

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