

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin II
an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
(Direktor: Prof. Dr. med. B. Osten)
und dem
Krankenhaus Martha-Maria Halle Dölau gem.GmbH
Klinik für Innere Medizin II
(Chefarzt: PD Dr. med. W. Schütte)

**Analyse der second-line Chemotherapie bei Patienten mit NSCLC im
Stadium IIIB und IV nach Primärtherapie in einer randomisierten Phase
III-Studie mit Paclitaxel und Carboplatin**

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin (Dr. med.)
vorgelegt
der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Hbibi Raziq
geboren am 03.09.1969 in Khenifra / Marokko
Betreuer: PD Dr. med. W. Schütte

Gutachter:

1. Prof. Dr. med. B. Osten
2. PD Dr. med. K. Matschke (Dresden)

Datum der Eröffnung: 27.02.2007

Datum der Verteidigung: 01.10.2007

urn:nbn:de:gbv:3-000012489

[<http://nbn-resolving.de/urn/resolver.pl?urn=nbn%3Ade%3Agbv%3A3-000012489>]

Referat

Die second-line Chemotherapie für das refraktäre nichtkleinzellige Bronchialkarzinom (NSCLC) ist empfohlen, wird jedoch noch nicht überall angewandt. Patienten mit einem NSCLC Stadium IIIB und IV, die eine first-line Chemotherapie mit Paclitaxel und Carboplatin wöchentlich oder 3-wöchentlich innerhalb einer randomisierten Phase III-Studie erhalten haben, sind retrospektiv untersucht worden, ob sie mit bzw. ohne second-line Chemotherapie weiterbehandelt worden sind. Außerdem wurde die Art der second-line Chemotherapie als Mono- oder Kombinationstherapie erfasst. Von 1998 bis 2003 wurden 921 Patienten in dieser Phase III-Studie randomisiert. Innerhalb dieser Studie wurde die wöchentliche Applikation von Paclitaxel und Carboplatin gegenüber der 3-wöchentlichen Gabe verglichen. Analysiert wurde bei diesen Patientengruppen, ob Faktoren wie Allgemeinzustand (ECOG), Applikationsform der first-line Chemotherapie, Ansprechen auf die first-line Chemotherapie und Form der second-line Chemotherapie (Mono- oder Kombinationstherapie), gemessen vom Therapiezeitpunkt der first-line Therapie, einen Einfluss auf die Ansprechrate und das Überleben hatten. Von 529 auswertbaren Patienten erhielten 172 (32%) eine second-line Chemotherapie. Davon wurden 80 Patienten mit einer Monotherapie und 92 Patienten mit einer Kombinationstherapie behandelt. Ein Überlebensvorteil zeigte sich für die Kombinationstherapie. Das mediane Überleben betrug mit der Kombinationstherapie 9,7 Monate versus 8,1 Monate mit Monotherapie für das Patientenkollektiv, die eine Progression der Erkrankung als best response zur first-line Chemotherapie zeigten. Es bestand kein Einfluss der wöchentlichen oder 3-wöchentlichen Applikation der first-line Chemotherapie auf das Überleben nach second-line Therapie.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass die second-line Chemotherapie auch für Patienten mit initialer Progression des NSCLC auf die first-line Chemotherapie einen Vorteil im Ansprechen und Überleben bietet. Der Allgemeinzustand (ECOG) sollte kein Ausschlusskriterium für eine second-line Chemotherapie sein, da auch Patienten mit einem schlechten Performance-Status (ECOG 2-4) von der Therapie profitieren. Eine Kombinationstherapie sollte einer Monotherapie vorgezogen werden, da diese das Überleben verlängern kann.

Hbib Raziq: Analyse der second-line Chemotherapie bei Patienten mit NSCLC im Stadium IIIB und IV nach Primärtherapie in einer randomisierten Phase III-Studie mit Paclitaxel und Carboplatin.

Halle, Univ., Med. Fak., Diss., 55 Seiten, 2007

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung und Fragestellung	1
2. Theoretische Grundlagen	3
2.1. Histopathologie	3
2.2. Tumorstadien	3
2.3. Therapie des NSCLC im Stadium IIIB und IV	4
2.4. Second-line Chemotherapie des NSCLC	7
3. Patienten und Methoden	10
3.1. Charakteristika aller Patienten der randomisierten Phase III-Studie	10
3.2. Chemotherapeutika der randomisierten Phase III-Studie	11
3.2.1. Carboplatin	11
3.2.2. Paclitaxel	12
3.3. Auswertungskriterien der erfassten Patienten mit second-line Therapieoptionen	13
3.4. Statistische Methoden	14
4. Patientencharakteristik der ausgewerteten Patienten	15
4.1. Charakteristik aller Patienten mit second-line Therapieoptionen	15
4.2. Patientencharakteristik entsprechend der Mono- oder Kombinationstherapie	16
4.3. Charakteristik der ausgewerteten Patienten nach Tumorstatus	17
4.4. Charakteristik der ausgewerteten Patienten nach ECOG	18
4.5. Charakteristik der ausgewerteten Patienten nach best response der first-line Therapie	19
5. Ergebnisse	21
5.1. Remissionsraten der second-line Chemotherapie	21
5.1.2. Remissionsraten der second-line Chemotherapie der Gesamtpopulation	21
5.1.2. Remissionsraten der second-line Chemotherapie im wöchentlichen Arm (Arm A)	22
5.1.3. Remissionsraten der second-line Chemotherapie im 3-wöchentlichen Arm (Arm B)	23
5.1.4. Remissionsraten der second-line Chemotherapie: Vergleich wöchentlicher Arm (Arm A) und 3-wöchentlicher Arm (Arm B)	24
5.2. Auswertung der Überlebensdaten nach Therapie-Arm	25
5.2.1. Überleben der Gesamtpopulation	25

5.2.2.	Überleben Monotherapie versus Kombinationstherapie nach Arm getrennt	26
5.3.	Überlebensraten nach Einflussgrößen	27
5.3.1.	Überlebensraten der Patienten entsprechend des primären Therapieerfolges	27
5.3.2.	Überlebensraten der Patienten entsprechend Tumorstatus und Mono- oder Kombinationstherapie	29
5.3.3.	Überlebensraten der Patienten unter der Einflussgröße ECOG	30
6.	Diskussion	33
6.1.	Diskussion der Methodik	33
6.2.	Diskussion der Patientencharakteristik	34
6.3.	Diskussion der Überlebensergebnisse	36
6.4.	Diskussion der Remissionsraten	38
7.	Zusammenfassung	40
8.	Schlussfolgerung	41
9.	Literaturverzeichnis	42
10.	Anhang	53
11.	Thesen	54
12.	Tabellarischer Lebenslauf	
	Selbständigkeitserklärung	
	Erklärung über frühere Promotionsversuche	
	Danksagung	

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AUC	Area Under the Curve
BR	best response
CR	Komplette Remission
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
J. ÜLR	Jahresüberlebensrate
NC	keine Veränderungen (no change)
NSCLC	nichtkleinzelliges Bronchial-Karzinom (Non–Small-Cell Lung Cancer)
SD	keine Veränderungen (stable disease)
PD	Tumorprogression
PR	partiale Remission
Tab.	Tabelle
UICC	Union International Contre Cancer
ÜLZ	Überlebenszeit

1. Einleitung und Fragestellung

Das Bronchialkarzinom ist nach wie vor eine der malignen Erkrankungen mit einer außerordentlich schlechten Prognose. Die Inzidenz des Bronchialkarzinoms nimmt mit steigendem Nikotinkonsum, berufs- sowie umweltbedingten Noxen (asbest-, uran-, arsenhaltige Metallverbindungen, Hydrocarbone, chemische Verbindungen wie Vinylchlorid), aber auch auf Grund noch ungeklärter genetischer Dispositionen immer mehr zu [13, 19, 35, 42, 49, 60, 61, 64]. Bei Nachweis einer berufsbedingten Exposition kann es als Berufserkrankung anerkannt werden [20]. Die Latenzzeit zwischen Exposition und Tumor-Manifestation beträgt circa 25 Jahre [68].

Laut Krebsregister Saarland ist das Bronchialkarzinom mit einem Anteil von 27% die häufigste Tumortodesursache für Männer und mit 10% und steigender Tendenz die zweithäufigste Tumortodesursache bei Frauen nach dem Mamma-Karzinom [35, 39]. Im Vergleich zu den 80er Jahren findet man heute eine Zunahme der Inzidenz um 16% [50]. So beträgt weltweit die Inzidenz 1,04 Mio. und die Mortalität 921 000 Fälle pro Jahr [51, 52, 53].

Der Häufigkeitsgipfel des Bronchialkarzinoms liegt zwischen dem 58. und 65. Lebensjahr [6, 35, 87]. In Europa liegt das Verhältnis erkrankter Männer zu Frauen etwa 4 : 1, während sich in den USA das Verhältnis schon auf 2,5 : 1 verschoben hat [81].

Bei etwa 80% der Bronchialkarzinome handelt es sich um nichtkleinzellige Bronchialkarzinome (NSCLC). Zu diesen gehören Plattenepithel- (circa 62%), Adeno- (circa 18%), großzellige (circa 18%) und andere nichtkleinzellige Karzinome (nach der WHO). Man verzeichnet eine Abnahme der Plattenepithelkarzinome, aber eine Zunahme der Adenokarzinome [82, 83]. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung befindet sich bereits ein Drittel der Patienten im UICC-Stadium IV ohne kurative Therapieoption. Lediglich 15-20% aller Patienten mit dem NSCLC weisen ein frühes Erkrankungsstadium vor der Therapie auf, und lediglich ein Drittel der Patienten ist bei Diagnosestellung operabel mit einer 5-Jahresüberlebensrate von 15-67% [47]. Die 5-Jahresüberlebensrate des gesamten Kollektivs liegt trotz chirurgischer und strahlentherapeutischer Intervention bei 10-15% [14].

Die Säulen der Behandlung des Bronchialkarzinoms sind:

- die Chemotherapie
- die Strahlentherapie und
- die Operation.

Dabei hat die Chemotherapie in den letzten Jahren in allen Stadien einen eindeutigen Stellenwert gewonnen. In den lokalisierten Stadien I und II sowie IIIA und IIIB ist die Chemotherapie Baustein von multimodalen Konzepten, um die Zahl der 5-Jahresüberlebenden zu erhöhen und damit die Zahl der kurativ zu behandelnden Patienten zu steigern. Im fortgeschrittenen, nicht operablen Stadium IIIB und im metastasierten Stadium IV stellt die Chemotherapie die Basisbehandlung mit einer palliativen Zielsetzung dar [17, 48, 80]. Dafür haben sich in den letzten Jahren verschiedenste Chemotherapiekombinationen mit Platin und den so genannten neuen Substanzen Docetaxel, Gemcitabin, Paclitaxel und Vinorelbin bewährt [29]. Als eine der Standardkombinationen muss dabei die Kombination Carboplatin und Paclitaxel genannt werden, die auch von Schiller et al. 2002 als Referenzregime für weitere klinische Studien vorgeschlagen wurde [63].

In einer großen randomisierten Phase III-Studie von Schütte und Ukena wurde dieses Referenzregime in 3-wöchentlicher Applikation gegen die wöchentliche Gabe der gleichen Substanzen geprüft [67]. Ziel dieser Studie war eine Verbesserung des Überlebens und eine Reduktion der therapiebedingten Toxizitäten. Im Rahmen dieser Studie zeigte sich, dass in Bezug auf die Wirksamkeit mit den Parametern Remissionsrate und Überleben zwischen der 3-wöchentlichen und der wöchentlichen Applikationsform kein Unterschied bestand. In Bezug auf die Toxizität erwies sich die wöchentliche Applikation bei den nicht hämatologischen Toxizitäten als überlegen.

Im Rahmen dieser randomisierten Studie wurde bei einem großen Teil der Patienten die Art der second-line Chemotherapie erfasst. Die second-line Chemotherapie wird zwar empfohlen, stellt aber in Deutschland noch keine Standardtherapie dar.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es daher, die second-line Chemotherapie, die im Rahmen der randomisierten multizentrischen Phase III-Studie angewendet wurde, auszuwerten. In dieser Studie stellte die second-line Chemotherapie kein Studienziel dar und wurde nicht substanzbezogen dokumentiert, sondern nur als prinzipielles Thema in der Dokumentation mit erfasst, so dass hier diese entsprechende Auswertung vorliegt. Ausgewertet wurde

dabei der Einsatz der Chemotherapie in Abhängigkeit von den patientenbezogenen Faktoren, wie Alter, Geschlecht, Allgemeinzustand und Tumorstadium. Weiterhin analysiert wurden die Überlebensdaten und Remissionsraten in Bezug auf die Durchführung einer Chemotherapie oder keiner Chemotherapie, in Bezug auf den Einsatz einer Mono- oder Kombinationschemotherapie, sowie in Bezug auf die Applikationsform und das Ansprechen der Primärtherapie.

2. Theoretische Grundlagen

2.1. Histopathologie

80% der Bronchialkarzinome sind nichtkleinzellige Bronchialkarzinome (non-small-cell lung-cancer, NSCLC). Sie werden histopathologisch in Adenokarzinome, Plattenepithelkarzinome, großzellige und andere nichtkleinzellige Karzinome unterschieden [86].

2.2. Tumorstadien

Nach Diagnosesicherung wird das Bronchialkarzinom nach Tumorgröße (T), nach Lymphknotenstatus (N) und nach Metastasen (M) in einer tumorstadiendefinierten TNM-Formel klassifiziert [47]. Entsprechend der jeweiligen TNM-Einstufung resultieren die entsprechenden Tumorstadien nach UICC-Klassifikation von I bis IV (Tab. 1).

Tab. 1. Tumorstadieneinteilung nach Mountain 1997 [47]

Tumorstadium	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T2	N0	M0
IIA	T1	N1	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T3	N1-2	M0
	T1-2	N2	M0

IIIB	T4	N1-3	M0
	T1-4	N3	M0
IV	T1-4	N1-3	M1

Das Stadium IIIB ist dabei durch einen T4- oder durch einen N3-Status definiert. Während Patienten mit einem N3-Status aus operationstechnischen Gründen primär inoperabel sind, ist bei Patienten im Stadium T4 die Operabilität im Einzelfall zu prüfen, da zum Beispiel mediastinale Infiltrationen nicht von vornherein eine Inoperabilität begründen. Das Stadium IV ist durch einen M1-Status definiert, das heißt, alle Patienten mit Fernmetastasen werden in dieser Gruppe zusammengefasst. Das therapeutische Vorgehen sowie die Prognose richten sich nach der Kenntnis der Histopathologie und der Tumorausbreitung [47]. Dabei muss bei Patienten mit NSCLC im fortgeschrittenen Stadium IIIB und IV von einem 5-Jahresüberleben von maximal 0-5% ausgegangen werden. Diese ausgesprochen schlechten Überlebensdaten zeigen, dass bei diesen Patienten immer wieder die Optimierung von Therapiekonzepten geprüft werden muss.

2.3. Therapie des NSCLC im Stadium IIIB und IV

In den Stadien IIIB und IV ist die Chemotherapie seit Mitte der 90er Jahre als Therapieform etabliert. In einer 1995 publizierten Metaanalyse konnte gezeigt werden, dass eine palliative Chemotherapie einen signifikanten Überlebensvorteil gegenüber einer alleinigen best supportive care Behandlung ermöglicht [48]. So betrug in dieser Analyse das 1-Jahresüberleben unter Chemotherapie 15% gegenüber 5% mit best supportive care. Daraufhin nahm der Stellenwert einer first-line Behandlung mit einer Chemotherapie bei diesen Patienten deutlich zu. In der zweiten Hälfte der 90er Jahre wurden so genannte neuere Chemotherapeutika zur Verfügung gestellt. Zu nennen sind dabei Paclitaxel, Docetaxel, Gemcitabin und Vinorelbin [85]. In ersten Studien von Bonomie et al. und Rudd et al. konnte dann gezeigt werden, dass eine Kombination von Platin mit neueren Substanzen einer Kombination von Platin mit den älteren Substanzen, wie zum Beispiel Etoposid, Vindesin oder Mitomycin, überlegen ist [11, 59]. Mit der Kombination einer neueren Substanz und Platin konnte ein besseres Überleben bei günstigerem Toxizitätsprofil erreicht werden.

In einer großen vierarmigen Studie von Schiller et al. wurden die Kombinationen Carboplatin und Paclitaxel versus Cisplatin und Paclitaxel versus Cisplatin und Gemcitabin

versus Cisplatin und Docetaxel geprüft [63]. Dabei zeigten sich in allen vier Armen eine vergleichbare Remissionsrate von etwa 20% sowie ein vergleichbares medianes Überleben von etwa 8 Monaten. Die Autoren schlussfolgerten daraufhin, dass alle vier Kombinationen eine ähnlich gute Wirksamkeit haben. Das günstigste Toxizitätsprofil konnte mit der Kombination Carboplatin und Paclitaxel beobachtet werden, weshalb die Autoren diese Kombination als Referenzkombination für weitere klinische Studien empfohlen haben [63].

In einer Publikation von Scagliotti et al. konnte ebenfalls gezeigt werden, dass auch die Kombination Cisplatin und Vinorelbin mit den Kombinationen Cisplatin und Gemcitabin sowie Carboplatin und Paclitaxel vergleichbar in der Wirksamkeit ist [62]. Allerdings zeigte sich in dieser Arbeit sowie in einer Arbeit von Kelly et al. für die Kombination Cisplatin und Vinorelbin ein etwas ungünstigeres Toxizitätsprofil [37].

In drei weiteren randomisierten Studien von 2002 wurde geprüft, ob möglicherweise die Applikation der neuen Substanzen als Monotherapie der Kombination dieser neuen Substanzen mit Platin gleichwertig sein könnte [28, 44, 69]. Dabei konnten Sederholm et al. zeigen, dass eine Kombination von Gemcitabin und Carboplatin einer alleinigen Gemcitabin-Gabe überlegen ist [69]. Georgoulis et al. konnten die gleiche Situation für die Kombination Docetaxel und Cisplatin versus der alleinigen Gabe von Docetaxel belegen, und Lilenbaum et al. konnten für die Kombination Paclitaxel und Carboplatin eine Überlegenheit gegenüber der alleinigen Paclitaxel-Gabe feststellen [28, 44]. Damit ist belegt, dass für geeignete Patienten in gutem Karnofsky-Zustand mit einem NSCLC im Stadium IIIB oder IV eine Kombinationschemotherapie einer Monotherapie überlegen ist. Eine weitere Frage ist, ob eine Dreifachkombination gegenüber einer Zweifachkombination einen weiteren Therapievorteil mit sich bringt. Es zeigte sich in einer Metaanalyse von Alberola et al. und Socinski et al., dass eine Dreifachkombination einer Zweifachkombination an Wirksamkeit kaum überlegen ist, allerdings ein deutlich höheres Toxizitätsprofil aufweist, weshalb eine Dreifachkombination derzeit in der Therapie des NSCLC nicht zu empfehlen ist [4, 79].

Weiterhin wurde geprüft, ob eine platinfreie Kombination mit einer platinhaltigen Kombination möglicherweise vergleichbar ist. Dabei zeigte sich, dass platinfreie Kombinationen der neuen Substanzen wie Gemcitabin, Paclitaxel, Docetaxel und Vinorelbin mit platinhaltigen Kombinationen in der Wirksamkeit und im Toxizitätsprofil vergleichbar sind [27, 30, 45, 56]. Allerdings ist eine Datenlage für platinfreie Kombinationen derzeit noch unzureichend, so dass die Empfehlung zu einer platinhaltigen

Zweifachkombination tendiert. Falls Kontraindikationen für Platin bestehen, sind platinfreie Kombinationen als Alternative zu prüfen.

Da in der derzeitigen Therapieempfehlung Platin nach wie vor einen hohen Stellenwert hat, ist die Frage zu prüfen, ob Cisplatin oder Carboplatin als Kombinationspartner angewendet werden sollte. Die deutlich günstigere Applikationsdauer sowie das günstigere Nebenwirkungsprofil sprechen hierbei deutlich für Carboplatin, das in vergleichenden Studien eine ähnliche Wirksamkeit wie Cisplatin aufweist. 1990 fanden Klastersky et al. ein günstigeres Überleben unter Carboplatin- als unter Cisplatinkombinationen [38].

Mazzanti et al. sowie Zatloukal et al. prüften in randomisierten Phase III-Studien die Kombination Gemcitabin mit Cisplatin versus Gemcitabin mit Carboplatin und fanden dabei eine gleiche Wirksamkeit bei günstigerem Toxizitätsprofil der Carboplatinkombination [46, 88].

In der Arbeit von Alberto et al. war die simultane Gabe verschiedener Substanzen in der first-line Therapie der sequenziellen Gabe überlegen [5].

Neben der Frage der Therapeutika sowie ihrer Kombination stellt sich auch die Frage der Therapiedauer und Applikationsrhythmen. Studien von Socinski et al. und Smith et al. widmen sich dieser Problematik [77, 78, 79]. Die in 4 Zyklen gegebene Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin ist in Bezug auf die Überlebensrate mit einer bis zur Progression gegebenen Therapie vergleichbar [78, 79]. In der Studie von Smith et al. zeigte sich, dass 3 Zyklen ein vergleichbares Überleben wie 6 Zyklen ermöglichen [77].

Auf Grund dieser Daten ist in den ASCO Guidelines 2003 die Empfehlung von 4 bis 6 Zyklen einer Chemotherapie ausgesprochen worden, im Gegensatz zu den Empfehlungen von 1997, als noch 6 bis 8 Zyklen einer Chemotherapie empfohlen wurden [55].

Neben der Therapiedauer sind weiterhin Applikationsrhythmen zu beachten. Dabei konnte in einer Studie von Belani et al. die 3-wöchentliche Gabe der Kombination Paclitaxel und Carboplatin versus einer wöchentlichen Gabe von Paclitaxel in Kombination mit einer 3-wöchentlichen Applikation von Carboplatin geprüft werden [9]. Dabei zeigte sich ein vergleichbares Überleben in beiden Armen bei günstigerem Toxizitätsprofil der wöchentlichen Gabe. In einer Studie von Schütte et al. wurde die 3-wöchentliche Gabe von Carboplatin und Paclitaxel in den Dosierungen Carboplatin AUC 6 und Paclitaxel 200 mg/m² versus einer wöchentlichen Gabe von Carboplatin und Paclitaxel in den Dosierungen Carboplatin AUC 2 und Paclitaxel 100 mg/m² geprüft [67]. Auch in dieser

Studie zeigte sich ein identisches Überleben in beiden Therapiearmen bei günstigerem Toxizitätsprofil der wöchentlichen Applikation. Auf Grund dieser Studien kann man bei kritischen Patienten sowie bei Patienten, bei denen Anfahrtswege keine wesentliche Rolle spielen, postulieren, dass die wöchentliche Gabe eine gut wirksame und zu empfehlende Alternative darstellt.

Zusammenfassend kann zur first-line Therapie des NSCLC im Stadium IIIB und IV gesagt werden, dass eine platinhaltige Zweifachkombination mit einem Chemotherapeutikum der dritten Generation derzeit als Standardtherapie angesehen werden kann [43]. Es sollten 4 bis 6 Zyklen appliziert werden, wobei eine wöchentliche Therapie eine zu prüfende Option mit günstigem Nebenwirkungsprofil darstellt [55].

2.4. Second-line Chemotherapie des NSCLC

Nachdem Mitte der 90er Jahre die first-line Chemotherapie als eine etablierte Therapieform für das nichtkleinzellige Bronchialkarzinom angesehen wurde, muss bei einer großen Zahl von Patienten über eine second-line Chemotherapie nachgedacht werden.

Bei Remissionsraten von etwa 30 bis 40%, stable disease Raten von etwa 40% und Progressionsraten von etwa 20% stellt sich für alle Patienten die Frage, ob nach primärer Progredienz oder auch nach einer Stabilisierungsphase eine erneute Chemotherapie angesetzt werden muss. Dabei konnte in einer Reihe älterer Studien gezeigt werden, dass die Substanzen wie Ifosfamid, Etoposid, Mitomycin keine Aktivität in der second-line Situation aufweisen [8, 40]. Auf Grund einer von Fossella et al. durchgeführten retrospektiven Analyse fanden sich allerdings interessante Remissions- und Überlebensdaten bei Patienten, die mit Docetaxel second-line behandelt wurden im Vergleich zu historischen Kontrollgruppen [22].

Auf Grund dieser Daten wurde die second-line Chemotherapie in der zweiten Hälfte der 90er Jahre intensiver geprüft. Für Docetaxel gab es dann in einer Reihe von Phase II-Studien Remissionsraten von 10 bis 15% und interessante mediane Überlebensraten von 5 bis 8 Monaten [23, 72]. Für Gemcitabin konnte ebenfalls in einer Phase II-Studie von Crino et al. gezeigt werden, dass eine Remission bei etwa 19% der Patienten eintritt und das mediane Überleben mit 8 Monaten interessant erscheint [16]. In dieser Arbeit konnte allerdings gezeigt werden, dass nur Patienten, die initial auf eine Chemotherapie

angesprochen haben, von einer second-line Chemotherapie profitierten. So betrug in der second-line Chemotherapie das Ansprechen bei den initial sensitiven Patienten 42% und nur 4% bei den primär refraktären Patienten [16].

Für die anderen neuen Substanzen Vinorelbin und Paclitaxel sind in Phase II-Studien keine vielversprechenden Ergebnisse in der second-line Therapie erzielt worden [2, 31].

Auf Grund der erfolgversprechenden Daten für Docetaxel wurde in zwei großen randomisierten Studien geprüft, ob eine second-line Chemotherapie sinnvoll ist.

In einer Studie von Shepherd et al. wurde dabei Docetaxel 100 mg/m² versus 75 mg/m² aller 3 Wochen versus best supportive care untersucht [72]. Dabei zeigte sich ein signifikant günstigeres medianes Überleben und 1-Jahresüberleben für die 75 mg/m² Docetaxel. Docetaxel 100 mg/m² sowie best supportive care konnten auf Grund dieser Studie nicht empfohlen werden. Als Erklärung dafür, dass 100 mg/m² Docetaxel nicht effektiv sind beziehungsweise sogar ein schlechteres Ergebnis als 75 mg/m² Docetaxel aufweisen, war die Begründung, dass bei den Patienten in zum Teil schlechterem Allgemeinzustand hier die Dosis als zu toxisch eingeschätzt werden muss [72].

In einer Studie von Fosella et al. wurde ein ähnliches Design geprüft. Dabei wurde ebenfalls im Arm A 100 mg/m² Docetaxel und im Arm B 75 mg/m² Docetaxel aller 3 Wochen appliziert [24]. Im Kontrollarm wurde allerdings nicht best supportive care als Therapieform angesetzt, sondern entweder Vinorelbin oder Ifosfamid appliziert. Für beide dieser Substanzen sind selbst in Phase II-Studien keine wesentlichen Vorteile in der second-line Situation gezeigt worden, so dass man diese Therapie als vergleichbar mit einer best supportive care Therapie betrachten muss. In dieser Studie zeigte sich wiederum ein signifikant günstigeres 1-Jahresüberleben und medianes Überleben für Patienten mit 75 mg/m² Docetaxel.

Aus diesen beiden Studien kann man schließen, dass Patienten in gutem Allgemeinzustand, die für eine second-line Therapie geeignet erscheinen, eine entsprechende Therapie mit 75 mg/m² Docetaxel als Standard angeboten werden sollte.

Damit muss als Paradigmenwechsel der therapeutische Nihilismus auch in der second-line Behandlung revidiert werden.

In einer Studie von Hanna et al. wurde der Standard 75 mg/m² Docetaxel versus Pemetrexed (Alimta) in der second-line Behandlung beim NSCLC bei über 500 Patienten geprüft [32]. Dabei zeigte sich ein völlig identischer Überlebensverlauf für beide Therapiearme, so dass man feststellen kann, dass mit Pemetrexed eine zweite wirksame Substanz für die Behandlung in der second-line Situation existiert. Weiterhin war

festzustellen, dass eine deutlich günstigere Toxizitätssituation für die Behandlung mit Pemetrexed bestand [33, 58].

In einer Studie von Schütte et al. wurde ebenfalls die Standardgabe von 75 mg/m² Docetaxel versus einer wöchentlichen Applikation von 35 mg/m² Docetaxel geprüft [66]. In dieser Studie fand sich bei einem geringfügig günstigeren Überlebensprofil für die wöchentliche Therapie ebenfalls eine signifikante Verbesserung der Toxizitätskriterien, ganz besonders der Neutropenie, der febrilen Neutropenie und der nichthämatologischen Toxizität. Auf Grund dieser Studie sollte in der second-line Situation unbedingt die wöchentliche Gabe von Docetaxel mit in Erwägung gezogen werden [66].

Nach Versagen einer second-line Chemotherapie oder bei Patienten, bei denen eine second-line Chemotherapie auf Grund des Allgemeinzustandes nicht empfohlen werden kann, sind als weitere Therapieoptionen die sogenannten Targettherapien zu diskutieren. Dabei sind besonders die Tyrosinkinase-Inhibitoren Gefitinib und Erlotinib zu nennen, für die eine Reihe von Erfahrungen vorliegen [33]. Mit Gefitinib konnten in Phase II-Studien in der third-line Situation Remissionsraten von etwa 20% erreicht werden, ebenso konnten bei Patienten, die für eine Chemotherapie nicht in Frage gekommen sind, in der second-line Situation Remissionsraten von 18% erreicht werden [25].

Auf Grund dieser Daten erfolgte für Gefitinib die Zulassung in den USA für die third-line Behandlung des NSCLC.

In einer Studie von Shepherd et al. konnte dann im randomisierten Vergleich von Erlotinib versus best supportive care ein deutlicher Überlebensvorteil für Erlotinib gefunden werden, was zur Zulassung dieser Substanz führte [74]. Damit ist durch diese randomisierte Studie eindeutig bewiesen, dass den Patienten eine third-line Therapie mit einem Tyrosinkinase-Inhibitor empfohlen werden sollte [74].

Zusammenfassend lässt sich zur second-line Therapie des NSCLC feststellen, dass die derzeitige Standardtherapie in einer 75 mg/m² Docetaxel-Gabe aller 3 Wochen besteht. Eine Alternative ist Pemetrexed oder die wöchentliche Gabe von Docetaxel 35 mg/m² [33, 41, 66].

Entsprechend den ASCO Guidelines muss als third-line Option ein Tyrosinkinase-Inhibitor, entweder Gefitinib oder Erlotinib, empfohlen werden [55].

3. Patienten und Methoden

3.1. Charakteristika aller Patienten der randomisierten Phase III-Studie

In einer multizentrischen randomisierten Phase III-Studie wurden 921 Patienten mit NSCLC im fortgeschrittenen Stadium IIIB oder IV mit einer Kombination von Paclitaxel und Carboplatin wöchentlich versus 3-wöchentlich als first-line Chemotherapie behandelt [67].

Alle 921 Patienten wurden randomisiert nach Arm A mit einer wöchentlichen Gabe von Carboplatin und Paclitaxel in den Dosierungen Carboplatin AUC 2 und Paclitaxel 100 mg/m² oder randomisiert nach Arm B mit einer 3-wöchentlichen Gabe von Carboplatin und Paclitaxel in den Dosierungen Carboplatin AUC 6 und Paclitaxel 200 mg/m² behandelt. Die Rekrutierung dieser Patienten erfolgte in einem Zeitraum von 1998 bis 2003 in 20 deutschen Zentren. Die Patientencharakteristik aller eingeschlossenen Patienten ist in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Patientencharakteristik der Gesamtpopulation

Merkmal	Ausprägungen	Therapie A (n=457)	Therapie B (n=464)	p-Wert
Alter ($\bar{x} \pm s$)		62.03 \pm 8.02	61.26 \pm 8.99	0.269
Gewicht ($\bar{x} \pm s$)		73.77 \pm 14.08	72.79 \pm 14.42	0.417
Größe ($\bar{x} \pm s$)		170.66 \pm 8.06	171.58 \pm 8.04	0.095
BMI ($\bar{x} \pm s$)		25.32 \pm 4.49	24.68 \pm 4.33	0.073
Geschlecht n (%)	Männlich	363 (79.4%)	383 (82.5%)	0.347
	Weiblich	89 (19.5%)	80 (17.2%)	
	keine Angabe	5 (1.1%)	1 (0.2%)	
ECOG n (%)	0	84 (18.4%)	85 (18.3%)	0.719
	1	332 (72.6%)	339 (73.1%)	
	2	26 (5.7%)	33 (7.1%)	
	keine Angabe	15 (3.3%)	7 (1.5%)	
Histologie n (%)	Plattenepithelkarzinom	194 (42.5%)	204 (44.0%)	0.680
	Adenokarzinom	178 (38.9%)	191 (41.2%)	
	großzelliges Karzinom	30 (6.6%)	25 (5.4%)	
	Undiff. Karzinom	55 (12.0%)	44 (9.5%)	
T n (%)	T1	18 (3.9%)	25 (5.4%)	0.652
	T2	97 (21.2%)	89 (19.2%)	
	T3	58 (12.7%)	61 (13.1%)	
	T4	242 (53.0%)	257 (55.4%)	
	Tx	23 (5.0%)	18 (3.9%)	
	keine Angabe	19 (4.2%)	14 (3.0%)	

N n (%)	N0	37 (8.1%)	46 (9.9%)	0.074
	N1	24 (5.3%)	14 (3.0%)	
	N2	144 (31.5%)	129 (27.8%)	
	N3	208 (45.5%)	245 (52.8%)	
	keine Angabe	44 (9.6%)	30 (6.5%)	
M n (%)	M0	119 (26.0%)	119 (25.6%)	0.670
	M1	315 (68.9%)	336 (72.4%)	
	keine Angabe	23 (5.0%)	9 (1.9%)	
OP n (%)	Ja	46 (10.1%)	62 (13.4%)	0.152
	Nein	394 (86.2%)	395 (85.1%)	
	keine Angabe	17 (3.7%)	7 (1.5%)	
Strahlentherapie n (%)	ja	41 (9.0%)	36 (7.8%)	0.453
	Nein	399 (87.3%)	419 (90.3%)	
	keine Angabe	17 (3.7%)	9 (1.9%)	

3.2. Chemotherapeutika der randomisierten Phase III-Studie

3.2.1. Carboplatin

Carboplatin (1,1-cyclobutandicarboxyloplatin) ist ein Platinderivat aus der Reihe der Schwermetallkomplexe. Es wirkt antineoplastisch. Es bindet kovalent an der DNA, und es entstehen Verknüpfungen innerhalb eines DNA-Stranges und zwischen benachbarten DNA-Strängen, so genannte Platin-DNA-Addukte. Dadurch kommt es zur Hemmung der DNA-Reparatur-Enzyme und zur Induktion der Zellapoptose [21, 65].

Nach der intravenösen Verabreichung von Carboplatin als Kurzzeitinfusion (< 1 Stunde) fällt der Plasmaspiegel biphasisch exponentiell ab. Die Halbwertszeit beträgt initial 3-6 Stunden und terminal 5 Tage.

Die pharmakokinetischen Parameter am ersten Tag der Verabreichung sind weitgehend identisch mit denen an den Tagen 2-5. Die Plasmaproteinbindung von Carboplatin beträgt nach 4 Stunden 20-25% und nach 24 Stunden > 90%. Carboplatin wird vorwiegend renal eliminiert.

Zahlreiche Nebenwirkungen können unter der Therapie mit Carboplatin auftreten. Dazu zählen reversible Einschränkung der Knochenmarkfunktion, Infektionen und Blutungen, Myelosuppression, Nierenfunktionsstörungen, Hyperurikämien, Hörstörungen (15%), Polyneuropathien (6%), Sehstörungen bis zur Erblindung, reversibler Anstieg der Leberfunktionsparameter, Übelkeit und Erbrechen (50%), Diarrhoe (6%), Obstipation

(4%), allergische Reaktionen (2%) sowie selten Alopezie, Schüttelfrost, Fieber, Mukositis, Asthenie, Geschmacksveränderungen, Hypersensitivitätsreaktionen mit Bronchospasmus, kardiovaskuläre Manifestationen und zerebrovaskuläre Ausfälle.

Ein spezifisches Antidot steht bei Intoxikationen nicht zur Verfügung.

Eine genauere Dosierung kann anhand der Calvert Formel, die die Nierenfunktion mit berücksichtigt, errechnet werden:

$$\text{Dosis (mg)} = \text{Ziel-AUC (mg/ml x min)} \times [\text{GFR (ml/min)} + 25]$$

Für Personen mit maximal reduzierter GFR ist die Anwendung dieser Formel nicht zulässig.

Die angestrebte AUC für Carboplatin sollte der klinischen Situation angepasst werden. Im Allgemeinen wird für eine Monotherapie eine AUC von 5-7,5 mg/ml x min und für eine Polychemotherapie eine AUC von 4-6 mg/ml x min verwendet [21, 65].

3.2.2. Paclitaxel

Paclitaxel (Handelsname: Taxol) ist ein Zytostatikum der Firma Bristol-Myers Squibb. Es ist einer der beiden Vertreter der Taxane. Der Wirkstoff wurde aus der pazifischen Eibe (*Taxus brevifolia*) isoliert. Heute wird Paclitaxel partialsynthetisch hergestellt [21, 65].

Es weist nur eine sehr geringe Wasserlöslichkeit auf. Zur Infusion dienen daher Lösungen in Cremophor EL/ Ethanol (1:1).

Die Taxane binden auf Grund ihrer Epoxidstruktur kovalent an die β -Untereinheit von Tubulin, inhibieren den Abbau der Mikrotubuli und verhindert die Depolymerisation. Die Zellteilung wird in der Metaphase gestoppt. Eine Resistenz beruht auf einer Mutation des Tubulin-Gens beziehungsweise der verstärkten Synthese des P170-Glycoproteins (multidrug resistance). Paclitaxel wirkt schwächer als Docetaxel.

Paclitaxel wird hauptsächlich in der Leber über Cytochrom P450 Isoenzyme CYP2C8 und 3A4 metabolisiert. Renal werden weniger als 10% unverändert ausgeschieden. Die Halbwertszeiten betragen 0,2h, 2h, 20h. Hauptmetaboliten sind Hydroxyverbindungen wie 6 Alpha-Hydroxy-Paclitaxel. Etwa 71% werden biliär und intestinal ausgeschieden. Die Metabolisierungsgeschwindigkeit von Paclitaxel nimmt durch Sättigung der Leberenzyme mit steigender Dosis ab. Auch bei Lebermetastasen erfolgt die Paclitaxel-Metabolisierung langsamer.

Zahlreiche Nebenwirkungen können unter dem Einsatz von Paclitaxel auftreten. Dazu zählen Alopezie (bei allen Patienten), Knochenmarksuppression, periphere Neuropathien (50%), schwere Überempfindlichkeitsreaktionen, Arthralgie und Myalgie (60%), der Anstieg von Leberfunktionsparametern, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Mukositis schwerer Natur, Obstruktion in Darmbereichen mit Perforation, kardiovaskuläre Reaktion (Hypotonie und Bradykardie), Thrombose im Mesenterium mit ischämischer Kolitis, Müdigkeit, Kopfschmerz sowie Geschmacksverlust [21, 31, 65].

3.3. Auswertungskriterien der erfassten Patienten mit second-line Therapieoptionen

Das erste Auswertungsziel bestand in der Definition der entsprechenden second-line Therapie. Von den 921 randomisierten Patienten der Phase III-Studie konnte in der Dokumentation von 529 Patienten eine Aussage zur Durchführung einer second-line Therapie oder keiner second-line Therapie erhalten werden. Für Patienten mit einer second-line Chemotherapie wurde die Art der second-line Chemotherapie als Mono- oder Kombinationstherapie erfasst. Entsprechend der Therapiemodalitäten wurden die Remissionsraten und das Überleben vom Therapiezeitpunkt der first-line Therapie sowie das 1- und 2-Jahresüberleben ebenfalls vom Therapiezeitpunkt der first-line Therapie analysiert.

Die Daten wurden abhängig von den Therapiearmen der wöchentlichen sowie der 3-wöchentlichen first-line Therapie aufgearbeitet sowie auch als Gesamtdaten analysiert, da in Anbetracht des vergleichbaren medianen Überlebens und 1-Jahresüberlebens sowie der vergleichbaren Remissionsraten in der first-line Therapie dieses Vorgehen als möglich erscheint. Außerdem wurde der Einfluss des Tumorstadiums und des Patienten-Perfomancestatus (ECOG) auf das Überleben analysiert.

Der Leistungszustand der Patienten wurde anhand des ECOG-Index ermittelt (siehe Anlage 1) [71].

Für die Bewertung des Therapieerfolges bei Tumorerkrankungen wurde die Einteilung der WHO aus dem Jahre 1979 angewendet, in welcher das Ausmaß der Tumorrückbildung, die Remissionsdauer, die Überlebenszeit und die Toxizität der Therapie beurteilt werden [86]. Zur Beurteilung des Therapieerfolges bei palliativem Therapieansatz dienen die Zeitpunkte vor dem 4. Therapiezyklus sowie 4 Wochen nach dem 6. Zyklus. Bezüglich des Ausmaßes

des Ansprechens der Therapie beschreibt man den Tumorstatus in 5 verschiedenen Kategorien [70,71]:

- complete remission (CR):
Vollständige Rückbildung aller messbaren beziehungsweise nicht messbaren, aber evaluierbaren Tumorbefunde, dokumentiert durch zwei, mindestens vier Wochen auseinanderliegende Kontrolluntersuchungen.
- partial remission (PR):
Größenabnahme aller messbaren Tumorbefunde (Produkt der zwei größten Tumordurchmesser) um 50% oder mehr für mindestens vier Wochen, ohne Neuauftreten von Tumormanifestationen und ohne Progression irgendeines Befundes (bei linearer Messung eindimensional messbarer Läsionen mindestens 50% Größenreduktion).
- no change (NC):
Keine Größenänderung der Tumorparameter für mindestens vier Wochen oder eine Größenabnahme um weniger als 50% oder eine Größenzunahme um weniger als 25%.
- progressive disease (PD):
Größenzunahme um mehr als 25% in einer der Tumormanifestationen oder Neuauftreten von Tumorläsionen.

3.4. Statistische Methoden

Die statistische Auswertung erfolgte mit EXCEL und mit dem Statistikprogramm SPSS.

Es erfolgte eine deskriptive Auswertung der Patientencharakteristik (Alter, Geschlecht, ECOG-Status der Patienten, Tumorstadien sowie Therapiemodalität).

Im Hinblick auf die erzielten Remissionsraten wurden die entsprechenden 95%-Vertrauensbereiche ermittelt; die Betrachtung der Überlebenszeit und des progressionsfreien Intervalls erfolgte zunächst univariabel mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode [1].

4. Patientencharakteristik der ausgewerteten Patienten

4.1. Charakteristik aller Patienten mit second-line Therapieoptionen

In einem Zeitraum von 1998 bis 2003 wurden in 20 deutschen Zentren nach Behandlung in einer randomisierten Phase III first-line Studie bei insgesamt 529 Patienten mit fortgeschrittenem nichtkleinzelligem Bronchialkarzinoms (NSCLC) die second-line Therapie erfasst. Dabei wurde unterschieden zwischen Chemotherapie, palliativer Radiotherapie, palliativer Operation und best supportive care (siehe Abb. 1).

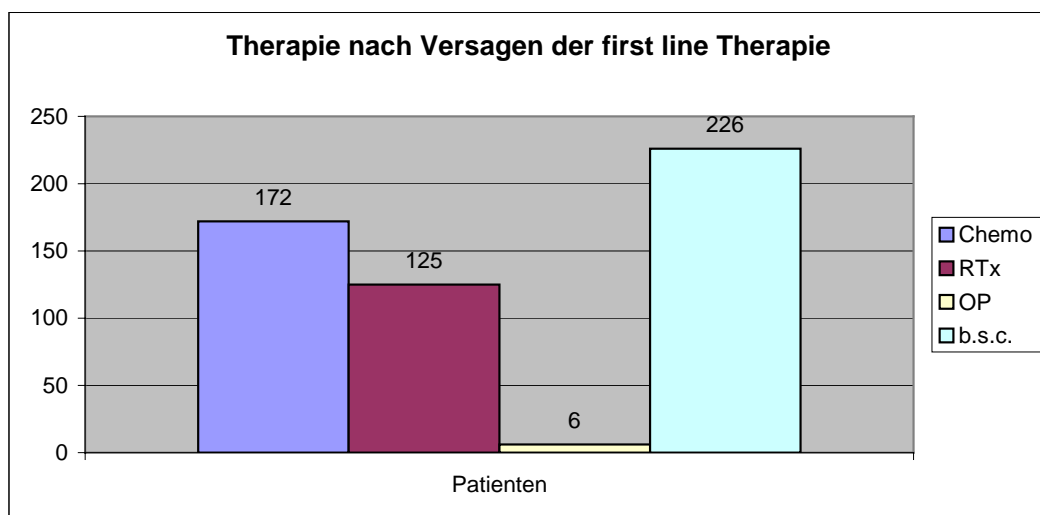


Abb.1: Therapievarianten nach Versagen der first-line Chemotherapie

(Chemo=Chemotherapie, RTx= Radiotherapie, OP=Operation, b.s.c.=best supportive care)

Von den 529 Patienten erhielten 172 Patienten (135 Männer (78,5%), 37 Frauen (21,5%)) eine second-line Chemotherapie und 120 Patienten eine palliative Radiotherapie. 6 Patienten wurden palliativ operiert und 226 Patienten wurden mit best supportive care behandelt (siehe Tab. 3 und Abb. 1).

Tab. 3: Geschlechtsverteilung der erfassten Studienpatienten

			Frauen	Männer	Gesamt
Therapie	Chemo	Anzahl	37	135	172
		% von Arm	35,9%	31,7%	32,50%
	keine Chemo	Anzahl	66	291	357
		% von Arm	64,1%	68,3%	67,50%
Gesamt		Anzahl	103	426	529
		% von Arm	100%	100%	100%

Die 172 Patienten wurden in der first-line Therapie randomisiert nach Arm B (n=83; 48,3%) mit einer 3-wöchentlichen Gabe von Carboplatin und Paclitaxel in den Dosierungen Carboplatin AUC 6 und Paclitaxel 200 mg/m² oder randomisiert nach Arm A (n=89; 51,7%) mit einer wöchentlichen Gabe von Carboplatin und Paclitaxel in den Dosierungen Carboplatin AUC 2 und Paclitaxel 100 mg/ m² behandelt (siehe Tab. 4).

Tab. 4: Umverteilung der Patienten nach Therapie-Arm

			Arm A	Arm B	Gesamt
			Wöchentlich	3-wöchentlich	
Therapie	Chemo	Anzahl	89	83	172
		% von Arm	51,7%	48,3%	100,0%
	keine Chemo	Anzahl	169	188	357
		% von Arm	47,3%	52,7%	100,0%
Gesamt		Anzahl	258	271	529
		% von Arm	48,8%	51,2%	100,0%

4.2. Patientencharakteristik entsprechend der Mono- oder Kombinationstherapie

Während eine Monotherapie bei 38 Patienten (47,5%) der 3-wöchentlichen Gruppe und bei 42 Patienten (52,5%) der wöchentlichen Gruppe eingesetzt wurde, erhielten in der 3-

wöchentlichen Gruppe 45 Patienten (48,9%) und in der wöchentlichen Gruppe 47 Patienten (51,1%) eine Kombinationstherapie (siehe Tab. 5).

Tab. 5: Umverteilung der Patienten nach Therapie-Arm und Chemotherapie-Art

			Arm A	Arm B	Gesamt
			wöchentlich	3-wöchentlich	
Chemo-Art	Monotherapie	Anzahl	42	38	80
		% von Arm	52,5%	47,5%	100%
	Kombinations- Therapie	Anzahl	47	45	92
		% von Arm	51,1%	48,9%	100%
Gesamt		Anzahl	89	83	172
		% von Arm	51,7%	48,3%	100%

Insgesamt erhielten 18 Frauen und 62 Männer eine Monotherapie und 19 Frauen sowie 73 Männer eine Kombinationstherapie als second-line Chemotherapie (siehe Tab. 6).

Tab. 6: Therapie- und geschlechtsbezogene Umverteilung

			Frauen	Männer	Gesamt
Chemo-Art	Monotherapie	Anzahl	18	62	80
		% von Arm	22,5%	77,5%	100%
	Kombinations- Therapie	Anzahl	19	73	92
		% von Arm	20,7%	79,3%	100%
Gesamt		Anzahl	37	135	172
		% von Arm	21,5%	78,5%	100%

4.3. Charakteristik der ausgewerteten Patienten nach Tumorstatus

Von den 172 Patienten, die eine second-line Chemotherapie erhielten, befanden sich 42 Patienten (24,4%) im Stadium IIIB und 130 Patienten (75,6%) im Stadium IV (siehe Tab. 7). Bezogen auf das Tumorstadium erhielten nach Versagen der first-line Therapie im

Stadium IIIB 25,5% und im Stadium IV 35,7% der Patienten eine second-line Chemotherapie.

Tab. 7: Stadiumbezogene Gesamt-Patienten-Verteilung

			Stadium IIIB	Stadium IV	Gesamt
Therapie	Chemo	Anzahl	42	130	172
		% von Arm	24,4%	75,6%	100%
	keine Chemo	Anzahl	123	234	357
		% von Arm	34,5%	65,5%	100%
Gesamt		Anzahl	165	364	529
		% von Arm	31,2%	68,8%	100%

Eine Monochemotherapie wurde bei 20 Patienten im Stadium IIIB und bei 60 Patienten im Stadium IV durchgeführt, während eine Kombinationschemotherapie bei 22 Patienten im Stadium IIIB und bei 70 Patienten im Stadium IV eingeleitet wurde (siehe Tab. 8).

Tab. 8: Therapie- und stadiumbezogene Verteilung der Patienten mit second-line Chemotherapie

			Stadium IIIB	Stadium IV	Gesamt
Chemo-Art	Monotherapie	Anzahl	20	60	80
		% von Arm	25,0%	75,0%	100%
	Kombinations- Therapie	Anzahl	22	70	92
		% von Arm	23,9%	76,1%	100%
Gesamt		Anzahl	42	130	172
		% von Arm	24,4%	75,6%	100%

4.4. Charakteristik der ausgewerteten Patienten nach ECOG

3 Monate nach Beendigung der first-line Chemotherapie konnte der ECOG nur von 462 der 529 Patienten ermittelt werden (siehe Tab. 9). Vor Beginn der second-line

Chemotherapie befanden sich von den 152 in Bezug auf ECOG auswertbaren Patienten 95 (62,5%) im ECOG 0-1 sowie 57 Patienten (37,5%) im ECOG 2-4.

Eine Monotherapie bekamen 38 Patienten im ECOG 0-1 und 31 Patienten im ECOG 2-4, während 57 Patienten im ECOG 0-1 und 26 Patienten im ECOG 2-4 einer Kombinationstherapie unterzogen wurden.

Tab. 9: Verteilung der Patienten in Abhängigkeit vom ECOG und der Therapie (462 von 529 Gesamt-Patienten und 152 von 172 der Chemotherapie-Patienten auswertbar)

			ECOG 0/1	ECOG 2/3/4	Gesamt
Therapie	Chemo	Anzahl	95	57	152
		%	38,30%	26,60%	32,90%
	keine Chemo	Anzahl	153	157	310
		% von Arm	61,70%	73,40%	67,10%
Gesamt		Anzahl	248	214	462
		% von Arm	100%	100%	100%
Chemo-Art	Monotherapie	Anzahl	38	31	69
		% von Arm	55,1%	44,9%	100%
	Kombinations- Therapie	Anzahl	57	26	83
		% von Arm	68,7%	31,3%	100%
Gesamt		Anzahl	95	57	152
		% von Arm	62,5%	37,5%	100%

4.5. Charakteristik der ausgewerteten Patienten nach best response der first-line Therapie

Von insgesamt 486 der 529 Patienten konnte das beste Ansprechen auf die first-line Chemotherapie mit Paclitaxel und Carboplatin erfasst werden. Eine Tumorprogression war bei 94 Patienten (19,3%) zu verzeichnen. In dieser Patienten-Gruppe wurde eine second-line Chemotherapie bei 32 Patienten (34%) eingeleitet. Von den übrigen 392 Patienten (80,7%), die nach der first-line Chemotherapie keine Progression hatten, erhielten 125 Patienten (31,9%) eine second-line Chemotherapie.

So betrug in der second-line Chemotherapie der Anteil von Patienten mit dem Tumorstatus PD 20,4% und mit dem Tumorstatus CR, PR und NC 79,6% (siehe Tab. 10).

Tab. 10: Verteilung der Gesamt-Patienten in Abhängigkeit vom Ansprechen auf die first-line Therapie (157 von 172 der Chemotherapie-Patienten auswertbar)

			CR/PR/NC	PD	Gesamt
Therapie	Chemo	Anzahl	125	32	157
		%	79,6%	20,4%	100%
	keine Chemo	Anzahl	267	62	329
		%	81,2%	18,8%	100%
Gesamt		Anzahl	392	94	486
		%	80,7%	19,3%	100%

Bei den 32 Patienten mit progressive disease wurden 17 Patienten einer Monochemotherapie und 15 Patienten einer Kombinationschemotherapie unterzogen (siehe Tab. 11). Außerdem wurden bei dem Tumorstatus CR, PR oder NC 58 Patienten mit einer Monochemotherapie und 67 Patienten mit einer Kombinationschemotherapie behandelt.

Tab. 11: Verteilung der Patienten mit second-line Therapie in Abhängigkeit vom Ansprechen auf die first-line Therapie. (157 von 172 der Chemotherapie-Patienten auswertbar)

			CR/PR/NC	PD	Gesamt
Chemo-Art	Monotherapie	Anzahl	58	17	75
		%	77,3%	22,7%	100%
	Kombinations- Therapie	Anzahl	67	15	82
		%	81,7%	18,3%	100%
Gesamt		Anzahl	125	32	157
		%	79,6%	20,4%	100%

5. Ergebnisse

5.1. Remissionsraten der second-line Chemotherapie

5.1.1. Remissionsraten der second-line Chemotherapie der Gesamtpopulation

Eine best response unter der second-line Chemotherapie im Sinne einer CR oder PR konnte bei 3 Patienten unter der Monotherapie und bei 8 Patienten unter der Kombinationstherapie erreicht werden. Der Tumorstatus NC wurde bei 14 Patienten unter der Monotherapie und bei 29 Patienten unter der Kombinationstherapie erzielt. Progressive disease war bei 63 Patienten unter der Monotherapie und bei 55 Patienten unter der Kombinationstherapie zu verzeichnen (siehe Tab. 12 und Abb. 2).

Tab. 12: Chemotherapieform in Bezug auf das Ansprechen auf die second-line Chemotherapie der gesamten Patienten ($\Sigma n=172$)

	Monotherapie n=80	Kombinationstherapie n=92
CR/ PR	3 (3,7%)	8 (8,7%)
SD	14 (17,5%)	29 (31,5%)
PD	63 (78,8%)	55 (59,8%)

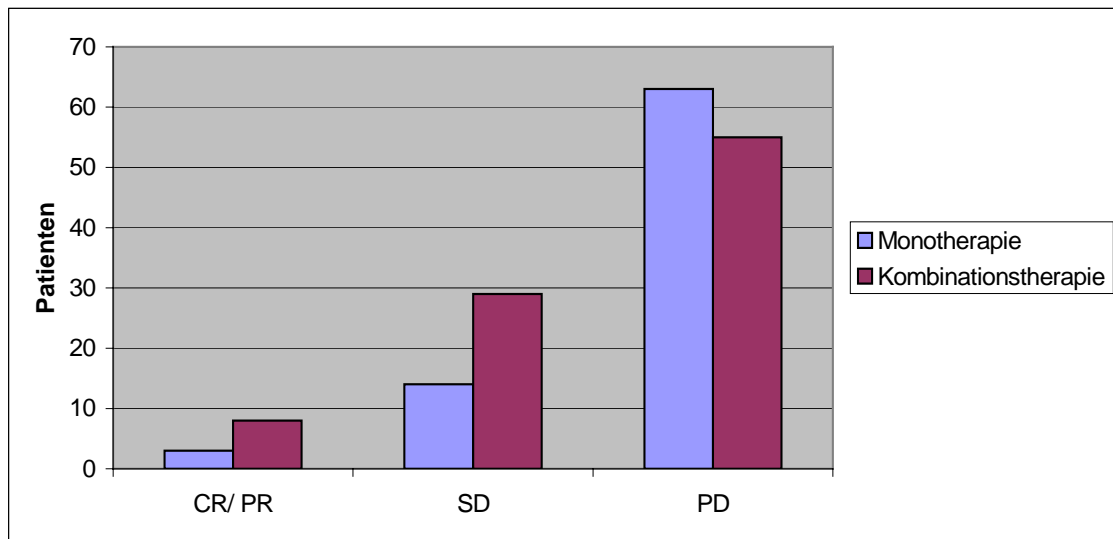


Abb. 2: Chemotherapieform in Bezug auf das Ansprechen auf die second-line Chemotherapie der gesamten Patienten

5.1.2. Remissionsraten der second-line Chemotherapie im wöchentlichen Arm (Arm A)

Im Arm A hatten unter der Monotherapie 32 Patienten eine Progression, 2 Patienten eine Regression und 8 Patienten einen NC-Status, während unter der Kombinationstherapie 3 Patienten eine Remission, 17 Patienten einen no change-Status und 27 Patienten eine Progression aufwiesen (siehe Tab. 13 und Abb. 3).

Tab. 13: Chemotherapieform in Bezug auf das Ansprechen auf die second-line Chemotherapie der Patienten aus Arm A (wöchentlich). ($\Sigma n=89$)

	Monotherapie n=42	Kombinationstherapie n=47
CR/ PR	2 (4,8%)	3 (6,4%)
SD	8 (19%)	17 (36,2%)
PD	32 (76,2%)	27 (57,4%)

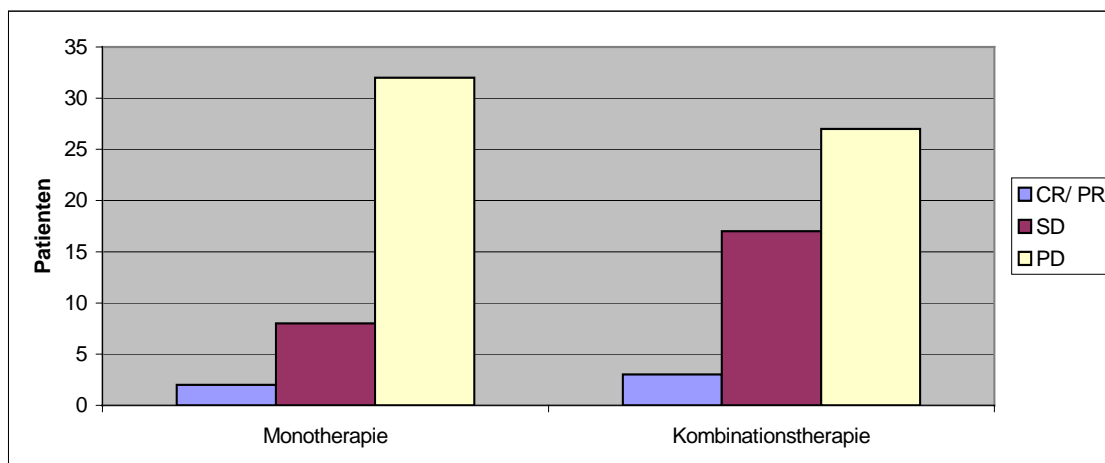


Abb. 3: Chemotherapieform in Bezug auf das Ansprechen auf die second-line Chemotherapie der Patienten aus Arm A (wöchentlich)

5.1.3. Remissionsraten der second-line Chemotherapie im 3-wöchentlichen Arm (Arm B)

Im 3-wöchentlichen Therapie-Arm waren komplette beziehungsweise partielle Remissionen bei 1 Patienten in der Mono- und bei 5 Patienten in der Kombinationstherapie aufzuweisen. Dagegen bestand bei 31 Patienten der Monotherapie und bei 28 Patienten der Kombinationstherapie eine Progression des Tumors. Außerdem fand sich bei 6 Monotherapie-Patienten und bei 12 der Kombinationstherapie-Patienten ein NC-Tumorstatus (siehe Tab. 14 und Abb. 4).

Tab. 14: Chemotherapieform in Bezug auf das Ansprechen auf die second-line Chemotherapie der Patienten aus Arm B (3-wöchentlich); ($\Sigma n = 83$)

	Monotherapie n=38	Kombinationstherapie n=45
CR/ PR	1 (2,6%)	5 (11,1%)
SD	6 (15,8%)	12 (26,7%)
PD	31 (81,6%)	28 (62,2%)

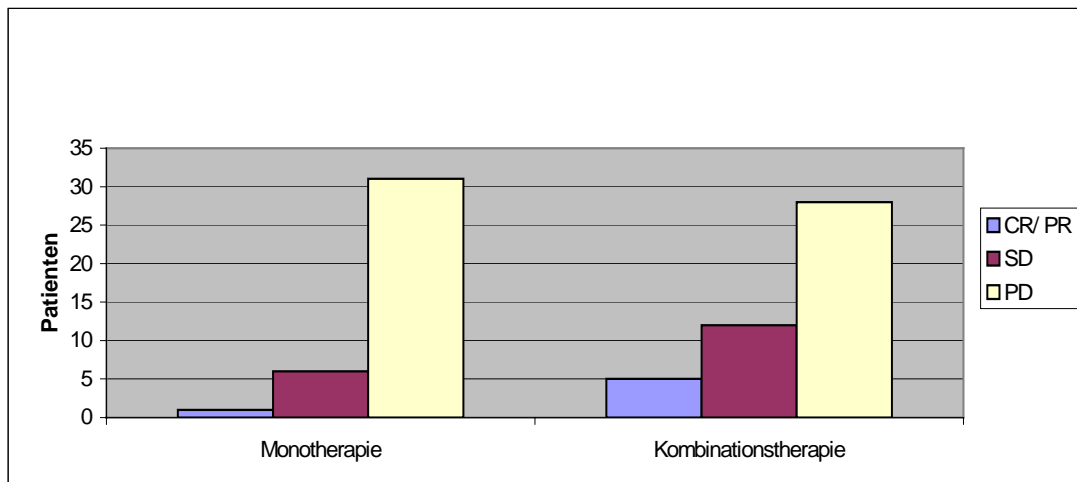


Abb. 4: Chemotherapieform in Bezug auf das Ansprechen auf die second-line Chemotherapie der Patienten aus Arm B (3-wöchentlich)

5.1.4. Remissionsraten der second-line Chemotherapie: Vergleich wöchentlicher Arm (Arm A) und 3-wöchentlicher Arm (Arm B)

Insgesamt zeigte die Kombinationstherapie sowohl von Arm A als auch von Arm B eine geringere Progressions- und eine bessere Remissionsrate als die Monochemotherapie im Langzeitverlauf (siehe Tab. 15 und Abb. 5).

Tab. 15: Tumoransprechen zwischen Arm A und B unter gleicher Therapieform; (n=Patienten)

	Monotherapie		Kombinationstherapie	
	3-wöchentlich n=38	wöchentlich n=42	3-wöchentlich n=45	wöchentlich n=47
CR/ PR	1 (2,6%)	2 (4,8%)	5 (11,1%)	3 (6,4%)
SD	6 (15,8%)	8 (19%)	12 (26,7%)	17 (36,2%)
PD	31 (81,6%)	32 (76,2%)	28 (62,2%)	27 (57,4%)

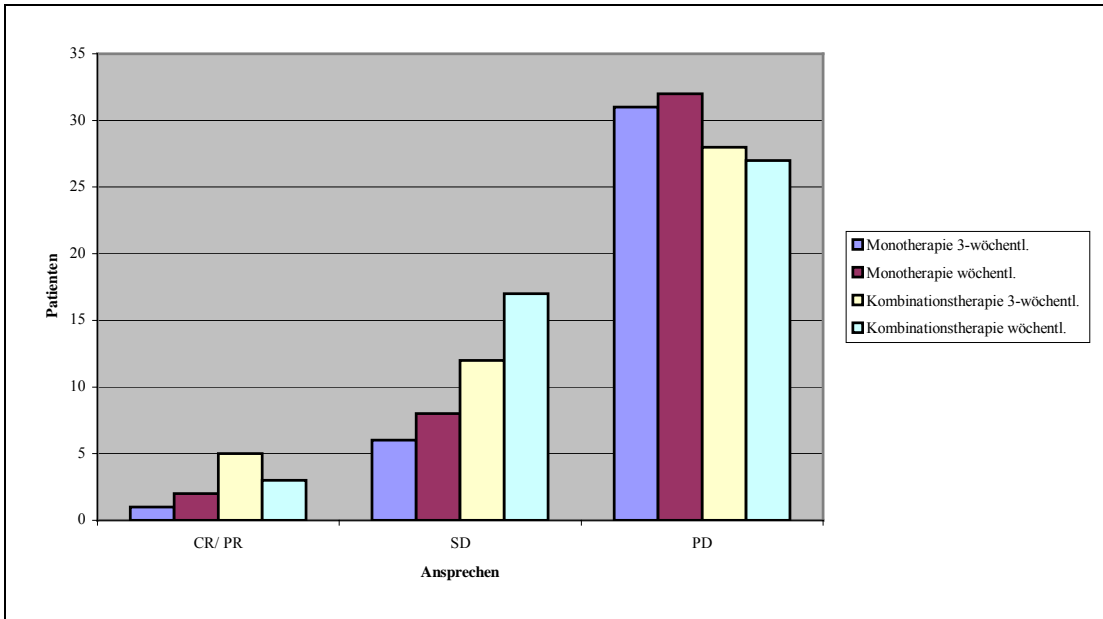


Abb. 5: Tumorverhaltenkurven zwischen Arm A und B unter gleicher Therapieform

5.2. Auswertung der Überlebensdaten nach Therapie-Arm

5.2.1. Überleben der Gesamtpopulation

Das mediane Überleben ist mit circa 13 Monaten fast gleich im wöchentlichen als auch im 3-wöchentlichen Therapiearm. Ebenso besteht annähernde Gleichheit für das 1- und 2-Jahresüberleben im 3-wöchentlichen Arm und im wöchentlichen Arm (siehe Tab. 16).

Tab. 16: Patienten-Überleben in Abhängigkeit vom Therapie-Arm

Gesamt	wöchentlich	3-wöchentlich
Medianes Überleben	13,1 Mo.	12,5 Mo.
1-Jahresüberleben	57,5%	54,4%
2-Jahresüberleben	13,2%	15,1%

5.2.2. Überleben Monotherapie versus Kombinationstherapie nach Arm getrennt

Arm A - wöchentlich

In der wöchentlichen Therapie bestand kein Unterschied im Überleben zwischen der Monotherapie und der Kombinationstherapie (siehe Tab. 17).

Tab. 17: Überleben der Arm A-Patienten in Abhängigkeit von Therapieform

Arm A	Monotherapie	Kombinationstherapie
Medianes Überleben	13,1 Mo.	13,6 Mo.
1-Jahresüberleben	56,4%	57,7%
2-Jahresüberleben	12,3%	13,5%

Arm B - 3-wöchentlich

In der 3-wöchentlichen Therapie zeigt die Kombinationstherapie im Vergleich zur Monotherapie einen Vorteil im medianen Überleben von 13,8 versus 11,4 Monaten, im 1-Jahresüberleben von 59,6% versus 48,9% sowie im 2-Jahresüberleben von 19,2% versus 10,6% (siehe Tab. 18).

Tab. 18: Überleben der Arm B-Patienten in Abhängigkeit von Therapieform

Arm B	Monotherapie	Kombinationstherapie
Medianes Überleben	11,4 Mo.	13,8 Mo.
1-Jahresüberleben	48,9%	59,6%
2-Jahresüberleben	10,6%	19,2%

Monotherapie versus Kombinationstherapie (beide Therapiearme)

Betrachtet man beide Gruppen (Arm A und B), so bietet die Kombinationstherapie einen Vorteil von 1 Monat im medianen Überleben, von 6,7% im 1-Jahresüberleben und 4,9% im 2-Jahresüberleben gegenüber der Monotherapie (siehe Tab. 19).

Tab. 19: Überleben der gesamten Patienten in Abhängigkeit von Therapieform

Arm A und B	Monotherapie	Kombinationstherapie
Medianes Überleben	12,8 Mo.	13,8 Mo.
1-Jahresüberleben	51,9%	58,6%
2-Jahresüberleben	11,5%	16,4%

5.3. Überlebensraten nach Einflussgrößen

5.3.1. Überlebensraten der Patienten entsprechend des primären Therapieerfolges

Tab. 20: Mediane Überlebenszeit in Abhängigkeit von Therapievarianten und vom primären Therapieerfolg (462 von 529 auswertbar)

Primärer Therapieerfolg	Therapieform	n	mediane ÜLZ Monate	St. Fehler	95% CI
CR/ PR/ NC	Chemotherapie	125	14,8	1,3	12,4 / 17,4
	Keine Chemotherapie	267	13,4	0,7	12,1 / 14,6
PD	Chemotherapie	32	11,8	0,8	6,8 / 10,1
	Keine Chemotherapie	62	6,3	0,6	5,0 / 7,5

Aus dieser Analyse geht hervor, dass die Patienten, die in der first-line Chemotherapie ein positives Ansprechen hatten mit und ohne eine second-line Chemotherapie, gleichermaßen eine Verlängerung des Überlebens (medianes Überleben 14,8 versus 13,4 Monate) zeigten (siehe Tab. 20). So betragen bei dieser Gruppe unter der second-line Chemotherapie die 1-Jahresüberlebensrate 65% und die 2-Jahresüberlebensrate circa 16,9%, während ohne second-line Chemotherapie die 1-Jahresüberlebensrate 55% und die 2-Jahresüberlebensrate 17,3% betragen (siehe Tab. 21 und Abb. 6).

Tab. 21: Jahresüberlebensraten in Abhängigkeit von Therapievarianten und vom primären Therapieerfolg

Primärer Therapieerfolg	Therapieform	1J. ÜLR	2J. ÜLR
CR/ PR/ NC	Chemotherapie	65,32%	16,93%
	Keine Chemotherapie	55,0%	17,30%
PD	Chemotherapie	28,12%	3,12%
	Keine Chemotherapie	11,29%	

Es zeigte sich aber auch für die in der first-line Therapie behandelten progredienten Patienten ein Überlebensvorteil in der second-line Behandlung mit einer medianen Überlebenszeit von 11,8 Monaten gegenüber 6,3 Monaten ohne Behandlung und mit einer 1-Jahresüberlebensrate von 28,12% versus 11,29% (siehe Tab. 20, 21).

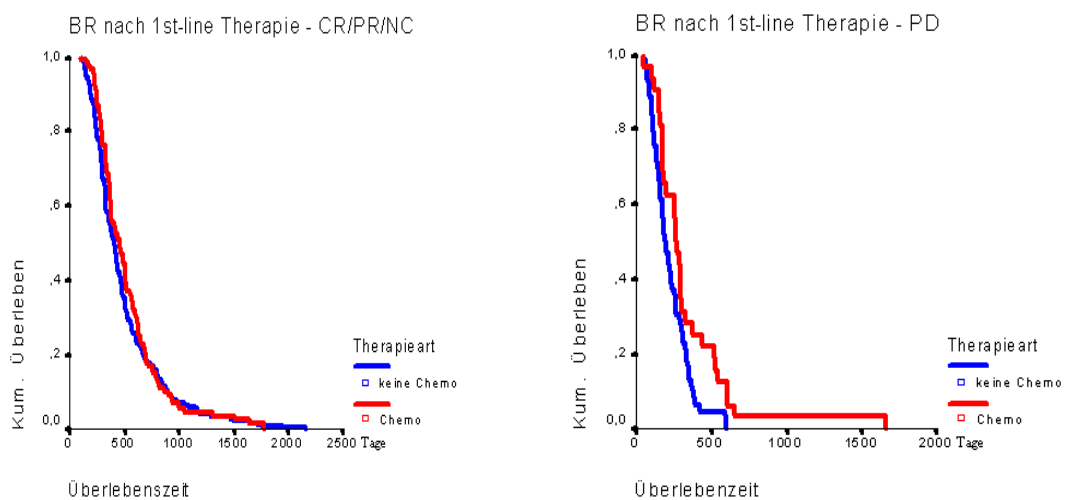


Abb.6: Überlebenskurven in Tagen in Abhängigkeit vom primären Ansprechen auf die first-line Therapie und der Therapievariante (Chemotherapie bzw. keine Chemotherapie)

5.3.2. Überlebensraten der Patienten entsprechend Tumorstatus und Mono- oder Kombinationstherapie

Weiterhin wurden Subgruppen-Analysen entsprechend des Tumorstatus und der Form der applizierten second-line Chemotherapie durchgeführt.

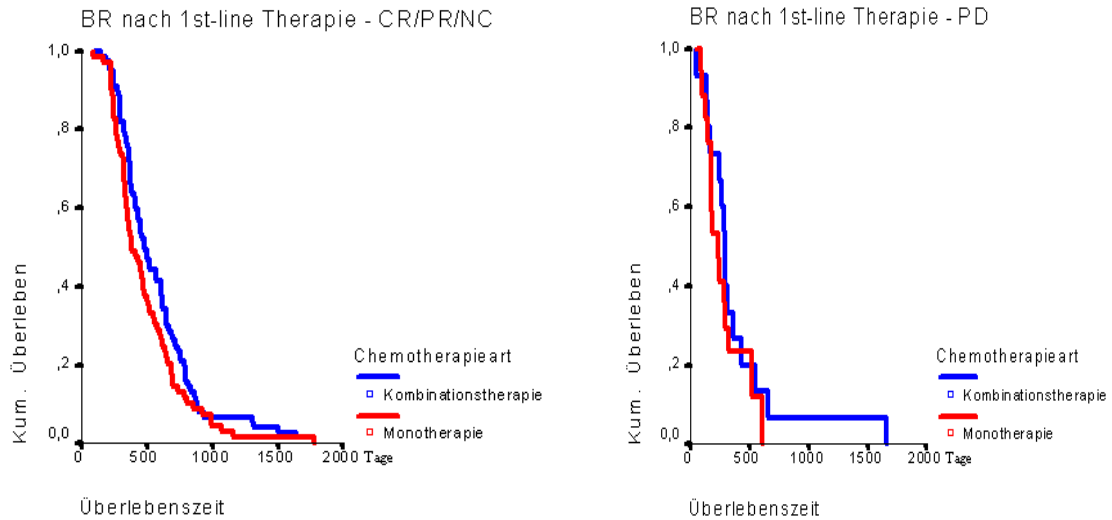


Abb. 7: Überlebenskurven in Tagen in Abhängigkeit vom primären Ansprechen auf die first-line Therapie und der erfolgten second-line Chemotherapie in Form von Mono-/Kombinationschemotherapie

Hierbei zeigte sich sowohl bei Patienten mit progressive disease als auch bei den Patienten mit best response auf die first-line Therapie ein Überlebensvorteil für diejenigen Patienten, die eine Kombinationstherapie erhielten (siehe Tab. 22 und Abb. 7).

Tab. 22: Mediane Überlebenszeit in Abhängigkeit vom primären Therapieerfolg und von der erfolgten second-line Therapieform (157 von 172 Patienten auswertbar); (n=Patienten)

Primärer Therapieerfolg	Second-line Therapieform	n	Med. ÜLZ Monate	St. Fehler	95% CI
CR/ PR/ NC	Monotherapie	58	13,0	1,7	9,6 / 16,4
	Kombinationstherapie	67	16,3	1,2	13,9 / 18,6
PD	Monotherapie	17	8,1	1,6	4,9 / 11,2
	Kombinationstherapie	15	9,7	0,9	7,9 / 11,5

So betrug bei den Patienten mit best response unter der Monotherapie beziehungsweise Kombinationstherapie die 1-Jahresüberlebensrate 55,07% versus 74,02%, die 2-Jahresüberlebensrate 14,49% versus 23,37%. Auch bei den Patienten mit einer Progression des Tumors war die 1-Jahresüberlebensrate unter der Kombinationstherapie mit 33,3% deutlich höher als unter der Monochemotherapie (23,5%) (siehe Tab. 23 und Abb. 7).

Tab. 23: Jahresüberlebensraten in Abhängigkeit vom primären Therapieerfolg und von der erfolgten second-line Therapieform

Primärer Therapieerfolg	Second-line Therapieform	1J. ÜLR	2J. ÜLR
CR/ PR/ NC	Monotherapie	55,07%	14,49%
	Kombinationstherapie	74,02%	23,37%
PD	Monotherapie	23,52%	-
	Kombinationstherapie	33,33%	6,66%

5.3.3. Überlebensraten der Patienten unter der Einflussgröße ECOG

Das mediane Überleben in Abhängigkeit vom ECOG-Status der Patienten wurde nicht wesentlich von der Chemotherapie-Applikation beeinflusst. So betrug die mediane Überlebenszeit im Performance-Status 0-1 unter Chemotherapie 16,7 Monate und ohne Chemotherapie 16,1 Monate, sowie im Performance-Status 2-4 unter Chemotherapie 9,9 Monate und ohne Chemotherapie 9,2 Monate (siehe Tab. 24).

Tab. 24: Mediane Überlebenszeit der gesamten Patienten in Abhängigkeit vom Performance-Status (ECOG) (462 von 529 Patienten auswertbar); (n=Patienten)

ECOG	Therapieform	n	Med. ÜLZ Monate	St. Fehler	95% CI
ECOG 0/1	Chemotherapie	95	16,7	0,6	15,6 / 17,8
	Keine Chemotherapie	153	16,1	0,7	14,7 / 17,5
ECOG 2/3/4	Chemotherapie	57	9,9	0,8	8,3 / 11,5
	Keine Chemotherapie	157	9,2	0,6	8,0 / 10,3

Einzig in der 1-Jahresüberlebensrate bestand bei den Patienten im ECOG 2-4 eine Überlegenheit unter der Chemotherapie von 38,6% versus 28,6%. Jedoch differierte die 2-Jahresüberlebensrate bei dieser Patienten-Gruppe fast nicht (siehe Tab. 25 und Abb. 8).

Tab. 25: Jahresüberlebensraten der gesamten Patienten in Abhängigkeit vom Performance-Status (ECOG)

ECOG	Therapieform	1J. ÜLR	2J. ÜLR
ECOG 0/1	Chemotherapie	72,34 %	22,34 %
	Keine Chemotherapie	70,46 %	22,81 %
ECOG 2/3/4	Chemotherapie	38,59 %	5,26 %
	Keine Chemotherapie	28,57 %	5,84 %

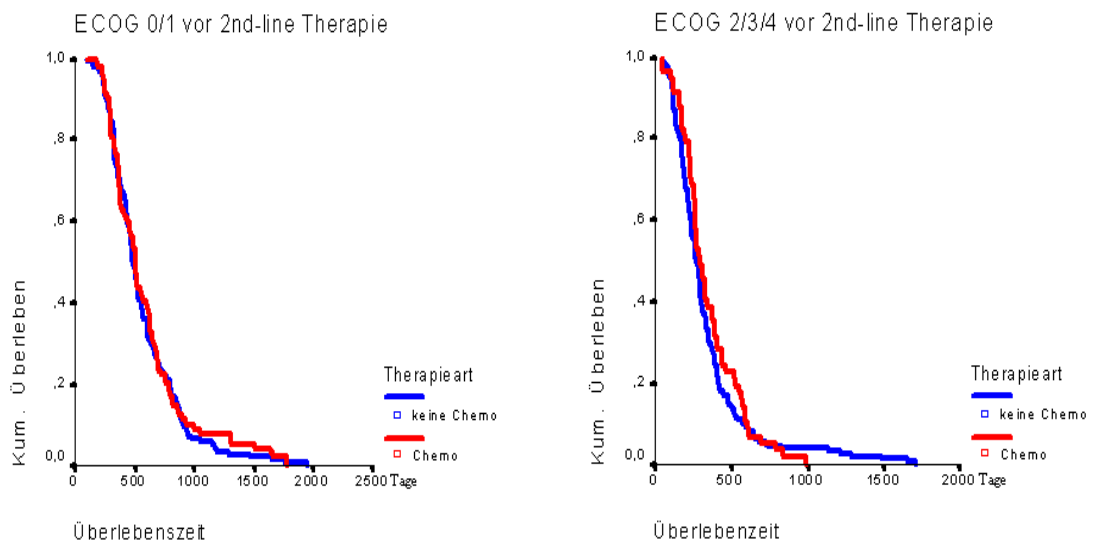


Abb. 8: Überlebenskurven in Tagen der gesamten Patienten in Abhängigkeit vom Performance-Status (ECOG) und der Therapiewahl (Chemotherapie oder keine)

Die Analyse des Überlebens in Abhängigkeit vom Performance-Status zeigte je nach Therapiemodell einen beträchtlichen Unterschied. So zeigte im Performance-Status ECOG 0-1 die Kombinationstherapie einen überlegenen Vorteil gegenüber der Monochemotherapie mit einer 1-Jahresüberlebensrate von 79,4% versus 64,4% und mit einer 2-Jahresüberlebensrate von 30,9% versus 13,3% (siehe Tab. 26 und Abb. 9). Bei den Patienten mit schlechterem Performance-Status (ECOG 2-4) betrug die 1-

Jahresüberlebensrate unter der Kombinationstherapie 40% und unter der Monotherapie 31,2%, während die 2-Jahresüberlebensrate höher unter der Monotherapie (9,4%) als unter der Kombinationschemotherapie (4%) war.

Tab. 26: Jahresüberlebensraten in Abhängigkeit vom Performance-Status (ECOG) und der gewählten Chemotherapieform

ECOG	Therapieform	1J. ÜLR	2J. ÜLR
ECOG 0/1	Monotherapie	64,4%	13,3%
	Kombinationstherapie	79,4%	30,9%
ECOG 2/3/4	Monotherapie	31,3%	9,4%
	Kombinationstherapie	40,0%	4,0%

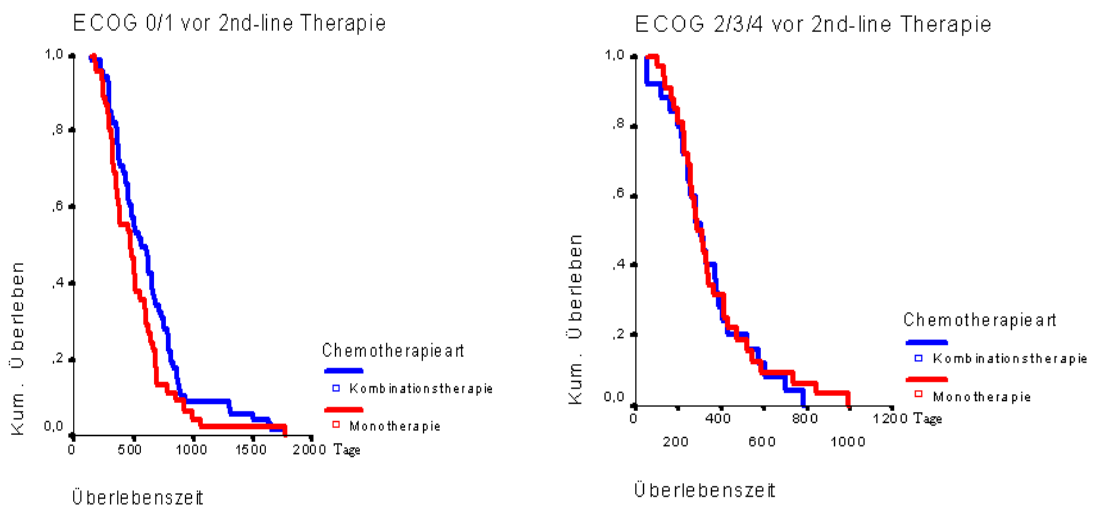


Abb. 9: Überlebenskurven in Tagen in Abhängigkeit vom Performance-Status (ECOG) und der gewählten Chemotherapieform

6. Diskussion

6.1. Diskussion der Methodik

Zwischen 1998 und 2003 wurden in einer randomisierten multizentrischen Phase III-Studie 921 Patienten eingeschlossen. Ziel dieser Studie war der Vergleich der wöchentlichen Therapie und der 3-wöchentlichen Therapie mit Paclitaxel und Carboplatin. Basierend auf der Arbeit von Schiller et al. 2002 muss die Kombination Paclitaxel und Carboplatin als eine der Standardkombinationen für die first-line Behandlung des NSCLC angesehen werden und ist in dieser Publikation für weitere klinische Studien als Referenzarm empfohlen [63].

Studienziel war eine Verbesserung des Überlebens oder eine Reduktion der Toxizitäten mit der wöchentlichen Therapie von Paclitaxel und Carboplatin. Im Protokoll dieser Studie wurde eine weiterführende second-line Therapie erfasst. Dabei bestanden die Möglichkeiten in best supportive care, Chemotherapie, palliativer Radiotherapie oder Operation, wobei nur erfasst wurde, ob eine Kombinations- oder Monochemotherapie erfolgte; die angewendeten Substanzen wurde im Rahmen dieser Studie nicht evaluiert. Von den insgesamt 921 Patienten lagen bei 529 Patienten die entsprechende Datenangabe vor. Deswegen sind für diese Untersuchung 529 Patienten auswertbar. Von diesen 529 Patienten hatten 172 Patienten eine Chemotherapie, 125 Patienten eine palliative Radiotherapie, 6 Patienten eine palliative Operation und 226 Patienten eine best supportive care-Therapie im Anschluss an ihre first-line Therapie, die im Rahmen des Studiendesigns genau erfasst wurde. Die hier vorliegende Auswertung ist weder primäres noch sekundäres Studienziel der durchgeführten randomisierten multizentrischen Studie gewesen und kann deshalb nur eine orientierende Darstellung ermöglichen. Die angegebenen Überlebensdaten sind aus diesem Grund auch vom Beginn der primären Chemotherapie aus zu werten. Somit sind es keine Überlebensdaten vom Beginn der second-line Chemotherapie aus, wie sie sonst üblicherweise in second-line Chemotherapie-Untersuchungen erfolgen. Das muss bei der Interpretation der Daten beachtet werden. Andererseits ist es aber durchaus legitim, das Gesamtüberleben vom Beginn der Chemotherapie beziehungsweise der Diagnosestellung für diese Auswertung zu beurteilen. Weiterhin muss beachtet werden, dass zum Studienzeitpunkt 1998 eine second-line Chemotherapie noch keine Standardbehandlung beim NSCLC war. In den ASCO-Guidelines von 1997 stand noch, dass es keine Evidenz für eine second-line

Chemotherapie beim NSCLC gibt [15]. Diese Situation änderte sich im Jahre 2000 auf Grund von zwei Publikationen von Fossella et al. und Shepherd et al., in denen in multizentrischen randomisierten Phase III-Studien ein signifikanter Überlebensvorteil für eine Docetaxel-Chemotherapie gefunden wurde [24, 72]. In der Studie von Fossella et al. konnte ebenfalls gezeigt werden, dass die Paclitaxel-Vortherapie keinen Einfluss auf das Ergebnis einer second-line Chemotherapie ausübt, so dass auch Patienten mit einer Paclitaxel-Vortherapie eine second-line Docetaxel-Therapie erhalten können [24]. In einer Reihe von Phase II-Studien wurden ebenfalls Kombinationschemotherapien in der second-line Behandlung des NSCLC untersucht. Dabei zeigte sich in keiner dieser Studien ein wesentlicher Überlebensvorteil, der den Ergebnissen der Docetaxel Monotherapie mit 75 mg/m² in den randomisierten Studien überlegen wäre. Deswegen gibt es bis heute keine Evidenz für eine Kombinationschemotherapie in der second-line Behandlung des NSCLC [10, 34, 54, 85]. Dies muss bei der Analyse der Daten beachtet werden.

Zusammenfassend lässt sich als Einleitung für diese retrospektive Analyse der prospektiv erhobenen Daten einer randomisierten Phase III-Studie feststellen, dass nicht bei allen Patienten die entsprechenden Daten vorliegen, sondern nur etwa bei 65% die Daten vorhanden sind. Es hat zu diesem Zeitpunkt keinerlei Empfehlungen für eine second-line Chemotherapie gegeben, und die Empfehlungen haben sich im Studienzeitraum geändert. Allerdings ist auf Grund der großen Zahl der behandelten Patienten eine orientierende Aussage von Interesse.

6.2. Diskussion der Patientencharakteristik

Von den insgesamt 921 eingeschlossenen Patienten liegen von 529 Patienten auswertbare Daten vor. Von diesen 529 Patienten erhielten 172 Patienten (32,5%) eine second-line Chemotherapie. Das Verhältnis von Männern mit 78,5% und Frauen mit 21,5% entspricht dem prinzipiellen Auftreten des NSCLC in der Geschlechterverteilung. Die Chemotherapie-Rate von 32,5% der 529 auswertbaren Patienten beziehungsweise von etwa 18,7% aller primär behandelten Patienten dürfte über der allgemeinen Behandlungszahl von second-line Patienten in Deutschland liegen. Die Ursache hierfür ist mit hoher Wahrscheinlichkeit in beteiligten Studienzentren zu sehen, die in der Behandlung des NSCLC als innovativ gelten dürfen. Es ist offensichtlich, dass Patienten in klinischen

Studien üblicherweise eine bessere und umfassendere Therapie erhalten als Patienten, die außerhalb klinischer Studien behandelt werden.

Entsprechend den Behandlungsarmen besteht kein Unterschied zwischen der wöchentlichen und der 3-wöchentlichen Therapie in der Anzahl der Patienten, die eine second-line Chemotherapie erhielten. 89 Patienten der wöchentlichen Therapie und 83 Patienten der 3-wöchentlichen Therapie wurden eine second-line Chemotherapie appliziert. Ebenfalls bestand zwischen dem Behandeln mit einer Mono- oder einer Kombinationschemotherapie zwischen Patienten mit wöchentlicher und 3-wöchentlicher Primärbehandlung kein Unterschied. Auffällig ist die hohe Anzahl an Patienten (n=92), die eine Kombinationschemotherapie bekommen haben, gegenüber Patienten (n=80), die eine Monotherapie erhalten haben. Dies ist umso auffälliger, als es zum derzeitigen Zeitpunkt und auch zum Zeitpunkt der Durchführung der Studie für eine Kombinationschemotherapie keinerlei Daten in der Literatur gab. In Bezug auf das Tumorstadium befanden sich von den 172 Patienten, die eine second-line Chemotherapie erhielten, 42 (24,4%) der Patienten im Stadium IIIB und 130 (75,6%) Patienten im Stadium IV. Das entspricht in etwa der Stadienverteilung in der Gesamtstudie, so dass kein Einfluss des Stadiums auf die Indikation zu einer second-line Chemotherapie festgestellt werden kann. Auch in Bezug auf die Indikationsstellung zu einer Mono- oder Kombinationschemotherapie bestand keine Abhängigkeit vom Tumorstadium. Für Patienten im Stadium IIIB erhielten 20 eine Monotherapie und 22 eine Kombinationstherapie. Von den Patienten im Stadium IV erhielten 60 Patienten eine Monotherapie und 70 Patienten eine Kombinationstherapie. Ein weiterer wesentlicher Einflussfaktor ist der Performancestatus, der üblicherweise nach ECOG beurteilt wird.

Von den 172 Patienten, die eine second-line Chemotherapie erhielten, konnte bei 152 Patienten der ECOG ausgewertet werden. Von diesen Patienten befanden sich 95 Patienten (63%) im ECOG 0-1 sowie 57 Patienten (37%) im ECOG 2-4. Auffällig ist die relativ hohe Anzahl der Patienten mit einem schlechteren ECOG, die trotzdem eine second-line Chemotherapie erhielten.

Der Einfluss des Performance-Status ECOG auf die Indikationsstellung zur Mono- oder Kombinationschemotherapie lässt sich ablesen. Während eine Monotherapie bei 55,1% der Patienten im ECOG 0-1 und bei 44,9% im ECOG 2-4 durchgeführt wurde, wurde eine Kombinationstherapie bei 68,7% der Patienten im ECOG 0-1 und bei 31,3% im ECOG 2-4 eingeleitet. Ähnliche Patientenverteilungen bestanden in den second-line Studien von Georgoulis et al. und von Wachers et al. [26, 84]. Bei Georgoulis et al. erhielten 78%

der Patienten im ECOG 0-1 und nur 22% der Patienten im ECOG 2 eine Monotherapie. Auch in der Kombinationstherapie waren es mit 82% im ECOG 0-1 weitaus mehr Patienten als im ECOG 2 mit 18% [26]. In der Phase II-Studie von Wachers et al. war das Verhältnis noch deutlicher verschoben mit 88% Patienten im ECOG 0-1 in der Monotherapie und 96% im ECOG 0-1 in der Kombinationstherapie [84]. Diese Aussage ist in Anbetracht der Überlebensauswertung, die später erfolgt, von Bedeutung, da sich damit recht klar ablesen lässt, dass für die eher schlechteren Patienten überwiegend eine Monotherapie gewählt wurde.

In Bezug auf das Ansprechen lässt sich feststellen, dass von den 157 Patienten, die eine second-line Chemotherapie erhielten, etwa 80% zu der Gruppe CR-, PR-, NC-Patienten gehörten, während 20% zu den progredienten Patienten gehörten. Allerdings ist diese Ratio bei den Patienten, die keine Chemotherapie erhielten, vergleichbar, so dass hier kein Einfluss festzustellen ist. Auch in Bezug auf die Indikationsstellung zur Mono- oder Kombinationschemotherapie lässt sich kein Einfluss des Ansprechens feststellen, da in etwa in beiden Therapiearmen 4/5 der Patienten mit einem initialen Ansprechen auftraten und 1/5 eine Progression ihrer Erkrankung aufwiesen.

6.3. Diskussion der Überlebensergebnisse

Dass eine second-line Chemotherapie einen signifikanten Überlebensvorteil gegenüber best supportive care hat, wurde in den Arbeiten von Fossella et al. und Shepherd et al. eindeutig belegt [24, 72]. In Bezug auf das Gesamtüberleben der auswertbaren Patienten der second-line Chemotherapie ist auffällig, dass in der Therapiegruppe kein signifikanter Überlebensvorteil gegenüber den Patienten zu finden ist, die keine second-line Chemotherapie erhalten haben. In Anbetracht der randomisierten Studien von Shepherd et al. und Fossella et al., in denen ein Überlebensvorteil für eine second-line Chemotherapie nachgewiesen werden konnte, kann hier nur festgestellt werden, dass unter Feldbedingungen dieser Vorteil scheinbar nicht mit der entsprechenden Deutlichkeit auftritt und dass möglicherweise second-line Behandlung, wie Strahlentherapie oder Operation, ebenfalls einen lebensverlängernden Einfluss haben. Die Gesamtüberlebensdaten lassen sich nach vorsichtiger Schätzung aus den medianen Überlebensdaten einer first- und second-line Therapie addieren, so dass hierbei schon Daten, die im Bereich in den zitierten Studien auftreten, festzustellen sind.

In der Relation zum Vergleich des Erfolges der ersten Therapie, ob die Patienten von dieser profitiert haben, indem sie einen Status komplette Remission, partielle Remission oder stable disease erhalten haben, im Vergleich zu den Patienten, die eine Progression ihrer Erkrankung unter der Chemotherapie erhalten hatten, ist festzustellen, dass das mediane Überleben für Patienten mit und ohne Chemotherapie für die Patienten, die eine Progression ihrer Erkrankung hatten, schlechter ausgefallen ist gegenüber Patienten mit einer response zur first-line Chemotherapie. Auffällig ist allerdings, dass Patienten, die initial eine Progression ihrer Erkrankung aufwiesen, von einer second-line Chemotherapie profitierten im Gegensatz zu den Patienten ohne Chemotherapie. Hierbei betrug das mediane Überleben 11,8 versus 6,3 Monate. Dieser Vorteil zeigt sich nicht nur im medianen Überleben, sondern auch deutlich in der 1- und 2-Jahresüberlebensrate von 28,1% versus 11,3% bei den Patienten, die initial progredient waren.

Dies deckt sich mit Feststellungen von Shepherd et al., die ebenfalls in einer Analyse aussagen konnten, dass auch Patienten mit einer initialen Progression der Erkrankung, das heißt, mit einer eher schlechten Prognose, von einer second-line Therapie profitieren [73].

Auch Georgoulas et al. und Pectasides et al. wiesen auf, dass initial refraktäre Patienten auf eine second-line Chemotherapie ansprechen können [26, 54]. Shepherd et al. legten außerdem dar, dass Patienten mit vorausgegangener best response (CR/ PR/ NC) einen signifikanten Vorteil mit einer second-line Chemotherapie gegenüber keiner Chemotherapie aufzeigen konnten [73]. Diese Aussage traf auf das hier vorliegende Patientenkollektiv nicht zu. Beide Überlebenskurven verliefen parallel zueinander ohne signifikante Unterschiede.

Teilt man in Anbetracht des Erstergebnisses einer Chemotherapie beide Gruppen noch einmal danach ein, ob sie eine Mono- oder Kombinationschemotherapie erhalten haben, ist auffällig, dass im Trend Patienten mit vorausgegangener best response (CR/ PR/ NC), aber auch Patienten mit progressive disease (PD) einen Vorteil für die Kombinationschemotherapie zeigten, die prinzipiell eigentlich nicht empfohlen werden kann. Dieser Vorteil ist in diesem Fall allerdings mehr für die initial angesprochenen Patienten auffällig.

Ein weiterer wesentlicher Parameter für die Indikation zu einer Therapie stellt der ECOG-Status dar. Dabei gilt, dass Patienten im ECOG 0 und 1 eine günstige Prognose für eine Chemotherapie haben, während Patienten mit schlechterem ECOG 2, 3 oder 4 eher nicht von einer Chemotherapie profitieren [36]. In der hier vorliegenden Auswertung zeigt sich,

dass es im medianen Überleben keinen Unterschied innerhalb der Patientengruppen mit ECOG 0 und 1 sowie auch mit ECOG 2, 3 und 4 gibt, die eine Chemotherapie oder keine Chemotherapie bekommen haben. Damit lässt sich auch hier nicht belegen, dass die Chemotherapie einen Vorteil für eine bestimmte Patientengruppe hat. Dies entspricht ebenfalls der Analyse von Shepherd et al., die allerdings für beide Patientengruppen, für Patienten mit ECOG 0-1 sowie Patienten mit ECOG 2, einen signifikanten Vorteil für eine Chemotherapie feststellen konnten [73].

In der randomisierten Phase II-Studie von Georgoulis et al. wurde ebenso ein signifikanter Überlebensvorteil für Patienten mit ECOG 0-1 als für Patienten mit ECOG 2 aufgezeigt [26]. Dieser Effekt war allerdings unabhängig von der Wahl des Chemotherapieregimes, ob Mono- oder Kombinationschemotherapie [26]. In der hier vorhandenen Auswertung bestand in beiden Patientengruppen (ECOG 0-1 und ECOG 2-4) ein besseres 1-Jahresüberleben mit der Kombinationschemotherapie.

Fazit ist, dass jede Patientengruppe von einer Chemotherapie profitieren kann, allerdings mit kürzerer Überlebenszeit bei schlechterem Performancestatus (ECOG 2-4) [7].

Unabhängig von Einflussfaktoren ist anhand dieser Analyse festzustellen, dass die second-line Kombinationschemotherapie generell einen Vorteil im medianen Überleben sowie im 1-Jahresüberleben erbrachte, wobei einschränkend gesagt werden muss, dass keine völlige Vergleichbarkeit im Allgemeinzustand in beiden Patientengruppen festzustellen war. In der randomisierten Phase II-Studie von Wachers et al. war allerdings das mediane Überleben schlechter in der Kombinationschemotherapie mit 6,5 Monaten versus 8 Monaten in der Monotherapie [84]. Dies zeigte auch die Arbeit von Georgoulis et al. [26]. In der Vergleichsstudie von Pectasides et al. bestand kein Unterschied im medianem Überleben [54]. Dagegen war das 1-Jahresüberleben bei Georgoulis et al., Pectasides et al. und Wachers et al. besser für die Gruppe mit Kombinationschemotherapie, wie auch in der vorliegenden Auswertung [26, 54, 84].

6.4. Diskussion der Remissionsraten

In einer Arbeit von Pectasides et al. wurde in der second-line Behandlung des NSCLC die Monotherapie mit Docetaxel einer Kombinationstherapie mit Docetaxel und Irinotecan gegenübergestellt [54]. Hierbei existierte ein Vorteil in der Remissionsrate mit 20% in der Kombinationstherapie versus 14% in der Monotherapie [54]. Georgoulis et al. zeigten

eine Ansprechrate von 22% in der Kombinationschemotherapie versus 7% in der Monotherapie [26]. An dem in dieser Arbeit vorliegendem Patientenkollektiv konnte ebenso ein Vorteil in der Remissionsrate für die Kombinationstherapie mit 8,7% versus 3,7% in der Monotherapie festgestellt werden. In der Studie von Wachters et al. war dagegen ein besseres Ansprechen in der Monotherapie mit 16% versus 10% in der Kombinationstherapie nachweisbar [84].

Deutlich häufiger verzeichnet wurde stable disease im hier vorliegenden Patientengut in der Kombinationstherapie mit 31,5% versus 17,5% in der Monotherapie. Dies zeichnete sich ebenso in der Analyse von Wachters et al. ab [84]. Eine Progression der Erkrankung in der second-line Chemotherapie wurde in dem hier vorhandenen Patientengut mit 59,8% in der Gruppe mit Kombinationschemotherapie versus 78,8% in der Gruppe mit Monotherapie ermittelt. Die Studien von Georgoulas et al. und Wachters et al. verzeichneten gleichermaßen eine Progression in beiden Therapiegruppen mit 42-45% bei Wachters et al. und mit 62-63% bei Georgoulas et al. [26, 84].

7. Zusammenfassung

In der vorliegenden retrospektiven Analyse wurde die Indikationsstellung und die Wirksamkeit einer second-line Chemotherapie analysiert. Patienten, die in einer multizentrischen randomisierten Phase III-Studie mit einer standardisierten first-line Therapie behandelt wurden, wurden unter diesen Gesichtspunkten ausgewertet. Dabei zeigte sich, dass etwa 30% der entsprechenden Patienten eine second-line Chemotherapie erhalten haben. Da im Untersuchungszeitraum die second-line Chemotherapie entsprechend den ASCO Guidelines von 1997 noch nicht empfohlen war, dürfte die Zahl heute sicher höher liegen [15]. Von den 172 Patienten, die eine second-line Chemotherapie erhalten haben, erhielten interessanterweise 92 Patienten eine Kombinationstherapie, während nur 80 Patienten eine Monotherapie bekamen. Dieses Ergebnis ist deshalb überraschend, da selbst entsprechend der ASCO Guidelines von 2003 zum jetzigen Zeitpunkt nur eine Monochemotherapie für die second-line Behandlung empfohlen ist und es für eine Kombinationschemotherapie keine Hinweise in der Literatur gibt, dass damit ein günstigeres Überleben erreicht werden kann [55]. Allerdings zeigt sich in der hier vorliegenden retrospektiven Untersuchung, dass Patienten, die eine Kombinationschemotherapie erhalten haben, im Trend ein geringfügig günstigeres Überleben aufweisen. Bei Patienten, die initial eine 3-wöchentliche first-line Chemotherapie bekommen haben, liegt dieser Unterschied geringer vor als bei Patienten, die initial eine wöchentliche first-line Chemotherapie erhalten haben. Auch in Bezug auf das 1- und 2-Jahresüberleben der Gesamtpopulation ist ein Trend zu Gunsten der Kombinationschemotherapie festzustellen. Da in dieser Studie allerdings für die second-line Therapie keine standardisierten Bedingungen vorliegen, könnte ein Einflussfaktor sein, dass Patienten mit gutem Allgemeinzustand für eine Kombinationschemotherapie ausgewählt wurden. Dagegen spricht allerdings, dass in den Parametern Performancestatus und primäres Ansprechen in der Patientencharakteristik diese Unterschiede nicht festzustellen sind. Ein interessantes Ergebnis ist ebenfalls, dass für alle ausgewerteten Patienten kein relevanter Unterschied zwischen den Patienten, die eine Chemotherapie erhalten haben, und den Patienten, die keine Chemotherapie erhalten haben besteht. Ein deutlicher Unterschied ist allerdings für Patienten festzustellen, die eine Progression ihrer Erkrankung hatten. In dieser Gruppe ist ein wesentlicher, wenn auch nicht signifikanter Vorteil im Überleben für eine Chemotherapie gegenüber keiner Chemotherapie zu finden. Insgesamt lässt sich damit konstatieren, dass in einer retrospektiven Analyse für bestimmte

Therapiegruppen relevante Vorteile einer second-line Chemotherapie festgestellt werden konnten, während für andere Therapiegruppen diese Vorteile nicht so deutlich herauszuarbeiten waren. Für einzelne Subpopulationen, wie zum Beispiel Patienten mit einer Progression der Erkrankung unter Primärtherapie scheint eine Kombinationschemotherapie einer Monochemotherapie zumindest im Trend überlegen zu sein, so dass hier unter Umständen trotz der negativen Studien, die schon zitiert wurden, weiterführende Untersuchungen angebracht sind. Auf jeden Fall zeigt sich deutlich, dass Patienten mit negativen Prognosefaktoren wie schlechter Allgemeinzustand und Progression ihrer Erkrankung unter einer Primärtherapie nicht prinzipiell von einer Chemotherapie ausgeschlossen werden dürfen [26].

8. Schlussfolgerung

Patienten mit einem guten Performance-Status (ECOG 0-1) haben in der second-line Behandlung einen Überlebensvorteil gegenüber Patienten mit einem schlechteren Performance-Status (ECOG 2-4) [73]. Dennoch können Patienten mit einem ECOG 2-4 von einer second-line Chemotherapie profitieren [26, 73].

Neben sensitiven Patienten können auch refraktäre Patienten auf eine second-line Chemotherapie ansprechen [26].

Basierend auf der internationalen Datenlage sollte eine second-line Chemotherapie einer best-supportive care Therapie vorgezogen werden [55].

Eine second-line Kombinationstherapie scheint in dieser Untersuchung in der Response und im Überleben einer Monotherapie überlegen zu sein [26, 54, 84].

Mit der neuen Generation von Chemotherapeutika sind die Nebenwirkungen erheblich geringer, wodurch Kombinationstherapien besser verträglich werden, unter anderem auch für Patienten mit eingeschränktem Performance-Status. Dadurch ist die Anwendung einer Kombinationschemotherapie, besonders auch für die second-line Behandlung zu erwägen.

9. Literaturverzeichnis

1. Adam J: Statistisches Know-how in der medizinischen Forschung. Ullstein Mosby, Berlin, 1992, S 96-141, S 447-452
2. Agelaki S, Bania H, Kouroussis C, Blazoyiannakis G, Souglakos J, Tsiadaki X, Kalbakis K, Rapti A, Androulakis N, Georgoulas V and Papadakis E: Second-line treatment with vinorelbine and carboplatin in patients with advanced non-small cell lung cancer. A multicenter phase II study. *Lung Cancer* 34 (2001) 77-80
3. Albain KS, Crowley JJ, LeBlanc MN: Survival in extensive non-small cell lung cancer: The southwest oncology group experience. *J Clin Oncol* 9 (1991) 1618
4. Alberola V, Camps C, Provencia M, Isla D, Rosell R, Vadell C, Sanchez JJ: Cisplatin/gemcitabine versus cisplatin/gemcitabine/vinorelbine versus sequential doublets of gemcitabine/vinorelbine followed by ifosfamide/vinorelbine in advanced non-small-cell lung cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* (2001) Abst. 1229
5. Alberto P, Brunner KW, Martz G: Treatment of bronchogenic carcinoma with simultaneous or sequential combination chemotherapy, including methotrexate, cyclophosphamide, procarbazine and vincristine. *Cancer* 38 (1976) 406-413
6. Aumiller J, Zorn H: Nachrichten von der 32. Jahrestagung der American Society of Clinical Oncology (ASCO) in Philadelphia. *MMW* 7 (1996) 10-11
7. Baas P, Codrington H, Muller M: Second line gemcitabine (GEM) therapy in non-small-cell lung cancer (NSCLC) stage IIIB and IV. *Proc Am Soc Clin Oncol* 18 (1999) 495
8. Belani CP: Single agents in the second-line treatment of non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 25 (1998) 10-4
9. Belani CP, Barstis J, Perry MC, La Rocca RV, Nattam SR, Rinaldi D, Clark R, Mills GM: Multicenter, randomized trial for stage IIIB or IV non-small-cell lung cancer

using weekly paclitaxel and carboplatin followed by maintenance weekly paclitaxel or observation. *J Clin Oncol* 15 (2003) 2933-2939

10. Biesma B, Smit EF, Postmus PE: A dose and schedule finding study of gemcitabine and etoposide in patients with progressive non-small cell lung cancer after platinum containing chemotherapy. *Lung Cancer* 24 (1999) 115-121
11. Bonomi P, Kim K, Fairclough D, Cella D, Kugler J, Rowinsky E, Jiroutek M, Johnson D: Comparison of survival and quality of life in advanced non-small cell lung cancer patients treated with two dose levels of paclitaxel combined with cisplatin versus etoposide with cisplatin: results of an Eastern Cooperative Oncology Group Trial. *J Clin Oncol* 18 (2000) 623-631
12. Borges M, Sculier JP, Paesmans M, Richez M, Bureau G, Dabouis G, Lecomte J, Michel J, Van Cutsem O, Schmerber J, Giner V, Berchier MC, Sergysels R, Mommen P, Klastersky J: Prognostic factors for response to chemotherapy containing platinum derivatives in patients with unresectable non-small cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer* 16 (1996) 21-33
13. Boyle P, Maisonneuve P: Lung cancer and tobacco smoking. *Lung Cancer* 12 (1995) 167-181
14. Capewell S, Sudlo MF: Performance and prognosis in patients with lung cancer. The Edinburgh Lung Cancer Group *Thorax* 45 (1990) 951
15. Clinical practice guidelines for the treatment of unresectable non-small-cell lung cancer. Adopted on May 16, 1997 by the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 16 (1997) 2996-3018
16. Crino L, Mosconi AM, Scagliotti G, Tonato M et al.: Gemcitabine as second line treatment for advanced non-small cell lung cancer: A phase II trial. *J Clin Oncol* 17 (1999) 2081–2085

17. Cullen MH, Billingham LJ, Woodroffe CM et al: Mitomycin, ifosfamide and cisplatin in unresectable non-small-cell lung cancer: Effects on survival and quality of life. *J Clin Oncol* 17 (1999) 3188-3194
18. Dancey J, Shepherd FA, Gralla RJ, Kim YS: Quality of life assessment of second-line docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy: results of a prospective, randomized phase III trial. *Lung Cancer* 43 (2004) 183-194
19. Doll R, Peto R: Mortality in relation to smoking: 20 years' observations on male British doctors. *Br Med J* 2 (1976) 1525-1536
20. Doll R, Peto R: The causes of cancer: Quantitative estimates of avoidable risk of cancer in the United States today. *J Nat Cancer Inst* 66 (1991) 1191-1308
21. Forth W, Henschler D, Rummel W et al.: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 8.Auflage, Urban & Fischer, München, Jena, 2001, S 959-960, S 966-968
22. Fossella FV, Lee JS, Berille J, Hong WK: Summary of phase II data of docetaxel (Taxotere), an active agent in the first- and second-line treatment of advanced non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 22 (1995) 22-29
23. , Shin DM, Calayag M, Huber M, Perez-Soler R, Murphy WK, Lippman S, Benner S, Glisson B: Fossella FV, Lee JS Phase II study of docetaxel for advanced or metastatic platinum-refractory non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 13 (1995) 645– 651
24. Fossella FV, DeVore R, Kerr RN, et al.: Phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. *J Clin Oncol* 18 (2000) 2354-2362
25. Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, Tamura T, Nakagawa K, Douillard JY, Nishiwaki Y, Vansteenkiste J, Kudoh S, Rischin D, Eek R, Horai T, Noda K, Takata I, Smit E, Averbuch S, Macleod A, Feyereislova A, Dong RP and Baselga J: Multi-Institutional

- randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 21 (2003) 2237-2246
26. Georgoulas V, Pallis AG, Kourousis C, Alexopoulos A, Ardavanis A, Agelidou A, Agelidou M, Toumbis M, Tzannes S, Pavlakou G, Tselepatiotis E: Docetaxel versus docetaxel/cisplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer: Preliminary analysis of a multicenter randomised phase III study. *Clin Lung Cancer* 4 (2003) 5288-5293
27. Georgoulas V, Ardavanis A, Tsiafaki X, Agelidou A, Mixalopoulou P, Anagnostopoulou O, Ziotopoulos P, Toubis M: Vinorelbine plus cisplatin versus docetaxel plus gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer: A phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 23 (2005) 2937-2945
28. Georgoulas V, Agelidou A, Syrigos K, Rapti A, Agelidou M, Nikolakopoulos J, Polyzos A, Athanasiadis A, Tselepatiotis E, Androulakis N, Kalbakis K, Samonis G and Mavroudis D: Second-line treatment with irinotecan plus cisplatin vs cisplatin of patients with advanced non-small-cell lung cancer pretreated with taxanes and gemcitabine: a multicenter randomised phase II study. *British Journal of Cancer* 93 (2005) 763-769
29. Giaccone G, Manegold C, Rosell R, et al.: An update on European randomized studies in non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 25 (1998) 11-17
30. Giaccone G; European Organization for Research and Treatment of Cancer Group: Early results of a randomized phase III trial of platinum-containing doublets versus a nonplatinum doublet in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: European Organization for Research and Treatment of Cancer 08975. *Semin Oncol* 29 (2002) 47-49
31. Hainsworth JD, Greco FA: Paclitaxel in lung cancer: 1-hour infusions given alone or in combination chemotherapy. *Semin Oncol* 22 (1995) 45-49

32. Hanna N, Shepherd FA, Rossel R, Pereira JR, De Marinis F, Fossella FV, Kayitalire L, Paul S, Einhorn L, Bunn PA: A phase III study of pemetrexed versus docetaxel in patients with recurrent non-small-cell lung cancer (NSCLC) who were previously treated with chemotherapy. *Proc Am Soc Clin Oncol* 22 (2003) 622
33. Hanna N. : Advances in the treatment of second-line non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 50 (2005) 15-17
34. Herrero CC, Martinez EN, Jaime AB: Second-line treatment with gemcitabine and vinorelbine in non-small cell lung cancer cisplatin failures: A pilot study. *Lung Cancer* 27 (2000) 47-53
35. Horch R, Krönung G: *Das Bronchialkarzinom. 2.Auflage*, R.G. Fischer Verlag, Frankfurt, 1992, S 11-14, S 19-21
36. Huisman C, Smit EF, Giaccone G, and Postmus PE: Second-line chemotherapy in relapsing or refractory non-small-cell lung cancer: A review. *J Clin Oncol* 18 (2000) 3722-3730
37. Kelly K, Crowley J, Bunn PA, Presant CA, Grevstad PK, Moinpour CM, Ramsey SD: Randomised phase III trial of paclitaxel plus carboplatin versus vinorelbine plus cisplatin in the treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer: a southwest Oncology Group Trial. *J Clin Oncol* 19 (2001) 3210-3218
38. Klastersky J, Sculier JP, Lacroix H, Dabouis G, Bureau G, Libert P, Richez M, Ravez P, Vandermoten G, Thiriaux J: A randomised study comparing cisplatin or carboplatin with etoposide in patients with advanced non-small-cell lung cancer: European Organization for Research and Treatment of Cancer Protocol 07861. *J Clin Oncol* 8 (1990) 1556-1562
39. Krebsregister Saarland: Inzidenz des Bronchialkarzinom 1999
40. Kunitoh H: Non-surgical treatment of advanced non-small cell lung cancer in Japan. *Respirology* 3 (1998) 167-174

41. Lai CL, Tsai CM, Chiu CH, Wang GS, Su WJ, Chen YM, Perng RP.: Phase II Randomized Trial of Tri-weekly Versus Days 1 and 8 Weekly Docetaxel as a Second-line Treatment of Advanced Non-small Cell Lung Cancer. *Jpn J Clin Oncol* 35 (2005) 700-706
42. Law MR, Hackshaw A: Environmental tobacco smoke. *British Medical Bulletin* 52 (1996) 22-34
43. LeChevalier T, Brown A, Natale R, Scagliotti G, Schiller J et al.: Gemcitabine in the treatment of NSCLC: A metaanalysis of survival and progression free survival data. *Lung Cancer* 41 (2003) 239
44. Lilenbaum RC, Chen CS, Chidiac T, Schwarzenberger PO, Thant M, Versola & Lane SR: Phase II randomized trial of vinorelbine and gemcitabine versus carboplatin and paclitaxel in advanced non-small-cell lung cancer. *Annals of Oncology* 16 (2005) 97-101
45. Lilenbaum RC, Herndon JE, List MA, Desch C, Watson DM, Miller AA, Graziano SL, Perry MC, Saville W, Chahinian P, Weeks JC, Holland JC, Green MR: Single-agent versus combination chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: the cancer and leukemia group B (study 9730). *J Clin Oncol* 23 (2005) 190-196
46. Mazzanti P, Massacesi C, Rocchi MB, Mattioli R, Lippe P, Trivisonne R, Buzzi F: Randomized, multicenter, phase II study of Gemcitabine plus cisplatin versus gemcitabine plus carboplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 41 (2003) 81-89
47. Mountain CF: Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest* 111 (1997) 1710-1717
48. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group: Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a metaanalysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *Br Med J* 311 (1995) 899-909

49. Nowack D, Magnussen H, Rüdiger HW: Exposition und Disposition in der Genese des Bronchialkarzinoms. *Pneumol* 43 (1989) 135-146
50. Olsen JH: Epidemiology of lung cancer. *Eur Respir Mon* 1.1 (1995) 1-17
51. Parker SL, Tang T, Bolden S, Wingo PA: Cancer statistics. *Cancer* 47 (1997) 5-27
52. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J: Estimates of the world wide incidence of eighteen major cancer in 1985. *Int J Cancer* 54 (1993) 594-606
53. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J: Global cancer statistics. *Cancer J Clin* 49 (1999) 33-64
54. Pectasides D, Pectasides M, Farmakis D, Kostopoulou V, Nikolaou M, Gaglia A, Koumpou M, Mylonakis N, Xiros N, Economopoulos T & Raptis S.A.: Comparison of docetaxel and docetaxel-irinotecan combination as second-line chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: a randomized phase II trial. *Annals of Oncology* 16 (2005) 294-299
55. Pfister DG, Johnson DH, Azzoli CG, Sause W, Smith TJ, Baker JS, Olak J, Stover D, Strawn JR, Turrisi AT and Somerfield MR: American society of clinical oncology treatment of unresectable non-small-cell lung cancer guideline: Update 2003; . *J Clin Oncol* 22 (2004) 330-353
56. Raez LE, Lilenbaum R: Chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer. *Clin Adv Hematol Oncol* 2 (2004) 173-178
57. Ray P, Quantin X, Grenier J, Pujol JL: Predictive factors of tumor response and prognostic factors of survival during lung cancer chemotherapy. *Cancer Detect Prev* 22 (1998) 293-304
58. Rollins KD, Lindley C: Pemetrexed: a multitargeted antifolate. *Clin Ther* 27 (2005) 1343-1382

59. Rudd RM, Gower NH, James LE, Gregory W, Eisen T, Lee SM, Harper PG, Spiro SG: Phase III randomised comparison of gemcitabine and carboplatin with mitomycin, ifosfamide and cisplatin in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). Proc Am Soc Clin Oncol 20 (2002) abstr 1164
60. Samett JM: The epidemiology of lung cancer. Chest 103 (1993) 20
61. Sasco AJ, Secretan MB, Straif K.: Tobacco smoking and cancer: a brief review of recent epidemiological evidence. Lung Cancer 45 (2004) 3-9
62. Scagliotti GV, De Marinis F, Rinaldi M, Crino L, Gridelli C, Ricci S, Matano E, Boni C, Marangolo M, Failla G, Altavilla G, Adamo V, Ceribelli A, Clerici M, Di Costanzo F, Frontini L, Tonato M; Italian Lung Cancer Project: Phase III randomized trial comparing three platinum-based doublets in advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 20 (2002) 4285-4291
63. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, Zhu J, Johnson DH; Eastern Cooperative Oncology Group: Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 346 (2002) 92-98
64. Schmoll H-J, Höffken K, Possinger (Hrsg.): Kompendium Internistische Onkologie. 3.Auflage, Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 1999, Teil 2, S 941-1039
65. Scholz H, Schwabe U: Taschenbuch der Arzneibehandlung. 12.Auflage, Urban & Fischer, München, Jena, 2000, S 260-270, S 674-675
66. Schuette W, Nagel S, Blankenburg T, Lautenschlaeger C, Hans K, Schmidt EW, Dittrich I, Schweisfurth H, von Weikersthal LF, Raghavachar A, Reissig A, Serke M: Phase III study of second-line chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer with weekly compared with 3-weekly docetaxel. J Clin Oncol 23 (2005) 8389-8395
67. Schuette W, Blankenburg T, Guschall W, Dittrich I, Schroeder M, Schweisfurth H, Chemaissani A, Schumann C, Dickgreber N, Appel T, Ukena D: Multicenter

- Randomized Trial for Stage IIIB/IV Non-Small-Cell Lung Cancer Using Every-3-Week Versus Weekly Paclitaxel/Carboplatin. *Clin Lung Cancer* 7 (2006) 338-343
68. Schütte W, Blankenburg T: Diagnostische und therapeutische Konzepte bei Patienten mit Bronchialkarzinom und malignem Pleuramesotheliom. 2.Auflage, Uni-Med, Bremen, London, Boston, 2005, S 7
69. Sederholm C: Gemcitabine (G) compared with gemcitabine plus carboplatin (GC) in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a phase III study by the Swedish Lung Cancer Study Group (SLUSG). *Proc Am Soc Clin Oncol* (2002) abstr 1162
70. Seeber S: Therapiekonzepte Onkologie. 2. Auflage, Springer, Berlin, 1995, S. 4-7
71. Senn HJ, Drings P, Glaus A, Jungi WF, Sauer R, Schlag P: Checkliste Onkologie. 3.Auflage, Georg Thieme, Stuttgart, New York, 1992, S. 13-16
72. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, et al: Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 18 (2000) 2095-2103
73. Shepherd FA, Fossella FV, Lynch T, Armand JP, Rigas JR, Kris MG: Docetaxel (Taxotere) shows survival and quality-of-life benefits in the second-line treatment of non-small cell lung cancer: a review of two phase III trials. *Semin Oncol* 28 (2001) 4-9
74. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, Tan EH, Hirsh V, Thongprasert S, Campos D, Maoleekoonpiroj S, Smylie M, Martins R, van Kooten M, Dediu M, Findlay B, Tu D, Johnston D, Bezjak A, Clark G, Santabarbara P, Seymour L; National cancer institute of canada clinical trials group: Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 353 (2005) 123-132
75. Silvestri G, Pritchard R, Welch HG.: Preferences for chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer: descriptive study based on scripted interviews. *Br Med J* 317 (1998) 771-775

76. Slevin ML, Stubbs L, Plant HJ, Wilson P, Gregory W, Armes PJ, et al.: Attitudes to chemotherapy; comparing views of patients with cancer with those of doctors, nurses, and general public. *Br Med J* 300 (1990) 1458–1460
77. Smith IE, O'Brian MER, Talbot DC, et al: Duration of chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: A randomized trial of three versus six courses of mitomycin, vinblastine, and cisplatin. *J Clin Oncol* 19 (2001) 1336-1343
78. Socinski MA, Schell MJ, Peterman A, Bakri K, Yates S, Gitten R, Unger P, Lee J, Lee JH, Tynan M, Moore M, Kies MS: Phase III trial comparing a defined duration of therapy versus continuous therapy followed by second-line therapy in advanced-stage IIIB/IV non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 20 (2002) 1335-1343
79. Socinski MA, Baggstrom MQ, Hensing TA: Duration of therapy in advanced, metastatic non-small-cell lung cancer. *Clin Adv Hematol Oncol* 1 (2003) 33-38
80. Souquet PJ, Chauvin F, Boissel JP, et al.: Polychemotherapy in advanced non small cell lung cancer: A meta-analysis. *Lancet* 342 (1993) 19-21
81. Statistisches Jahrbuch für die Bundesrepublik Deutschland. Kohlhammer, Stuttgart, 1996, S. 430-433
82. Thun M, Lally C, Flannery J, Calle E, Heath C: Cigarette smoking and changes in the histopathology of lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 89 (1997) 1580-1586
83. Travis WD, Travis LB, Devesa SS: Lung cancer. *Cancer* 75 (1995) 191-202
84. Wouters FM, Groen HJM, Biesma B, Schramel FMNH, Postmus PE, Stigt JA and Smit EF: A randomised phase II trial of docetaxel versus docetaxel and irinotecan in patients with stage IIIB–IV non-small-cell lung cancer who failed first-line treatment. *British Journal of Cancer* 92 (2005) 15-20

85. Waechter F, Passweg J, Tamm M, Brutsche M, Herrmann R, Pless M: Significant progress in palliative treatment of non-small cell lung cancer in the past decade. *Chest* 127 (2005) 738-747
86. WHO-Handbook for reporting results of cancer treatment. No. 148, WHO-Offset Publication, Geneva, 1979, S 12-30
87. Winter M: Bronchialkarzinom ist Tumor mit der höchsten Inzidenz. *Ärzte-Zeitung* 113 (1996) 12
88. Zatloukal P, Novakova L, Petruzelka L, Zemanova M: Gemcitabine plus cisplatin versus gemcitabine plus carboplatin in patients with stage IIIB and IV non-small-cell lung cancer (NSCLC): final results of Czech Lung Cancer Cooperative Group phase III randomized trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 20 (2002) abstr 1225

10. Anhang

Anlage 1

Der Leistungszustand der Patienten ermittelt anhand des ECOG- und Karnofsky-Index

Karnofsky		ECOG	Symptomatik
Normale körperliche Aktivität	100 %	0	Normal; keine Beschwerden, kein Hinweis auf eine Erkrankung
Ohne besondere Pflege	90 %	1	Normale Aktivitäten möglich, geringe Krankheitssymptome
	80 %		Normale Aktivität nur mit Anstrengung, mäßige Krankheitssymptome
Normale Aktivitäten Nicht möglich,	70 %	2	Selbstversorgung, aber unfähig zu normaler Aktivität oder Arbeit
Aber selbstständige Lebensführung	60 %		Gelegentliche Hilfe, aber noch weitgehende Selbstversorgung
Noch gewährleistet	50 %		Häufige Unterstützung und medizinische Versorgung erforderlich
Unfähigkeit zur Selbstversorgung;	40 %	3	Überwiegend bettlägerig, spezielle Hilfe und Pflege erforderlich
Andauernde Pflege/ Hospitalisierung Erforderlich	30 %	4	Ständig bettlägerig, Hospitalisierung angezeigt, letale Krise steht jedoch nicht unmittelbar bevor
	20 %		Schwerkrank, Hospitalisierung und aktive unterstützende Therapie erforderlich
	10 %		Moribund, rasches Fortschreiten der Erkrankung
	0 %		Exitus

11. Thesen

1. Die second-line Chemotherapie ist für das refraktäre nichtkleinzellige Bronchialkarzinom (NSCLC) empfohlen, wird jedoch nicht überall als Standardbehandlung angewandt.
2. In einer Phase III-Studie zum Vergleich zwischen der wöchentlichen und der 3-wöchentlichen Applikation von Paclitaxel und Carboplatin als first-line Chemotherapie wurden zwischen 1998 und 2003 insgesamt 921 Patienten mit NSCLC Stadium IIIB und IV randomisiert. Die Daten dieses Patientenkollektivs wurden retrospektiv analysiert, ob eine second-line Chemotherapie erfolgte.
3. Von 529 auswertbaren Patienten erhielten 172 Patienten eine second-line Chemotherapie, davon 80 Patienten eine Monotherapie und 92 eine Kombinationstherapie. Analysiert wurden die Remissionsraten und das Überleben, gemessen vom Therapiezeitpunkt der first-line Therapie, entsprechend der Einflussfaktoren wie Applikationsrhythmus und Ansprechrate der first-line Chemotherapie, Performancestatus (ECOG) sowie Art der second-line Chemotherapie (Mono- oder Kombinationstherapie).
4. Die Remissionsrate in der second-line Chemotherapie betrug 3,7% unter der Monotherapie und 8,7% unter der Kombinationstherapie. Eine Tumorprogression bestand bei 59,8% der Patienten mit Kombinationstherapie und 78,8% der Patienten mit Monotherapie. Die höchste Remissionsrate von 11,1% war in der Kombinationstherapie des 3-wöchentlichen Armes und die niedrigste Progressionsrate von 57,4% war in der Kombinationstherapie des wöchentlichen Armes zu verzeichnen.
5. Das mediane Überleben mit circa 13 Monaten vom Diagnosezeitpunkt gemessen und das 1- sowie 2-Jahresüberleben waren nicht wesentlich vom Applikationsrhythmus der first-line Therapie beeinflusst. Bezüglich der Applikationsform der second-line Therapie waren unter der Kombinationstherapie ein Vorteil von 1 Monat im medianen Überleben, von 6,7% im 1-Jahresüberleben und 4,9% im 2-Jahresüberleben gegenüber der Monotherapie zu verzeichnen.

6. Die während der first-line Therapie progredienten Patienten zeigten einen Überlebensvorteil mit einer second-line Chemotherapie mit einem medianen Überleben von 11,8 Monaten gegenüber 6,3 Monaten ohne Behandlung und mit einer 1-Jahresüberlebensrate von 28,1% versus 11,3%.
7. Eine Kombinationstherapie ergab für primär sensitive als auch refraktäre Patienten einen Vorteil im Überleben gegenüber einer Monotherapie. So betrug das mediane Überleben für primär progressive Patienten unter der Kombinationstherapie 9,7 Monate versus 8,1 Monate unter der Monotherapie und für primär sensitive Patienten 16,3 Monate versus 13 Monate.
8. Im medianen Überleben bestand kein Unterschied innerhalb der Patientengruppen mit ECOG 0-1 sowie auch mit ECOG 2-4, die eine Chemotherapie oder keine Chemotherapie erhielten. Jedoch bestand in der 1-Jahresüberlebensrate bei Patienten im ECOG 2-4 eine Überlegenheit unter der Chemotherapie mit 38,6% versus 28,6%. Der Allgemeinzustand (ECOG) sollte deshalb kein Ausschlusskriterium für eine second-line Chemotherapie sein.
9. Patienten mit negativen Prognosefaktoren wie schlechter Allgemeinzustand und Progression ihrer Erkrankung unter einer Primärtherapie dürfen nicht von einer second-line Chemotherapie ausgeschlossen werden
10. Die vorliegende Datenanalyse zeigt, dass eine Kombinationschemotherapie im Trend günstigere Ergebnisse als eine Monochemotherapie ergibt. Mit der neuen Generation von Chemotherapeutika sind die Nebenwirkungen erheblich milder, so dass Kombinationstherapien auch für Patienten mit eingeschränktem Performancestatus als Therapieoption zur Verfügung stehen.
11. In dieser retrospektiven nicht randomisierten Analyse lässt sich der hohe Stellenwert einer second-line Chemotherapie für Patienten mit NSCLC belegen.

Tabellarischer Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name	Hbibí Raziq
Geburtsdatum	03.09.1969
Geburtsort	Khenifra / Marokko
Wohnort	Voglerstr. 31, 01277 Dresden

Ausbildung:

1988 - 1989	Abitur (Baccalauréat) in der Fachrichtung Naturwissenschaft in Khenifra/ Marokko
1989 - 1990	Deutsch-Ausbildung am Herder-Institut in Leipzig
1990 - 1996	Studium der Humanmedizin an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

Beruflicher Werdegang:

01.10.96 - 31.03.98	Arzt im Praktikum im Herzzentrum Dresden GmbH des Universitätsklinikums Carl-Gustav-Carus
seit dem 18.08.1998	Arzt im Herzzentrum Dresden GmbH des Universitätsklinikums Carl-Gustav-Carus
12.10.2004	Facharzt für Herzchirurgie

Dresden, den 29.10.2007

Selbständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich, dass die vorliegende Arbeit selbständig, ohne zulässige Hilfe Dritter, unter ausschließlicher Nutzung der angegebenen Literatur von mir angefertigt wurde und bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt worden ist.

Dresden, den 29.10.2007

Erklärung über frühere Promotionsversuche

Hiermit erkläre ich, keine früheren Promotionsversuche unternommen zu haben.

Dresden, den 29.10.2007

Danksagung

Herzlich bedanken möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Bernd Osten für die Überlassung des Themas sowie bei Herrn Chefarzt PD Dr. med. Wolfgang Schütte für die fachlichen und didaktischen Hinweise zur Erstellung dieser Arbeit.

Ebenso herzlich danken möchte ich den Ärzten und Schwestern aus der Fachambulanz für Pneumologie des Krankenhauses Martha-Maria Halle-Dölau gGmbH.

Mein besonderer Dank richtet sich an Frau OÄ Dr. med. S. Nagel sowie an Herrn OA Dr. med. Th. Blankenburg für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung.