

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik Innere Medizin II  
(Direktor: Prof. Dr. med. M. Girndt) des Universitätsklinikums Halle (Saale)  
und der Klinik für Innere Medizin II  
(Chefarzt: PD Dr. med. W. Schütte) des Krankenhaus Martha-Maria Halle-Dölau

**Therapieoptimierungsstudie  
zur Behandlung des kleinzelligen Bronchialkarzinoms  
mit Epirubicin, Cyclophosphamid und Vincristin (EpiCO)  
versus  
Carboplatin, Etoposid und Vincristin (CEV)**

Dissertation  
zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt

der Medizinischen Fakultät  
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Ute Neef  
geboren am 17.05.1967 in Halle/ Saale

Gutachter:

1. PD Dr. med. Wolfgang Schütte
2. PD Dr. med. Karin Jordan
3. Prof. Dr. med. Christian Witt, Berlin

01.07.2013

## Referat

Hintergrund: Ziel der Studie war es, Wirksamkeit und Nebenwirkungsprofil zweier kombinierter Chemotherapieprotokolle mit Epirubicin, Cyclophosphamid und Vincristin (EpiCO) sowie Carboplatin, Etoposid und Vincristin (CEV) an insgesamt 216 Patienten mit fortgeschrittenem kleinzelligen Bronchialkarzinom zu prüfen. Es wurden die Ansprechraten, die Überlebenszeit, Dosisintensitäten und Toxizitäten in beiden Behandlungsarmen verglichen. Weiterhin erfolgten Subgruppenanalysen.

Patienten und Methoden: Im Rahmen einer randomisierten, offenen, vergleichenden, multizentrischen Phase III-Studie wurden Patienten mit fortgeschrittenem, unbehandeltem kleinzelligen Bronchialkarzinom chemotherapiert. Die Randomisierung erfolgte in zwei Arme: Arm A: EpiCO: Epirubicin 80 mg/m<sup>2</sup>/d, iv. Tag 1, Cyclophosphamid 1000 mg/m<sup>2</sup>/d, iv. Tag 1, Vincristin 1,4 mg/m<sup>2</sup>/d, iv. Tag 1,8,15, Wiederholung alle 3 Wochen. Arm B: CEV: Carboplatin 300 mg/m<sup>2</sup>/d, iv. Tag 1, Etoposid 140 mg/m<sup>2</sup>/d, iv. Tag 1bis 3, Vincristin 1,4 mg/m<sup>2</sup>/d, iv. Tag 1,8,15, Wiederholung alle 4 Wochen. Die maximale Gabe von 6 Zyklen war festgelegt.

Ergebnisse: 212 Patienten (EpiCO n = 100, CEV n = 112) gingen in die Effektivitätsanalyse hinsichtlich der Ansprechraten und der mediane Überlebenszeit im Sinne einer Intention-to-treat-Analyse ein. Als Responder wurden 72% der mit CEV behandelten Patienten und 65 % der mit EpiCO behandelten Patienten analysiert. Die mediane Überlebenszeit betrug im CEV- Arm 12 Monate und in der EpiCO- Gruppe 9 Monate. Bei der Subgruppenanalyse lag die Ansprechraten geringfügig höher bei Patienten mit *ED I*, wobei die gleiche Tendenz zugunsten der Behandlung mit CEV zu sehen war. Bei der Betrachtung der metastasierten Patienten, war festzustellen, dass die Responstrate im CEV-Arm (71 %) etwas höher war als im EpiCO- Arm (61 %). Das Erkrankungsstadium bei Studieneintritt bzw. Behandlungsbeginn hatte unabhängig von den Behandlungsarmen einen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit. In beiden Therapiearmen waren das Auftreten und der Schweregrad der beobachteten Nebenwirkungen vergleichbar. Schwergradige Neutropenien (WHO Grad 4) traten in der EpiCO- Gruppe (31 % der Patienten) häufiger auf als in der CEV-Gruppe (11%).

Schlussfolgerung: Aufgrund der im Trend günstigeren Remissions- und Überlebensdaten ist eine platinhaltige Kombination mit Carboplat/Etoposid zu empfehlen.

## Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	1
1.2 Pathogenese und Histopathologie	2
1.3 Derzeitiger Stand der Behandlung des SCLC	5
1.3.1 Monochemotherapie	5
1.3.2 Kombinationschemotherapie	6
1.3.3 Erhaltungstherapie des SCLC	9
1.3.4 Dosisintensivierung und Dosisescalation beim fortgeschrittenen SCLC	10
1.3.5 Hirnmetastasen des SCLC	13
1.3.6 Second-line-Therapie des SCLC	14
1.3.7 Zusammenfassung	15
2. Studienziele	15
3. Material und Methoden	16
3.1 Studiendesign	16
3.2 Ein-und Ausschlusskriterien	16
3.2.1 Einschlusskriterien	16
3.2.2 Ausschlusskriterien	17
3.3 Klinische Untersuchungen	17
3.3.1 Untersuchungen vor Studienbeginn	17
3.3.2 Untersuchungen zwischen den einzelnen Zyklen	19
3.4. Beurteilung des Allgemeinzustandes	19
3.5 Auswahl der Patienten	21
3.6 Behandlungsplan	22
3.7 Bewertung des Therapieerfolges	23
3.8 Statistik	25
4. Ergebnisse	25
4.1 Patientenpopulation	25

4.2	Behandlungszyklen und Dosisintensität	27
4.3	Wirksamkeit	29
4.3.1	Ansprechraten	29
4.3.2	Überlebenszeit	32
4.4	Nebenwirkungen	36
5.	Diskussion	40
5.1	Studiendurchführung	40
5.2	Dosisintensität und Behandlungszyklen	41
5.3	Diskussion der Wirksamkeit	42
5.4	Diskussion der Toxizitäten	43
5.4.1	Hämatologische Toxizität	43
5.4.2	Nichthämatologische Toxizität	44
5.5	Diskussion der Ergebnisse und Einordnung in das Therapiekonzept	44
6.	Schlussfolgerung	46
7.	Literaturverzeichnis	48
8.	Thesen	61

## Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACO	Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin
bzw.	beziehungsweise
ca.	zirka
CAV	Cyclophosphamid, Adriamycin (Doxorubicin), Vincristin
CAVE	Cisplatin, Vincristin, Doxorubicin, Etoposid
CE	Carboplatin, Etoposid
CEV	Carboplatin, Etoposid, Vincristin
CODE	Cisplatin, Vincristin, Doxorubicin, Etoposid
CR	Komplette Remission
CT	Computertomographie
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ED	Extensive Disease (fortgeschrittenes Erkrankungsstadium)
Epi	Epirubicin
EpiCO	Epirubicin, Cyclophosphamid und Vincristin
Eto	Etoposid
G-CSF	Granulozyten Kolonie stimulierender Faktor
GEKID	Gesellschaft des epidemiologischen Krebsregister e.V.
ggf.	gegebenenfalls
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat- Transaminase
$\gamma$ -GT	Gamma-Glytanyl-Transferase
HD	Hochdosis
ICE	Ifosfamid, Carboplat, Etoposid
KD	Konventionelle Dosis
LD	Limited Disease (limitiertes Erkrankungsstadium)
LK	Lymphknoten
min.	Minuten
MTX	Methotrexat
NC	No change
ORR	Overall Response Rate
Pat.	Patient/ Patienten
PE	Cisplatin, Etoposid

PD	Progressive Disease (fortschreitendes Erkrankungsstadium)
PR	Partielle Remission
RKI	Robert Koch-Instituts
SCLC	Small Cell Lung Cancer
SD	stable disease (stabiles Erkrankungsstadium)
Tab.	Tabelle
TNM	T = Tumor, N = Nodus (Lymphknoten), M = Metastase
UICC	Union International Cancer Control
usw.	und so weiter
VALG	Veterans Administration Lung Cancer Study Group
vs.	versus
Wdh	Tag der Wiederholung
WHO	World Health Organisation (Weltgesundheitsorganisation)
z.B.	zum Beispiel

## 1. Einleitung

Das Bronchialkarzinom stellt mit seiner großen Häufigkeit und schlechten Prognose auch in den folgenden Jahren eine Herausforderung dar. Mit nahezu 47500 Neuerkrankungen pro Jahr gehört das Bronchialkarzinom nach Angaben des Robert Koch-Institutes in Deutschland zu den häufigsten Tumorentitäten. Momentan ist Lungenkrebs bei Männern und Frauen in Deutschland die dritthäufigste Krebserkrankung[1]. Männer sind zwei- bis dreimal so oft wie Frauen betroffen. Der Lungenkrebs ist bei Männern für 26,3 und bei Frauen für 10,4 Prozent aller Krebstodesfälle verantwortlich [2]. Statistiken zeigen, dass der Lungenkrebs bei Männern mit 29.505 Sterbefällen pro Jahr die häufigste, bei Frauen mit 12.841 Sterbefällen bereits die zweithäufigste krebsbedingte Todesursache darstellt[1,3]. Die angegebenen Zahlen beruhen auf Auswertungen der Gesellschaft des epidemiologischen Krebsregister e.V. (GEKID) und des Robert Koch-Instituts (RKI) des Jahres 2008. Epidemiologen beobachten dabei seit Jahren, dass die Zahl der Neuerkrankungen und Todesfälle bei Männern leicht zurückgeht, während sie bei Frauen ansteigt. Die altersstandardisierte Lungenkrebssterblichkeit ist in Deutschland bei Frauen seit 1990 von 11,5 auf 19,2 Todesfälle pro 100.000 Einwohnerinnen gestiegen. Bei Männern ist sie dagegen von 71,9 auf 52,3 pro 100.000 Personen gefallen und folgt damit dem Trend der Neuerkrankungsraten. So erkrankten 2005 in Deutschland 33496 Männer und 12943 Frauen, während es 2008 bei den Männern 33052 und bei den Frauen 14985 Neuerkrankungen waren[1,3]. Angesichts des Wandels im Rauchverhalten scheint diese Entwicklung plausibel. Während in den vergangenen Jahren immer weniger Männer rauchen, stieg der Anteil der Frauen, die zur Zigarette greifen. Die aktuellen Rauchgewohnheiten von jüngeren Frauen und Männern lassen eine weitere Angleichung der Lungenkrebserkrankungs- und Sterberaten im Geschlechtervergleich erwarten. Hier wird ersichtlich, wie wichtig entsprechende Konzepte zur Primärprävention, Früherkennung sowie Diagnose und Therapie sind. Allerdings ist der derzeitige Stand der Primärprävention als kritisch einzuschätzen, wenn man bedenkt, dass entsprechende Anti-Raucher-Kampagnen eher als halbherzig zu bezeichnen sind. Ebenso verhält es sich mit der Sekundärprävention; praktikable Früherkennungsuntersuchungen existieren bis dato nicht.

Neben dem inhalativen Rauchen, welches zu 85 % für die Entstehung eines Bronchialkarzinoms verantwortlich ist, werden etwa 8 % der Krebstodesfälle durch überwiegend berufsbezogene Karzinogene wie Asbest, Uran, Chromate, Arsen und Nickel hervorgerufen. 5 % werden durch Luftverschmutzung, insbesondere Radon und 2 % durch andere Faktoren verursacht [4-6]. Hierzu zählen Ernährung, speziell fetthaltige Nahrungsbestandteile, genetische Faktoren (z.B. Mutationen am Cytochrom P450 oder am p53-Suppressorgen), sowie Passivrauchen [7].

Die Prognose des Bronchialkarzinoms hat sich in den vergangenen Jahren nicht wesentlich geändert. Sie stieg in den letzten 25 Jahren nur um wenige Prozent an und liegt derzeit bei etwa 13 %. Langzeitüberleben ist ausschließlich nach Operation (etwa 30 % aller operierten Fälle) zu erwarten. Bei kleinzelligen Bronchialkarzinomen liegt der Anteil der Patienten in operablen Tumorstadien zwischen 5 und 10 %. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt dann bei ca. 60 % [8,9].

Das kleinzellige Bronchialkarzinom ist charakterisiert durch schnelles Tumorwachstum und rasche metastatische Streuung. Die systemische Chemotherapie ist somit die bedeutendste Behandlungsform beim SCLC. Da Langzeitüberleben und Heilung selten erreicht werden, konnte dennoch gezeigt werden, dass beim SCLC eine relative Chemosensitivität, eine suffiziente klinische Ansprechrates und eine signifikante Verlängerung des medianen Überlebens in Verbindung mit einer klaren Verbesserung der Lebensqualität durch Behandlung mittels systemischer Chemotherapie erzielt werden kann [10].

## **1.2. Pathogenese und Histopathologie**

Während endogene Ursachen wie genetische Veränderungen, sowie die sekundäre Entstehung eines Bronchialkarzinoms, bspw. nach Tuberkulose oder vorangegangener Bestrahlung, eher eine untergeordnete Rolle spielen, stellen die exogenen Noxen die entscheidende Ätiologie dar. Entsprechend der Molekülgröße und damit Inhalationstiefe der inhalierten Noxen kommt es zu einer chronischen Schädigung des Bronchialepithels bzw. der Alveolen, die zunächst einer chronischen Bronchitis, Zeldysplasie und Metaplasie und schließlich zu einem invasiven Lungenkarzinom



führen können. Dieser Prozess ist nicht fließend, da im Bronchialsystem Epithelanomalien (Präneoplasien), wie Plattenepithelmetaplasien, oder – dysplasien häufig regeneratives Potential haben [11] und der Übergang schwerer Dysplasien in ein Carcinoma in situ fließend ist. Erst bei Überschreiten der Basalmembran spricht man von invasivem Tumorwachstum. Die chronische Bronchitis, insbesondere mit verminderter Clearancefunktion, stellt ein erhöhtes Karzinomrisiko dar, so dass ein direkter Zusammenhang zwischen rezidivierender toxischer Epithelschädigung und Karzinogenese besteht, wenngleich hier ein zeitlicher Zusammenhang nicht darstellbar ist [11].

Weiterhin wird ein Zusammenhang zwischen Mutationen von Tumorsuppressorgenen und erhöhtem Bronchialkarzinomrisiko diskutiert [12]. Am intensivsten untersucht ist das p53- Suppressorgen, welches für die Hemmung des Zellwachstums verantwortlich ist. Bei Patienten mit Bronchialkarzinom findet man vorwiegend eine Funktionsstörung von p53, welche durch eine Deletion bzw. Mutation im zugehörigen Chromosom 17 verursacht wird [13]. Dieser Mutationsnachweis ist beim kleinzelligen Bronchialkarzinom in nahezu allen Fällen nachweisbar. Eine prognostische Wertigkeit hat p53 bisher allerdings nicht.

Typisch für das SCLC ist auch eine Überexpression der Myc- Familie (Myelocytomatosis- Virus) oder von Myb (Avian Myeloblastosis) [13]. Man weiß heute, dass kleinzellige Bronchialkarzinome aus endokrinen Zellen des Respirationstraktes entstehen. Die Fähigkeit der Synthese verschiedener Polypeptidhormone erklärt die hohe Koinzidenz mit paraneoplastischen Syndromen. Weiterhin lassen sich Merkmale epithelialer Differenzierung (bspw. Desmosomen, Zytoskelett) nachweisen.

Nach den Kriterien der WHO gibt es vier häufige histopathologische Typen, die in nichtkleinzellige Bronchialkarzinom (non-small-cell-lung-cancer) und kleinzellige Bronchialkarzinome (small-cell-lung-cancer) zusammengefasst werden:

- Kleinzellige Bronchialkarzinome (20 % aller Bronchialkarzinome)
- Adenokarzinome (35 %)
- Plattenepithelkarzinome (25 %)
- Großzellige Karzinome (12%).

Die meisten Lungenkarzinome sind histologisch heterogen. Dies ist anhand der zytologisch und histologisch gewonnenen Proben selten nachweisbar. So zeigten Roggli et al. 1985 [14] an 100 Operations- bzw. Sektionspräparaten, die von 5 Pathologen beurteilt wurden, dass in lediglich 34 % aller Fälle der histologische Typ homogen vorlag. Etwa zwei Dritteln der kleinzelligen Bronchialkarzinome präsentieren sich als zentrale mediastinale Masse. Das Wachstum ist häufig submukös und lymphangisch. Das Tumorgewebe ist weich, leicht blutend und häufig von Nekrosen durchsetzt. Zwischen 15 und 45 % aller SCLC haben nichtkleinzellige Anteile [15,16], sog. gemischtzellige Bronchialkarzinome.

Die Stadieneinteilung des kleinzelligen Bronchialkarzinoms erfolgt unter Berücksichtigung der TNM-Klassifikation nach der UICC (1997) [17]. Des Weiteren erfolgt die Einteilung des kleinzelligen Bronchialkarzinoms in *Limited Disease (LD)* und *Extensive Disease (ED)* nach *Veterans Administration Lung Cancer Study Group (VALG)* [18,19].

Dabei wird *LD* wie folgt klassifiziert:

- Der Tumor ist auf einen Hemithorax begrenzt, obwohl eine lokale Ausdehnung möglich ist.
- Es bestehen keine extrathorakalen Metastasen mit Ausnahme möglicher ipsilateraler und supraclavikulärer Lymphknoten (LK), sofern sie in das gleiche Strahlenfeld wie der Primärtumor eingeschlossen werden können.

Jede Ausbreitung über die Definition von *LD* hinaus wird als *ED* definiert. Im Stadium *ED* erfolgt eine weitere Unterteilung in *ED I* und *ED II*. *Extensiv Disease I* beschreibt die ausschließlich thorakale Ausdehnung (einschließlich Thoraxwand, supraclavikuläre LK, Pleuraerguß, Mediastinalgefäße). *Extensive Disease II* umfasst Metastasen der kontralateralen Lunge sowie die hämatogene Metastasierung.

In älteren Studien betrug die mediane Überlebenszeit ohne eine spezifische Therapie im Stadium *LD* 11-14 Wochen und im Stadium *ED* 5-7 Woche [20]. Bei nicht vorbehandelten Patienten im Stadium *Limited Disease* werden heute mit verschiedenen Kombinationschemotherapien und lokaler Nachbestrahlung Remissionsraten von 70-95%, darin eingeschlossen 40-70% komplette Remissionen, erzielt [21,22].

Die mediane Überlebenszeit stieg immerhin auf 10 bis 15 Monate, bei Patienten mit Vollremission sogar auf bis zu 20 Monate an [21].

Im Stadium *Extensive Disease* können mit den verschiedenen Therapieprotokollen noch sehr hohe Remissionsraten von 50-90% erzielt werden, die Zahl der klinischen Vollremissionen liegt allerdings nur zwischen 20 und 50% [22].

### **1.3. Derzeitiger Stand der Behandlung des SCLC**

#### **1.3.1 Monochemotherapie**

Eine Reihe von verschiedenen Chemotherapeutika sind beim kleinzelligen Bronchialkarzinom untersucht worden und zeigen eine Monoaktivität mit objektiven Responsraten von mehr als 30%. Dazu zählen Carboplatin, Cisplatin, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Epiribicin, Etoposid, Ifosfamid, Vincristin und Vindesin [10]. Außer diesen gut etablierten Medikamenten zeigen die so genannten neuen Substanzen, wie Docetaxel, Paclitaxel, Gemcitabin, Vinorelbin, Topotecan und Irinotecan, die seit den 90er Jahren verfügbar sind, eine beachtliche Aktivität als Monotherapeutika in der *first-line*-Therapie, sowie auch in der *second-line*-Therapie [23-37]. Die Anti-Tumoraktivität dieser neuen Substanzen macht sie auch für die *first-line*-Therapie als Kombinationspartner interessant [35]. Der Einsatz der Monotherapie rechtfertigt sich trotz eingesetzter wirksamer aktiver Substanzen allerdings nur in wenigen Situationen. Denn bessere Überlebenschancen werden durch die Kombinationstherapien erreicht [35-37]. Ferner wurde gezeigt, dass die Polychemotherapie in der *first-line*-therapie effektiver ist als die sequentielle Gabe von Einzelsubstanzen [38]. Zwei randomisierte Studien haben die Vorteile der Kombinationstherapie gegenüber der oralen Monotherapie mit Etoposid klar bestätigt. Die *Medical Research Council Lung Cancer Working Party* hat in einer randomisierten Studie die Gabe von zweimal täglich 50 mg Etoposid über 10 Tage alle drei Wochen verglichen mit der Standard-Chemotherapie Etoposid und Vincristin oder Cyclophosphamid, Doxorubicin und Vincristin. Eingeschlossen waren 339 Patienten mit schlechtem Performancestatus. Die Patientengruppe, welche die Kombinationstherapie erhielt, zeigte ein signifikant besseres Überleben ( $P < 0,05$ ) mit geringerer Toxizität [39]. Souhami et. al. bestätigten diese Ergebnisse: 155 Patienten

mit Ausgangsstadium 2 oder 3 wurden entweder mit oralem Etoposid am Tag 1-5 oder mit einer Kombinationstherapie mit Cyclophosphamid, Doxorubicin und Vincristin, alternativ mit Etoposid und Cisplatin behandelt. Eine geplante Zwischenanalyse führte zur Beendigung dieser Studie, da die Kombinationstherapie deutlich bessere Resultate der Überlebenszeit, des progressionsfreien Überlebens, der Ansprechrate, Symptomkontrolle und Lebensqualität lieferte [40]. Diese Daten zeigen, dass Patienten mit metastasiertem SCLC, ungeachtet ihres Ausgangsstatus, vorrangig einer Kombinationstherapie zugeführt werden sollten. Die systemische Behandlung mit Etoposid plus eines platinbasierenden Chemotherapeutikums wird für alle Stadien dieser Erkrankung empfohlen und ist eine Standard-Erstlinientherapie für SCLC seit den 1980er Jahren. Drei erst kürzlich vorgestellte randomisierte klinische Studien konnten keine Überlegenheit der neueren Therapien im Vergleich zu Etoposid und Cisplatin zeigen [41].

Die Gabe einer primären Monotherapie mit Carboplatin oder oralem Etoposid, sowie die Applikation einer wenig intensiven Kombinationsbehandlung mit Etoposid und Vincaalkaloid, führt zu einer Reduktion der Remissionsrate und einer signifikanten oder tendenziellen Verkürzung der Überlebenszeiten. Mit der Verschlechterung der Remissionsraten ist auch eine Verschlechterung der Symptomkontrolle und damit wesentlicher Lebensqualitätsparameter verbunden. Auf die Gabe von Monotherapien oder intensitätsreduzierten Kombinationen sollte daher in der Regel verzichtet werden[42].

### **1.3.2. Kombinationstherapie**

Derzeit gibt es keine Chemo-Kombinationstherapie, die sich als Standardregim in der Behandlung des SCLC etabliert hat. Häufig verwendete Kombinationen sind Cyclophosphamid, Doxorubicin (oder Epirubicin) und Vincristin (ACO/EpiCO), Cisplatin oder Carboplatin kombiniert mit Etoposid mit oder ohne Vincristin (PE(V)/CE(V)) sowie Ifosfamid in Kombination mit Carboplat und Etoposid (ICE). Einige Studien, in denen Etoposid in die Kombinationstherapie eingeschlossen war, schienen Vorteile zu haben. Beim Vergleich von Cyclophosphamid, Doxorubicin und Vincristin mit Cyclophosphamid, Etoposid und Vincristin demonstrierten Hong et.al. eine verbesserte

mediane Überlebenszeit von 31 auf 39 Wochen [43]. Jackson et. al. erreichte eine verbesserte Ansprechrate und eine verbesserte 2-Jahres-Überlebensrate durch Zugabe von Etoposid zu Cyclophosphamid, Doxorubicin und Vincristin (ECAV versus CAV) [44]. Eine Metaanalyse verschiedener randomisierter Studien mit Etoposid oder Cisplatin zeigte, dass ein signifikanter Überlebensvorteil beim Einsatz einer etoposid- oder cisplatinhaltigen Kombinationschemotherapie erreicht werden kann [45]. Für Patienten mit metastasierter Erkrankung konnten diese Ergebnisse in einzelnen randomisierten Studien noch nicht klar bestätigt werden. In Untersuchungen von Fukuoka et al. 1991 und Roth et al. 1992 wurden Cyclophosphamid, Doxorubicin und Vincristin (CAV) mit Etoposid und Cisplatin (PE) und der alternativen Gabe dieser zwei Regimes verglichen. In allen drei Behandlungsarmen ergaben sich bei Patienten mit Extensiv Disease keine Unterschiede hinsichtlich der Ansprechrate und des Überlebens [46,47]. Wenn Anthracycline in eine Polychemotherapie eingebunden waren, schien Epirubicin vorteilhafter als Doxorubicin zu sein. Obwohl beide Substanzen ähnlich effektiv waren, zeigte Epirubicin eine geringere Toxizität hinsichtlich Neutropenie und Kardiotoxizität [48,49]. Carboplatin scheint eine ähnliche Aktivität, aber eine geringere Toxizität als Cisplatin zu haben. In einer randomisierten Studie mit 143 SCLC-Patienten wurden die Kombination Carboplatin und Etoposid (CE) mit der Kombination Cisplatin und Etoposid (PE) verglichen. Eine Remissionsrate von 69% mit CE und 60% mit PE wurden von 62 Patienten mit Extensiv Disease erreicht. Die mediane Überlebensdauer für die gesamte Gruppe betrug 11,8 Monate bei Behandlung mit Carboplat und 12,5 Monate mit Cisplatin. Obgleich die Wirksamkeit ähnlich war, berichten Scarlos et al. 1994, dass die Toxizität mit Carboplat signifikant geringer war. Folglich kann der Einsatz von Carboplatin beim SCLC empfohlen werden [50]. Wird Cisplatin zu Kombinationen von Cyclophosphamid, Doxorubicin und Etoposid (CAVE) hinzugefügt, ergibt dies keinen Vorteil hinsichtlich des medianen Überlebens, wohl aber eine gesteigerte Toxizität [51]. Zusammenfassend kann geschlussfolgert werden, dass der Vergleich von Cisplatin, Vincristin, Doxorubicin und Etoposid (CAVE) mit Cyclophosphamid, Doxorubicin und Vincristin (CAV), oder alternativ Etoposid und Cisplatin (PE), höhere Remissionsraten, aber auch eine höhere Toxizität für CAVE zeigt und tatsächlich keinen Vorteil in Bezug auf die Dauer des medianen Überlebens bringt. Somit kann dieses Regime mit vier Medikamenten nicht als angemessene Behandlung für die *Extensiv Disease* beim SCLC empfohlen werden [52]. Sundstrom et al. verglichen 2002 in einer randomisierten Phase III Studie Cisplatin und Etoposid (EP) versus Cyclophosphamid, Epirubicin, und Vincristin (CEV)

beim kleinzelligen Bronchialkarzinom hinsichtlich der Überlebensraten und der Toxizität in den Gruppen *LD* und *ED*. Die Behandlungsgruppen waren hinsichtlich Alter, Geschlecht, und prognostischen Faktoren wie Gewichtsverlust, und Performance-Status ausgeglichen. Die 2 - und 5-Jahres-Überlebensraten bei Patienten mit *Limited Disease* im EP-Arm (25% bzw. 10%,  $P = 0,0001$ ) waren signifikant höher im Vergleich zu denen im CEV- Arm (8% bzw. 3%). Bei Patienten mit *LD* betrug die mediane Überlebenszeit 14,5 Monate im EP- Arm, dem gegenüber 9,7 Monate im CEV-Arm ( $P = 0,001$ ). Für Patienten mit *Extensive Disease* gab es keinen signifikanten Überlebensvorteil zwischen beiden Gruppen. Das Ergebnis dieser Studie zeigt, dass EP besser als CEV bei *LD-SCLC*-Patienten abschneidet. Hingegen scheinen bei *ED-SCLC*-Patienten beide Therapieformen gleichwertig zu sein, bezogen auf Überlebenszeit und Lebensqualität [53]. Hotta, K. et al. (2009) analysierten Studien, die über einen Zeitraum von 27 Jahren veröffentlicht wurden. Verglichen wurden Phase-III randomisierte, kontrollierte Studien, sofern sie eine *first-line*-Therapie mit einer systemischen Chemotherapie für *ED-SCLC* verglichen. Die Daten wurden unter Verwendung einer linearen Regressionsanalyse ausgewertet. Insgesamt wurden 52 Studien identifiziert, die zwischen 1980 und 2006 eingeleitet wurden. In diese Studien wurden 10.262 Patienten mit systemischer Chemotherapie in 110 Therapiearmen verglichen. Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse, dass für Patienten mit *ED-SCLC*, die in Phase-III-Studien immatrikuliert wurden, keine Verbesserung des Überlebens im Laufe der Jahre erreicht werden konnte [54].

Die Erweiterung des therapeutischen Spektrums durch den Einbau neuerer Substanzen in die *first-line*-Therapie des SCLC war und ist Gegenstand von randomisierten Studien. Noda et al. (2000) zeigten in einer randomisierten Studie mit Irinotecan und Cisplatin im Vergleich zu Etoposid und Cisplatin ein medianes Überleben von 420 versus 300 Tagen, mit einem 1-Jahres-Überleben von 60 % versus 40 %. Auf Grund des signifikanten Überlebensvorteils der Therapie mit Irinotecan und Cisplatin wurde die Studie vorfristig beendet [55]. Reck et al. verglichen 2003 in einer randomisierten Studie mit 584 Patienten die Standardkombination CEV mit dem Schema Carboplatin, Etoposid und Paclitaxel. Hier konnte für die taxanbasierende Kombinationschemotherapie ein geringer aber nicht signifikanter Überlebensvorteil von 12,8 versus 12,0 Monaten und im 2-Jahresüberleben von 20% versus 15 % festgestellt werden, wobei für die paclitaxelhaltige Kombination ein günstigeres Toxizitätsprofil zu verzeichnen war [56]. In einer ähnlichen Studie wurde die Kombination von Cisplatin

und Etoposid mit oder ohne Zugabe von Paclitaxel verglichen. In beiden Armen war kein Überlebensunterschied zu verzeichnen. Somit bleibt der Stellenwert der Taxane in der Behandlung des kleinzelligen Bronchialkarzinoms weiterhin ungeklärt [57].

### 1.3.3 Erhaltungstherapie des SCLC

Verschiedene randomisierte Studien haben jeweils die Verlängerung der Induktionschemotherapie im Vergleich zur Standardbehandlung mit 4 gegenüber 6 Zyklen oder die Erhaltungstherapie gegen Beobachtung getestet (Tabelle 1) [58-66]. Beith et. al. randomisierte 129 Patienten nach Polychemotherapie mit Cisplatin und Etoposid. Die zusätzliche Behandlung umfasste Cyclophosphamid, Doxorubicin und Vincristin verglichen mit alleiniger Beobachtung. Ein Vorteil dieser Form der Erhaltungstherapie konnte in dieser Studie nicht beobachtet werden [67]. Sculier et al. registrierte eine signifikant verbesserte, progressionsfreie Überlebensrate bei anschließender Behandlung mit Etoposid und Vincristin, aber keinen Vorteil im Langzeit-Überleben. Obgleich sie in einer multivariaten Analyse die Erhaltungstherapie als einen unabhängigen günstigen prognostischen Faktor demonstrieren konnten [68]. Durch verlängerte Induktionstherapie von 5 bis 12 Zyklen mit Cyclophosphamid, Doxorubicin und Etoposid (ACE) resultierte im Mittel eine Überlebensdauer von 9,3 Monaten in beiden Armen [63]. In einer Analyse von 13 randomisierten Versuchen konnte durch die Erhaltungstherapie in nur einer Studie ein Überlebensvorteil erzielt werden. In 5 Studien konnte eine Verbesserung in Subgruppen gezeigt werden, während 1 Studie eine signifikant kürzere Überlebenszeit mit Erhaltungstherapie zeigte, und in weiteren 6 Studien kein Unterschied zu beobachten war [64]. Somit kann die Erhaltungstherapie nicht als ein Standard der Behandlung für die *Extensiv Disease* des SCLC empfohlen werden.

**Tab. 1 Behandlungsdauer und Erhaltungstherapie**

Patientenzahl n	Behandlung x Zyklen	Medianes Überleben	Referenz
<b>A: Behandlungsdauer</b>			
n 306	ECMVx6	7,4 Monate	Bleehen et al.,1989 [61]
	ECMVx12	8,6Monate	
n 289	CEVx4	38 Wochen	Spiro et al.,1996 [62]
	CEVx8	38-42 Wochen	
n 434	CAEx5	9,3 Monate	Giaccone et al.,1993 [63]
	CAEx12	9,3 Monate	
<b>B: Erhaltungstherapie</b>			
n 91	IEA+EVds	48 Wochen	Sculier et al.,1996 [64]
	Obs	38 Wochen	
n 149	EIP+E oral	11,6 Monate	Sandler et al.,1999 [65]
	Obs	11,1 Monate	
n 227	PE+Topo	9,0 Monate	Johnson et al.2000 [66]
	Obs	8,7 Monate	

E, Etoposid; I, Ifosfamid; V, Vincristin; C, Cyclophosphamid; A, Doxorubicin, Vds, Vindesin; Topo, Topotecan; P,Cisplatin; Obs, Beobachtung

#### **1.3.4 Dosisintensivierung und Dosisescalation beim fortgeschrittenen SCLC**

Zur Überwindung von Medikamentenresistenzen wurden auch Dosiserhöhungen im Rahmen von Hochdosischemotherapien vorgenommen, zumeist bei Patienten mit dem Frühstadium des SCLC. Beim fortgeschrittenen SCLC wurden Dosiserhöhungen nur selten getestet (Tabelle 2).



Eine Studie der *Southern Cancer Study Group* mit *Extensiv Disease* Patienten verglich ein Hochdosis-Protokoll mit Cyclophosphamid 1200 mg/ m<sup>2</sup>, Doxorubicin 70 mg/ m<sup>2</sup> und Vincristin 1 mg/ m<sup>2</sup> in den ersten drei Zyklen mit einer Standard-Dosis Cyclophosphamid 1000 mg/ m<sup>2</sup>, Doxorubicin 40 mg/ m<sup>2</sup> und Vincristin 1 mg/ m<sup>2</sup>. Es zeigte sich eine verbesserte Ansprechrate mit kompletter Remission (22 % versus 12%) und einer verbesserten Gesamt-Ansprechrate ORR (Overall Response Rate) (63 % versus 53 %). Eine Steigerung der medianen Überlebenszeit konnte nicht dokumentiert werden (29,3 versus 34,7 Wochen) [69]. Ihde et al. fanden keinen Unterschied im medianen Gesamtüberleben oder in der 1-Jahres-Überlebensrate mit einer Dosiserhöhung von 80 mg/ m<sup>2</sup> Etoposid und 27 mg/ m<sup>2</sup> Cisplatin an den Tagen 1-5, verglichen mit dem Behandlungsstandard 80 mg/ m<sup>2</sup> Etoposid an den Tagen 1-3 und 27 mg/ m<sup>2</sup> Cisplatin am Tag 1 [70]. Der Vergleich von Cyclophosphamid 1800 mg/ m<sup>2</sup>, Epirubicin 60 mg/ m<sup>2</sup>, Etoposid 330 mg/ m<sup>2</sup> und Cisplatin 120 mg/ m<sup>2</sup> mit Cyclophosphamid 1200 mg/ m<sup>2</sup>, Epirubicin 40 mg/ m<sup>2</sup>, Etoposid 225 mg/ m<sup>2</sup> und Cisplatin 100 mg/ m<sup>2</sup> alle 28 Tage führte weder zur Verlängerung des progressionsfreien Intervalls, noch der Überlebenszeit [71]. In all diesen Untersuchungen wurde aber über eine erhöhte Toxizität in den Hoch-Dosis-Gruppen berichtet. Bei zwei nicht-randomisierten Phase II-Studien mit *Extensiv Disease*, unter Einsatz von Hochdosis-Therapie mit Etoposid, Ifosfamid, Cisplatin und Epirubicin oder erhöhten Dosen von Etoposid, Ifosfamid, Carboplat und Epirubicin, in Verbindung mit autologer Stammzelltransplantation, resultierten erhöhte objektive Ansprechraten. Dem ungeachtet, bei Patienten im Stadium *Extensive Disease* konnten keine nennenswerten Lebensverbesserungen erzielt werden, während auffallend hohe Toxizitäten beobachtet wurden [72,73]. Für Patienten im Stadium des metastasierten SCLC zeigte eine Intensivierung der medikamentösen Therapie mit oder ohne Stammzelltransplantation keine wesentlichen Verbesserungen der Behandlungsergebnisse.

Untersucht wurden auch Verkürzungen in der Abfolge der Chemotherapeutika. Solche als „*Dose-Dense*“ bezeichneten Therapieformen wurden in verschiedenen Studien mit unterschiedlichen Ergebnissen getestet. In einer randomisierten multizentrischen Studie untersuchten Thatcher et al. 403 Patienten mit SCLC in den Stadien *LD* und *ED* entweder im 2- oder 3-wöchentlichen Intervall mit der Dreifachkombination aus Doxorubicin, Etoposid und Cyclophosphamid. Für die Patienten im „*Dose-Dense*“-Arm konnte ein signifikanter Überlebensvorteil ermittelt werden, nach einem Jahr lebten

noch 47 % der Patienten, während es im Standard- Arm noch 39% waren ( $p < 0,04$ ) [74].

Murray et al. zeigten in ihrer Studie mit wöchentlicher Gabe von Cisplatin, Vincristin, Doxorubicin und Etoposid (CODE) im Vergleich zu CAV bzw. Cisplatin und Etoposid, dass es für Patienten im „Dose-Dense“-Arm zwar eine erhöhte Toxizität, jedoch keinen Überlebensvorteil gab [75]. In einer weiteren dreiarmligen Studie von Sculier et al. konnte bei 233 Patienten im Stadium *ED*, mit Etoposid, Vindesin und Ifosfamid bei 2-wöchentlicher Gabe zzgl. G-CSF versus 3-wöchentlicher Gabe bzw. 3-wöchentlicher Applikation zzgl. Cotrimoxazol, ebenfalls kein Überlebensvorteil für diese Dosisescalation nachgewiesen werden [76]. Verschiedene Therapieregimes wurden in mehreren Studien hinsichtlich des Einflusses auf das Überleben untersucht, doch keine Studie konnte einen eindeutigen Überlebensvorteil für erhöhte Dosen zeigen [77-79].

**Tab. 2 Einfluss der Dosisintensivierung auf das mediane Überleben bei Patienten mit fortgeschrittenem SCLC**

Behandlung	Patientenzahl n	Medianes Überleben	Referenz
HD CAV	124	29,3 Wochen	Johnson et al.,1987
KD CAV	174	34,7 Wochen	[78]
HD PE	44	11,4 Monate	lhde et al.,1994
KD PE	46	10,7 Monate	[79]
HD CEpiEP	65	8,9 Monate	Pujol et al.,1997
KD CEpiEP	60	10,8 Monate	[71]

C, Cyclophosphamid; A, Doxorubicin; E, Etoposid; V, Vincristin; P, Cisplatin; Epi, Epirubicin; HD, Hochdosis; KD, Konventionelle Dosis

### 1.3.5 Hirnmetastasen beim SCLC

Hirnmetastasen werden bei Patienten mit SCLC häufig beobachtet. Bereits bei Diagnosestellung haben 10 % der Patienten Hirnmetastasen. Während des Krankheitsverlaufes entwickeln 30-40 % aller Patienten Hirnmetastasen und etwa 15 % aller Patienten zeigen Hirnmetastasen als einzige metastatische Lokalisation[80]. Die Standardbehandlung der Hirnmetastasierung entspricht einer Ganzhirnbestrahlung. Voraussetzung ist eine adäquate Ansprechraten und eine akzeptable klinische Verbesserung. Die Wirksamkeit von Chemotherapie bei Hirnmetastasen wurde bereits belegt[81,82]. Treten Hirnmetastasen auf, entspricht dies einem systemischen Voranschreiten der Erkrankung. Es scheint, dass Chemotherapie als Basistherapie indiziert ist [83]. Eine randomisierte Studie von der *EORTC Lung Cancer Cooperative Group* verglich die Behandlung mit Teniposid allein gegen Teniposid kombiniert mit Ganzhirnbestrahlung bei 120 Patienten mit SCLC und primärer Hirnmetastasierung. Die Responserate betrug 57% bei kombinierter Behandlung und 22% bei alleiniger Gabe von Teniposid. Die Zeit bis zur progressiven Metastasierung des ZNS war bei kombinierter Behandlung signifikant länger. Die mediane Überlebenszeit betrug jedoch nur 3,5 Monate bei Kombinationstherapie gegenüber 3,2 Monaten mit alleiniger Teniposidtherapie. Auch im gesamten Überleben traten zwischen beiden Gruppen keine Unterschiede auf [84]. Die Intensivierung der Chemotherapie bei Hirnmetastasierung durch Topotecan war offensichtlich Folge der guten Penetration durch die Blut-Hirn-Schranke. Sie betrug, im Gegensatz zu anderen Chemotherapeutika, 40% des Plasmaspiegels, wie im Liquor nach intravenöser Gabe von Topotecan nachgewiesen werden konnte [85,86]. Eine klinische Phase II-Studie demonstrierte darüber hinaus verbesserte Ansprechraten durch Behandlung mit Topotecan bei Hirnmetastasen des SCLC [87-89]. Die Gabe von Topotecan, das die Radiosensibilität erhöht, führte in Kombination mit Radiotherapie zu Ansprechraten bei Hirnmetastasen von ca. 60 % [90,91] und einer medianen Überlebenszeit von 5 Monaten [92].

### 1.3.6 *Second-line*-Therapie beim SCLC

Die Prognose einer *second-line*-Behandlung bei Patienten mit progredientem SCLC hängt vom Ansprechen der *first-line*-Therapie ab. Patienten mit klinischem Progress innerhalb von 3 Monaten nach *first-line*-Therapie werden als refraktär klassifiziert. Entwickeln Patienten einen Progress erst nach mehr als 3 Monaten nach Therapie, werden sie als sensitiv bezeichnet. Diese Patienten zeigen eine signifikant bessere Prognose mit *second-line*-Therapie, als primär refraktäre Patienten [93].

Ebi et al. haben den Prognosefaktor für die *second-line*-Behandlung untersucht. Die folgenden Parameter waren von Bedeutung: (1) eine Zeitspanne von mehr als 90 Tagen nach der letzten chemotherapeutischen Behandlung; (2) eine Ansprechdauer auf die Induktionstherapie von mehr als 270 Tagen; und (3) das Erreichen einer kompletten Remission nach Induktionstherapie. Der Leistungsstatus und die Krankheitsausdehnung hatten keinen klaren Vorhersagewert auf das Ansprechen der *second-line*-Therapie [94]. Ansprechraten von 56% konnten bei Patienten mit einem krankheitsfreien Überleben von mehr als 2 Jahren beobachtet werden [95]. Es gibt keine generell akzeptierte Standardmethode für die *second-line*-Behandlung des SCLC. Patienten, die nach der ersten Behandlung als sensitiv eingestuft wurden, sprachen auch erneut auf die gleiche Kombination an, wie sich an Remissionsraten zwischen 50 und 67 % zeigte [96,97]. Objektives Ansprechen von lediglich 27 % war mit Cisplatin und Etoposid als *second-line*-Therapie erreichbar, wenn als Induktionstherapie Cyclophosphamid, Doxorubicin und Vincristin zum Einsatz kam. Diese Medikamente sind nicht angemessen effektiv in dieser Behandlungsfolge.

Nach *first-line*-Therapie mit Cisplatin und Etoposid und *second-line*-Therapie mit Cyclophosphamid, Doxorubicin und Vincristin resultierte immerhin in 50 % ein objektives Ansprechen. [98,99]. Kosmas et al. berichten sogar von einer Remissionsrate von 73 % und einem 1-Jahres-Überleben von 12 % bei mit Paclitaxel, Ifosfamid und Cisplatin behandelten Patienten, die mit Etoposid vorbehandelt waren [100]. Daraus kann geschlussfolgert werden, dass es keine einheitlichen Standards für die *second-line* Behandlung gibt.

Schlechte prognostische Aussichten bei Patienten mit rezidivierendem SCLC zeigen die Notwendigkeit, sorgfältig die Aktivität als auch die Toxizitätsprofile der ausgewählten chemotherapeutischen Substanzen zu berücksichtigen [101].

### **1.3.7 Zusammenfassung**

Die Kombinationstherapie mit zwei oder drei Substanzen ist immer noch die wichtigste Methode in der Behandlung des metastasierten SCLC. Übliche Kombinationen sind Cyclophosphamid, Doxorubicin (oder Epirubicin) und Vincristin, oder platinbasierende Medikamente (Cisplatin, Carboplatin) kombiniert mit Etoposid, sowie die Kombination von Ifosfamid, Carboplat und Etoposid. Für das kleinzellige Bronchialkarzinom ist eine Polychemotherapie die Therapie der Wahl. Eine Monotherapie ist einer Polychemotherapie weder im Überleben noch im Toxizitätsprofil überlegen. Bezüglich der Toxizität ist Carboplatin Cisplatin bei gleicher Wirksamkeit vorzuziehen. Eine Erhaltungstherapie, eine Verlängerung der Induktionstherapie sowie eine Erhöhung der Dosen ergeben keinen Vorteil.

Die Entscheidung für die Wahl eines der genannten Regimes ist hauptsächlich abhängig von der Prognose und patientenbezogenen Faktoren, wie individuellem Patientenrisiko und relevanten Begleiterkrankungen. Es gibt derzeit keine Chemotherapie, die man als Standardtherapie für das SCLC bezeichnen könnte.

## **2. Studienziele**

Die Optimierung bestehender Therapieverfahren beim kleinzelligen Bronchialkarzinom ist nur im Rahmen randomisierter Phase III-Studien, im Vergleich zu Polychemotherapieprotokollen, möglich. Dieser Ansatz wird in der vorliegenden Studie umgesetzt. Die Untersuchung vergleicht die Wirksamkeit einer Polychemotherapie mit CEV gegenüber einer Behandlung mit der etablierten Kombination aus EpiCO. Als primäre Fragestellung wurden die Ansprechraten in den beiden Behandlungsarmen verglichen. Sekundäre Fragestellungen waren die Überlebenszeit, die Häufigkeit und Intensität der Toxizitäten und die Dosisintensität beider Therapieprotokolle.

Zusätzlich wurden die Verträglichkeit und Sicherheit der Polychemotherapien bewertet. Alle unerwünschten Wirkungen wurden entsprechend WHO- Kriterien klassifiziert und dokumentiert. Laborwerte, insbesondere Thrombozytenzahl, Leukozytenzahl und Serumkreatinin wurden für jeden Behandlungszyklus erfasst und analysiert.

### 3. Material und Methoden

#### 3.1 Studiendesign

Es handelt sich um eine randomisierte, offene, vergleichende, multizentrische Phase IV-Studie bei Patienten mit fortgeschrittenem kleinzelligem Bronchialkarzinom (*Extensive Disease, ED*, Stadium I oder II nach Havemann). Beteiligt waren 9 Studienzentren. Insgesamt wurden 216 Patienten in die Studie eingeschlossen.

In der vorliegenden Studie wurden Wirksamkeit und Nebenwirkungsprofil zweier kombinierter Chemotherapieprotokolle mit **Epirubicin, Cyclophosphamid und Vincristin** (EpiCO) sowie **Carboplatin, Etoposid und Vincristin** (CEV) verglichen. Hauptansatzpunkte waren hierbei die reduzierte Kardiotoxizität durch Einsatz von Epirubicin statt Doxorubicin bei EPICO und die reduzierte Nierentoxizität durch Verwendung von Carboplatin statt Cisplatin im CEV-Protokoll.

#### 3.2 Ein- und Ausschlusskriterien

##### 3.2.1 Einschlußkriterien

1. Histologisch gesichertes kleinzelliges Bronchialkarzinom ED I oder II
2. Alter 18 – 80 Jahre
3. Keine symptomatischen Hirnmetastasen
4. Erfassen der Studienproblematik durch den Patienten
5. Unterschriebene schriftliche Einwilligungserklärung des Patienten
6. ausreichende hämatologische, renale und hepatische Funktion
  - Leukozyten  $\geq 1500/\mu\text{l}$
  - Thrombozyten  $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$
  - Gesamtbilirubin  $\leq 1.25$ -fache des oberen Normwertes
  - Kreatinin  $\leq 1.5$ -fache des oberen Normwertes
  - Kreatinin-Clearance  $\geq 60$  ml/min
  - Transaminasen (GOT, GPT,  $\gamma$ -GT)  $\leq 3$ -fache des oberen Normwertes

### **3.2.2 Ausschlußkriterien**

1. Vorliegen eines Zweittumors
2. Tumorerkrankungen in den letzten 5 Jahren
3. Symptomatische Hirnmetastasen
4. Vorliegen akuter Infektionen (z.B. HIV)
5. Erhöhung der Leberwerte über das Dreifache der Norm
6. eingeschränkte Geschäftsfähigkeit
7. mangelnde Kooperation und/oder Compliance
8. schwangere oder stillende Patientinnen
9. Frauen im gebärfähigen Alter ohne sichere Kontrazeption während der Behandlung
10. nichtkompensierte Herzinsuffizienz oder Myokardinfarkt während der letzten sechs Monate
11. vorbestehende motorische oder sensorische Nervenschädigung größer als Grad 2 der WHO-Klassifikation

### **3.3 Klinische Untersuchungen**

Verantwortlich für alle Behandlungsapplikationen und Untersuchungen während des Ablaufs der Behandlung, sowie für die erforderliche Berichterstattung bzw. Arzneimittelsicherheit war der jeweils behandelnde Arzt.

#### **3.3.1 Untersuchungen vor Studienbeginn**

Die Ausgangsdaten einschließlich Erfassung der Tumorparameter wurden vor Behandlungsbeginn erhoben.

a) Anamnese/klinische Untersuchung

- Anamnese (allgemein und krankheitsspezifisch)
- Körpergröße, Gewicht, Körperoberfläche und Allgemeinzustand (Karnofsky)
- klinische Untersuchung einschließlich der Dokumentation messbarer Tumorerläsionen
- EKG

b) Laboruntersuchungen

- Hämatologie: Hämoglobin, Leukozyten mit Differentialblutbild, Thrombozyten
- klinische Chemie: Gesamtbilirubin, Serumkreatinin, Transaminasen,
- Serumelektrolyte

c) bildgebende Verfahren

- Je nach klinischer Indikation sollten die erforderlichen Untersuchungen (Röntgen, Ultraschall, Computertomographie oder MRT) innerhalb von vier Wochen vor Therapiebeginn durchgeführt worden sein, um als Erfassungsparameter des Ausgangszustandes zu dienen.
- Die gewählte Methode zur Verlaufsbeurteilung der Tumorerläsion musste über den Zeitraum der Studie beibehalten werden.
- War ein Tumor ausschließlich mittels CT messbar, musste diese Methode auch zur weiteren Beurteilung der Läsion im Verlauf der Erkrankung herangezogen werden.



### **3.3.2 Untersuchungen zwischen den einzelnen Zyklen**

Vor jedem Zyklus wurden Nebenwirkungen entsprechend den Kriterien der WHO erfasst und kategorisiert. Des Weiteren erfolgte vor jedem Therapiezyklus eine klinische Untersuchung mit Bestimmung des aktuellen Körpergewichts und der Körperoberfläche, sowie die Erhebung aktueller Laborbefunde: Blutbild einschließlich Differentialblutbild, Serumkreatinin, Transaminasen, Gesamtbilirubin, Harnsäure, Harnstoff, Serumelektrolyte.

Nach Applikation der Therapie waren wöchentliche Kontrollen des Blutbildes zur Überprüfung der hämatologischen Erholung und Bestimmung des Nadirs gefordert. Kam es am Tag 21 nicht zur Erholung der Blutbildparameter sollten wöchentliche Kontrollen bis zum Erreichen folgender Werte erfolgen: Leukozyten  $1.5 \times 10^9/l$  und Thrombozyten  $100 \times 10^9/l$ .

Methoden zur Erfassung des Tumors mussten zur Sicherstellung der angemessenen Therapiedauer nach dem 2. Zyklus und nach Therapieabschluss durchgeführt werden. Bei klinischem Verdacht auf eine fortschreitende Erkrankung lag die Erfassung des Tumors auch zwischen diesen Zeitpunkten im Ermessen des behandelten Arztes.

### **3.4 Beurteilung des Allgemeinzustandes**

Mit Hilfe der Karnofskyskala wurden symptombezogene Einschränkung der Aktivität, Selbstversorgung und Selbstbestimmung der Patienten bewertet (Tabelle 3). Zweck des Index ist es, die Prognose einzuschätzen, Therapieziele zu definieren und Therapiepläne zu erstellen. Die Bewertung des Ausgangszustandes des Patienten ist nötig, da sich bei Krebserkrankungen in verschiedenen Stadien unterschiedliche Ziele hinsichtlich Heilung, Lebensverlängerung, funktioneller Restitution und palliativmedizinischer Versorgung ergeben. Neben diesem Index wird im klinischen Alltag auch der Index zur Lebensqualität der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) verwendet [102-104].

**Tab. 3 Beurteilung des Allgemeinzustandes [102-104]**

ECOG Leistungsstatus		KARNOFSKY Index (%)	
<b>0</b>	Normale uneingeschränkte Aktivität wie vor der Erkrankung	<b>100</b>	Normalzustand, keine Beschwerden, keine Manifeste Erkrankung
		<b>90</b>	Minimale Krankheitssymptome
<b>1</b>	Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, aber gehfähig; leichte körperliche Arbeit bzw. Arbeit im Sitzen (z.B. leichte Hausarbeit oder Büroarbeit) möglich.	<b>80</b>	Normale Leistungsfähigkeit mit Anstrengung
		<b>70</b>	Eingeschränkte Leistungsfähigkeit, arbeitsunfähig, kann sich alleine anziehen
<b>2</b>	Gehfähig, Selbstversorgung möglich, aber nicht arbeitsfähig; kann mehr als 50% der Wachzeit aufstehen.	<b>60</b>	Gelegentliche fremde Hilfe
		<b>50</b>	Krankenpflegerische und ärztliche Hilfe, nicht dauernd bettlägrig
<b>3</b>	Nur begrenzte Selbstversorgung möglich; 50% oder mehr der Wachzeit an Bett oder Stuhl gebunden.	<b>40</b>	Bettlägrig, spezielle Pflege erforderlich
		<b>30</b>	Schwer krank, Krankenhauspflege notwendig
<b>4</b>	Völlig pflegebedürftig, keinerlei Selbstversorgung möglich; völlig an Bett oder Stuhl gebunden.	<b>20</b>	Krankenhauspflege und supportive Maßnahmen erforderlich
		<b>10</b>	Moribund, Krankheit schreitet schnell fort
<b>5</b>	Tod	<b>0</b>	Tod

### 3.5 Auswahl der Patienten

In neun Studienzentren wurden insgesamt 216 randomisierte Patienten in die Untersuchungen aufgenommen. 101 Patienten wurden nach dem EPICO-Schema behandelt, 115 Patienten erhielten CEV. 212 Patienten erhielten mindestens einen Therapiezyklus und wurden somit in die „*intention-to-treat*“-Auswertung einbezogen. Dabei wurden 100 Patienten für EPICO und 112 für CEV randomisiert (Tabelle 4). 4 Patienten erhielten aus unterschiedlichen Gründen keine Therapie.

**Tab. 4 Patientenzahlen und Behandlungsmodi**

	EPICO n	CEV n	Total n
Randomisiert	101	115	216
Zentrum 1	11	19	30
Zentrum 2	32	38	70
Zentrum 3	9	11	20
Zentrum 4	3	8	11
Zentrum 5	0	2	2
Zentrum 6	0	0	0
Zentrum 7	2	2	4
Zentrum 8	31	25	56
Zentrum 9	13	10	23
Erhielten wenigstens einen Zyklus	100	112	212
Eingeschlossen in die „ <i>intention to treat</i> “ Wirksamkeits-Analyse	100	112	212

n Patienten

### 3.6 Behandlungsplan

Medikamente, Dosierungen und Applikationsformen zeigt die Tabelle 5.

**Tab. 5 Dosierung und Applikationsform**

Protokoll	Substanzen	Dosis	Applikation	Tage	Intervall
<b>CEV</b>	Carboplatin	300 mg/m <sup>2</sup> /d	i.v.	1	28 Tage
	Etoposid	140 mg/m <sup>2</sup> /d	i.v.	1, 2, 3	
	Vincristin	1,4 mg/m <sup>2</sup> /d (max. 2mg)	i.v.	1, 8, 15	
<b>EpiCO</b>	Epirubicin	80 mg/m <sup>2</sup> /d	i.v.	1	21 Tage
	Cyclophosphamid	1000 mg/m <sup>2</sup> /d	i.v.	1	
	Vincristin	1,4 mg/m <sup>2</sup> /d (max. 2mg)	i.v.	1, 8, 15	

Den Studienprotokollen entsprechend erhielt jeder Patient maximal 6 Zyklen. Die Therapie wurde beendet, wenn nach zwei Zyklen keine partielle Remission (PR) oder nach 4 Zyklen keine komplette Remission (CR) erzielt wurde. Kriterien für einen Therapieabbruch waren signifikante Nebenwirkungen, wie Kardiotoxizität oder interkurrente Infekte, sowie Gründe, die aus Sicht des behandelnden Arztes die Beurteilung des klinischen Status im Sinne der Studie beeinträchtigen würden bzw. das Absetzen des Medikamentes erforderlich machten. Dazu gehörte auch der Wunsch des Patienten, die Studie zu beenden, wenn z.B. stärkere Nebenwirkungen auftraten.

### 3.7 Bewertung des Therapieerfolges

Im Vordergrund der Studie stand die Beurteilung der objektiven Remissionsrate beider Behandlungsarme, d.h. der prozentuale Anteil von Patienten, die eine partielle oder komplette Remission (PR bzw. CR) erreicht hatten. Patienten, deren Ansprechen als „no change“ (NC) oder Progression (PD) beurteilt wurde, sowie Patienten, die weniger als zwei Zyklen erhalten hatten, wurden als therapieresistent (non responder) (NR) klassifiziert.

Für die Bewertung des Therapieerfolges bei Tumorerkrankungen hat sich die Einteilung der WHO aus dem Jahr 1979 etabliert [105]. Hier werden das Ausmaß der Tumorrückbildung, die Dauer der Remission, sowie die Überlebenszeit und die Toxizität beurteilt.

#### Kategorien der Verlaufsbeurteilung und Bewertung des Therapieerfolges [106,107]

Als komplette Remission (CR) galt die vollständige Rückbildung aller messbaren bzw. beurteilbaren Tumorbefunde für mindestens 4 Wochen. Dies wurde dokumentiert durch zwei, mindestens jedoch vier Wochen auseinanderliegende Kontrolluntersuchungen.

Eine Partielle Remission (PR) bestand dann, wenn eine Abnahme der Tumorgroße um mindestens 50%, ohne Progression irgendeines Tumorbefundes, für mindestens 4 Wochen eingetreten war.

No change (NC) oder Stabile Erkrankung (SD) galten dann, wenn innerhalb eines Zeitraums von mindestens vier Wochen keine Größenänderungen bzw. eine Größenabnahme um weniger als 50 % oder Größenzunahme um weniger als 25 % für mindestens 4 Wochen zu verzeichnen war.

Als Progression (PD) wurde die Größenzunahme um mehr als 25 % in einer Tumormanifestation, sowie das Auftreten neuer, vorher nicht identifizierter Läsionen, definiert.

Als sekundäre Beobachtungsvariable sollte die mittlere Überlebenszeit, die als Zeitintervall zwischen der ersten Behandlung und dem Tod des Patienten definiert wurde, untersucht werden. Weiterhin wurden die Häufigkeit und Intensität von Toxizitäten, sowie die Dosisintensität beider Behandlungsschemata untersucht.

Die Analyse der Wirksamkeit der verwendeten Therapieprotokolle folgte dem „*intention to treat*“ Prinzip. Alle randomisierten Patienten, die mindestens einen Therapiezyklus erhalten hatten, wurden, unabhängig von Protokollverletzungen, in die Beurteilung des Therapieerfolges einbezogen. Patienten, die weniger als zwei Therapiezyklen erhalten hatten, wurden als Therapieversager („non-responder“) klassifiziert. Subgruppen-Analysen wurden für die folgenden Patientenpopulationen durchgeführt:

- Patienten mit *ED I* (*Extensive Disease* Stadium I nach Havemann) und *ED II* (*Extensiv Disease* Stadium II) bei Studieneintritt
- Patienten mit einem Karnofsky-Index  $\geq 80$  bei Studieneintritt
- Patienten mit Entwicklung von Leber-, Skelett-, ZNS- und / oder Hautmetastasen bei Studieneintritt

Zusätzlich wurden die Verträglichkeit und die Sicherheit der Polychemotherapien untersucht. Alle unerwünschten Wirkungen wurden entsprechend WHO- Kriterien klassifiziert und dokumentiert. Laborwerte, insbesondere Thrombozytenzahl, Leukozytenzahl und Serumkreatinin wurden für jeden Behandlungszyklus erfasst und analysiert.

### 3.8 Statistik

In beiden Behandlungsgruppen wurde die Überlebenszeit nach Kaplan-Meier ermittelt und dargestellt [108]. Die Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen wurden entsprechend dem Cox-Regressionsmodell berechnet. Die Behandlungsgruppe und das Erkrankungsstadium wurden dabei als Kovariablen berücksichtigt. Das Hazard Ratio wurde als deskriptives Maß zum Vergleich von Überlebenszeiten zwischen zwei verschiedenen Gruppen von Patienten verwendet. Es wurde zur Interpretation des relativen Sterberisikos benutzt.

Die Remissionsrate wurde für die Behandlungsgruppen durch den Chi-square-Test ermittelt. Das 95% ige Konfidenzintervall für die Differenz zwischen EpiCO und CEV wurde kalkuliert.

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Patientenpopulationen

In beiden Behandlungsarmen (EpiCO vs. CEV) wurden Geschlecht, Alter, Gewicht, Körperoberfläche und Erkrankungsstadium verglichen. Behandelt wurden insgesamt 212 Patienten (EpiCO oder CEV), davon 160 Männer (75,5 %) und 51 Frauen (24,1%). Das mittlere Alter betrug im Median 61 Jahre (Range 37 – 75 Jahre). *Extensiv Disease Stadium I (ED I)* wurde bei 91 Patienten (42,9 %) und *ED II* bei 121 Patienten (57,1%) festgestellt. Hinsichtlich des Allgemeinzustandes vor Therapiebeginn bestand ein Ungleichgewicht der Behandlungsgruppen. Im EpiCO- Arm hatten 56 % der Patienten einen Karnofsky- Index von < 80 %, hingegen wiesen im CEV- Arm nur 37 % der Patienten einen solch eingeschränkten Allgemeinzustand auf (Tabelle 5,6).

Tabelle 6 gibt einen Überblick über charakteristische Patientenmerkmale der *intention-to-treat-Population*.

**Tab. 6 Demographische Daten und Charakteristika der *Intention-to-Treat-population***

Patienten n	EPICO n = 100	CEV n= 112	Total n = 212
Geschlecht, n ( %)			
männlich	75 (75)	85 (77)	160 (76)
weiblich	25 (25)	26 (23)	51 (24)
Nicht angegeben		1	1
Alter, Jahre, Mittel (Range)	61 (40-75)	60 (37-75)	61 (37-75)
Gewicht, cm, Mittel (Range)			
männlich	76 (54-107)	76 (46-122)	76 (46- 122)
weiblich	65 (40-100)	70 (40-90)	68 (40-100)
Größe, cm, Mittel (Range)			
männlich	173 (158-187)	174 (160-190)	174 (158-190)
weiblich	162 (147-183)	164 (155-178)	163 (147-183)
BSA, m <sup>2</sup> ,Mittel (Range)			
männlich	1,89 (1,61-2.26 )	1,90 ( 1,46-2,38)	1,89 ( 1,46-2,38)
weiblich	1,67 ( 1,28-2,10)	1,76 ( 1,44-2,10)	1,72 ( 1,28-2,10)
Karnofsky Index, % Mittel (Range)	75 ( 60-100)	79 ( 60-100)	77 ( 60-100)
Karnofsky < 80 %	56 (56,0)	41 (36,6)	97 (45,75)
Karnofsky ≥ 80 %	44 (44,0)	71 (63,4)	115 (54,24)
Stadium, n (%)			
<i>ED I</i>	43 (43)	48 (43)	91 (43)
<i>ED II</i>	57 ( 57)	64 (57)	121 (57)

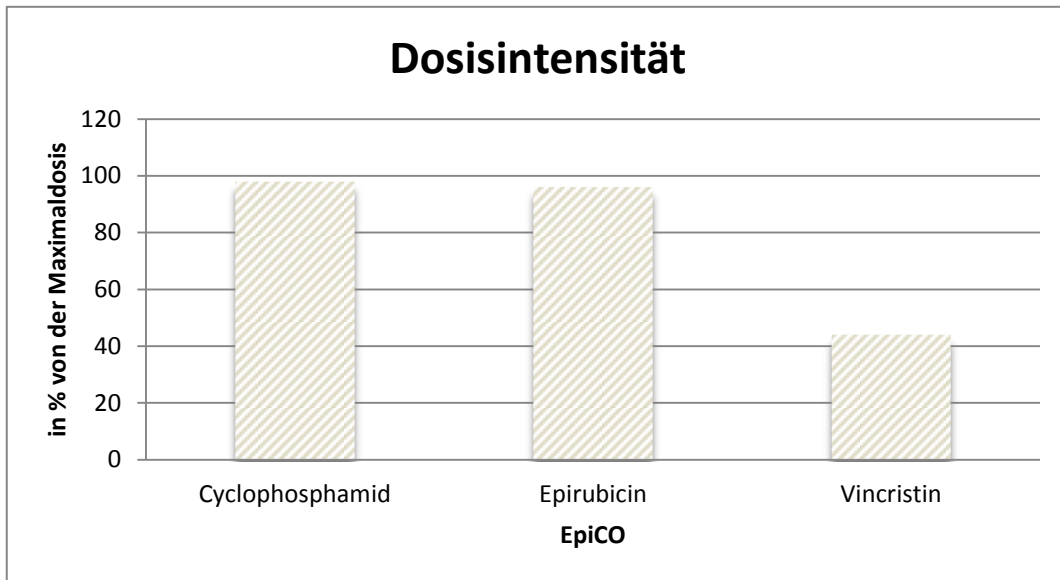


Bei Studieneintritt hatten 98 % der Patienten Symptome. Häufigste Symptome waren Husten (81 %), Leistungsminderung (71 %), Atemnot (68 %) und Gewichtsverlust (53 %). Häufigkeit und Ausmaß waren in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar.

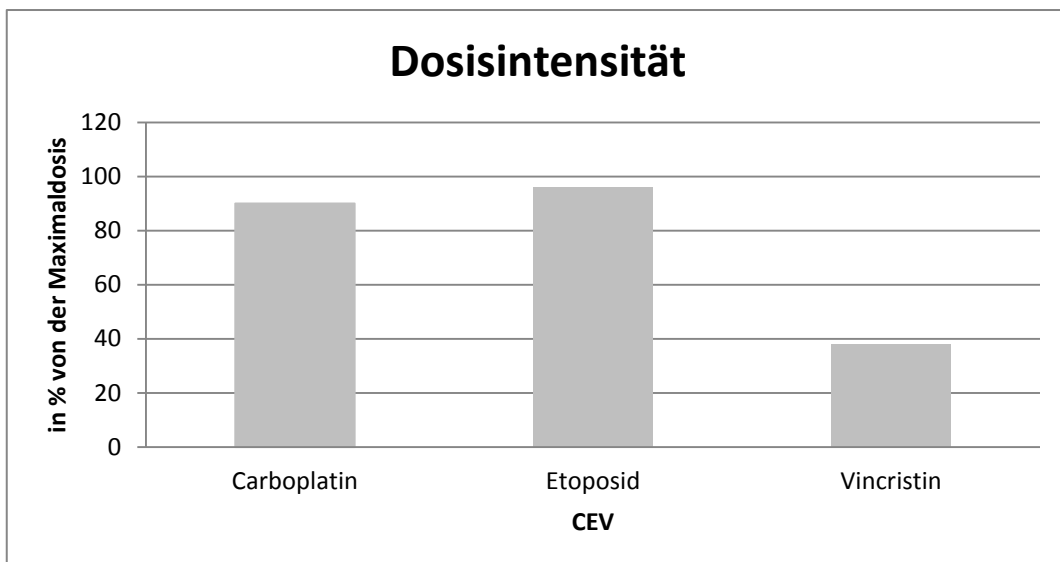
Vorerkrankungen wurden bei 179 Patienten (74 %) erfasst. Vorwiegend handelte es sich um chronische Bronchitis, Herzrhythmusstörungen, sowie koronare Herzerkrankungen. Das Auftreten der Vorerkrankungen war in den Behandlungsarmen ebenfalls vergleichbar. Ebenso gilt dies für den Anteil an Rauchern: 93 % der Patienten im EpiCO- und 90 % der CEV- Gruppe waren Raucher. Über eine Exposition gegenüber anderen Risikofaktoren, insbesondere Asbest, berichteten 17 % der Patienten.

#### **4.2 Behandlungszyklen und Dosisintensität**

Bei 212 Patienten (EpiCO n = 100, CEV n = 112) wurde die Anzahl der Behandlungszyklen und die Dosisintensitäten nach dem „*intention- to- treat*“- Prinzip ausgewertet (Tabelle 7). Die geplanten Dosisintensitäten wurden nur bei einem Teil der Patienten erreicht. Im EpiCO- Behandlungsarm konnten für Cyclophosphamid 98 %, für Epirubicin 96 % und für Vincristin nur 44 % der geplanten wöchentlichen Dosis verabreicht werden. Ähnlich waren die Einschränkungen der Dosisintensitäten auch in der CEV- Gruppe (Carboplatin 90 %, Etoposid 96 %, Vincristin 38 %). Auffällig war in beiden Gruppen die reduzierte Gabe von Vincristin, die bei einem durchschnittlichen Alter der Patienten von 60 Jahren im Rahmen der peripheren und autonomen Neurotoxizität des Alkaloids zu sehen ist.



**Abb. 1 Dosisintensität im EpiCO- Arm in % der Maximaldosis**



**Abb. 2 Dosisintensität im CEV- Arm in % der Maximaldosis**

**Tab. 7    Behandlungszyklen und Dosisintensitäten der  
Intention-to-treat-Population**

<b>Behandlungen</b>	<b>EpiCO n = 100 (%)</b>	<b>CEV n = 112 (%)</b>
1 Zyklus	16 (14)	14 (13)
2 Zyklen	14 (14)	9 (8)
3 Zyklen	7 (7)	13 (12)
4 Zyklen	24 (24)	28 (25)
5 Zyklen	6 (6)	6 (5)
6 Zyklen	33 (33)	42 (13)
<b>Dosisintensitäten, mg/ m2/Woche/ (Median (range))</b>	<b>EpiCO n = 100 %</b>	<b>CEV n = 112 (%)</b>
Epirubicin	25,7 (6,7-31,8)	-
Cyclophosphamid	325 (189-450)	-
Etoposid	-	101 (34-124)
Carboplat	-	73 (50-87)
Vincristin	0,61 (0,00-1,18)	0,40 (0,06-1,02)

n Patienten

Eine Begleitmedikation wurde bei nahezu 50 % der Fälle während des Ablaufes der Studie notwendig. Antibiotika erhielten 84 Patienten (35 %), Bluttransfusionen waren bei 35 Patienten (14 %) und Thrombozytengaben bei 10 Patienten (4 %) erforderlich. Auf Grund zerebraler Metastasierung erhielten drei Patienten eine Radiotherapie. Art und Häufigkeit der Begleittherapien waren in den Behandlungsgruppen vergleichbar.

### **4.3    Wirksamkeit**

#### **4.3.1    Ansprechraten**

Zur Ermittlung der Ansprechraten wurden Patienten mit kompletter Remission (CR) oder mit partieller Remission (PR) als „responder“ klassifiziert. Probanden, deren

Ansprechen als „no change“ (NC) oder Progression (PD) beurteilt wurden, sowie Patienten ohne Auswertung des Tumorverlaufs und solchen, die weniger als zwei Therapiezyklen erhalten hatten, wurden nach dem „intention-to-treat“-Prinzip als therapieresistent („non responder“) klassifiziert. Die erreichten Ansprechraten waren im EpiCO- und CEV- Behandlungsarm vergleichbar. Als responder wurden 72% der mit CEV behandelten Patienten (29 % CR, 43 % PR) und 65 % der mit EpiCO behandelten Patienten (19 % CR, 46 % PR) analysiert. Ein statistisch signifikanter Unterschied ergab sich jedoch nicht (p= 0,25). Dennoch ist die Häufigkeit der kompletten Remission (CR) im CEV-Arm mit 29% höher als im EpiCO-Arm mit 19 %.

Bei der Subgruppenanalyse zeigten sich ähnliche Verhältnisse für Patienten in den Stadien *ED I* und *ED II*, auch hier bestanden keine signifikanten Unterschiede. Die Ansprechraten lag geringfügig höher bei Patienten mit *ED I*, wobei die gleiche Tendenz zugunsten der Behandlung mit CEV zu sehen war.

**Tab. 8    Ansprechraten, n (%)    Intention-to-treat-Population**

<b>Ansprechraten</b>	<b>EpiCO</b> n = 100 n (%)	<b>CEV</b> n = 112 n(%)	<b>95 % KI für die Differenz</b>
<b>Responder</b>	<b>65 (65)</b>	<b>81 (72)</b>	[-20 %; 5 %]
Komplette Remission (CR)	19 (19)	33 (29)	
Partielle Remission (PR)	46 (46)	48 (43)	
<b>Non-responder</b>	<b>35 (35)</b>	<b>31 (28)</b>	
No change (NC)	5 (5)	6 (5)	
Progressive disease (PD)	10 (10)	10 (9)	
Nicht erfasst	20 (20)	15 (13)	
<b>Responder entsprechend Erkrankungsstadium</b>			
<b><i>ED I</i></b>	30 (70)	37 (77)	[-26 %; 11 %]
<b><i>ED II</i></b>	35 (61)	44 (69)	[-24 %; 10 %]

n Anzahl der Patienten

Patienten mit einem Karnofsky- Index  $\geq 80$  % zeigten ebenfalls ein statistisch vergleichbares Ansprechen, diesmal allerdings mit etwas günstigeren Ansprechraten

für EpiCO (CR + PR = 73 %) im Vergleich zu CEV (CR + PR = 70 %) (Tab. 9). Der unterschiedliche Allgemeinzustand in den Behandlungsgruppen vor Therapiebeginn wird bei der Interpretation der Gesamtergebnisse berücksichtigt.

**Tab. 9 Response Status der Intention-to-Treat-Population  
mit Karnofsky-Index  $\geq$  80 %**

		<b>EpiCO <math>\geq</math> 80 % n 44</b>	<b>CEV <math>\geq</math> 80 % n 71</b>
<b>Responder</b>	<b>n (%)</b>	32 (73)	50 (70)
CR	n (%)	11 (25)	24 (34)
PR	n (%)	21 (48)	26 (37)
<b>Non responder</b>	<b>n (%)</b>	12 (27)	21 (30)
NC	n (%)	2 (4)	4 (6)
PD	n (%)	5 (11)	6 (8)
nicht gewertet		5 (11)	11 (15)

Bei der Betrachtung der Patienten, bei denen Metastasen von Leber, Hirn, Knochen oder Haut diagnostiziert wurden, war festzustellen, dass die Responstrate im CEV-Arm (71 %) etwas höher war als im EpiCO-Arm (61 %). Die Ansprechrates bei Patienten ohne Metastasen war in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar (EpiCO 70 %, CEV 73 %) (Tab.10)

**Tab. 10 Response Status der Intention-to-Treat-Population  
ohne und mit Metastasen**

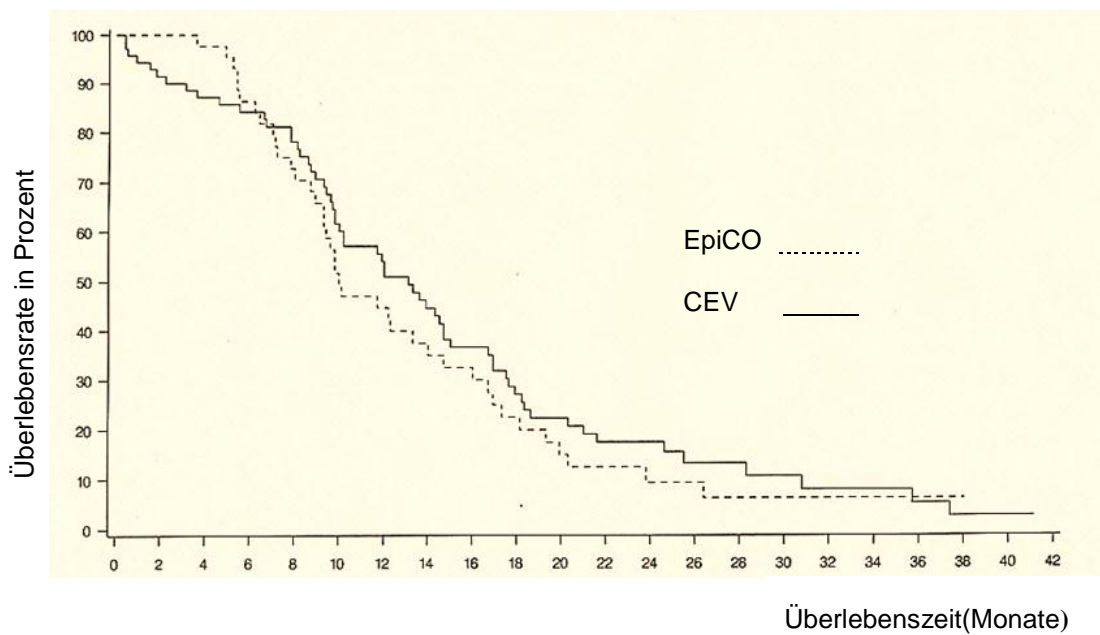
<b>Metastasen</b>	<b>Nein/ Ja</b>	<b>EpiCO Nein</b>	<b>EpiCO Ja</b>	<b>CEV Nein</b>	<b>CEV Ja</b>
<b>Patienten</b>	<b>n</b>	n 46	n 54	n 63	n 49
<b>Responder</b>	<b>n (%)</b>	32 (70)	<b>33 (61)</b>	46 (73)	<b>35 (71)</b>
CR	n (%)	13 (28)	6 (11)	21 (31)	12 (24)
PR	n (%)	19 (41)	27 (50)	25 (40)	23 (50)
<b>Non responder</b>	<b>n (%)</b>	14 (30)	21 (39)	17 (27)	14 (29)
NC	n (%)	3 (6)	2 (4)	4 (6)	2 (4)
PD	n (%)	3 (6)	7 (13)	6 (10)	4 (8)
nicht gewertet		8 (17)	12 (22)	7 (11)	8 (16)

### 4.3.2 Überlebenszeit

Die Analyse der Überlebenszeit erfolgte ebenfalls für die „*intention to treat*“-Population. In beiden Behandlungsgruppen waren zum Ende der Beobachtungszeit (maximal 42 Monate) ähnlich viele Patienten verstorben, so dass von einem vergleichbaren Langzeitüberleben auszugehen ist. Die mittlere Überlebenszeit betrug im CEV- Arm 12 Monate und in der EpiCO- Gruppe 9 Monate. Dieser Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant ( $p= 0,074$ ). Das Hazard Ratio bezüglich der Behandlung als erklärende Variable war 1,3 (95% Konfidenzintervall: 0,97-1,75). Das heißt, das Risiko zu sterben war 1,3-mal höher in der EpiCO- Gruppe als bei Patienten, die mit CEV behandelt wurden. Die Überlebensrate betrug im CEV- Arm nach 12 Monaten 47 % und in der EpiCO- Gruppe 30 %. Nach 24 Monaten lebten noch 11% der mit CEV behandelten Patienten und 6 % der mit EpiCO therapierten Patienten. Die Subgruppenanalyse zeigte vergleichbare Ansprechraten nach einer Behandlung mit CEV oder EpiCO, wobei wieder Patienten mit einem Karnofsky-Index  $\geq 80$  %, Patienten mit *ED I* und *ED II*, sowie Patienten mit Organmetastasierung separat ausgewertet wurden. Für keine der Subgruppen wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ermittelt.

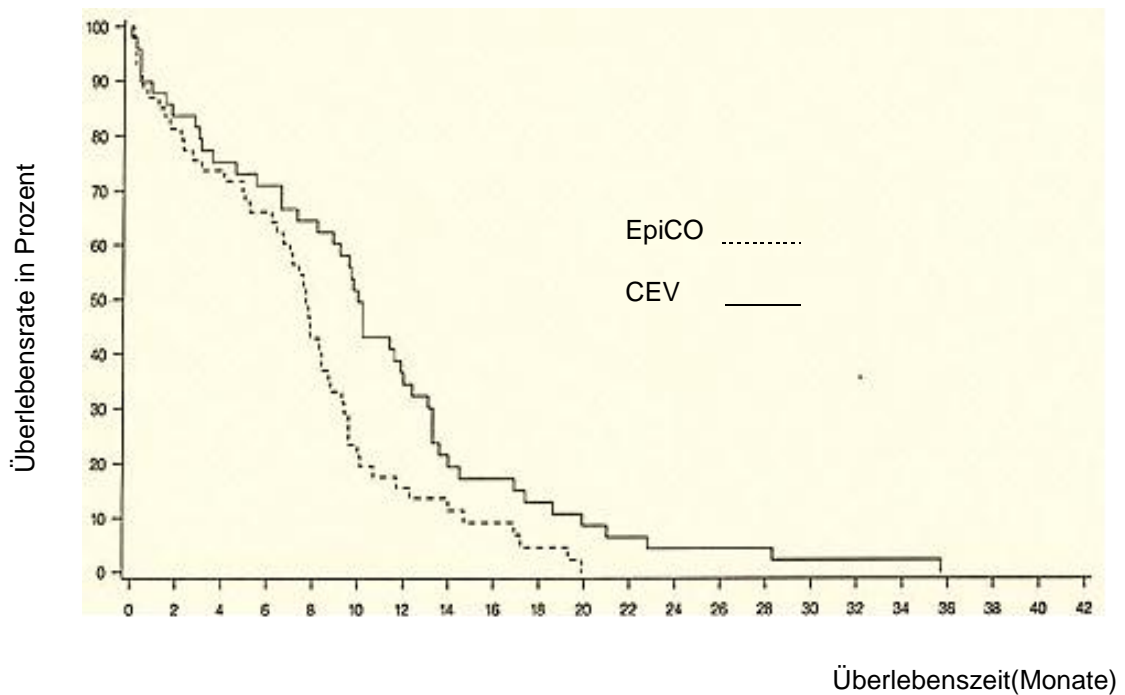
Unabhängig von den Behandlungsarmen konnte für alle Patienten gezeigt werden, dass der Allgemeinzustand und das Erkrankungsstadium bei Studieneintritt bzw. Behandlungsbeginn einen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit hatten ( $p < 0,001$ ). Das Hazard Ratio betrug 1,95. Das Risiko zu sterben war für Patienten mit *ED II* nahezu zweimal höher als für Patienten mit *ED I*.

Allerdings waren bei Studienaufnahme 44 Patienten mit einem Karnofsky-Index von  $\geq 80$  % für EpiCO, aber 71 Patienten für den CEV-Arm randomisiert.



**Abb. 3** Kaplan-Meier Überlebenszeit der *Intention-to-treat*-Population Patienten mit Karnofsky  $\geq 80\%$ , log-rank-Test:  $p=0,426$

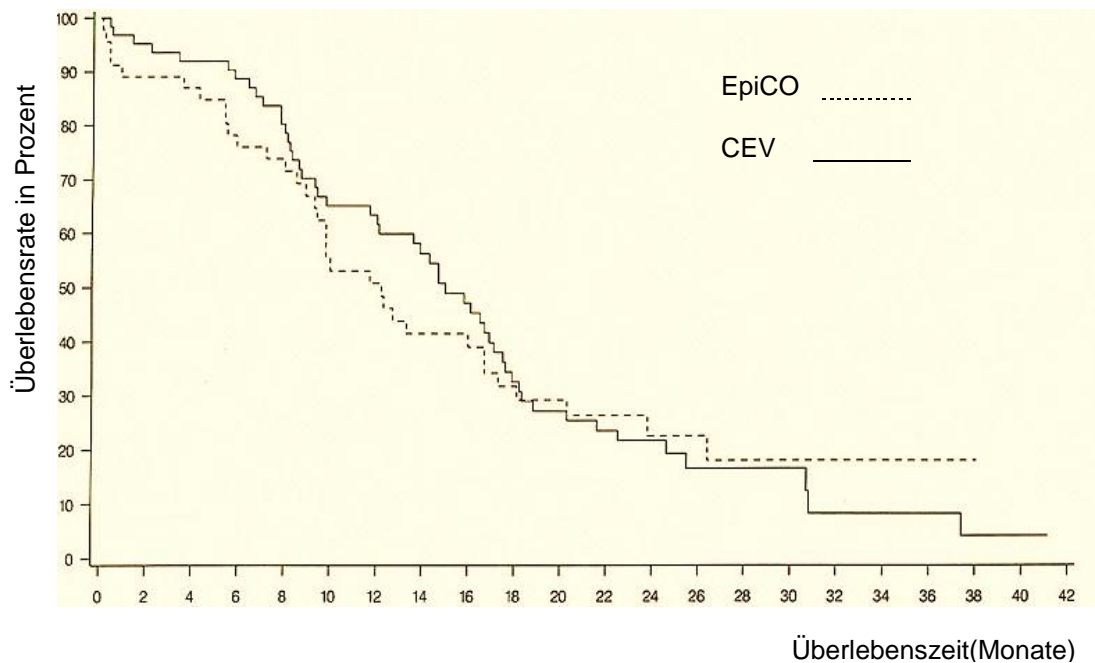
Abbildung 3 zeigt vergleichbare Überlebensdaten bei Patienten mit gutem Performancestatus in beiden Therapiegruppen. Das Mediane Überleben betrug im EpiCO-Arm 10 Monate, im CEV-Arm 13,1 Monate ( $p=0,426$ , log-rank Test).



**Abb. 4** Kaplan-Meier Überlebenszeit der *Intention-to-treat*-Population Patienten mit Metastasen, log-rank-Test:  $p= 0,12$

Insgesamt 49 Patienten mit Metastasen bei Studieneintritt erhielten CEV, während 54 Patienten mit Metastasen im EpiCO- Arm behandelt wurden. Das mediane Überleben betrug 7,7 Monate im EpiCO-Arm und 10,0 Monate im CEV-Arm. Abbildung 4 zeigt einen Überlebensvorteil für die CEV- Gruppe, wobei der Unterschied statistisch nicht signifikant ist ( $p= 0,12$ ) (Abb.4).





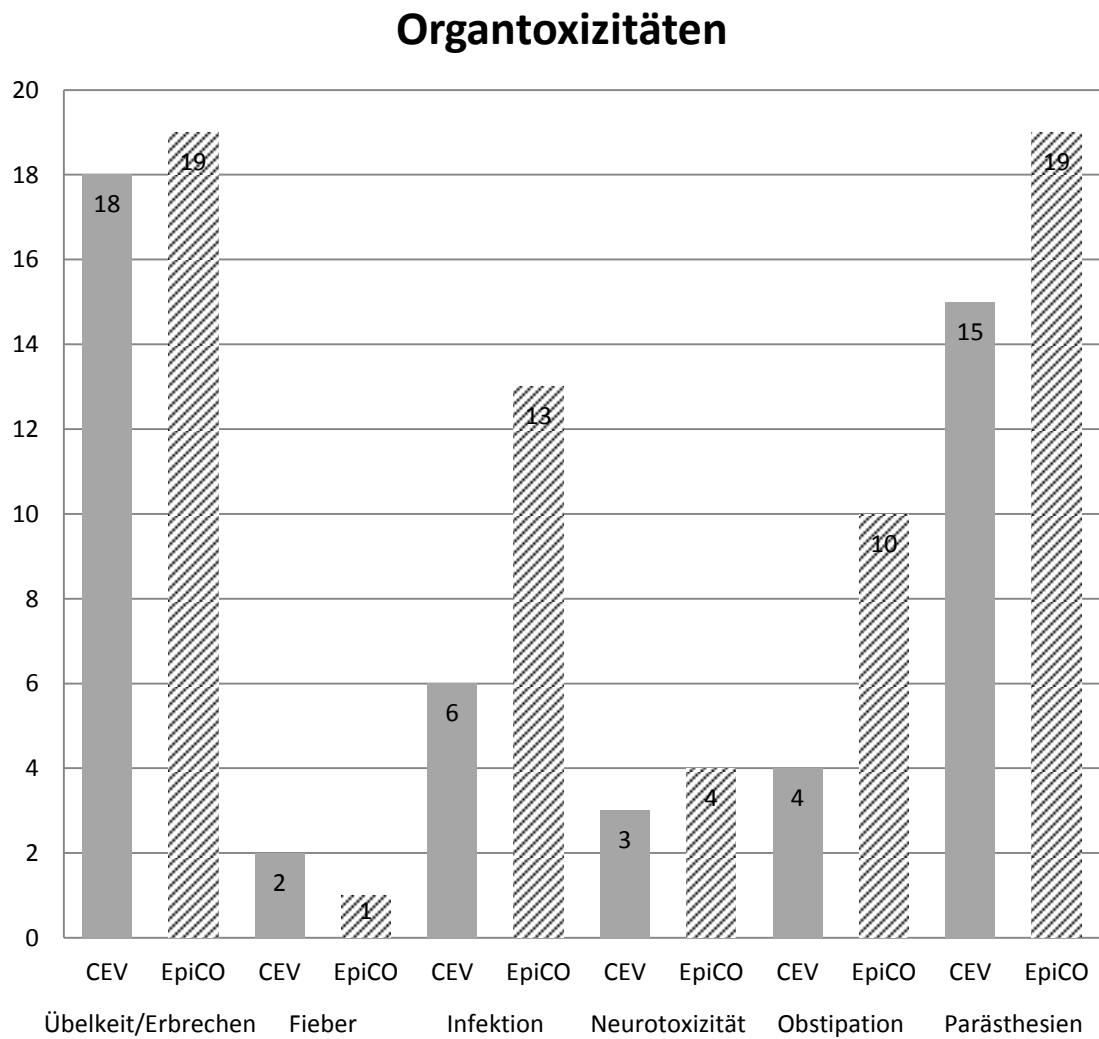
**Abb. 5** Kaplan-Meier Überlebenszeit der *Intention-to-treat*-Population Patienten ohne Metastasen, log-rank-Test:  $p=0,136$

63 Patienten ohne Metastasen zu Studienbeginn erhielten das CEV-Schema, 46 Patienten wurden nach dem EpiCO-Schema behandelt. Das mediane Überleben im CEV-Arm betrug 15 Monate, im EpiCO-Arm 12,2 Monate. Es zeigt sich ein geringer, aber nicht signifikanter ( $p=0,136$ ) Überlebensvorteil für die Patienten, die mit CEV behandelt wurden (Abb. 5).

#### **4.4 Nebenwirkungen**

Die Nebenwirkungsraten in beiden Behandlungsarmen wurden entsprechend der WHO/ CTC- Kriterien erfasst. Zu den beobachteten Toxizitäten zählten insbesondere Übelkeit und Erbrechen, Alopezie, Infekte, Parästhesien und Obstipation. In beiden Therapiearmen waren das Auftreten und der Schweregrad der beobachteten Nebenwirkungen vergleichbar, statistisch signifikante Unterschiede fanden sich nicht. Schwere Nebenwirkungen nach WHO Grad 4 traten in 14 Fällen auf, davon wurden 9 Fälle nach EpiCO- und 5 Fälle nach CEV- Behandlung beobachtet. Hierbei handelte es sich nach Behandlung mit EpiCO um Patienten mit Infekt (n= 1), Herzinsuffizienz (n= 3), Neurotoxizität (n= 2), Parästhesien (n= 2) und Obstipation (n=1). Nach CEV- Therapie traten Herzinsuffizienz (n= 1), Parästhesien (n= 2), und Obstipation (n=1) sowie verlängerte Myelosuppression (n=1) auf.

Abbildung 6 und Tabelle 11 geben einen Überblick über die dokumentierten Organtoxizitäten aller Patienten und die entsprechenden WHO-Grade. Der Beobachtungszeitraum betrifft alle Behandlungszyklen. Fehlende Werte wurden in der Kalkulation der prozentualen Betrachtungen nicht berücksichtigt



**Abb. 6** Organtoxizitäten , Vergleich WHO- Grad 3/4 in beiden Behandlungsarmen, Angaben in Prozent  
 CEV = 112 Patienten, EpiCO = 100 Patienten

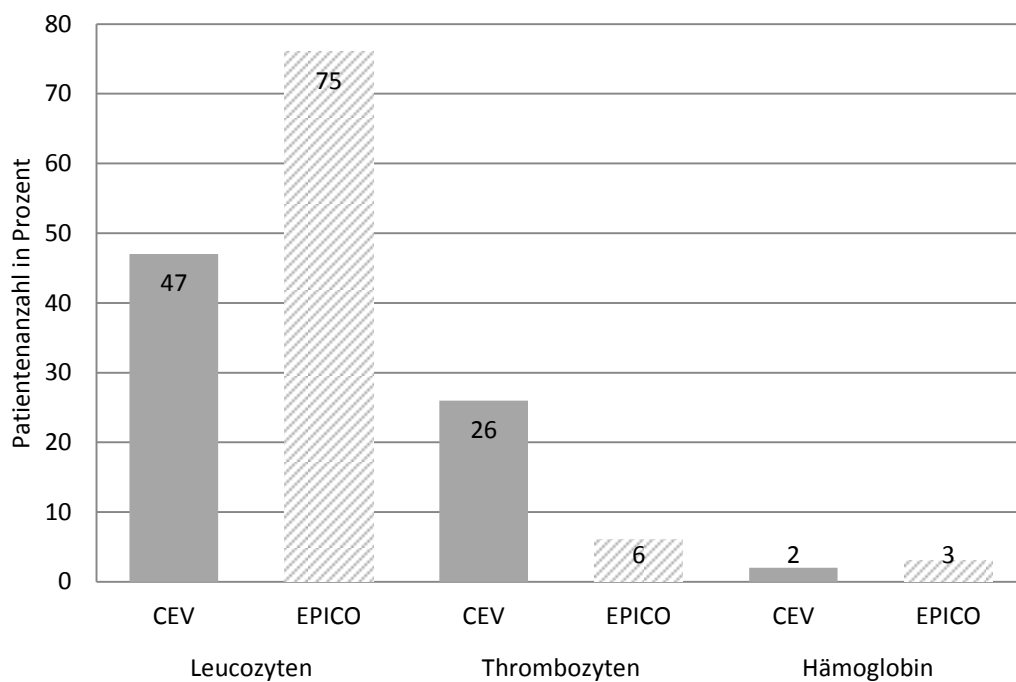
**Tab. 11 Organtoxizitäten der *Intention-to-treat*-Population , Angaben in %**

Symptom	WHO Toxizitäts- Grad	EpiCO, n=100					CEV, n=112				
		0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
Stomatitis		63	22	12	3	0	60	26	12	2	0
<b>Übelkeit/Erbrechen</b>		10	39	32	<b>19</b>	<b>0</b>	19	32	32	<b>18</b>	<b>0</b>
Diarrhoe		79	14	4	2	0	85	6	6	2	0
Hämaturie		96	3	1	0	0	99	1	0	0	0
Blutungen		95	1	1	3	0	97	1	2	0	0
Fieber		60	11	28	1	0	74	8	16	2	0
Allergie		99	1	0	0	0	99	1	0	0	0
Hautveränderungen		85	7	4	4	0	83	8	8	0	0
<b>Haarausfall</b>		10	19	10	<b>61</b>	0	6	14	14	<b>67</b>	0
<b>Infektion</b>		60	3	23	<b>13</b>	<b>1</b>	66	13	15	<b>6</b>	<b>0</b>
Arrhythmie		70	25	5	0	0	84	12	2	2	0
Herzversagen		91	1	2	3	3	94	3	1	2	1
Perikarditis		97	1	1	1	0	97	2	1	0	0
Neurotoxizität		75	15	5	2	2	79	15	4	3	0
<b>Parästhesien</b>		21	23	38	<b>16</b>	<b>2</b>	12	30	44	<b>13</b>	<b>2</b>
<b>Obstipation</b>		53	16	21	<b>9</b>	<b>1</b>	63	15	19	<b>3</b>	<b>1</b>
Andere Symptome		61	23	12	4	0	76	13	6	4	1

n Anzahl der Patienten

In der Analyse der Laborwertveränderungen zeigte sich in der EpiCO- Gruppe für die einzelnen Chemotherapiezyklen eine etwas höhere Rate schwerer Neutropenien (WHO Grad 4: 31 % der Patienten) als in der CEV-Gruppe (11 %). Die Rate schwerer Thrombopenien (WHO Grad 4) war in der CEV-Gruppe (12 %) deutlich höher als in der EpiCO- Gruppe (1 %). Eine schwere chemotherapieinduzierte Anämie trat nur in einem Fall im EpiCO-Arm auf.

## Hämatologische Toxizitäten



**Abb. 7** Hämatologische Toxizitäten, Vergleich WHO- Grad 3/4 in beiden Behandlungsarmen, CEV = 112 Patienten, EpiCO = 100 Patienten

Tabelle 12 gibt einen Überblick aller WHO-Grade der hämatologischen Toxizitäten im CEV- und EpiCO-Arm.

**Tab. 12 Hämatologische Toxizität der *Intention-to-treat*-Population**

Symptom	WHO Toxizitätsgrad	EpiCO, n= 100					CEV, n= 112				
		0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
Leukozyten, %		3	7	15	44	31	12	9	31	36	11
Thrombozyten, %		75	11	8	5	1	37	20	16	14	12
Hämoglobin, %		39	38	19	2	1	50	32	16	2	0

n Anzahl der Patienten

## 5. Diskussion

### 5.1 Studiendurchführung

Entsprechend den Rekrutierungsvorgaben wurden insgesamt 212 Patienten in diese Studie randomisiert. Der Unterschied zwischen Arm A und Arm B von 100 zu 112 Patienten ist darauf zurückzuführen, dass in einer ersten Planung ein intensivierter Epirubicin/Cyclophosphamid/Vincristin-Arm geplant war, der allerdings wegen starker Toxizität eingestellt wurde. In der hier vorliegenden Arbeit wird dieser Aspekt nicht berücksichtigt und nur die Patienten, die in den Cyclophosphamid/Epirubicin-Vincristin-Arm mit üblicher Dosierung und im Carboplat/Etoposid/Vincristin-Arm randomisiert wurden, wurden berücksichtigt und ausgewertet, so dass die Ergebnisse vergleichbar sind. Dabei wurde die Standarddosierung mit 80 mg/m<sup>2</sup> Epirubicin, Tag 1 und 2; 1000

mg/m<sup>2</sup> Cyclophosphamid, Tag 1 und 2 und 1,4 mg/m<sup>2</sup> Vincristin, Tag 1, 8, 15 eingesetzt. Die Dosierung im Carboplatin/Etoposid/Vincristin-Arm erfolgt ebenfalls den Standardempfehlungen mit 300 mg/m<sup>2</sup> Carboplatin, Tag 1; 140 mg/m<sup>2</sup> Etoposid, Tag 1 bis 3; und Vincristin 1,4 mg/m<sup>2</sup>, Tag 1, 8 und 15. Damit wurden die beiden in Deutschland häufigsten Kombinationen EPICO versus CEV verglichen, mit der Frage, ob eine platinhaltige Kombinations-Chemotherapie einer platinfreien Kombinations-Chemotherapie überlegen ist. Die Analyse der demographischen Daten zeigt, dass zwischen beiden Therapiearmen keine Unterschiede in Bezug auf Geschlecht, Alter und Stadium der Erkrankung festzustellen ist. Hinsichtlich des Karnofsky-Index zu Studienbeginn bestand ein Ungleichgewicht zugunsten der mit CEV behandelten Patienten, welches aber auf Grund der wechselseitigen Randomisierung der Patienten auf die beiden Behandlungsarme nicht ausgeglichen werden konnte.

## **5.2 Dosisintensität und Behandlungszyklen**

In beiden Behandlungsarmen konnten in annähernd vergleichbarer Menge die Therapiezyklen 1 bis 6 durchgeführt werden. Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Armen. Ebenso fand sich in der Dosisintensität eine sehr gute Vergleichbarkeit zwischen beiden Armen. Mit den Substanzen Epirubicin und Cyclophosphamid konnten Dosisintensitäten von über 90 % erreicht werden. Ebenso mit den Substanzen Carboplatin und Etoposid. In beiden Armen lag die erreichte Dosisintensität von Vincristin um 40 %. Damit wurde eine vergleichbare Dosisintensität für Vincristin erreicht, wie sie auch in verschiedenen anderen Studien berichtet worden sind. Wegen der sehr bald auftretenden Neurotoxizität, wird fast nie eine Dosisintensität von 50 % erreicht. So fanden Fukuoka et al. 1991 [46], dass eine Vincristindosis lediglich von unter 50 % appliziert werden konnte. Jassem et al. 1992 [109] konnten ebenfalls nur eine Vincristindosis von 42 % applizieren. In der randomisierten Studie von Reck et al. 2003 [56] wurde ebenfalls nur eine Vincristindosisintensität von unter 50 % erreicht und entspricht damit unseren Ergebnissen.

### 5.3 Diskussion der Wirksamkeit

Als primäres Studienziel wurden die Remissionsraten, in Bezug auf die Wirksamkeit, und als sekundäres Studienziel die Überlebensdaten angesehen. Dabei zeigte sich für die CEV-Kombination eine geringfügig bessere, jedoch nicht signifikant höhere Remissionsrate von 72 % versus 65 % im EpiCo-Arm ( $p=0.250$ ), wobei das 95% Konfidenzintervall für EpiCO minus CEV zwischen -20% und 5% lag, d.h. 20% zugunsten der CEV- Therapie und 5% zugunsten der EpiCO-Behandlung. Damit liegen auch die Remissionsraten im Range vergleichbarer Studien mit den angegebenen Substanzen. So fanden Reck et al. 2003 [56] mit Carboplatin/Etoposid/Vincristin in ihrer Studie im CEV-Arm Remissionsraten von 77 %. Jackson et al.1988 [44] konnte ebenso mit den Substanzen Etoposid/Cyclophosphamid/Doxorubicin und Vincristin Remissionsraten um 80 % erreichen. Auffällig ist, dass zwischen den Erkrankungsstadien *ED I* und *ED II*, d. h. zwischen den lokal fortgeschrittenen und Patienten mit Fernmetastasen keine signifikanten Unterschiede im Ansprechen gefunden wurden, wenngleich ein geringer Vorteil in beiden Gruppen zugunsten der CEV-Therapie zu verzeichnen ist. Patienten mit Metastasen waren in beiden Therapiearmen mit Remissionsraten von 61% für Patienten im EpiCO-Arm versus 69 % für den CEV-Arm vergleichbar. In Bezug auf die Überlebenszeit lässt sich ein Vorteil für den CEV-Arm mit einem medianen Überleben von 12 Monaten im Vergleich zu einem medianen Überleben bei den Patienten mit EpiCO von 9 Monaten feststellen. Dieser Unterschied war zwar nicht statistisch signifikant, war jedoch ein bemerkenswerter Befund. In verschiedensten Studien konnte gezeigt werden, dass für Patienten mit *Limited Disease*, der Einsatz von Platin zu einer signifikanten Verbesserung des Überlebens führte. Allerdings fand sich auch in diesen Studien keine signifikante Verbesserung des Überlebens für Patienten mit *Extensive Disease* [110]. Ebenso war in einer Metanalyse der *European Lung Cancer Working Party* (ELCWP) 2000 [45] festgestellt worden, dass in der Summe verschiedenster Studien ein mathematischer Vorteil für den Einsatz von Platin und Etoposid festzustellen ist. Für das Tumorstadium IV, d. h. für Patienten mit *Extensive Disease II*, ließen sich aber in allen randomisierten Studien die Vorteile für die platinhaltige Chemotherapie nicht nachweisen, da jeweils keine signifikanten Unterschiede festgestellt wurden [46,47,111].



Der gleiche Trend, der sich im medianen Überleben feststellen ließ, war auch in den Einjahresüberlebensraten zu finden. Hier betrug die Einjahresüberlebensrate im Carboplatin/Etoposid/Vinchristin-Arm 47 % und 30 % bei den Patienten mit Epirubicin/Cyclophosphamid/Vincristin. Dabei ließen sich keine Unterschiede feststellen zwischen den Gruppen *ED I* und *ED II* in Bezug auf die Therapiearme.

Insgesamt muss festgestellt werden, dass die in dieser Studie gefundenen Überlebensdaten in beiden Armen eher im oberen Bereich, der für das kleinzellige Bronchialkarzinom im Stadium *ED I* und *ED II* zu erwartenden Daten liegen, trotzdem aber nicht von den bisher berichteten Befunden abweichen. Damit konnten beide Kombinationen als gängige Standardkombinationen zur Behandlung des kleinzelligen Bronchialkarzinoms bestätigt werden.

## **5.4 Diskussion der Toxizitäten**

### **5.4.1 Hämatologische Toxizität**

Als wesentliche hämatologische Parameter zur Einschätzung der Toxizität gelten die Leukozyten- und Thrombozytenwerte. Es zeigte sich in beiden Armen bei einer relevanten Anzahl von Patienten, nämlich im Arm EpiCO bei insgesamt 75 Patienten und im CEV-Arm bei insgesamt 47 Patienten eine Grad III/IV-Toxizität in Bezug auf die Leukozytenwerte. Bezogen auf die Thrombozytenwerte war eine eindeutig günstigere Konstellation für EpiCO festzustellen. Nur 6 Patienten wiesen eine Grad III/IV-Toxizität auf, während 26 Patienten aus dem Carboplatin/Etoposid/Vincristin-Arm betroffen waren. Obwohl die Unterschiede als nicht signifikant eingestuft werden müssen, ist jedoch ein deutlicher Trend zu einer höheren Toxizität für die platinhaltige Chemotherapie in Bezug auf die Thrombozytopenie und für die Leukozytopenie in Bezug auf die Epirubicin/Cyclophosphamid-Therapie festzustellen. Auch diese Ergebnisse sind als vergleichbar mit anderen Studien mit diesen Kombinationen anzusehen. Yilmaz U. et al 2011 [112] untersuchten die Toxizität der Kombination Carboplatin und Etoposid und fanden eine Grad 3-4 Neutropenie in 57,9% der Fälle, eine Thrombozytopenie entwickelten 15,9% und eine Anämie wurden und 11,4% der Patienten festgestellt. Ähnliche Werte fanden auch O'Brien et al 2011 [113] in ihrer

Studie für die oben genannte Kombination. Eine Neutropenie zeigten 69%, Thrombozytopenie 9,4% und Anämie 3,1% der Patienten.

#### 5.4.2 Nichthämatologische Toxizität

In Bezug auf die nicht hämatologische Toxizität ist festzustellen, dass beide Kombinationen insgesamt als verträglich eingeschätzt werden dürfen. Bezogen auf Übelkeit und Erbrechen, die für das Belastungsempfinden einer Chemotherapie als sehr wesentlich angesehen werden müssen, ist ein etwas günstigerer Trend für CEV mit 2% im Vergleich zu EpiCO mit 19 % festzustellen. Für Haarausfall als Toxizitätsmerkmal gibt es keine Unterschiede in beiden Gruppen. Die Infektionsrate war leicht erhöht im EpiCO-Arm. In Bezug auf Neurotoxizität und Parästhesien sind beide Therapiearme absolut vergleichbar, was auf den Einsatz von Vincristin in beiden Armen zurückzuführen sein dürfte, da hier die wesentlichste neurotoxische Potenz anzunehmen ist. In der Arbeit von Reck et al. 2003 [56] sind dabei folgende Toxizitäten im CEV-Arm gefunden worden: Übelkeit und Erbrechen werden hier mit jeweils 0,4% angegeben. Hinsichtlich der Neurotoxizität hatten 2,1% eine Grad 3 Toxizität, Grad 4 wurde mit 0% angegeben. Es besteht also eine weitgehende Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen.

#### 5.5 Diskussion der Ergebnisse und Einordnung in das Therapiekonzept

In dieser Studie wurden die beiden gängigen Polychemotherapiekonzepte beim kleinzelligen Bronchialkarzinom: **Epirubicin/Cyclophosphamid/Vincristin** (EpiCO, eine Weiterentwicklung des ehemaligen Standards Adriamycin/ Cyclophosphamid/ Vincristin ACO), mit der Kombination **Carboplatin/Etoposid/ Vincristin** (CEV) verglichen. Die Kombination EpiCO ist der älteren Standardkombination ACO vorzuziehen, da die kardialen Toxizitäten mit Epirubicin niedriger liegen als mit Doxorubicin [48,49]. Es zeigte sich, dass mit den beiden üblichen Kombinationen auch in dieser Studie Remissionsergebnisse um 80 % erreicht

werden konnten und mediane Überlebenszeiten zwischen 9 und 12 Monaten sowie Einjahresüberlebensraten über 30 % erzielt werden konnten. Damit sind die für das kleinzellige Bronchialkarzinom im internationalen Schrifttum mitgeteilten Ergebnisse erreicht worden. Obwohl diese Studie mit diesen beiden Kombinationen in den 90-er Jahren durchgeführt wurde, sind sie auch heute noch als Standardkombinationen anzusehen. Der mathematische Vorteil der platinhaltigen Kombinationen ließ sich im Trend, in Bezug auf das Überleben, wiederfinden, wobei allerdings keine signifikanten Unterschiede festzustellen waren, was auch in vergleichbaren Studien immer wieder gefunden wurde.

Weiterentwicklungen in der Therapie des fortgeschrittenen kleinzelligen Bronchialkarzinoms, wie die Kombination Cisplatin/Irinotecan [114], die eine deutliche Verbesserung versus der Kombination Platin/Etoposid mit sich bringen sollten, konnten mit einer 2006 publizierten Studie von Hanna et al [115] widerlegt werden. In der Bestätigungsstudie fand sich kein Vorteil für die Kombination Platin/Irinotecan im Vergleich zur Kombination Platin/Etoposid.

Eine andere Weiterentwicklung der Standardkombination wurde von Reck et al. [56] durchgeführt, der die Kombination Carboplatin/Etoposid/Vincristin mit der Kombination Carboplatin/Etoposid/Paclitaxel in einer randomisierten Phase-III-Studie verglichen hat. Hintergrund der Studie war die geringe Dosisintensität, die mit Vincristin zu erreichen ist, durch den Einsatz von Paclitaxel auszugleichen und damit eine bessere Überlebensrate festzustellen. Im Einjahresüberleben konnte dabei kein Unterschied gefunden werden. Allerdings schnitt im 2- und 3-Jahresüberleben die Kombination mit Paclitaxel besser ab.

In einer vergleichbaren griechischen Studie von Mavroudis et al 2001 wurde die Kombination Cisplatin/Etoposid gegen die Kombination Cisplatin/Etoposid/Paclitaxel verglichen [116]. Dabei fand sich eine signifikante Erhöhung der Toxizität, ohne Verbesserung der Behandlungsergebnisse. In der amerikanischen Studie von Birch et al 1997 führte die Addition von Paclitaxel zu Carboplatin/Etoposid im Stadium *Extensive Disease* zu einer Verlängerung der medianen Überlebenszeit von 7 auf 10 Monate. Im Stadium *Limited Disease* ergaben sich keine Therapieunterschiede [117]. Hinsichtlich der Zugabe von Paclitaxel zu den standardisierten Chemotherapeutika ergeben sich differente Ergebnisse, so dass auch in diesem Falle positive und negative Studien vorliegen und das positive Ergebnis einer Bestätigung bedarf. Damit lässt sich zusammenfassend feststellen, dass die beiden Standardkombinationen der 90-er

Jahre EpiCO und CEV weiterhin als erste Wahl in der *first-line*-Behandlung des fortgeschrittenen kleinzelligen Bronchialkarzinoms anzusehen sind. Die genannten Weiterentwicklungen sind als marginal einzustufen bzw. haben sich in Bestätigungsstudien als nicht vorteilhaft erwiesen, so dass auch weiterhin der Einsatz beider Kombinationen empfohlen werden muss. Abhängig von der individuellen Situation des Patienten und des zu erwartenden spezifischen Nebenwirkungsprofils beider Kombinationen muss entschieden werden, welche von beiden eingesetzt werden sollte. Im Hinblick auf die etwas günstigere Überlebenszeit liegt die CEV-Kombination allerdings leicht im Vorteil.

## 6. Schlussfolgerung

In einer multizentrischen randomisierten Phase-III-Studie wurden die beiden Standardkombinationen **Epirubicin/ Cyclophosphamid/ Vincristin** mit der Standardkombination **Carboplatin/ Etoposid/ Vincristin** verglichen.

Dabei zeigte sich für Patienten im Stadium *ED I* und *ED II* kein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Ansprechraten und in Bezug auf die Überlebensdaten. Im Trend ist allerdings ein leichter, nicht signifikanter Vorteil für die Kombination Carboplatin/Etoposid/Vincristin (CEV) für beide Stadien zu finden.

In Bezug auf das Toxizitätsprofil sind beide Kombinationen als gut verträglich und als empfehlenswerte Therapiekonzepte anzusehen.

Derzeit gibt es für das fortgeschrittene metastasierte kleinzellige Bronchialkarzinom kein Standardtherapieschema. Zu empfehlen ist eine Polychemotherapie aus zwei bis drei Substanzen, die aufgrund der hohen Rate an kompletten Remissionen, sowie verlängerter Überlebenszeiten der Monotherapie eindeutig überlegen ist [118-122].

Die Therapiedauer sollte vier bis maximal sechs Therapiezyklen betragen. Therapieverlängerung oder eine Erhaltungstherapie haben keinen Effekt auf das Langzeitüberleben. Die Zusammensetzung der Kombinationstherapie hängt im Wesentlichen vom vorliegenden Tumorstadium, als auch vom Allgemeinzustand des Patienten und den Nebenerkrankungen ab. Aufgrund der im Trend günstigeren

Remissions- und Überlebensdaten hat sich eine platinhaltige Kombination mit Carboplat/Etoposid als überlegen gezeigt [121,122].

Die Therapie des fortgeschrittenen kleinzelligen Bronchialkarzinoms ist trotz wesentlicher Erfolge innerhalb der letzten Jahre insgesamt unzureichend. Während initial durch zytostatische Behandlungsverfahren gute Ansprechraten erzielt werden, ist der Langzeitverlauf durch Rezidive und Therapieversagen gekennzeichnet. Die Entwicklung moderner Polychemotherapieprotokolle mit verbesserter Wirksamkeit und reduzierter Toxizität ist deshalb, auch unter palliativen Gesichtspunkten, vordringlich. So werden die Entwicklung von neuen Targets, neueren Substanzen und eine umfassende onkologische Betreuung von Patienten als wesentlich für die Zukunft im Kampf gegen das kleinzellige Bronchialkarzinom angesehen.

## 7. Literaturverzeichnis

1. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID). Krebs in Deutschland 2007/2008, 8. Ausgabe, Berlin 2012
2. Goeckenjan G, Sitter H, Thomas M, Branscheid D, Flentje M, Griesinger F, Niederle N, Stuschke M, Blum T, Deppermann, KM, Ficker JH, Freitag L, Lübke AS, Reinhold T, Späth-Schwalbe E, Ukena D, Wickert M, Wolf M, Andreas S, Auberger T, Baum RP, Baysal B, Brüske I, Wichmann HE, Woth H. Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. Interdisziplinäre S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Krebsgesellschaft. Pneumologie 2010; 64 (Suppl.2): 1–164
3. Statistisches Bundesamt, Todesursachenstatistik, Wiesbaden 2012
4. Rösler JA, Woitowitz HJ, Lange HJ, Ulm K, Woitowitz RH, Rödelsperger K. Forschungsbericht IV: Asbesteinwirkung am Arbeitsplatz und Sterblichkeit an bösartigen Tumoren in der Bundesrepublik Deutschland. Eingrenzung von Hochrisikogruppen anhand standartisierter proportionaler Mortalitätsraten der Berufskrebsstudie Asbest. Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften e.V. (Hrsg), Sankt Augustin 1993 : S. 1-160
5. Samett JM. The epidemiology of lung cancer. Chest 1993; 103: 120-123
6. Boyle P, Maisonneuve P. Lung cancer and tobacco smocing. Lung cancer 1995; 12: 167-181
7. Demissenko MF, Pao A, Tang MS, Pfeifer GP. Preferential Formation of Benzo[ $\alpha$ ]pyrene Adducts at Lung Cancer Mutational Hotspots in P53. Science 1996; 274: 430-432
8. Shepered FA, Guisberg RJ, Feld R, Evans WK, Johansen E. Surgical treatment for limited small cell lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg 1991; 101: 385-393
9. Karrer K, Shields TW, Denck H, Hrabar B, Vogt-Moykopf I, Salzer GM. The importance of surgical and multi-modality treatment for small cell bronchial carcinoma. J Thorac Cardiovasc Surg 1989; 97: 168-176
10. Ihde DC. Small cell lung cancer state-of-the-art therapy. Chest 1995; 107: 243-248

11. Rüdiger HW, Nowack D. Bronchialkarzinom, Rolle von Anlage und Umwelt. Internist 1994; 35: 700-709
12. Roth JA. Molecular events in lung cancer. Lung cancer 1995; 12: 3-15
13. Wiethage Th, Voss B, Müller KM: Onkogene und Tumorsuppressorgene bei der Pathogenese von Lungentumoren. Pathologe 1994; 15: 321-330
14. Roggli VL, Vollmer RT, Greensberg ST, Mc Gravan MH, Spjut HJ, Yesner R. Lung cancer heterogeneity: a blinded randomized study of 100 consecutive cases. Hum Pathol 1985; 16: 569-574
15. Sehested M, Hirsch FR, Osterlind K, Olsen JE. Morphologic variations of small cell lung cancer. A histopathology study of pretreatment and posttreatment specimens in 104 patients. Cancer 1986; 64: 804-806
16. Sheperd FA, Ginsberg RJ, Feld R, Evans WK, Johansen E. Surgical treatment for limited small cell lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg. 1991; 101: 385-393
17. Mountain CF. Revisions in the International System for staging lung cancer. Chest 1997; 111: 1710-1717
18. Abrams J, Doyle LA, Aisner J. Staging, prognostic features and special considerations in small cell lung cancer. Semin Oncol 1988; 15: 216-267
19. Hansen HH, Dombernowsky P, Hirsch FR. Staging procedures and prognostic features in small cell lung anaplastic bronchogenic carcinoma. Semin Oncol 1978; 3: 280-287
20. Livingstone RB. Small cell carcinoma of the lung. Blood 1980; 56: 575-584
21. Morstyn G, Ihde DC, Lichter AS, Bunn PA, Carney DN, Glatstein E, Minna JD. Small Cell Lung Cancer 1973-1983: early progress and recent obstacles. Int J Rad Oncol Biol Phys 1984; 10: 515-539
22. Niederle N, Schütte J. Chemotherapeutic results in small cell lung cancer. Rec Results Cancer Res 1985; 97: 127-155
23. Burris HA, Crowley JJ, Williamson SK. Docetaxel (Taxotere) in extensive stage small cell lung cancer (SCLC): a phase II trial of the southwest oncology group (SWOG). Proc Am Soc Clin Oncol 1998; 17: A 1737
24. Cormier Y, Eisenhauer EA, Muldal A, Gregg R, Goss G, Stewart D, Tarasoff P, Wong D. Gemcitabine is an active new agent in previously untreated extensive small cell lung cancer (SCLC). Ann Oncol 1994; 5: 283-285
25. Le Chevalier T, Ibrahim N, Chany P, Riviere A, Monnier A, Magherini E, Pujol J. A phase II study of irinotecan (CPT-11) in patients (pts) with small cell lung

- cancer (SCLC) progressing after initial response to first-line chemotherapy (CT).  
Proc Am Soc Clin Oncol 1997; 16: A 1617
26. Jett JR, Kirschling RJ, Jung SH, Marks RS. A phase II study of paclitaxel and granulocyte colony-stimulating factor in previously untreated patients with extensive-stage small cell lung cancer: a Study of the North Central Cancer Treatment Group. *Semin Oncol* 1995; 22: 75-77
  27. Schiller JH, Kim KM, Hutson P, De Vore R, Glick J, Stewart J, Johnson D. Phase II study of topotecan in patients with extensive-stage small cell lung carcinoma of the lung: an Eastern Cooperative Oncology Group trial, *J Clin Oncol* 1996; 14: 2345- 2352
  28. Depierre A, Le Chevalier T, Quoix E, Harper P, Milleron B, Gottfried M, Weestel V, Westerhausen N, Jacoulet P, LeBras F. Phase II trial of navelbine (NVB) in small cell lung cancer (SCLC). *Lung Cancer* 1997; 18: 3-5
  29. Smyth J F, Smith I E, Sessa C, Schoffski P, Wander J, Franklin H, Kaye SB. Activity of docetaxel (Taxotere) in small cell lung cancer. The Early Clinical Trials Group of the EORTC. *Eur J Cancer* 1994; 30: 1058-1060.
  30. Van der Lee I, Postmus P, Smit E. The activity of Gemcitabine in patients with resistant small cell lung cancer (SCLC). A phase II study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999; 18: A1835
  31. De Vore RF, Blanke DV, Denham CA. Phase II study of Irinotecan (CPT-11) in Patients with previously treated small-cell lung cancer (SCLC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998; 17: A 1736
  32. Smit EF, Fokkema E, Biesma B, Groen HJM, Snoek W, Postmus PE. A phase II study of paclitaxel in heavily pretreated patients with small cell lung cancer. *Br J Cancer* 1998; 77: 347-351
  33. Huber RM, Gatzemeier U, Gosse H, von Pawel J, Hruska D, Mezger J, Saal Kleinschmidt R, Steppert C, Steppling H. Topotecan in Second-line Treatment of Small Cell Lung Cancer – Reduced Toxicity with Individualized Therapy. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19: A 2153
  34. Jassem J, Karnicka-Mlodowska H, van Pottelsberghe C, van Glabbeke M, Nosedá MA, Ardizzoni A, Gozzelino F, Planting A, van Zandwijk N. Phase I study of vinorelbine (Navelbine) in previously treated small cell lung cancer patients. *Eur J Cancer* 1993; 29: 1720-1722
  35. Kelly K. New Chemotherapy Agents for Small Cell Lung Cancer. *Chest* 2000; 117:156-162



36. Bleehen NM, Fayers PM, Girling DJ, Stephens RJ. Survival, adverse reactions und quality of life during combination chemotherapy compared with selective palliative treatment for small cell lung cancer. Report to the Medical Research Council by its Lung Cancer Working Party. *Resp Med* 1989; 83: 51-56
37. Lowenbraun S, Bartolucci A, Smalley RV, Lynn M, Krauss S, Durant JR. The superiority of combination chemotherapy over single agent chemotherapy in small cell lung carcinoma. *Cancer* 1979; 44: 406-413
38. Alberto P, Brunner KW, Martz G, Obrecht J, Sonntag RW. Treatment of bronchogenic carcinoma with simultaneous or sequential combination chemotherapy, including methotrexate, cyclophosphamide, procarbazine und vincristine. *Cancer* 1976; 38: 2208-2213
39. Girling DJ. Comparison of oral Etoposide and standard intravenous multidrug chemotherapy for small cell lung cancer a stopped multicenter randomised trial – Medical Research Council Lung Cancer Working Party. *Lancet* 1996; 348: 563-566
40. Souhami RL, Spiro SG, Rudd RM, Ruiz de Elvira MC, James LE, Gower NH, Lamont A, Harper PG. Five-day oral etoposide treatment for advanced small cell lung cancer: Randomised comparison with intravenous chemotherapy. *J Nat Cancer Inst* 1997; 89: 577-580
41. Hann CL, Rudin CM. Management of small-cell lung cancer: incremental changes but hope for the future. *Oncology (Williston Park)* 2008; 22: 1486-1492
42. Goeckenjan G, Sitter H, Thomas M, Branscheid D, Flentje M, Griesinger F, Niederle N, Stuschke M, Blum T, Deppermann, KM, Ficker JH, Freitag L, Lübbe AS, Reinhold T, Späth-Schwalbe E, Ukena D, Wickert M, Wolf M, Andreas S, Auberger T, Baum RP, Baysal B, Brüske I, Wichmann HE, Woth H. Prevention, Diagnosis, Therapy, and Follow-up of Lung Cancer Interdisciplinary Guideline of the German Respiratory Society and the German Cancer Society. *Pneumologie* 2011; 65: 39-59
43. Hong WK, Nicaise C, Lawson R, Maroun JA, Comis R, Speer J, Luedke D, Hurtubise M, Lanzotti V, Goodlow J. Etoposide combined with cyclophosphamide plus vincristine compared with cyclophosphamide plus vincristine and with high-dose cyclophosphamide plus vincristine in the treatment of small cell carcinoma of the lung: a randomized trial of the Bristol Lung Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1989; 7: 450-456

44. Jackson DV, Case LD, Zekan PJ, Powell BL, Caldwell RD, Bearden JD, Nelson EC, Muss HB, Cooper MR, Richards F. Improvement of long-term survival in extensive small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1988; 6: 1161-1194
45. Mascaux C, Pacsmans M, Berghman T, Branle F, Lafitte JJ, Lemaitre F, Meert AP, Vermeylen P, Sculier JP, European Lung Cancer Working Party (ELCWP). A systematic review of the role of etoposide and cisplatin in the chemotherapy of small cell lung cancer with methodology assessment and meta-analysis. *Lung Cancer* 2000; 30: 23-36
46. Fukuoka M, Furuse K, Saijo N, Nishiwaki Y, Ikegami H, Tamura T, Shimoyama M, Suemasu K. 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* 1991; 83: 855-861
47. Roth BJ, Johnson DH, Einhorn LH, Schacter LP, Cherg NC, Cohen HJ, Crawford J, Randolph JA, Goodlow JL, Broun GO. Randomized study of cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine versus etoposide and cisplatin versus alternation of these two regimens in extensive small cell lung cancer: a phase III trial of the South-eastern Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1992; 10: 282-291
48. Launchbury AP, Habboubi N. Epirubicin and doxorubicin: a comparison of their characteristics, therapeutic activity and toxicity. *Cancer Treat Rev* 1993; 19: 197-228
49. Sculier JP, Klastersky J, Thinaux I. A randomized trial comparing in small cell lung cancer (SCLC) induction chemotherapy by ifosfamide and etoposide with adriamycin (IVA) or epirubicin (IVE). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1994; 35: A1409
50. Skarlos CV, Samantas E, Kosmidis P, Fountzilas G, Angelidou M, Palamidis P, Mylonakis N, Provata A, Papadakis E, Klouvas G. Randomized comparison of etoposide-cisplatin vs. etoposide-carboplatin and irradiation in small-cell lung cancer. A Hellenic Cooperative Oncology Group study. *Ann Oncol* 1994; 5: 601-607
51. Urban T, Baleyte T, Chastang CL, Jeannin L, Delaval P, Zaegel M, Mornet M, Coetmeur D, Lebeau B. Standard combination versus alternating, chemotherapy in small cell lung cancer: a randomised clinical trial including 394 patients. "Petites Cellules" Group. *Lung Cancer* 1999; 25: 105-113
52. Murray N, Livingston RB, Shepherd FA, James K, Zee B, Langleben A, Kraut M, Bearden J, Goodwin JW, Grafton C, Turrisi A, Walde D, Croft H, Osoba D,

- Ottaway J, Gandara D. Randomized study of' Cis/Vin/Doxo/Eto versus alternating CAV/CEP for extensive-stage small-cell lung Cancer: an intergroup study of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group and the Southwest Oncology Group. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2300-2308
53. Sundstrom S, Bremnes RM, Kaasa S, Aasebo U, Hatlevoll R, Dahle R, Boye N, Wang M, Vigander T, Vilsvik J, Skovlund E, Hannisdal E, Aamdal S; Norwegian Lung Cancer Study Group. Cisplatin and etoposide regimen is superior to cyclophosphamide, epirubicin, and vincristine regimen in small-cell lung cancer: results from a randomized phase III trial with 5 years' follow-up. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4665–4672
  54. Oze I, Hotta K, Kiura K, Ochi N, Takigawa N, Fujiwara Y, Tabata M, Tanimoto M. Twenty-seven years of phase III trials for patients with extensive disease small-cell lung cancer: disappointing results. Source Department of Respiratory Medicine, Okayama University Hospital, Okayama, Japan: *PLoS One* 2009; 4: 7835
  55. Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M, Negoro S, Sugiura T, Yokoyama A, Fukuoka M, Mori K, Watanabe K, Tamura T, Yamamoto S, Saijo N; Japan Clinical Oncology Group. Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002; 346: 85-91
  56. Reck M, von Pawel J, Macha HN, Kaukel E, Deppermann KM, Bonnet R, Ulm K, Hessler S, Gatzemeier U. Randomized phase III trial of paclitaxel, etoposide and carboplatin versus carboplatin, etoposide and vincristine in patients with small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; 6: 1118-1127
  57. Niell HB, Herndon JE, Miller AA, Watson DM, Sandler A, Kelly K, Marks R, Green MR. Randomized phase III intergroup trial (CALGB 9732) of etoposide (VP-16) and cisplatin (DDP) with or without paclitaxel (TAX) and G-CSF in patients with extensive stage small cell lung cancer (EDSCLC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 20: A1169
  58. Tweedy CR, Andrews DF, Ball T. Topotecan und paclitaxel in extensive stage small cell lung cancer as initial therapy. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999: A 2025
  59. Ramalingam S, Belani CP, Day R, Zamboni BA, Jacobs SA, Jett JR. Phase II study of topotecan and paclitaxel for patients with previously untreated extensive stage small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2004; 15: 247-251
  60. Quiox E, Breton JL, Gervais R, Wilson J, Schramel F, Cardenal F, Ross G, Preston A, Lymboura M, Mattson K. A randomized Phase II study of the efficacy

and safety of intravenous topotecan in combination with either cisplatin or etoposide in patients with untreated, extensive disease small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2005; 49: 253-261

61. Bleehen NM, Fayers PM, Girling DJ, Stephens RJ. Controlled trial of twelve versus six courses of chemotherapy in the treatment of small cell lung cancer. *BR J Cancer* 1989; 59: 584-590
62. Spiro SG, Souhami RL, Geddes DM, Ash CM, Quinn H, Harper PG, Tobias JS, Partridge M, Eraut D. Duration of chemotherapy in small cell lung cancer: a Cancer Research Campaign trial. *Br J Cancer* 1989; 59: 578-583
63. Giaccone G, Dalesio O, McVie G, Kirkpatrick A, Postmus PE, Burghouts JT, Bakker W, Koolen MG, Vendrik CP, Roozendaal KJ. Maintenance chemotherapy in small cell lung cancer: long-term results of a randomized trial. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1230-1240
64. Sculier JP, Paesmans M, Bureau G, Giner V, Lecomte J, Michel J, Berchier MC, Van Cutsem O, Küstner U, Kroll F, Sergysels R, Mommen P, Klastersky J.. Randomized trial comparing induction chemotherapy versus induction chemotherapy followed by maintenance chemotherapy in small-cell lung cancer: European Lung Cancer Working Party. *J Clin Oncol* 1996;14: 2337-2344
65. Sandler AB, Ansari R, Saxman S, Walker P, Wasielewski MJ, Monaco F. Phase III trial of maintenance daily oral VP-16 versus no further therapy following induction chemotherapy with VP-16 (V) plus ifosfamide (I) plus cisplatin (P) (VIP) in extensive small cell lung cancer (SCLC): a Hoosier Oncology Group (HOG) trial (LUN93-2). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999; 18: A1813
66. Johnson DH, Adak S, Cella DF, DeVore FR, Marcus A, Schiller JH. Topotecan (T) vs. observation (OB) following cisplatin (P) plus etoposide (E) in extensive stage small cell lung cancer (ES SCLC) (E7593): a phase III trial of the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19: A 1886
67. Beith JM, Clarke SJ, Woods RL, Bell DR, Levi JA. Long-term follow-up of a randomised trial of combined chemotherapy Induction treatment, with und without maintenance chemotherapy in patients with small cell carcinoma of the lung. *Eur J Cancer* 1996; 32: 438-443
68. Sculier JP, Berghmans T, Castaigne C, Luce S, Sotiriou C, Vermylen P, Paesmans M. Maintenance chemotherapy for small cell lung cancer: a critical review of the literature. *Lung Cancer* 1998; 19: 141-151

69. Johnson DH, Einhorn LH, Birch R, Vollmer R, Perez C, Krauss S, Omura G, Greco FA. A randomized comparison of high-dose versus conventional-dose cyclophosphamide, doxorubicin and vincristine for extensive-stage small cell lung cancer: a phase III trial of the South-eastern Cancer Study Group, *J Clin Oncol* 1987; 5: 1731-1737
70. Ihde DC, Mulshine JL, Kramer BS, Steinberg SM, Linnoila RI, Gazdar AF, Edison M, Phelps RM, Lesar M, Phares JC. Prospective randomized comparison of high-dose and standard-dose etoposide and cisplatin chemotherapy in patients with extensive-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1994; 12: 2022-2034
71. Pujol JL, Douillard YJ, Riviere A, Quoix E, Lagrange JL, Berthaud P, Bardonnnet-Comte M, Polin V, Gautier V, Milleron B, Chomy F, Chomy P, Spaeth D, Le Chevalier T. Dose-intensity of a four-drug chemotherapy regimen with or without recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in extensive-stage small-cell lung cancer: a multicenter randomized phase III study. *J Clin Oncol* 1997;15: 2082-2089
72. Fetscher S, Brugger W, Engelhardt R, et al. Dose-intensive therapy with etoposide, ifosfamide, cisplatin and epirubicin (VIP-E) in 100 consecutive patients with limited- and extensive-disease small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 1997; 8 :49-56
73. Fetscher S, Brugger W, Engelhardt R, Kanz L, Hasse J, Frommhold H, Lange W, Mertelsmann R. Standard and high-dose etoposide, ifosfamide, carboplatin and epirubicin in 100 patients with small-cell lung cancer: a mature follow-up report. *Ann Oncol* 1999;10: 561-567
74. Thatcher N, Girling DJ, Hopwood P, Sambrook RJ, Qian W, Stephens RJ. Improving survival without reducing quality of life in small-cell lung cancer patients by increasing the dose-intensity of chemotherapy with granulocyte colony-stimulating factor support: results of a British Medical Research Council Multicenter Randomized Trial. Medical Research Council Lung Cancer Working Party. *J Clin Oncol* 2000; 18: 395-404
75. Murray N, Livingston RB, Shepherd FA, James K, Zee B, Langleben A, Kraut M, Bearden J, Goodwin JW, Grafton C, Turrisi A, Walde D, Croft H, Ososba D, Ottaway J, Gandara D. Randomized study of CODE versus alternating CAV/EP for extensive-stage small-cell lung cancer: An Intergroup Study of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group and Southwest Oncology Group. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2300-2308

76. Sculier JP, Paesmans M, Lecomte J, Van Cutsem O, Lafitte JJ, Berghmans T, Koumakis G, Florin MC Thiriaux J, Michel J, Giner V, Berchier MC, Mommen P Ninane V, Klastersky J. A three arm phase III randomised trial assessing, in patients with extensive disease small-cell lung cancer, accelerated chemotherapy with support of haematological growth factor or oral antibiotics. *Br J Cancer* 2001; 86: 1444-1451
77. Figueredo AT, Hryniuk WM, Strautmains I, Frank G, Rendell S. Cotrimoxazole prophylaxis during high-dose chemotherapy of small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1985; 3: 54-64
78. Johnson DH, Einhorn LH, Birch R, Vollmer R, Perez C, Krauss S, Omura G, Greco FA. A randomized comparison of high-dose versus conventional dose cyclophosphamide, doxorubicin and vincristin for extensive-stage smallcell lung cancer: a phase III trial of the Southeastern Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1987; 5: 1731-1738
79. Ihde DC, Mulshine JL, Kramer BS, Steinberg SM, Linnoila RI, Gazdar AF, Edison M, Phelps RM, Lesar M, Phares JC. Prospective randomized comparison of high-dose and standard-dose etoposide and cisplatin chemotherapy in patients with extensive-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1994;12: 2022-2034
80. Nussbaum ES, Djalilian HR, Cho KH, Hall WA. Brain metastases: Histology, multiplicity, surgery and survival. *Cancer* 1996; 78: 1781-1788
81. Postmus PE, Haaxma-Reiche H, Sleijfer DT, Kirkpatrick A, McVie JG, Kleisbauer JP. High dose etoposide for brain metastases of small cell lung cancer. A phase II study, The EORTC Lung Cancer Cooperative Group. *BR J Cancer* 1989; 59: 254-256
82. Kristensen CA, Cristjansen PEG, Hansen HH. Systemic chemotherapy of brain metastases from small lung cancer: a review. *J Clin Oncol* 1992;10: 1498-1502
83. Tummarello D, Lippe P, Bracci R, et al. First line Chemotherapy in patients with brain metastases from non-small and small cell lung cancer. *Oncol Rep* 1998;5 :897-900
84. Postmus PE, Haaxma-Reiche H, Smit EF, Kirkpatrick A, McVie JG, Kleisbauer JP. Treatment of brain metastases of small-cell lung cancer: comparing teniposide and teniposide with whole-brain radiotherapy- a phase III study of the EORTC Lung Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3400-3408
85. Baker SD, Heidemann RL, Crom WR, Kuttesch JF, Gajjar A, Stewart CF.. Cerebrospinal fluid pharmacokinetics and penetration of continuous infusion of

- topotecan in children with central nervous system tumors. *Cancer Chemother Pharmacol* 1996; 37: 195-202
86. Sung C, Blaney SM, Cole DE, Balis FM, Dedrick RL. A pharmacokinetic model of topotecan clearance from plasma and cerebrospinal fluid. *Cancer Res* 1994; 54: 5118-5122
  87. Von Pawel J, Wagner H, Staab HJ. Response of small cell lung cancer brain metastases to intravenous topotecan monotherapy. *Onkologie* 1995;18: 23-28
  88. Schütte W, Manegold C, Von Pawel JV, Lan J, Schäfer B, Kaubitzsch S, Staab HJ. Topotecan-a new treatment option in the therapy of brain metastases of lung cancer. *Controversies in Neuro-oncology. Front Radiat Ther Oncol* 1999; 33: 354-363
  89. Korfel A, Oehm C, von Pawel J, Keppler U, Deppermann M, Kaubitzsch S, Thiel E. Response to topotecan of symptomatic brain metastases of small-cell lung cancer also after whole-brain irradiation. A Multicentre phases II study. *Eur J Cancer* 2002; 38: 1724-1729
  90. Hedde JP, Neuhaus T, Schüller H, Metzler U, Schmidt-Wolf IG, Kleinschmidt R, Losem C, Lange O, Grohe C, Stier S, Ko YD. A phase I/II trial of topotecan and radiation therapy for brain metastases in patients with solid tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68: 839-844
  91. Liesenfeld S, Wendt TG. Response of brain metastases and recurrent brain metastases and whole brain irradiation to combined radiochemotherapy with Topotecan. *Strahlenther Onkol* 2000; 176: 52-54
  92. Grünschow K, Klautke G, Fietkau R. Phase I/II clinical trial of concurrent radiochemotherapy in combination with topotecan for the treatment of brain metastases. *Eur J Cancer* 2002 Feb; 38: 367-374
  93. Ardizzoni A, Hansen H, Dombernowsky P, Gamucci T, Kaplan S, Postmus P, Giaccone G, Schaefer B, Wanders J, Verweij J. Topotecan, a new active drug in the second-line treatment of small-cell lung cancer. A phase II study in patients with refractory and sensitive disease. *J Clin Oncol* 1997;15: 2090-2096
  94. Ebi N, Kubota K, Nishiwaki Y, Hojo F, Matsumoto T, Kakinuma R, Ohmatsu H, Sekine I, Yokosaki M, Gotoh K, Yamamoto H, Kodama T. Second-line Chemotherapy for relapsed small cell lung cancer. *Jpn J Clin Oncol* 1997; 27 : 166-171

95. Chute JP, Kelley MJ, Venzon D, Williams J, Roberts A, Johnson BE. Retreatment of patients surviving cancer-free 2 or more years after initial treatment of small cell lung cancer. *Chest* 1996; 110: 165-170
96. Giaccone G, Ferrati P, Donadio M, Testore F, Caciati A. Reinduction chemotherapy in small cell lung cancer. *Eur J Cancer* 1987;23 : 1697 -1703
97. Vincent M, Evans B, Smith I. First-line chemotherapy rechallenge after relapse in small cell lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 1988; 21: 45-48
98. Shepherd FA, Evans WK, MacCormick R, Feld R, Yau JC. Cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine in etoposid- and cisplatinresistant small cell lung cancer. *Cancer Treat Rep* 1987; 71: 941-944
99. Urban T, Chastang C, Lebas FX, Duhamel JP, Adam G, Darse J, Bréchet JM, Lebeau B. The addition of cisplatin to cyclophosphamide-doxorubicin-etoposide combination chemotherapy in the treatment of patients with small cell lung carcinoma: A randomized study of 457 patients. "Petites Cellules" Group. *Cancer* 1999; 86 : 2238-2245
100. Kosmas C, Tsavaris NB, Malamos NA, Vadiaka M, Koufos C. Phase II study of paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin as second-line treatment in relapsed small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 119-126
101. DeVore RF, Blanke CD, Denham CA. Phase II Study of irinotecan (CPT-II) in patients with previously treated small-cell lung cancer (SCLC), *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998; 17 : A1736
102. Karnofsky DA, Burchenal JH. The Clinical Evaluation of Chemotherapeutic Agents in Cancer. In: MacLeod CM (Ed), *Evaluation of Chemotherapeutic Agents*. Columbia Univ Press 1949: 196
103. Verger E, Salamero M, Conill C. Can Karnofsky Performance Status be transformed to the Eastern Cooperative Oncology Group scoring scale and vice versa. *Eur J Cancer* 1992; 28: 1328-1330
104. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP. Toxicity and Response Criteria of The Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982; 5 :649-655
105. WHO-Handbook for reporting results of cancer treatment. No. 48, WHO-offset publication. Geneva 1979: pp. 12-30
106. Seeber S. *Therapiekonzepte Onkologie*. 2.Aufl., Springer: Berlin 1995: S.4-7
107. Senn HJ, Drings P, Glaus A, Jungi WF, Sauer R, Schlag P. *Checkliste Onkologie*, 3. Aufl. Georg Thieme Stuttgart, New York. 1992: S. 13-16



- 108.** Adam . Statistisches Know-how in der medizinischen Forschung. Ullstein Mosby, Berlin 1992: S. 96-141, S. 447-452
- 109.** Jassem J, Karnicka-Mlodowska H, Drozd-Lula M, Strug A, Pilarska-Machowicz A, Michalski A, Kowal E, Mo-Antkowiak R, Zych J. Combination chemotherapy with vincristine, epirubicin and cyclophosphamide in small cell lung carcinoma. Polish Lung Cancer Cooperative Group. Eur J Cancer 1992; 28: 473-476
- 110.** Sundstrøm S, Bremnes RM, Kaasa S, Aasebø U, Hatlevoll R, Dahle R, Boye N, Wang M, Vigander T, Vilsvik J, Skovlund E, Hannisdal E, Aamdal S, Norwegian Lung Cancer Study Group. Cisplatin and etoposide regimen is superior to cyclophosphamide, epirubicin, and vincristine regimen in small-cell lung cancer: results from a randomized phase III trial with 5 years' follow-up. J Clin Oncol 2002; 20: 4618-4620
- 111.** Loehrer PJ Sr, Ansari R, Gonin R, Monaco F, Fisher W, Sandler A, Einhorn LH. Cisplatin plus etoposide with and without ifosfamide in extensive small-cell lung cancer. A Hoosier Oncology group study. J Clin Oncol 1995; 13: 2594-2599
- 112.** Yilmaz U, Polat G, Anar C, Halilcolar H. Carboplatin plus etoposide for extensive stage small-cell lung cancer: An experience with AUC 6 doses of carboplatin. Indian J Cancer 2011; 48: 454-459
- 113.** O'Brien ME, Konopa K, Lorigan P, Bosquee L, Marshall E, Bustin F, Margerit S, Fink C, Stigt JA, Dingemans AM, Hasan B, Van Meerbeeck J, Baas P. Randomised phase II study of amrubicin as single agent or in combination with cisplatin versus cisplatin etoposide as first-line treatment in patients with extensive stage small cell lung cancer - EORTC 08062. Eur J Cancer 2011; 47: 2322-2330
- 114.** Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M, Negoro S, Sugiura T, Yokoyama A, Fukuoka M, Mori K, Watanabe K, Tamura T, Yamamoto S, Saijo N. Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer. N Engl J Med 2002; 346: 85–91
- 115.** Hanna N, Bunn PA Jr, Langer C, Einhorn L, Guthrie T Jr, Beck T, Ansari R, Ellis P, Byrne M, Morrison M, Hariharan S, Wang B, Sandler A. Randomisierte Phase-III-Studie mit Irinotecan/Cisplatin (IP) versus Etoposid/Cisplatin (EP) bei Patienten mit unvorbehandeltem, metastasiertem kleinzelligen Bronchialkarzinom, J Clin Oncol 2006; 24: 2038-2043
- 116.** Mavroudis D, Papadakis E, Veslemes M, Tsiafaki X, Stavrakakis J, Kouroussis C, Kakolyris S, Bania E, Jordanoglou J, Agelidou M and Vlachonicolis J. A

- multicenter randomized clinical trial comparing paclitaxel-cisplatin-etoposide versus cisplatin-etoposide as first-line treatment in patients with small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2001;12: 463-470
117. Birch R, Weaver CH, Hainsworth JD, Bobo C, Greco FA. A randomized study of etoposide and carboplatin with or without paclitaxel in the treatment of small cell lung cancer. *Semin Oncol* 1997; 24 (Suppl. 12) :12-135
  118. DeVore III RF, Johnson DH. Chemotherapy of small cell lung cancer. In: Pass HI, Mitchel JB, Johnson DH *Lung Cancer: Principles and Practice*. Lippincott Raven Publishers, Philadelphia 1996: pp. 825-935
  119. Niederle N, Weidmann B, Budach V, Schirren J. Kleinzelliges Bronchialkarzinom. In: Schmoll HJ, Höffken K, Possinger K, (Hrsg), *Kompendium Internistische Onkologie, Teil 2: Therapie von Leukämien, Lymphomen, soliden Tumoren, spezielle Therapiemodalitäten, Regionale Chemotherapie, Notfälle*. Berlin-Heidelberg-New York, Springer 1997: S. 521-557
  120. Calderoni A, Cerny T, Betticher DC. Is there progress in the chemotherapy of small cell lung cancer. *Schweizerische medizinische Wochenschrift* 1999; 129: 1313-1320
  121. Ihde DC. Chemotherapy of lung cancer. *N Engl J Med* 1992; 327: 1434-1441
  122. Comis RL. Extensive small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 1993; 9: 27-39

## 8. Thesen

1. Das Bronchialkarzinom zählt mit nahezu 47500 Neuerkrankungen pro Jahr in Deutschland zu den häufigsten Tumorentitäten. Der Anteil der kleinzelligen Bronchialkarzinome beträgt dabei etwa 20 Prozent.
2. Das kleinzellige Bronchialkarzinom ist charakterisiert durch schnelles Tumorwachstum und rasche metastatische Streuung. Die systemische Chemotherapie ist somit die bedeutendste Behandlungsform beim SCLC.
3. Dabei gilt es, eine Kombination aus möglichst nebenwirkungsarmen, gut tolerablen Chemotherapeutika einzusetzen.
4. In der vorliegenden Studie wurden die Polychemotherapieprotokolle EpiCO (Epirubicin, Cyclophosphamid, Vincristin) und CEV (Carboplatin, Etoposid, Vincristin) beim SCLC verglichen.
5. Ziel der Studie war es, die Ansprechraten und das progressionsfreie Überleben zu ermitteln, sowie die Wirksamkeit, Verträglichkeit und die Dosisintensität zu prüfen.
6. 212 Patienten erhielten mindestens einen Therapiezyklus und wurden somit in die „intention-to-treat“-Analyse einbezogen.
7. Die erreichten Ansprechraten waren in den EpiCO- und CEV- Gruppen vergleichbar, 72% der mit CEV behandelten Patienten (29% CR, 43% PR) und 65 % der EpiCO-Patienten (19 % CR, 46 % PR) zeigten ein Ansprechen.
8. Die mittlere Überlebenszeit betrug in der CEV-Gruppe 12 Monate und in der EpiCO-Gruppe 9 Monate.
9. Subgruppenanalysen erfolgten für Patienten mit ED I und ED II, für Patienten mit einem Karnofsky-Index  $\geq 80$  bei Studieneintritt und für Patienten mit der Entwicklung von Metastasen bei Studieneintritt.
10. In der Analyse der Subgruppen lag die Ansprechrate für komplette Remissionen geringfügig höher für Patienten mit ED I, zugunsten der Behandlung mit CEV.
11. Auch bei metastasierten Patienten lag die Responstrate im CEV-Arm mit 71% etwas höher als im EpiCO-Arm (61%).
12. Das Erkrankungsstadium hatte einen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit unabhängig von den Therapiearmen. Das Risiko zu sterben war für Patienten mit ED II zweimal höher als für ED I- Patienten.
13. Beide Therapiekombinationen wurden gut vertragen, wobei ein geringer Vorteil für die mit CEV behandelten Patienten zu sehen war.
14. Schlussfolgernd ist festzustellen, dass aufgrund der im Trend günstigeren Remissions- und Überlebensdaten eine platinhaltige Therapie einen geringen, wenn auch nicht signifikanten, Vorteil bietet.

## **Tabellarischer Lebenslauf**

Ute Neef

Richard-Wagner-Straße 28

06114 Halle

geboren: 17.05.1967 in Halle/ Saale

### Ausbildung

1974 – 1984	Polytechnische Oberschule Kröllwitz mit Abschluss 10. Klasse
1984 – 1987	BBS VEG Halle , Berufsausbildung mit Abitur
1987 – 1990	Ausbildung zur Säuglings-und Kinderkrankenschwester mit staatlichem Abschluss an der MLU Halle-Wittenberg
1990 – 1998	Studium der Medizin an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg; Abschluss Staatsexamen der Medizin

### Berufspraxis

01.11.1998 - 30.04.2000	Ärztin im Praktikum Klinik für Innere Medizin II Städtisches Krankenhaus Martha-Maria Halle-Dörlau
01.05.2000 - 22.04.2008	Assistenzärztin Kliniken für Innere Medizin I und II Städtisches Krankenhaus Martha-Maria Halle-Dörlau
23.04.2008	Fachärztin für Innere Medizin
25.05.2011	Fachärztin für Innere Medizin/Hämatologie/Onkologie
seit 24.04.2008	Tätigkeit als Facharzt für Innere Medizin Klinik für Innere Medizin II Krankenhaus Martha-Maria Halle-Dörlau
seit 26.05.2011	Tätigkeit als Facharzt für Innere Medizin/Hämatologie/ Onkologie Klinik für Innere Medizin II Krankenhaus Martha-Maria Halle-Dörlau
seit 01.07.2012	Berufsausübungsgemeinschaft Praxis für Innere Medizin, Hämatologie, Onkologie und diagnostische Radiologie Niemeyer Straße 23, 06110 Halle

## **Selbständigkeitserklärung**

Hiermit erkläre ich, dass die vorliegende Arbeit selbständig, ohne zulässige Hilfe Dritter, unter ausschließlicher Nutzung der angegebenen Literatur von mir angefertigt wurde. Weder diese noch eine andere Dissertation wurde von mir an einer anderen Fakultät zum Zwecke der Promotion eingereicht.

Halle/ Saale, den

Ute Neef

## **Erklärung über frühere Promotionsversuche**

Hiermit erkläre ich, keine früheren Promotionsversuche unternommen zu haben.

Halle/ Saale, den

Ute Neef

## **Danksagung**

Mein außerordentlicher Dank gilt Herrn Chefarzt PD Dr. med. Wolfgang Schütte für die Überlassung des Promotionsthemas sowie für die jederzeit unkomplizierte Betreuung, sowie die fachlichen und didaktischen Hinweise zur Erstellung der Arbeit.

Herzlich möchte ich mich bei Herrn Professor Dr. Brömme für die freundliche Beratung, die Anregungen und die Zeit, die er sich für mich nahm, bedanken.

Ein lieber Dank gilt auch meinen beiden Kindern für ihre Geduld während der Fertigstellung der Promotionsarbeit.

Ute Neef