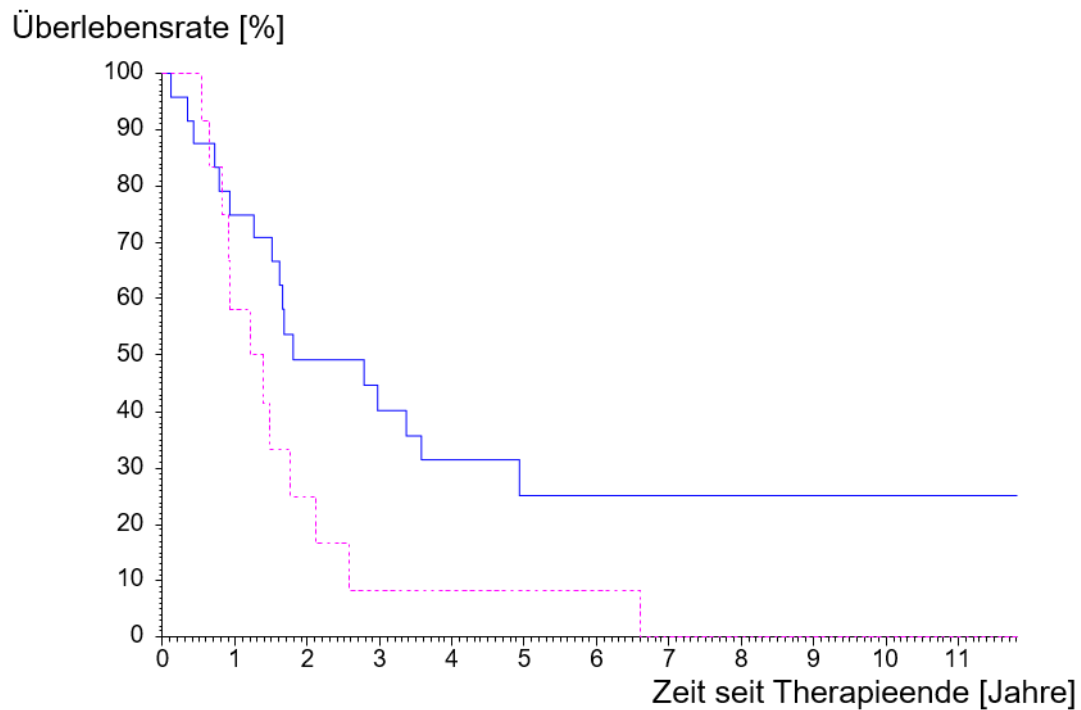
Bei der Untersuchung zum Einfluss des Lymphknotenbefalls auf das Gesamtüberleben konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einer N3-Situation ein signifikant schlechteres Ergebnis aufweisen (N0 vs. N1 vs. N2 vs. N3 Test nach Tarone  $p= 0.026^*$  bzw. N0-N2 vs. N3 log-rank-Test  $p= 0.032^*$ ). Das 5-Jahres ÜL lag in dieser Patientengruppe (n= 25) lediglich bei 11% (s. Abb. 17 sowie Anhang).



Prozentsatz der zum jeweiligen Zeitpunkt, der auf der x-Achse abzulesen ist, noch lebenden Patienten, differenziert nach N . — = N0-N2, - - - = N3.

Abbildung 17: N-Stadium (2 Gruppen) und Überlebensrate

Ein niedriger prätherapeutischer NSE-Wert korrelierte mit einem signifikant erhöhten Gesamtüberleben (s. Abb. 18, Tab. Anhang). Nach einer zwei- bzw. fünfjährigen Nachbeobachtungszeit lebten noch 49%/25% der Patienten mit niedrigem prätherapeutischen NSE-Wert (< 45µg/l) im Vergleich zu 25%/8% mit höherem NSE-Wert (p= 0.036\*).

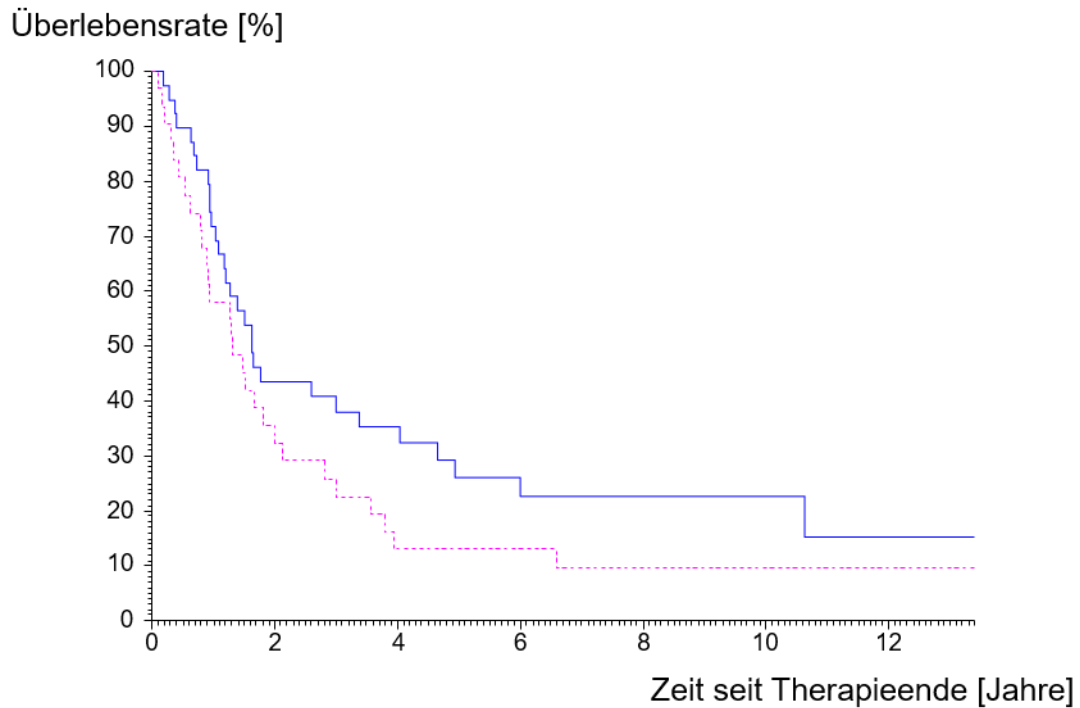


Prozentsatz der zum jeweiligen Zeitpunkt, der auf der x-Achse abzulesen ist, noch lebenden Patienten, differenziert nach NSE-Wert. — = 6-45µg/l, - - - = 45.1-124µg/l.

Abbildung 18: NSE-Wert (2 Gruppen) und Überlebensraten

## Überlebensrate und Therapiemodalitäten

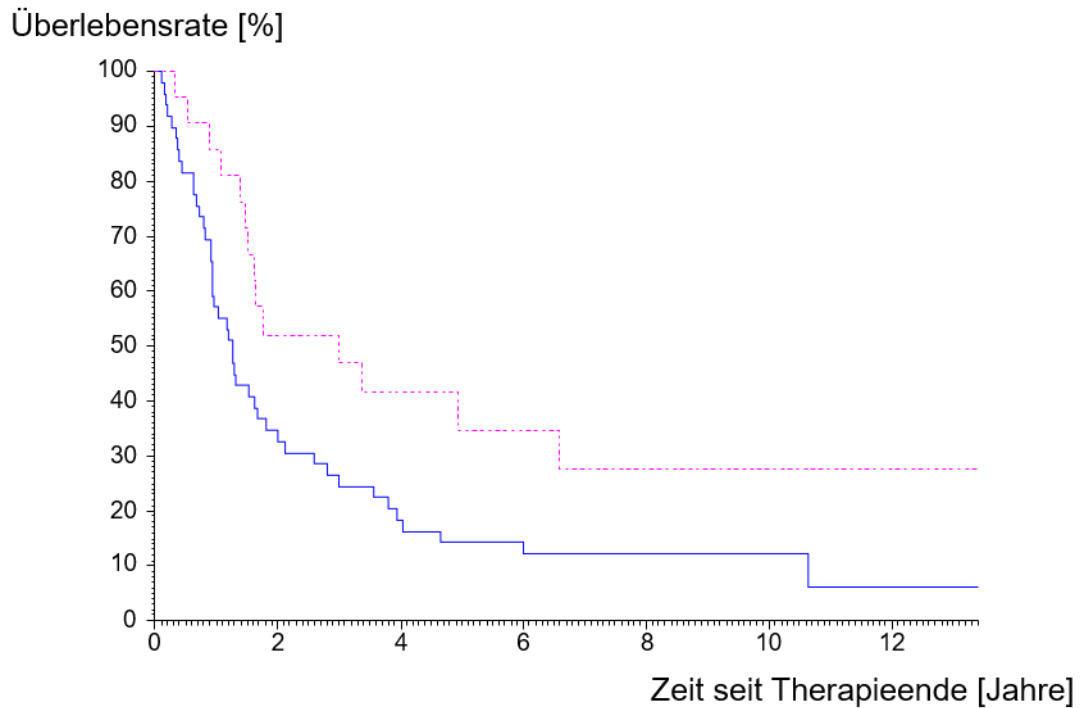
Der Einfluss einer frühen im Vergleich zu einer später durchgeführten Radiotherapie blieb trotz einer Verdopplung des Gesamtüberlebens nach 5 Jahren (26% vs. 13%) ohne statistische Signifikanz ( $p=0.12$ ) (Abb. 19, Tab. Anhang).



Prozentsatz der zum jeweiligen Zeitpunkt, der auf der x-Achse abzulesen ist, noch lebenden Patienten, differenziert nach der Anzahl der Chx-Zyklen vor RT. — = 0-4, - - - = 5-10.

Abbildung 19: Anzahl der Chemotherapie-Zyklen vor Radiotherapie und Überlebensrate

Die Anwendung einer cisplatinbasierten Chemotherapie war mit einem signifikant höheren Gesamtüberleben verknüpft. Das 5-Jahres ÜL lag bei Verwendung einer cisplatinhaltigen Chemotherapie bei 35% im Vergleich zu 14% bei Anwendung von Chemotherapie-Protokollen ohne Cisplatin ( $p= 0.032^*$ ) (s. Abb. 20, Tab. Anhang).

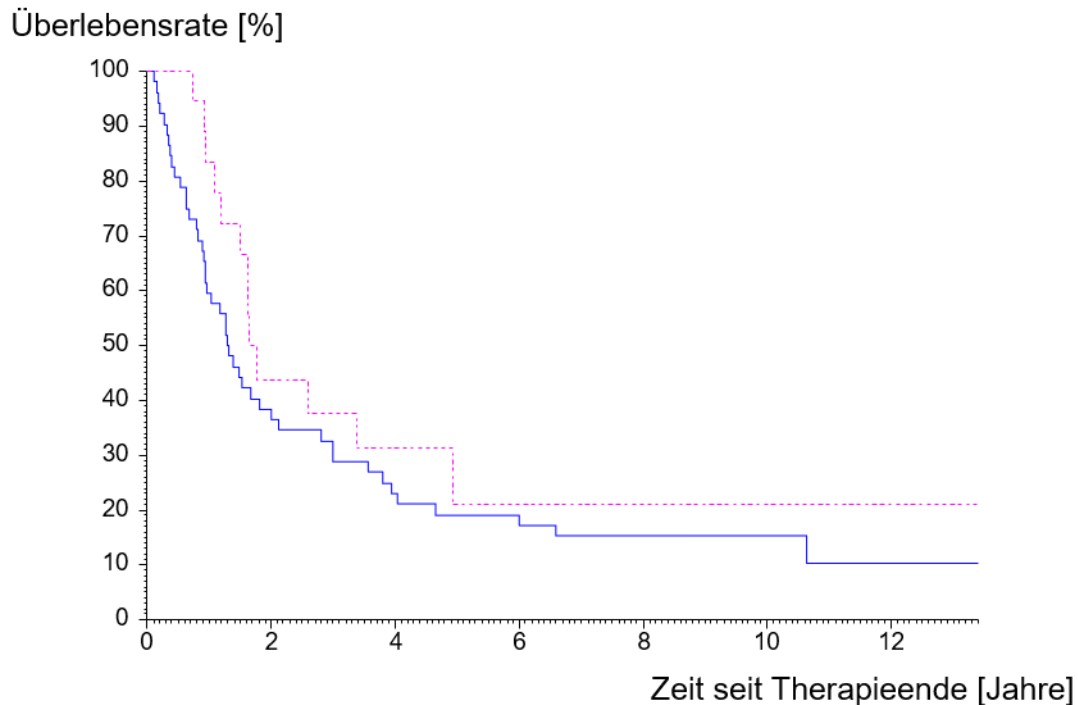


Prozentsatz der zum jeweiligen Zeitpunkt, der auf der x-Achse abzulesen ist, noch lebenden Patienten, differenziert nach cisplatinbasierter Chemotherapie. — = nein, - - - = ja oder teilweise.

Abbildung 20: Cisplatin und Überlebensrate



Im Rahmen der univariaten Analyse konnte kein Einfluss der hyperfraktionierten Radiotherapie auf das Gesamtüberleben nachgewiesen werden ( $p= 0.30$ ) (s. Abb. 21, Tab. Anhang).

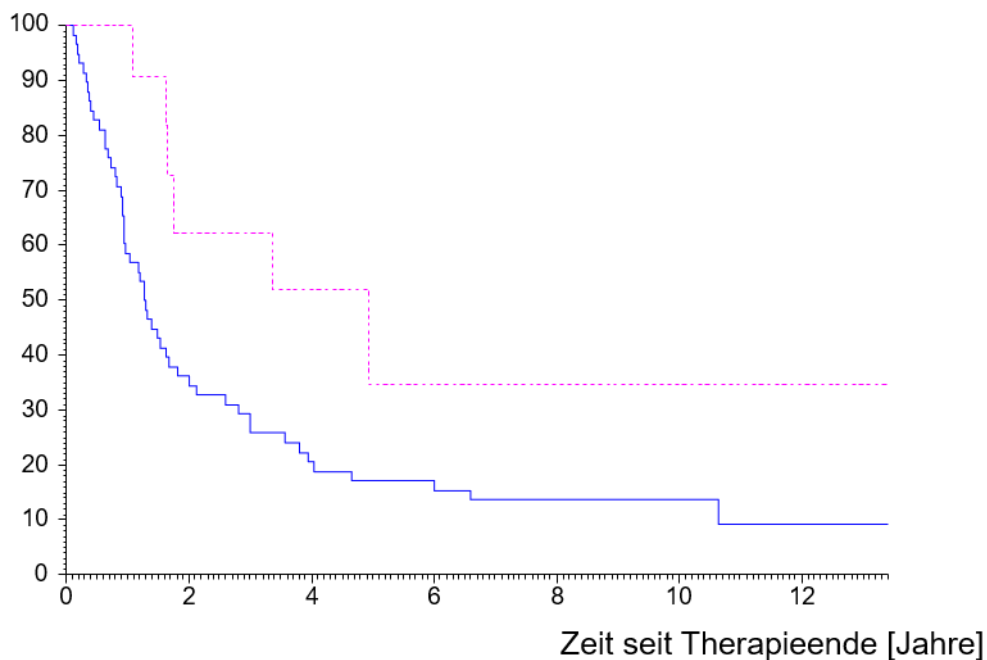


Prozentsatz der zum jeweiligen Zeitpunkt, der auf der x-Achse abzulesen ist, noch lebenden Patienten, differenziert nach hyperfraktionierter RT. — = nein, - - - = ja.

*Abbildung 21: Hyperfraktionierte Radiotherapie und Überlebensrate*

Die Kombination aus einer hyperfraktionierten Radiotherapie mit einer cisplatinhaltigen Chemotherapie ist im Vergleich zu allen anderen Kombinationstherapien (keine gleichzeitige Hyperfraktionierung und Cisplatingabe bzw. keine Verwendung von Cisplatin oder hyperfraktionierter Radiotherapie) nach ein-, zwei-, fünfjähriger Beobachtungszeit deutlich überlegen ((100%/62%/35% vs. 59%/36%/17%),  $p= 0.038^*$ ) (Abb. 22, Tab. 26).

### Überlebensrate [%]



Prozentsatz der zum jeweiligen Zeitpunkt, der auf der x-Achse abzulesen ist, noch lebenden Patienten, differenziert nach hyperfraktionierter RT und Cisplatin. — = keines oder nur eins, - - - = beides, hyperfraktionierte RT und Cisplatin.

Abbildung 22: Hyperfraktionierte cisplatinhaltige RCT und Überlebensrate

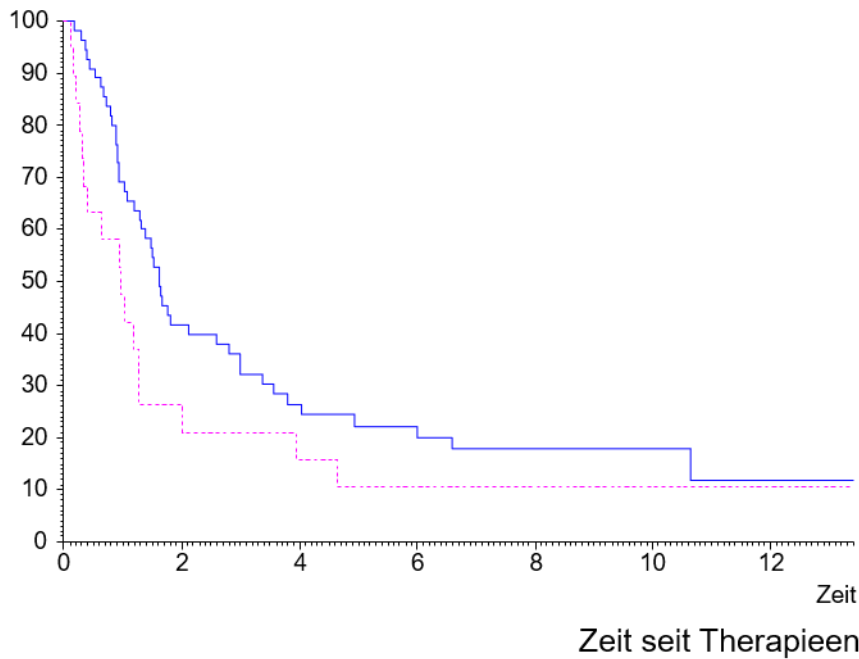
Tabelle 26: Hyperfraktionierte cisplatinhaltige RCT und Überlebensrate

	Cisplatin und hRT					
	Gesamt	Keine gleichzeitige Cisplatingabe/ Hyperfraktionierung bzw. weder/noch			beides	
	n= 69	n= 58			n= 11	
Zeit [Jahre]	Anzahl	n	Rate	n	Rate	
0	69	58	100.0	11	100.0	
30 Tage	68	57	96.6	11	100.0	
1	45	34	58.6	11	100.0	
2	27	21	36.2	6	62.3	
5	12	10	17.2	2	34.6	
10	3	3	13.8	0	34.6	

Prozentsatz der zu den genannten Zeiten noch lebenden Patienten, aufgeteilt nach Cisplatin und hyperfraktionierter RT. **p= 0.038\*** im log-rank-Test.

Die Applikation einer höheren Gesamtdosis von 56-64 Gy war für Patienten im Vergleich zu der Patientengruppe mit Verwendung einer niedrigeren Gesamtdosis von 44-50 Gy nachteilig (5-Jahres OS: 23% vs. 11%,  $p= 0.056$ ), wobei in diesem Zusammenhang erwähnt werden muss, dass in der zweiten Patientengruppe zumeist hyperfraktioniert bestrahlt wurde.

Überlebensrate [%]



Prozentsatz der zum jeweiligen Zeitpunkt, der auf der x-Achse abzulesen ist, noch lebenden Patienten, differenziert nach RT-Dosis. — = 44-50 Gy, - - - = 56-64 Gy.

Abbildung 23: Radiotherapie-Gesamtdosis und Überlebensrate

## Übersicht Prognosefaktoren und Gesamtüberleben

*Tabelle 27: Univariate Analyse der Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben nach Radiochemotherapie*

Patientenparameter	Alter ( $\leq 60$ vs. $> 60$ )	$p = 0.33$
	KI/ECOG 50-70/ $\geq 1$ vs. 80/ $\geq 1$ vs. 90/0 vs. 100/0)	$p = 0.049^*$
	KI/ECOG $\leq 80/\geq 1$ vs. $> 90/0$	$p = 0.044^*$
Diagnoseparameter	T-Stadium (T1-T3 vs. T4)	$p = 0.51$
	N-Stadium (N0 vs. N1 vs. N2 vs. N3)	$p = 0.026^*$
	N-Stadium (N0-N2 vs. N3)	$p = 0.032^*$
	NSE-Wert ( $\leq 45$ vs. $> 45$ $\mu\text{g/l}$ )	$p = 0.036^*$
Therapiemodalität	Anzahl Chx-Zyklen vor RT ( $\leq 4$ vs. $> 4$ )	$p = 0.12$
	Cisplatin (ja vs. nein)	$p = 0.032^*$
	Hyperfraktionierte RT (ja vs. nein)	$p = 0.30$
	Cisplatin und hyperfraktionierte RT (Kombination vs. keine)	$p = 0.038^*$
	RT- Dosis (44-50 Gy vs. 56-64 Gy)	$p = 0.056$

Tabelle 27 zeigt eine Übersicht über potentielle Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben.

In die multivariate Analyse wurden Faktoren eingebracht, die im Rahmen der univariaten Analyse signifikant bzw. einen klaren statistischen Trend aufwiesen (KI/ECOG 50-70/≥1 vs. 80/≥1 vs. 90/0 vs. 100/0 bzw. KI/ECOG ≤80/≥1 vs. >90/0, N-Stadium mit N0 vs. N1 vs. N2 vs. N3 bzw. N0-N2 vs. N3, NSE-Wert von ≤45 vs. >45 µg/l, Gabe von Cisplatin ja vs. nein, eine Kombination aus Cisplatin und hyperfraktionierter RT vs. keiner, RT-Dosis 44-50 Gy vs. 56-64 Gy). Nach Durchführung der multivariaten Testung wurden ECOG, N-Stadium und die Anwendung einer hyperfraktionierten cisplatinbasierten RCT als unabhängige Faktoren identifiziert (s. Tab. 28).

*Tabelle 28: Multivarianzanalyse Prognosefaktoren und Gesamtüberleben*

Variable	HR	68%-CI von HR	p
ECOG	0.979	0.968-0.990	0.055
N-Status	1.363	1.173-1.585	0.040 *
hcRCT	0.377	0.251-0.566	0.017 *
hcRCT = hyperfraktionierte cisplatinhaltige RCT			

## 4. Diskussion

### 4.1 Therapieverträglichkeit und Einflussfaktoren

Die primäre RCT wurde in unserem Kollektiv insgesamt gut toleriert. Häufig traten leicht behandelbare milde oder moderate Akuttoxizitäten auf, während schwerwiegende NW selten auftraten (v.a. hämatologische NW und Ösophagitis) und letale Akutkomplikationen nicht beobachtet wurden. Das Vorliegen eines reduzierten Allgemeinzustandes (ECOG/KI) war mit dem Auftreten höhergradiger Nebenwirkungen korreliert und stellt neben dem Alter einen bekannten zentralen Faktor bei der Zuweisung des passenden Behandlungsregimes dar (62, 70, 71).

In unserer Kohorte war die Anwendung einer hyperfraktionierten RT mit Applikation einer RT-Dosis von 45 Gy in 3 Wochen im Vergleich zu einer konventionell fraktionierten RT (50-64 Gy in 5 bis 6.5 Wochen) mit einem hochsignifikant erhöhten Auftreten einer hämatologischen Akuttoxizität (Leukopenie, Anämie), Ösophagitis mit ausgeprägten Schluckbeschwerden und konsekutivem Gewichtsverlust und Allgemeinsymptomen (Hautrötung und Fieber) assoziiert. Diese Beobachtung wird durch die Veröffentlichungen von Turissi et al. und Mauguen et al. unterstützt (30, 72). Im Gegensatz dazu wurde im Rahmen der kürzlich publizierten CONVERT-Studie kein Unterschied bezüglich der Akuttoxizität nachgewiesen: Der Vergleich einer hyperfraktionierten RT (2 x 1,5 Gy/ Tag bis kumulativ 45 Gy) mit einer konventionell fraktionierten RT (2 Gy Einzeldosis/ Tag bis 66 Gy) ergab keinen Unterschied hinsichtlich der Rate einer Grad III/IV Pneumonitis (je 2%) und Grad IV Ösophagitis (je 19%) (40). Aufgrund der kürzeren Gesamtbehandlungszeit (ca. 20d vs. ca. 45d), konsekutiv höherer Compliance sowie verbesserter Supportivbehandlungen bei äquivalenten NW verglichen mit der normofraktionierten RT, wird die hyperfraktionierte RT als Therapiestandard erachtet (73).

Chronische Therapietoxizitäten waren insgesamt selten und traten in der Mehrzahl der Fälle als mild ausgeprägte Hyperpigmentierung und

Lungenfibrose auf. Am häufigsten wurde eine milde Hyperpigmentierung (25%) und Lungenfibrose (21%) nachgewiesen. Die Anwendung einer cisplatinbasierten Chx war mit einem signifikant gehäuften Auftreten einer Lungenfibrose und Hörverschlechterung assoziiert. Diese Beobachtung wurde kürzlich im Rahmen einer Schweizer Studie bestätigt (74). Die unterschiedlichen RT-Fraktionierungsschemata blieben in unserer Studie und der kürzlich publizierten Studie von Faivre-Finn et al. ohne Einfluss auf die chronischen Nebenwirkungen (40).

#### **4.2 Rezidive, Rezidivfreiheit und Einflussfaktoren**

Die Mehrzahl der Rezidive (31/49, 63%) lag ex-field. Die Mehrheit der in-field-Rezidive lag im GTV. Bei der Subgruppe von Patienten mit alleinigem in-field-Rezidiv wurde das Rezidiv in 4/5 Fällen ausschließlich im GTV dokumentiert. Der Anteil der Lokalrezidive in unserer Studie (26%) lag im Bereich der publizierten Studien (75-77). Die Angaben der Lokalrezidive variieren dabei stark (12%-45%) und ist u.a. durch unterschiedliche Nachweismethoden (Art der Bildgebung (Röntgen, CT, PET-CT) und entsprechendem Abgleich mit den vorliegenden RT-Plänen (2-, 3-dimensional, IMRT) bedingt (30, 76, 78). Rezidive im Bestrahlungsfeld können als Hinweis für histopathologisch inhomogene Tumorzellverbände oder Tumorstammzellen sein. Aufgrund differenter Strahlensensibilität oder erhöhter Resistenz kommt es zur Selektion bestimmter Ca-Zellen, welche die Grundlage für Rezidive im RT-Feld bilden (79). Um diesem Selektionsdruck entgegenzuwirken, ist die hyperfraktioniert-akzelerierte Strahlentherapie beim SCLC die favorisierte Therapieoption. Da die Mehrheit der Lokalrezidive im GTV diagnostiziert wurde, könnte eine erhöhte RT-Dosis im GTV einen möglichen Therapieansatz darstellen. Nachdem die Lokalrezidive in unserer Analyse selten außerhalb des GTV/CTV lokalisiert waren, könnte der Verzicht auf die RT des adjuvanten Lymphabstromgebietes mit konsekutiv reduzierter Ösophagitisrate erwogen werden. Weiterhin stellt die frühe systemische Tumorausssaat bei Patienten mit LD-SCLC ein zentrales Problem dar. Inwiefern die zusätzliche Anwendung von immunstimulierenden antitumoralen Wirkstoffen das hohe Fernmetastasierungsrisiko senken kann, ist

Bestandteil zahlreicher Studien. So werden aktuell im Rahmen der STIMULI-Studie (Small Cell Lung Canceroma Trial with Nivolumab and Ipilimumab in Limited Disease) die Effektivität und Verträglichkeit o.g. Immuntherapie untersucht (80).

Nach einem medianen follow-up von 9.3 Jahren der überlebenden Patienten lag das 1-,2-,5-Jahres EFS in unserer Kohorte bei 36%/29%/20%. Im Rahmen der multivariaten Analyse wurden ECOG, N-Stadium und Anwendung einer hyperfraktionierten RT mit cisplatinhaltiger Chemotherapie als unabhängige prognostische Faktoren identifiziert.

Unsere Studie konnte bestätigen, dass ein Lymphknotenbefall im kontralateralen Mediastinum bzw. supraklavikulär im Sinne eines N3-Stadiums als unabhängiger negativer prognostischer Faktor für das Auftreten eines Rezidivs zu werten ist (21, 81). Dies unterstreicht die Wichtigkeit einer zusätzliche selektiven supraklavikulären Radiotherapie bei Patienten mit Lymphknotenbefall im oberen Mediastinum (82). Trotz hoher Fernmetastasierungsrate in dieser Kohorte kann bei suffizienter Lungenfunktion und adäquatem prätherapeutischem Staging incl. PET-CT und cMRT eine langfristige Heilung erzielt werden.

Die Anwendung einer cisplatinbasierten Chemotherapie im Vergleich zu Chemotherapieprotokollen ohne Cisplatin führt zu einer deutlichen Senkung der Rezidivrate (83-85). Insbesondere die Kombination aus einer hyperfraktionierten Radiotherapie mit einer cisplatinhaltigen Chemotherapie war allen anderen Kombinationstherapien (keine gleichzeitige Hyperfraktionierung und Cisplatingabe bzw. keine Verwendung von Cisplatin, normofraktionierte Radiotherapie) in unserer Kohorte deutlich überlegen. Die multivariate Testung identifizierte die Anwendung einer hyperfraktionierten cisplatinbasierten Radiochemotherapie als unabhängigen Faktor (HR= 0.37, p= 0.013) und unterstützt die Ergebnisse der Intergroup 0096-Studie, die eine Überlegenheit der hyperfraktioniert-akzelerierten Radiochemotherapie nachweisen konnte. Die hyperfraktioniert-akzelerierte Radiochemotherapie nutzt die verminderte Reparaturfähigkeit der Erbgutschäden in Krebszellen im Vergleich zum Normalgewebe aus. Dabei ist insbesondere die Zeitspanne von 19 Tagen in der



hyperfraktionierten RT-Gruppe versus 45 Tage in der normofraktionierten Subgruppe von entscheidender Bedeutung, da durch die Akzelerierung eine frühe Repopulierung von resistenten Ca-Zellen und somit das Auftreten von Rezidiven verhindert werden können. Allerdings wurde in der Intergroup 0096-Studie eine RT-Gesamtdosis von nur 50 Gy appliziert (30). Die Unterlegenheit der Normofraktionierung und Applikation einer RT-Dosis von 50-64 Gy und daraus resultierender verlängerter Behandlungszeit konnte durch unsere Daten bestätigt werden.

Im Gegensatz dazu konnte die kürzlich publizierte CONVERT-Studie nachweisen, dass die Anwendung einer normofraktionierten RT mit erhöhter RT-Gesamtdosis (66 Gy in 33 Fraktionen über ca. 45 Tage) den Nachteil der längeren Therapiedauer (45 Tage versus 19 Tage) ausgleichen kann: das mediane PFS lag im hyperfraktionierten Therapiearm bei 15,4 und im normofraktionierten Therapiearm bei 14,3 Monaten ohne Erreichen eines Signifikanzniveaus ( $p= 0.26$ ) (40). Besonders für Patienten mit niedrigem prätherapeutischen ECOG bzw. fortgeschrittenem Alter stellt die normofraktionierte RT eine effektive Alternative dar. Zu überprüfen ist, ob eine erhöhte Tumorherddosis von 66 Gy die strahlenbiologischen tumoriziden Wirkmechanismen einer Hyperfraktionierung und Akzelerierung weiter verbessern kann. Die simultane Gabe von Cisplatin und Etoposid sollte weiterhin als Standardchemotherapie bei der Behandlung des LD-SCLC erachtet werden.

### **4.3 Gesamtüberleben und Einflussfaktoren**

Nach einem medianen Follow-Up der überlebenden Patienten von 9.3 Jahren lag das 1-, 2-, 5-Jahres OS bei 66%, 40% bzw. 20% und das mediane Überleben bei 18.2 Monaten (77, 86, 87). Nach Durchführung der multivarianten Testung wurden Anwendung einer hyperfraktionierten Radiochemotherapie, ECOG und N-Stadium als unabhängige Faktoren identifiziert.

Die im Vergleich zur Intergroup-Studie in unserer Analyse höheren 5-Jahres-Überlebensraten der hyperfraktioniert-akzeleriert bestrahlten Patienten, die

zusätzlich eine cisplatinbasierte Chemotherapie erhielten (5-Jahres OS: 35% vs. 26%) können möglicherweise durch das jüngere Lebensalter in unserer Patientengruppe (58 Jahre vs. 61 Jahre) erklärt werden (30). Die im Vergleich zur Studie von Turrisi et al. und unserer Patientenkohorte verbesserten 2-Jahres-Überlebensraten innerhalb der CONVERT-Studie von 56% (hyperfraktionierte Gruppe) bzw. 51% (normofraktioniert behandelte Patienten) sind möglicherweise auf eine präzisere prätherapeutische Diagnostik (Anteil PET-CT 57%), Verbesserung der RT-Technik (3D- bzw. IMRT), Verzicht auf adjuvante Lymphabstromgebiete mit konsekutiv reduzierter Ösophagitisrate und verbesserter Supportivtherapien zurückzuführen (40). Des Weiteren konnten wir das Ergebnis zahlreicher Studien, in denen der ECOG vor Therapiebeginn bereits als günstiger Prognosefaktor eingestuft wurde, bestätigen. Bei Patienten mit ECOG < 1 lag das 5-Jahres-OS (29%) signifikant höher als bei Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand (ECOG ≤ 2, 5%) und sollte bei der Therapieplanung einbezogen werden (18, 55, 63).

Neben hyperfraktionierter Radiochemotherapie und ECOG spielt die Ausdehnung des Lymphknotenbefalls eine zentrale Rolle bezüglich des Gesamtüberlebens der Patienten mit LD-SCLC. Shepherd et al. konnten anhand ihres 8088 Patienten umfassenden Kollektivs den N-Status als wichtigen Faktor zur Therapiestratifizierung und als unabhängigen Prognosefaktor für das Outcome etablieren (81). Univariat konnten wir mittels Test nach Tarone zeigen, dass das Gesamtüberleben mit fortschreitenden N-Befall stetig abnimmt (5-Jahres OS: N0: 50%; N1: 25%, N2: 25% N3: 11%,  $p=0.026$ ) und multivariat als unabhängigen Risikofaktor bzgl. des Gesamtüberlebens bestätigen (HR = 1.363,  $p = 0.040$ ) (81, 86). Demnach ist vor Therapiebeginn ein Staging mittels PET-CT zur exakten Definition des Lymphknotenbefalls entscheidend, um auf Basis dessen unter Einbezug des ECOG die bestmögliche Therapieplanung zu erzielen.

### **4.3 Schlussfolgerung und Ausblick**

Die hyperfraktioniert-akzelerierte Radiotherapie in Kombination mit einer cisplatinbasierten Chemotherapie stellt bei Patienten mit LD-SCLC und gutem Allgemeinzustand den Therapiestandard dar. Eine Therapieverbesserung kann möglicherweise durch ein standardisiertes prätherapeutisches Staging mittels PET-CT und cMRT und Anwendung verkleinerter RT-Zielvolumina unter Verzicht auf adjuvante Lymphabstromgebiete bei gleichzeitiger Dosiserhöhung im GTV zur Erhöhung der lokalen Kontrolle erreicht werden. Patienten mit fortgeschrittenem Lymphknotenbefall im Sinne eines N3-Stadiums könnten von einer selektiven supraklavikulären RT profitieren. Nach abgeschlossener hyperfraktioniert-akzelerierter Radiochemotherapie kann möglicherweise eine nachgeschaltete Immuntherapie (STIMULI-Studie) die erzielten Therapieresultate weiter verbessern.

## 5. Zusammenfassung

Die Kuration des LD-SCLC stellt wegen seines aggressiven Wachstumsverhaltens mit früher Metastasierung und hoher Lokalrezidivrate weiterhin eine Herausforderung dar. Unsere retrospektive Analyse untersuchte den Stellenwert der RCT im Stadium LD-SCLC anhand des Vergleiches einer hyperfraktioniert-akzelerierten mit einer normofraktionierten RCT, die hinsichtlich Effektivität und Verträglichkeit kontrovers diskutiert werden. Ziel unserer Studie war die Ermittlung der Therapieeffektivität gemessen an Gesamtüberleben, rezidivfreiem ÜL inklusive Rückfallmuster (lokal/systemisch, im/außerhalb RT-Feld), sowie die Bestimmung der Therapieverträglichkeit (Früh- und Spätnebenwirkungen) bei dem uns vorliegenden monozentrischem Patientenkollektiv (n= 70 Patienten). Ein besonderer Fokus lag auf der Suche nach möglichen Einflussfaktoren für das Auftreten von Rezidiven sowie nach Prognosefaktoren für das Gesamtüberleben. Nach einem medianen Follow-up von 9.3 Jahren lag das 1-,2-,5-Jahres ÜL/EFS bei 66%/40%/20% bzw. 36%/29%/20%. Als Akuttoxizitäten Grad 3/4 wurden Hämatotoxizität (36%) und Ösophagitis (7%) ermittelt. Schwere Spättoxizitäten traten nicht auf. Bei 17/70 Patienten (24%) wurde eine komplette Remission und bei 49/70 Patienten (70%) eine Teilremission erreicht. Ein Krankheitsrückfall (n= 10 Relapse; n= 39 Progress) wurde bei 49/70 Patienten (70%) nachgewiesen. Dieser lag in der Mehrzahl der Fälle (63%) außerhalb des Bestrahlungsfeldes. Bei 13 Patienten lag ein kombiniertes Rezidiv (in-field/ ex-field) und bei 5 Patienten (n= 1: Relapse, n= 4: Progress) ein isoliertes Lokalrezidiv vor. In-field-Rezidive (14/18 aller in-field-Rezidive und 4/5 ausschließliche in-field-Rezidive) lagen im GTV. Im Rahmen multivariater Analysen wurden ECOG, N-Stadium und Anwendung einer hyperfraktioniert-akzelerierten RT mit cisplatinhaltiger Chx als unabhängige prognostische Faktoren für das ÜL/EFS identifiziert. Durch standardisiertes Staging (PET-CT, cMRT) und Verkleinerung der RT-Zielvolumina mit Verzicht auf eine RT adjuvanter Lymphabflussgebiete bei gleichzeitiger Dosiserhöhung im GTV könnten die Therapieergebnisse

verbessert werden. Inwiefern die zusätzliche Anwendung einer Immuntherapie das hohe Fernmetastasierungsrisiko senken kann, wird aktuell untersucht.

## 6. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Standardisierter Erhebungsborgen .....	12
Tabelle 2: KI und ECOG der Patienten.....	16
Tabelle 3: ECOG und Patienten .....	16
Tabelle 4: TNM und NSE.....	17
Tabelle: 5 Übersicht Therapiemodalitäten .....	18
Tabelle 6: Therapiemodalitäten und Dauer .....	19
Tabelle 7: a) Übersicht Akutnebenwirkungen.....	20
Tabelle 8: b) Übersicht Akutnebenwirkungen .....	21
Tabelle 9: Übersicht chronische Nebenwirkungen .....	22
Tabelle 10: Korrelation ECOG und Akuttoxizität.....	23
Tabelle 11: Korrelation hyperfraktionierte Radiotherapie und Nebenwirkungen .....	24
Tabelle 12: Korrelation Cisplatin und Toxizität .....	25
Tabelle 13: Korrelation hyperfraktionierte Radiochemotherapie mit oder ohne Cisplatin und hämatologische Toxizität .....	26
Tabelle 14: Korrelation hyperfraktionierte Radiotherapie mit oder ohne Cisplatin und Hörverschlechterung.....	27
Tabelle 15: Korrelation hyperfraktionierte Radiochemotherapie mit oder ohne Cisplatin und gastrointestinale Toxizität.....	27
Tabelle 16: Korrelation hyperfraktionierte Radiochemotherapie mit oder ohne Cisplatin und sonstige Nebenwirkungen.....	28
Tabelle 17: Bestes Therapieansprechen .....	29
Tabelle 18: Rezidiv und Lokalisation .....	30
Tabelle 19: Lokalrezidiv und Bestrahlungsfeld.....	31
Tabelle 20: Rezidiv nach besten Ansprechen auf Therapie .....	31
Tabelle 21: NSE-Wert und Rezidivfreiheitsrate.....	37
Tabelle 22: Hyperfraktionierte cisplatinhaltige RCT und Rezidivfreiheitsrate.....	41
Tabelle 23: Übersicht Univarianzanalyse Prognosefaktoren und Rezidivfreiheit .....	43
Tabelle 24: Multivariate Analyse der Prognosefaktoren für ein Rezidiv nach Radiochemotherapie.....	44
Tabelle 25: Therapie der Rezidive .....	45
Tabelle 26: Hyperfraktionierte cisplatinhaltige RCT und Überlebensrate .....	54

Tabelle 27: Univariate Analyse der Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben nach Radiochemotherapie.....	56
Tabelle 28: Multivarianzanalyse Prognosefaktoren und Gesamtüberleben .....	57

## 7. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Algorithmus zur Primärtherapie des kleinzelligen Lungenkarzinoms .....	4
Abbildung 2: Algorithmus zur Therapie des kleinzelligen Lungenkarzinoms im Stadium limited disease.....	6
Abbildung 3: Altersverteilung bei Erstdiagnose Männer und Frauen.....	15
Abbildung 4: Rezidivfreiheitsrate.....	32
Abbildung 5: Karnofsky-Index und Rezidivfreiheitsrate (4 Gruppen) .....	33
Abbildung 6: Karnofsky-Index/ECOG (2 Gruppen) und Rezidivfreiheitsrate .....	34
Abbildung 7: T-Stadium (2 Gruppen) und Rezidivfreiheitsrate.....	35
Abbildung 8: N-Stadium (2 Gruppen) und Rezidivfreiheitsrate .....	36
Abbildung 9: Anzahl Chemotherapie-Zyklen vor Radiotherapie und Rezidivfreiheitsrate .....	38
Abbildung 10: Cisplatin und Rezidivfreiheitsrate .....	39
Abbildung 11: Hyperfraktionierte Radiotherapie und Rezidivfreiheitsrate.....	40
Abbildung 12: Hyperfraktionierte cisplatinhaltige RCT und Rezidivfreiheitsrate .....	41
Abbildung 13: Radiotherapie-Gesamtdosis und Rezidivfreiheitsrate.....	42
Abbildung 14: Überlebensrate .....	46
Abbildung 15: Karnofsky-Index/ECOG (2 Gruppen) und Überlebensrate.....	47
Abbildung 16: T-Stadium (2 Gruppen) und Überlebensrate.....	48
Abbildung 17: N-Stadium (2 Gruppen) und Überlebensrate .....	49
Abbildung 18: NSE-Wert (2 Gruppen) und Überlebensraten.....	50
Abbildung 19: Anzahl der Chemotherapie-Zyklen vor Radiotherapie und Überlebensrate .....	51
Abbildung 20: Cisplatin und Überlebensrate .....	52
Abbildung 21: Hyperfraktionierte Radiotherapie und Überlebensrate .....	53
Abbildung 22: Hyperfraktionierte cisplatinhaltige RCT und Überlebensrate .....	54
Abbildung 23: Radiotherapie-Gesamtdosis und Überlebensrate .....	55



## 8. Abkürzungsverzeichnis

5-JÜR	5-Jahres-Überlebensrate
Abb.	Abbildung
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
Chx	Chemotherapie
CI	Konfidenzintervall
cMRT	kraniale Magnetresonanztomographie
CONVERT	<u>C</u> oncurrent <u>O</u> Nce-daily <u>V</u> ERsus <u>T</u> wice-daily chemoradiotherapy in patients with limited-stage small cell lung cancer
CR	Complete Remission/Response
CT	Computertomographie
CTCAE 4	common terminology criteria of adverse events v4.0 des National Cancer Institute von 2010
CTV	Clinical Tumor Volume
d.h.	das heißt
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ED	Extensive-Stage Disease
EFS	Krankheitsfreies Überleben
D	Diagnose
eD	Einzeldosis
GHD	Gesamtherddosis
ggf.	gegebenenfalls
GTV	Gross Tumor Volume
Gy	Gray
hRT	Hyperfraktionierte (akzelerierte) Radiotherapie
IALSC	International Association for the study of Lung Cancer
KI	Karnofsky-Index
nRT	normofraktionierte Radiotherapie
LD	Limited-Stage Disease

LJ	Lebensjahr
LK	Lymphknoten
M	Metastase
MW	Mittelwert
N	Lymphknoten, node
NC	No Change
NSE	Neuronenspezifische Enolase
NSCLC	Non-Small Cell Lung Carcinoma
NW	Nebenwirkung(en)
PCI	Prophylaktische Schädelbestrahlung
PD	Progressive Disease
PET-CT	Positronen-Emissions-Tomographie mit CT
PR	Partial Remission/Responses
PTV	Planning Tumor Volume
RCT	Radiochemotherapie
RT	Radiotherapie
s.	siehe
SCLC	Small Cell Lung Carcinoma
STIMULI	<u>S</u> mall Cell Lung Carcinoma <u>T</u> rial with Nivolumab and <u>I</u> pilim <u>M</u> ab in <u>L</u> imited Disease
T	Tumor
Tab.	Tabelle
tgl.	täglich
Th	Therapie
TNM	Tumor-Node-Metastasis
ÜL	Überleben
v.a.	vor allem
VALG	Veteran´s Administration Lung Group
vgl.	vergleiche
VLD	Very Limited-Stage Disease
vs.	versus

## 9. Literaturverzeichnis

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2011;61(2):69-90.
2. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2015;65(2):87-108.
3. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland, Robert - Koch Institut. Krebs in Deutschland für 2011/2012 2015 [updated 06.12.2017. Available from: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/vergangene\\_ausgaben/downloads/krebs\\_in\\_deutschland\\_10.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/vergangene_ausgaben/downloads/krebs_in_deutschland_10.pdf?__blob=publicationFile).
4. Rodriguez E, Lilenbaum RC. Small cell lung cancer: past, present, and future. *Current oncology reports*. 2010;12(5):327-34.
5. Stupp R, Monnerat C, Turrisi AT, 3rd, Perry MC, Leyvraz S. Small cell lung cancer: state of the art and future perspectives. *Lung cancer*. 2004;45(1):105-17.
6. Chen YT, Feng B, Chen LB. Update of research on drug resistance in small cell lung cancer chemotherapy. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*. 2012;13(8):3577-81.
7. Mountain CF. Clinical biology of small cell carcinoma: relationship to surgical therapy. *Seminars in oncology*. 1978;5(3):272-9.
8. Hann CL, Rudin CM. Management of small-cell lung cancer: incremental changes but hope for the future. *Oncology*. 2008;22(13):1486-92.
9. Govindan R, Page N, Morgensztern D, Read W, Tierney R, Vlahiotis A, et al. Changing epidemiology of small-cell lung cancer in the United States over the last 30 years: analysis of the surveillance, epidemiologic, and end results database. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006;24(28):4539-44.
10. Peto R. Influence of dose and duration of smoking on lung cancer rates. *IARC scientific publications*. 1986(74):23-33.
11. Brownson RC, Chang JC, Davis JR. Gender and histologic type variations in smoking-related risk of lung cancer. *Epidemiology*. 1992;3(1):61-4.
12. Travis WD. Pathology of lung cancer. *Clinics in chest medicine*. 2011;32(4):669-92.
13. Chong S, Lee KS, Chung MJ, Han J, Kwon OJ, Kim TS. Neuroendocrine tumors of the lung: clinical, pathologic, and imaging findings. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*. 2006;26(1):41-57; discussion -8.
14. Kazawa N, Kitaichi M, Hiraoka M, Togashi K, Mio N, Mishima M, et al. Small cell lung carcinoma: Eight types of extension and spread on computed tomography. *Journal of computer assisted tomography*. 2006;30(4):653-61.
15. Nicholson SA, Beasley MB, Brambilla E, Hasleton PS, Colby TV, Sheppard MN, et al. Small cell lung carcinoma (SCLC): a clinicopathologic study of 100 cases with surgical specimens. *The American journal of surgical pathology*. 2002;26(9):1184-97.
16. Nakazawa K, Kurishima K, Tamura T, Kagohashi K, Ishikawa H, Satoh H, et al. Specific organ metastases and survival in small cell lung cancer. *Oncology letters*. 2012;4(4):617-20.
17. Sudul T, Domagala-Kulawik J. [Clinical manifestation and radiological features of small cell lung cancer (SCLC)]. *Wiadomosci lekarskie*. 2012;65(2):97-101.
18. Fruh M, De Ruysscher D, Popat S, Crino L, Peters S, Felip E, et al. Small-cell lung cancer (SCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2013;24 Suppl 6:vi99-105.

19. Sorensen M, Pijls-Johannesma M, Felip E, Group EGW. Small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2010;21 Suppl 5:v120-5.
20. Bradley JD, Dehdashti F, Mintun MA, Govindan R, Trinkaus K, Siegel BA. Positron emission tomography in limited-stage small-cell lung cancer: a prospective study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2004;22(16):3248-54.
21. Vallieres E, Shepherd FA, Crowley J, Van Houtte P, Postmus PE, Carney D, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals regarding the relevance of TNM in the pathologic staging of small cell lung cancer in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2009;4(9):1049-59.
22. Zelen M. Keynote address on biostatistics and data retrieval. *Cancer chemotherapy reports Part 3*. 1973;4(2):31-42.
23. Kalemkerian GP. Staging and imaging of small cell lung cancer. *Cancer imaging : the official publication of the International Cancer Imaging Society*. 2011;11:253-8.
24. Carter BW, Glisson BS, Truong MT, Erasmus JJ. Small cell lung carcinoma: staging, imaging, and treatment considerations. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*. 2014;34(6):1707-21.
25. Takahashi T, Yamanaka T, Seto T, Harada H, Nokihara H, Saka H, et al. Prophylactic cranial irradiation versus observation in patients with extensive-disease small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2017;18(5):663-71.
26. De Ruyscher D, Lueza B, Le Pechoux C, Johnson DH, O'Brien M, Murray N, et al. Impact of thoracic radiotherapy timing in limited-stage small-cell lung cancer: usefulness of the individual patient data meta-analysis. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2016;27(10):1818-28.
27. Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC, Johnson DH, Perry MC, Souhami RL, et al. A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. *The New England journal of medicine*. 1992;327(23):1618-24.
28. Auperin A, Arriagada R, Pignon JP, Le Pechoux C, Gregor A, Stephens RJ, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. *The New England journal of medicine*. 1999;341(7):476-84.
29. Hartmann Tina, Offenhäusser Ingrid, Vockelmann Christel. *Strahlenarten und Strahlenbiologie*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2014.
30. Turrisi AT, 3rd, Kim K, Blum R, Sause WT, Livingston RB, Komaki R, et al. Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. *The New England journal of medicine*. 1999;340(4):265-71.
31. Skarlos DV, Samantas E, Kosmidis P, Fountzilas G, Angelidou M, Palamidas P, et al. Randomized comparison of etoposide-cisplatin vs. etoposide-carboplatin and irradiation in small-cell lung cancer. A Hellenic Co-operative Oncology Group study. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 1994;5(7):601-7.
32. Mascaux C, Paesmans M, Berghmans T, Branle F, Lafitte JJ, Lemaitre F, et al. A systematic review of the role of etoposide and cisplatin in the chemotherapy of small cell lung cancer with methodology assessment and meta-analysis. *Lung cancer*. 2000;30(1):23-36.
33. Warde P, Payne D. Does thoracic irradiation improve survival and local control in limited-stage small-cell carcinoma of the lung? A meta-analysis. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1992;10(6):890-5.

34. Takada M, Fukuoka M, Kawahara M, Sugiura T, Yokoyama A, Yokota S, 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2002;20(14):3054-60.
35. Murray N, Coy P, Pater JL, Hodson I, Arnold A, Zee BC, et al. Importance of timing for thoracic irradiation in the combined modality treatment of limited-stage small-cell lung cancer. The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1993;11(2):336-44.
36. Fried DB, Morris DE, Poole C, Rosenman JG, Halle JS, Detterbeck FC, et al. Systematic review evaluating the timing of thoracic radiation therapy in combined modality therapy for limited-stage small-cell lung cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2004;22(23):4837-45.
37. De Ruyscher D, Pijls-Johannesma M, Bentzen SM, Minken A, Wanders R, Lutgens L, et al. Time between the first day of chemotherapy and the last day of chest radiation is the most important predictor of survival in limited-disease small-cell lung cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006;24(7):1057-63.
38. Schild SE, Bonner JA, Shanahan TG, Brooks BJ, Marks RS, Geyer SM, et al. Long-term results of a phase III trial comparing once-daily radiotherapy with twice-daily radiotherapy in limited-stage small-cell lung cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2004;59(4):943-51.
39. Bonner JA, Sloan JA, Shanahan TG, Brooks BJ, Marks RS, Krook JE, et al. Phase III comparison of twice-daily split-course irradiation versus once-daily irradiation for patients with limited stage small-cell lung carcinoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1999;17(9):2681-91.
40. Faivre-Finn C, Snee M, Ashcroft L, Appel W, Barlesi F, Bhatnagar A, et al. Concurrent once-daily versus twice-daily chemoradiotherapy in patients with limited-stage small-cell lung cancer (CONVERT): an open-label, phase 3, randomised, superiority trial. *The Lancet Oncology*. 2017;18(8):1116-25.
41. Zhang W, Jiang W, Luan L, Wang L, Zheng X, Wang G. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer: a systematic review of the literature with meta-analysis. *BMC cancer*. 2014;14:793.
42. Meert AP, Paesmans M, Berghmans T, Martin B, Mascaux C, Vallot F, et al. Prophylactic cranial irradiation in small cell lung cancer: a systematic review of the literature with meta-analysis. *BMC cancer*. 2001;1:5.
43. Rossi A, Di Maio M, Chiodini P, Rudd RM, Okamoto H, Skarlos DV, et al. Carboplatin- or cisplatin-based chemotherapy in first-line treatment of small-cell lung cancer: the COCIS meta-analysis of individual patient data. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(14):1692-8.
44. Waissbluth S, Daniel SJ. Cisplatin-induced ototoxicity: transporters playing a role in cisplatin toxicity. *Hearing research*. 2013;299:37-45.
45. Stewart JD, Bolt HM. Cisplatin-induced nephrotoxicity. *Archives of toxicology*. 2012;86(8):1155-6.
46. Tsoutsou PG, Koukourakis MI. Radiation pneumonitis and fibrosis: mechanisms underlying its pathogenesis and implications for future research. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2006;66(5):1281-93.
47. Mehta V. Radiation pneumonitis and pulmonary fibrosis in non-small-cell lung cancer: pulmonary function, prediction, and prevention. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2005;63(1):5-24.

48. Qiao WB, Zhao YH, Zhao YB, Wang RZ. Clinical and dosimetric factors of radiation-induced esophageal injury: radiation-induced esophageal toxicity. *World journal of gastroenterology* : WJG. 2005;11(17):2626-9.
49. Lepke RA, Libshitz HI. Radiation-induced injury of the esophagus. *Radiology*. 1983;148(2):375-8.
50. Yazbeck VY, Villaruz L, Haley M, Socinski MA. Management of normal tissue toxicity associated with chemoradiation (primary skin, esophagus, and lung). *Cancer journal*. 2013;19(3):231-7.
51. Perry MC, Herndon JE, 3rd, Eaton WL, Green MR. Thoracic radiation therapy added to chemotherapy for small-cell lung cancer: an update of Cancer and Leukemia Group B Study 8083. *Journal of clinical oncology* : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 1998;16(7):2466-7.
52. Jett JR, Schild SE, Kesler KA, Kalemkerian GP. 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*. 2013;143(5 Suppl):e400S-19S.
53. Samson DJ, Seidenfeld J, Simon GR, Turrisi AT, 3rd, Bonnell C, Ziegler KM, et al. Evidence for management of small cell lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*. 2007;132(3 Suppl):314S-23S.
54. Hardy JD, Ewing HP, Neely WA, Stauss HK, Vance RB. Lung carcinoma: survey of 2286 cases with emphasis on small cell type. *Annals of surgery*. 1981;193(5):539-48.
55. Paesmans M, Sculier JP, Lecomte J, Thiriaux J, Libert P, Sergysels R, et al. Prognostic factors for patients with small cell lung carcinoma: analysis of a series of 763 patients included in 4 consecutive prospective trials with a minimum follow-up of 5 years. *Cancer*. 2000;89(3):523-33.
56. Cerny T, Blair V, Anderson H, Bramwell V, Thatcher N. Pretreatment prognostic factors and scoring system in 407 small-cell lung cancer patients. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 1987;39(2):146-9.
57. Albain KS, Crowley JJ, LeBlanc M, Livingston RB. Determinants of improved outcome in small-cell lung cancer: an analysis of the 2,580-patient Southwest Oncology Group data base. *Journal of clinical oncology* : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 1990;8(9):1563-74.
58. Foster NR, Mandrekar SJ, Schild SE, Nelson GD, Rowland KM, Jr., Deming RL, et al. Prognostic factors differ by tumor stage for small cell lung cancer: a pooled analysis of North Central Cancer Treatment Group trials. *Cancer*. 2009;115(12):2721-31.
59. Rawson NS, Peto J. An overview of prognostic factors in small cell lung cancer. A report from the Subcommittee for the Management of Lung Cancer of the United Kingdom Coordinating Committee on Cancer Research. *British journal of cancer*. 1990;61(4):597-604.
60. Wolf M, Holle R, Hans K, Drings P, Havemann K. Analysis of prognostic factors in 766 patients with small cell lung cancer (SCLC): the role of sex as a predictor for survival. *British journal of cancer*. 1991;63(6):986-92.
61. Singh S, Parulekar W, Murray N, Feld R, Evans WK, Tu D, et al. Influence of sex on toxicity and treatment outcome in small-cell lung cancer. *Journal of clinical oncology* : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2005;23(4):850-6.
62. Ludbrook JJ, Truong PT, MacNeil MV, Lesperance M, Webber A, Joe H, et al. Do age and comorbidity impact treatment allocation and outcomes in limited stage small-cell lung cancer? a community-based population analysis. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2003;55(5):1321-30.
63. Bremnes RM, Sundstrom S, Aasebo U, Kaasa S, Hatlevoll R, Aamdal S, et al. The value of prognostic factors in small cell lung cancer: results from a randomised multicenter study with minimum 5 year follow-up. *Lung cancer*. 2003;39(3):303-13.

64. Jackman DM, Johnson BE. Small-cell lung cancer. *Lancet*. 2005;366(9494):1385-96.
65. Liu X, Zhang W, Yin W, Xiao Y, Zhou C, Hu Y, et al. The prognostic value of the serum neuron specific enolase and lactate dehydrogenase in small cell lung cancer patients receiving first-line platinum-based chemotherapy. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(46):e8258.
66. Choi NC, Herndon JE, 2nd, Rosenman J, Carey RW, Chung CT, Bernard S, et al. Phase I study to determine the maximum-tolerated dose of radiation in standard daily and hyperfractionated-accelerated twice-daily radiation schedules with concurrent chemotherapy for limited-stage small-cell lung cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1998;16(11):3528-36.
67. Salama JK, Hodgson L, Pang H, Urbanic JJ, Blackstock AW, Schild SE, et al. A pooled analysis of limited-stage small-cell lung cancer patients treated with induction chemotherapy followed by concurrent platinum-based chemotherapy and 70 Gy daily radiotherapy: CALGB 30904. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2013;8(8):1043-9.
68. Bogart JA, Herndon JE, 2nd, Lyss AP, Watson D, Miller AA, Lee ME, 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. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2004;59(2):460-8.
69. Institute TNC. Acute and late toxicity based on the Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0 (CTCAE v4.03). 2010.
70. Bogart JA, Gajra A. Limited-Stage Small-Cell Lung Cancer: An Age Limit for Combined Modality Therapy? *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015;33(36):4235-7.
71. Wang H, Zhang J, Shi F, Zhang C, Jiao Q, Zhu H. Better cancer specific survival in young small cell lung cancer patients especially with AJCC stage III. *Oncotarget*. 2017;8(21):34923-34.
72. Mauguen A, Le Pechoux C, Saunders MI, Schild SE, Turrisi AT, Baumann M, et al. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in lung cancer: an individual patient data meta-analysis. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(22):2788-97.
73. Fietkau R. Which fractionation of radiotherapy is best for limited-stage small-cell lung cancer? *The Lancet Oncology*. 2017;18(8):994-5.
74. Florea AM, Busselberg D. Cisplatin as an anti-tumor drug: cellular mechanisms of activity, drug resistance and induced side effects. *Cancers (Basel)*. 2011;3(1):1351-71.
75. Watkins JM, Wahlquist AE, Zauls AJ, Shirai K, Garrett-Mayer E, Aguero EG, et al. Involved-field radiotherapy with concurrent chemotherapy for limited-stage small-cell lung cancer: disease control, patterns of failure and survival. *Journal of medical imaging and radiation oncology*. 2010;54(5):483-9.
76. Giuliani ME, Lindsay PE, Sun A, Bezjak A, Le LW, Brade A, et al. Locoregional failures following thoracic irradiation in patients with limited-stage small cell lung carcinoma. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2012;102(2):263-7.
77. Winther-Larsen A, Hoffmann L, Moeller DS, Khalil AA, Knap MM. Evaluation of factors associated with loco-regional failure and survival in limited disease small cell lung cancer patients treated with chemoradiotherapy. *Acta oncologica*. 2015:1-8.
78. Winther-Larsen A, Hoffmann L, Moeller DS, Khalil AA, Knap MM. Evaluation of factors associated with loco-regional failure and survival in limited disease small cell lung cancer patients treated with chemoradiotherapy. *Acta oncologica*. 2015;54(9):1574-81.
79. Aponte PM, Caicedo A. Stemness in Cancer: Stem Cells, Cancer Stem Cells, and Their Microenvironment. *Stem Cells Int*. 2017;2017:5619472.

80. European Thoracic Oncology Platform. Small Cell Lung Carcinoma Trial With Nivolumab and Ipilimumab in Limited Disease (STIMULI) 2014 [updated 20.02.2018. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02046733>.
81. Shepherd FA, Crowley J, Van Houtte P, Postmus PE, Carney D, Chansky K, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer lung cancer staging project: proposals regarding the clinical staging of small cell lung cancer in the forthcoming (seventh) edition of the tumor, node, metastasis classification for lung cancer. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2007;2(12):1067-77.
82. Butof R, Gumina C, Valentini C, Sommerer A, Appold S, Zips D, et al. Sites of recurrent disease and prognostic factors in SCLC patients treated with radiochemotherapy. *Clin Transl Radiat Oncol*. 2017;7:36-42.
83. Fukuoka M, Furuse K, Saijo N, Nishiwaki Y, Ikegami H, Tamura T, et al. Randomized trial of cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine versus cisplatin and etoposide versus alternation of these regimens in small-cell lung cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 1991;83(12):855-61.
84. Pujol JL, Carestia L, Daures JP. Is there a case for cisplatin in the treatment of small-cell lung cancer? A meta-analysis of randomized trials of a cisplatin-containing regimen versus a regimen without this alkylating agent. *British journal of cancer*. 2000;83(1):8-15.
85. Amarasena IU, Chatterjee S, Walters JA, Wood-Baker R, Fong KM. Platinum versus non-platinum chemotherapy regimens for small cell lung cancer. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2015(8):CD006849.
86. Rutter CE, Park HS, Corso CD, Yeboa DN, Mancini BR, Lester-Coll NH, et al. Comparison of survival outcomes among standard radiotherapy regimens in limited-stage small cell lung cancer patients receiving concurrent chemoradiation. *Lung cancer*. 2015.
87. Gazula A, Baldini EH, Chen A, Kozono D. Comparison of once and twice daily radiotherapy for limited stage small-cell lung cancer. *Lung*. 2014;192(1):151-8.



## **Erklärung Eigenanteil**

Die Arbeit wurde in der Universitätsklinik für Radioonkologie Tübingen unter der Betreuung von Prof. Dr. Daniel Zips durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgt in Zusammenarbeit mit Dr. Frank Heinzelmann, Oberarzt für Radioonkologie Universitätsklinik Tübingen.

Die statistische Auswertung erfolgte nach Anleitung durch Christian Grund, EDV-Systems, Margetshöchheim, Deutschland.

Ich versichere das Manuskript selbstständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Marburg, den 25.09.2018

Benedikt Richard Wagner

## **Danksagung**

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. Daniel Zips für die freundliche Überlassung des Themas als auch Herrn Dr. Frank Heinzelmann für die zuverlässige Betreuung und freundliche Unterstützung bei dieser Arbeit.

Meiner Familie und meinen Freunden gilt an dieser Stelle besonderer Dank für die immerwährende Unterstützung.

## **Anhang**

<b>1. Anhang: Tabellen.....</b>	<b>1</b>
<b>2. Anhang: Graphen.....</b>	<b>21</b>

## 1. Anhang: Tabellen

*Tabelle 1: Beschreibung der TNM-Stadien des Lungenkarzinoms nach IALSC*

Kategorie	Stadium	Kurzbeschreibung	
T (Tumor)	Tis	Carcinoma in situ	
	T1	Größter Durchmesser $\leq$ 3cm umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, Hauptbronchus unbeteiligt	
		- T1a	Größter Durchmesser $\leq$ 2cm
		- T1b	Größter Durchmesser $>$ 2cm $\leq$ 3cm
	T2	Größter Durchmesser $>$ 3cm $\leq$ 7cm oder Infiltration des Hauptbronchus $\geq$ 2cm distal der Karina oder Infiltration der viszeralen Pleura oder tumorbedingte partielle Atelektase/obstruktive Pneumonie	
		- T2a	Größter Durchmesser $>$ 3cm $\leq$ 5cm
		- T2b	Größter Durchmesser $>$ 5cm $\leq$ 7cm
	T3	Größter Durchmesser $<$ 7cm oder Infiltration folgender Strukturen: Brustwand, Zwerchfell, N. phrenicus, mediastinale Pleura, parientales Perikard, Hauptbronchus $<$ 2cm distal der Carina (ohne deren Beteiligung); tumorassoziierte komplette Atelektase/obstruktive Pneumonie oder zusätzlicher Tumorknoten im selben Lungenlappen	
	T4	Jede Größe mit Infiltration von Mediastinum, Herz, großen Gefäßen, Trachea, N. recurrens, Ösophagus, Wirbelkörper oder Karina; zusätzlicher Tumorknoten in einem anderen ipsilateralen Lungenlappen	

N (Lymph knoten)	N0	Keine Lymphknotenmetastase
	N1	Metastase in ipsilateral peribronchialen und/oder hilären und intrapulmonalen Lymphknoten (LK)
	N2	Metastase in ipsilateral mediastinalen und/oder subkarinalen LK
	N3	Metastase in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen hilären, ipsi- oder kontralateral tief zervikalen oder in supraklavikulären LK
M (Metast ase)	M0	Keine Fernmetastasen
	M1	Metastasen
	- M1a	Separater Tumorknoten in einem kontralateralen Lungenlappen, Pleura mit knotigem Befall, maligner Pleura- oder Perikarderguss
	- M1b	Fernmetastasen

*Tabelle 2: Beschreibung des Zwei-Stadien-Systems nach der VALG bezogen auf die TNM-Klassifikation nach IALSC (7.Auflage)*

Stadium		T	N	M
LD	0	Tis	0	M0
	IA	T1	N0	M0
	IB	T2a	N0	M0
	IIA	T2b	N0	M0
		T1	N1	
		T2	N1	
	IIB	T2b	N1	M0
		T3	N0	
IIIA	T1	N2	M0	
	T2	N2		
	T3	N1/2		
	T4	N0		
	T4	N0/1		
IIIB	T4	N2	M0	
	Jedes T	N3		
ED	IV	Jedes T	Jedes N	M1
<p>Bemerkung:</p> <p>LD – Tumorgewebe auf ipsilateralen Hemithorax begrenzt, welches durch ein passables Bestrahlungsfeld erfasst werden kann (jedes T und jedes N bei M0; außer T3/4 bei multiplen Tumorherden außerhalb des Bestrahlungsfeldes)</p> <p>ED – Tumorgewebe über den ipsilateralen Hemithorax hinaus, möglicherweise mit malignem pleuralem oder perikardialen Erguss oder hämatogenen Metastasen (jedes T und jedes N bei M1; T3/4 bei multiplen Tumorherden außerhalb des Bestrahlungsfeldes)</p>				

## Akute Nebenwirkungen erfasst nach CTCAE 4

*Tabelle 3: Hämatologische Toxizität*

Leukopenie	< Referenzwert – 3000/ $\mu$ l
	< 3000-2000/ $\mu$ l
	< 2000-1000/ $\mu$ l
	< 1000/ $\mu$ l
	Tod
Anämie	Hämoglobin (Hb) < Referenzwert – 10.0 g/dl
	Hb < 10.0 – 8.0 g/dl
	Hb < 8.0 – 4.9 g/dl
	Lebensbedrohende Konsequenzen mit dringend erforderlicher Intervention
	Tod
Thrombozytopenie	Grad 1:< Referenzwert – 75.000/ $\mu$ l
	Grad 2: < 75.000 – 50.000/ $\mu$ l
	Grad 3: < 50.000 – 25.000/ $\mu$ l
	Grad 4: < 25.000/ $\mu$ l
	Grad 5: -

*Tabelle 4: Gastrointestinale Störungen*

Erbrechen	1 – 2 Episoden innerhalb von 24h
	3 – 5 Episoden innerhalb von 24h
	≥ 6 Episoden innerhalb von 24h; Sonden-, totale parenterale Ernährung oder Krankenhauseinweisung erforderlich
	Lebensbedrohende Konsequenzen; dringende Intervention erforderlich
	Tod
Ösophagitis	asymptomatisch; nur klinische/diagnostische Beobachtung; Intervention nicht erforderlich
	symptomatisch; verändertes Essen/Schlucken; orales Präparat angezeigt
	Schwerwiegend verändertes Essen/Schlucken; Sonden-, totale parenterale Ernährung oder Krankenhauseinweisung erforderlich
	Lebensbedrohende Konsequenzen; dringende operative Intervention erforderlich
	Tod

*Tabelle 5: Thorakal-respiratorische Störung*

Pneumonitis	asymptomatisch; nur klinische/diagnostische Beobachtung; Intervention nicht erforderlich
	Symptomatisch; medizinische Intervention erforderlich
	Schwerwiegende Symptome; Sauerstoffapplikation indiziert
	Lebensbedrohliche respiratorische Gefährdung; dringende Intervention erforderlich
	Tod



*Tabelle 6: Dermatologische Komplikation*

Strahlendermatitis	Schwaches Erythem oder trockene Schuppung
	Mäßig bis starkes Erythem; fleckig-feuchte Schuppung, meist auf Hautfalten begrenzt; mäßiges Ödem
	Feuchte Schuppung außerhalb von Hautfalten; Blutung nach Bagatelltrauma oder Abschürfung
	Lebensbedrohliche Konsequenzen; Hautnekrose oder Ulzeration der gesamten Dermis; spontane Blutung; Hauttransplantat erforderlich
	Tod

*Tabelle 7: Otologische Störung*

Hörverschlechterung	Subjektive Hörveränderung in Abwesenheit eines dokumentierten Hörverlustes.
	Hörverlust, kein Hörgerät oder Intervention erforderlich
	Hörverlust, Hörgerät oder Intervention erforderlich
	Hörminderung bis hin zu tiefgreifendem zweiseitigen Hörverlust; nicht korrigierbare Ertaubung.
	-

*Tabelle 8: Andere Nebenwirkungen*

Fieber	38.0 – 39.0 °C
	> 39.0 – 40.0 °C
	> 40.0 °C für ≤ 24h
	> 40°C für > 24 h
	Tod
Infektion	Asymptomatisch oder milde Symptome; nur klinische oder diagnostische Beobachtung; Intervention nicht erforderlich
	Mäßig; geringfügige, lokale oder nicht invasive Intervention erforderlich
	Schwerwiegend oder medizinisch deutlich aber nicht unmittelbar lebensbedrohlich; Krankenhauseinweisung oder Verlängerung des Krankhausaufenthaltes erforderlich
	Lebensbedrohliche Konsequenzen; dringende Intervention erforderlich
	Tod
Gewichtsverlust	5 bis < 10% Verlust Anfangsgewicht; Intervention nicht erforderlich
	10 bis < 20% Verlust Anfangsgewicht; Nahrungsergänzung erforderlich
	≥ 20 Verlust Anfangsgewicht; Sondenernährung oder TPN erforderlich
	-
	-

## Spätfolgen erfasst nach CTCAE4

*Tabelle 9: Dermatologische Spätfolgen*

Hauthyperpigmentierung	Hyperpigmentierung < 10% der Körperoberfläche bedeckend; keine psychosoziale Auswirkung
	Hyperpigmentierung > 10% der Körperoberfläche bedeckend; assoziierte psychosoziale Auswirkung
	Grad 3-5 nicht definiert
Hautfibrose	Milde Verhärtung
	Mäßige Verhärtung; Haut noch verschiebbar
	Schwere nicht verschiebbare Hautverhärtung
	Generalisiert; Beeinträchtigung von Atmung oder Ernährung
	Tod

*Tabelle 10: Gastrointestinale Störung*

Ösophagusstenose	Asymptomatisch; nur klinische oder diagnostische Beobachtung; keine Intervention erforderlich
	Symptomatisch; veränderte GI-Funktion
	Schwerwiegend veränderte GI-Funktion; Sondenernährung; Krankenhauseinweisung erforderlich; elektive operative Intervention erforderlich
	Lebensbedrohliche Konsequenzen; dringende operative Intervention erforderlich
	Tod

*Tabelle 11: Thorakal-respiratorische Störung*

Lungenfibrose	Milde Hypoxämie; radiologisch nachgewiesene Lungenfibrose von < 25% des Lungenvolumens
	Mäßige Hypoxämie; Anzeichen einer pulmonalen Hypertonie; radiologisch nachgewiesene Lungenfibrose von 25 - 50 %
	Schwerwiegende Hypoxämie; Rechtsherzversagen; Radiologisch nachgewiesene Lungenfibrose von > 50 – 70 %
	Lebensbedrohliche Konsequenzen; Intubation mit Beatmungshilfe erforderlich; radiologisch nachgewiesene Lungenfibrose > 70 %
	Tod

## Rezidivfreiheit und Einflussfaktoren

*Tabelle 12: Rezidivfreiheitsrate seit Therapieende*

Zeit [Jahre]	Anzahl	EFS [%]	Untergrenze	Obergrenze
0	70	100.0	-	-
30 Tage	68	97.1	95.2	99.1
1	25	35.7	30.0	41.4
2	20	28.6	23.2	34.0
5	13	19.6	14.8	24.4
10	3	12.3	7.4	17.1

Prozentsatz der zu den genannten Zeiten noch rezidivfrei lebenden Patienten. Zusätzlich sind Unter- und Obergrenze dieser Prozentsätze aus der Standardabweichung angegeben. Schätzung nach Kaplan und Meier.

*Tabelle 13: Karnofsky-Index (4 Gruppen) und Rezidivfreiheitsrate*

	KI									
	Gesamt	50-70		80		90		100		
	n= 70	n= 8		n= 21		n= 34		n= 7		
Zeit [Jahre]	Anzahl	n	Rate	n	Rate	n	Rate	n	Rate	
0	70	8	100.0	21	100.0	34	100.0	7	100.0	
30 Tage	68	6	75.0	21	100.0	34	100.0	7	100.0	
1	25	2	25.0	5	23.8	14	41.2	4	57.1	
2	20	1	12.5	4	19.1	13	38.2	2	28.6	
5	13	0	0.0	2	12.7	9	26.5	2	28.6	
10	3	0	0.0	0	0.0	3	17.7	0	28.6	

Prozentsatz der zu den genannten Zeiten noch ohne Relapse oder Progress lebenden Patienten, aufgeteilt nach KI. **p= 0.043\*** im Test auf Trend nach Tarone.

Paarweiser Gruppenvergleich: log-rank-Test; Gruppe 1 mit 2 ergibt p = 0.48; Gruppe 1 mit 3 ergibt p = 0.10; Gruppe 1 mit 4 ergibt p = 0.14; Gruppe 2 mit 3 ergibt p = 0.28; Gruppe 2 mit 4 ergibt p = 0.18; Gruppe 3 mit 4 ergibt **p= 0.64**.

Tabelle 14: Karnofsky-Index/ECOG (2 Gruppen) und Rezidivfreiheitsrate

	KI/ECOG				
	Gesamt	50-80/≥1		90-100/0	
	n= 70	n= 29		n= 41	
Zeit [Jahre]	Anzahl	n	Rate	n	Rate
0	70	29	100.0	41	100.0
30 Tage	68	27	93.1	41	100.0
1	25	7	24.1	18	43.9
2	20	5	17.2	15	36.6
5	13	2	8.6	11	26.8
10	3	0	0.0	3	18.3

Prozentsatz der zu den genannten Zeiten noch ohne Relapse oder Progress lebenden Patienten, aufgeteilt nach KI/ECOG. **p = 0.067** im log-rank-Test.

Tabelle 15: T-Stadium (2 Gruppen) und Rezidivfreiheitsrate

	T-Stadium				
	Gesamt	T1-T3		T4	
	n= 70	n= 40		n= 30	
Zeit [Jahre]	Anzahl	n	Rate	n	Rate
0	70	40	100.0	30	100.0
30 Tage	68	40	100.0	28	93.3
1	25	17	42.5	8	26.7
2	20	14	35.0	6	20.0
5	13	10	26.9	3	10.0
10	3	2	14.0	1	10.0

Prozentsatz der zu den genannten Zeiten noch ohne Relapse oder Progress lebenden Patienten, aufgeteilt nach T-Stadium. **p= 0.19** im log-rank-Test.

Tabelle 16: N-Stadium (4 Gruppen) und Rezidivfreiheitsrate

	N-Stadium									
	Gesamt		N0		N1		N2		N3	
	n= 70		n= 6		n= 8		n= 31		n= 25	
Zeit [Jahre]	Anzahl	n	Rate	n	Rate	n	Rate	n	Rate	
0	70	6	100.0	8	100.0	31	100.0	25	100.0	
30 Tage	68	6	100.0	8	100.0	30	96.8	24	96.0	
1	25	4	66.7	3	37.5	14	45.2	4	16.0	
2	20	3	50.0	3	37.5	11	35.5	3	12.0	
5	13	3	50.0	2	25.0	6	21.5	2	8.0	
10	3	1	33.3	2	25.0	0	21.5	0	0.0	

Prozentsatz der zu den genannten Zeiten noch ohne Relapse oder Progress lebenden Patienten, aufgeteilt nach N-Stadium. **p= 0.0031\*\*** im Test auf Trend nach Tarone.  
 Paarweiser Gruppenvergleich: log-rank-Test; Gruppe 1 mit 2 ergibt p= 0.54; Gruppe 1 mit 3 ergibt p= 0.31; Gruppe 1 mit 4 ergibt p= 0.0098\*\*; Gruppe 2 mit 3 ergibt p= 0.56; Gruppe 2 mit 4 ergibt p= 0.035\*; Gruppe 3 mit 4 ergibt **p= 0.054**.

Tabelle 17: N-Stadium (2 Gruppen) und Rezidivfreiheitsrate

	N-Stadium					
	Gesamt		N0-N2		N3	
	n= 70		n= 45		n= 25	
Zeit [Jahre]	Anzahl	n	Rate	n	Rate	
0	70	45	100.0	25	100.0	
30 Tage	68	44	97.8	24	96.0	
1	25	21	46.7	4	16.0	
2	20	17	37.8	3	12.0	
5	13	11	26.1	2	8.0	
10	3	3	23.5	0	0.0	

Prozentsatz der zu den genannten Zeiten noch ohne Relapse oder Progress lebenden Patienten, aufgeteilt nach N. **p= 0.0028\*\*** log-rank Test.

*Tabelle 18: Anzahl Chemotherapie-Zyklen vor Radiotherapie und Rezidivfreiheitsrate*

	Anzahl Chx-Zyklen				
	Gesamt	3 bis 4		5 bis 7	
	n= 70	n= 39		n= 31	
Zeit [Jahre]	Anzahl	n	Rate	n	Rate
0	70	39	100.0	31	100.0
30 Tage	68	38	97.4	30	96.8
1	25	18	46.2	7	22.6
2	20	15	38.5	5	16.1
5	13	9	24.9	4	12.9
10	3	3	16.3	0	9.7

Prozentsatz der zu den genannten Zeiten noch ohne Relapse oder Progress lebenden Patienten, aufgeteilt nach Anzahl Chx-Zyklen gesamt. **p= 0.048\*** log-rank Test.

*Tabelle 19: Cisplatin und Rezidivfreiheitsrate*

	Cisplatin				
	Gesamt	nein		ja oder teilweise	
	n= 70	n= 49		n= 21	
Zeit [Jahre]	Anzahl	n	Rate	n	Rate
0	70	49	100.0	21	100.0
30 Tage	68	47	95.9	21	100.0
1	25	14	28.6	11	52.4
2	20	11	22.5	9	42.9
5	13	7	14.3	6	32.1
10	3	1	6.1	2	25.7

Prozentsatz der zu den genannten Zeiten noch ohne Relapse oder Progress lebenden Patienten, aufgeteilt nach cisplatinbasierter Chemotherapie. **p= 0.041\*** log-rank-Test.



*Tabelle 20: Hyperfraktionierte Radiotherapie und Rezidivfreiheitsrate*

	hyperfraktionierte RT				
	Gesamt	nein		ja	
	n= 70	n= 52		n= 18	
Zeit [Jahre]	Anzahl	n	Rate	n	Rate
0	70	52	100.0	18	100.0
30 Tage	68	50	96.2	18	100.0
1	25	16	30.8	9	50.0
2	20	14	26.9	6	33.3
5	13	10	19.2	3	20.0
10	3	2	10.3	1	20.0

Prozentsatz der zu den genannten Zeiten noch ohne Relapse oder Progress lebenden Patienten, aufgeteilt nach hyperfraktionierter RT. **p= 0.28** log-rank-Test.

*Tabelle 21: Radiotherapie-Gesamtdosis und Rezidivfreiheitsrate*

	RT-Dosis				
	Gesamt	44-50 Gy		56-64 Gy	
	n= 70	n= 52		n= 18	
Zeit [Jahre]	Anzahl	n	Rate	n	Rate
0	70	52	100.0	18	100.0
30 Tage	68	51	98.1	17	94.4
1	25	21	40.4	4	22.2
2	20	16	30.8	4	22.2
5	13	11	22.7	2	11.1
10	3	3	13.6	0	11.1

Prozentsatz der zu den genannten Zeiten noch ohne Relapse oder Progress lebenden Patienten, aufgeteilt nach RT-Dosis. **p= 0.057** log-rank-Test.

## Überleben und Einflussfaktoren

*Tabelle 22: Überleben*

Zeit [Jahre]	Anzahl	ÜL [%]	Untergrenze	Obergrenze
0	70	100.0	-	-
30 Tage	69	97.1	95.2	99.1
1	46	65.7	60.0	71.4
2	27	39.9	34.0	45.7
5	12	20.0	15.1	25.0
10	3	16.7	12.1	21.3

Überlebensrate seit Therapieende. Prozentsatz der zu den genannten Zeiten noch lebenden Patienten. Zusätzlich sind Unter- und Obergrenze dieser Prozentsätze aus der Standardabweichung angegeben. Schätzung nach Kaplan und Meier

*Tabelle 23: Karnovsky-Indes/ECOG (4 Gruppen) und Überlebensrate*

Zeit [Jahre]	Anzahl	KI/ECOG									
		Gesamt		50-70/≥1		80/1		90/0		100/0	
		n= 70	n= 8	n= 21	n= 34	n= 7	n	Rate	n	Rate	
0	70	8	100.0	21	100.0	34	100.0	7	100.0		
30 Tage	69	8	100.0	21	95.2	33	97.1	7	100.0		
1	46	5	62.5	14	66.7	21	61.8	6	85.7		
2	27	2	25.0	5	27.2	17	50.0	3	42.9		
5	12	0	0.0	1	8.2	9	28.9	2	28.6		
10	3	0	0.0	0	0.0	3	25.7	0	28.6		

Prozentsatz der zu den genannten Zeiten noch lebenden Patienten, aufgeteilt nach ECOG. **p= 0.049\*** im Test auf Trend nach Tarone.

Paarweiser Gruppenvergleich: log-rank-Test; Gruppe 1 mit 2 ergibt p= 0.69; Gruppe 1 mit 3 ergibt p= 0.12; Gruppe 1 mit 4 ergibt p= 0.2; Gruppe 2 mit 3 ergibt p= 0.14; Gruppe 2 mit 4 ergibt p= 0.22; Gruppe 3 mit 4 ergibt **p= 0.78**

*Tabelle 24: Karnofsky-Index/ECOG (2 Gruppen) und Überlebensrate*

	KI/ECOG				
	Gesamt	50-80/≥1		90-100/0	
	n= 70	n= 29		n= 41	
Zeit [Jahre]	Anzahl	n	Rate	n	Rate
0	70	29	100.0	41	100.0
30 Tage	69	29	96.6	40	97.6
1	46	19	65.5	27	65.9
2	27	7	26.6	20	48.8
5	12	1	5.1	11	28.8
10	3	0	0.0	3	26.1

Prozentsatz der zu den genannten Zeiten noch lebenden Patienten, aufgeteilt nach ECOG. **p= 0.044\*** im log-rank Test.

*Tabelle 25: T-Stadium (2 Gruppen) und Überlebensrate*

	T-Stadium				
	Gesamt	T1-T3		T4	
	n= 70	n= 40		n= 30	
Zeit [Jahre]	Anzahl	n	Rate	n	Rate
0	70	40	100.0	30	100.0
30 Tage	69	39	95.0	30	100.0
1	46	26	65.0	20	66.7
2	27	16	42.4	11	36.7
5	12	9	26.2	3	12.5
10	3	2	20.4	1	12.5

Prozentsatz der zu den genannten Zeiten noch lebenden Patienten, aufgeteilt nach T. **p= 0.51** im log-rank-Test.

Tabelle 26: N-Stadium (4 Gruppen) und Überlebensrate

	N-Stadium									
	Gesamt		N0		N1		N2		N3	
	n= 70		n= 6		n= 8		n= 31		n= 25	
Zeit [Jahre]	Anzahl	n	Rate	n	Rate	n	Rate	n	Rate	
0	70	6	100.0	8	100.0	31	100.0	25	100.0	
30 Tage	69	6	100.0	8	100.0	30	93.6	25	100.0	
1	46	6	100.0	8	100.0	20	64.5	12	48.0	
2	27	3	50.0	3	37.5	12	41.5	9	36.0	
5	12	3	50.0	2	25.0	5	20.2	2	10.7	
10	3	1	33.3	1	25.0	0	20.2	1	5.3	

Prozentsatz der zu den genannten Zeiten noch lebenden Patienten, aufgeteilt nach N-Stadium.  $p= 0.026^*$  im Test auf Trend nach Tarone.

Paarweiser Gruppenvergleich: log-rank-Test; Gruppe 1 mit 2 ergibt  $p = 0.82$ ; Gruppe 1 mit 3 ergibt  $p= 0.41$ ; Gruppe 1 mit 4 ergibt  $p= 0.067$ ; Gruppe 2 mit 3 ergibt  $p= 0.66$ ; Gruppe 2 mit 4 ergibt  $p= 0.11$ ; Gruppe 3 mit 4 ergibt  $p= 0.16$ .

Tabelle 27: N-Stadium (2 Gruppen) und Überlebensrate

	N-Stadium					
	Gesamt		N0-N2		N3	
	n = 70		n = 45		n = 25	
Zeit [Jahre]	Anzahl	n	Rate	n	Rate	
0	70	45	100.0	25	100.0	
30 Tage	69	44	95.6	25	100.0	
1	46	34	75.6	12	48.0	
2	27	18	41.9	9	36.0	
5	12	10	25.2	2	10.7	
10	3	2	22.7	1	5.3	

Prozentsatz der zu den genannten Zeiten noch lebenden Patienten, aufgeteilt nach N.  $p= 0.032^*$  log-rank-Test.

Tabelle 28: NSE-Wert (2 Gruppen) und Überlebensrate

	NSE-Wert				
	Gesamt	6-45 µg/l		45.1-125 µg/l	
	n= 36	n= 24		n= 12	
Zeit [Jahre]	Anzahl	n	Rate	n	Rate
0	36	24	100.0	12	100.0
30 Tage	35	23	91.7	12	100.0
1	25	18	75.0	7	58.3
2	14	11	49.4	3	25.0
5	5	4	25.1	1	8.3
10	1	1	25.1	0	0.0

Prozentsatz der zu den genannten Zeiten noch lebenden Patienten, aufgeteilt nach NSE-Wert. **p= 0.036\*** im log rank Test.

Tabelle 29: Anzahl Chemotherapie-Zyklen vor Radiotherapie und Überlebensrate

	Anzahl Chx-Zyklen vor RT				
	Gesamt	0 – 4		5 – 10	
	n= 70	n= 39		n= 31	
Zeit [Jahre]	Anzahl	n	Rate	n	Rate
0	70	39	100.0	31	100.0
30 Tage	69	39	100.0	30	93.6
1	46	28	71.8	18	58.1
2	27	16	43.4	11	35.5
5	12	8	25.9	4	12.9
10	3	3	22.7	0	9.7

Prozentsatz der zu den genannten Zeiten noch lebenden Patienten, aufgeteilt nach Anzahl Chx-Zyklen vor RT. **p= 0.12** im log-rank-Test.

*Tabelle 30: Cisplatin und Überlebensrate*

	Cisplatin				
	Gesamt	nein		ja oder teilweise	
	n= 70	n= 49		n= 21	
Zeit [Jahre]	Anzahl	n	Rate	n	Rate
0	70	49	100.0	21	100.0
30 Tage	69	48	95.9	21	100.0
1	46	28	57.1	18	85.7
2	27	17	34.7	10	52.0
5	12	7	14.3	5	34.6
10	3	2	12.2	1	27.7

Prozentsatz der zu den genannten Zeiten noch lebenden Patienten, aufgeteilt nach RT-dosis. **p= 0.032\*** im log-rank-Test.

*Tabelle 31: Hyperfraktionierte Radiotherapie und Überleben*

	hRT				
	Gesamt	nein		ja	
	n= 70	n= 52		n= 18	
Zeit [Jahre]	Anzahl	n	Rate	n	Rate
0	70	52	100.0	18	100.0
30 Tage	69	51	96.2	18	100.0
1	46	31	59.6	15	83.3
2	27	20	38.5	7	43.8
5	12	10	19.2	2	20.8
10	3	3	15.4	0	20.8

Prozentsatz der zu den genannten Zeiten noch lebenden Patienten, aufgeteilt nach hyperfraktionierter RT. **p= 0.30** im log-rank-Test.

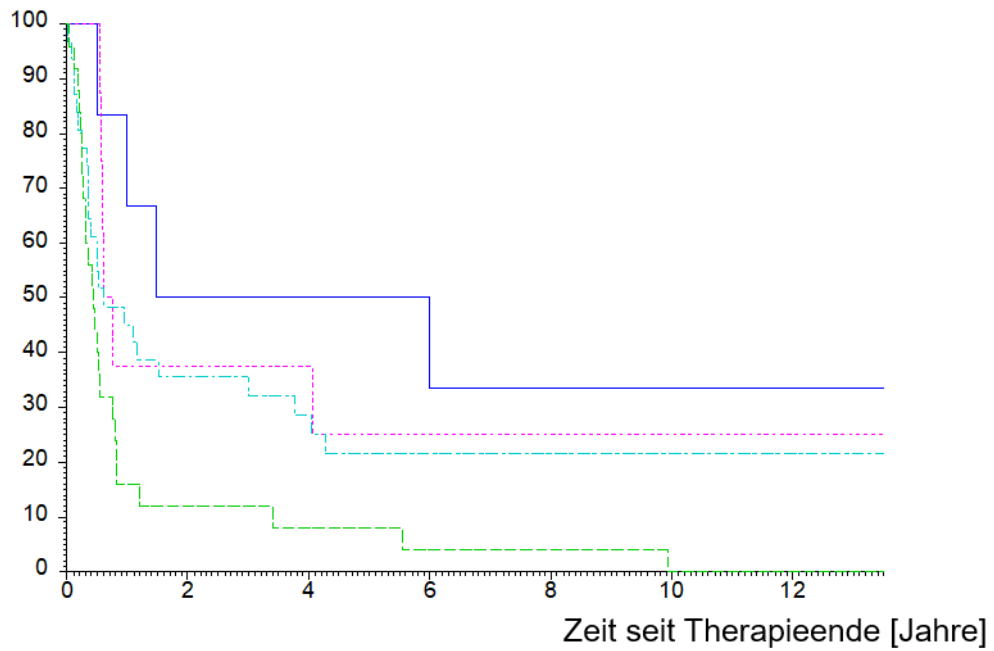
*Tabelle 32: Radiotherapie-Gesamtdosis und Überleben*

	RT-Dosis				
	Gesamt	30 – 50 Gy		56 – 64 Gy	
	n= 70	n= 52		n= 18	
Zeit [Jahre]	Anzahl	n	Rate	n	Rate
0	70	52	100.0	18	100.0
30 Tage	69	52	100.0	17	88.9
1	46	38	73.1	8	44.4
2	27	22	44.0	5	27.8
5	12	10	23.4	2	11.1
10	3	3	18.7	0	11.1

Prozentsatz der zu den genannten Zeiten noch lebenden Patienten, aufgeteilt nach RT-Dosis. **p= 0.056\*** im log-rank-Test.

## 2. Anhang: Graphen

Rezidivfreiheit [%]

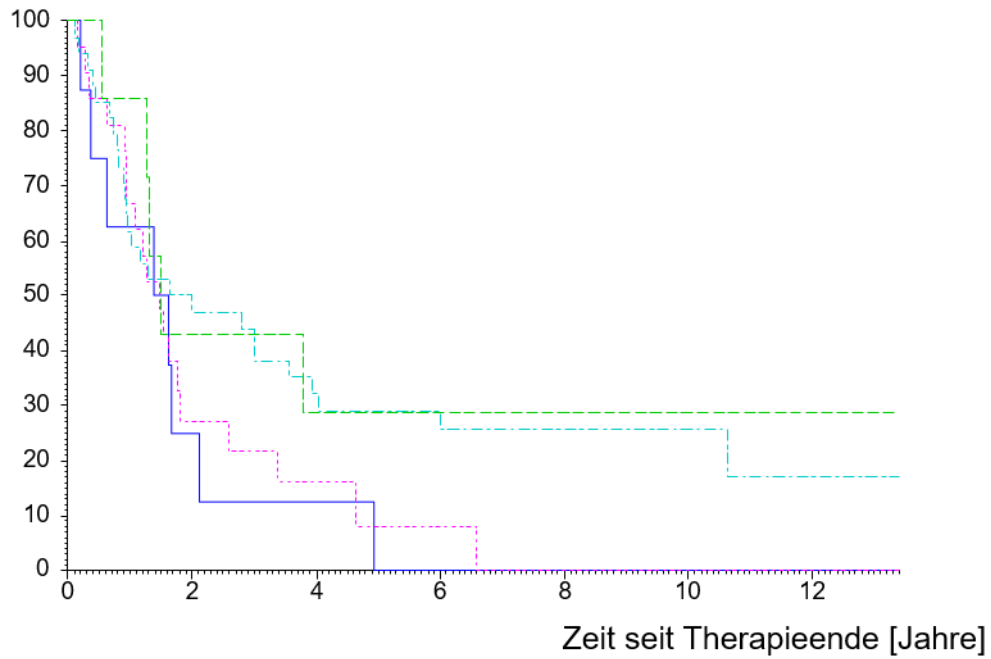


Prozentsatz der zum jeweiligen Zeitpunkt, der auf der x-Achse abzulesen ist, noch ohne Relapse oder Progress lebenden Patienten, differenziert nach N-Stadium. — = N0, - - - = N1, ····· = N2, - ··· - = N3.

Abbildung 1: N-Stadium (4 Gruppen) und Rezidivfreiheitsraten



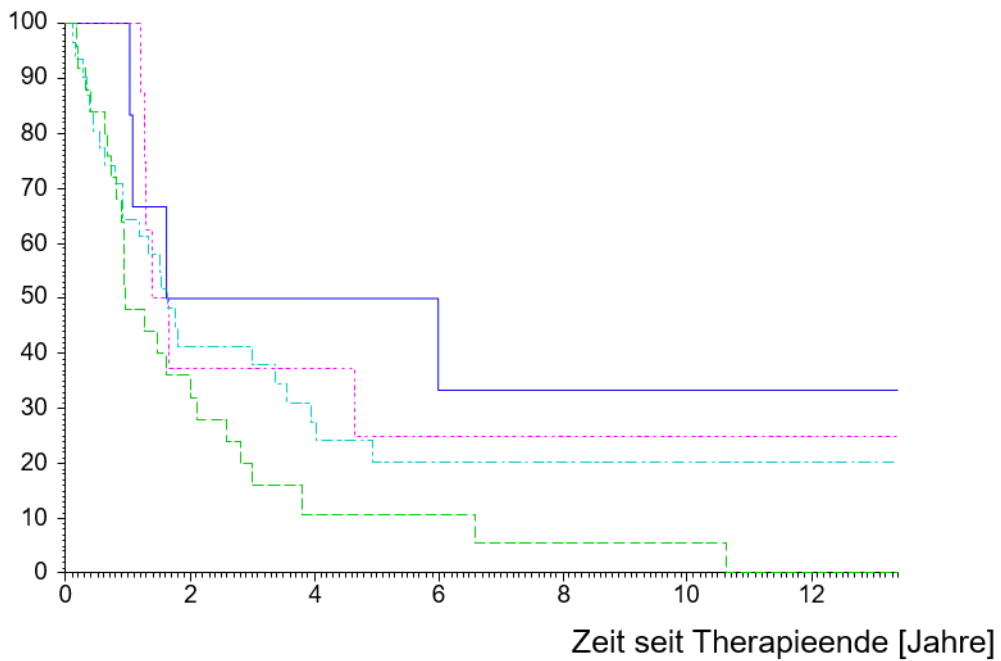
### Überlebensrate [%]



Prozentsatz der zum jeweiligen Zeitpunkt, der auf der x-Achse abzulesen ist, noch lebenden Patienten, differenziert nach KI/ECOG. — = 50-70 $\geq$ 1, - - - = 80/1, - · - · - = 90/0, - - - - = 100/0.

Abbildung 2: Karnofsky-Index/ECOG (4 Gruppen) und Überlebensrate

### Überlebensrate [%]



Prozentsatz der zum jeweiligen Zeitpunkt, der auf der x-Achse abzulesen ist, noch lebenden Patienten, differenziert nach N-Stadium. — = N0, - - - = N1, - · - · - = N2, - - - - = N3.

Abbildung 3: N-Stadium (4 Gruppen) und Überlebensrate