

## **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/m<sup>2</sup> 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 Georgoulis 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 Chemotherapierregimes, 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 Georgoulis 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 Georgoulis et al. [26, 84].