

Annette Ursula Müller

Dr. med.

## **Induktionschemotherapie beim nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom im Stadium IIIA und IIIB -Rohrbacher Erfahrungen-**

Geboren am 10.08.1964

Reifeprüfung am 19.05.1983 in Heidelberg

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1986/87 bis WS 1993/94

Physikum am 06.09.1988 an der Universität Heidelberg

Klinisches Studium in Heidelberg

Praktisches Jahr in Glasgow/ Manchester/ Heidelberg

Staatsexamen am 14.06.1993 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin

Doktorvater: Herr Prof. Dr. med. C. Manegold

**Einleitung:** Aufgrund der anatomischen und prognostischen Heterogenität des Stadiums III NSCLC beschäftigt seit Jahrzehnten die Frage nach adäquater Therapie. Bis vor 15 Jahren galt die Radiotherapie als Standardbehandlung. 1986 wurde von Mountain eine neue Klassifikation eingeführt, die das Stadium III in 2 Gruppen (IIIA und IIIB) unterteilte und das Stadium IIIA als potentiell operabel beschrieb. Nach Operation wurden im Vergleich zur Radiotherapie verbesserte Überlebenszeiten gefunden. Prognosebestimmend blieb jedoch die hohe Rezidivrate in Form von Fernmetastasen und Lokalrezidiven. Die Theorie einer frühen Mikrometastasierung führte zum Einsatz der Chemotherapie, die mit Radiotherapie oder Operation kombiniert wurde. Entscheidend waren hierbei auch die deutlich besseren Ansprechraten seit der Einführung des Cisplatin und die Tatsache wesentlich höherer Remissionsraten im Stadium III im Vergleich zu Stadium IV. Verbesserte Überlebenszeiten durch Addition von Chemotherapie zu Operation oder Radiotherapie wurden nachgewiesen, wobei vor allem 2 kleine randomisierte Studien signifikante Überlebensunterschiede erbrachten. Insgesamt sind die vorliegenden Studien über unterschiedliche Therapiekombinationen aber nur begrenzt aussagekräftig aufgrund hoher Vermischung von Stadiensubgruppen und uneinheitlicher Therapiekonzepte. Die Problematik der ausgeprägten Rezidivierung besteht weiterhin. Studien jüngerer Jahre

überprüften eine Therapieintensivierung über den Einsatz präoperativer Chemoradiotherapie mit teilweise guten Erfolgen, aber auch erhöhten Toxizitäten. Erwartet werden die Ergebnisse großer, standardisierter randomisierter Studien. Vielversprechend ist auch die Entwicklung neuer effektiver Chemotherapeutika.

**Patienten und Methodik:** Unsere 1994 begonnene Studie repräsentiert den Versuch dieser Zeit, über den Einsatz einer cisplatinhaltigen präoperativen Chemotherapie der Mikrometastasierung Rechnung zu tragen. Wie damals üblich fand eine Einteilung in detaillierte Subgruppen nicht statt; auch wurde das Stadium T3N0 noch zu IIIA gerechnet (TNM Revision erst 1997). Das Unterstadium IIIA/IIIB wurde per CT und Mediastinoskopie überprüft. Wir behandelten 42 Patienten mit induktiver Chemotherapie. Bei Ansprechen oder unveränderter Situation nach Chemotherapie erfolgte bei funktionellen Voraussetzungen die Operation; gegebenenfalls wurde nachbestrahlt.

**Ergebnisse, Diskussion und Schlußfolgerung:** Ein primäres Tumorstadium IIIA fand sich bei einem Drittel, ein Tumorstadium IIIB bei zwei Drittel der Patienten. Die Verträglichkeit der Chemotherapie war gut. Nur in Einzelfällen war ein Chemotherapieabbruch wegen hämatologischer Toxizität nötig. Die Gabe von hämatopoetischen Wachstumsfaktoren hatte keinen Einfluß auf die neutropenische Infektionshäufigkeit, ermöglichte aber eine zeitgerechtere Fortsetzung der Chemotherapie über Rekonstitution der neutrophilen Granulozyten. Die radiologische Remissionsrate lag mit 49% im unteren zu erwartenden Bereich, eine Tumorprogression unter Chemotherapie fand sich in überdurchschnittlich hohen 17%. Eine klinisch-funktionelle Besserung nach dem ersten Zyklus erwies sich bei zunächst radiologisch unveränderter Tumorsituation als Indikator für Tumorremission. Die operative Tumorsanierung war bei 64% der Patienten möglich; 85% dieser Patienten konnten radikal über größtenteils ausgedehnte Eingriffe (Pneumonektomien) operiert werden. Im Vergleich zu primär operierten Patienten unseres Hauses zeigte sich eine prozentual deutlich höhere Radikalität und niedrigere Morbidität und 30-Tage Letalität. Das Therapiekonzept ließ sich somit ohne Probleme durchführen. Die Überlebenswahrscheinlichkeiten waren günstig für die Patientengruppe, die nach Tumorremission radikal operiert werden konnte und sehr ungünstig für Patienten ohne Ansprechen auf Chemotherapie bei denen keine Operation möglich war. Eindeutig konnte die Frage nach Eignung des Stadiums IIIB für dieses Behandlungskonzept verneint werden: Sowohl Überlebenszeiten als auch rezidivfreies Überleben waren wesentlich schlechter für Patienten dieses Tumorstadiums. Eklatant reflektiert das Rezidivverhalten mit dem Schwerpunkt sowohl der Lokalrezidive (8 von 9!) als auch der Fernmetastasen im

Stadium IIIB die fehlende Prognoseverbesserung von IIIB Patienten durch die hier verwendete Therapie. Die Fernmetastasierungsrate lag höher als im Literaturvergleich beschrieben. Hierbei ist zu beachten, daß Studien, die die Metastasierung dokumentierten, entweder ausschließlich IIIA Patienten mit per se besserer Prognose oder aber bei Einschluß von IIIB Patienten mit aggressiverem induktiven Schema unter Einschluß von Radiotherapie behandelten. Bei der Dokumentation der Fernmetastasierung fiel die außerordentlich hohe Rate der Hirnmetastasen auf. Nach sorgfältiger Literaturrecherche scheint bei geringen Nebenwirkungen und deutlicher Senkung der Hirnmetastasen-Inzidenz der Einsatz von prophylaktischer Schädelhirnbestrahlung zur Vermeidung dieses für den Patienten katastrophalen Ereignisses auch bei bisher nicht nachgewiesener Überlebenszeitverlängerung gerechtfertigt.