

**Aus dem onkologischen Schwerpunkt des Krankenhauses Großhansdorf
in Zusammenarbeit mit der Medizinischen Klinik III
der Universität zu Lübeck
Direktor: Professor Dr. med. P. Zabel**

**Carboplatin und Etoposid versus Carboplatin und
Irinotecan beim metastasierten kleinzelligen
Bronchialkarzinom –
eine multizentrische Phase III – Studie
(IRIS-Studie)**

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck

vorgelegt von
Andreas Hermes
aus Würzburg

Lübeck, 2009

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Martin Reck

2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Lutz Mirow

Tag der mündlichen Prüfung: 17.07.2009

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den: 17.07.2009

INHALTSVERZEICHNIS

Kap.	Titel	Seite
1.	Einleitung	5
1.1.	Das Bronchialkarzinom	5
1.1.1	Ätiologie/Epidemiologie/Häufigkeit	5
1.1.2	Histologie	6
1.1.3	Risikofaktoren	7
1.2.	Das kleinzellige Bronchialkarzinom	9
1.2.1	Inidenz/Überlebenszeiten	9
1.2.2	Pathogenese und Klinik	10
1.2.3	Prognostische Faktoren	11
1.2.4	Diagnostik	11
1.3.	Die Therapie des kleinzelligen Bronchialkarzinoms	12
1.3.1	Chemotherapie	12
1.3.2	Strahlentherapie	15
1.4.	Verwendete Cytostatika	16
1.4.1	Carboplatin	16
1.4.2	Etoposid	16
1.4.3	Irinotecan	17
1.5.	Fragestellung und Zielsetzung	17
1.5.1	Rationale	19
2.	Material und Methoden	20
2.1.	Studienablauf	20
2.1.1	Einschlusskriterien	20
2.1.2	Ausschlusskriterien	20
2.1.3	Untersuchungsablauf	21
2.1.4	Randomisierung	22
2.1.5	Chemotherapie	22
2.1.6	Bestimmung der Carbopatindosis	23
2.1.7	Prophylaktische Antibiotikatherapie	23
2.1.8	Behandlung von Diarrhoe	24
2.1.9	Therapieverlauf und Dosismodifikation	24
2.2.0	Lebensqualität	26
2.2.1	Ethikkommission	26
2.3.	Statistik/Verfahren und Patientenauswahl	28
3.	Ergebnisse	28
3.1.	Erhebungszeitraum und Patientenauswahl	28
3.2.	Patientencharakteristika	28
3.2.1	Allgemeine Charakteristika	28
3.2.2	Metastasierungsorte und -verteilung	29
3.2.3	Verabreichte Zyklen und Dosisintensität	30
3.3.	Therapieansprechen	31
3.4.	Überlebenszeiten	31
3.5.	Toxizität/Nebenwirkungen	32
3.5.1	Nebenwirkungen/Dosisreduktion	32
3.5.2	Abbruchkriterien der Studie	35
3.5.3	Tod durch Nebenwirkungen der Chemotherapie	35
3.5.4	Hospitalisierung	35
3.5.5	Second-line Therapie	36
3.5.6	Einsatz der Strahlentherapie	36
3.5.7	Erfassung der Lebensqualität	37
4.	Diskussion	41
5.	Zusammenfassung	47
6.	Literaturverzeichnis	49
7.	Anhang	58
8.	Danksagung	60
9.	Lebenslauf	61

Verzeichnis der in der Arbeit vorkommenden Abkürzungen:

ACO:	Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin	GM-CSF:	Granulocyte-Macrophages- colony stimulating factor
ANC:	Absolute Neutrophile Count	i.v.:	intravenös
AUC:	Area under the concentration- time curve	KOF:	Körperoberfläche
BSA:	Body surface area	LD:	Limited Disease
CAV:	Cyclophosphamid, Adriamycin, Vincristin	LK:	Lymphknoten
CEA:	Carcinoembryonales Antigen	MR:	Minor Response
CEV:	Carboplatin, Etoposid, Vincristin	MRT:	Magnetresonanztomographie
CI:	Confidence Interval	NSCLC:	Non small cell lung cancer
Cis:	Carcinoma in situ	NSE:	Neuronen-spezifische Enolase
CR:	Complete Remission	OLN:	Oberer Labornormalwert
CSF:	Colony stimulating factor	OR:	Overall Response
CT:	Computertomogramm	PCI:	prophylaktische Hirnbstrahlung
CTC:	Common Toxicity Criteria	PD:	Progressive Disease
Diff.-BB:	Differentialblutbild	PNP:	Polyneuropathie
ECOG:	Eastern Cooperative Oncology Group	p.o.:	per os
ED:	Extensive Disease	PR:	Partial Remission
EKG:	Elektrokardiogramm	ProGRP:	Progastrin releasing Peptide
EPICO:	Epirubicin, Cyclophosphamid, Vincristin	RR:	Remissionsrate
EP-Regime:	Etoposid/Cisplatin-Regime	SCLC:	Small cell lung cancer
G-CSF:	Granulocyte-colony stimulating factor	SD:	Stable Disease
GFR:	Glomeruläre Filtrationsrate	TNM:	Tumor, Lymphknoten, Metastasen (Stadieneinteilung)
		VCI:	Vena cava superior
		VLDL:	Very limited disease
		WHO:	World Health Organization
		ZNS:	Zentrales Nervensystem

1. EINLEITUNG

1.1 Das Bronchialkarzinom

1.1.1 Ätiologie/Epidemiologie/Häufigkeit

Das Bronchialkarzinom ist eine in den Industrienationen häufig auftretende Tumorerkrankung. Mit einer Inzidenz von 60 pro 100.000 Einwohner stellt es die häufigste Tumorerkrankung dar und ist zugleich die häufigste tumorbedingte Todesursache bei Männern. Durchschnittlich sind drei Viertel der erkrankten Patienten männlichen Geschlechts¹; immer häufiger erkranken jedoch auch Frauen. In den Vereinigten Staaten steht das Bronchialkarzinom an zweiter Stelle und hat dort als häufigste tumorbedingte Todesursache das Mammakarzinom abgelöst² s. *Abbildung 1*. Die Inzidenz des Bronchialkarzinoms aller histologischer Formen liegt in den USA bei 174500 Erkrankungen pro Jahr². Der Häufigkeitsgipfel liegt zwischen dem 55.-60. Lebensjahr, wobei 5% der Patienten jünger als 40 Jahre alt sind³. Die 5-Jahres-Überlebensrate, bezogen auf alle Patienten, beträgt lediglich 13%. Die Prognose ist somit ungünstig⁴.

In Norwegen und Schweden wird jährlich bei circa 5500 Patienten ein Bronchialkarzinom diagnostiziert⁵. Bei 15 bis 20% dieser Patienten liegt ein kleinzelliges Bronchialkarzinom vor, etwa 70% dieser Patienten befinden sich zum Diagnosezeitpunkt im metastasierten Krankheitsstadium.

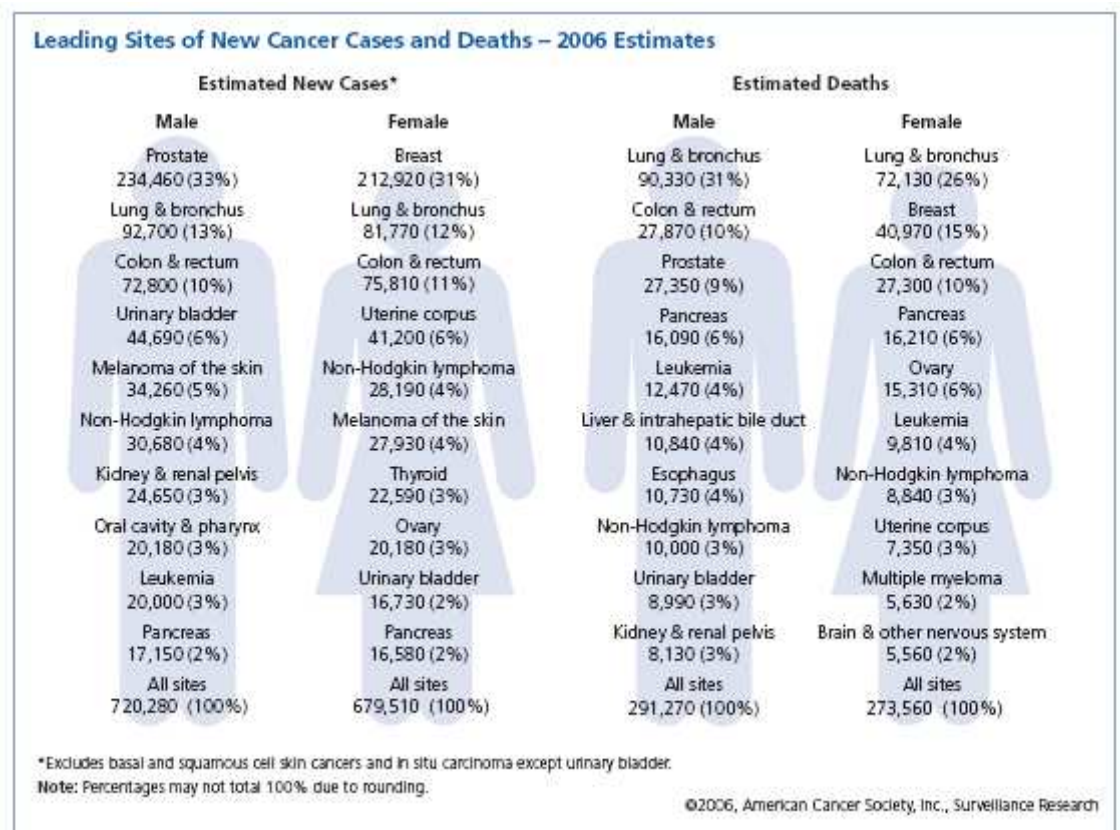


Abbildung 1: Inzidenz und Mortalität von Tumorerkrankungen in den USA.

1.1.2 Histologie

Das Bronchialkarzinom wird histologisch in zwei große Kategorien eingeteilt: das nicht-kleinzellige Bronchialkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC) mit einer Inzidenz von circa 80-85% und das kleinzellige Bronchialkarzinom (small cell lung cancer, SCLC), das bei etwa 15-20% der betroffenen Patienten diagnostiziert wird. In den letzten 20 Jahren ist eine abnehmende Inzidenz des SCLC zu verzeichnen⁶.

Beim NSCLC stellen die Plattenepithelkarzinome bei Männern die häufigste histologische Diagnose (30-40%). Die Lokalisation dieser Tumore ist meist zentral; zentrale nekrotische Anteile sind kein seltener Befund in der radiologischen Diagnostik. Das Adenokarzinom (circa 30%) ist meist peripher lokalisiert, und präsentiert sich weltweit mit zunehmender Häufigkeit. Ein häufigeres Auftreten ist bei Nichtrauchern und weiblichen Patienten

dokumentiert⁷. Als seltene Sonderform (2%) wird das bronchioloalveoläre Karzinom diagnostiziert. Dieses wächst überwiegend intraalveolär und interstitiell und weist einige Besonderheiten im Bezug auf die chemotherapeutische Behandlung auf⁸. Weiterhin ist das undifferenzierte großzellige Karzinom zu erwähnen, das in etwa 10% der Fälle vorliegt und in der Sonderform des hellzelligen Karzinoms histologisch schwer vom Nierenzellkarzinom zu unterscheiden ist³

Aufgrund der bereits erwähnten frühen Metastasierung ist das **SCLC** mit der ungünstigsten Prognose behaftet. Die Bezeichnung rührt vom mikroskopischen Aspekt der Zellen her (Ähnlichkeit mit Haferkörnern, engl. „oat cell carcinoma“). Eine Abstammung von Zellen des APUD-Systems (Amine Precursor Uptake and Decarboxylation) ist wahrscheinlich. Entsprechend ist das SCLC mit einer erhöhten Rate paraneoplastischer Endokrinopathien assoziiert. Beispielsweise seien hier das Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (durch ektope Sekretion von ACTH) und die tumorbedingte Hyperkalzämie, welche durch ektope Produktion parathormonverwandter Peptide (PTHrP) bedingt ist, zu nennen. Darüber hinaus ist das Lambert-Eaton-Syndrom erwähnenswert, das meist eine schwere klinische Beeinträchtigung des Patienten bedingt, indem es zu einer ausgeprägten Schwäche der proximalen Extremitätenmuskulatur führt.

1.1.3 Risikofaktoren

Ätiologie des Bronchialkarzinoms:

Eine Reihe inhalativer Noxen erhöht das Risiko für die Entstehung eines Bronchialkarzinoms. Zu diesen Karzinogenen zählt vor allem der inhalative Nicotinkonsum. Dieser ist für ca. 85-92% der Bronchialkarzinome verantwortlich⁹ s. *Abbildung 2*.

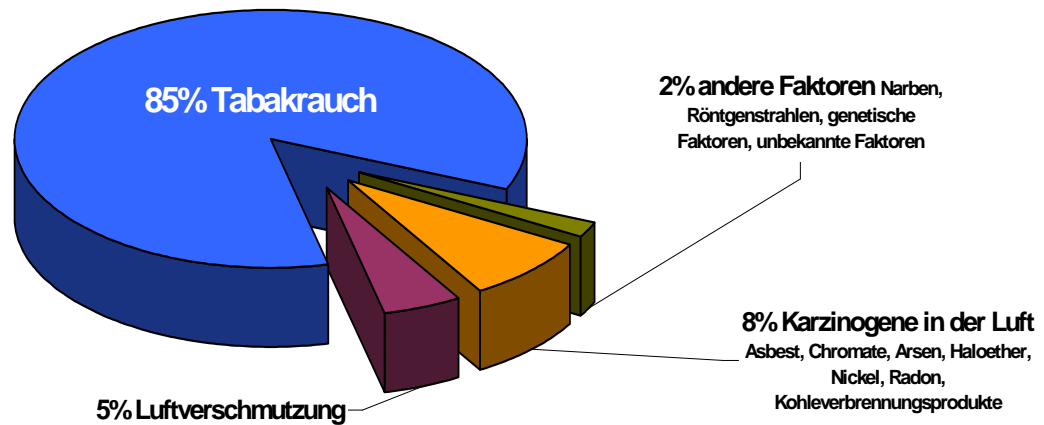


Abbildung 2: Auslöser des Bronchialkarzinoms

Entscheidend sind hierbei die Anzahl der inhalierten Zigaretten, die Dauer des Rauchens, die Schadstoffkonzentration des Tabaks und der Zeitpunkt, zu dem mit dem Rauchen begonnen wurde. Ein guter Parameter zur raschen Erfassung der Exposition ist die Angabe in pack years (1 pack year entspricht 20 Zigaretten täglich über ein Jahr). Bei erfolgreicher Nicotinkarenz sinkt das Risiko für die Entwicklung eines Bronchialkarzinoms. Nach 10 Jahren hat ein ehemaliger Raucher das gleiche Risiko, an einem Bronchialkarzinom zu erkranken, wie ein Nichtraucher.

Auch das Passivrauchen erhöht das Lungenkrebsrisiko. Die Zahl der durch passives Rauchen verursachten Todesfälle wird in Deutschland auf 400, in den USA auf 3000 Fälle jährlich geschätzt¹⁰.

Hinzu kommen umweltbedingte Luftverschmutzungen mit Kanzerogenen, evtl. auch die Hausvogelhaltung, Risikofaktoren wie Lungennarben (Narbenkarzinom/ Kavernenkarzinom) sowie die genetische Disposition, die ein 2-3fach erhöhtes Risiko für Personen darstellt, bei denen ein Elternteil an einem Bronchialkarzinom erkrankt ist.

Weitere Karzinogene stellen bestimmte Stoffgruppen dar, die für ca. 10% der

Bronchialkarzinome verantwortlich sind. Davon entfallen wiederum mehr als 90% auf Asbest.

- Asbestarten: Chrysotil, Krokydolith, Amosit, Antophyllit, Aktinolith, Tremolit
- Chrom 6-Verbindungen: Insbesondere Zink-, Kalzium- und Strontiumchromat
- Arsenverbindungen: Arsentrioxid, Arsenpentoxid, arsenige Säure, Arsensäure und ihre Salze
- Haloether: Insb. Bis-chlormethylether (BCME)
- Dichlordiethylsulfid (Lost, Senfgas)
- Ionisierende Substanzen: Radon, Radonfolgeprodukte, Uran u.a.
- Nickelmetall, Nickelsulfid und sulfidische Erze, Nickeloxid, Nickelkarbonat
- PAH (polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe) in Kokereirohgasen: v.a. Benzo(a)pyren, Dibenzanthrazen, Benzofluoranthren, Indenopyren, Chrysen

Das Rauchen in Kombination mit der Exposition dieser Stoffgruppen potenziert das Krebsrisiko erheblich³.

1.2 Das kleinzellige Bronchialkarzinom

1.2.1 Inzidenz/Überlebenszeiten

In Norwegen und Schweden werden jährlich circa 5500 Neuerkrankungen diagnostiziert. Bei ca. 20% dieser Patienten lag ein kleinzelliges Bronchialkarzinom vor. Die Inzidenz beträgt ca. 16/100.000 pro Jahr⁵.

Bei etwa 70% der Patienten ist die Erkrankung bei Diagnosestellung bereits disseminiert¹¹. Unbehandelt beträgt die mediane Überlebenszeit für Patienten mit SCLC ab dem Diagnosezeitpunkt 2,8 Monate (Limited Disease: 15-17 Wochen, Extensive Disease: 6-8 Wochen)^{12,13} und die 5-Jahres-Überlebensrate weniger als 1%¹⁴.

1.2.2 Pathogenese und Klinik

Ist eine Person den oben beschriebenen Karzinogenen ausgesetzt, kann es meist mit einer Verzögerung von Jahren zur Tumormanifestation kommen. Die In-vitro-Verdopplungszeit beträgt beim kleinzelligen Bronchialkarzinom zwischen 24 Stunden und mehreren Wochen. Kleinzellige Bronchialkarzinome entwickeln sich bevorzugt in zentralen Lungenabschnitten mit einem manschettenförmigen, peribronchialen und perivasalen Wachstumsmuster. Lichtmikroskopisch sind sie aus kleinen, nacktkernig erscheinenden, zytoplasmaarmen, lymphozytenähnlichen und spindeligen Zellen aufgebaut¹⁵. Kontinuierliche, lymphogene oder hämatogene Metastasierungsformen sind häufig und meist schon bei Diagnosestellung vorhanden. Dabei tritt der regionäre, intrapulmonale und hiläre Lymphknotenbefall meist frühzeitig in Erscheinung. Die vier häufigsten Lokalisationen der hämatogenen Fernmetastasen sind Leber, Gehirn, Nebennieren und das Skelett, vor allem im Bereich der Wirbelsäule³.

Zusätzlich zur üblichen Deskription der Tumorausdehnung mittels der TNM-Klassifikation erfolgt meist noch folgende Stadieneinteilung¹⁶:

Limited disease: Der Tumor ist auf eine Thoraxhälfte beschränkt. Zusätzlich möglich sind ein ipsi- oder kontralateraler Lymphknotenbefall (einschließlich der supraclaviculären LK), eine Recurrens- oder Phrenicusparese, eine Infiltration der Thoraxwand oder der Vena Cava Superior (auch bei klinischer Einflusstauung), sowie ein Tumoreinbruch in andere große Gefäße. Als Untergruppe kann hier das

Very limited disease abgegrenzt werden: hier ist der Primärtumor von Lungengewebe oder viszerale Pleura umgeben, es besteht höchstens eine partielle Atelektase, oder ein Pleuraerguß ohne Nachweis maligne Zellen, sowie betroffene Lymphknoten hilär.

Ein **Extensive Disease** liegt vor, wenn es zu einer Pleuritis carcinomatosa gekommen ist, beziehungsweise ein maligner Pleura- oder Pericarderguss nachgewiesen wird. Eine Metastasierung in einen anderen als den vom

Haupttumor befallenen Lungenlappen sowie sämtliche hämatogenen Metastasen bedingen dieses Tumorstadium. Die früher übliche Einteilung in ED I und ED II a/b entfällt³

In unserer klinischen Studie wurden ausschließlich nicht vorbehandelte Patienten mit histologisch oder zytologisch gesicherten metastasiertem SCLC eingeschlossen.

1.2.3 Prognostische Faktoren

Die wichtigsten prognostische Kriterien sind der Allgemeinzustand des Patienten nach dem ECOG-Score (Anhang 2) sowie das prätherapeutische Stadium^{17,18,19}. Obwohl ungefähr 25% der Patienten mit SCLC über 70 Jahre alt sind²⁰ und immer mehr Patienten dieser Altersgruppe eine Chemotherapie erhalten, ist bei gutem Performance Status das Alter von untergeordneter Bedeutung in Bezug auf Therapieansprechen und die Häufigkeit von Nebenwirkungen^{18,21,22}.

1.2.4 Diagnostik

Durch eine zügige umfassende Diagnostik lässt sich das Ausmaß der Erkrankung ermitteln und eine möglichst frühzeitige Therapie einleiten²³.

Neben der ausführlichen Anamnese und körperlichen Untersuchung des Patienten stehen Laboruntersuchungen, bildgebende Verfahren und Untersuchungen zur histologischen und zytologischen Diagnostik im Vordergrund^{11,24}.

Die Anamnese des Patienten gibt oftmals bereits wichtige Hinweise auf das Ausmaß der Erkrankung geben. Häufige Symptome bei Diagnosestellung sind rezidivierende Pneumonien, Husten mit Auswurf, Hämoptoe, Dyspnoe, Thoraxschmerzen, Heiserkeit, vergrößerte supraklavikuläre Lymphknoten, Knochenschmerzen, pathologische Frakturen, Hornersyndrom, obere Einflusstauung, Appetitlosigkeit und Gewichtsverlust, subfebrile Temperaturen oder Nachtschweiß sowie allgemeine Schwäche und Symptome, die mit den bereits erwähnten paraneoplastischen Syndromen in Zusammenhang stehen¹¹.

Insbesondere die Labordiagnostik mit Kontrolle der Blutbildung und der Leber- und Nierenfunktion ist wichtig für die Planung der Therapie. Tumormarker (CYFRA 21-1, CEA, NSE und ProGRP) sind nicht zum Tumornachweis geeignet, sie können jedoch als Ausgangspunkt und Verlaufsparemeter für den Erfolg und das Ansprechen der Therapie dienen²⁴. Am Anfang der Diagnostik steht meist eine Röntgen-Thoraxaufnahme, bei entsprechendem Verdacht rasch ergänzt durch eine Computertomographie des Thorax und der Oberbauchorgane (mit Darstellung der gesamten Leber und der Nebennieren). Diese ermöglicht in nahezu allen Fällen eine exakte Evaluation der Tumorausdehnung.

Eine Bronchoskopie mit Biopsien, Bürstenabstrich und gegebenenfalls Lavage führt bei über 90% der Patienten zur histologischen Diagnose²⁵. In Einzelfällen erfolgt die Diagnose über eine percutane oder endosonographische Feinnadelaspirationscytologie (hauptsächlich Befunde in Leber, Nebennieren oder suspekter Lymphknoten). Im Rahmen der sogenannten Umgebungsdiagnostik sind eine Computertomographie oder ein MRT des Neurokraniums sowie eine Skelettszintigraphie erforderlich. Beim Limited Disease erfolgt üblicherweise der Ausschluss einer Markinfiltration über eine Knochenmarkbiopsie, da in rund 5% dieser Fälle eine diffuse Markinfiltration besteht.

Nach Abschluss der gesamten Diagnostik erfolgt die Einteilung der Erkrankung in Limited disease“ (LD) oder Extensive Disease (ED)^{13,26}.

1.3 Die Therapie des kleinzelligen Bronchialkarzinoms

1.3.1 Chemotherapie (Mono-und Polychemotherapie)

Patienten mit einem kleinzelligen Bronchialkarzinom befinden sich zum Zeitpunkt der Diagnosestellung wie erwähnt meist bereits in einem metastasiertem Krankheitsstadium. Die Therapie besteht daher in der Gabe einer palliativen Polychemotherapie. Bei Patienten im Limited disease wird eine konsekutive Strahlentherapie des Thorax und Neurokraniums angestrebt, da so eine größere Anzahl kompletter Remission und längerer Remissions- und Überlebenszeiten erzielt werden^{27,28,29}.

Das SCLC besitzt eine große Sensitivität gegenüber einer Reihe von Chemotherapeutika. In der Literatur sind weit mehr als zehn Substanzen bekannt, die zu Remissionsraten von zumindest 20% führen^{30,31} s. *Tabelle 1*.

Tabelle 1

Ältere Studien ^{29,31}	Patientenzahl (N)	Remissionsrate (%)
Adriamycin	53	30
CCNU	76	14
Cisplatin	110	16
Cyclophosphamid	389	39
Etoposid i.v.	288	37
Ifosfamid	28	71
Methotrexat	73	30
Procarbazin	43	21
Vincristin	43	42
Vindesin	47	32
Neuere Studien ^{29,32,33}		
Carboplatin	77	51
Etoposid oral	53	62
VN 26	51	78
Epirubicin	40	42
Paclitaxel	69	38
Topotecan	48	39
Gemcitabine	29	27

Tabelle 1: Monochemotherapien des SCLC^{29,31,32,33}

In der Tabelle sind die Remissionsraten bei Anwendung verschiedener Zytostatika aufgeführt. Der Vergleich einzelner Substanzen untereinander ist jedoch schwierig, da die Ergebnisse stark von der Patientenauswahl abhängen (Allgemeinzustand, Alter, vorbehandelt/ unvorbehandelt). Aktuell erfolgt die Therapie des SCLC in der Regel mit einer Polychemotherapie. Im Allgemeinen werden zwei bis drei der bereits in der Monotherapie effektiven Substanzen kombiniert. Eine Steigerung auf vier oder mehr Zytostatika führte zu einer ausgeprägteren hämatologischen und non-hämatologischen Toxizität, ohne das

ein positiver Effekt auf die Gesamtprognose der Patienten erkennbar gewesen wäre. Ähnliches gilt für Protokolle, die eine Dosiseskalation oder Verkürzung der Zyklusdauer (gegebenenfalls unter Einsatz von Granulozyten-Wachstumsfaktoren) vorsahen, die Untersuchung von Ihde et al. Sei hier stellvertretend erwähnt³⁴.

Etablierte bzw. effektive Therapieprotokolle sind:

- Cyclophosphamid, Doxorubicin und Vincristin (ACO)^{35,36,37},
- Epirubicin, Cyclophosphamid und Vincristin (EPICO)³⁸,
- Cisplatin/Carboplatin, Etoposidphosphat (+/- Vincristin)^{39,40,41},
- Carboplatin, Etoposidphosphat und Paclitaxel (TEC)⁴².

In einer prospektiven randomisierten Studie an Patienten mit ED SCLC resultierte die Therapie mit Carboplatin und Etoposid in einer signifikanten Verlängerung des medianen Überlebens im Vergleich zur mit dem ACO-Schema (Cyclophosphamid, Doxorubicin und Vincristin) behandelten Kontrollgruppe⁴³.

Die Kombination der drei Medikamente Carboplatin, Etoposidphosphat und Vincristin zeigte in einer deutschen Studie bei Patienten mit ED eine Remissionsrate von 81%, davon waren 32% komplette Remissionen. Die mittlere Überlebenszeit betrug 10 Monate⁴¹. Die aktuell am häufigsten eingesetzten Therapieprotokolle sind CEV (Carboplatin, Etoposidphosphat und Vincristin), sowie das PE-Schema (Cisplatin und Etoposidphosphat). Die Dauer der Chemotherapie sollte vier bis maximal sechs Zyklen nicht überschreiten. Zu diesen Ergebnissen kamen Spiro et al, die in einer randomisierten Studie an 610 Patienten mit SCLC den Einfluss der Therapiedauer auf Ansprechraten und Überleben prüften⁴⁴. Weitere randomisierte Studien ergaben ähnliche Ergebnisse⁴⁵.

In Norwegen und Schweden werden Patienten mit einem metastasierten SCLC üblicherweise mit Carboplatin und Etoposid therapiert. Carboplatin wird gegenüber Cisplatin bevorzugt, da trotz höherer Kosten für die Substanz die Neuro- und Nephrotoxizität geringer ausgeprägt sind, Carboplatin eine geringere emetogene Potenz aufweist und es auch bei älteren, oftmals kardial vorgeschädigten Patienten ohne zusätzliche Volumenbelastung eingesetzt werden kann. In randomisierten Studien wurden Carboplatin und Cisplatin

direkt bei Patienten mit SCLC verglichen, ohne dass ein Unterschied im medianen Überleben gesehen worden wäre^{46,47}. Angesichts der oftmals weiten Entfernungen, die die betroffenen Patienten in Skandinavien zur Klinik zurücklegen müssen, ist der Einsatz peroral verabreichten Etoposids weit verbreitet und angesichts der palliativen Behandlungssituation auch klinisch gerechtfertigt.

Die Prognose des metastasierten SCLC ist seit Beginn der siebziger Jahre nahezu unverändert. In einer Metaanalyse von 1111 Patienten mit ED SCLC die zwischen 1973 und 1992 in konsekutive randomisierte Studien aufgenommen wurden, wurde eine nahezu identische mediane Überlebenszeit von 208 Tagen im Zeitraum 1973-1981 beziehungsweise von 215 Tagen von 1981 bis 1992 gesehen⁴⁸. Aufgrund dieser langjährigen Stagnation besteht ein großer Bedarf für neue Therapiemöglichkeiten⁴⁹.

In den letzten Jahren wurden aus ethischen Erwägungen neue Substanzen immer mit etablierten Standardtherapieprotokollen verglichen³². Somit kann bei Bedarf (stable disease oder Progress unter der betreffenden Substanz) auf eine der etablierten Standardkombinationen gewechselt werden.

1.3.2 Strahlentherapie

Das SCLC zeichnet sich durch eine hohe Strahlensensitivität aus. Bei erreichter Vollremission ist auch beim ED SCLC zusätzlich eine prophylaktische Hirnbestrahlung (PCI, prophylactic cranial irradiation) indiziert. In mehreren randomisierten Studien wurde nachgewiesen, dass die PCI die Inzidenz einer cerebralen Metastasierung statistisch signifikant zu senken vermag (6, 10). Knapp die Hälfte aller Patienten mit SCLC erleidet innerhalb von zwei Jahren eine zerebrale Metastasierung⁵⁰. In einer aktuellen Arbeit wird ein positiver Effekt der PCI bei Patienten mit metastasierten SCLC nicht nur mit kompletter sondern auch bei partieller Remission nach Chemotherapie beschrieben⁵¹. Es bestehen jedoch Unklarheiten bei der Konzeption und Auswertung der Studie, so dass zur Zeit noch unsicher ist, inwiefern eine breite Anwendung dieser Strategie in der klinischen Praxis umzusetzen ist⁵².

1.4 Verwendete Zytostatika

1.4.1 Carboplatin

Carboplatin ist ein antineoplastisch wirksames Cisplatinderivat aus der Reihe der Schwermetallkomplexe. Die zytozide Wirkung beruht auf einer Quervernetzung der DNS-Einzel- und Doppelstränge durch Platinierung mit einer daraus resultierenden Störung der Matritzenfunktion der DNS. Die dosisbegrenzende Nebenwirkung ist eine im Allgemeinen reversible Einschränkung der Knochenmarksfunktion, die gewöhnlich nicht kumulativ ist. Bei mäßiggradiger bekannter Nierenfunktionsstörung erfolgt eine Dosisanpassung; bei einer glomerulären Filtrationsrate $< 30\text{ml/min}$ ist Carboplatin kontraindiziert. Außerdem kann es zu Hörstörungen außerhalb des Sprechbereichs (15%), einer Polyneuropathie (6%), Übelkeit mit Erbrechen (53%) sowie selten zu Diarrhoe, Obstipation, Haarausfall, Elektrolytstörungen und Fieber kommen.

1.4.2 Etoposid

Etoposid ist ein antineoplastisch wirksames halbsynthetisches Podophyllotoxinderivat. Die zytozide Wirkung beruht auf Einzel und Doppelstrangbrüchen der DNS durch Interaktionen mit dem DNS-Reparaturenzym Topoisomerase II und/oder intrazellulärer Bildung freier Radikale. Es wirkt zellzyklusphasensensitiv und in hohen Konzentrationen auch auf ruhende Zellen zytozid. Die dosislimitierende Nebenwirkung ist auch beim Etoposid eine reversible nicht kumulative Knochenmarksdepression. Ein reversibler Haarausfall tritt bei bis zu 2/3 der Patienten, Übelkeit und Erbrechen bei bis zu 43% auf. Seltene Nebenwirkungen sind Mukositis, Leberfunktionsstörungen, Obstipation und Fieber. Die klinische Relevanz der bei zahlreichen Experimentaltumoren nachgewiesenen synergistischen Wirkung von Etoposid mit anderen antineoplastisch wirkenden Substanzen ist nicht endgültig geklärt. Es wirkt im Tiermodell unter anderem mit Carboplatin, Cyclophosphamid und Vincristin synergistisch, eine Kreuzresistenz besteht mit Anthrazyklinen.

1.4.3 Irinotecan

Irinotecan ist ein Topoisomerase I-Inhibitor. Mittels Hydrolyse wird es zunächst zu S-38 aktiviert, welches eine direkte Inhibition der Topoisomerase I bewirkt. Diese Beeinflussung führt schließlich zu einer Hemmung der DNA-Replikation und -Transkription.

Die wichtigsten Nebenwirkungen umfassen die Ausbildung einer Anämie, Neutropenie und Thrombozytopenie. Häufiger kommt es zu einer Diarrhoe.

1.5 Fragestellung und Zielsetzung

Patienten mit einem kleinzelligen Bronchialkarzinom haben eine schlechte Prognose. Das kleinzellige Bronchialkarzinom gehört mit zu den aggressivsten Tumorerkrankungen beim Menschen⁵³. Trotz Polychemotherapie erreichen weniger als 3% der Patienten im metastasierten Krankheitsstadium Überlebenszeiten von mehr als 3 Jahren⁵⁴. Bei seit Jahrzehnten stagnierenden mittleren Überlebenszeiten ist der Bedarf groß, neue vielversprechende Kombinationen von Chemotherapeutika zu untersuchen.

Eine neue Cytostatikagruppe mit hoher Aktivität beim SCLC stellen die Topoisomerase I-Inhibitoren Irinotecan und Topotecan dar.

In einer Phase II Studie bei 44 Patienten mit Rezidiv eines SCLC boten 17 Patienten ein Therapieansprechen. 35% dieser Patienten entwickelten eine partielle Remission. Die Irinotecandosis lag bei 125 mg/m² einmal wöchentlich über 4 Wochen mit nachfolgender Pause von 2 Wochen; sodann einer Wiederholung der wöchentlichen Gabe. Das Protokoll wurde bis zum Eintreten eines Progresses verabreicht⁵⁵.

Irinotecan wurde in Kombination mit Cisplatin in einer japanischen Phase II-Studie bei 75 nicht-vorbehandelten Patienten mit LD SCLC (40 Patienten) und ED SCLC (35 Patienten) untersucht. Die Irinotecandosis lag bei 60 mg/m² an Tag 1, 8 und 15; Cisplatin wurde mit 60 mg/m² an Tag 1 verabreicht. Die Zykluslänge betrug 4 Wochen. Patienten mit LD wurden nach 4 Zyklen

Chemotherapie thorakal bestrahlt (50 Gy). Patienten in kompletter Remission wurden einer PCI unterzogen. Bei circa 85 % der Patienten wurde eine Remission erzielt, hierbei kam es in 30% zu einer Kompletten Remission. Das mediane Überleben betrug 14 Monate beim LD SCLC und 13 Monate beim ED SCLC⁵⁶.

Im Jahr 2000 berichtete eine japanische Gruppe um Dr. Noda über ein verbessertes medianes Überleben unter Einsatz von Irinotecan (60 mg/m² Tag 1,8 und 15) in Kombination mit Cisplatin (60 mg/m² Tag 1, IP-Regime) verglichen mit der Standardtherapie bestehend aus Etoposid (100 mg/m² i.v. Tag 1-3) und Cisplatin (60 mg/m² Tag 1, EP-Regime). Die Zyklusdauer betrug in beiden Behandlungsgruppen 4 Wochen. Im Rahmen dieser Phase III Studie wurden 154 Patienten mit ED SCLC in randomisiert. Die Studie wurde vorzeitig (ohne genügende statistische Stärke) nach eine Zwischenanalyse abgebrochen. Das mediane Überleben lag bei 12,8 Monaten im Experimentalarm versus 9,4 Monate im Standardarm, der P-Wert erreichte 0.002⁵⁷. Eine daraufhin in den USA durchgeführte Studie mit einem modifizierten wöchentlichen IP-Regime konnte diese Resultate jedoch nicht bestätigen⁵⁸. In mehreren Phase II Studien wurden Sicherheit und Wirksamkeit einer Kombination von Carboplatin und Irinotecan belegt^{59,60}.

Das verwandte Topotecan wurde von Reck et al. In einer Phase II Studie untersucht. 28 Patienten erhielten eine Kombination von Topotecan und Etoposid. Mit einer kompletten Remission und 12 Teilremissionen wurde eine Ansprechrate von 46% erzielt. Die mediane Überlebenszeit betrug 10,5 Monate⁶¹.

Es wurde daraufhin eine Phase III Studie durchgeführt. 795 Patienten wurden in drei Untersuchungsarme randomisiert: Topotecan und Cisplatin (TC), Etoposid und Cisplatin (EC) und Topotecan/Etoposid. Letztgenannter Arm wurde nach einer Zwischenanalyse geschlossen. Die mediane Überlebensrate betrug 10,3 (TP) versus 9,4 Monate (EP) mit einem p-Wert von 0,4. Dieser geringgradige Überlebensvorteil war jedoch mit einer deutlich erhöhten Rate an therapiebedürftigen Thrombozytopenien und Anämien assoziiert, so dass Topotecan lediglich in Einzelfällen als Alternative zur bisherigen Standardtherapie mit Cisplatin und Etoposid in Frage kommen wird.

1.5.1. Rationale

Ziel meiner Arbeit war die Prüfung der Wirksamkeit der neuen Kombination von Irinotecan und Carboplatin im Vergleich mit der Standardtherapie Carboplatin und Etoposid an einem europäischen Kollektiv von Patienten. Als Endpunkt, der die Wirksamkeit der Behandlung am besten wiedergibt, wählte ich die Verlängerung der Überlebenszeit. Unter Berücksichtigung der palliativen Zielsetzung der Therapie modifizierten wir die Behandlung entsprechend, um die stationäre Therapiedauer möglichst kurz zu gestalten oder sogar eine rein ambulante Therapie zu ermöglichen, welche in Skandinavien die häufigste Behandlungsmodalität darstellt. Weiterhin war mir neben der objektiven Erfassung der Wirksamkeit der Einfluss der Behandlung auf Symptomatik und Lebensqualität wichtig, so dass ich eine systematische standardisierte Beurteilung von Symptomen- und Lebensqualitätsparametern in den Prüfplan mit aufnahm.

Vom Sommer 2000 an habe ich als Co-Investigator zusammen mit dem Principal Investigator Dr. Sverre Sörenson diese Studie konzipiert und begleitet. In insgesamt 25 Zentren (in norwegischen und schwedischen Kliniken, sowohl Universitätskliniken als auch Lokalkrankenhäuser) wurden von November 2001 an Patienten rekrutiert. Die Datenerfassung erfolgte zentral im Büro für Klinische Krebsforschung (Kontor for Klinisk Kreftforskning am Haukeland-Universitätskrankenhaus in Bergen, Norwegen). Die statistischen Abschätzungen und Berechnungen habe ich mit Hilfe des Statistikzentrums an der gleichen Klinik durchgeführt. Ein regelmäßiger enger Kontakt bestand zu allen rekrutierenden Zentren während der gesamten Studiendauer. Alle teilnehmenden Zentren in Norwegen und Schweden wurden regelmäßig von mir besucht, dabei wurden sämtliche Patientenunterlagen im Sinne einer Studienmonitorierung durchgesehen.

2. MATERIAL UND METHODEN

2.1 Studienablauf

2.1.1 Einschlusskriterien

Haupteinschlusskriterium in unsere Studie war das Vorliegen eines nicht vorbehandelten, histologisch oder cytologisch gesicherten metastasierten SCLC, wobei wir eine palliative Radiotherapie beispielsweise einer Skelettmetastasierung gestatteten. Entsprechend internationalen Kriterien forderten wir folgende Einschlusskriterien: Alter über 18 Jahre, adäquates Blutbild (Leukozyten $>3000/\mu\text{l}$, Thrombozyten $> 100000/\mu\text{l}$), Leberenzyme (Bilirubin $<1,5$ x oberer Normwert, GOT und GPT nicht über 2 x oberer Normwert), sowie eine normale Nierenfunktion (Serumkreatinin $< 1,5$ x Oberer Normalwert). Eine Anpassung der oberen Grenzwerte für Patienten mit Lebermetastasen erfolgte nicht. Um einen möglichst breiten klinischen Einblick in verschiedene Patientengruppen zu bekommen, verzichteten wir auf eine obere Altersgrenze und liessen auch den Einschluss von Patienten im reduzierten Allgemeinzustand zu (entsprechend WHO Performance Status (PS, siehe Anhang) 3 und 4), wenn der schlechte Allgemeinzustand nach Evaluierung des aufnehmenden Kollegen durch die Tumorerkrankung bedingt war. Hirnmetastasen waren kein Ausschlusskriterium unter der Voraussetzung, dass keine cerebrale Funktionseinschränkung vorlag. Ein ausgefüllter Fragebogen zur Lebensqualität war erforderlich (EORTC QLQ-C30 und LC13, vorliegend in validierter Übersetzung in schwedischer und norwegischer Sprache)

Die Patienten wurden ausführlich mündlich und schriftlich über die Studie aufgeklärt und bestätigten die Zustimmung ihrer Teilnahme mit einer schriftlichen Einverständniserklärung.

2.1.2 Ausschlusskriterien

Patienten wurden nicht in die Studie eingeschlossen, sofern sie eine bereits eine

systemische Tumorthherapie erhalten hatten, eine andere aktive Tumorerkrankung boten oder an einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung litten. Schwangere und stillende Patientinnen durften nicht aufgenommen werden. Fertile Patienten mussten eine wirksame Antikonzeption betreiben.

2.1.3 Untersuchungsablauf

Die Patienten wurden vor Therapiebeginn, während der Therapie, nach jedem Zyklus und nach Abschluss der Gesamttherapie sorgfältig untersucht.

Vor der Therapie wurde eine umfassende Anamnese erhoben. Zur körperlichen Untersuchung gehörte neben dem allgemeinen internistischen und orientierendem neurologischen Untersuchungsstatus auch die Dokumentation von Größe, Gewicht und Allgemeinzustand (nach ECOG Performance Status, siehe Anhang 2). Dazu kam eine Laborkontrolle mit Anfertigung eines Differentialblutbildes und Serumchemie (Elektrolyte, Serum-Kreatinin, Leberenzyme). Wir forderten eine Dokumentation des metastasierten Tumorstadiums durch eine entsprechende Bildgebung, wobei wir auf ein vorgeschriebenes, komplettes Tumorstaging aus Praktikabilitätsgründen verzichteten. Allerdings wurde ohnehin entsprechend der klinischen Routine ein Staging bei fast allen Patienten durchgeführt. Während der Therapie wurde bei jedem Patienten wöchentlich ein Differentialblutbild abgenommen sowie alle 3 Wochen eine Röntgenaufnahme des Thorax angefertigt.

Bei Patienten mit Befunden bei der klinischen Untersuchung und im Thoraxröntgen, die nach 4 Zyklen auf eine Komplett Remission (CR) hindeuteten, wurde ein Restaging mit Computertomographie des Kopfes, des Thorax und der Oberbauchorgane, sowie eine Bronchoskopie durchgeführt um eine CR zu bestätigen. Eventuell initial zusätzlich durchgeführte Untersuchungen wurden in diesem Rahmen ebenfalls wiederholt, beispielsweise eine Skelettszintigraphie bei ossärer Metastasierung. Ein Bestätigungs-CT nach 4 Wochen wurde nicht gefordert. Alle Ergebnisse wurden von den Prüfern vor Ort evaluiert. Eine externe Validierung erfolgte nicht. Das Studienprotokoll empfahl für alle Patienten mit einer bestätigten CR

eine prophylaktische Schädelbestrahlung. Die Entscheidung über eine palliative Strahlentherapie oder die Durchführung einer weiteren Chemotherapie im Falle eines Tumorrezidivs lag beim lokal verantwortlichen Studienarzt.

2.1.4 Randomisierung

Bisher chemo-naive Patienten mit einem histologisch oder zytologisch gesichertem ED SCLC) randomisierten wir im Center of Clinical Cancer Research am Haukeland Universitätskrankenhaus in Bergen/ Norwegen in die beiden Behandlungsgruppen. Die Einteilung erfolgte 1:1. Eine Blockrandomisation wurde verwendet, die Blockgröße betrug vier. Zur besseren Abschätzung von unterschiedlichen patientenbezogenen prognostischen Faktoren stratifizierten wir die Patienten nach Performance Status (0-1, 2 und 3-4), Zentrum und Alter (18-70 oder älter als 70 Jahre). Die Patienten wurden nach Datenübermittlung per Fax des Randomisationsformulars randomisiert. Um einen unvoreingenommenen Überblick über Daten zur Lebensqualität zu haben, forderten wir einen vollständig ausgefüllten baseline Lebensqualitäts-Fragebogen vor der Randomisierung.

2.1.5 Chemotherapie

Irinotecan und Carboplatin (IC-Schema):

Die Patienten erhielten an Tag 1 Irinotecan (175 mg/m² Körperoberfläche) und Carboplatin (Chatelut AUC4, etwa Calvert AUC entsprechend) intravenös verabreicht.

An Tag 8 und Tag 15 wurde ein Differentialblutbild abgenommen.

Etoposid und Carboplatin (EC-Schema):

An Tag 1 wurde Carboplatin (Chatelut AUC4) intravenös gegeben. Von Tag 1 bis Tag 5 erhielten die Patienten Etoposidkapseln (120 mg/m² Körperoberfläche, auf zwei Tagesdosen verteilt, nicht zu den Mahlzeiten einzunehmen). An Tag 8 und Tag 15 wurde ein Differentialblutbild abgenommen.

Die Zyklusdauer betrug in beiden Untersuchungsarmen einheitlich 21 Tage. In beiden Behandlungsgruppen wurde eine antiemetische Prophylaxe bestehend aus Dexamethason 8 mg i.v. und Ondansetron 8 mg i.v. (oder einem äquivalenten 5HT3-Antagonisten) der Chemotherapie vorgeschaltet. Zur Prophylaxe akuter gastrointestinaler Nebenwirkungen erhielten die Patienten in der IC-Gruppe zusätzlich Atropin (0,25 mg subcutan).

2.1.6 Bestimmung der Carboplatin-Dosis

Die Bestimmung der Carboplatin-Dosis erfolgte nach der Chatelut Formel:

Chatelut-Formel:

Carboplatin-Dosis (mg) = AUC x Kreatininclearance, hierbei ist die Clearance: $(\text{Gewicht} \times 0,13) + [220 \times \text{Gewicht} \times (1 - 0,0046 \times \text{Alter}) \times (1 - 0,31 \times \text{sex})]$ / Kreatinin.

Die Gewichtsangabe erfolgt in Kilogramm, die Altersangabe in Jahren, Geschlecht: 0 für Männer und 1 für Frauen. Kreatinin in Micromol/Liter.

Für die Berechnung der Carboplatindosis wurde den Prüfarzten eine im Excel-Format erstellte Formel zur Verfügung gestellt.

2.1.7. Prophylaktische Antibiotikatherapie

Aufgrund des erhöhten Infektionsrisikos unter chemotherapieassoziierten Neutropenie insbesondere im 1. Zyklus behandelten wir Patienten ohne bekannte Überempfindlichkeit von Tag 5 bis Tag 14 im ersten Chemotherapiezyklus mit einer antibiotischen Prophylaxe mit Trimetoprim/Sulfametoxazol 160/800 mg 2 x täglich und Ofloxacin 200 mg 2x täglich^{62, 63}.

2.1.8 Behandlung von Diarrhoe

Diarrhoe ist neben der Myelosuppression die wichtigste Nebenwirkung einer Therapie mit Irinotecan, wobei zwischen der früh einsetzenden (innerhalb von 24 Stunden nach Gabe der Chemotherapie) und verzögert einsetzender (ab 24 Stunden nach Chemotherapie) Diarrhoe unterschieden wird.

Entsprechend den klinischen Empfehlungen verabreichten wir bei früh einsetzender Diarrhoe Atropin in einer Dosis von 0,25 mg subcutan .

Bei der spät einsetzenden Form ergänzten wir die Therapie mit Loperamid, welches initial direkt nach dem ersten Diarrhoeereignis eingenommen wurde. Anschließend wurde alle 2 Stunden eine weitere Tablette verabreicht. Die Therapie durfte aufgrund des erhöhten Ileusrisikos nicht über mehr als 48 Stunden gegeben werden. Andere Antidiarrhoeica waren nicht erlaubt. Eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr musste in jedem Fall sichergestellt sein. Die Patienten wurden von uns angewiesen, einen Arzt aufzusuchen, wenn es gleichzeitig mit der Diarrhoe zu Übelkeit oder Erbrechen kam, wenn sich Fieber über 38° Celcius entwickelte, oder die Diarrhoeen über mehr als 48 Stunden anhielten.

2.1.9. Therapieverlauf und Dosismodifikation

Wir planten für beide Behandlungsgruppen vier Zyklen Chemotherapie, wobei eine Erhöhung der Zyklenanzahl nicht vorgesehen war. Vor Gabe des jeweils nächsten Zyklus war eine adäquate Rekonstitution der Knochenmarksfunktion erforderlich (Leukozyten über 3000/ μ l und Thrombozyten über 100000/ mm^3). Die Behandlung konnte innerhalb eines vernünftigen Zeitrahmens verzögert werden, bis diese unteren Grenzwerte wieder erreicht waren.

Dosisreduktionen wurden anhand der im Protokoll festgelegten Dosisreduktionsrichtlinien vorgenommen; im Allgemeinen resultierte bei schwerer oder prolongierter hämatologischer Toxizität eine Dosisreduktion auf 75%. Diese wurde in den folgenden Behandlungszyklen beibehalten. Die Chemotherapie konnte vor Gabe von 4 Zyklen beendet werden, wenn objektiv

eine Tumorprogression vorlag oder es zu schwerwiegenden, nicht tolerierbaren Toxizitäten gekommen war. Auch auf Wunsch des Patienten konnte die Chemotherapie abgebrochen werden.

Unter Berücksichtigung der schlechteren Verträglichkeit reduzierten wir bei Patienten über 70 Jahre und bei Patienten in Performance Status 3-4 die Dosis der Zytostatika um 1/3 vom ersten Behandlungszyklus an.

Folgende Regeln wendeten wir bei Auftreten von entsprechenden Nebenwirkungen zur Dosismodifikation im Zyklus 2-4 an:

Bei Leukozyten größer oder gleich $3,0/\mu\text{l}$ und Thrombozyten größer oder gleich $100000/\text{mm}^3$ wurden 100% der Dosis aller Cytostatika verabreicht.

Bei Leukozyten von 2,5 bis $2,99/\mu\text{l}$ und/oder Thrombozyten von $75-99000/\text{mm}^3$ wurde die Dosis aller Cytostatika auf 75% reduziert.

Bei Leukozyten weniger als $2,5/\mu\text{l}$ oder Thrombozyten weniger als $75000/\text{mm}^3$ wurde die Chemotherapie ausgesetzt. Blutbildkontrolle mindestens einmal wöchentlich bis zur Blutbildnormalisierung, dann Dosisreduktion beider Cytostatika auf 75% und Beibehaltung der Dosisreduktion in den nachfolgenden Zyklen.

Bei Ausbildung einer schweren Diarrhoe mit Notwendigkeit einer intravenösen Rehydrierung wird die Irinotecandosis auf 85% der vorangegangenen Gabe reduziert und in dieser Dosisreduktion in den folgenden Zyklen fortgesetzt.

Bei Patienten mit febriler Leukopenie CTC 4° (Leukozyten $<1,0/\mu\text{l}$) wurde die klinische Restitution des Patienten und Blutbildnormalisierung abgewartet und anschließend die Chemotherapie auf 75% der Dosis des vorangegangenen Zyklus reduziert. Diese Dosisreduktion wurde ebenfalls in den nachfolgenden Zyklen beibehalten.

Bei ausgeprägter Leukopenie (Leukozyten $< 1,0/\mu\text{l}$) oder Thrombozytopenie (Thrombozyten $<50000/\text{mm}^3$) an Tag 8 oder Tag 15 des vorangegangenen Zyklus erfolgte ebenfalls eine Dosisreduktion auf 75% mit Beibehaltung in den nachfolgenden Zyklen.

2.2.0 Lebensqualität

Die Lebensqualität wurde mittels von den Patienten eigenhändig ausgefüllter Fragebögen ermittelt. Eingesetzt wurde der European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Core Quality of Life Questionnaire (QLQ-C30), ergänzt durch den speziell auf Patienten mit einem Bronchialkarzinom ausgerichteten QLQ-LC13^{64,65}. Die Erhebung der QoL erfolgte bei Randomisation und anschließend während der Chemotherapiephase alle 3 Wochen (bis maximal 12 Wochen). Anschließend erfolgten die Evaluierungen alle 8 Wochen bis zu einer Gesamtbeobachtungsdauer von einem Jahr. Die Follow-up Fragebögen wurden den Patienten in Schweden bei den poliklinischen Visiten ausgehändigt, in Norwegen den Patienten auf dem Postwege zugesandt. Die Patienten erhielten per Post eine Erinnerung, wenn der Fragebogen nach 14 Tagen nicht zurückgeschickt worden war.

2.2.1 Ethikkommission

Die Studie wurde von den nationalen Ethikkommissionen Schwedens und Norwegen genehmigt. Sie wurde darüber hinaus von den respektiven Arzneimittelkommissionen überprüft und freigegeben.

2.3 Statistik / Verfahren und Voraussetzungen

Die Studie wurde als eine multizentrische binationale open-label randomisierte Phase III-Studie bei Patienten mit ED SCLC konzipiert.

Aufgrund der klinischen Relevanz wählten wir die Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit als primären Endpunkt (Overall survival, OS).

Daneben prüften wir das Tumoransprechen auf die Therapie, die Verträglichkeit der Behandlung und ihren Einfluss auf tumorbedingte Symptome und verschiedene Bereiche der Lebensqualität.

Die Größe des Studienkollektivs wurde unter der Annahme festgelegt, dass die Behandlung mit dem IC-Regime die mediane Überlebenszeit von 0,75 auf 1,1

Jahre verlängern würde. Mit einer statistischen Stärke von 80%, einem Signifikanzniveau von 0,05 und einem one-sided Test, betrug die errechnete erforderliche Patientenzahl 200. Da im Verlauf der Studie deutlich wurde, dass es zur Exklusion von etwa 10 Patienten aufgrund nichtkleinzelliger Histologie kommen würde, wurde die Patientenzahl auf 220 erhöht.

Überlebenskurven wurden mittels der Kaplan-Meier Methode berechnet und mittels des log-rank Testes verglichen. Das Cox proportional-hazards Modell wurde für die Schätzung der Hazard Ratios (HR) eingesetzt. Die Analyse der Überlebenszeiten wurde entsprechend der Intention to Treat durchgeführt. Alle Patienten, die wenigstens einen Zyklus Chemotherapie erhielten, wurden zur Bewertung der Toxizität herangezogen. Es wurde jeweils die maximale Ausprägung der hämatologischen Toxizität während der Chemotherapie dokumentiert. Der Chi-square Test wurde zum Proportionsvergleich eingesetzt. Die Lebensqualitäts-Scores (Quality of Life, QoL) wurden in Übereinstimmung mit den EORTC Richtlinien linear auf eine Skala von 0 bis 100 übertragen. Für functioning und globale QoL-Skalen bedeutete ein Wert von 100 das bestmögliche Ergebnis, während auf der Symptomabbildung „100“ den schlechtesten Wert darstellte.

Die QoL-Ergebnisse wurden mit 3 unterschiedlichen Methoden analysiert. 1. ein Gruppenvergleich von Scale scores zu jedem vordefinierten Zeitpunkt, 2. Veränderung der Scores von den Baseline-Werten und 3. Rate der Symptompalliation definiert als Verbesserung, Symptomkontrolle oder Prävention; wobei ein Todesfall als non-Palliation zählte⁶⁶. Eine Verbesserung wurde als Veränderung der angegebenen Symptomausprägung von moderat oder schwer (67-100 Punkte) auf gering oder nicht vorhanden (0-33 Punkte) definiert. Die Symptomkontrolle wurde als stabile Symptom Score Levels zwischen 1 und 33 Punkten definiert. Eine Symptomprävention wurde angenommen, wenn weder bei der Ausgangserhebung noch bei den folgenden Erhebungen Symptome angegeben wurden.

Nicht-parametrische Testverfahren wurden für Gruppenvergleiche herangezogen. Gruppenunterschiede, die mit den verschiedenen Untersuchungsmethoden reproduziert werden konnten, oder mit einem p-Wert von 0,01 oder weniger belegt werden konnten, wurden als wahrscheinlicher Behandlungseffekt angesehen.

3. ERGEBNISSE

3.1 Erhebungszeitraum und Patientenauswahl

Von Dezember 2001 bis Juli 2005 wurden 220 Patienten in die Studienarme randomisiert. In Übereinstimmung mit der Studienplanung wurde die Datenbank im August 2006, ein Jahr nach Randomisierung des letzten Patienten, geschlossen. Von den 220 randomisierten Patienten wurden 11 exkludiert. Die Gründe umfassten: Limited disease Stage (1 Patient), Leberwerterhöhung über die erlaubten Grenzwerte hinaus (1 Patient) und nicht-kleinzellige Histologie (9 Patienten). Entsprechend standen 209 Patienten (IC-Arm 105, EC-Arm 104) für die statistischen Analysen zur Verfügung.

3.2 Patientencharakteristika

3.2.1 Allgemeine Charakteristika

Die Patientenmerkmale waren in beiden Studienarmen ausgeglichen. Rund 65% der Patienten waren männlichen Geschlechts. Das mittlere Alter betrug 67 Jahre mit einer Spanne von 46 bis 82 Jahren. Insgesamt waren 35% der Patienten zum Zeitpunkt der Randomisierung älter als 70 Jahre. Im Kontrollarm war die Anzahl der älteren Patienten höher, der Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant ($p=.074$; Chi2-test). Etwas mehr als 50% der Patienten befanden sich in Performance Status 0 oder 1, 30% präsentierten sich in PS 2. Immerhin 17% aller Patienten boten zu Behandlungsbeginn einem Performance Status von 3 oder 4.

Tabelle 2

Merkmal	IC (n=105)	EC (n=104)
Geschlecht:		
männlich	66 (63%)	72 (69%)
weiblich	39 (37%)	32 (31%)
Alter in Jahren		
Median	67	68
Range	46-81	42-82
>70 Jahre	31 (30%)	43 (41%)
Performance Status		
0 bis 1	11/45 (53%)	9/45 (52%)
2	31 (30%)	31 (30%)
3 bis 4	13/5 (17%)	16/3 (18%)

Tabelle 2: Allgemeine Patientencharakteristika IC-Arm versus EC-Arm

3.2.2 Metastasierungsorte und –verteilung

Tabelle 3

Lokalisation von Metastasen:	Irinotecan+ Carboplatin	Etoposid+ Carboplatin
Gehirn	17 (16%)	12 (12%)
Leber	46 (44%)	48 (46%)
Nebennieren	20 (19%)	16 (15%)
Knochen	19 (18%)	20 (19%)

Tabelle 3: Häufigkeit und Verteilung von Metastasen im IC- und EC-Arm in absoluten Patientenzahlen und Prozentangaben.

Bei den 210 analysierten Patienten lag eine typische Verteilung der Metastasen vor. Nahezu die Hälfte aller Patienten in beiden Studienarmen bot eine hepatische Filiarisierung. Hirnmetastasen und Nebennierenmetastasen waren im Experimentalarm etwas häufiger vertreten. Rund ein Fünftel der Patienten bot Skelettmastasen.

3.2.3 Verabreichte Zyklen pro Patient

Tabelle 4

Abgeschlossene Zyklen	IC (n=105)		EC (n=104)	
	Patientenanzahl	%	Patientenanzahl	%
0	1	1	2	2
1	104	99	102	98
2	92	88	92	88
3	86	82	84	81
4	82	78	80	77
5			2	2
Verabreichte Dosis in % der geplanten Dosis				
Carboplatin	94%		93%	
Etoposide			93%	
Irinotecan	94%			

Tabelle 4: Angaben zur Anzahl der verabreichten Zyklen pro Patient und der Dosisintensität

Im Rahmen der Studie waren in beiden Behandlungsarmen 4 Zyklen Chemotherapie vorgesehen. Eine Fortführung der Chemotherapie darüber hinaus war laut Protokoll nicht erlaubt. Tabelle 4 gibt Aufschluss über die Anzahl der Zyklen pro Patient. Von den 209 chemotherapierten Patienten

beendeten 206 den ersten Zyklus. 162 Patienten (77,5%) erhielten die geplanten 4 Zyklen. Hier gab es keine statistisch relevanten Differenzen zwischen Kontroll- und Experimentalarm.

3.3 Therapieansprechen

Das Therapieansprechen wurde in unserer Studie mit der Anzahl der Vollremissionen erfasst, diese stellte einen sekundären Endpunkt dar. Eine Erfassung hinsichtlich der Anzahl Partieller Remissionen bzw. Stable disease und unter der Chemotherapie progredienter Patienten erfolgte nicht. Im IC-Arm wurden 18 Vollremissionen registriert, im EC-Arm lediglich 7. Diese Differenz war statistisch signifikant mit einem p-Wert von 0.02 im log rank Test.

3.4 Überlebenszeiten

Tabelle 5

Überleben median	Irinotecan plus Carboplatin	Etoposid plus Carboplatin
Monate	8,5	7,1
Tage	255	214

Tabelle 5: Die mittleren Überlebenszeiten in Monaten IC- versus EC-Arm

Die mittlere Überlebenszeit war im Irinotecan-Arm höher als in der Kontrollgruppe. Es wurde eine Differenz von 41 Tagen festgestellt; dieser Unterschied ist statistisch signifikant mit einem p-Wert von 0,02 im log-rank Test. Die Überlebensrate nach einem Jahr betrug 34,8% mit IC gegenüber 28,5% mit EC. Nach 2 Jahre lebten noch 11% versus 3% der Patienten.

In nachfolgender Abbildung 3 sind die Überlebenskurven für beide Therapiegruppen gegenübergestellt.

Abbildung 3

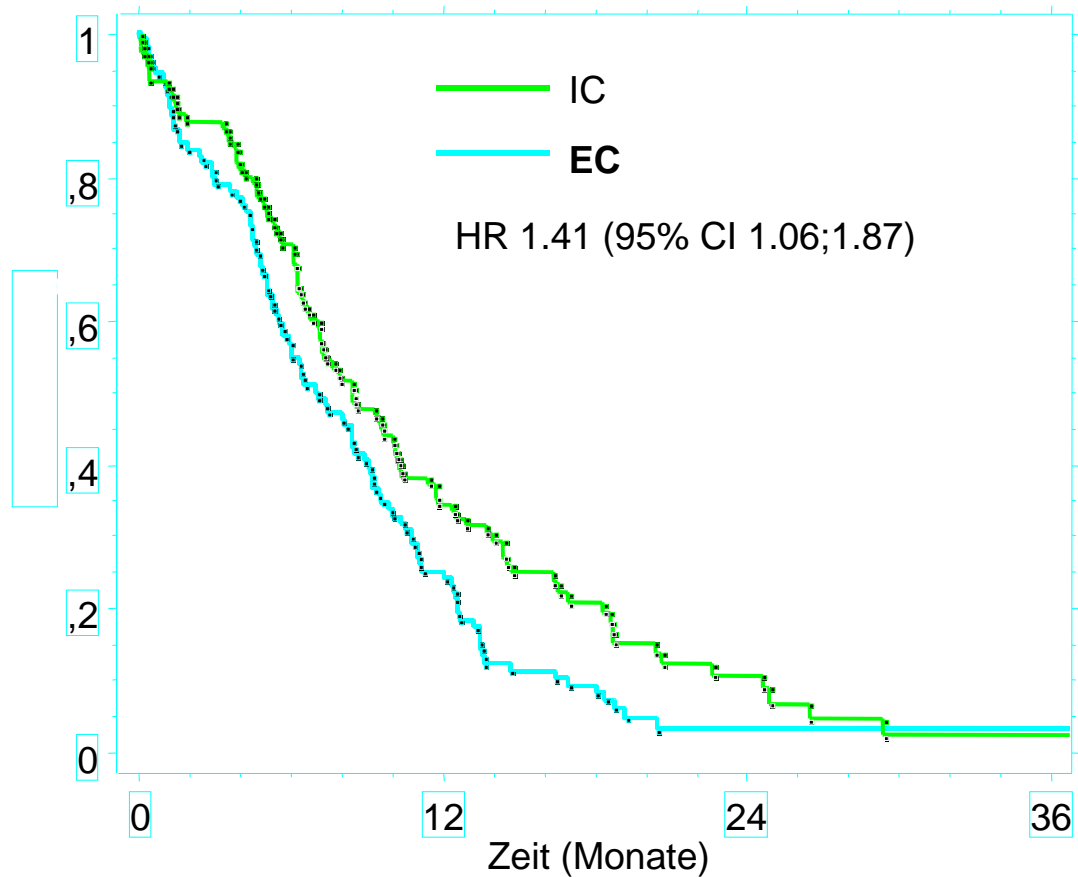


Abbildung 3: Kumulatives Survival in Monaten in den beiden Therapien

3.5 Toxizität/Nebenwirkungen

3.5.1 Nebenwirkungen/Dosisreduktion

Hämatologische Toxizität

Hierunter werden therapiebedingte Funktionseinschränkungen des hämopoetischen Systems subsummiert. Tabelle 14 gibt einen Überblick über das Auftreten hämatologischer Toxizität in beiden Studienarmen. Die Anzahl

der höhergradigen Anämien und Leukozytopenien (entsprechend CTC 3 und 4) war ähnlich. Es zeigte sich ein häufiges Vorkommen einer Thrombozytopenie im Kontrollarm. Erythrozytenkonzentrate wurden 21 IC-Patienten und 29 EC-Patienten verabreicht ($p=0,17$). Sechs Patienten erhielten Erythropoetin (IC: 2 und EC: 4 Patienten).

Eine febrile Leukopenie wurde bei 19 Patienten im IC-Arm und 20 Patienten im EC-Arm diagnostiziert. Infektionen traten etwas häufiger in einer Subpopulation von Patienten auf, die über die antiemetische Prophylaxe hinaus mit systemischen Steroiden behandelt worden waren. 16 von 61 Patienten mit Steroidtherapie präsentierten eine febrile Leukopenie gegenüber 23 von 142 Patienten ohne systemische Steroidgabe, entsprechend einem p -Wert von 0,10. Bei fünf Patienten (2 im IC-Arm und 3 im EC-Arm) kam es zu einer Blutung infolge einer Thrombozytopenie.

Die in der Studie angewandten Dosisanpassungen bei Auftreten einer hämatologischen Toxizität sind bereits in Kapitel 2.1.9 ausführlich dargelegt worden.

Nicht-Hämatologische Toxizität

Erwartungsgemäß kam es zu einem häufigeren Auftreten einer höhergradigen (CTC 3 bis 4) Diarrhoe im Experimentalarm. Im ersten Zyklus Chemotherapie war die Inzidenz der Diarrhoe jeden Schweregrads signifikant höher als in den folgenden Zyklen (26% versus 15,11 und 10% in den nachfolgenden Zyklen). Ein Zusammenhang mit der prophylaktischen Antibiotikagabe im ersten Therapiezyklus wird hier angenommen.

Tabelle 6

Toxizität CTC 3-4°	IC (n=104) Patientenanzahl	EC (n=102) Patientenanzahl	P-Wert
Leukopenie	34 (33%)	35 (34%)	Nicht signifikant
Anämie	5 (5%)	8 (8%)	Nicht signifikant
Thrombopenie	11 (11%)	27 (26%)	0,05
Diarrhoe	11 (11%)	1 (1%)	0,003

Tabelle 6: hämatologische und nicht-hämatologische Toxizität IC versus EC und statistische Relevanz

Als Besonderheit der vorliegenden Studie sei hier nochmals hervorgehoben, dass sich ein nicht unerheblicher Teil der Patienten in schlechtem Performance Status befand beziehungsweise älter als 70 Jahre war. Dementsprechend wurde eine zusätzliche Analyse der hämatologischen Toxizität durchgeführt, deren Ergebnisse in der nachfolgenden Tabelle 15 dokumentiert sind. Nicht unerwartet war ein signifikant häufigeres Auftreten höhergradiger hämatologischer Toxizität bei Patienten in reduziertem Allgemeinzustand und hohem Lebensalter zu verzeichnen.

Tabelle 7

Toxizität CTC 3-4°	PS 0-2 (n=172)	PS 3-4 (n=37)	Alter ≤ 70 (n=135)	Alter >70 (n=74)
Anämie	9 (5%)	4 (11%)	11 (8%)	2 (3%)
Leukopenie	54 (31%)	15 (41%)	46 (34%)	23 (31%)
Thrombozytopenie	31 (18%)	12 (32%)	32 (24%)	11 (15%)

Tabelle 7: Hämatologische Toxizität CTC 3-4° in Abhängigkeit vom Performance Status und Patientenalter

3.5.2 Abbruchkriterien der Studie

Im Studienprotokoll wurden mehrere Abbruchkriterien festgelegt. Die Chemotherapie konnte vor Erreichen der geplanten Zyklusanzahl abgebrochen werden, wenn ein Tumorprogress vorlag. Darüber war ein Therapieabbruch bei Auftreten schwerwiegender, nicht tolerierbarer Toxizitäten möglich. Schließlich konnte auf dezidierten Wunsch des Patienten die Behandlung beendet werden.

3.5.3 Tod durch Nebenwirkungen der Chemotherapie

Tabelle 8

Therapie	IC (n=104)		EC (n=102)	
	n	%	n	%
Tod durch Nebenwirkungen der Chemotherapie	3	2,9	9	8,8

Tabelle 8: Tod durch Nebenwirkungen der Chemotherapie im Vergleich Irinotecan und Carboplatin (IC) mit Etoposid und Carboplatin (EC)

Todesfälle infolge chemotherapieinduzierter Toxizität wurden bei 3 Patienten im Experimentalarm beobachtet gegenüber 9 Patienten im Standardarm. Der P-Wert wurde mit 0,072 bestimmt. Eine weitere Analyse dieser Fälle erfolgte nicht.

3.5.4 Hospitalisierung

Während der Zeit der Chemotherapie wurden insgesamt 49 Patienten aufgrund von Nebenwirkungen der Chemotherapie stationär im Krankenhaus aufgenommen. Im Irinotecan-Arm waren dies 28 Patienten, gegenüber 21 Patienten im Kontrollarm.

3.5.5 Second-line Therapie

Bei circa 50% der Patienten erfolgte eine Zweitlinientherapie. Die Reihe von Patienten wurde eine second-line Therapie durchgeführt. Tabelle 16 gibt einen Überblick über Häufigkeit und Zusammensetzung dieser Therapien. Der zeitliche Abstand zur Erstlinientherapie wurde nicht dokumentiert.

Tabelle 9

	Therapiearm			
	IC (n=105)		EC (n=104)	
Second-line Therapie	n	%	n	%
Nein	56	54	56	54
Ja	49	46	48	46
Reinduktion	13	12	17	16

Tabelle 9: Angaben zur second-line Therapie

3.5.6 Einsatz der Strahlentherapie

Die Radiotherapie kam unter zwei klinischen Indikationen zur Anwendung. Einerseits erhielt ein Teil der Patienten mit einer Kompletten Remission eine prophylaktische Bestrahlung des Neurokraniums. Zum anderen wurde bei einer größeren Anzahl der Patienten eine palliative Radiatio insbesondere bei Vorliegen von Knochenmetastasen oder einer symptomatischen cerebralen Metastasierung durchgeführt. Tabelle 17 gibt einen Überblick über die Anzahl der unter den beiden Indikationen bestrahlten Patienten.

Tabelle 10:

	Therapiearm			
	IC (n=105)		EC (n=104)	
	n	%	n	%
PCI	9	9	4	4
Palliative Radiatio	28	27	22	21

Tabelle 10: Anzahl der Patienten mit prophylaktischer Bestrahlung des Neurokraniums (PCI) und mit palliativer Radiatio.

3.5.7 Erfassung der Lebensqualität

Compliance

Während des gesamten Zeitraums der klinischen Studie wurde ein Gesamtzahl von 1412 ausgefüllten Fragebögen berechnet, unter Ausschluss der Patienten, die zum Zeitpunkt der geplanten Datenerfassung verstorben waren. Der tatsächliche Rücklauf betrug 1207 Fragebögen, entsprechend einer Gesamtcompliance von 85%.

Die Compliance war mit 90% etwas höher während der initialen 12 Wochen umfassenden Chemotherapiephase als in der sich anschließenden 40 Wochen umfassenden Beobachtungsphase (76%). Bezüglich der beiden Therapiearme zeigte sich keine statistisch signifikante Differenz im Bezug auf die Gesamtcompliance mit der Erhebung der Lebensqualitätsdaten. (IC: 91% versus EC: 89%, $p=0,20$)

Resultate

Die Mittelwerte für die globale Lebensqualität (Quality of life, QoL), Functioning und Symptomausprägung, wie bei der Auswertung des QLQ-C30 Fragebogens erhoben worden, werden in Tabelle 11 dargestellt.

Für keinen der untersuchten Parameter wurde in der Analyse der vor der Behandlung beziehungsweise während der Behandlungsphase erhobene Daten

ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapiearmen festgestellt.

Schlafstörungen traten etwas weniger häufig im IC-Arm auf (bei den Erfassungen in Woche 20 und 36, p jeweils $< 0,05$). Darüber hinaus waren keine signifikanten Differenzen feststellbar.

Tabelle 11

	IC					EC				
	0w	6w	12w	20w	36w	0w	6w	12w	20w	36w
	n=102	n=86	n=79	n=68	n=38	n=100	n=79	n=74	n=53	n=26
QL	41.8	61.2	60.5	59.0	55.2	41.2	60.0	56.5	59.7	55.4
PF	55.6	64.0	65.3	68.1	58.7	53.7	65.4	66.3	65.1	61.8
RF	36.3	52.9	52.5	59.1	45.6	41.0	56.1	55.4	58.5	50.0
EF	61.8	78.6	77.3	79.5	73.9	65.7	77.1	78.2	75.0	73.9
CF	72.9	79.3	79.7	78.1	78.1	77.7	79.3	81.3	77.4	77.6
SF	53.8	65.3	62.9	69.7	63.1	63.2	69.2	70.5	67.3	62.2
D	56.5	32.6	32.1	32.8	38.6	62.6	38.0	38.3	42.3	41.0
P	38.6	19.6	16.5	19.4	23.2	40.5	20.0	18.0	27.4	28.1
F	56.5	42.9	42.0	39.1	43.6	58.1	43.5	42.8	42.3	47.4
Ap	36.9	21.6	21.5	17.6	30.7	41.0	20.7	22.5	11.5	32.1
Sl	38.2	19.4	16.7	19.9	21.9	41.7	23.2	21.2	32.7*	35.9*
NV	14.1	13.4	11.8	9.3	11.4	13.0	12.2	12.6	6.6	16.0
Con	28.1	20.8	17.7	15.9	23.4	23.3	23.5	25.7	13.8	20.5
Dia	12.9	15.9	16.2	13.6	13.2	11.1	15.4	12.3	12.6	25.6
Cough	46.4	24.1	24.5	29.3	28.1	47.7	27.0	26.0	29.6	30.8

*Tabelle 11: Mean QLQ-C30 scale scores nach Behandlungsarm bei Baseline (0 w), während der Behandlung (6 und 12 w) und beim follow-up (20 und 36 w). Scale scores von 0 bis 100. Für die allgemeine QoL und functioning scores entspricht der Wert 100 best functioning. Bei den symptom scores bedeutet 100 die maximale Symptomausprägung $p < 0.05$ (IC vs. EC); Mann-Whitney U-Test
Abkürzungen: QL=global QoL, PF=physical functioning, RF=role functioning, EF=emotional functioning, CF=cognitive functioning, SF=social functioning, D=dyspnea, P=pain, F=fatigue, Ap=appetite loss, Sl=sleep problems, NV=nausea/vomiting, Con=constipation, Dia=diarrhoea*

In Abbildung 4 sind die mittleren Score-Veränderungen für die Core functioning und Erfassung von Symptomen dargestellt. Mit beiden Chemotherapieregimes wurde eine signifikante Verbesserung in Bezug auf beide Parameter erzielt. Hierbei wurden erhebliche Verbesserungen (entsprechend mehr als 10 Score Points Unterschied) bei der Gesamt-Lebensqualität, emotional functioning, Dyspnoe und Schmerz beobachtet.

Es wurde jedoch, abgesehen von einer tendenziell verbesserten emotional functioning im IC-Arm bei der Datenerfassung 3 Wochen nach Therapiebeginn ($p < 0,05$) kein signifikanter Unterschied bei den Therapiearmen während des gesamten Studienzeitraums erfasst.

Bei 60-70% aller Patienten konnte zeitweilig eine Symptomlinderung bezüglich Dyspnoe, Schmerzen und Schlafstörungen erzielt werden, während eine Reduktion der Fatigue weniger häufig erreicht wurde (Abbildung 4).

Im Irinotecan-Arm konnte ein Trend zu einer verbesserten und verlängerten Palliation mehrerer Symptome nachgewiesen werden. Signifikante Unterschiede bestanden hier für Dyspnoe und Schlafstörungen, diese wurde bei Messungen zu verschiedenen Zeitpunkten dokumentiert

Abbildung 4

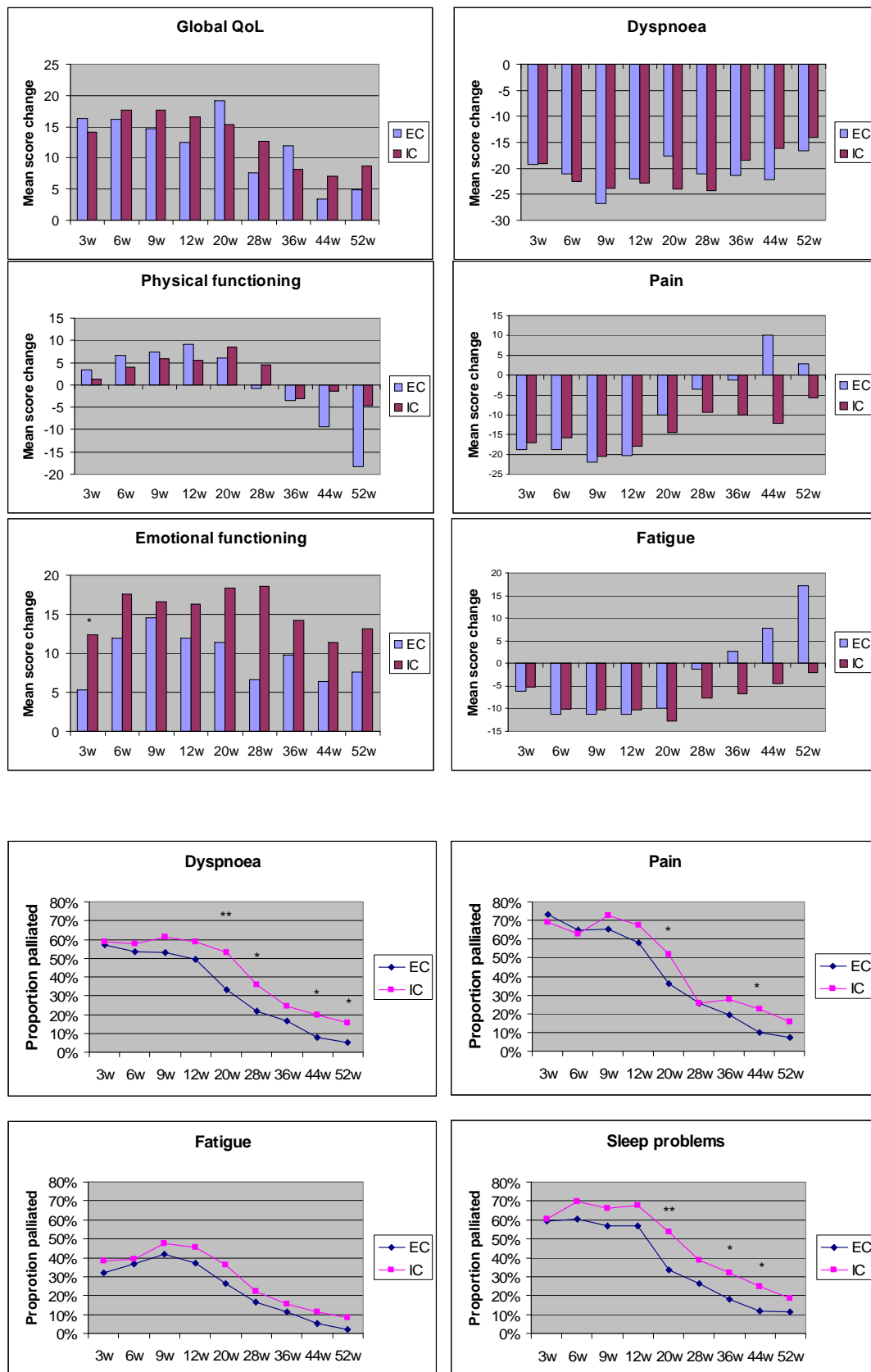


Abbildung 4: Darstellung der verschiedenen Parameter der Lebensqualität.

4. DISKUSSION

Das kleinzellige Bronchialkarzinom (small cell lung cancer, SCLC) gehört zu den aggressivsten Tumorerkrankungen beim Menschen. Patienten mit SCLC haben somit eine sehr schlechte Prognose mit 5-Jahres Überlebensraten von 3-5%. Die Kombinationschemotherapie ist beim metastasierten SCLC die Therapie der Wahl; es werden Ansprechraten von 65 bis 85% in verschiedenen Studien dokumentiert. Bei etwa 50% der Patienten im Limited Disease wird eine komplette Remission erzielt; beim metastasierten SCLC liegt diese Rate jedoch mit 10% deutlich niedriger. Trotz der hohen Ansprechraten erleiden die meisten Patienten ein Rezidiv. Die mediane Überlebenszeit beträgt weniger als ein Jahr für diese Patienten.

Es wurden mehrere Ansätze der Therapieoptimierung untersucht, um die Prognose des metastasierten SCLC zu verbessern. Diese reichten von der Intensivierung der Chemotherapie durch Verkürzung des Zyklusintervalls oder Erhöhung der Zytostatikadosis über frühzeitige Exposition verschiedener Zytostatika durch alternierende Schemata bis hin zur Integration neuer Medikamente.

Ende der 90er Jahre wurden eine Reihe von Phase 2 Studien durchgeführt, um die Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Kombination von Carboplatin, Etoposid und Paclitaxel im Vergleich zum damals häufig eingesetzten CEV-Schema zu evaluieren. 2003 veröffentlichten Reck et al. die Ergebnisse der TEC-Studie, bei der an einem Kollektiv von Patienten mit SCLC im Limited Disease und im Extensive Disease in Deutschland oben genannte Kombinationschemotherapie untersucht wurde. Zusammenfassend konnten ähnliche mediane Überlebensraten bei einem günstigeren Nebenwirkungsprofil im TEC-Arm erzielt werden wie unter Einsatz des Standards CEV. Trotz dieser viel versprechenden Resultate wurde dieser Ansatz nicht intensiv weiter verfolgt.

Neben Paclitaxel zeigten auch die Topoisomerase I-Inhibitoren Irinotecan und Topotecan Studien eine signifikante Monoaktivität, wie in mehreren Phase I- und Phase II-Studien dokumentiert werden konnte.

In mehreren Phase I- und Phase II-Studien wurde zeitgleich die Wirksamkeit des neuen Topoisomerase I-Inhibitors Irinotecan dokumentiert. Diese sind ausführlich an anderer Stelle der vorliegenden Arbeit dargestellt.

Eine breite klinische Prüfung des therapeutischen Nutzens des Irinotecans erfolgte in einer japanischen randomisierten Phase III-Studie. In der von Noda et al. 2000 präsentierten japanischen Studie wurde die Effektivität einer Kombinationstherapie mit Irinotecan und Cisplatin im Vergleich zu einer Standardtherapie mit Cisplatin und Etoposid bei Patienten mit einem nicht vorbehandelten metastasierten kleinzelligen Bronchialkarzinom untersucht. Irinotecan wurde in dieser Studie an Tag 1, 8 und 15 in einer Dosis von 60 mg/m² Körperoberfläche verabreicht, Cisplatin wurde in beiden Studienarmen mit 60 mg/m² dosiert; während Etoposid mit 100 mg/m² gegeben wurde. Die Zykluslänge betrug in beiden Armen 4 Wochen. Die Studie wurde nach Inklusion etwa der Hälfte der geplanten Patientenzahl abgebrochen, nachdem eine Zwischenanalyse eine signifikante Verlängerung des medianen Überlebens von 12,8 Monaten im Irinotecanarm gegenüber 9,4 Monaten im Kontrollarm ergeben hatte.

Eine Arbeitsgruppe um Hanna initiierte daraufhin eine angelsächsische Studie mit Patienten aus den USA, Kanada und Australien und einem modifizierten wöchentlichen Irinotecan/Cisplatin Regime. Die positiven Ergebnisse der japanischen Studie konnten hier jedoch nicht reproduziert werden. Die Ansprechrate war nicht signifikant unterschiedlich (59 vs 55%, IC vs EC); das mediane Überleben betrug 9,3 versus 10,2 Monate. Die Patienten des Irinotecan-Arms boten eine etwas geringer ausgeprägte hämatologische Toxizität, jedoch erwartungsgemäß häufiger Diarrhöe als die Patienten des Kontrollarms⁵⁸.

Eine mögliche Erklärung für die divergenten Ergebnisse sind genetisch bedingte Differenzen zwischen asiatischen und kaukasischen Patienten in der Metabolisierung des Irinotecans.

Lara et al. präsentierten 2007 eine entsprechende Analyse genetischer Polymorphismen⁶⁷. Unterschiedliche Verteilungen der Polymorphismen in der japanischen und nordamerikanischen Studienpopulation sind zumindest

teilweise für die unterschiedliche Toxizität und möglicherweise auch die unterschiedlichen Studienresultate mit verantwortlich zu sein.

Nach Veröffentlichung der Ergebnisse der Arbeitsgruppe um Noda konzipierten wir unsere Studie, um die Effektivität einer Kombinationschemotherapie mit Irinotecan und Carboplatin in einer kaukasischen Population gegen den in den skandinavischen Ländern gebräuchlichen Standard Etoposid und Carboplatin zu prüfen.

Wir konnten eine signifikant verlängerte mediane Überlebenszeit sowie eine erhöhte Anzahl kompletter Remissionen zugunsten des Irinotecanarms in der nordeuropäischen Population dokumentieren. Abgesehen von einem erwartungsgemäß häufigeren Auftreten von Diarrhoen im Experimentalarm, welches teilweise auf den additiven Effekt der im ersten Zyklus gegebenen prophylaktischen Antibiotikatherapie zurückzuführen ist, war die Verträglichkeit vergleichbar bei tendenziell geringerer hämatologischer Toxizität im Irinotecanarm.

Im Vergleich mit den Studiengruppen um Noda und Hanna, die aufgrund restriktiver Auswahlkriterien sehr selektionierte Patientenkollektive untersuchten, wählten wir sehr weit gefasste Einschlusskriterien, indem keine Begrenzung auf Patienten in guten Allgemeinzustand erfolgte und Patienten ohne Anwendung einer oberen Altersgrenze eingeschlossen werden konnten. Somit resultierte ein hochgradig unselektiertes Patientenkollektiv, welches die klinische Realität besser widerspiegelte als die in den obigen Studien untersuchten Populationen.

Obwohl ein reduzierter Performance Status einen starken negativen prognostischen Faktor für das Überleben darstellt, können solche Patienten ein gutes Ansprechen auf die Chemotherapie erfahren und teilweise sogar ins Berufsleben zurückkehren⁶⁸. Diese Patienten werden üblicherweise in schwedische und dänische Studien eingeschlossen⁴⁶.

Die in unserer Untersuchung im Vergleich zu den Studien mit einem höhergradig selektierten Patientenkollektiv niedrigeren medianen Überlebensraten (8,5 Monate im Irinotecan-Arm versus 7,1 Monate im Standardarm) werden mit der hohen Rate an Patienten im Performance Status 2 oder höher (50% der Patienten) und des hohen Lebensalters vieler Patienten (35% älter als 70 Jahre) erklärt. Eine zusätzliche Rolle spielt wahrscheinlich

auch der Umstand, dass auch bei Patienten mit sehr gutem Therapieansprechen eine Erhöhung der Zykluszahl auf 6 Zyklen per Protokoll nicht erlaubt war und auch in der praktischen Durchführung der Studie nicht erfolgte. Darüber hinaus war eine Zweitlinientherapie unter Einsatz des primären Therapieregimes (Reinduktionstherapie) oder einer anderen üblichen Zweitlinienkombination erlaubt, erfolgte jedoch lediglich bei 50 % der Patienten. Hier spielt sicherlich eine andere Grundeinstellung der skandinavischen Ärzte eine Rolle, die in der Behandlung des metastasierten SCLC oftmals den palliativen Aspekt der Therapie mehr betonen, als dies in den angelsächsischen Ländern und in Japan üblich sein mag.

In den skandinavischen Staaten wird Carboplatin in der Therapie des SCLC häufig dem Cisplatin vorgezogen. Dies beruht auf der geringer ausgeprägten nicht-hämatologischen Toxizität des Carboplatins und der leichteren Anwendbarkeit in der onkologischen Ambulanz, die die wichtigste Behandlungseinrichtung in Skandinavien darstellt. Einige Studien verglichen direkt die Anwendung von Carboplatin und Cisplatin bei Patienten mit SCLC, ohne dass ein Unterschied im medianen Überleben dokumentiert wurde⁴⁶.

Die in der vorliegenden Studie verwendete Formel zur Berechnung der Carboplatindosis (Chatelutformel AUC4) entspricht nahezu der in Mitteleuropa eingesetzten Formel nach Calvert mit einer AUC von 5. Die Sicherheit und Wirksamkeit einer Kombination von Irinotecan und Carboplatin wurde in mehreren Phase II-Studien belegt.

Als Beispiel sei hier die von Schmittel et al. publizierte Phase II Studie genannt⁵⁹, die Irinotecan und Carboplatin gegen Etoposid und Carboplatin prüfte. Es wurde eine Verlängerung der medianen Überlebenszeit von 12 vs 10 Monaten dokumentiert; hierbei war die hämatologische Toxizität im Irinotecan-Arm statistisch signifikant geringer. Diese ermutigenden Ergebnisse führten zur Konzeption einer Phase III Studie, die sich zurzeit in der Rekrutierungsphase befindet.

In der Behandlung des limited disease SCLC wird Etoposid üblicherweise intravenös verabreicht; hier ist der Therapieansatz prinzipiell kurativ. In der beim Extensive disease vorliegenden palliativen Situation ist der Einsatz des oralen Etoposids jedoch aus Gründen des Patientenkomforts und der Vermeidung unnötiger Krankenhausaufenthalte gerechtfertigt. Skandinavische Patienten verbringen üblicherweise lediglich zwei Stunden in der

onkologischen Ambulanz zur Verabreichung der antiemetischen Medikation und des Carboplatins, während mitteleuropäische Patienten häufig für 3-4 Tage stationär aufgenommen werden müssen.

Insbesondere bei einer Kostenanalyse für die Anwendung einer platinumbasierten Kombination mit Irinotecan im stationären Rahmen muß berücksichtigt werden, dass lediglich ein stationärer Behandlungstag erforderlich ist, im Gegensatz zu drei Tagen bei Anwendung des üblichen Schemas mit intravenös verabreichtem Etoposid. Weitere Kosten durch eine Ambulanzbehandlung an Tag 8 und 15, wie in Japan und den Vereinigten Staaten praktiziert, entfallen ebenfalls.

Ein direkter Vergleich der intravenösen mit der oralen Applikation des Etoposids in Kombination mit einem Platin beim SCLC im Rahmen einer randomisierten Studie wurde bisher nicht vorgenommen. In eine dänischen Phase II-Studie wurden 106 unselektierte Patienten mit einem SCLC und Performance Status von 0 bis 4 mit Carboplatin und oral verabreichten Etoposid therapiert. In dieser Untersuchung befanden sich 62 Patienten im metastasierten Krankheitsstadium und boten ein medianes Überleben von 8,5 Monaten. Dies entspricht der Zeitspanne, die üblicherweise mit einer Kombination eines Platinpräparates mit intravenösem Etoposid erreicht wird⁶⁹. Studien zur Pharmokokinetik haben eine Bioverfügbarkeit des oralen Etoposids von circa 60% dokumentiert, während die interindividuelle Variabilität bezüglich der systemischen Etoposidexposition im Vergleich zur intravenösen Anwendung erhöht ist^{70,71,72}. Üblicherweise wird daher bei oral verabreichten Etoposid die doppelte Dosis der intravenösen Applikation eingesetzt. So werden ähnlich hohe Spiegel der mittleren AUC wie bei der intravenösen Therapie erzielt.

Die Dosierung und Zykluslänge des Irinotecan mit einer einmaligen Gabe von 175 mg/m² Körperoberfläche alle drei Wochen weicht von den bisher verwendeten Schemata anderer randomisierter Studien beim SCLC ab^{57,58}. Die Rationale unseres Schemas, das so bereits bei der Monotherapie mit Irinotecan etabliert wurde⁷³, war eine identische Struktur der intravenösen Therapie in beiden Behandlungsarmen zu erzielen. Dergestalt sollte eine Verfälschung bei der Erfassung von Komplikationen und bei den vom Patienten ausgefüllten Fragebögen zur Lebensqualität vermieden werden.

Insgesamt wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den

Studienarmen bezüglich der Lebensqualität während der Behandlung detektiert. Es bestand jedoch eine konstante Tendenz bezüglich einer verbesserten und verlängerten Symptompalliation im Irinotecan-Arm, am deutlichsten für die Symptome Dyspnoe und Schlafstörungen.

Das Auftreten höhergradiger hämatologischer Toxizitäten war im Irinotecan-Arm tendenziell seltener. Die Rate der Thrombozytopenien war signifikant niedriger.

In der Studie von Noda et al. waren ebenfalls sämtliche hämatologische Toxizitäten im Irinotecanarm niedriger; die Unterschiede waren hier statistisch signifikant. Hanna et al. dokumentierte ebenfalls eine statistisch signifikant geringere hämatologische Toxizität.

Insgesamt war die Inzidenz chemotherapiebezogener Nebenwirkungen in unserer Studie bei Patienten in reduzierten Performance Status bzw. hohen Lebensalter (über 70 Jahre) erhöht. Erwartungsgemäß traten signifikant häufiger Diarrhoen bei der Behandlung mit Irinotecan auf. Dies befindet sich im Einklang mit den Ergebnissen der Arbeitsgruppen um Noda und Hanna, wobei das Auftreten einer schweren Diarrhöe bei unseren Patienten insgesamt seltener war. Die Diarrhöe war insgesamt gut beherrschbar. Im klinischen Alltag sollten bei breiterer Anwendung einer Kombination von Irinotecan und Carboplatin Patienten mit einer chronisch entzündlichen Darmerkrankungen strikt ausgeschlossen werden.

Therapiebedingte Todesfälle traten bei 2,9% der Patienten im Irinotecan-Arm auf, während unter Therapie mit Etoposid und Carboplatin 8,8% zu verzeichnen waren.

Die Anzahl kompletter Remissionen war mit 18 Patienten im Experimentalarm versus lediglich 7 Patienten im Standardarm deutlich erhöht. Die Überlebensrate nach einem Jahr betrug 34% (IC) versus 24% (EC), insgesamt 29%. Nach 2 Jahren lebten noch 11% der Patienten im IC-Arm gegenüber 3% im EC-Arm.

Noda et al. dokumentierten eine Einjahresüberlebensrate von 58 versus 37% und ein 2-Jahres Survival von 19 versus 5%.

Die entsprechende Analyse von Hanna ergab eine Einjahresüberleben von 34,9 versus 35,2% und 8,0 versus 7,9% nach 2 Jahren.

Im Vergleich zu diesen beiden bisher durchgeführten Studien sehen wir die Ergebnisse unserer Untersuchung als durchaus positiv an; mit dem zusätzlichen Vorteil der breiten klinischen Anwendbarkeit, da unsere Daten, wie erwähnt an einem kaum selektierten Patientenkollektiv erhoben wurden.

Auch bezüglich der Verbesserung der Lebensqualität zeigten sich Trends zugunsten der Behandlung mit Irinotecan und Carboplatin. Signifikante Unterschiede konnten für Dyspnoe und Schlafstörungen nachgewiesen werden.

Unsere Studie ist die erste Untersuchung, die in einer nicht asiatischen Patientenpopulation einen eindeutigen Vorteil einer Kombinationschemotherapie mit Irinotecan und Carboplatin dokumentiert.

Abschließend lässt sich sagen, dass die untersuchte Chemotherapie auch in einer unselektierten Patientenkollektion einen Fortschritt in der Behandlung des metastasierten kleinzelligen Bronchialkarzinoms darstellt.

Sollten die Studienresultate der Gruppe um Gandara in den USA und der Phase III Studie von Schmittel et al. ebenfalls in die Richtung unserer Ergebnisse weisen, wäre international eine Umstellung der Erstlinientherapie des metastasierten SCLC nicht unwahrscheinlich.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Die Therapie des nicht vorbehandelten metastasierten kleinzelligen Bronchialkarzinoms mit Irinotecan und Carboplatin versus Etoposid und Carboplatin wurde im Rahmen einer prospektiven multizentrischen Phase-III-Studie untersucht und anhand der vorhandenen Literatur diskutiert. Gegenstand der Untersuchung war, ob im Bezug auf den primären Endpunkt medianes Überleben und die sekundären Endpunkte Lebensqualität und Rate Kompletter Remissionen ein besseres Resultat als bei Verwendung der Standardkombination erzielt werden konnte.

Im Zeitraum vom Dezember 2001 bis Juli 2005 wurden 220 Patienten in beide Therapiearme randomisiert. (65% Männer und 35% Frauen) im Alter von 46 bis

82 Jahren mit einem Durchschnittsalter von 67 Jahren. 35% der Patienten waren zum Zeitpunkt der Randomisierung älter als 70 Jahre; nahezu die Hälfte aller Patienten befanden sich in Performance Status 2 bis 4.

Im Experimentalarm erhielten die Patienten an Tag 1 Irinotecan in einer Dosis von 175 mg/m² Körperoberfläche und Carboplatin (Chatelut AUC4, entsprechend Calvert AUC5).

Im Kontrollarm wurde nach Gabe der für den Experimentalarm beschriebenen Carboplatindosis Etoposid per os in einer Dosierung von 120 mg/m² Körperoberfläche täglich über 5 Tage verabreicht. Die Zyklusdauer betrug in beiden Armen drei Wochen. Eine Zyklenzahl von 4 war vorgeesehen. Patienten mit einer kompletten Remission sollten nach Protokoll eine prophylaktische Hirnbestrahlung erhalten. Bei Nichtansprechen oder Progress der Erkrankung unter der laufenden Chemotherapie beziehungsweise nach Abschluss der Induktionstherapie war eine Zweitlinientherapie vorgesehen.

209 Patienten konnten in Bezug auf die primären und sekundären Endpunkte, sowie bezüglich der Toxizität ausgewertet werden.

Der primäre Endpunkt wurde erreicht, mit einer Verlängerung der medianen Überlebenszeit um 41 Tage. Die Rate der kompletten Remissionen war signifikant erhöht, die Lebensqualität tendenziell verbessert. Die Einjahres-Überlebensrate betrug 34 versus 28%, nach 2 Jahren lebten noch 11 versus 3% der Patienten.

Die wichtigste nicht-hämatologische Nebenwirkung war eine bei 11% der mit Irinotecan therapierten Patienten auftretende Diarrhoe. Neutropenien und Anämien CTC 3 und 4 traten tendenziell seltener im Experimentalarm auf. Die Rate der höhergradigen Thrombozytopenie war signifikant erniedrigt.

Die Chemotherapie mit Irinotecan und Carboplatin in der hier untersuchten Dosierung ist einer Standardchemotherapie mit Etoposid und Carboplatin bei nicht-vorbehandelten Patienten mit einem metastasierten kleinzelligen Bronchialkarzinom überlegen.

6. LITERATURVERZEICHNIS

- 1 American Cancer Society (1981) Cancer statistics 1981. Ca 31: 13-28.
- 2 American Cancer Society (2006), Inc., Surveillance Research. Cancer Facts & Figures 2006.
- 3 Herold G, Beckers H, Braun RP, Deuss U, Drexler H, Germing U, Harten P, Hönig W, Hübner G, Kindler J, Krebs P, Mellinghoff A, Menke H, Mödder G, Moll S, Sauer W (2006). Herold G (Hrsg) Innere Medizin, Kapitel III Pneumologie, Bronchialkarzinom. Köln. 311-315.
- 4 Mountain CF et al. (1997) International Staging System for Lung Cancer, 1997 Revision. Chest 111: 1710-1717
- 5 www.kreftregisteret.no. New cases of lung cancer in Norway 2004
www.socialstyrelsen.se New cases of lung cancer in Sweden 2004
- 6 Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin D (2001) Globocan 2000. Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. Lyon: IARC Press
- 7 Lorenz J, Nowak D. Checkliste Pneumologie (2003). Pathologie des Bronchialkarzinoms: 301-303
- 8 Kris M, Giaccone G, Davies A (2006). Systemic therapy of bronchioloalveolar carcinoma: results of the first IASLC/ASCO consensus conference on bronchioloalveolar carcinoma. J Thorac Oncol: 32-36
- 9 Samett JM (1993) The epidemiology of lung cancer. Chest 103: 20.
- 10 Wiebel FJ (1997) Health effects of passive smoking. In: Bolliger CT, Fagerström KO (eds) The tobacco epidemic. Prog Respir Res 28: 107-121.
- 11 Iannuzzi MC, Scoggin CH (1986) State of art – small cell lung cancer. Am Rev Respir Dis 134: 593-608.

- 12 Hyde L, Wolf J, Mc Cracken S (1973) Natural course of inoperable lung cancer. *Chest* 64: 309-312.
- 13 Zelen M (1973) Keynote address on biostatistics and data retrieval *Cancer Chemother Rep, suppl.4*: 31-42.
- 14 Hyde L, Yee J, Wilson R, Patno ME (1965) Cell type and the natural history of lung cancer. *JAMA* 193(1): 140-142.
- 15 Lorenz J (1994) Neue zellbiologische Erkenntnisse zur Entstehung des Bronchialkarzinoms. *Der Internist*, 35. Springer-Verlag: 692-699.
- 16 Stahel RA, Ginsberg R, Havemann K et al (1989) Staging and prognostic factors in small cell lung cancer: a consensus report. *Lung Cancer* 5: 119-126
- 17 Havemann K, Wolf M (1991) Prognostische Faktoren beim kleinzelligen Bronchialkarzinom. In: Drings P, Vogt-Moykopf I (Hrsg) *Thoraxtumoren*. Springer-Verlag, Berlin: 30-37.
- 18 Okamoto H, Watanabe K, Nishiwaki Y, Mori K, Kurita Y, Hayashi I, Masutani M, Nakata K, Tsuchiyas S, Isobe H, Saijo N (1999) Phase II study of area under the plasma-concentration-versus-time-curve-based Carboplatin plus standard-dose Intravenous etoposide in elderly patients with small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, Vol 17, No 11: 3540-3545.
- 19 Roswitt B, Patno ME, Rapp R (1968) The survival of patients with inoperable lung cancer: a large-scale randomized study of radiation versus placebo. *Radiol* 90: 688-697.
- 20 World Health Organization (1979) *WHO Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment* (WHO Offset Publication No. 48). Geneva, Switzerland, World Health Organization.

- 21 Siu LL, Shepherd FA, Murray N, Feld R, Pater J, Zee B (1996) Influence of age on the treatment of limited-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 14: 821-828.
- 22 Yuen AR, Zou G, Turrisi AT, Sause W, Komaki R, Wagner H, Aisner SC, Livingston RB, Blum R, Johnson DH (1999) Similar outcome of elderly patients in Intergroup Trial 0096: Cisplatin (P), etoposide (E), and thoracic radiotherapy (TRT) administered once (QD) or twice daily (BID) in limited stage small cell lung cancer (SCLC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 18: 467a, (abstr 1803).
- 23 Iannuzzi MC, Scoggin CH (1986) State of art – small cell lung cancer. *Am Rev Respir Dis* 134: 593-608.
- 24 von Bützlingslöwen F, Emslander HP, Gallenberger S, Hasholzner U, Häußinger KE, Hauck R, Heuck A, Huber R, Lamerz R, Pantel K, Passlick B, Stieber P, Vogelmeier C, Weber W (2000) Diagnostik des Bronchialkarzinoms. In: Schallhorn A (Hrsg.) *Tumorzentrum München: Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Tumoren der Lunge und des Mediastinums. 5. überarbeitete Auflage 2000*, W. Zuckerschwerdt Verlag München.
- 25 Ihde DC, Cohen MH, Bernath AM, Matthews MJ, Bunn PA, Minna JD (1978) Serial fiberoptic bronchoscopy during chemotherapy for small cell carcinoma of the lung: aerly detection of patients at high risk of relapse. *Chest* 74(5): 531-536.
- 26 Drings P (1992) *Praktische Onkologie: Das kleinzellige Bronchialkarzinom: Chemotherapie und Strahlenbehandlung*. *MMW* 134(35): 540-544.
- 27 Bunn PA, Ihde DC,(1981) small cell bronchogenic carcinoma. A review of therapeutic results. In: Livingston (ed) *Lung Cancer I*: 169-208 (Martinus Nijhoff, The Hague).

- 28 Lowenbraun S, Bartolucci A, Smalley RV, Lynn M, Krauss S, Durant JR and The Southeastern Cancer Study Group (1979) The superiority of combination chemotherapy over single agent chemotherapy in small cell lung carcinoma. *Cancer* 44: 406-413.
- 29 Schallhorn A, Sunder-Plassmann L (1999) Bronchialkarzinome. In: Wilmanns W, Huhn D, Wilms K (eds) *Internistische Onkologie* 2. Aufl. Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart: 617-640.
- 30 Livingston RB (1988) Treatment of advanced non-small cell lung cancer: the Southwest Oncology Group experience. *Semin Oncol* 15 (suppl 7): 37-41.
- 31 Morstyn G, Ihde DC, Lichter SA, Bunn PA, Carney DN, Glatstein E, Minna JD (1984) Small cell lung cancer 1973-1983: early progress and recent obstacles. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 10: 515-539.
- 32 Rowinsky EK, Ettinger DS (1996) Drug development and new drugs for lung cancer. In: Pass HI, Mitchell JB, Johnson DH, Turrisi AT (eds) *Lung cancer Principles and practice*. Lippincott-Raven, Philadelphia: 793-810.
- 33 Sørensen M, Lassen U, Hansen HH (1998) Current therapy of small cell lung cancer. *Curr Opin Oncol* 10: 133-138.
- 34 Ihde DC, Mulshine JL, Kramer BS, et al. (1994) Prospective randomized comparison of high-dose and standard-dose etoposide and cisplatin chemotherapy in patients with extensive stage small cell lung cancer: *Journal of Clinical Oncology* 1994; 12: 2022-2034
- 35 Fukuoka M, Furuse K, Saijo N, Nishiwaki Y, Ikegami H, Tamura T, Shimoyama M, Suemasu K (1991) Randomized trial of cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine versus cisplatin and etoposide versus alternation of these regimens in small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 83(12): 855-861.

- 36 Niederle N, Krischke W, Schulz U, Schmidt CG, Seeber S (1982) Untersuchungen zur kurzzeitigen Induktions- und zyklischen Erhaltungstherapie beim inoperablen kleinzelligen Bronchialkarzinom. *Klinische Wochenschr* 60: 829-838.
- 37 Wolf M, Pritsch M, Drings P, Hans K, Schroeder M, Flechtner H, Heim M, Hruska D, Mende S, Becker H, Dannhäuser J, Lohmüller R, Gropp C, Gassel WD, Holle R, Havemann K (1991) Cyclic-alternating versus response-oriented chemotherapy in small cell lung cancer: a german multicenter randomized trial of 321 patients. *J Clin Oncol* 9(4): 614-624.
- 38 Drings P, Bülzebruck H, Hruska D, Manke HG, Schuler G (1986) EPICO für die Behandlung des kleinzelligen Bronchialkarzinoms, 3. Zwischenanalyse. *Onkologie* 9(1): 14-20.
- 39 Bishop JF, Raghavan D, Stuart-Harris R, Morstyn G, Aroney R, Kefford R, Yuen K, Lee J, Gianoutsos P, Olver IN, Zalberg J, Ball D, Bull C, Fox R (1987) Carboplatin (CBDCA, JM 8) and VP 16-213 in previously untreated patients with small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 5(10): 1547-1578.
- 40 Eberhardt W, Seeber S, Niederle N (1993) CEV - ein wirksames Regime zur Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem kleinzelligen Bronchialkarzinom. In: Hellriegel KP, Seeber S (Hrsg) *Onkologie Aktuell* 70, Neue Aspekte für die Chemotherapie von Malignomen – Solide Tumore: 1-7.
- 41 Gatzemeier U, Pawel Jv, Laumen R, Hossfeld DK, Neuhauss R, Reck M, Lenaz L (1992) Carboplatin/etoposide/vincristine therapy in small cell lung cancer. *Oncology* 49(1): 25-33.
- 42 Reck M, von Pawel J, Macha HN, Kaukel E, Deppermann KM, Bonnet R, Ulm K, Hessler S, Gatzemeier U (2003) Randomized Phase III Trial of Paclitaxel, Etoposide and Carboplatin versus Carboplatin, Etoposide and Vincristin in Patients with Small Cell Lung Cancer. *Journal of the National Cancer Institute* 95: 1118-27

- 43 Joos G, Pinson P, Van Renterghem D, et al. (1999) A randomized study comparing vincristin, adriamycin, cyclophosphamide to carboplatin, etoposide in previously untreated small cell lung cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol*; 18, Abstr 1812
- 44 Spiro SG, Souhami RL, Geddes DM, Ash CM, Quinn H, Harper PG, Tobias JS, Partridge M, Erant D (1989) Duration of chemotherapy in small cell lung cancer: a Cancer Research Campaign trial. *Br J Cancer* 4: 578-583.
- Statistisches Bundesamt (1999) Todesursachenstatistik 1968 bis 1997. Zweigstelle Bonn.
- 45 De Vore III RF, Johnson DH (1996) Chemotherapy of small cell lung cancer. In: Pass HI, Mitchell JB, Johnson DH, Turrisi AT (eds) *Lung cancer: Principles and practice*. Lippincott-Raven, Philadelphia: 825-835.
- 46 Lassen U, Kristjansen PE, Osterlind K, et al. (1996) Superiority of cisplatin or carboplatin in combination with teniposide and vincristine in the induction chemotherapy of small cell lung cancer. A randomized trial with 4 years follow up. *Ann Oncol*; 79: 515-519
- 47 Skarlos DV, Samantas E, Kosmidis P, et al. (1994) Randomized comparison of etoposide-cisplatin vs. Etoposide-carboplatin and irradiation in small cell lung cancer. A Hellenic Cooperative Oncology Group study. *Ann Oncol*; 5: 601-607
- 48 Lassen UN, Hirsch FR, Østerlind K, Bergman B, Dombernowsky P. (1998), Outcome of combination chemotherapy in extensive stage small cell lung cancer: any treatment related progress? *Lung Calcer* ; 20: 151-160
- 49 Ihde DC (1992) Chemotherapie of lung cancer. *N Engl J Med* 327: 1434-1441.
- 50 Bunn PA, Nugent JL, Matthews MJ (1978) Central nervous system metastases in small cell bronchogenic carcinoma. *Sem Oncol* 5: 314-322.

- 51 Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G, et al. (2007) Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. *N Engl J med* 357: 664-672
- 52 Schneider CP (2008) Metastasiertes kleinzelliges Bronchialkarzinom- Einfluss der prophylaktischen Schädelbestrahlung auf das Überleben. *Der Pneumologe*, Band 5; 2: 103-105
- 53 Cook RM, Miller YE, and Bunn PA Jr (1993) Small cell lung cancer: etiology, biology, clinical features, staging, and treatment. *Curr Prob Cancer* 17: 69-144.
- 54 Ihde DC, Glatstein EJ, Pass HI (1997) Small-cell lung cancer, in De Vita VT Jr, Hellmann S, Rosenberg SA (eds): *Cancer: Principles and Practice of Oncology* (ed 5)- Philadelphia, PA, Lippincott-Raven: 911-950.
- 55 DeVore RF, Blanke CD, Denham CA, et al. (1998) Phase II study of irinotecan (CPT-11) in patients with previously treated small-cell lung cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol*; 17, Abstr 1736
- 56 Kudoh S, Fujiwara Y, Takada Y, et al. (1998) Phase II study of irinotecan combined with cisplatin in patients with previously untreated small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*; 16: 1068-1074
- 57 Negoro S, Noda K, Nishiwaki Y, et al. (2000) A randomized phase III study of irinotecan and cisplatin versus etoposide and cisplatin in extensive-disease small-cell lung cancer: Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG 9511). *Lung Cancer*; 29, Suppl 1: 30 (Abstr 95)
- 58 Hanna N, Bunn PA Jr, Langer C, et al. (2006) Randomized phase III trial comparing irinotecan/cisplatin with etoposide/cisplatin in patients with previously untreated extensive-stage disease small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 24:2038-2043
- 59 Schmittel A, Fischer von Weikersthal L, Sebastian M, Martus P, et al. (2006) A randomized phase II trial of irinotecan plus carboplatin versus

etoposide plus carboplatin treatment in patients with extended disease small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 17:663-667

- 60 Kinoshita A, Fukuda M, Soda H, et al. (2006) Phase II study of irinotecan combined with carboplatin in previously untreated small-cell lung cancer. *Br J Cancer* 94:1267-1271
- 61 Reck M, Groth G, Buchholz E, Goetz E, Gatzemeier U, Manegold C (2005) Topotecan and etoposide as first-line therapy in extensive disease small cell lung cancer: a phase II trial of a platinum-free regimen. *Lung Cancer* 48; 409-13
- 62 de Jongh CA, Wade JC, Finley RS et al. (1983) Trimethoprim/sulfamethoxazole versus placebo: a double-blind comparison of infection prophylaxis in patients with small cell carcinoma of the lung. *J Clin Oncol*; 1: 302-307
- 63 Tjan-Heijnen VCG, Manegold C, Buchholz E, et al. (1999) Reduction of chemotherapy-induced febrile leukopenia by ciprofloxacin and roxithromycin in small cell lung cancer patients: an EORTC phase III study. *Proc Am Soc Clin Oncol*; 18: Abstr 1808
- 64 Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al. (1993) The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 85: 365-376
- 65 Bergman B, Aaronson NK, Ahmedzai S et al. (1994) The EORTC QLQ-LC13: a modular supplement to the EORTC Core Quality of Life Questionnaire (QLQ-C30) for use in lung cancer clinical trials. EORTC Study Group on Quality of Life. *Eur J Cancer* 30A: 635-642
- 66 Stephens RJ, Hopwood P, Girling DJ (1999) Defining and analysing symptom palliation in cancer clinical trials: a deceptively difficult exercise. *Br J Cancer* 79: 538-544

- 67 Lara P, Redman M, Lenz H, Gordon M, Shibata T, Fukuda H, Tamura T, Saijo N, Natale R, Gandara N (2007) Cisplatin (Cis)/etoposide (VP16) compared to cis/irinotecan (CPT11) in extensive-stage small cell lung cancer (E-SCLC): Pharmacogenomic (PG) and comparative toxicity analysis of JCOG 9511 and SWOG 0124. J Clin Oncol Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, No. 18S (June 20 Supplement), Abstr 7524.
- 68 Bergman B, Sörenson S. (1987) Return to work among patients with small cell lung cancer. Eur J Respir Dis 70: 49-53
- 69 Pfeiffer P, Sørensen P, Rose C. (1995) Is carboplatin and oral etoposide an effective and feasible regimen in patients with small cell lung cancer? Eur J Cancer 31A: 64-69
- 70 Hande K, Messenger M, Wagner J, et al. (1999) Inter- and inpatient variability in etoposide kinetics with oral and intravenous drug administration. Clin Cancer Res 5: 2742-47
- 71 Kroschinsky FP, Friedrichsen K, Mueller J, et al. (2008) Pharmacokinetic comparison of oral and intravenous etoposide in patients treated with the CHOEP-regimen for malignant lymphomas. Cancer Chemother Pharmacol 61: 785-790
- 72 Würthwein G, Krümpelmann S, Tillmann B, et al. (1999) Population pharmacokinetic approach to compare oral and i.v. administration of etoposide. Anticancer Drugs 10: 807-814
- 73 Huinink WT, Moiseyenko V, Glimelius B, et al. (2000) A randomized Phase II multicenter trial of irinotecan (CPT-11) using different schedules in patients with metastatic colorectal cancer (MCRC). Proc Am Soc Clin Oncol; 19, Abstr 951

7. ANHANG

Stadieneinteilung des kleinzelligen Bronchialkarzinoms (nach Havemann et al. (42))

Anhang 1

Very limited disease (VLD)
<ul style="list-style-type: none">- Primärtumor von Lungengewebe oder viszeralem Pleura umgeben- Partielle Atelektase / Pleuraerguß ohne maligne Zellen / LK Befall hilär ipsilateral (z.B. isoliert, relativ peripherer Rundherd ohne mediastinalen Befall).
Limited disease (LD)
<ol style="list-style-type: none">1. Isolierter Primärtumor2. Ipsilaterale hiläre Lymphknoten3. Ipsilaterale supraklavikuläre Lymphknoten4. Ipsilaterale und kontralaterale mediastinale Lymphknoten5. Eventuell begleitende Atelektase6. Recurrens- und/oder Phrenicusparese7. Kleiner Winkelerguß ohne maligne Zellen
Extensive disease I (EDI)
<ol style="list-style-type: none">1. Kontralaterale hiläre Lymphknoten2. Kontralaterale supraklavikuläre Lymphknoten3. Thoraxwandinfiltration4. Pleuritis carcinomatosa5. Maligner Pleuraerguß6. Lymphangiosis carcinomatosa7. Vena cava superior (VCS)-Syndrom8. Einbruch des Tumors in große mediastinale Gefäße
Extensive disease II (EDII)
<ul style="list-style-type: none">- Metastasen in der kontralateralen Lunge- Alle sonstigen hämatogenen Fernmetastasen

Beurteilung des Allgemeinzustandes von Tumorpatienten nach Karnofsky und Zubrod-ECOG-WHO Kriterien (66)

Anhang 2

Allgemeinzustand	Karnofsky-Index	ZUBROD-ECOG/WHO	Allgemeinzustand
Normalzustand, keine Beschwerden, keine manifeste Erkrankung	100%	0	Normale Aktivität
Normale Leistungsfähigkeit, minimale Krankheitssymptome	90%	1	Krankheitssymptome aber normale Leistungsfähigkeit
Normale Leistungsfähigkeit nur mit Anstrengung, geringe Krankheitssymptome	80%		
Eingeschränkte Leistungsfähigkeit, arbeitsunfähig, kann sich selbst versorgen	70%	2	Symptomatisch, 50% des Tages im Bett
Eingeschränkte Leistungsfähigkeit, braucht gelegentlich fremde Hilfe	60%		
Eingeschränkte Leistungsfähigkeit, braucht krankenschwägerische und häufig ärztliche Betreuung, nicht dauernd bettlägerig	50%	3	Liegt mehr als 50% des Tages im Bett ist aber nicht bettlägerig
Patient bettlägerig, braucht spezielle Pflege	40%		
Patient ist schwerkrank, Krankenhauspflege ist notwendig	30%	4	Nicht in der Lage aufzustehen
Patient ist schwerkrank, Krankenhauspflege und supportive Therapie erforderlich	20%		
Patient ist moribund, Krankheit schreitet rasch fort	10%		
Tod	0%	5	Tod

8. DANKSAGUNG

Für die Betreuung der Dissertation und die gute Zusammenarbeit danke ich ganz herzlich Herrn Dr. med. Habil Martin Reck am Krankenaus Großhansdorf, der mir insbesondere mit seiner eigenen langjährigen wissenschaftlichen Erfahrung viele Tips und Hinweise geben konnte.

Ferner danke ich ganz besonders Dr. Sverre Sörenson für die gemeinsame Durchführung der Studie und eine jahrelange konstruktive Zusammenarbeit.

Ganz besonderer Dank gilt meiner Frau Petra und unseren beiden Söhnen Simon und Jakob, die mir in den Abendstunden oft Freiraum für die Erstellung der Dissertation gaben.

Andreas Hermes

Im Oktober 2008

9. LEBENSLAUF

Veröffentlichung von Arbeitsergebnissen:

Hermes A, Bergman B, Bremnes R, Ek L, Fluge S, Sederholm C, Sundstrøm S, Thaning L, Vilsvik J, Aasebø U, Sörenson S. (2008) Irinotecan Plus Carboplatin Versus Oral Etoposide Plus Carboplatin in Extensive Small Cell Lung Cancer – A Randomized Phase III trial. J Clin Oncol Vol 26; 4261-4267

Vortrag der Untersuchungsergebnisse beim 43. Annual Meeting der American Society of Clinical Oncology, Juni 2007 in Chicago und bei der 12. World Conference on Lung Cancer, September 2007 in Seoul

Erklärung:

Ich versichere ausdrücklich, daß ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfaßt, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe, und daß ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.