

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%) |

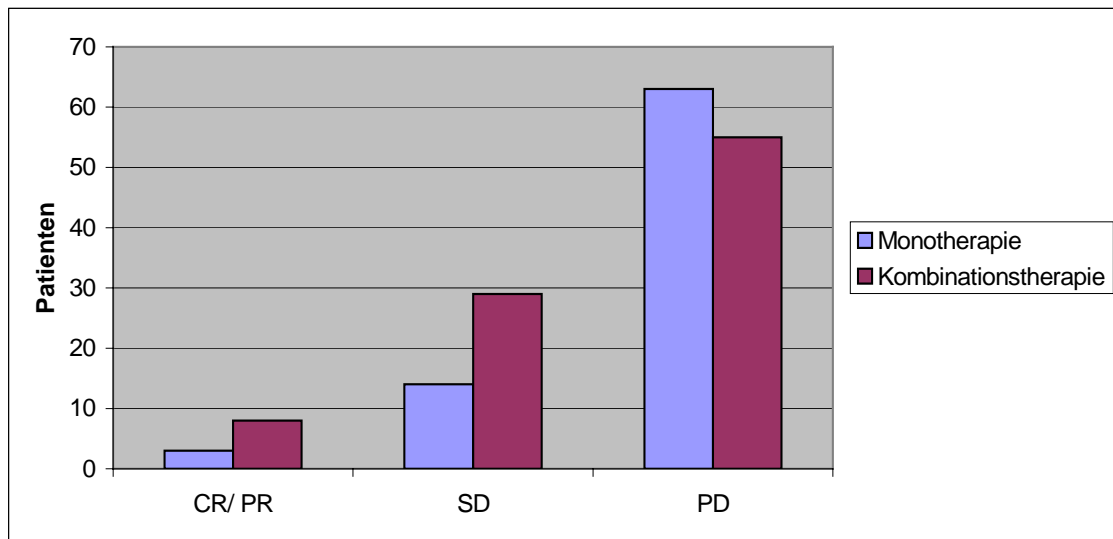


Abb. 2: Chemotherapieform in Bezug auf das Ansprechen auf die second-line Chemotherapie der gesamten Patienten

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%) |

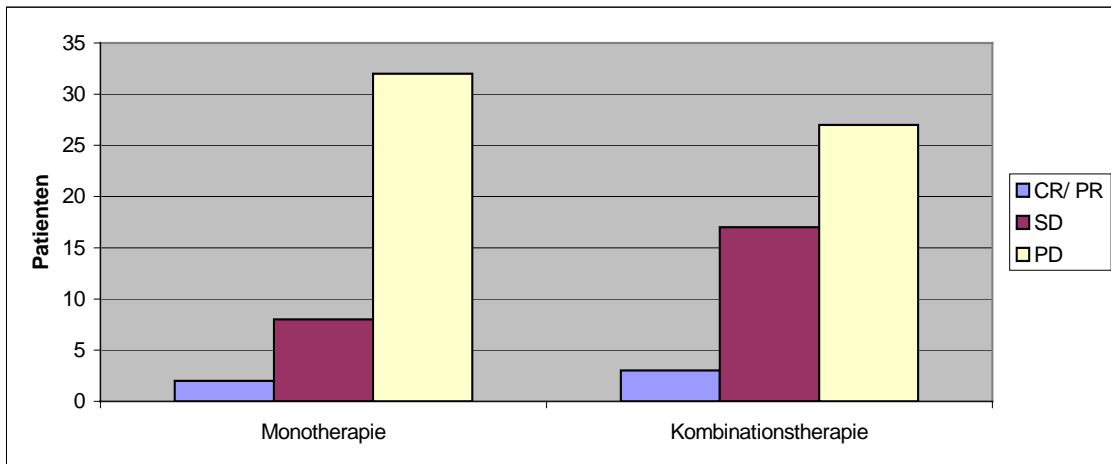


Abb. 3: Chemotherapieform in Bezug auf das Ansprechen auf die second-line Chemotherapie der Patienten aus Arm A (wöchentlich)

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%) |

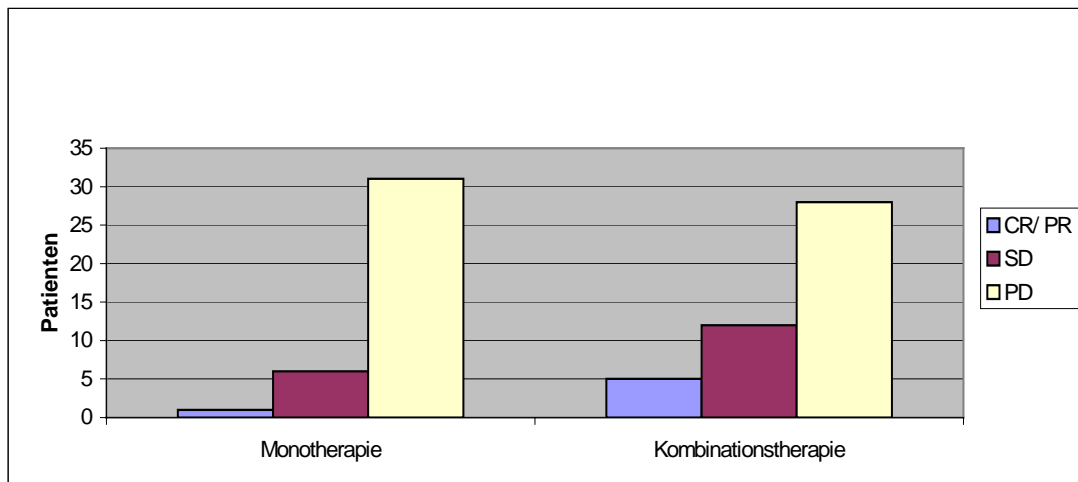


Abb. 4: Chemotherapieform in Bezug auf das Ansprechen auf die second-line Chemotherapie der Patienten aus Arm B (3-wöchentlich)

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%) |

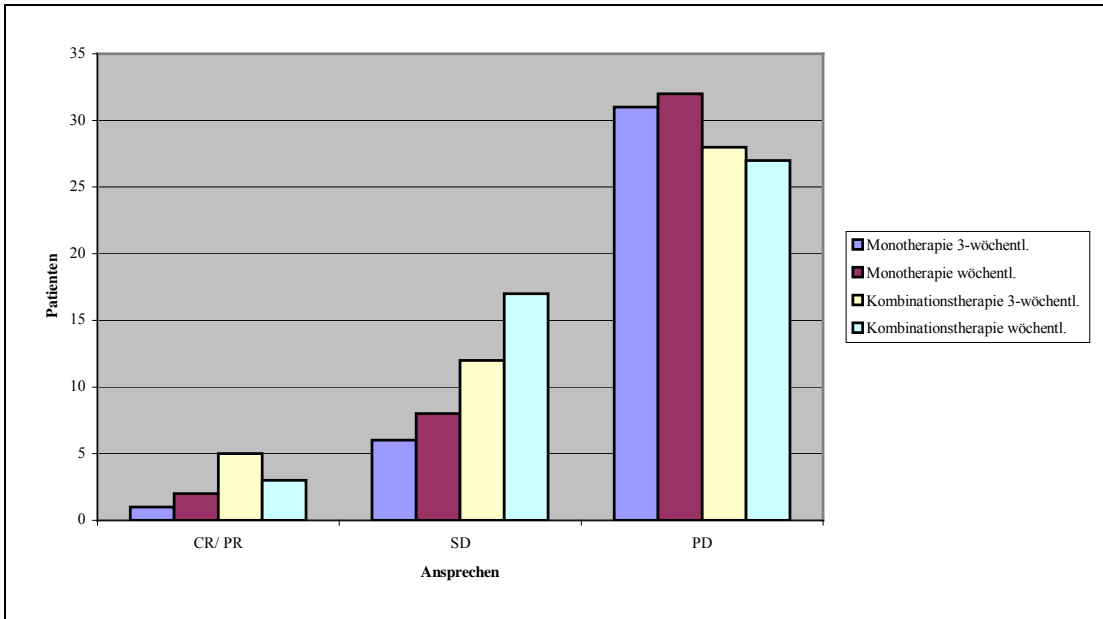


Abb. 5: Tumorverhaltenkurven zwischen Arm A und B unter gleicher Therapieform

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).

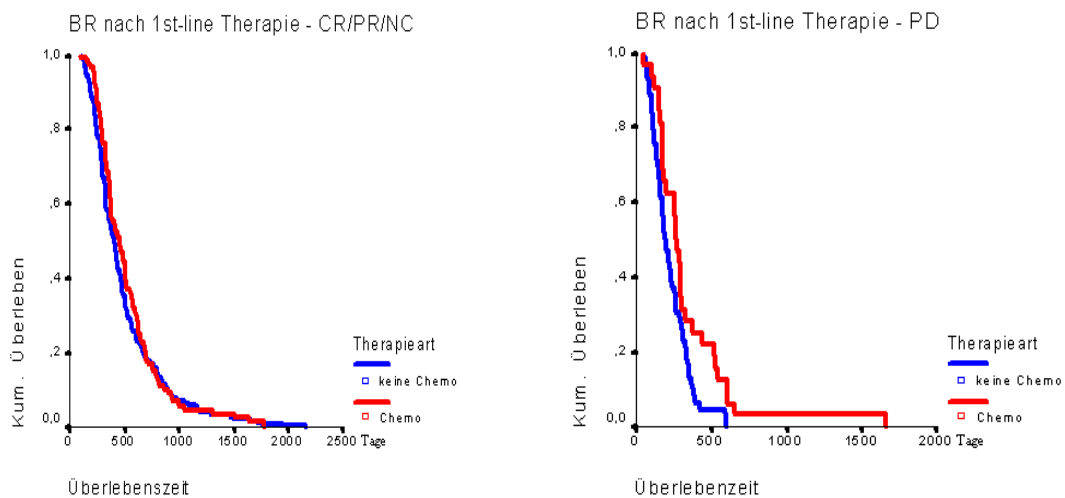


Abb.6: Überlebenskurven in Tagen in Abhängigkeit vom primären Ansprechen auf die first-line Therapie und der Therapievariante (Chemotherapie bzw. keine Chemotherapie)

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.

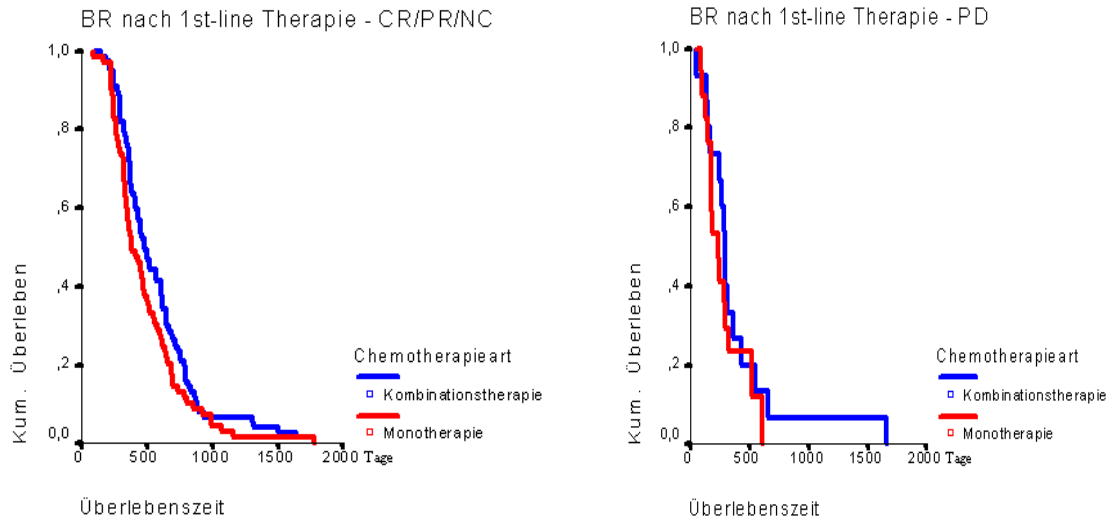


Abb. 7: Überlebenskurven in Tagen in Abhängigkeit vom primären Ansprechen auf die first-line Therapie und der erfolgten second-line Chemotherapie in Form von Mono-/Kombinationschemotherapie

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 % |

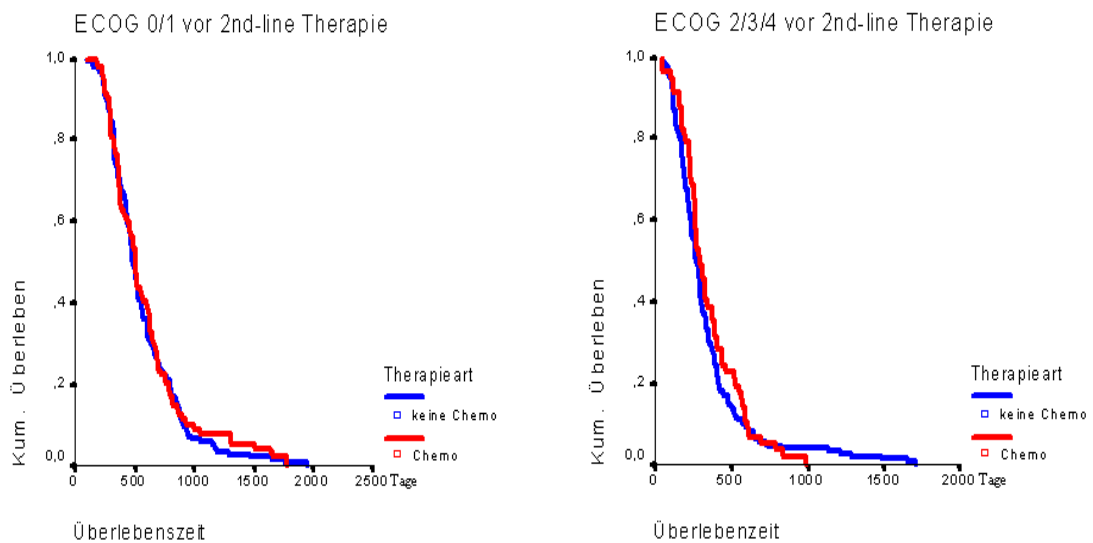


Abb. 8: Überlebenskurven in Tagen der gesamten Patienten in Abhängigkeit vom Performance-Status (ECOG) und der Therapiewahl (Chemotherapie oder keine)

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% |

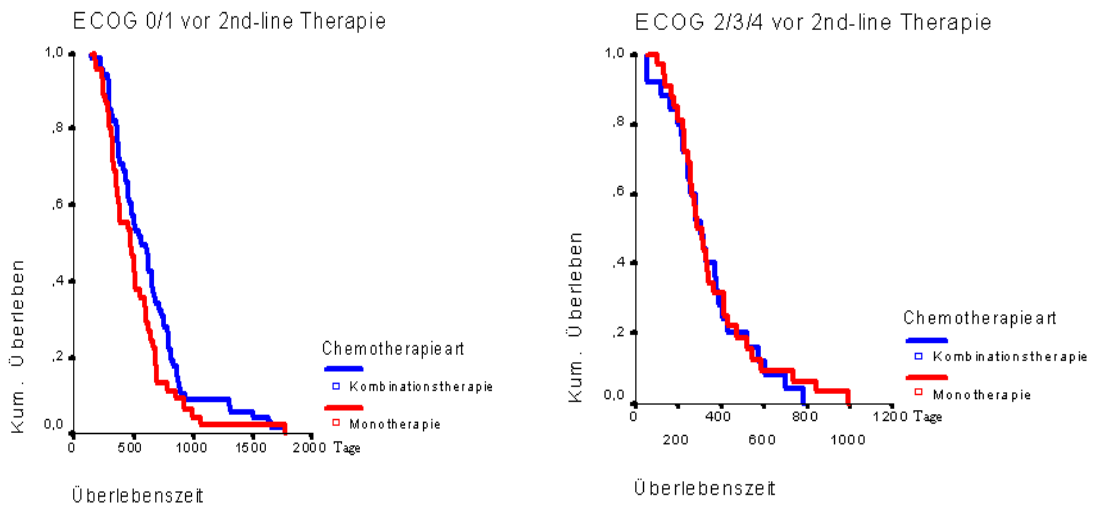


Abb. 9: Überlebenskurven in Tagen in Abhängigkeit vom Performance-Status (ECOG) und der gewählten Chemotherapieform