

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].