

Die Strahlenbehandlung beim Lungenkarzinom

Heutige Optionen der Radio(chemo)therapie beim NSCLC und SCLC

Die Therapie der Wahl bei Patienten mit nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) im frühen Stadium ist die Operation. Wenn der Tumor nicht resektabel ist und keine Fernmetastasen vorliegen, ist eine Radiochemotherapie heute Standard. Bei primär nur marginal resektablem Tumor im Stadium III kommt zunehmend ein multimodales Vorgehen aus Chemotherapie, Bestrahlung und nachfolgender Operation in Frage. Bei Patienten mit kleinzelligem Bronchialkarzinom (SCLC) im limitierten Krankheitsstadium hat sich gezeigt, dass mit einer Kombination von Chemotherapie und thorakaler Strahlentherapie eine Verbesserung der Prognose erreicht werden kann.

LUDWIG PLASSWILM

Als grundsätzliche Voraussetzung für eine definitive, potenziell kurative thorakale Radiotherapie gelten ein guter Leistungsindex des Patienten bei lediglich geringem prätherapeutischem Gewichtsverlust sowie eine adäquate Lungenfunktion.

Radio- und Radiochemotherapie beim NSCLC

In den letzten Jahrzehnten wurde als Standard meist die Strahlenbehandlung mit Gesamtdosen bis etwa 60 Gy bei einer konventionellen Fraktionierung, das heisst mit fünf Fraktionen pro Woche und einer Dosis pro Fraktion von 1,8 bis 2,0 Gy, angesehen. Eine Reihe klinischer Untersuchungen zeigte, dass für gemischte Patientenkollektive von medizinisch inoperablen oder chirurgisch nicht radikal resektablen Patienten im Stadium I bis III b nach einer solchen alleinigen Standardstrahlenbehandlung die Zwei-Jahres-Überlebensraten lediglich bei 10 bis 20 Prozent liegen. Sowohl ein lokaler Tumorprogress wie das Auftreten von Fernmetastasen sind verantwortlich für diese enttäuschenden Heilungschancen. Diese Daten begründen die Notwendigkeit zur Intensivierung der Therapie.

Moderne dreidimensional konformale Strahlen- therapie

Die Bestrahlungsplanung hat eine deutliche technologische Entwicklung erfahren. Heute wird durch An-

wendung dreidimensionaler Planungssysteme die Dosisverteilung bei bestmöglicher Schonung der Normalgewebe dem individuellen Tumolvolumen genau angepasst (konformale Strahlentherapie). Hierbei können von modernen Systemen neben dem eigentlichen Planungs-CT durch Bildfusion auch weitere Verfahren wie beispielsweise MRI oder PET berücksichtigt werden. Es wird die optimale Zahl, Einstrahlrichtung, Konfiguration und Strahlenenergie der einzelnen Bestrahlungsfelder bestimmt und eine dreidimensionale Dosisverteilung berechnet. Mit Hilfe von so genannten Dosisvolumenhistogrammen kann die Qualität der Bestrahlungsplanung hinsichtlich der Erfassung des Tumorgewebes wie auch der Schonung kritischer Normalgewebe wie Lunge, Rückenmark und Herz beurteilt werden. Neben diesem Vorgehen gewinnt die invers geplante Strahlentherapie zunehmend an Bedeutung. Bei der inversen Planung wird, ausgehend von der Festlegung einer Dosisverordnung für kritische Organe sowie für den Tumor, die räumliche Verteilung der Intensität der Photonen im Strahlengang optimiert (intensitätsmodulierte Strahlentherapie, IMRT). Durch die Anwendung solcher moderner Strahlentherapiemethoden ergibt sich die Möglichkeit zur Dosisescalation, das heisst einer Erhöhung der Gesamtdosis der Radiotherapie, mit dem Ziel, die Ergebnisse der Therapie zu verbessern. Heute kann bei ausgewählten Pa-

Tabelle 1:

Chemotherapie, gefolgt von Radiotherapie, bei inoperablem nichtkleinzelligem Bronchuskarzinom: ausgewählte Phase-III-Studien

Studie: Erstautor, Jahr (Gruppe)	n	Verfahren	Überleben (ÜL)
Dillman, 1996 (7) (CALGB-8433)	155	PVi → RT (60 Gy) vs. RT (60 Gy)	Medianes ÜL: CRT 13,7; RT 9,6 Mo (p = 0,01) 5-J-ÜL; CRT 17%; RT 6% (p = 0,01) 7-J-ÜL; CRT 13%; RT 6% (p = 0,01)
Sausse, 2000 (2) (RTOG, ECOG and SWOG)	452	PVi → RT (60 Gy) vs. RT (60 Gy) vs. HFx-RT (69,6 Gy)	Medianes ÜL: CRT 13,2 Mo (p = 0,04 vs. RT); RT 11,4 Mo; HF x-RT 12 Mo (NS) 3-J-ÜL; CRT 17%; RT 11% HFx-RT 14% 5-J-ÜL; CRT 8% (p = 0,04 vs. RT) RT 5% HFx-RT 6% (NS)
Le Chevallier, 1994 (10)	353	ViLPC x 3 → RT (65 Gy) → ViLPC x 3 vs. RT (65 Gy)	2-J-ÜL; CT → RT → CT 21% RT 14% (p = 0,02)

Abkürzungen: CALGB: Cancer and Leukemia Group B; P: Cisplatin; Vi: Vinblastin; RT: Radiotherapie; CT: Chemotherapie; CRT: Chemoradiotherapie; RTOG: Radiation Therapy Oncology Group; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; SWOG: Southwest Oncology Group; HFx-RT: Hyperfraktionierte Radiotherapie; NS: Nicht signifikant; L: Lomustin; C: Cyclophosphamid; Mo: Monate; n: Anzahl der Patienten

tienten eine alleinige Radiotherapie mit einer Gesamtdosis von zirka 80 Gy tolerabel durchgeführt werden (1).

Eine weitere Möglichkeit zur Intensivierung der Strahlentherapie liegt in der Anwendung einer modifizierten Fraktionierung. Bei der so genannten Hyperfraktionierung werden niedrigere Einzeldosen als 1,8 Gy in der gleichen Gesamtbehandlungszeit wie bei der konventionellen Fraktionierung angewandt. Das strahlenbiologische Ziel der Hyperfraktionierung ist es, den unterschiedlich ausgeprägten Einfluss der Dosis pro Fraktion auf die lokale Tumorkontrolle im Vergleich zu späten Normalgewebsschäden (z.B. Lungenfibrose) auszunutzen und damit einen Gewinn an lokaler Tumorkontrolle ohne ein erhöhtes Risiko zu realisieren. Eine akzelerierte Fraktionierung beschreibt die Verkürzung der Gesamtbehandlungszeit, das heisst eine Anhebung der Dosis pro Woche über die sonst üblichen zirka 10 Gy hinaus. Das Ziel einer solchen Behandlung liegt in einer Therapieintensivierung durch die verkürzte Behandlungszeit. Ein typisches Behandlungsschema erfolgt in Form zweier täglicher Fraktionen von 1,2 Gy im Abstand von mindestens sechs Stunden («hyperfraktioniert-akzeleriert») bis zu

einer Gesamtdosis von 69,6 Gy. Aktuelle Studienergebnisse (siehe auch *Tabelle 1 und 2*) beschreiben aber bis jetzt keinen klaren, für alle Patienten gültigen therapeutischen Vorteil einer solchen modifizierten Radiotherapie im Vergleich zu einer konventionell fraktionierten Bestrahlung, wenn die Bestrahlung mit einer Chemotherapie (siehe unten) kombiniert wird (2, 3). Solche hyperfraktioniert-akzelerierten Konzepte sollen aber im Rahmen von Studien weiter geprüft werden, da es Hinweise gibt, dass Subgruppen der Patienten von diesem Vorgehen profitieren könnten.

Postoperative Radiotherapie

Der Stellenwert einer postoperativen Radiotherapie (PORT) bei Patienten mit NSCLC wird seit vielen Jahren kontrovers diskutiert. Daten älterer Untersuchungen weisen darauf hin, dass die PORT mit Gesamtdosen von 45 bis 60 Gy zur Eradikation mikroskopisch kleiner Residualtumoren und damit zur Senkung der Lokalrezidivrate führen kann. Ob dies dann auch zu einer Verbesserung der Überlebensdaten führt, wurde bisher nicht in prospektiv randomisierten Studien gezeigt. Eine Metaanalyse zur PORT wies darauf hin, dass bei Patienten

mit einem nichtkleinzelligen Lungenkarzinom, bei denen das Karzinom R0 reseziert werden konnte, eine postoperative Bestrahlung aufgrund der damit verbundenen Toxizität eher zu einer Verschlechterung der Langzeitüberlebenschance führen kann (4). Bei der Interpretation dieser Ergebnisse muss jedoch berücksichtigt werden, dass diese Metaanalyse Therapiestudien aus einem Zeitraum von zwei Jahrzehnten erfasste, in denen sich die Technik der Radiotherapie wesentlich entwickelte, und zudem Patienten mit sehr heterogenen Tumoren einschloss. Anhand dieser Metaanalyse kann also letztlich nicht ausgeschlossen werden, dass mit modernen Bestrahlungsverfahren in einzelnen Patienten-Untergruppen eine Verbesserung der Prognose durch eine adjuvante Radiotherapie möglich ist. Aber auch wenn bei einem R0/pN2-Status die postoperative Radiotherapie zu einer Verminderung lokaler Rezidive führt, kann sie anhand der gegenwärtigen Datenlage ausserhalb klinischer Studien gegenwärtig nicht einem allgemeinen evidenzbasierten medizinischen Standard entsprechen.

Radiochemotherapie

Durch die Kombination einer Strahlentherapie mit einer systemischen Therapie kann theoretisch sowohl die lokale Tumorkontrolle verbessert als auch die Manifestation von Fernmetastasen verhindert werden. Für Patienten mit einem lokoregionär fortgeschrittenen nicht resektablen Tumor oder einem aus medizinischen Gründen inoperablen Tumor gilt eine Platin-basierte Chemotherapie in Kombination mit einer thorakalen Radiotherapie als Standardverfahren (5–8). In eine Metaanalyse mit mehr als 9000 Patienten gingen Daten aus 52 randomisierten Studien ein (9). Mehr als die Hälfte der Informationen zum Stellenwert einer Radiochemotherapie stammte dabei aus Studien, in denen eine Cisplatin-basierte Chemotherapie eingesetzt wurde. In dieser Gruppe konnte das relative Sterberisiko im Vergleich zur alleinig bestrahlten Gruppe um 13 Prozent reduziert werden. Dies entspricht einem absoluten Überlebensvorteil von 4 Prozent nach zwei Jahren. Die Radiochemotherapie kann sequenziell, simultan oder in einem Hybridschema erfolgen. Die Optimie-

Tabelle 2:

Sequenzielle versus simultane Radiochemotherapie: Phase-III-Studien

Studie: Erstautor, Jahr (Gruppe)	n	Verfahren	Überleben (ÜL)
Furuse, 1999 (28) (Westjapan)	320	PVdM + RT (56 Gy; split course) vs. PVdM → RT (56 Gy, continuous)	Medianes ÜL: simultan 16,5 Mo; sequenziell 13,3 Mo (p = 0,04) 2-J-ÜL: simultan 34,6%; sequenziell 27,4% 5-J-ÜL: simultan 15,8%; sequenziell 8,9% (p < 0,001)
Fournell, 2005 (29) (GLOT-GFPC)	205	PE + RT (66 Gy) → PN vs. PN → RT (66 Gy)	Medianes ÜL: simultan 16,3 Mo; sequenziell 14,5 Mo (p = NS) 4-J-ÜL: simultan 21%; sequenziell 14% (p = NS)
Curran, 2003 (3) (RTOG 94-10)	610	PVi → RT (60 Gy) vs. PVi + RT (60 Gy) vs. PE + HFx-RT (69,6 Gy)	Medianes ÜL: sequenziell 14,6 Mo; simultan (RT 1 x tägl.) 17 Mo (p = 0,04) simultan (HFx-RT) 15,6 Mo (p = NS) 4-J-ÜL: sequenziell 12%; simultan (RT 1 x tägl.) 21% (p = 0,046); simultan (HFx-RT) 17% (p = NS)
Zatloukal, 2004 (30) (Tschechien)	102	PN + RT (60 Gy) vs. PN → RT (60 Gy)	Medianes ÜL: simultan 16,6 Mo; sequenziell 12,9 Mo (p = 0,02) 3-J-ÜL: simultan 18,6%; sequenziell 9,5% (p < 0,03)

Abkürzungen: P: Cisplatin; Vd: Vindesin; M: Mitomycin; RT: Radiotherapie; Mo: Monate; E: Etoposid; N: Vinorelbin; NS: nicht signifikant; RTOG: Radiation Therapy Oncology Group; Vi: Vinblastin; HFx-RT: Hyperfraktionierte Radiotherapie; n: Anzahl der Patienten

Die Frage nach der besten Sequenz der einzelnen Komponenten sowie die Frage nach der besten Sequenz sind Gegenstand aktueller Studien. Bei der sequenziellen Radiochemotherapie werden vor der Strahlenbehandlung zwei bis drei Chemotherapiezyklen appliziert. Drei randomisierte Studien (Tabelle 1) zeigen insgesamt eine geringe, aber signifikante Verbesserung des Überlebens (2, 7, 10). Sausse et al. diskutieren in ihrer Arbeit, dass Subgruppen der Patienten unterschiedlich ausgeprägt profitieren können. Sie finden zum Beispiel für jüngere Patienten (Alter < 60 Jahre) einen größeren Vorteil durch die sequenzielle Radiochemotherapie; für Patienten älter als 70 Jahre zeigt sich dagegen kein Vorteil mit der Kombinationsbehandlung. Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom profitieren noch am ehesten von einer dosisgesteigerten, hyperfraktionierte-akzelerierten Bestrahlung (2). Der klinische Wert eines stratifizierten Therapieansatzes muss jedoch zunächst in neuen, randomisierten Studien spezifisch verifiziert werden. Bei der simultanen Ra-

diochemotherapie wird die Chemotherapie entweder in niedriger Dosierung täglich beziehungsweise wöchentlich appliziert oder (wie sonst in der medizinischen Onkologie üblich) in zwei bis drei Zyklen parallel zur Strahlentherapie verabreicht. Durch diese zeitliche Zusammenfassung resultiert eine höhere Behandlungintensität. Bisher konnten mehrere (allerdings nicht alle) randomisierte Studien zur simultanen Platinbasierten Radiochemotherapie einen Überlebensvorteil in der gleichen Größenordnung wie bei der sequenziellen Therapie nachweisen. In einer Cochrane-Metaanalyse, basierend auf drei größeren Studien, jeweils konzipiert als Vergleich der simultanen versus sequenziellen Radiochemotherapie, fand sich in der Summe ein Überlebensvorteil für das simultane Therapiekonzept (11). Eine Übersicht zeigt Tabelle 2.

Neoadjuvante Radio-/Radiochemotherapie

In den vergangenen Jahren wurde ver-

stärkt der Stellenwert einer multimodalen Therapie mit neoadjuvanter Chemo-, Radio- oder Radiochemotherapie, gefolgt von Operation oder (je nach Vorbehandlung) von Bestrahlung, im Rahmen von Studien untersucht (12–15). Die Daten dieser Arbeiten zeigen, dass besonders das Erzielen einer histologisch bestätigten Vollremission in den operativ entfernten mediastinalen Lymphknoten respektive das Erreichen einer weitestgehenden Tumorregression im Primärtumor entscheidende therapieabhängige Faktoren für das Langzeitüberleben der Patienten sind. Die Drei- bis Fünf-Jahres-Überlebensraten für Patienten, die diese günstigen Faktoren nach erfolgter neoadjuvanter Behandlung erfüllen, liegen dann zwischen 40 und 60 Prozent (15). Eine Auswahl an ersten Studiendaten unter Angabe der Gesamtüberlebensdaten zeigt Tabelle 3. Mit einem solchen Ansatz kann aber auch eine nennenswerte therapieassoziierte Toxizität verbunden sein (15, 16). Die Frage nach dem möglichen Vorteil einer trimodalen Therapie beziehungsweise nach der Notwendigkeit eines jeden einzelnen Bausteins in diesem Behandlungskonzept bei Patienten im Stadium IIIA und IIIB ist zurzeit nicht abschliessend zu beurteilen. Hinsichtlich des Stellenwerts der Operation versus Radiotherapie bei Patienten im Stadium III nach Ansprechen auf eine neoadjuvante Chemotherapie wird beispielsweise die abschliessende Auswertung der EORTC-Studie 08941 wichtige Informationen liefern. Eine aktuelle Zwischenauswertung beschreibt keinen signifikanten Vorteil für operierte Patienten, aufgrund einer erzielten Fünf-Jahres-Überlebensrate von 16 Prozent im Vergleich zu 13 Prozent für die bestrahlten Patienten (17). Im Zusammenhang mit den offenen Fragen zu einem multimodalen Therapieansatz werden in der Schweiz zurzeit mehrere Studien durchgeführt. Von besonderem Interesse sind das SAKK-Protokoll 16/00 (Patienten im Stadium IIIA N2) und das SAKK-Protokoll 16/01 (Patienten im Stadium IIIB, operabel). Zusammenfassend kann heute – ausserhalb von Studien für inoperable Patienten mit nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom im Stadium III – die simultane Radiochemotherapie als Standard empfohlen werden. Für Patienten mit resektablem Tu-

Tabelle 3:

Phase-III-Studien zur trimodalen Therapie bei nichtkleinzelligem Bronchuskarzinom im Stadium III (vorläufige Daten!)

Studie: Erstautor, Jahr (Gruppe)	n	Verfahren	Überleben (ÜL)
Albain, 2005 (15) (Intergroup 0139)	429	PE + RT (45 Gy) + Chirurgie vs. PE + RT (61 Gy)	Medianes ÜL: CRT → Chirurgie 22,1 Mo; CRT 21,7 Mo (NS) 5-J-ÜL: CRT → Chirurgie 27,2%; CRT 20,3% (NS) Medianes ÜPF: CRT → Chirurgie 12,8 Mo; CRT 10,5 Mo 5-J-ÜPF: CRT → Chirurgie 22,4%; CRT 11,1 (p = 0,02)
Ruebe, 2004 (31) (GLCCG)	558	PE x 3 → CVd + HFx-RT (45 Gy)* → Chirurgie vs. PE x 3 → Chirurgie → RT (54 Gy)*	3-J-ÜL: CT → CRT → Chirurgie 26%; CT → Chirurgie → RT 25% (NS) 3-J-ÜPF: CT → CRT → Chirurgie 18%; CT → Chirurgie → RT 20% (NS)

*Bei R1/R2-Situation:
Weiterführung der RT bis 69
bzw. 68,4 Gy Gesamtdosis

Abkürzungen: P: Cisplatin; E: Etoposid; RT: Radiotherapie; CRT: Chemoradiotherapie; Mo: Monate; NS: nicht signifikant; GLCCG: German Lung Cancer Cooperative Group; C: Carboplatin; Vd: Vindesin; HFx-RT: Hyperfraktionierte Radiotherapie; CT: Chemotherapie; ÜPF: Überleben progressionsfrei; n: Anzahl der Patienten

teil von 26 versus 16 Prozent nach fünf Jahren (24). Die simultane Radiochemotherapie mit Anwendung einer hyperfraktioniert-akzelerierten Bestrahlung führt aber auch zu einem Anstieg akuter Nebenwirkungen, speziell der Ösophagitis. Ein grundsätzliches Problem beim frühen Einsatz der Radiotherapie kann ein initial relativ grosses Zielvolumen mit der daraus resultierenden Gefahr einer gesteigerten pulmonalen Toxizität sein. Bei dem meist raschen Ansprechen dieser Tumoren auf die Chemotherapie besteht dann die Möglichkeit zur Verwendung kleinerer Zielvolumen bei Beginn der Strahlentherapie nach dem zweiten Chemotherapiezyklus. Ob eine dosisgesteigerte Strahlentherapie simultan zur Chemotherapie noch eine weitere Verbesserung der Behandlungsergebnisse erbringen kann, wird in aktuellen Studien untersucht.

Insgesamt kann heute für Patienten mit kleinzelligem Bronchialkarzinom im Stadium «limited disease» die Strahlentherapie simultan zur Zweitgeneration-Chemotherapie empfohlen werden. In den meisten Zentren wird dabei eine konventionell fraktionierte Strahlentherapie mit einer Gesamtdosis von 45 bis 50 Gy eingesetzt. Der mögliche Stellenwert einer hyperfraktioniert-akzelerierten Radiotherapie simultan zur Chemotherapie sollte aber gerade beim kleinzelligen Bronchialkarzinom weiter evaluiert werden.

Ganzhirnbestrahlung

In der Gesamtbehandlung von Patienten mit kleinzelligem Bronchialkarzinom im limitierten Stadium und kompletter Remission nach Chemo- oder Radiochemotherapie wird heute häufig auch die zusätzliche so genannte prophylaktische Ganzhirnbestrahlung durchgeführt. Mit dieser Ganzhirnbestrahlung (in der Absicht der frühzeitigen Behandlung nicht erkennbarer Mikrometastasen) kann das Auftreten einer manifesten Metastasierung im Neurokranium gesenkt und das Gesamtüberleben der Patienten marginal verbessert werden (25, 26). In einer aktuellen Cochrane-Metaanalyse wird die Reduktion der Inzidenz von Hirnmetastasen nach Ganzhirnbestrahlung nochmals bestätigt. Ein möglicher Überlebensvorteil wird im Rahmen dieser Analyse aber in Frage gestellt (27).

mor, aber schlechter Prognose (Stadium IIIA, N2) sowie bei primär nur marginal resektablem Tumor sollte der Stellenwert multimodaler Therapieansätze in weiteren Studien untersucht werden.

Thorakale Strahlentherapie beim SCLC

Das kleinzellige Bronchialkarzinom ist durch eine rasche Proliferation und frühzeitige Metastasierung charakterisiert. Dies macht den konsequenten Einsatz einer effektiven Systemtherapie notwendig. Zwei Metaanalysen (an Patienten im Stadium I bis III und sehr gutem Ansprechen auf die Chemotherapie) haben gezeigt, dass mit einer Kombination von Chemotherapie und nachfolgender thorakaler Strahlentherapie eine Verbesserung der lokalen Kontrolle und eine des Gesamtüberlebens nach zwei Jahren (absolut zirka 5%) erreicht wird (18, 19). Zurzeit werden verschiedene Strategien überprüft zur Optimierung der Strahlentherapie im Rahmen des Gesamtbehandlungskonzepts dieser Erkrankung.

Zeitpunkt der Strahlentherapie

Mittlerweile sind mehrere randomisierte

Studien zur Frage des optimalen Zeitpunkts für den Beginn der thorakalen Radiotherapie (simultane Radiochemotherapie vs. sequenzielle Therapie) veröffentlicht worden. In der Summe findet sich eine moderate Verbesserung des Überlebens beim frühen Einsatz der Strahlentherapie simultan zur Gabe einer Kombination aus Zweitgenerationstherapien (20, 21). Beim Einsatz einer Chemotherapie mit einem Erstgenerationsschema findet sich der Vorteil für die frühe Radiotherapie jedoch nicht (22).

Hyperfraktioniert-akzelerierte Strahlentherapie

Zwei randomisierte Studien haben die konventionell fraktionierte einmal täglich applizierte Strahlentherapie mit einer hyperfraktioniert-akzelerierten Strahlentherapie (zweimal tägliche Bestrahlung) verglichen (23, 24). In der Intergruppenstudie erfolgte die hyperfraktioniert-akzelerierte Strahlentherapie simultan zum ersten und zweiten Chemotherapiezyklus (24). Für Patienten, die mit diesem Schema behandelt wurden, fand sich ein statistisch signifikanter Überlebensvor-

Palliative Strahlentherapie beim Bronchialkarzinom

Die Indikation zur palliativen Strahlentherapie ist bei lokoregionären Problemen (zum Beispiel dem Vena-cava-superior-Syndrom), welche nicht durch Chemotherapie oder durch lokale Massnahmen kontrolliert sind, und bei symptomatischen Fernmetastasen gegeben. Die Radiotherapie wird vor allem bei Metastasierung in das ZNS und das Skelettsystem mit Aussicht auf einen guten palliativen Therapieeffekt eingesetzt. Die Remissionsrate liegt bei Hirnmetastasen bei zirka 60 bis 80 Prozent. Bei Skelettmastasen kann die Bestrahlung in zirka 70 Prozent der Fälle eine Schmerzlinderung, in etwa 50 Prozent der behandelten Patienten eine Kalzifizierung sowie bei einer metastatisch bedingten Myelokompression eine Besserung der Symptomatik erreichen. Für die Wahl der Fraktionierung einer Radiotherapie und deren Gesamtdosis sind der Allgemeinzustand des Patienten, die Lebenserwartung und das Ausmass der möglichen Krankheitsprogression zu beachten. Die Bandbreite der Behandlung reicht von einer Einmalbestrahlung mit hoher Einzeldosis (1 x 8 Gy) bis hin zu einer Fraktionierung (z.B. mit 10 x 3 Gy). ▲

PD Dr. med. Ludwig Plasswilm
 Institut für Radio-Onkologie
 Universitätsspital
 Petersgraben 4
 4031 Basel
 Tel. 061-265 49 80
 E-Mail: plasswilm@uhbs.ch

Quellen:

1. Bradley J.: A review of radiation dose escalation trials for non-small cell lung cancer within the Radiation Therapy Oncology Group. *Semin Oncol* 2005; 32, (Suppl 3), 111–113.
2. Sause W et al.: Final results of phase III trial in regionally advanced unresectable non-small cell lung cancer; *Chest* 2000; 117, 358–364.
3. Curran W, Scott C, Langer CJ et al.: Long-term benefit is observed in a phase III comparison of sequential vs. concurrent chemoradiation for patients with unresected stage III non-small cell Lung cancer: RTOG 9410. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22, 621.
4. PORT Meta-analysis Trialists Group: Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. *Lancet* 1998; 352, 257–263.
5. Le Chevalier T, Arriagada R, Quoix E et al.: Radiotherapy alone versus combined chemotherapy

and radiotherapy in nonresectable non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83: 417–423.

6. Schaake-Koning C, van den Bogaert W, Dalesio O et al.: Effects of concomitant Cisplatin and radiotherapy on inoperable Non-Small Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 1992; 326: 524–530.
7. Dillman RO et al.: Improved survival in stage III non-small-cell lung cancer. Seven-year follow-up of Cancer and Leukemia Group B (CALGB) 8433 trial. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 1210–1215.
8. Sause WT, Scott C, Taylor S et al.: Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 88-08 and Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 4588: preliminary results of a phase III trial in regionally advanced, unresectable non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1995; 87: 198–205.
9. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group: Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *BMJ* 1995; 311: 899–909.
10. Le Chevallier T, Arriagada R, Quoix E et al.: Radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in unresectable non-small cell lung carcinoma. *Lung Cancer* 1994, 10, (suppl 1): 239–44.
11. Rowell NP, O'Rourke NP.: Concurrent chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* CD 2004; 002140.
12. Grunenwald D, Andre F, le Pechoux C et al.: Benefit of surgery after chemoradiotherapy in stage IIIB (T4 and/or N3) non-small cell lung cancer. *L Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 122: 769–802.
13. Johnstone DW, Byhardt RW, Ettinger D et al.: Phase III study comparing chemotherapy and radiotherapy with preoperative chemotherapy and surgical resection in patients with non-small-cell lung cancer with spread to mediastinal lymph nodes (N2); *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54: 365–369.
14. Eberhardt W, Gauler T et al.: The role of chemoradiotherapy in the treatment of stage III non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2004; 15 (Suppl 4): 71–80.
15. Albain KS, Swann RS, Rusch VR et al.: Phase III study of concurrent chemotherapy and radiotherapy (CT/RT) vs CT/RT followed by surgical resection for stage IIIA(pN2) non-small cell lung cancer (NSCLC): outcomes update of North American Intergroup 0139 (RTOG 9309). *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2005; 23, 624, abstract 7014.
16. Van Schil P, Van Meerbeeck J, Kramer G et al.: Morbidity and mortality in the surgery arm of EORTC 08941 trial. *Eur Respir J* 2005; 26: 192–197.
17. van Meerbeeck JP, Kramer G, van Schil PE, et al.: A randomized trial of radical surgery (S) versus thoracic radiotherapy (TRT) in patients (pts) with stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer (NSCLC) after response to induction chemotherapy (ICT) (EORTC 08941). *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2005; 23, 624, abstract 7015.
18. Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC et al.: A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1992; 327: 1618–1624.
19. Warde P, Payne D.: Does thoracic irradiation improve survival and local control in limited-stage small

cell carcinoma of the lung? A meta-analysis. *J Clin Oncol* 1992; 10: 890–895.

20. Fried DB, Morris DE, Poole C et al.: Systematic review evaluating the timing of thoracic radiation therapy in combined modality therapy for limited-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 4837–4845.
21. Stuschke M, Pöttgen C.: Localized small-cell lung cancer: which type of thoracic radiotherapy and which time schedule. *Lung Cancer* 2004; 45, 133–137.
22. Pijls-Johannesma MCG, DeRuyscher D, Lambin P et al.: Early versus late chest radiotherapy for limited stage small cell lung cancer (Review). *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2004 Issue 4, Art No CD 004700 pub2.
23. Bonner JA, Sloan JA, Shanahan TG et al.: Phase III comparison of twice-daily split-course irradiation versus once-daily irradiation for patients with limited small-cell lung carcinoma. *J Clin Oncol* 17, 2681–2691, 1999
24. Turrisi A, Kim K, Blum R et al.: Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. *N Engl J Med* 1999; 340, 265–271.
25. Aupérin A, Arriagada R, Pignon JP et al.: Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. *N Engl J Med* 1999; 341, 476–484.
26. Arriagada R, Le Chevallier T, Rivière A et al.: Patterns of failure after prophylactic cranial irradiation in small-cell lung cancer: analysis of 505 randomized patients. *Annals of Oncology* 2002; 13, 748–754.
27. Lester JF, Macbeth FR, Coles B.: Prophylactic cranial irradiation for preventing brain metastases in patients undergoing radical treatment for non-small cell lung cancer. A Cochrane review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63, 690–694.
28. Furuse K, Fukuoka M, Kawahara M et al.: Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine and cisplatin in unresectable stage III non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17, 2692–2699.
29. Fournel P, Robinet G, Thomas P et al.: Randomized phase III trial of sequential chemoradiotherapy compared with concurrent chemoradiotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer: Groupe Lyon-Saint-Etienne d'Oncologie Thoracique-Groupe Français de Pneumo-Cancerologie NPC 95-01 Study. *J Clin Oncol* 2005; 23(25), 5859–5861.
30. Zatloukal P, Petruzella L, Zemanova M et al.: Concurrent versus sequential chemo-radiotherapy with cisplatin and vinorelbine in locally advanced non-small cell lung cancer. A randomized study. *Lung Cancer* 2004; 46, 87–98.
31. Ruebe C, Riesenbeck D, Semik M et al.: Neoadjuvant chemotherapy followed by preoperative radiochemotherapy (hRTCT) plus surgery or surgery plus postoperative radiotherapy in stage III non-small cell lung cancer. Results of randomized phase III trial of the German Lung Cancer Cooperative Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60, 130, (suppl).