

Aus der Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie  
und Tumorimmunologie am Standort Campus Benjamin Franklin  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Phase III Studie zum Vergleich von Carboplatin und Irinotecan versus  
Carboplatin und Etoposid beim Kleinzelligen Lungenkarzinom im  
Stadium extensive disease. Auswertung der Wirksamkeit und  
Toxizität.

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Christian Kaufmann

aus Norden

Gutachter:

1. Priv.-Doz. Dr. med. A. Schmittel
2. Prof. Dr. med. Ch. Witt
3. Priv.-Doz. Dr. med. M. Reck

Datum der Promotion: 22.03.2013

## Erklärung

„Ich, Christian Kaufmann, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: (Phase III Studie zum Vergleich von Carboplatin und Irinotecan versus Carboplatin und Etoposid beim Kleinzelligen Lungenkarzinom im Stadium extensive disease. Auswertung der Wirksamkeit und Toxizität) selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

20.05.2012

Unterschrift

I	Inhaltsverzeichnis	
II	Abbildungsverzeichnis	
III	Tabellenverzeichnis	
IV	Abkürzungsverzeichnis	

## I Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	8-26
1.1	Epidemiologie und Ätiologie des Lungenkarzinoms	8-10
1.2	Das kleinzellige Lungenkarzinom	10-15
1.3	Beschreibung wichtiger beim kleinzelligen Lungenkarzinom (SCLC) eingesetzter Zytostatika	15-19
1.3.1	Carboplatin und Cisplatin	15-16
1.3.2	Irinotecan	17-18
1.3.3	Etoposid	18-19
1.4	Therapiestandards beim kleinzelligen Lungenkarzinom	19-22
1.5	Kontroversen in der Therapie des Stadium extensive disease	22-26
1.6	Bemerkungen zum Vorlauf der Phase III Auswertung	26
2	Fragestellung	27
3	Methodik	27-34
3.1	Patientenselektion	27-28
3.2	Studiendesign	28
3.3	Randomisierung	28
3.4	Fallzahlkalkulation	29
3.5	Behandlungsplan	29-30
3.6	Beurteilungskriterien	30-32
3.7	Vorgehen bei Toxizitäten	32-33
3.8	Beendigung der Behandlung im Rahmen der Studie	34
3.9	Statistische Verfahren	34
4	Ergebnisse	35-52
4.1	Patienten	35-40
4.1.1	Geschlecht	36
4.1.2	Alter	36-37

4.1.3	Allgemeinzustand	37-38
4.1.4	Gewichtsverlust	38
4.1.5	Metastasen	38-39
4.1.6	Tumormarker	39-40
4.2	Behandlungsplan	40-41
4.3	Toxizitäten	41-49
4.3.1	Hämatologische Toxizitäten	41-44
4.3.2	Nicht Hämatologische Toxizitäten	44-47
4.3.3	Laborchemische Veränderungen	47-49
4.4	Tumoransprechen	49-50
4.5	Überleben und Progressionsfreies Überleben	50-51
4.6	Folgetherapien	51-52
5	Diskussion	52-60
6	Zusammenfassung	60
7	Lebenslauf	61

## II Abbildungsverzeichnis

Abb. 1a	Strukturformel von Carboplatin	16
Abb. 1b	Strukturformel von Cisplatin	16
Abb. 2	Umwandlung von CPT 11 in SN 38	17
Abb. 3	Strukturformel von Etoposid	19
Abb. 4	Vergleich des Progressionsfreien Überleben (PFS) zwischen den Therapiearmen	25
Abb. 5.	Vergleich des Gesamtüberlebens zwischen beiden Therapiearmen	25
Abb. 6	Darstellung des Studienablaufes	35
Abb. 7	Altersverteilung der Patienten nach Behandlungsarm	37
Abb. 8	Übersicht über hämatologische Toxizitäten (Maximum pro Patient) nach NCI Grad	44
Abb. 9	Übersicht über nicht hämatologische Toxizitäten (Maximum pro Patient)	47
Abb. 10	Übersicht über aufgetretene laborchemische Toxizitäten	49

(Maximum pro Patient)

Abb. 11	Kaplan–Meier Analyse für das progressionsfreie Überleben. Irinotecan plus carboplatin versus etoposid plus carboplatin	50
Abb. 12	Kaplan–Meier Analyse für das Gesamtüberleben. Irinotecan plus carboplatin versus etoposid plus carboplatin	51

### III Tabellenverzeichnis

Tab. 1	Stadieneinteilung nach der Marburg Klassifikation	12
Tab. 2	Stadieneinteilung nach der TNM Klassifikation	12-14
Tab. 3	Stadieneinteilung nach der UICC Klassifikation	14
Tab. 4	Eine Zusammenstellung gebräuchlicher Zytostatikakombinationen	20
Tab. 5	Beurteilungskriterium Allgemeinzustand	30
Tab. 6	Dosisreduktion bei Auftreten einer Hämatoxizität	32
Tab. 7	Dosisreduktion bei Auftreten von schweren Diarrhoen	33
Tab. 8	Geschlecht der untersuchten Patienten	36
Tab. 9	Altersverteilung der Patienten nach Behandlungsarm	36
Tab. 10	Allgemeinzustand (Karnofsky) der Patienten nach Behandlungsarm	37-38
Tab. 11	Gewichtsverlust der untersuchten Patienten	38
Tab. 12	Metastasenlokalisationen der untersuchten Patienten	49
Tab. 13	NSE Erhöhung vor Therapiebeginn	39-40
Tab. 14	LDH Erhöhung vor Therapiebeginn	40
Tab. 15	Anzahl der Patienten und der verabreichten Zyklen	41
Tab. 16	Toxizitäten unter der Chemotherapie (Anämie)	42
Tab. 17	Toxizitäten unter der Chemotherapie (Leukozytopenie)	43
Tab. 18	Toxizitäten unter der Chemotherapie (Thrombozytopenie)	43
Tab. 19	Auftreten einer febrilen Neutropenie unter der Therapie	44
Tab. 20	Auftreten von Übelkeit und/oder Erbrechen	45
Tab. 21	Auftreten von Diarrhoe	46
Tab. 22	Auftreten von Infektionen	46

Tab. 23	Auftreten von Polyneuropathien	47
Tab. 24	Transaminasen Erhöhung (ALAT)	48
Tab. 25	Transaminasenerhöhung (ASAT)	48
Tab. 26	Bilirubinerhöhung im Serum	48
Tab. 27	Kreatininerhöhung im Serum	48
Tab. 28	Ansprechen des Tumors auf die Therapie	50
Tab. 29	Prophylaktische Schädelbestrahlung und zusätzliche Therapien	52
Tab. 30	Phase III Studien zu Irinotecan plus Cisplatin oder Carboplatin bei ED-SCLC	56-57

## IV Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AIO	Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie
AP	Alkalische Phosphatase
ALAT	Alanin Amino Transferase
ASAT	Aspartat Amino Transferase
AUC	Area under the curve
ca.	Circa
Ca	Calzium
CR	Complete remission = komplette Remission
CIS	Cisplatin
CAR	Carboplatin
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CI	Konfidenzintervall
CECI	Carboplatin Etoposid Carboplatin Irinotecan
dl	Deziliter
ED	Extensive disease
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EP	Etoposid und Carboplatin

G-CSF	Granulocyte-Colony Stimulating Factor
HR	Hazard Ratio
IRI	Irinotecan
IP	Irinotecan und Carboplatin
i.v.	Intravenös
JCOG	Japan Clinical Oncology Group
K	Kalium
LD	Limited disease
LDH	Lactat Dehydrogenase
ml	Milliliter
mg	Milligramm
m <sup>2</sup>	Quadratmeter
nl	Nanoliter
NCI	National Cancer Institute
NSE	Neuronen spezifische Enolase
NYHA	New York Health Assoziation
OS	Overall survival
PNS	Paraneoplastische Syndrome
PR	Partielle Remission
PD	Progressive Disease = Progrediente Erkrankung
PCI	Percutane cranial irradiation = Schädelbestrahlung
PFS	Progressionsfreies Überleben
PS	Performance Status
SNP	Small nukleotid peptide
SCLC	Small cell lung cancer = kleinzelliges Lungenkarzinom
SD	Stable disease = Stabile Erkrankung
Tab.	Tabelle
Tgl.	Täglich
WHO	Weltgesundheitsorganisation
γ - GT	Gamma-Glutamyl-Transferase
ZNS	Zentrales Nervensystem



## 1. Einleitung

### 1.1 Epidemiologie und Ätiologie des Lungenkarzinoms

Die Karzinome der Lunge zählen zu den häufigsten malignen Erkrankungen. In Deutschland erkranken pro Jahr etwa 32000 Männer und 13000 Frauen an Lungenkrebs. Das entspricht bei Männern etwa 15% aller Krebsneuerkrankungen (1). Damit ist das Lungenkarzinom nach dem Prostatakarzinom (25,4 %) die am zweithäufigsten diagnostizierte Tumorentität bei Männern (1,2). Bei Frauen steht das Lungenkarzinom nach dem Mamakarzinom und dem Kolorektalkarzinom an dritter Stelle der Tumorneuerkrankungen. Das Lungenkarzinom ist bei ihnen für etwa 6 % aller bösartigen Neubildungen verantwortlich (1). Noch höher fällt der Anteil an Krebstodesfällen aus. Bei der Mortalität steht Lungenkrebs bei Männern deutschlandweit an erster (26 %) und bei Frauen an dritter (10 %) Stelle der krebsbedingten Todesfälle (1). Diese Ergebnisse zeigen wie aggressiv und immer noch schlecht therapierbar sich das Lungenkarzinom im Vergleich zu anderen malignen Tumoren verhält.

Seit Anfang des vergangenen Jahrhunderts nahm die Inzidenz des Lungenkarzinoms parallel aber zeitlich versetzt mit steigendem Konsum von Tabak zu (64). Während die Sterberate bei Männern seit den 1980er Jahren in Deutschland wieder einen leicht rückläufigen Trend hat, zeigt sich bei Frauen eine steigende Inzidenz und Mortalität des Lungenkarzinoms (4,5). Dies ist im Wesentlichen auf den steigenden Anteil von Raucherinnen zurückzuführen. Setzt sich diese Tendenz fort, könnte das Lungenkarzinom an die zweite Stelle bei den Karzinomen der Frau rücken. Für das Auftreten eines Lungenkarzinoms sind hauptsächlich inhalative Noxen verantwortlich. Bereits in den 1930er Jahren ist der Tabakkonsum als Hauptverursacher des Lungenkarzinoms beschrieben und dessen Einfluss auf die Tumorgenese durch eine Vielzahl von Untersuchungen immer wieder belegt worden (55-58). Aktuell wird davon ausgegangen, dass 83%- 92% der Lungentumoren der Männer und 57%-80% der Malignome bei Frauen mit Tabakrauchen assoziiert sind. Mehr als 100 epidemiologische Studien zum Lungenkrebsrisiko durch Aktivrauchen wurden durch die International Agency for Research on Cancer (IARC), die zur Welt-Gesundheitsorganisation gehört, neu bewertet (6). Die Ergebnisse der Risikobewertung lassen sich wie folgt zusammenfassen:

- ▶ Die Dauer des Rauchens ist der wichtigste Einflussfaktor.
- ▶ Je früher man mit dem Rauchen beginnt und je länger man raucht, umso höher ist das Risiko.
- ▶ Das Risiko steigt auch proportional zur Anzahl gerauchter Zigaretten.
- ▶ Mit dem Rauchen aufzuhören senkt das Risiko.
- ▶ Je früher man mit dem Rauchen aufhört, umso größer ist der Nutzen.
- ▶ Der karzinogene Effekt des Rauchens ist für Männer und Frauen vergleichbar.
- ▶ Rauchen erhöht das Risiko für alle histologischen Zelltypen

Etwa 32 % der erwachsenen Bevölkerung in Deutschland (Männer 36 % und Frauen 27%) rauchen (1). In einer europäischen Studie zeigt sich bei Männern für derzeitige Zigarettenraucher ein 24-fach höheres Risiko, an Lungenkrebs zu erkranken, als für Nieraucher (weniger als 100 Zigaretten im Leben). Ex-Raucher (hat das Rauchen beendet) haben ein 7,5-fach höheres Risiko. Die entsprechenden Risikoschätzungen für Frauen lauten 8,7 für Raucherinnen und 2 für Ex-Raucherinnen (7). Nach einer Nikotinkarenz von etwa 2 – 9 Jahren erniedrigt sich das relative Erkrankungsrisiko signifikant. Das Niveau eines Nierauchers wird jedoch nicht mehr erreicht. Im Vermeiden des Tabakkonsums liegt somit die effektivste Präventionsmaßnahme zur Vermeidung eines Lungenkarzinoms (59).

Auch Passivrauchen erhöht das Lungenkrebsrisiko. Dazu wurde in Deutschland eine große multizentrische Studie durchgeführt, die eine 1,5-fache Erhöhung des Lungenkrebsrisikos bei starker Rauchexposition im Kindesalter, in der Freizeit und am Arbeitsplatz ergab (8).

Es gilt darüber hinaus als gesichert, dass zwischen Tumoren des Atemtraktes und der beruflichen Exposition gegenüber bestimmten Stoffen ein Kausalzusammenhang besteht z.B. Asbest, Arsen, Chrom- 6 – Verbindungen, Dichlordiäthylsulfid, Haloether, ionisierende Strahlen, Kokerei – Rohgase, Nickelmetall, PAH und Quarzstaub (59). Von den berufsbedingten Noxen hat Asbest die größte Bedeutung. Asbestassoziierte Erkrankungen sind trotz Asbestverbot nach wie vor aktuell. Zum einen haben die asbestassoziierten Malignome Latenzzeiten, die im Bereich von 10 bis 40 Jahren liegen, sodass allein aus diesem Grund eine Zunahme der

Erkrankungen erwartet wird (65, 66, 67). Zum anderen kann es zur Exposition mit Asbeststäuben beim Rückbau asbesthaltiger Gebäude kommen.

Wichtige für die Entstehung des Lungenkarzinoms relevante Umwelttoxene sind v.a. das Radon-222. Radon-222 ist ein natürlich vorkommendes Edelgas das im Boden durch den Zerfall des ebenfalls ubiquitären Urans entsteht und sich in Bodenluft und Wasser ausbreitet und so auch den Menschen exponiert. Die Inhalation von Radon und seinen Zerfallsprodukten führt zu einer Exposition des respiratorischen Epithels durch die freigesetzte Alphastrahlung. Aktuelle Untersuchungen haben gezeigt, dass etwa 5 % der Lungentumoren auf die Exposition gegenüber Radon-222 zurückgeführt werden können (9).

## 1.2 Das Kleinzellige Lungenkarzinom (Small Cell Lung Cancer – SCLC)

Das Kleinzellige Lungenkarzinom, das etwa 10 % bis 15 % aller Lungenkarzinome ausmacht, ist durch eine sehr rasche Proliferation gekennzeichnet (10,59). Der Tumor entsteht oft in den zentralen Atemwegen, daher präsentieren sich viele Patienten initial mit den Symptomen Husten und Dyspnoe, gelegentlich auch mit Hämoptoe oder rezidivierenden Pneumonien. Das kleinzellige Lungenkarzinom verhält sich äußerst maligne und führt frühzeitig zu kontinuierlicher, lymphogener und hämatogener Metastasierung (59). Es ist für etwa 25 % der jährlichen Todesfälle an Lungenkrebs verantwortlich (10). Zum Zeitpunkt der Diagnose stellen sich etwa 70% der Patienten bereits mit Fernmetastasen vor (99). Aufgrund der ausgeprägten Tendenz zur hämatogenen Metastasierung führen nicht selten auch Symptome der Metastasierung wie Leistungsverlust, Gewichtsabnahme, Nachtschweiß oder Symptome der Fernmetastasierung zur klinischen Verdachtsdiagnose. Die häufigsten Metastasenlokalisationen sind Knochen, Leber, Nebennieren, intraabdominelle Lymphknoten, Hirn und axilläre, supraklavikuläre und zervikale Lymphknoten (1). Das kleinzellige Karzinom ist relativ häufig mit paraneoplastischen Symptomen (PNS) assoziiert (96). Diese werden durch vom Tumor freigesetzte hormonähnliche Substanzen oder immunologische Mechanismen verursacht, die ihre Wirkung fern ab vom primären Tumor oder einer Tumormetastase entfalten, sodass die Symptome eines PNS bereits vor der eigentlichen Diagnosestellung auftreten können bzw. diese Symptome zur Diagnosestellung führen können (96). Bei etwa 10% der Patienten die an einem kleinzelligen Lungenkarzinom leiden, können endokrinologische

Veränderungen im Sinne eines paraneoplastischen Syndroms festgestellt werden (1). Das Lambert Eaton Syndrom (LEMS) stellt eine Paraneoplasie dar, die gehäuft (50-60%) mit dem Kleinzelligen Lungenkarzinom assoziiert ist (84). Klinisch bestehen eine v.a. proximale Muskelschwäche, sowie Störungen des autonomen Nervensystems (59,84). Diagnostisch hilfreich, insbesondere zur Abgrenzung gegenüber der Myasthenia gravis, sind des EMG (posttetanisches Dekrement) und P/Q-Typ-VGCC Antikörper. Die Tumortherapie führt auch zur Verbesserung des LEMS (43).

Besteht bei einem Patienten der klinische Verdacht, dass er an einem Tumor der Lunge erkrankt ist, werden entsprechende weiterführende Untersuchungen eingeleitet. Am Anfang der Diagnostik steht häufig eine Röntgen Thorax Aufnahme. Computertomographien von Lunge und Abdomen ergänzen die Diagnostik. Im Rahmen der Umfelddiagnostik zur Feststellung von Metastasen sind zusätzlich eine Computertomographie oder ein MRT des Schädels sowie eine Skelettszintigraphie erforderlich. Beim kleinzelligen Lungenkarzinom haben insbesondere die Tumormarker LDH und NSE einen hohen Stellenwert, wobei der NSE eine höhere Aussagekraft bezüglich des Erkrankungsstadiums zugeschrieben wird (14,15), sodass heute für die Primärdiagnose und zur Verlaufsbeurteilung die Bestimmung dieses Markers empfohlen wird (15). Eine Bronchoskopie mit Biopsie führt in etwa 90% zur histologischen Diagnose (100).

Das kleinzellige Lungenkarzinom wurde über Jahrzehnte in einem Zwei-Stadien-System eingeteilt: Limited disease (LD) und Extensive disease (ED). Die in den 1970er Jahren eingeführte Veterans Administration Lung Study Group (VALG) Klassifikation beschreibt eine Tumorausbreitung die auf einen Hemithorax und die entsprechenden regionären Lymphknoten beschränkt ist als limited disease, während extensive disease als Tumorprogression über diese Grenzen hinaus definiert ist (16). Die Einteilung nach limited disease versus extensive disease dient vor allem der klinischen Unterscheidung, ob die Erkrankung in einem Strahlenfeld behandelt werden kann (LD) oder nicht (ED). Eine gebräuchliche Modifikation dieser Einteilung stellt die Marburg Klassifikation dar (17). Heute wird die Stadieneinteilung vor allem nach der TNM Klassifikation und der UICC Klassifikation (Tabelle 2 und 3) vorgenommen (1). Da die Marburg Klassifikation jedoch häufig Verwendung findet, wird sie in Tabelle 1 dargestellt.

**Tabelle 1: Stadieneinteilung nach der Marburg Klassifikation**

<p><u>Very Limited Disease (VLD)</u>  Primärtumor von Lungengewebe oder viszeraler Pleura umgeben mit maximal partieller Atelektase.  Kleiner Winkelerguss ohne maligne Zellen.  Lymphknotenbefall hilär ipsilateral.</p>
<p><u>Limited Disease (LD)</u>  Primärtumor mit Thoraxwand-, mediastinaler Pleura-, Diaphragmainfiltration oder Totalatelektase einer Lunge.  Lymphknotenbefall mediastinal ipsi- oder kontralateral sowie kontralateral hilär</p>
<p><u>Extensive Disease I (ED I)</u>  Primärtumor mit Herz-, Oesophagus-, oder Wirbelsäuleninfiltration.  Maligner Perikarderguss.  Maligner Pleuraerguss.  Rekurrens-, Phrenicusparese.  Vena Cava Superior-Syndrom.  Lymphknotenbefall supraklavikulär ipsi- oder kontralateral.</p>
<p><u>Extensive Disease IIa (ED IIa)</u>  Hämatogene Fernmetastasen in einem Organ einschließlich kontralateraler Lungenbefall.</p>
<p><u>Extensive IIb (ED IIb)</u>  Hämatogene Fernmetastasen in mehr als einem Organ.</p>

**Tabelle 2: Stadieneinteilung nach der TNM Klassifikation**

TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden oder Nachweis von malignen Zellen im Sputum oder bei Bronchialspülung, jedoch Tumor weder radiologisch noch bronchoskopisch sichtbar.
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ

T1	größter Tumordurchmesser $\leq 3$ cm, Tumor umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, kein bronchoskopischer Nachweis einer Infiltration proximal eines Lappenbronchus (Hauptbronchus und Pleura viszeralis frei)
T1a	o.g. Eigenschaften und größter Tumordurchmesser $\leq 2$ cm
T1b	o.g. Eigenschaften und größter Tumordurchmesser $\geq 2$ cm und $\leq 3$ cm
T2	größter Tumordurchmesser $> 3$ und $\leq 7$ cm UND wenigstens eines der folgenden Kennzeichen ist erfüllt: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Befall des Hauptbronchus <math>\geq 2</math> cm distal der Carina</li> <li>- Infiltration der viszeralen Pleura</li> <li>- assoziierte Atelektase oder obstruktive Entzündung bis zum Hilus, aber nicht der ganzen Lunge</li> </ul>
T2a	o.g. Eigenschaften und größter Tumordurchmesser $\geq 3$ cm und $\leq 5$ cm oder Größe nicht zu bestimmen.
T2b	o.g. Eigenschaften und größter Tumordurchmesser $\geq 5$ cm und $\leq 7$ cm
T3	größter Tumordurchmesser $> 7$ cm ODER Tumor jeder Größe mit direkter Infiltration wenigstens einer der folgenden Strukturen: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Brustwand (inkl. Sulcus-superior-Tumoren)</li> <li>- Zwerchfell</li> <li>- Nervus phrenicus</li> <li>- perietales Perikard</li> <li>- mediastinale Pleura</li> </ul> <p>ODER Befall des Hauptbronchus <math>&lt; 2</math> cm distal der Carina, aber Carina selbst nicht befallen ODER Tumor mit Atelektase oder obstruktiver Entzündung der ganzen Lunge  oder separate(r) Tumorknoten im selben Lappen wie der Primärtumor</p>
T4	Tumor jeder Größe mit Infiltration wenigstens einer der folgenden Strukturen: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mediastinum</li> <li>- Herz</li> <li>- große Gefäße</li> <li>- Trachea</li> <li>- Nervus laryngealis recurrens</li> <li>- Ösophagus</li> <li>- Wirbelkörper</li> <li>- Carina</li> </ul> <p>ODER vom Primärtumor getrennte(r) Tumorknoten in einem anderen Lungenlappen derselben Seite.</p>

Nx	Regionale Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionalen Lymphknotenmetastasen
pN0	Regionäre Lymphadenektomie und histologische Untersuchung von mindestens 6 Lymphknoten ohne Befund (3 mediastinale / subkarinale und 3 von N1-Lymphknotenstationen)
N1	Metastase(n) in ipsilateralen peribronchialen und/oder in ipsilateralen Hilus- oder intrapulmonalen Lymphknoten (inkl. Befall durch direkte Ausbreitung des Primärtumors)
N2	Metastase(n) in ipsilateralen mediastinalen und/oder subkarinalen Lymphknoten
N3	Metastase(n) in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen Hilus-, ipsi- oder kontralateralen Skalenus- oder supraclaviculären Lymphknoten

Mx	Fernmetastasen nicht beurteilbar
M0	Fernmetastasen nicht nachweisbar
M1	Fernmetastasen
M1a	vom Primärtumor getrennte Tumorherde in einem kontralateralen Lungenlappen, Pleurametastasen oder maligner Pleura- oder Perikarderguss
M1b	Andere Fernmetastasen

**Tabelle 3: Stadieneinteilung nach der UICC Klassifikation**

Okkultes Karzinom	TX	N0	M0
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium IA	T1	N0	M0
Stadium IB	T2	N0	M0
Stadium IIA	T1	N1	M0
Stadium IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stadium IIIA	T3	N1	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N2	M0
Stadium IIIB	T4	Jedes N	M0
	Jedes T	N3	M0
Stadium IV	Jedes T	Jedes N	M1

Die Einteilung der Erkrankung eines Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom in diese Stadien dient der Stadien gerechten Therapie. Mit Erfassung der Tumorausbreitung bei Behandlungsbeginn ist ebenfalls eine Abschätzung der Prognose möglich, wobei deutlich mehr Patienten initial ein Stadium extensive disease als limited disease aufweisen (das Verhältnis liegt bei etwa 3: 1) (11).

Die mittlere Überlebenszeit der unbehandelten Erkrankung liegt bei etwa 2 bis 4 Monaten (68,83). In allen größeren Studien zur Untersuchung der Zytostatikawirksamkeit bei kleinzelligen Lungenkarzinomen wird ein Überlebensvorteil für Patienten im Stadium LD nachgewiesen (59). Im Stadium LD ist die Prognose mit einer medianen Überlebenszeit von etwa 20 Monaten, einer 2 Jahres Überlebensrate von 45% und 5 Jahres Überlebensrate von 20% am günstigsten (12), um im Stadium ED mit einer medianen Überlebenszeit von 10 bis 12 Monate, einer 1- und 2 Jahres Überlebensrate von 35% bis 45% und 10% bis 20% auf etwas mehr als die Hälfte abzufallen (13). Dies zeigt den Stellenwert der Chemotherapie bei kleinzelligen Lungenkarzinomen. Neben der Tumorausbreitung sind die Patientenmerkmale Allgemeinzustand, klassifiziert nach ECOG Performance Status oder Karnofsky Index und Geschlecht prognostisch relevant (50). Frauen mit kleinzelligem Lungenkarzinom haben eine günstigere Prognose als Männer (48). Das Alter ist kein negativer Prognoseparameter, es ist jedoch bedeutsam für therapeutische Entscheidungen, da die Inzidenz von Komorbiditäten altersabhängig ist (50). Hirnmetastasen stellen eine häufige Komplikation bei Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom dar. Etwa bei 60% der Fälle kommt es zu einer intrazerebralen Metastasierung. Das Auftreten von Hirnmetastasen verschlechtert die Prognose erheblich, da Sie unbehandelt mit einer medianen Überlebenszeit von etwa 4 bis 6 Wochen rasch zum Tod führen (51).

### 1.3 Beschreibung wichtiger beim SCLC eingesetzten Zytostatika

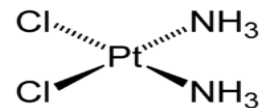
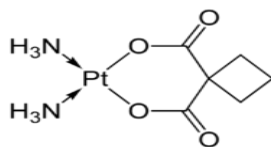
#### 1.3.1 Carboplatin und Cisplatin

Carboplatin und Cisplatin sind weit verbreitete Zytostatika bei der Therapie von Lungenkarzinomen (63). Die chemische Struktur enthält ein komplex gebundenes Platinatom (62). Der genaue Wirkmechanismus ist bisher nicht vollständig aufgeklärt. Es ist bekannt, dass Cisplatin nach intravenöser Applikation an der DNA zu Intra-und



Interstrang- Quervernetzungen führt (18). Ein weiteres Wirkungsprinzip ist die Auslösung von Punktmutationen und damit die Induktion der Apoptose (69). Neben der guten Wirksamkeit und dem breiten Anwendungsspektrum zeigen sich beim Cisplatin einige Nachteile. Die Wichtigsten sind die starken Nebenwirkungen, wie Übelkeit, Erbrechen sowie die Resistenz von Tumoren. Dosislimitierend ist die unter Cisplatin auftretende Nephrotoxizität (63, 70). Aus diesem Grund sind bis heute über 3000 Analoga des Cisplatins synthetisiert worden, von denen einige in klinische Studien kamen (19-21). Bisher wird in der Tumorthherapie neben dem Cisplatin hauptsächlich das Carboplatin in der Klinik verwendet (94). Der Wirkmechanismus beider Substanzen ist ähnlich.

**Abb. 1a Strukturformel von Carboplatin    Abb. 1b Strukturformel von Cisplatin**



Ein wesentlicher Vorteil von Carboplatin liegt in einer mildereren gastrointestinalen Toxizität sowie der erheblich reduzierten Nephrotoxizität (95), die im therapeutischen Dosisbereich vernachlässigbar ist. Allerdings ist beim Carboplatin mit stärkerer Knochenmarktoxizität zu rechnen. Diese Myelotoxizität ist für Carboplatin dosislimitierend (88). Die Knochenmarkstoxizität und die Wirksamkeit von Carboplatin korrelieren mit der Clearance und mit der Nierenfunktion des Patienten. Eine genauere Dosierung ist mit der Calvert Formel möglich:

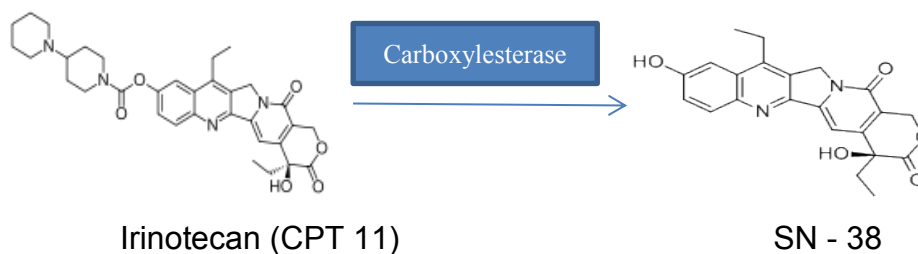
$$\text{Dosis (mg)} = \text{Ziel-AUC (mg/ml x min)} \times [\text{GFR (ml/min)} + 25]$$

Die angestrebte AUC für Carboplatin sollte der klinischen Situation angepasst werden. Im Allgemeinen wird für eine Monotherapie eine AUC von 5 – 7,5 mg/ml x min und für eine Polychemotherapie eine AUC von 4 – 6 mg/ml x min verwendet (89, 90).

### 1.3.2 Irinotecan

Irinotecan ist ein Derivat des Alkaloids Camptothecin und gehört pharmakologisch zu der Substanzklasse der Topoisomerase-Hemmstoffe. Camptothecin wird seit Mitte der 1960er Jahre eine antineoplastische Wirksamkeit zugeschrieben (91). Irinotecan wird als Prodrug unter Einfluss der hepatischen Carboxylesterase in den eigentlich aktiven Metaboliten SN 38 umgewandelt (Abb. 2), der das Enzym DNA Topoisomerase I hemmt (71).

**Abb. 2 Umwandlung von CPT 11 in SN-38**



Weitere Abbauprodukte des Irinotecan (APC, NPC) entstehen durch Metabolisierung über das Cytochrom P 450 3A4-System (92). Diese besitzen jedoch keine antineoplastische Aktivität. SN 38 besitzt durch Hemmung der Topoisomerase I eine S- Phasen spezifische Zytotoxizität (72,73). In höheren Konzentrationen können auch Zellen, welche sich nicht in der S- Phase befinden geschädigt werden (74). Seit 1998 ist Irinotecan (Campto®, Pfizer) zur Behandlung des metastasierten Kolorektalcarcinoms als second line Therapie nach Versagen einer 5-FU-Therapie zugelassen. Die Erweiterung zur Erstlinientherapie bei dieser Indikation erfolgte wenig später (75). In klinischen Studien erfolgt die Erprobung von Irinotecan derzeit beim Ovarialcarzinom und Lungenkarzinom.

Irinotecan verursacht vor allem hämatologische und gastrointestinale Nebenwirkungen (93). Bei den hämatologischen Nebenwirkungen ist vor allem die Neutropenie zu nennen. Eine Neutropenie betrifft etwa 80% der Patienten, sowohl in der Mono- als auch der Kombinationstherapie. Der Nadir der Neutrophilen ist nach einer medianen Zeitspanne von etwa 8 Tagen erreicht. Die Neutropenie ist nach etwa 22 Tagen vollständig reversibel. Die mit Fieber über 38,5°C einhergehende

Neutropenie („febrile Neutropenie“) stellt die dosislimitierende Toxizität des Irinotecans dar. Dadurch können unter anderem Pneumonien, Sepsis, schwere Magen-Darm-Infektionen, Hautentzündungen und Infektionen der Nieren und Harnwege entstehen. Während in der Monotherapie bei 6,2% der Patienten und 1,7% der Zyklen mit einer febrilen Neutropenie zu rechnen ist, tritt diese in Kombinationstherapien deutlich seltener auf (3,4% der Patienten und 0,9% der Zyklen) (93).

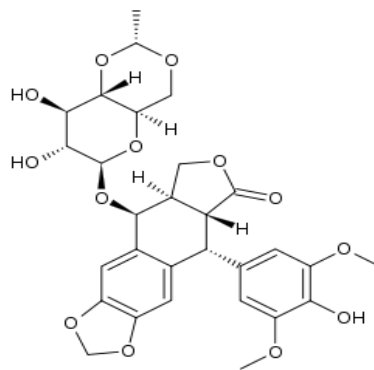
Weitere akute Nebenwirkungen unter der Therapie mit Irinotecan ist die frühe Diarrhoe, während oder kurz nach der Infusion. Sie wird durch eine cholinerge Wirkung von Irinotecan verursacht, welche sich auf eine Hemmung der Acetylcholinesterase zurückführen lässt (76). In den meisten Fällen ist dieser frühe Durchfall bedingt durch Irinotecan kurzandauernd und nur selten schwerwiegend. In einigen Fällen treten gleichzeitig zum Durchfall zusätzlich Symptome eines sog. cholinerge Syndroms (Tachykardie, Flush, Schwitzen, Diarrhoe, Nasenlaufen) auf. Die Gabe von Atropin kann diese Symptome und damit auch den Durchfall abmildern oder verhindern (prophylaktische Gabe) (63). "Späte Durchfälle" treten >24 Stunden nach Irinotecan-Infusion oder noch später auf und sind verursacht durch Schleimhauttoxizität des Irinotecans (76). Diese Durchfälle sind zumeist schwerwiegender, dauern länger an und können ohne Gegenmaßnahmen auch zu lebensbedrohlichen Zuständen infolge massiven Flüssigkeits- und Salzverlust führen.

### 1.3.3 Etoposid

Etoposid (VP 16) ist ein semisynthetisches Derivat des Podophyllotoxin, ein Mitosehemmstoff aus der Alraune (*Podophyllum peltatum*) (86). In Abbildung 3 ist die komplexe Struktur dieser Substanz dargestellt. Es zeigt ein breites zytostatisches Spektrum und wirkt zellzyklusphasenspezifisch mit Akkumulation in der G<sub>2</sub>-Phase, in höherer Konzentration auch phasenunspezifisch (77). Das Präparat wirkt nicht wie seine Muttersubstanz als Mitose-Spindelgift. Die Zytotoxizität beruht auf einer Hemmung der Topoisomerase II, was im Endeffekt zur Stabilisierung von DNA Doppelstrangbrüchen führt (78, 80). Etoposid soll außerdem „Cross-links“ der DNA-Stränge bewirken und den Nucleosid-Transport in die Zelle, sowie den Einbau

von Thymidin in die DNA, inhibieren (87). Die Substanz gehört seit Jahren zu den wichtigsten Zytostatika bei der Therapie des kleinzelligen Lungenkarzinoms (78,79). Etoposid ist ein vergleichbar gut verträgliches Zytostatikum. Im Rahmen der antineoplastischen Therapie mit Etoposid kann es allerdings zu Alopezie und zur Suppression des Knochenmarkes, einhergehend mit zum Teil schwerer Leukopenie, Thrombozytopenie und Neutropenie kommen, daher sollte vor Therapiebeginn sowie unter der Therapie regelmäßig das Blutbild (Hämoglobin, Thrombozyten und Leukozyten) untersucht werden (80). Seltener Nebenwirkungen sind Überempfindlichkeitsreaktionen, zentralnervöse Nebenwirkungen wie Ermüdung und Schläfrigkeit (0-3%), sowie periphere Nervenerkrankungen (0,7 %) (81,82).

**Abb. 3 Strukturformel von Etoposid**



#### 1.4 Therapiestandards beim kleinzelligen Lungenkarzinom

Die Zytostatikagabe stellt im Gegensatz zu den verschiedenen Formen des Nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms in allen Stadien die wichtigste Therapiekomponente beim kleinzelligen Lungenkarzinom dar (59). Ähnlich wie bei den hochmalignen Lymphomen geht die rasche Proliferation des kleinzelligen Lungenkarzinoms mit einer hohen Sensitivität gegenüber Zytostatika einher (59). Oft kommt es schon innerhalb weniger Tage nach Einleitung einer Zytostatikatherapie zu beeindruckenden klinischen Besserung der Symptome und deutlicher Remission in den bildgebenden Verfahren. Wirksame Einzelsubstanzen sind u.a. Etoposid, Teniposid, Cisplatin, Carboplatin, Doxorubicin, Epirubicin etc. Mit einer Monotherapie können bei 30 %- 80% der Patienten Remissionen erzielt werden, allerdings meist nur von kurzer Dauer. Im Allgemeinen werden heute zwei bis drei der bereits in der

Monotherapie effektiven Substanzen kombiniert, da hierunter länger anhaltende Remissionsraten zu erzielen sind (33). Gebräuchliche Schemata sind heute etwa das erstmals 1980 von Livingston untersuchte und von Niederle modifizierte Schema aus einer Kombination mit Adriamycin, Cyclophosphamid und Vincristin bzw. Oncovirin (ACO bzw. ACO II), und die neuere Therapieprotokolle mit Cisplatin / Etoposid oder Carboplatin / Etoposid ( PE ) und Carboplatin / Etoposid / Vincristin ( CEV ) mit entsprechender supportiver Therapie. Ein Überblick über einige derzeit gebräuchliche Therapieschemata gibt Tabelle 4 (59).

**Tabelle 4: Eine Zusammenstellung gebräuchlicher Zytostatikakombinationen**

**Cisplatin/Etoposid**

Cisplatin	80mg/m <sup>2</sup> i.v. Kurzinfusion	Tag 1
Etoposid	100mg/m <sup>2</sup> i.v. 1 h Kurzinfusion	Tag 1 bis 3
	Wiederholung alle 3 Wochen bzw. nach Normalisierung der Blutwerte. Normale renale Funktion und forcierte Diurese zwingend erforderlich.	

**ACO – II**

Adriamycin	60 mg/m <sup>2</sup>	Tag 1
Cyclophosphamid*	750 mg/m <sup>2</sup>	Tag 1 und 2
Vincristin	1,0 mg	Tag 1, 8, 15
	Vincristin Dosis altersabhängig: < 50 Jahre < 2 mg, < 60Jahre: 1,5 mg, > 60 1mg. Wiederholung alle drei Wochen.	

**EpiCO nach Drings**

Epirubicin	70 mg/m <sup>2</sup> i.v. über 15 bis 30 Min.	Tag1
Cyclophosphamid*	1000mg/m <sup>2</sup> i.v. 30 Min.	Tag 1
Oncovirin=Vincristin	< 2 mg i.v. Bolus.	Tag 1
	Vincristin Dosis altersabhängig: < 50 Jahre < 2 mg, < 60Jahre: 1,5 mg, > 60 1mg. Wiederholung alle drei Wochen	

**Carboplatin/Etoposid**

Carboplatin	300 mg <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> i.v. Kurzinfusion	Tag 1**
Etoposid	100 mg/m <sup>2</sup> i.v. 1 h Kurzinfusion	Tag 1 bis 3
	Wiederholung alle 3 Wochen bzw. nach Normalisierung der Blutwerte.	

\* Zur Vermeidung der sog. Cyclophosphamid Zystitis i.v. Gabe von Mesna zur Stunde 0, 4 und 8 nach Cyclophosphamid Therapie

\*\* Dosierung heute nach Ziel AUC 5 mg/ml x min, Berechnung über Calvert Formel

Im Stadium LD, in dem prinzipiell ein kurativer Therapieansatz besteht, ist die Kombination aus einer Zytostatikatherapie mit Cisplatin und Etoposid und zusätzlicher simultaner Thoraxbestrahlung ein Therapiestandard (37, 38,39). Bei begrenzter Tumorausdehnung (T1 – 2 N 0 – 1 M0), kann in diesem Stadium auch eine primäre Operation, gefolgt von einer Chemotherapie, erfolgen (35,36). Im Stadium ED existiert kein kurativer Therapieansatz. Auch in diesem Stadium gilt die Applikation von Zytostatika, allerdings mit primär palliativem Ziel, als Goldstandard. Therapiestandard ist im Stadium ED bisher die Kombination von Cisplatin oder Carboplatin mit Etoposid. Allerdings besteht auch an der hohen Effektivität der anthracyclinhaltigen Therapieprotokolle kein Zweifel und können daher alternativ eingesetzt werden (59). Es ist wichtig, dass bei der Wahl der Therapie auch die Begleiterkrankungen des Patienten und die zu erwartenden Nebenwirkungen der Zytostatika berücksichtigt bzw. abgewogen werden. Cisplatin ist beispielsweise bei Patienten mit deutlich eingeschränkter Nierenfunktion kontraindiziert.

Die Behandlungsdauer der Therapie sollte 4 bis 6 Zyklen betragen, wobei bei Patienten mit lokaler Erkrankung (LD) und zusätzlicher Strahlentherapie eher 4 Zyklen und bei Patienten mit metastasierter Erkrankung (ED) eher 6 Zyklen Anwendung finden sollten. Längere Therapiedauern verlängern die progressionsfreie Überlebenszeit, das Gesamtüberleben wird jedoch nicht oder allenfalls marginal beeinflusst (34).

Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom, die sich nach einer Chemotherapie in Remission oder einem stabilen Krankheitsstadium befinden oder Patienten, die eine Tumorremission aufweisen, profitieren von einer prophylaktischen Ganzhirnbestrahlung (PCI = prophylactic cranial irradiation) im Anschluss an die Chemotherapie. In einer von Auperin et al. durchgeführten Metaanalyse zeigte sich, dass in der PCI Gruppe nach 3 Jahren 20,7 % der Patienten im Gegensatz zu 15,3 % im Kontrollarm ohne PCI noch lebten, was einen signifikanten Unterschied darstellte ( $p = 0,001$ ) (40). Auch im Stadium ED konnte gezeigt werden, dass Patienten, die im Rahmen einer Chemotherapie ein Ansprechen oder eine Stabilisierung auf die Therapie gezeigt hatten, von einer anschließenden Ganzhirnbestrahlung im Sinne einer Verlängerung des Überlebens profitierten. Diese Patienten entwickelten nach einer Zytostatikatherapie signifikant seltener Hirnmetastasen (41,42).

Die Nachsorge eines an einem Lungenkarzinom erkrankten Patienten dient der rechtzeitigen Erfassung und Behandlung von Therapiefolgen, sowie dem Erkennen eines Tumorrezidivs oder einer Metastasierung. Bei der überwiegenden Mehrzahl der Patienten kommt es trotz initial gutem Ansprechen des Tumors auf die Therapie zu einem Rezidiv.

Ein refraktäres Rezidiv (refraktäre Erkrankung) liegt vor, wenn die Erstlinientherapie nicht zum Ansprechen des Tumors geführt hat und die Erkrankung unter den ersten beiden Chemotherapiezyklen progredient ist. In diesem Fall existiert kein Therapiestandard. Bei gutem Allgemeinzustand des Patienten wird eine alternative Zytostatikakombination verabreicht (1). Ein resistentes Rezidiv (resistente Erkrankung) liegt vor, wenn unter der Erstlinienchemotherapie eine Remission oder ein stable disease erreicht wurde, die Erkrankung jedoch innerhalb von 60-90 Tagen nach Gabe des letzten Chemotherapiezyklus wieder progredient wurde. Die Gabe von Topotecan als Monotherapie stellt dann eine Behandlungsoption dar (1,44). Ein sensibles Rezidiv liegt vor, wenn unter der Erstlinientherapie eine Remission oder ein stable disease erreicht wurde und die Erkrankung später als 60-90 Tage und früher als 6 Monate nach der letzten Chemotherapie wieder progredient wurde. In diesem Stadium kann Topotecan als Monotherapie oder alternativ eine Kombinationschemotherapie nach dem ACO- Schema appliziert werden (1,44,45). Ein Spätrezidiv liegt vor, wenn unter der Erstlinientherapie eine Remission oder ein stable disease erreicht wurde und die Erkrankung später als nach 6 Monaten nach Gabe der letzten Chemotherapie wieder progredient wurde. In diesem Fall stellt die erneute Gabe des primär applizierten Protokolls die Therapie der Wahl dar (1,46).

### 1.5 Kontroversen in der Therapie des Stadium extensive disease

Versuche eine Therapie zu finden, die dem Standard, bestehend aus Cis- oder Carboplatin plus Etoposid, hinsichtlich der Remissionsrate, und im Langzeitüberleben der Patienten überlegen ist, sind bisher gescheitert. Kontrovers diskutieren wir daher seit langem nicht nur die Effektivität von einzelnen Substanzen, sondern auch die Wirksamkeit der Zytostatika in verschiedenen Kombinationen hinsichtlich des Therapieerfolges. In einer 19 randomisierte klinische Studien enthaltenden Meta Analyse mit insgesamt 4054 Patienten könnte eine Überlegenheit von Platin

basierter gegenüber einer platinfreien Chemotherapie beim kleinzelligen Lungenkarzinom gezeigt werden (29). Diese Metaanalyse führte zur Entwicklung des Therapiestandards bestehend aus Cis- oder Carboplatin plus Etoposid. Wegen der beschriebenen Toxizität des Cisplatin wird von vielen Onkologen Carboplatin bevorzugt.

In zwei randomisierten Studien konnte gezeigt werden, dass Carboplatin und Cisplatin bei Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom die gleiche antineoplastische Wirksamkeit erzielen: Skarlos et al. verglichen bei 143 Patienten mit gesichertem kleinzelligen Lungenkarzinom die Wirksamkeit von Cisplatin und Etoposid mit der Kombination aus Carboplatin und Etoposid und stellten für beide Behandlungsgruppen bezüglich der Rate an kompletten Remissionen und medianer Überlebenszeit vergleichbare Werte fest. Im Cisplatin/Etoposid Arm waren dagegen signifikant häufigere und stärkere Toxizitäten wie Leukopenie, Infektionen in Neutropenie sowie Übelkeit und Erbrechen zu verzeichnen (28). Lassen et al. untersuchten in einer 484 Patienten umfassenden Studie Carboplatin und Cisplatin in Kombination mit Vincristin und Teniposid und stellten ebenfalls fest, dass beide Therapieregimes eine Vergleichbare Effektivität erzielen (30).

Bezüglich der Effektivität der Taxane beim kleinzelligen Lungenkarzinom herrschte lange Zeit Unklarheit. Bei Paclitaxel handelt es sich um ein Zytostatikum, das in den Zellzyklus eingreift, indem der Abbau der Mikrotubuli gestört wird. In einer Phase III Studie wurde die Effektivität von Paclitaxel in Kombination mit Etoposid und Carboplatin versus einer Kombination aus Carboplatin, Etoposid und Vincristin bei Patienten im Stadium ED untersucht. Dabei zeigte sich das unter der Therapie mit Paclitaxel signifikant weniger schwere hämatologische Nebenwirkungen auftraten und die progressionsfreie Überlebenszeit sowie das Gesamtüberleben der Patienten verlängert werden konnten (32). Allerdings profitierten nur Patienten im Stadium LD von der Hinzunahme von Paclitaxel.

Von den neueren Substanzen sind insbesondere Irinotecan und Topotecan interessante Kombinationspartner für Cis- oder Carboplatin. Eine der kontroversesten Fragen bei der Therapie des kleinzelligen Lungenkarzinoms im Stadium extensive disease ist, ob die Topoisomerase I Inhibitoren Irinotecan oder Topotecan dem Etoposid in der Kombinationstherapie überlegen sind. Die Wirksamkeit von Topotecan in Kombination mit Platinverbindungen wurde bereits in mehreren Arbeiten untersucht. Eine Phase III Studie von Heigener et al. stellte Topotecan als



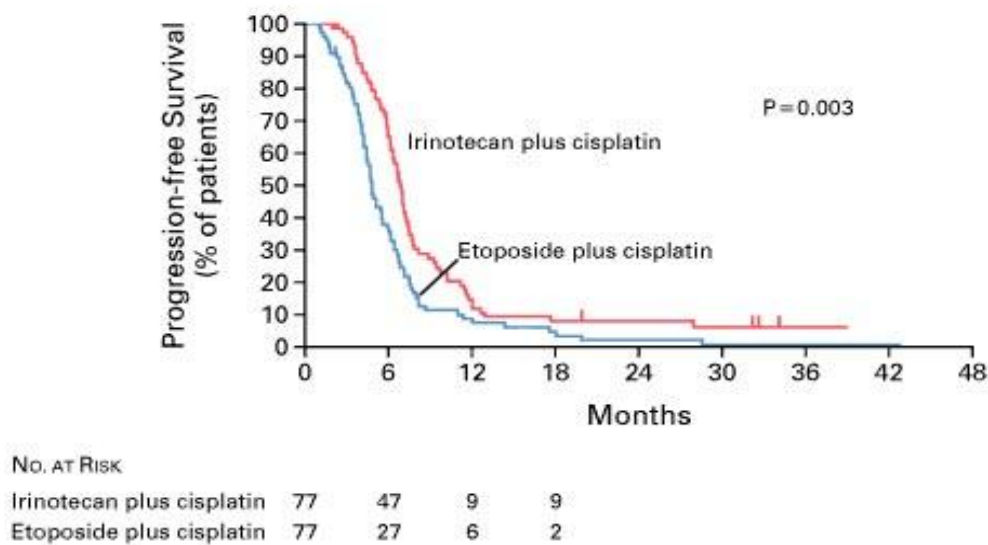
Kombinationspartner mit Etoposid (ET) oder Cisplatin (TC) dem Therapiestandard Cisplatin/Etoposid (EC) gegenüber (31). Der ET Arm wurde aufgrund von höherer Toxizität und geringerer Wirksamkeit schon nach Zwischenanalysen beendet. In den beiden anderen Armen zeigte sich kein Unterschied im Überleben. Allerdings waren unter der Therapie mit Topotecan verstärkt schwere Nebenwirkungen, wie Thrombozytopenien und Anämien beobachtet worden, was den Überlebensvorteil relativiert. Topotecan sollte daher nur in Ausnahmen oder Versagen der Erstlinientherapie appliziert werden.

Umstritten ist ebenfalls die Rolle des Irinotecans bei der Behandlung des kleinzelligen Lungenkarzinoms. Irinotecan hat in in vitro Versuchen antineoplastische Aktivität bei Zelllinien des SCLC gezeigt. In mehreren klinischen Studien wurde die Wirksamkeit von Irinotecan in der Monotherapie nachgewiesen, es wurde eine Ansprechrate von 16 % - 47% bei vorbehandelten Patienten und eine Ansprechrate von 50 % bei nicht vorbehandelten Patienten nachgewiesen (97,98).

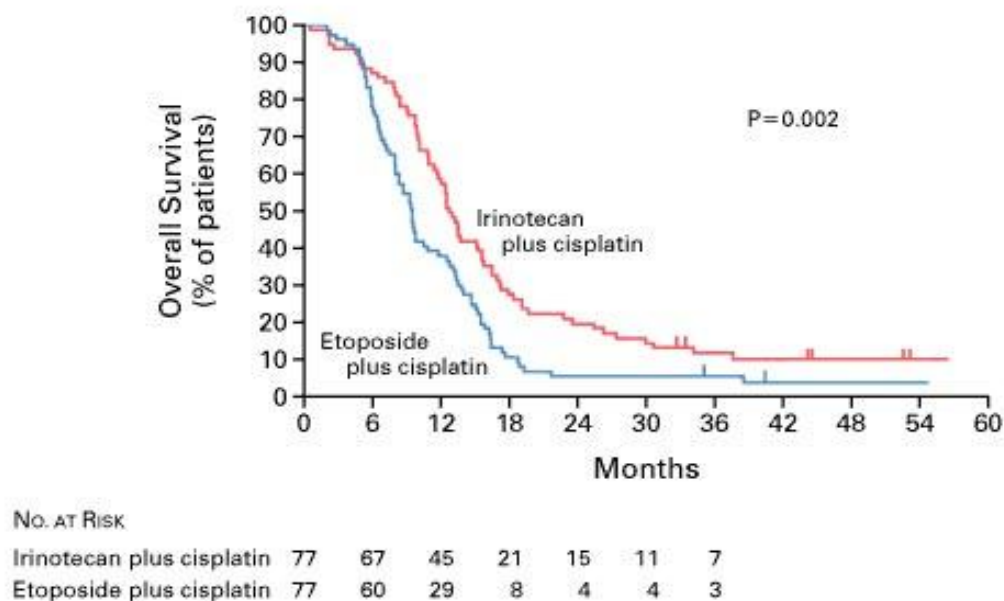
Eine Überlegenheit von Irinotecan über Etoposid in der Kombinationstherapie mit Cisplatin zeigte 2002 eine japanische Phase III Studie der Japanese Cooperative Oncology Group (JCOG / J9511) (21). In diese Studie, mit einer geplanten Patientenzahl von 230, wurden Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom im Stadium extensive disease eingeschlossen und entweder in einen Cisplatin / Etoposid Arm als Standardarm oder einen Cisplatin / Irinotecan Arm als experimentellen Arm randomisiert. Die Patientenrekrutierung wurde allerdings nach 154 Patienten vorzeitig beendet, da im experimentellen Arm in einer Zwischenauswertung ein Überlebensvorteil beobachtet wurde. Der experimentelle Arm bestand aus 60 mg/m<sup>2</sup> Irinotecan an den Tagen 1,8 und 15 sowie 60 mg/m<sup>2</sup> Cisplatin an Tag 1, alle 4 Wochen. Der Standardarm beinhaltete die Gabe von 100 mg/m<sup>2</sup> Etoposid an Tag 1- 3 und 80 mg/m<sup>2</sup> Cisplatin an Tag 1, alle 3 Wochen. Die mediane Überlebenszeit betrug im Cisplatin / Irinotecan Arm 12,8 Monate, im Cisplatin / Etoposid Arm 9,4 Monate (Abbildung 5). Der entsprechende *p*- Wert für das mediane Überleben lag bei 0,002. Die Rate an kompletten Remissionen betrug 9,1% im Standardarm versus 2,6% im experimentellen Arm. Bei der Gesamtremissionrate dagegen zeigte mit 67,5% im Standardarm und 84,4% im experimentellen Arm die Therapie aus Cisplatin/Irinotecan ein signifikant besseres Ergebnis (*p* = 0,02). Das mediane progressionfreie Überleben (PFS) lag im experimentellen Arm bei 6,9 Monaten, gegenüber 4,8 Monaten im Standardarm. Die

PFS lag nach sechs Monaten im Irinotecan/Cisplatin Arm bei 65,3% und bei 12,5% nach einem Jahr. Im Standardarm lagen die Werte bei 35,6% und 7,9%. Der  $p$ -Wert für das PFS lag bei 0,003 (Abbildung 4). Damit war das Therapieprotokoll mit Cisplatin und Irinotecan gegenüber dem Schema aus Cisplatin und Etoposid hinsichtlich des Überlebens bei den untersuchten Patienten überlegen.

**Abb. 4: Vergleich des Progressionfreien Überlebens (PFS) zwischen den Therapiearmen (21).**



**Abb. 5: Vergleich des Gesamtüberlebens zwischen beiden Therapiearmen (21).**



Die Ergebnisse der von Noda et al. haben weltweit Aufsehen erregt. Die Probleme dieser Studie sind jedoch, dass nur Asiaten eingeschlossen wurden und somit keine Daten bei Kaukasiern verfügbar waren und das die Patientenzahl zu gering war. Außerdem ist der Behandlungsstandard in Deutschland nicht Cisplatin mit Etoposid sondern Carboplatin mit Etoposid.

#### 1.6 Bemerkungen zum Vorlauf der Phase III Auswertung

Aufgrund der beschriebenen Probleme haben wir basierend auf der Studie JCOG J9511 in Kooperation mit der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Internistische Onkologie (AIO) im Jahre 2001 eine randomisierte Phase III Studie initiiert, um Irinotecan versus Etoposid in Kombination mit Carboplatin zu vergleichen. Die maximal tolerierbare Dosis Carboplatin/Irinotecan wurde vorher in einer Phase I Studie ermittelt. (Schmittel et al. 2004). Eine Zwischenanalyse am Phase II/III Übergangspunkt nach Rekrutierung von insgesamt 70 Patienten zeigte eine Ansprechrate von 67% im IP und 59% im EP Arm bei einer vertretbaren Toxizität in beiden Therapiearmen, sodass die Kriterien für einen Übergang in Phase III gegeben waren (Schmittel et al. 2006). In dieser Arbeit werden das Design und die Ergebnisse dieser Studie dargestellt und diskutiert.

## 2. Fragestellung

Bei Patienten mit Kleinzelligem Lungenkarzinom im Stadium extensive disease wurde in einer prospektiv randomisierten Phase III Studie ein Vergleich der Chemotherapiekombinationen aus Carboplatin und Etoposid (CE) mit Carboplatin und Irinotecan (CI) durchgeführt. Primärer Endpunkt dieser Studie war die Bestimmung der Progressionsfreie Überlebenszeit (PFS) der Patienten. Sekundäre Endpunkte waren die Erfassung der 1- Jahres Überlebensrate sowie die Evaluierung der Toxizitäten und die Bestimmung der Ansprechrates. Das statistische Design der Studie zielte auf den Nachweis einer Verbesserung des PFS durch die experimentelle Therapie ab.

## 3. Methodik

### 3.1 Patientenselektion

Patienten mit histologisch oder zytologisch gesichertem Kleinzelligem Lungenkarzinom im Stadium extensive disease (ED I oder ED II nach Marburg Klassifikation) konnten in die Studie eingeschlossen werden. Patienten die innerhalb der Studie behandelt wurden, mussten folgende Einschlusskriterien erfüllen:

- Keine Vortherapie mit Zytostatika.
- Eine Lebenserwartung > 3 Monate.
- Ein Karnofsky Performance Status >70% oder > 50% wenn dieser durch die Grunderkrankung bedingt ist.
- Eine messbare Tumorausdehnung.
- Eine ausreichende hämatologische Funktion ( Granulozyten >2000/mm<sup>3</sup>, Thrombozyten > 100.000/mm<sup>3</sup> ).
- Eine ausreichende Leber- und Nierenfunktion ( Bilirubin, Kreatinin < 1,25 x oberer Normwert ).
- Bei Frauen im gebärfähigem Alter ein negativer Schwangerschaftstest.
- Eine schriftliche Einverständniserklärung der Patienten.
- Alter > 18 Jahre

Es wurden folgende Ausschlusskriterien definiert:

- Das Vorliegen eines Zweitmalignoms ( Ausnahme: Ca. in situ der Cervix uteri oder der Haut, Basaliom, oder kurativ behandeltes Malignom ED > 5 Jahre ).
- Gastrointestinale Erkrankungen wie eine chronische Diarrhoe ( > WHO Grad 1), chronisch entzündliche Darmerkrankungen oder subtotale Darmobstruktionen.
- Eine kardiale Vorerkrankung wie maligne Herzrhythmusstörungen, Herzinsuffizienz NYHA III oder IV, instabile Angina pectoris.
- Bei prämenopausalen Frauen war das Fehlen einer adäquaten Kontrazeption, wie auch Schwangerschaft und Stillzeit eine Kontraindikation.
- Einschränkung der Geschäftsfähigkeit.

Die Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie setzte die Information des Patienten voraus. Diese erfolgte sowohl mündlich als auch schriftlich. Die Information bezog sich auf Wesen, Bedeutung und Tragweite der Studie, die Rechte des Patienten bei der Teilnahme an der Studie sowie therapeutische Alternativen. Die Patienten wurden darauf hingewiesen, dass ihre Krankheitsdaten im Rahmen der klinischen Prüfung ohne Namensnennung zur wissenschaftlichen Auswertung genutzt wurden. Die Studie wurde von der Berliner Ethikkommission überprüft und genehmigt. Die Studie wurde unter NCI: NCT00168896 registriert. Diese Studie wurde nach GCP Kriterien durchgeführt.

### 3.2 Studiendesign

Es handelte sich um eine prospektive, randomisierte, multizentrische Phase III Studie, die insgesamt 216 Patienten aus folgenden Zentren einschloss: Charite Campus Benjamin Franklin, Charite Campus Virchow Klinikum, Klinikum Amberg, Klinikum Kaiserslautern, Universitätsklinikum Mainz , Klinikum Zittau, Universitätsklinikum Essen, Klinikum Ludwigsburg, Klinikum Löwenstein.

- Primärer Endpunkt: Progressionsfreie Überlebenszeit ( PFS ).
- Sekundäre Endpunkte: 1- Jahres Überlebensrate, Toxizitäten, Ansprechrate.

### 3.3 Randomisierung

Nach Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien und Vorlage des schriftlichen Einverständnisses wurden die Patienten im Studiensekretariat gemeldet und randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach dem Zentrum.

### 3.4 Fallzahlkalkulation

Es wurde davon ausgegangen, dass bei dem Patientenkollektiv mit der Referenzbehandlung Carboplatin + Etoposid 40% der Patienten nach 6 Monaten keinen Progress der Erkrankung haben. Eine Erhöhung dieses Prozentsatzes auf 60% der Patienten durch die experimentelle Therapie mit Carboplatin + Irinotecan wurde als klinisch relevant eingeschätzt. Dieser Unterschied kann mit einem Alpha Fehler von 0,05 und einem Beta Fehler von 0,2 mit 196 Patientenermittelt werden, d.h.98 Patienten pro Arm. Um 10% nicht auswertbarer Patienten (Drop out Rate) auszugleichen werden 216 Patienten randomisiert.

### 3.5 Behandlungsplan

Es wurden zwei Behandlungsarme gebildet. Arm A bestand aus der experimentellen Therapie mit Carboplatin und Irinotecan, Arm B bestand aus der konventionellen Therapie mit Carboplatin und Etoposid.

#### Arm A:

Carboplatin (AUC 5) Infusionszeit 60 min an Tag 1.

Irinotecan 50 mg/m<sup>2</sup> Infusionszeit 60 min an Tag 1, 8, 15.

Die Therapie wurde am Tag 28 wiederholt.

#### Arm B:

Carboplatin (AUC 5) Infusionszeit 60 min an Tag 1.

Etoposid 140 mg/m<sup>2</sup> Infusionszeit 60 min an Tag 1, 2, 3.

Die Therapie wurde an Tag 21 wiederholt.

Falls kein Progress nach zwei Zyklen nachweisbar war, wurden mindestens vier Zyklen Chemotherapie im Rahmen der Studie verabreicht. Maximal 6 Zyklen wurden verabreicht, ob 4 oder 6 Zyklen appliziert wurden, lag in der Entscheidung des Prüfarztes.

### 3.6 Beurteilungskriterien

Zur initialen Diagnostik der Tumorausbreitung ( Staging ) erfolgten eine Anamnese und körperliche Diagnostik inklusive Erhebung des Karnofsky Index (Tabelle 6).

**Tabelle 5: Beurteilungskriterium Allgemeinzustand**

Allgemeinzustand nach Karnofsky	Index	Entsprechender ECOG/WHO AJCC Wert
Normale Aktivität Keine Beschwerden Kein Hinweis auf Tumorleiden	100%	0
Geringfügig verminderte Aktivität und Belastbarkeit.	90%	0
Normale Aktivität nur mit Anstrengung , deutlich verringerte Aktivität.	80%	1
Unfähig zur normalen Aktivität, versorgt sich selbstständig.	70%	1
Gelegentliche Hilfe, versorgt sich weitgehend selbst.	60%	2
Ständige Unterstützung und Pflege, häufige ärztliche Hilfe erforderlich	50%	2
Überwiegend bettlägerig, spezielle Hilfe erforderlich	40%	3
Dauernd bettlägerig, geschulte Pflegekraft erforderlich	30%	3
Schwerkrank, Hospitalisierung, aktiv supportive Therapie	20%	4
Moribund	10%	4
Tod	0%	5

Es wurden initial folgende Laboruntersuchungen durchgeführt:

Differential Blutbild, Natrium, Kalium, Calcium, Kreatinin, Harnsäure, Gesamteiweiß, Proteinelektrophorese, Harnstoff,  $\gamma$  GT, GOT, GPT, AP, LDH, Bilirubin und NSE.

Zur Evaluierung der Läsionen (Primärtumor und Metastasen) wurden CT Untersuchungen von Schädel, Thorax und Abdomen sowie ggf. eine Knochenszintigraphie durchgeführt. Nach 2 und 4 Chemotherapiezyklen wurden bildgebend die vorbeschriebenen Läsionen verfolgt und eine Progression bzw. Regression dokumentiert. Dazu wurden die geeigneten oben genannten Methoden verwandt. Ein Auftreten von Nebenwirkungen der zytostatischen Therapie (wie z.B. eine Leukopenie) wurde anhand der NCI.CTC Kriterien erfasst.

Alle Tumormessungen erfolgten in Zentimetern. Dokumentiert wurde der jeweils längste Durchmesser aller messbaren Läsionen. Als nicht messbar gelten: Gewebläsionen in zuvor bestrahlten Regionen, Aszites, Pleuraergüsse sowie blastäre oder gemischtzellige Knochenmetastasen. Dieselben zur Bestimmung des ursprünglichen Krankheitsstatus benutzten Bewertungsmethoden wurden während der gesamten Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit verwendet. Zur Beurteilung werden die folgenden RECIST Kriterien herangezogen (85):

Komplette Remission (CR): Verschwinden es vorhandenen Tumors und Bestätigung anhand einer Kontrolle im Abstand von mindestens 4 Wochen.

Partielle Remission (PR): Mindesten 30 % Verkleinerung der Gesamtgröße jener Läsionen, die zur Beurteilung des Therapieeffektes gemessen wurden; die Bestätigung erfolgt anhand einer Kontrolle im Abstand von mindestens 4 Wochen. Außerdem dürfen keine neuen Gewebsveränderungen entstanden und keine Anzeichen für eine Progression bereits bestehender Gewebsveränderungen vorhanden sein.

Stable disease (SD): Es ist weder eine 30% Verkleinerung der Gesamtgröße noch eine 20% Größenzunahme einer oder mehrerer messbarer Gewebläsionen nachweisbar, und es besteht kein Anzeichen für das Auftreten einer neuen Läsion.



Progression (PD) : Zunahme der Größe mindestens einer messbaren Läsion um mindestens 20% oder Entstehung einer neuen Gewebläsion.

### 3.7 Vorgehen bei Toxizitäten

**Tabelle 6: Dosisreduktion beim Auftreten einer Hämatotoxizität:**

Thrombozyten < 20/ nl oder Blutung bei Thrombozyten < 50/nl	Vorgehen
Vor Tag 15	In Arm A wird die Irinotecan Gabe an Tag 15 weggelassen. Auch in den Folgezyklen wird die Gabe an Tag 15 weggelassen.
Zwischen Tag 15 und 28 in Arm A bzw. vor Tag 21 in Arm B	In beiden Armen wird die Dosis von Carboplatin auf AUC 4 reduziert. Sollte trotz Dosisreduktion die Thrombozytopenie < 20 persistieren, dann erfolgt eine weitere Dosisreduktion auf AUC 3.

Leukozyten < 1 /nl	Vorgehen
Während eines Zyklus in Arm A oder B	In beiden Armen wird die Dosis von Carboplatin AUC 4 reduziert. Sollte trotz Dosisreduktion die Leukozytopenie < 1 / nl persistieren erfolgt eine weitere Dosisreduktion auf AUC 3.

Zur zeitgerechten Fortführung des nächsten Zykluses müssen folgende Kriterien erfüllt sein:

- Leukozyten >2,5 /nl
- Thrombozyten > 80 /nl

Ansonsten erfolgt eine Verschiebung des Zyklus um maximal 1 Woche und eine Reduktion der Carboplatin Dosis auf AUC 4.

Der Einsatz von G-CSF erfolgt je nach Entscheidung des Prüfarztes.

**Tabelle 8: Dosisreduktion beim Auftreten von schweren Diarrhöen:**

Diarrhoe > Grad 2	Vorgehen
Vor Tag 8	Irinotecan Gabe an Tag 8 entfällt. Therapie mit Loperamid 2mg p.o. Alle 2 h bis Diarrhoe gestoppt. Therapie mit Neomycin 1g 2x tgl. p.o. als Dauertherapie bei guter Verträglichkeit. Irinotecan kann an Tag 15 gegeben werden, wenn Diarrhoe für > 3 Tage nicht mehr besteht.
Zwischen Tag 8 und 15	Irinotecan Gabe an Tag 15 entfällt ersatzlos. Therapie mit Loperamid 2mg p.o. Alle 2 h bis Diarrhoe gestoppt. Therapie mit Neomycin 1g 2x tgl. p.o. als Dauertherapie bei guter Verträglichkeit. Irinotecan kann an Tag 15 gegeben werden, wenn Diarrhoe für > 3 Tage nicht mehr besteht.
Zwischen Tag 15 und 28	Therapie mit Loperamid 2mg p.o. alle 2 h bis Diarrhoe gestoppt. Therapie mit Neomycin 1g 2x tgl. p.o. als Dauertherapie bei guter Verträglichkeit. Der nächste Therapiezyklus kann gegeben werden, wenn Diarrhoe für > 3 Tage nicht mehr besteht. Die Irinotecan- Dosis wird dann um 20% an Tag 1, 8 und 15 reduziert.

**Dosisreduktion beim Auftreten von Grad 4 Diarrhoen:**

Sollten schwere Diarrhoen ( Grad 4 ) unter der Therapie mit Irinotecan auftreten, so wird eine Therapie mit Loperamid (2mg alle 2 Stunden) und eine Therapie mit Neomycin (1g 2x täglich) als Dauertherapie durchgeführt. Eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr evtl. auch parenteral ist zu gewährleisten.

Die Chemotherapie wird so lange pausiert, bis mindestens 3 Tage keine Diarrhoe mehr aufgetreten ist. Die Irinotecan Dosis wird um 20% im nächsten Zyklus reduziert.

### 3.8 Beendigung der Behandlung im Rahmen der Studie

Die Behandlung in dieser Studie wird beendet:

- Bei Patienten, die eine komplette Remission erreichen, wird die Behandlung nach der Gabe von 6 Zyklen beendet.
- Bei Patienten mit stabiler Erkrankung oder partieller Remission werden 6 Zyklen verabreicht.
- Bei Eintreten einer Progression der Erkrankung wird die Therapie in der Therapiestudie beendet.
- Rücknahme des Einverständnisses zur Teilnahme.

Die Behandlung innerhalb der Studie wurde ebenfalls beendet bei intolerablen Nebenwirkungen der Medikation ( mit Ausnahme der Hämatoxizität ):

### 3.9 Statistische Verfahren

Zur Studiauswertung wurde die Software SPSS 12 und 14 herangezogen.

Die das primäre Studienziel betreffenden Kriterien sollten konfirmativ analysiert werden, wobei ein signifikantes Niveau von  $p = 0,05$  festgelegt wurde.

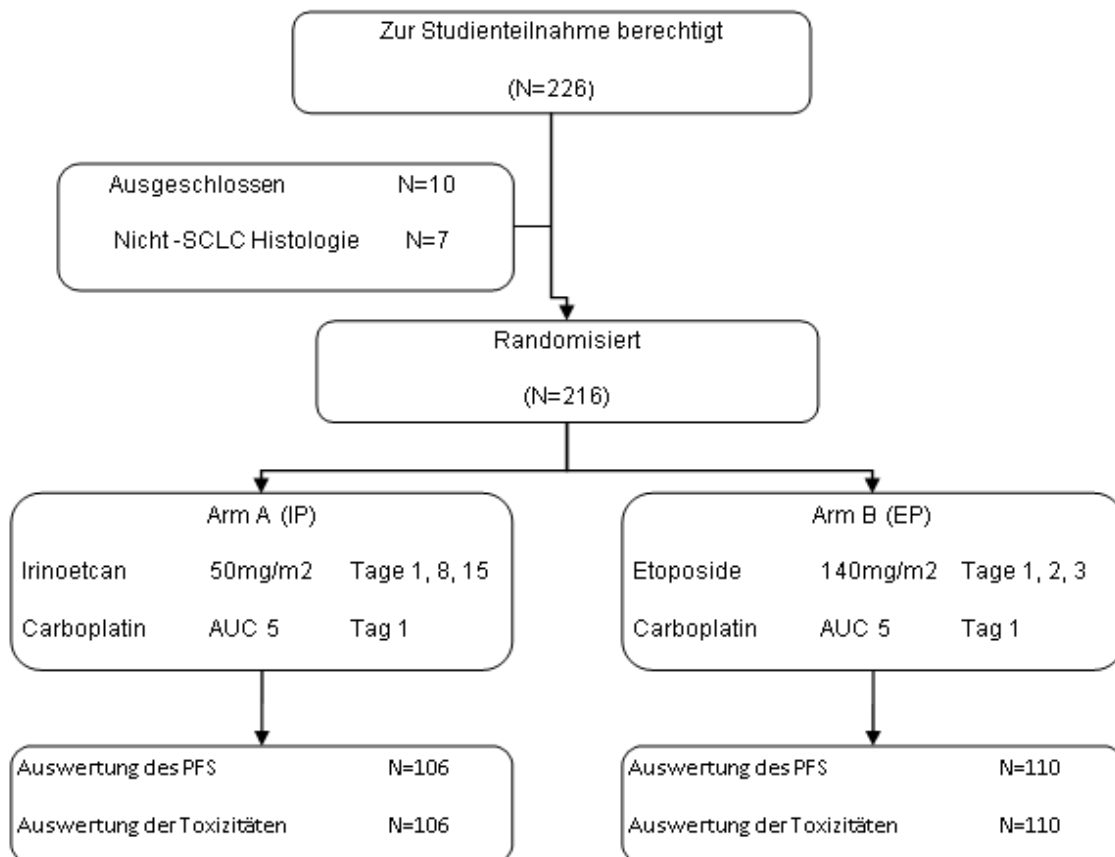
Die Analyse aller übrigen Parameter sollte deskriptiv bzw. explorativ erfolgen. Die unten aufgeführten statistischen Methoden sind üblicherweise für die bei derartigen Studien zu erwartenden Daten und Verteilungen geeignet. Zunächst sollten die demographischen und prognostischen Ausgangsdaten auf Homogenität zwischen den Behandlungsgruppen überprüft werden. Falls größere Unterschiede bei prognostisch relevanten Variablen bestanden hätten, hätte die statistische Analyse modifiziert werden müssen, um eine bestmögliche Vergleichbarkeit der Gruppen zu gewährleisten. Bezüglich der Remissions-, Progressions- bzw. Mortalitätsraten sowie der Häufigkeit von Nebenwirkungen sollte zum Vergleich je nach Ausprägungsart und Umfang Fishers Exact Test, der  $\chi^2$  Test oder der Mantel- Haenszel Test zur Anwendung kommen. Ergebnisbezogene Daten, wie das mediane Überleben und das progressionsfreie Intervall, sollten nach der Life Table Methode von Kaplan und Meyer dargestellt und mit dem Log-rank-Test verglichen werden.

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Patienten

Von August 2001 bis einschließlich September 2008 wurden insgesamt 216 Patienten mit Kleinzelligem Lungenkarzinom in 8 Zentren der Arbeitsgemeinschaft für Internistische Onkologie (AIO) im Rahmen dieser Studie in Deutschland behandelt. Von 226 gescreenten Patienten wurden 10 Patienten ausgeschlossen. Bei drei Patienten kam es zum Rückzug der Einwilligung an der Studienteilnahme, bei sieben Patienten wurde nachträglich eine andere Tumorentität festgestellt, was zum Ausschluss führte. Im Behandlungsarm A (Irinotecan und Carboplatin) wurden 106 Patienten im Behandlungsarm B (Etoposid und Carboplatin) wurden 110 Patienten randomisiert und nach intent to treat ausgewertet. Eine Darstellung des Studienablaufes zeigt Abbildung 6.

**Abbildung 6: Darstellung des Studienablaufes.**



#### 4.1.1 Geschlecht

Etwa ein Drittel der behandelten Patienten waren Frauen (IP = 34 %; EP = 35 %), entsprechend waren etwa zwei Drittel der Patienten Männer (IP = 66%; EP = 65%).

**Tabelle 8 : Geschlecht der untersuchten Patienten.**

Geschlecht	IP	EP	Gesamt
N	106	110	216
Weiblich	36 ( 34 % )	39 ( 35 % )	75
Männlich	70 ( 66 % )	71 ( 65 % )	141

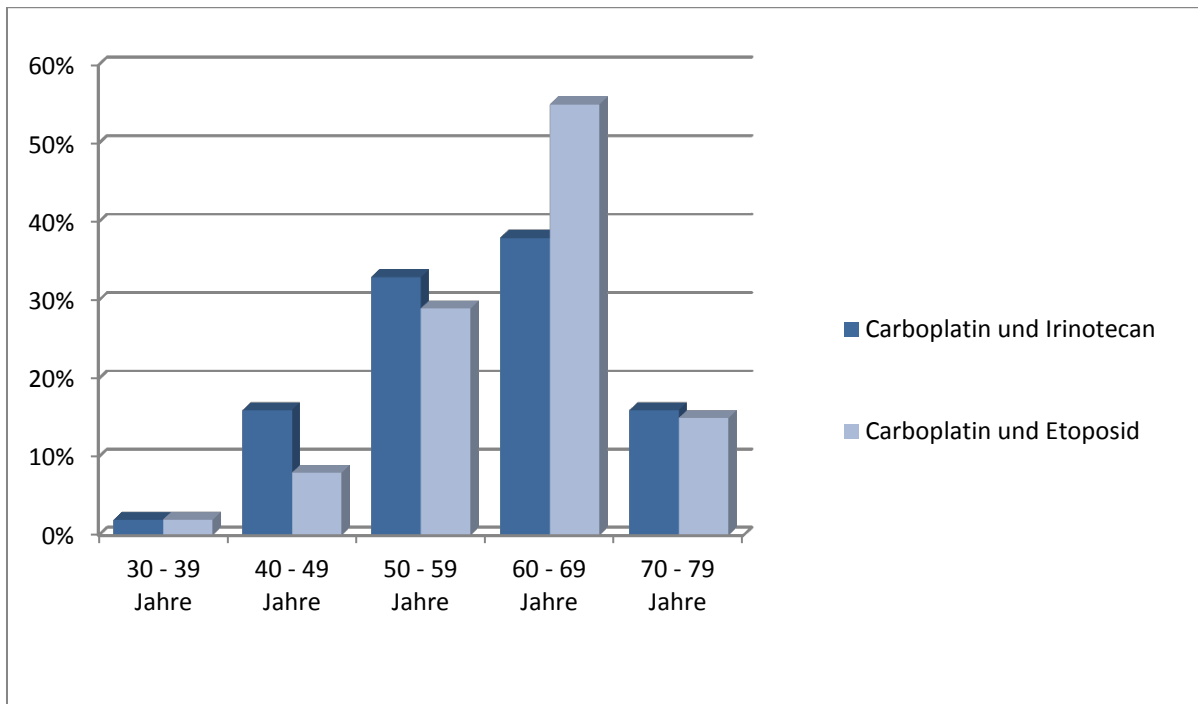
#### 4.1.2 Alter

Die Altersverteilung der Patienten lag im IP Arm zwischen 34 und 80 Jahren und im EP Arm zwischen 39 und 80 Jahren (Tab. 10 und Abb.7). Das mediane Alter lag bei 60 (IP) und 63 (EP) Jahren. 33 Patienten (16%) waren bei Diagnosestellung älter als 70 Jahre (IP= 8%, EP= 8%).

**Tabelle 10 : Altersverteilung der Patienten nach Behandlungsarm.**

Alter	IP	EP
N	106 ( 49,1 % )	109 ( 50,9 % )
Median in Jahren	60	63
>70	12 ( 11 % )	17 ( 15 % )
Spannweite	34 - 80	39 - 80
30 -39 Jahre	2 ( 0,9 % )	1 ( 0,5 % )
40 -49 Jahre	16 ( 7,4 % )	8 ( 3,8 )
50 -59 Jahre	33 (15,3 % )	29 ( 13,4 % )
60 -69 Jahre	38 ( 17,1 % )	55 ( 25,5 % )
70 -79 Jahre	16 ( 7,5 % )	15 ( 7,5 % )
> 80 Jahre	1 ( 0,5 )	1 ( 0,5 % )

**Abbildung 7 : Altersverteilung der Patienten nach Behandlungsarm.**



#### 4.1.3 Allgemeinzustand

Zur Evaluierung der körperlichen Leistungsfähigkeit unserer Patienten haben wir den Karnofsky Index, herangezogen. Etwa 90 % der Patienten in beiden Behandlungsarmen hatten einen Karnofsky Index von 70 – 100% (IP = 90 %, EP = 91 %). Dies entspricht einem Performance Status (ECOG/WHO AJCC Wert) von 0 und 1. Weitere 6% der Patienten im IP- Arm und 7% der Patienten im EP- Arm hatten einen Karnofsky Index von weniger als 70% (Performance Status 2). Keiner unserer Patienten hatte einen KI unter 50% (Performance Status  $\geq$  3). Bei 4 Patienten (IP) bzw. 2 (EP) Patienten war der Karnofsky Index bei der Datenauswertung nicht bekannt (Tab. 11).

**Tabelle 10 : Allgemeinzustand (Karnofsky Index) der Patienten nach Behandlungsarm.**

Karnofsky Index	IP	EP
N	106	110
100 %	28 ( 26 % )	23 ( 21 % )
90 %	33 ( 31 % )	28 ( 25 % )

80 %	24 ( 23 % )	37 ( 34 % )
70 %	11 ( 10 % )	12 ( 11 % )
60 %	5 ( 5 % )	8 ( 7 % )
50 %	1 ( 1 % )	0 ( 0 % )
unbekannt	4 ( 4 % )	2 ( 2 % )

#### 4.1.4 Gewichtsverlust

Wir haben die Patienten weiterhin bezüglich ihres Gewichtsverlustes vor Beginn der Therapie untersucht. Es zeigte sich, dass bei den meisten Erkrankten (IP = 73 %, EP = 67 %) bei Diagnosestellung lediglich ein Gewichtsverlust von weniger als 5 % des Normalgewichtes bestand. Bei 2 Patienten im IP- Arm war der Gewichtsverlust zum Zeitpunkt der Auswertung nicht bekannt (Tab.12).

**Tabelle 11: Gewichtsverlust der untersuchten Patienten.**

Gewichtsverlust	IP	EP
N	106	110
< 5 %	77 ( 73 % )	74 ( 67 % )
5 – 10 %	17 ( 16 % )	12 ( 11 % )
> 10 %	10 ( 9 % )	24 ( 22 % )
unbekannt	2 ( 2 % )	--

#### 4.1.5 Metastasen

Bei den Metastasenlokalisationen wurden Leber, Lunge, ZNS, Nebenniere, Knochen, Knochenmark und entfernte Lymphknoten erfasst. Dies entsprach weitestgehend auch der Manifestation maligner Läsionen bei den untersuchten Patienten. Bei einigen Patienten wurden im Rahmen des initialen Staging Metastasen an mehr als einer Lokalisation festgestellt. In beiden Armen waren Lebermetastasen mit 39,1 % in beiden Behandlungsarmen der häufigste Manifestationsort (IP = 34 %, EP = 44 %), gefolgt von Lungenmetastasen in 33 % der Fälle (IP = 26 %, EP = 39 %). Bei 25 % der Patienten waren bei Diagnosestellung Hirnmetastasen nachweisbar (IP= 29%, EP=21%). Tabelle 13 zeigt die Häufigkeit verschiedener Lokalisationen auf.

**Tabelle 12 : Metastasenlokalisationen der untersuchten Patienten  
(Mehrfachnennung bei Lokalisation möglich).**

Metastasen	IP	EP
N	106	110
Lunge	28 ( 26 % )	43 ( 39 % )
Leber	36 ( 34 % )	48 ( 44 % )
Hirn	32 ( 29 % )	23 ( 21 % )
Nebenniere	21 ( 20 % )	21 ( 19 % )
Knochen	29 ( 27 % )	31 ( 28 % )

#### 4.1.6 Tumormarker

Als laborchemischer Tumormarker wurde bei den Patienten in beiden Behandlungsarmen vor Beginn der Chemotherapie die Neuronenspezifische Enolase (NSE) und die Lactatdehydrogenase (LDH) bestimmt. Insgesamt war bei 82 % der Patienten die NSE zum Zeitpunkt der Datenauswertung bekannt, davon zeigten 75 Patienten im IP- Arm (90,3%) und 88 Patienten (84,5%) im EP – Arm über die Norm erhöhte Werte. Eine Erhöhung des NSE Wertes auf das fünffache der Norm und darüber hinaus wiesen im IP – Arm 34 (40%) - und im EP –Arm 36 (39,1%) der Patienten auf. Des Weiteren wurde vor Beginn der Chemotherapie die LDH im Serum bestimmt. Bei 170 Patienten (78%) war bei Analyse der Daten die LDH bekannt. Im IP –Arm war der LDH Wert vor Beginn der Chemotherapie bei 39 Patienten (46,4%) im Normbereich. Im EP – Arm war die LDH bei 28 Patienten (32,6%) der in diesem Arm therapierten Patienten initial normwertig. Deutliche LDH Erhöhungen (> 5 Fach) waren in beiden Therapiearmen verglichen mit den Ergebnissen beim NSE Wert seltener (IP 2,4%; EP 10,5 %).

**Tabelle 13: NSE Erhöhung vor Therapiebeginn.**

NSE	IP	EP
N	85	92
normal	10 ( 11,8 % )	5 ( 5,4 % )



1 – 2 x	14 ( 16,5 % )	20 ( 21,7 % )
2 – 5 x	27 ( 31,8 % )	31 ( 33,7 % )
> 5	34 ( 40 % )	36 ( 39,1 % )
Keine Daten	21	18

**Tabelle 14: LDH Erhöhung vor Therapiebeginn.**

LDH	IP	EP
N	84	86
normal	39 ( 46,4 % )	28 ( 32,6 % )
1 – 2 x	34 ( 40,5 % )	39 ( 45,3 % )
2 – 5 x	9 ( 10,7 % )	10 ( 11,6 % )
> 5	2 ( 2,4 % )	9 ( 10,5 % )
Keine Daten	22	24

#### 4.2 Behandlungsplan

Alle Patienten erhielten mindestens eine Chemotherapie-dosis im ersten Zyklus. Die Patientenzahl, der im Rahmen des Studienprotokolls eine bestimmte Anzahl an Chemotherapiezyklen verabreicht wurde, wird in Tabelle 2 graphisch dargestellt. Von den 106 in den IP Arm randomisierten Studienteilnehmern erhielten 104 Patienten (98 %) wenigstens den ersten kompletten Chemotherapiezyklus und 83 (78 %) absolvierten zumindest 4 Chemotherapiezyklen. Die häufigsten Ursachen dafür, dass nicht alle 4 Zyklen verabreicht wurden, war in 11 % eine Progression der Grunderkrankung und in 3 % waren die Patienten vor Erreichen des vierten Zyklus bereits verstorben. Von den ursprünglich 110 in den EP Arm randomisierten Patienten, erhielten 105 (95 %) zumindest den ersten Zyklus der Behandlung komplett. Von diesen komplettierten 74 (67 %) der Patienten vier Chemotherapiezyklen. Im EP Arm trat bei 17 % der Patienten, vor Erreichen des vierten Zyklus eine Progression ein und 4 % waren zu diesem Zeitpunkt verstorben. 37 % der Patienten im IP Arm und 47 % der Patienten im EP Arm erhielten alle 6 Chemotherapiezyklen. Bei einigen Patienten musste zur Vermeidung von Toxizitäten die Dosis der Zytostatika vermindert werden. Im Endeffekt wurde von der Gesamtdosis Carboplatin die nach dem Behandlungsplan zugeführt werden sollte, im

IP Arm 97,7 % und im EP Arm 95,9 % verabreicht. Dies entspricht einer Dosisdichte von 1,22 ( IP ) und 1,6 ( EP ) AUC pro Woche. 92,2 % der geplanten Irinotecan Dosis und 97,4 % der geplanten Etoposid Dosis wurden insgesamt verabreicht. Im Endeffekt wurde damit eine Dosis von 34,58 mg pro Woche Irinotecan und 45,45 mg Etoposid pro Woche zugeführt.

**Tabelle 15: Anzahl der Patienten und der verabreichten Chemotherapie.**

	Irinotecan + Carboplatin N=106		Etoposide + Carboplatin N=110	
Zyklus	Anzahl der Patienten (%)		Anzahl der Patienten (%)	
1	104 (98)		105 (95)	
2	95 (90)		93 (85)	
3	85 (80)		84 (76)	
4	83 (78)		74 (67)	
5	49 (46)		63 (57)	
6	39 (37)		52 (47)	
Substanz	Verabreichte Dosis	% der geplanten Dosis	Verabreichte Dosis	% der geplanten Dosis
Carboplatin	1.22 (AUC/Woche)	97.7%	1.60 (AUC/Woche)	95.9%
Irinotecan	34.58 (mg/m <sup>2</sup> /Woche)	92.2%	-	-
Etoposide	-	-	45.45 (mg/m <sup>2</sup> /Woche)	97.4%

## 4.3 Toxizitäten

### 4.3.1 Hämatologische Toxizitäten

In Tabelle 17 bis 19 sowie in Abbildung 8 sind die Häufigkeiten hämatologischer Toxizität nach NCI-Grad dargestellt. Dabei wurde bei jedem Patienten jeweils nur der maximale unter der Therapie auftretende Grad der Toxizität gewertet. Die Ausgangswerte von Hämoglobin, Leukozyten und Thrombozyten als Indikatoren für

die Funktion des Knochenmarkes unterschieden sich vor Beginn der Chemotherapie nicht signifikant in den Behandlungsarmen.

Bei vielen Patienten kam es unter der Behandlung zu einer Anämie (IP= 80%; EP= 86,1%). Diese war jedoch meist moderat ausgeprägt (Grad I und II). Ausgeprägte Anämien mit Hämoglobin Werten von 8,0 g/dl – 6,5 g/dl (Grad III) wurde während der Behandlung bei 18 Patienten (17,1 %) im IP Arm und bei 26 Patienten (24,1 %) im EP Arm beobachtet. Schwere bis lebensbedrohliche Anämien vom Grad IV (< 6,5 g/dl) traten ausschließlich bei 4 Patienten im EP Arm auf (3,7 %). Im Vergleich der Behandlungsgruppen zeigte sich, dass bei den Patienten im EP- Arm Grad III und IV Anämien unter der Therapie signifikant häufiger auftraten als im Irinotecan – Carboplatin Arm ( $p = 0,029$ ).

**Tabelle 16 : Toxizitäten unter der Chemotherapie (Anämie).**

Hämoglobin - Abfall	IP	EP
N	105 ( 100 % )	108 ( 100 % )
Grad 0	21 ( 20,0 % )	15 ( 13,9 % )
Grad 1	30 ( 28,6 % )	13 ( 12,0 % )
Grad 2	36 ( 34,3 % )	50 ( 46,3 % )
Grad 3	18 ( 17,1 % )	26 ( 24,1 % )
Grad 4	0 ( 0 % )	4 ( 3,7 % )

Im Rahmen der Chemotherapie konnte bei der Mehrzahl der Patienten in beiden Behandlungsgruppen eine Leukozytopenie beobachtet werden. Im IP Arm kam es bei 80% der Patienten zu einer Leukopenie, im EP Arm waren sogar 88% der Patienten von einer Erniedrigung der Leukozytenzahl betroffen (Tab. 18). Ausgeprägte Leukopenien (Grad III und IV) waren signifikant häufiger in dem mit Etoposid und Carboplatin behandelten Patientenkollektiv ( $p = < 0,001$ ). 61,2 % der Behandelten zeigten im EP– Arm Leukopenien vom Grad III und IV. Im IP Arm war die entsprechende Leukopenie nur bei 23,8% der Patienten in dieser Schwere aufgetreten.

**Tabelle 17 : Toxizitäten unter der Chemotherapie (Leukozytopenie).**

Leukozyten - Abfall	IP	EP
N	105 ( 100 % )	108 ( 100 % )
Grad 0	21 ( 20,0 % )	13 ( 12,0 % )
Grad 1	26 ( 24,8 % )	8 ( 7,4 % )
Grad 2	33 ( 31,4 % )	21 ( 19,4 % )
Grad 3	20 ( 19,0 % )	37 ( 34,3 % )
Grad 4	5 ( 4,8 % )	29 ( 26,9 % )

Eine Thrombozytopenie konnte ebenfalls bei vielen Patienten beobachtet werden. Es zeigte sich, dass etwa die Hälfte der mit dem IP – Arm behandelten Patienten von einer Thrombopenie betroffen waren (50,5%), während im EP Arm etwa zwei Drittel der Patienten Thrombopenien im Blutbild aufwiesen (67,6%) und diese häufig schwerer ausgeprägt waren als im IP – Arm (46,3 % Grad III und IV im EP– Arm vs. 22,9 % Grad III und IV im IP – Arm). Bei den unter der Therapie aufgetretenen Thrombozytopenien war der Unterschied in beiden Behandlungsarmen mit  $p=0,005$  signifikant, bei Grad III und IV Thrombozytopenien war der Unterschied mit  $p=0,001$  ebenfalls signifikant.

**Tabelle 19: Toxizitäten unter der Chemotherapie (Thrombozytopenie).**

Thrombozyten - Abfall	IP	EP
N	105 ( 100 % )	108 ( 100 % )
Grad 0	52 ( 49,5 % )	35 ( 32,4 % )
Grad 1	9 ( 8,6 % )	8 ( 7,4 % )
Grad 2	20 ( 19,0 % )	15 ( 13,9 % )
Grad 3	15 ( 14,3 % )	23 ( 21,3 % )
Grad 4	9 ( 8,6 % )	27 ( 25,0 % )

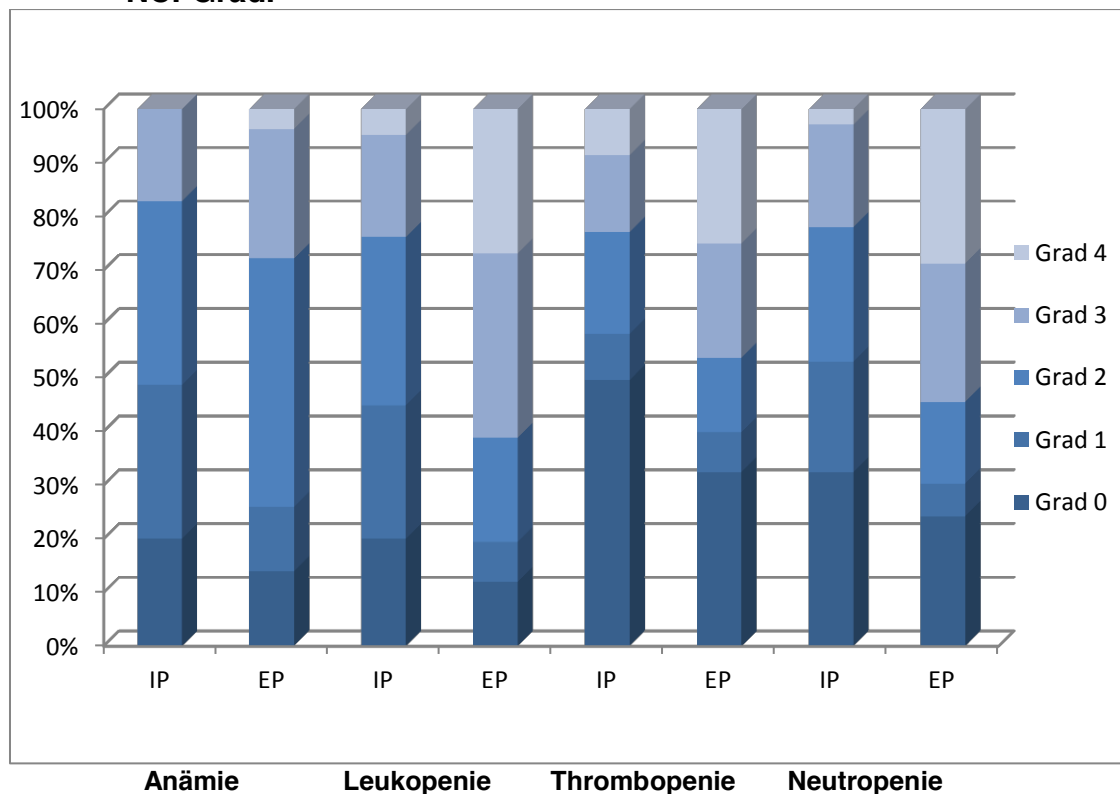
Es traten insgesamt 7 therapieassoziierte Todesfälle auf. Es waren 3 im IP Arm und 4 im EP Arm betroffen. Im IP Arm hat ein Patient, der eine Bestrahlung einer Metastase des Os sacrum erhalten hat, eine Toxische Kolitis und daraus resultierendem septischen Schock und Multiorganversagen entwickelt. Ein anderer

Patient entwickelte eine fatale toxische Kolitis ohne vorher bestrahlt zu werden. Alle anderen therapieassoziierten Todesfälle standen in Verbindung mit septischen bakteriellen Infektionen nach Grad IV Neutropenie (Tabelle 20).

**Tabelle 19: Auftreten einer febrilen Neutropenie unter der Therapie.**

Febrile Neutropenie	IP	EP
N	106	110
Erkrankt	4 ( 3,8 % )	8 ( 7,3 % )
Nicht erkrankt	102 ( 96,2 % )	102 ( 92,7 % )

**Abb. 8: Übersicht über hämatologische Toxizitäten (Maximum pro Patient) nach NCI-Grad.**



#### 4.3.2 Nicht hämatologische Toxizitäten

Neben der Erfassung der hämatologischen Toxizitäten nach NCI Kriterien wurden auch nicht hämatologische Nebenwirkungen erfasst. Es erfolgte eine kontinuierliche Beobachtung der Symptome Übelkeit und Erbrechen, Diarrhoe, von Infekten und

dem Auftreten von Polyneuropathien unter der Therapie und eine standardisierte Einordnung des Schweregrades nach CTCAE Kriterien. Dabei wurde bei jedem Patienten jeweils nur der maximale Grad der unter der Chemotherapie aufgetretenen Toxizität ausgewertet. In Abbildung 9 werden die nicht hämatologischen Toxizitäten graphisch dargestellt.

Übelkeit und Erbrechen als häufige unter Zytostatikatherapie auftretende Nebenwirkung konnte auch bei unseren Patienten in der Mehrzahl der Fälle beobachtet werden, wobei diese meist mild oder mäßig ausgeprägt war (Grad I oder II). Etwa 65 % der Patienten im IP- Arm waren von Übelkeit oder Erbrechen betroffen, im EP- Arm waren es weniger als 50%. In der statistischen Auswertung zeigte sich allerdings, dass dieser Unterschied nicht signifikant war ( $p=0,077$ ). Ausgeprägte bis schwere Übelkeit und Erbrechen (Grad III und IV) trat im IP- Arm bei 9 Patienten (8,6%) und in EP- Arm bei 6 Patienten (5,5 %) auf. Auch dieser Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant ( $p= 0,456$ ).

**Tabelle 20: Auftreten von Übelkeit und/oder Erbrechen.**

Übelkeit / Erbrechen	IP	EP
N	105 ( 100 % )	108 ( 100 % )
Grad 0	37 ( 35,2 % )	59 ( 54,6 % )
Grad 1	30 ( 28,6 % )	24 ( 22,2 % )
Grad 2	29 ( 27,6 % )	19 ( 17,6 % )
Grad 3	8 ( 7,6 % )	5 ( 4,6 % )
Grad 4	1 ( 1 % )	1 ( 0,9 % )

Die Diarrhö ist eine bekannte und häufig auftretende Nebenwirkung der Therapie mit Irinotecan. Auch unsere Studienteilnehmer erlitten unter der Therapie mit Irinotecan verstärkt Durchfälle. Im IP- Arm hatten 12 Patienten (11,4 %) Grad III Diarrhöen und 3 Patienten (4 %) Grad IV Diarrhöen, während im EP- Arm nur insgesamt 6 Patienten (5,6 %) unter Diarrhoe > Grad III litten. Damit waren Durchfälle als Nebenwirkung der Irinotecan Therapie im IP Arm signifikant häufiger ( $p= 0,001$ ) als im EP Arm (Tab.22).

**Tabelle 21: Auftreten von Diarrhoe.**

Diarrhoe	IP	EP
N	105 ( 100 % )	108 ( 100 % )
Grad 0	61 ( 58,1 % )	89 ( 82,4 % )
Grad 1	21 ( 20 % )	2 ( 1,9 % )
Grad 2	8 ( 7,6 % )	11 ( 10,2 % )
Grad 3	12 ( 11,4 % )	6 ( 5,6 % )
Grad 4	3 ( 2,9 % )	0 ( 0 % )

Infektionen waren in beiden Therapiearmen selten. Es konnten jedoch im Vergleich deutlich häufiger im EP- Arm Infekte beobachtet werden (bei 30 Patienten) als im IP- Arm (bei 16 Patienten). Sowohl leichte bis mäßige (Grad I und II) als auch schwer bis lebensbedrohliche Infektionen (Grad III bis IV) waren bei Patienten, die Etoposid und Carboplatin erhielten häufiger (siehe Tabelle 23). Dieser Unterschied war mit  $p=0,01$  signifikant.

**Tabelle 22: Auftreten von Infektionen (inclusive Febriler Neutropenie).**

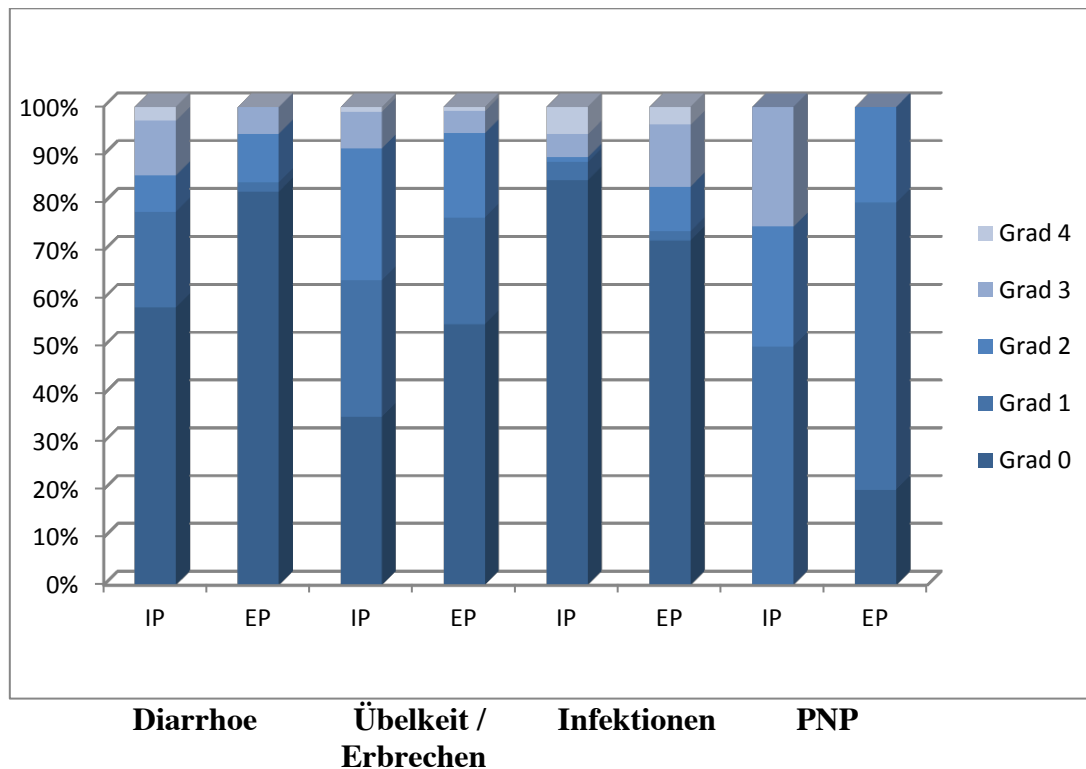
Infektion	IP	EP
N	105 ( 100 % )	108 ( 100 % )
Grad 0	89 ( 84,4 % )	78 ( 72,2 % )
Grad 1	4 ( 3,8 % )	2 ( 1,9 % )
Grad 2	1 ( 1 % )	10 ( 9,3 % )
Grad 3	5 ( 4,8 % )	14 ( 13 % )
Grad 4	6 ( 5,7 % )	4 ( 3,7 % )

Polyneuropathien im Sinne von neu aufgetretenen sensiblen oder motorischen Ausfallserscheinungen, welche klinisch erfasst wurden, traten in beiden Behandlungsarmen unter der Chemotherapie sehr selten auf. Insgesamt waren nur 8 Patienten von entsprechenden Nebenwirkungen betroffen (siehe Tabelle 24). Dabei war das Auftreten dieser Toxizität zwischen beiden Behandlungsarmen ausgeglichen (IP= 4Patienten, EP= 4 Patienten).

**Tabelle 23: Auftreten von Polyneuropathien (PNP).**

Polyneuropathie	IP	EP
N	4 ( 100 % )	5 ( 100 % )
Grad 0	0 ( 0 % )	0 ( 0 % )
Grad 1	2 ( 50 % )	3 ( 60 % )
Grad 2	1 ( 25 % )	1 ( 20 % )
Grad 3	1 ( 25 % )	0 ( 0 % )

**Abb. 9: Übersicht über nicht hämatologische Toxizitäten (Maximum je Patient)**



#### 4.3.2.1 Laborchemische Veränderungen

Die häufigsten laborchemischen Veränderungen unter der Chemotherapie waren eine Erhöhung der Transaminasen (ALAT/GPT und ASAT/GOT), sowie ein Anstieg von Bilirubin (direkt und indirekt) als Parameter der Leberfunktion und Kreatinin im Serum als Hinweis auf Nierenfunktionsstörungen. Insgesamt waren relevante Pathologien aber eher selten (siehe Tabelle 25 bis 27 und Abbildung 10).



**Tab. 24 : Transaminasen Erhöhung (ALAT).**

ALAT Erhöhung	IP	EP
N	98 ( 100 % )	99 ( 100 % )
Grad 0	66 ( 67,3 % )	58 ( 58,6 % )
Grad 1	25 ( 25,5 % )	33 ( 33,3 % )
Grad 2	6 ( 6,1 % )	4 ( 4 % )
Grad 3	1 ( 1 % )	4 ( 4 % )

**Tab. 25: Transaminasen Erhöhung (ASAT).**

ASAT Erhöhung	IP	EP
N	96 ( 100 % )	102 ( 100 % )
Grad 0	70 ( 72,9 % )	70 ( 68,6 % )
Grad 1	23 ( 24,0 % )	20 ( 19,6 % )
Grad 2	2 ( 2,1 % )	9 ( 8,8 % )
Grad 3	1 ( 1 % )	3 ( 2,9 % )

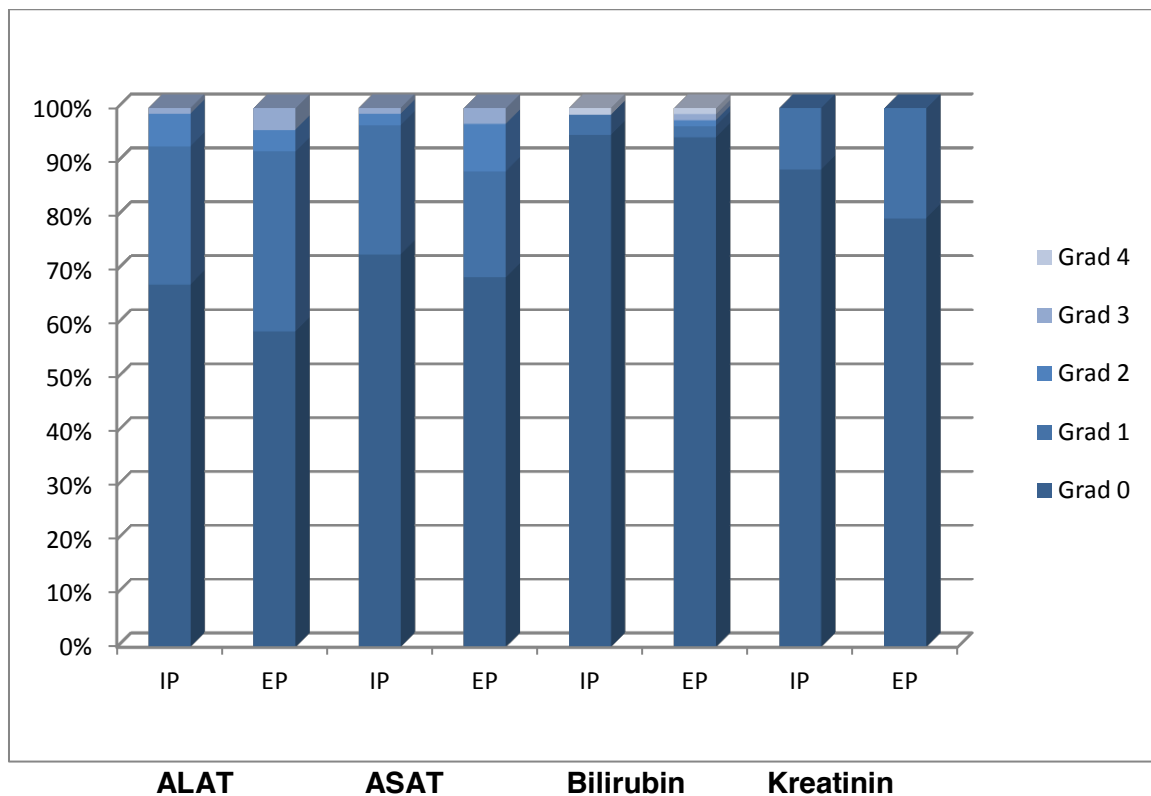
**Tab. 26: Bilirubin Erhöhung im Serum.**

Bilirubin Erhöhung	IP	EP
N	82 ( 100 % )	94 ( 100 % )
Grad 0	78 ( 95,1 % )	89 ( 94,7 % )
Grad 1	3 ( 3,7 % )	2 ( 2,1 % )
Grad 2	0 ( 0 % )	1 ( 1,1 % )
Grad 3	0 ( 0 % )	1 ( 1,1 % )
Grad 4	1 ( 1,2 % )	1 ( 1,1 % )

**Tab.27: Kreatinin Erhöhung im Serum.**

Kreatinin Anstieg	IP	EP
N	97 ( 100 % )	103 ( 100 % )
Grad 0	86 ( 88,7 % )	82 ( 79,6 % )
Grad 1	11 ( 11,3 % )	21 ( 20,4 % )

**Abbildung 10: Übersicht über aufgetretene laborchemische Toxizitäten (jeweils Maximum je Patient ).**



#### 4.4 Tumoransprechen

Das Ansprechen des Tumors auf die Therapie ist in Tabelle 29 dargestellt. 109 Patienten hatten zum Zeitpunkt der Datenauswertung eine partielle Remission (PR: IP= 50 %; EP= 51 %) und 5 Patienten eine komplette Remission (CR: IP= 4%; EP= 1 %). Bei 38 Patienten war während der Zytostatikatherapie keine relevante Größenveränderung der entsprechenden Tumorkläsionen nachweisbar (SD: IP= 19%; EP= 16%). Die Remissionsrate (CR und PR) betrug im IP-Arm (54%) und im EP-Arm (52%). Eine Progression der Grunderkrankung (PD) trat im IP- Arm bei 25 % und im EP- Arm bei 29% der behandelten Patienten auf. Das Ansprechen war also in beiden Therapiearmen vergleichbar.

**Tabelle 28. Ansprechen des Tumors auf die Chemotherapie.**

Ansprechen (nach RECIST Kriterien)	IP (n=106)	EP (n=110)
CR	4 (4%)	1 (1%)
PR	53 (50%)	56 (51%)
SD	20 (19%)	18 (16%)
PD	27 (25%)	32 (29%)
NE	2 (2%)	3 (3%)

CR= complete remission;PR= partial remission;SD= stable Disease;PD= progressive disease; NE= not evaluable.

#### 4.5 Überleben und progressionsfreies Überleben

Abbildung 11 zeigt das progressionsfreie Überleben für das Gesamtkollektiv. Zwischen beiden Behandlungsarmen war kein statistisch signifikanter Unterschied im progressionsfreien Überleben nachweisbar, wenn auch ein gewisser Vorteil, zugunsten der mit Irinotecan und Carboplatin behandelten Patienten, beobachtet werden konnte. Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 6 Monate (95% CI 5.0 – 7.0) im IP Arm und 6 Monate (95% CI 5.2 – 6.8) im EP Arm ( $p= 0.07$ ; log rank test; HR=1.29; 95%CI .96-1.73). Das progressionsfreie Überleben nach 1 Jahr lag in unserer Studie im IP Arm bei 11,8% (95% CI 4.2% bis 19.4%) und im EP Arm bei 6,5% (95% CI 1.1% bis 11.9%) ( $p = 0.22$ ).

**Abbildung 11: Kaplan–Meier Analyse für das progressionsfreie Überleben. Irinotecan plus carboplatin versus etoposid plus carboplatin.**

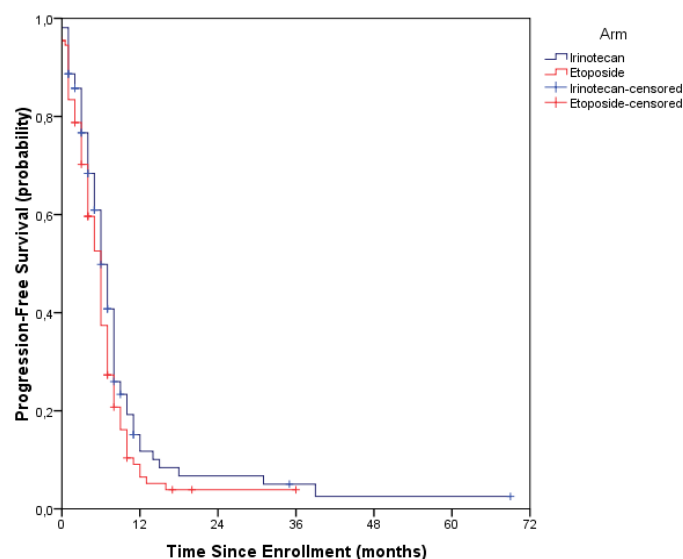
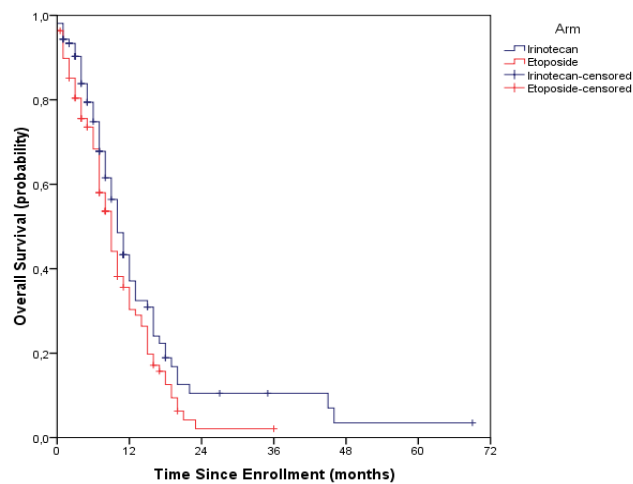


Abbildung 12 zeigt das Gesamtüberleben für das Gesamtkollektiv. Der Vergleich beider Therapiearme zeigt einen Vorteil zu Gunsten des IP Arms mit einem medianem Überleben von 10 Monaten (95% CI 8.4 – 11.6) versus 9 Monaten im EP Arm (95% CI 7.6 – 10.4) (P = 0.06; log-rank test; HR EP versus IP = 1.34; 95% CI 0.97–1.85). Der beschriebene Vorteil war jedoch statistisch nicht signifikant. Das 1 Jahres Überleben lag im IP Arm bei 37,1 % (95% CI 26.1 – 48.1%) und im EP Arm bei 30,3% (95% CI 20.5 – 40.1%).

**Abbildung 12: Kaplan–Meier Analyse für das Gesamtüberleben. Irinotecan plus carboplatin versus etoposid plus carboplatin.**



#### 4.6 Folgetherapien

Nach Beendigung der Therapie im Rahmen der Studie wurde bei einigen Patienten, die nach dem letzten Zyklus wenigstens das Stadium stable disease erreicht hatten, eine prophylaktische Schädelbestrahlung durchgeführt. Im IP Arm wurden 37 Patienten und im EP arm 30 Patienten bestrahlt (p =0 .645,  $\chi^2$ -test). Des Weiteren wurde bei manchen Patienten eine second - oder auch third -line Therapie mit verschiedenen Zytostatika durchgeführt. Am häufigsten wurde dabei Topotecan eingesetzt (siehe Tabelle 30).

**Tabelle 29: Prophylaktische Schädelbestrahlung und zusätzliche second- / third-line Chemotherapie nach Studienende.**

	IP (n=106)	EP (n=110)
Prophylaktische Schädelbestrahlung	37	30
Topotecan	8	15
Etoposide	2	0
Irinotecan	0	6
Anthracycline	3	2

## 5. Diskussion

Das kleinzellige Lungenkarzinom (small cell lung cancer, SCLC) gehört zu den aggressivsten Malignomen. Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom haben eine sehr schlechte Prognose mit einer mittleren Überlebenszeit von etwa 2 bis 4 Monaten ohne Therapie. Die Kombinationschemotherapie ist im Stadium extensive disease die Therapie der Wahl. Es wurden unter Chemotherapie 1- und 2 Jahres Überlebensraten von 35% bis 45% und 10% bis 20% beschrieben. Platinbasierte Chemotherapie (Cisplatin oder Carboplatin) in Kombination mit Etoposid ist derzeit der Therapiestandard. In Studien zur Therapieoptimierungen wurden verschiedene Zytostatikakombinationen untersucht. In mehreren Studien wurde die Wirksamkeit des neuen Topoisomerase I-Inhibitors Irinotecan dokumentiert.

Die Phase III Studie der Japanese Oncology Group (JCOG) J9511 zeigte eine Überlegenheit der Chemotherapiekombination aus Irinotecan und Cisplatin über die Standardtherapie aus Etoposid und Cisplatin bei asiatischen Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom im Stadium extensive disease (21). Die von Noda et al. 2001 publizierten Ergebnisse diente als Grundlage für das Design unserer hier vorgestellten Phase III Studie. Wir verabreichten Irinotecan und Etoposid anstelle von Cisplatin mit Carboplatin, welches von seiner antineoplastischen Effektivität vergleichbar ist und von vielen Onkologen in der Therapie des kleinzelligem Lungenkarzinoms bevorzugt wird. In unserer Untersuchung konnte keine signifikante Verbesserung der Wirksamkeitsparameter progressionsfreies Überleben (PFS), Gesamtüberleben (OS) oder Ansprechrate festgestellt werden:

Das mediane progressionsfreie Überleben lag bei J9511 im IC- Arm bei 6,9 Monaten und im Referenzarm bei 4,8 Monaten; dagegen war das mediane progressionsfreie Überleben in unserer Untersuchung in beiden Therapiearmen ausgeglichen (IP= 6,0 Monate, 95% CI 5,0- 7,0; EP= 6,0 Monate, 95% CI 5,2- 6,8;  $p= 0,07$ ). Das progressionsfreie Überleben nach 1 Jahr lag in unserer Studie im IP Arm bei 11,8% (95% CI 4.2% bis 19.4%) und im EP Arm bei 6,5% (95% CI 1.1% bis 11.9%) ( $p = 0.22$ ) . In J9511 lag das progressionsfreie Überleben nach 1 Jahr im IP Arm bei 12,5% (95% CI 4.9% bis 20.1%) und im EP Arm bei 7,9% (95% CI 1.8% bis 14.0%) ( $p=0,003$ ). Es besteht also auch im progressionsfreien Überleben nach 1 Jahr ein statistischer Unterschied zu J9511. Das mediane Gesamtüberleben der Patienten in J9511 war im IC- Arm mehr als drei Monate länger als im Referenzarm (12,8 Monate versus 9,4 Monate;  $p= 0,002$ ). Bei unseren Patienten war ein deutlich geringerer, statistisch nicht signifikanter Zugewinn an medianer Überlebenszeit zu verzeichnen (IP= 10,0 Monate versus EP= 9,0 Monate;  $p= 0,06$ ). Das Ansprechen der Erkrankung auf die Therapie war in unserer Studie ebenfalls zwischen beiden Armen ausgeglichen (IP= 54% versus EP= 52%). Bei Noda et al. lag die Ansprechrate im experimentellen Arm bei 84,4% und im Standardarm bei 67,5% ( $p= 0,02$ ). Wir können die Ergebnisse von J9511 somit nicht bestätigen.

Ähnliche Ergebnisse wurden parallel in zwei Nordamerikanischen und einer internationalen Phase III Studie publiziert, welche ebenfalls keinen signifikanten Unterschied in der Wirksamkeit zwischen Etoposid und Irinotecan in Kombination mit Cisplatin zeigen konnten.

In einer 2006 von Hanna et al. veröffentlichten Phase III Studie wurden 331 Patienten aus den USA, Australien und Canada untersucht (22). Die Patienten wurden in einem 2:1 Verhältnis in zwei Therapiearme randomisiert. Der IC- Arm ( $n=221$ ) beinhaltete Irinotecan ( $65 \text{ mg/m}^2$  i.v. an Tag 1 und 8) und Cisplatin ( $30 \text{ mg/m}^2$  i.v. an Tag 1 und 8) alle 3 Wochen. Der EC- Arm ( $n=110$ ) beinhaltete Etoposid ( $120 \text{ mg/m}^2$  i.v. an Tag 1 bis 3) und Cisplatin ( $60 \text{ mg/m}^2$  an Tag 1) alle 3 Wochen. In dieser Untersuchung zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Therapiearmen in der Wirksamkeitsanalyse. Das progressionsfreie Überleben (IP = 4.1 Monate; EP = 4.6 Monate;  $p= 0,37$ ) und die Gesamtüberlebenszeit (IP = 9.3 Monate; EP = 10.2 Monate;  $p= 0,74$ ) zeigten im Gegensatz zu den von Noda et al. publizierten Ergebnissen keinen Vorteil der Irinotecan/Cisplatin Kombination. Eine

weitere Phase III Studie, mit einer relativ großen Patientenzahl, die 2009 von der South West Onkology Group (SWOG/ S0124) veröffentlicht wurde, zeigte ebenfalls keinen Unterschied in der Wirksamkeitsanalyse (23). Insgesamt wurden in dieser Arbeit 651 Patienten verschiedener ethnischer Abstammung untersucht. Die Ergebnisse wurden mit denen von J9511 verglichen. Die Dosierung der Zytostatika wurde dem Therapieprotokoll von Noda et al. angeglichen; im Kontrollarm wurde die Cisplatin Dosis allerdings auf 80mg/m<sup>2</sup> anstelle von 60mg/m<sup>2</sup> erhöht. Irinotecan (60mg/m<sup>2</sup>) an Tag 1, 8 und 15 und Cisplatin (60mg/m<sup>2</sup>) an Tag 1 wurden alle 4 Wochen verabreicht (IP= 324). Es wurde diesen eine Kombination aus Etoposid (100mg/m<sup>2</sup>) an Tag 1 bis 3 und Cisplatin (80mg/m<sup>2</sup>) an Tag 1 alle 3 Wochen (EP= 327) gegenüber gestellt. Ansprechrate und Überleben der Patienten zeigten keine signifikante Überlegenheit des experimentellen Therapiearmes gegenüber dem Standardarm. Das progressionsfreie Überleben lag im IP Arm bei 5,8 und im EP Arm bei 5,2 Monaten ( $p= 0,07$ ). Das mediane Gesamtüberleben war im IP Arm 9,9 Monate und im EP Arm 9,1 Monate ( $p= 0,71$ ). Eine kürzlich von Zatloukal et al. publizierte internationale Phase III Studie hat ebenfalls auf der Grundlage der Ergebnisse von JCOG J9511 405 Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom untersucht (24). Die Patienten erhielten entweder 65mg/m<sup>2</sup> Irinotecan an Tag 1 und 8 oder 100mg/m<sup>2</sup> Etoposid an Tag 1 bis 3 in Kombination mit 80mg/m<sup>2</sup> Cisplatin. Es zeigte sich beim medianen Gesamtüberleben ein nichtsignifikanter Vorteil für den Irinotecan Arm (10,2 Monate versus 9,7 Monate;  $p= 0,81$ ). Die 1 Jahres Überlebensrate lag im IP Arm bei 41,9% versus 38,9% im EP Arm. Im 2 Jahres Überleben setzte sich dieser Trend fort. Im progressionsfreien Überleben (5,4 Monaten im IP Arm und 6,2 Monaten im EP Arm) war der experimentellen Arm dagegen sogar unterlegen.

Die Ergebnisse der dargestellten Untersuchungen legen die Vermutung nahe, dass die Wirksamkeitsunterschiede durch das beobachtete Patientenkollektiv bedingt sein könnten. Möglicherweise sind die festgestellten unterschiedlichen Ergebnisse zwischen Asiaten und Kaukasiern durch pharmakogenetische Variationen bedingt. Es ist bekannt, dass Metabolisierung und Kinetik von Zytostatika aufgrund von Genpolymorphismen bestimmter Proteine zwischen ethnischen Gruppen unterschiedlich sein können (53,54). Beim Irinotecan ist insbesondere der aktive Metabolit SN- 38 davon betroffen. Vor allem die Genprodukte der ABCB1 Familie, welche am Transport von SN- 38 aus der Zelle beteiligt sind und das UGT- 1A1, ein

Enzym welches an der hepatische Glucuronidierung beteiligt ist unterliegen einem Polymorphismus, der zu variierender Enzymaktivität führen kann. Möglicherweise sind auch Unterschiede der SNP (small nukleotid Proteins), welche im Rahmen der Transkription benötigt werden, für populationsspezifische Unterschiede in Effektivität und Toxizität ursächlich.

Eine weitere Erklärung für die unterschiedlichen Ergebnisse von JCOG 9511 gegenüber unserer Untersuchung und den anderen vergleichbaren Phase III Studien könnte in der geringen Patientenzahl bei JCOG 9511 liegen, welche möglicherweise dazu geführt haben könnte, dass der Behandlungseffekt überschätzt wurde (47). Unsere Patientenzahl war allerdings höher als die in der japanischen Studie. Außerdem lässt sich in JCOG 9511 ein, wenn auch statistisch nicht signifikantes, Ungleichgewicht in der Verteilung der Patienten auf die Therapiearme erkennen, was möglicherweise ein besseres Ergebnis im experimentellen Arm begünstigt hat. Es befanden sich im experimentellen Arm mehr Frauen als im Standardarm (IC= 14; 18% versus EC= 8; 10%). Als Folge der geschlechtsspezifisch besseren Prognose bei Frauen mit kleinzelligem Lungenkarzinom könnte daraus ein Vorteil für den experimentellen Arm entstanden sein (48). In unserer Untersuchung war das Verhältnis in den entsprechenden Behandlungsarmen weniger ausgeprägt (IP= 36; 34% versus EP= 39; 35%). Des Weiteren wiesen in JCOG 9511 weniger Patienten im experimentellen Behandlungsarm vor Therapiebeginn Hirnmetastasen auf (IC= 10 versus EC= 17). Das Vorliegen von Hirnmetastasen vor Therapiebeginn bedeutet eine schlechtere Prognose bei diesen Patienten als bei Patienten ohne Hirnmetastasen. Bei unseren Patienten war dagegen der Anteil von Patienten mit Hirnmetastasen im experimentellen Arm größer als im Referenzarm (IP= 29% versus EP= 21%). Auch Dieses könnte zu einem verlängerten Gesamtüberleben im experimentellen Behandlungsarm bei JCOG 9511 beigetragen haben.

Unterdessen hat eine skandinavische Phase III Studie ein besseres Therapieergebnis für die mit Irinotecan und Carboplatin behandelten Patienten gegenüber den Patienten, die mit dem Referenzarm (Etoposid und Carboplatin) behandelt wurden, gezeigt (27). Diese Phase III Studie verglich die Applikation von intravenösem Irinotecan (175 mg/m<sup>2</sup>) mit oraler Gabe von Etoposid (120 mg/m<sup>2</sup>/d), jeweils in Kombination mit Carboplatin (AUC 4). IC (Irinotecan plus Carboplatin; n= 105) wurde an Tag 1 verabreicht, während EC (Etoposid plus Carboplatin; n= 104) an Tag 1 bis 5 verabreicht wurde. Es wurden den Patienten insgesamt 4 Zyklen alle



3 Wochen im Rahmen des Studienprotokolls verabreicht. Eine Besonderheit dieser Studie war, dass auch Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand eingeschlossen wurden. So wies etwa ein Drittel der Studienpatienten bei Therapiebeginn ein Performance Status (PS) von 3 der 4 auf (IC= 17%; EC= 18%). Bei diesen Patienten wurde von Beginn an eine Dosisreduktion vorgenommen. Bei der Studiauswertung zeigte sich für die 1 Jahres Überlebensrate (IP = 34 %, EP = 24 %). Komplette Remissionen zeigten im IP Arm 18 Patienten und im EP Arm 7 Patienten ( $p= 0,02$ ). Die mediane Überlebenszeit lag im IP Arm bei 8,5 Monaten und im EP Arm bei 7,1 Monaten ( $p= 0,02$ ). Somit zeigte diese Studie ein signifikant besseres Therapieergebnis für den Irinotecan Arm. Diese Untersuchung konnte also die vorher von Noda et al. erhobenen Ergebnisse bestätigen.

Eine mögliche Erklärung für die unterschiedlichen Ergebnisse könnte darin begründet sein, dass in dieser Untersuchung eine hohe Anzahl an Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand eingeschlossen war. Es wiesen 18% der Patienten einen PS von 3 oder 4 auf. Weiterhin könnten die unterschiedlichen Applikationsformen in beiden Behandlungsarmen Einfluss auf das Ergebnis genommen haben. Es ist bekannt, dass eine orale Verabreichung von Etoposid bei Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom und schlechtem Allgemeinzustand, im Vergleich zu intravenöser Zytostatikaverabreichung ein schlechteres Therapieergebnis erzielen kann (52). So könnte die orale Verabreichung von Etoposid im Vergleichsarm zu dem verhältnismäßig besseren Ergebnis bei Patienten, die im experimentellen Arm behandelt wurden, geführt haben. Einen Überblick über die Ergebnisse der erwähnten Studien zum Vergleich von Etoposid mit Irinotecan In Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin gibt Tabelle 5.

**Tabelle 30: Phase III Studien zu Irinotecan plus Cisplatin oder Carboplatin bei ED-SCLC**

Autor	Patienten-zahl	Chemotherapie	Gesamtüberleben In Monaten	p-Wert
Noda et al. (21)	154	IC: IRI 60 mg/m <sup>2</sup> Tag 1 und 8, 15; CIS 60 mg/m <sup>2</sup> Tag 1. EC: ETO 100mg/m <sup>2</sup> Tag 1,2 und 3;	12.8 vs. 9.4	0,002

		CIS 80 mg/m <sup>2</sup> an Tag 1.		
Hanna et al. (22)	331	IC: IRI 65 mg/m <sup>2</sup> Tag 1 und 8; CIS 30 mg/m <sup>2</sup> Tag 1 und 8. EC: ETO 120 mg/m <sup>2</sup> Tag 1,2 und 3; CIS 60 mg/m <sup>2</sup> Tag 1.	9.3 vs. 10.2	0,74
Hermes et al. (27)	210	IC: IRI 175 mg/m <sup>2</sup> Tag 1; CAR AUC5 Tag 1. EC: ETO 120 mg/m <sup>2</sup> Tag 1 bis 5; CAR AUC 4.	8.5 vs 7.1	0,02
Natale et al. (23)	671	IC: IRI 60 mg/m <sup>2</sup> Tag 1, 8, und 15; CIS 80 mg/m <sup>2</sup> Tag 1. EC: ETO 100 mg/m <sup>2</sup> tag 1 bis 3; Cisplatin 80 mg/m <sup>2</sup> Tag 1 bis 3.	9.7 vs 8.9	0,71
Zatloukal et al. (24)	405	IC: IRI 65 mg/m <sup>2</sup> Tag 1 und 8; CIS 80mg/m <sup>2</sup> Tag 1 und 8. EC: ETO 100 mg/m <sup>2</sup> Tag 1 bis 3; EC: ETO 100 mg/m <sup>2</sup> Tag 1 bis 3; CIS 80 mg/m <sup>2</sup> Tag 1	10,2 vs. 9,7	0,81

IRI= Irinotecan, CIS= Cisplatin, CAR= Carboplatin, ETO= Etoposide, IC= Experimenteller Therapiearm, EC= Konventioneller Therapiearm

Alle randomisierten Studien zur Therapie es kleinzelligen Lungenkarzinom mit Irinotecan zeigten ein häufigeres Auftreten von Durchfällen. Obwohl in unserem Studienprotokoll das Vorgehen bei Auftreten von Durchfällen genau festgelegt war, kam es bei vielen Patienten zu schwerer Diarrhoe. Entsprechend dem Schweregrad und dem zeitlichen Auftreten von Durchfällen während der Chemotherapie konnte eine Dosisreduktion von Irinotecan vorgenommen werden. Insgesamt wurden aber 92,2% der geplanten Irinotecandosis verabreicht. Im Vergleich zu den in JCOG untersuchten Patienten (80,4% der geplanten Irinotecandosis) musste also deutlich seltener durch Dosisreduktion interveniert werden. Bei 14% unserer Patienten kam es dennoch zu Grad III und IV Diarrhoe, was der in anderen Studien beobachteten Häufigkeit von 11% bis 20% entspricht. Von allen Patienten die mit Irinotecan behandelt wurden, kam es bei 11% zu Grad III und bei 3% zu Grad IV Diarrhoe. Dagegen waren die Patienten im Standardarm nur zu 5% von Grad III Diarrhoe betroffen. Dieser Unterschied war signifikant ( $p= 0,018$ ). Auch in JCOG (J9511) konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den Therapiearmen bei dem Auftreten und der Schwere von Durchfällen beobachtet werden. Es entwickelten im experimentellen Arm 12 Patienten Grad III und IV Diarrhoe (16%), im Standardarm

war dagegen kein Patient von Durchfällen stärker als Grad II betroffen. Unsere Untersuchung kann die Ergebnisse von Noda et al. somit prinzipiell bestätigen. In JCOG traten im experimentellen Arm 2% häufiger Grad III und IV Diarrhoen als in unserer Untersuchung auf. Im Standardarm waren in unserer Studie 5% der Patienten von schwerer Diarrhoe betroffen, während bei Noda et al. kein Patient im Standardarm von Grad III oder IV betroffen war. Auch in SWOG( S0124) konnte ein Unterschied in der Häufung von Diarrhoen zwischen den Behandlungsarmen festgestellt werden. 55 Patienten (19%) der Patienten im experimentellen Arm waren von Grad III und IV Diarrhoe betroffen, während im Standardarm nur 9 Patienten (3%) Grad III Diarrhoen entwickelten. Im experimentellen Arm waren Grad III und IV Diarrhoen somit 5% häufiger als in unserer Untersuchung, während im Standardarm in SWOG (S0124) 2% weniger Diarrhoen auftraten. Ähnliche Ergebnisse konnten auch von Hanna et al. erhoben werden. In dieser Untersuchung waren 21,3 % der Patientin im IP Arm von Grad III und IV Diarrhoe betroffen, während bei Patienten im EP Arm keine Durchfälle dieses Schweregrades zu verzeichnen waren ( $p= <0,01$ ). In der Studie von Hermes et al. waren Grad III und IV Durchfälle ebenfalls häufiger im experimentellen Arm festgestellt worden. Das Verteilungsverhältnis betrug in dieser Untersuchung 11% im IP Arm zu 1% im EP Arm ( $p= 0,003$ ). In der internationalen Studie von Zatloukal et al. traten Grad III und IV Diarrhoen im IP Arm bei 17,3% der Patienten auf, im EP Arm entsprechen bei 0,5%, was einen signifikanten Unterschied darstellte. Hinsichtlich der Toxizität Diarrhoe (Grad III und IV) haben unsere Daten die bisherigen oben genannten Studienergebnisse bestätigen können. Diese Toxizität spricht gegen eine Verwendung der Kombination mit Irinotecan.

Ein Patient entwickelte unter Bestrahlung einer Knochenmetastase des Os sacrum während der Therapie mit Irinotecan und Carboplatin eine fatale toxische Kolitis. In Folge dessen wurde im Studienprotokoll festgelegt, dass während der Zytostatikatherapie keine Bestrahlung von Knochenmetastasen der distalen Wirbelsäule oder von Metastasen der Beckenregion erfolgen darf.

Hämatologische Toxizitäten waren insgesamt im EP Therapiearm häufiger. Ausgeprägte und schwere Anämien waren unter der Behandlung mit dem Standardarm (Grad III 24,1% und Grad IV 3,7%) signifikant häufiger als im experimentellen Arm (Grad III 17,1 und Grad IV 0%) ( $p= 0,029$ ). Dies entspricht auch den in anderen Untersuchungen erhobenen Ergebnissen. Die Patienten von (JCOG)

J9511 erlitten indes im experimentellen Arm weitaus häufiger Grad III und IV Anämien (26,7%) als unsere Patienten (17,1%). Dagegen ist die Häufigkeit von Grad III und IV Anämie im Standardarm (29,9%) bei J9511 mit der Häufigkeit bei unserer Patienten im Standardarm (28%) vergleichbar. Der Schweregrad der Anämie unterschied sich bei JCOG somit nicht signifikant zwischen beiden Therapiearmen ( $p= 0,72$ ). Dieses Ergebnis können wir nicht bestätigen. In SWOG S0124 kam es bei 6% der Patienten im IP Arm zu Grad III und IV Anämie, während im EP Arm insgesamt 12 % entsprechende Schweregrade aufwiesen. Insgesamt waren bei SWOG somit weniger Patienten als in unserer Untersuchung von Anämien betroffen, während das Verteilungsverhältnis (deutlich häufigeres Auftreten im EP Arm) unseren Ergebnissen entspricht. Eine mögliche Erklärung für das seltenere Eintreten ausgeprägter Anämien in SWOG könnte dadurch begründet sein, dass in jener Untersuchung eine deutlich geringere Dosisverabreichung bzw. häufigere Dosisreduktion erfolgte (IP 66%; EP 78%). In der Untersuchung von Hermes et al. konnte zwischen beiden Therapiearmen kein signifikanter Unterschied im Auftreten von Grad III und IV Anämie festgestellt werden (IP = 5%; EP = 8%). Die orale Applikation von Etoposid und damit einhergehende herabgesetzte Wirksamkeit könnte auch die geringere Toxizität im Standardarm erklären.

Auch Leukopenien vom Grad III und IV waren in unserer Untersuchung im Standardarm häufiger ( $p= < 0,001$ ). Insgesamt waren die meisten Patienten von einer Leukopenie betroffen (im IP Arm kam es bei 80% der Patienten zu einer Leukopenie, im EP Arm waren sogar 88% der Patienten von einer Erniedrigung der Leukozytenzahl betroffen), wobei verhältnismäßig wenige Patienten eine Infektion mit Fieber in Neutropenie entwickelten (Arm A: 4 Patienten - 3,8%; Arm B: 8 Patienten – 7,3%). Möglicherweise ist dies durch den konsequenten Einsatz von G-CSF bedingt. Außerdem erfolgte entsprechend der Schwere der Leukopenie eine Dosisreduktion auf AUC 4 oder 3 oder eine Verschiebung des nächsten Zyklus. Bei der Leukopenie können wir die von Noda et al. erhobenen Ergebnisse bestätigen, die ebenfalls einen signifikanten Vorteil zugunsten des IP Arms bei Grad III und IV Leukopenie zeigte ( $p= 0,002$ ). In SWOG S0124 ist hinsichtlich der febrilen Neutropenie ein ähnlicher Trend erkennbar. Patienten, die mit dem Standardarm behandelt wurden waren deutlich häufiger betroffen als Patienten im experimentellen Arm betroffen (IP 4%; EP 9,5%). Insgesamt waren bei Patienten, die mit Irinotecan behandelt wurden weniger hämatologische Toxizitäten zu verzeichnen. Dies entspricht weitestgehend

auch den Ergebnissen anderer Studien, in denen Etoposid als Standardarm eingesetzt wurde.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass in der hier vorgelegten Endauswertung in Bezug auf das progressionsfreie Überleben kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Therapiearmen zu finden war. Ebenso waren das mediane Überleben und die Ansprechrate vergleichbar. Die sehr guten Ergebnisse von Noda et al. lassen sich in dieser Studie nicht belegen. Das Toxizitätsprofil war unterschiedlich.

## 6. Zusammenfassung

In einer Arbeit von Noda et al. wurde erstmals gezeigt, dass beim fortgeschrittenen kleinzelligen Lungenkarzinom die Kombination Irinotecan und Cisplatin der bis dahin üblichen Kombination aus Etoposid und Cisplatin signifikant überlegen war. Auf Grundlage der Daten von Noda wurde von der Arbeitsgemeinschaft für Internistische Onkologie ( AIO ) diese Studie initiiert. Die Fragestellung der von mir vorgestellten Studie bestand nun darin, zu untersuchen, ob die experimentelle Kombination aus Carboplatin und Irinotecan dem standardisierten Protokoll aus Carboplatin und Etoposid hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens überlegen ist. Als sekundäre Endpunkte wurde das Tumoransprechen und 1 Jahres Überlebensrate sowie die Toxizitäten ausgewertet.

In der Endauswertung zeigte sich jedoch, dass beide Kombinationen ein etwa vergleichbares progressionsfreies Überleben aufweisen. Bezüglich der Toxizität stand bei der experimentellen Kombination die Diarrhö im Vordergrund, während in der Standardkombination häufiger hämatotoxische Nebenwirkungen auftraten. Das Tumoransprechen sowie die 1 Jahres Überlebensrate unterschieden sich zwischen den Therapiearmen nicht signifikant. Etoposid und Carboplatin sollte weiterhin als Standard in der Therapie des kleinzelligen Lungenkarzinoms verabreicht werden, die Kombination aus Irinotecan und Carboplatin stellt jedoch eine gute Alternative dar.

## 7. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

## Literaturverzeichnis

1. Goeckenjan G et al. Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. *Pneumologie* 2011; 64: 51-75.
2. Wirth M et al. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU) 2009.
3. Bertz J, Giersiepen K, Haberland J et al. Krebs in Deutschland: Häufigkeit und Trends. Saarbrücken 2006, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) in Zusammenarbeit mit dem Robert Koch-Institut (RKI).
4. Levi F, Lucchini F, La Vecchia C et al. Trends in mortality from cancer in the European union 1955 – 94. *Lancet* 1999; 354: 742-743.
5. Bosetti C, Levi F, Lucchini F et al. Lung cancer mortality in European women: recent trends and perspectives, *Annals of Oncology* 2005; 16: 1597-1604.
6. IARC Working Group: International Agency for Research on Cancer (IARC). Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. 83: Tobacco Smoke and Involuntary Smoking. World Health Organization, Lyon: 2004.
7. Simonato L, Agudo A, Ahrens W et al. Lung cancer and cigarette smoking in Europe: an update of risk estimates and an assessment of inter-country heterogeneity. *Int. J Cancer* 2001; 91: 876–887.
8. Denson KW et al. Multicenter case-control study of exposure to environmental Tobacco smoke and lung cancer in Europe. *J Natl Cancer Inst* 1998; 91: 803-804.
9. Menzler S, Schaffrath-Rosario A, Wichmann HE et al. Abschätzung des attributablen Lungenkrebsrisikos in Deutschland durch Radon in Wohnungen. Reihe „Fortschritte in der Umweltmedizin“, S. 1-101. Ecomed Verlag Landsberg;

2006 (ISBN 3-609-16196-5).

10. Sher T, Dy GK, Adjei AA et al. Small cell lung cancer. *Mayo Clin Proc* 2008; 88: 855-867.
11. Saijo N et al. Progress in treatment of small-cell lung cancer: role of CPT-11. *Br J Cancer* 2003; 89: 2178–2183.
12. Arriagada R, Le Chevalier T, Pignon JP et al. Initial chemotherapeutic doses and survival in patients with limited small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 1993. 329:1848-52.
13. Nasser H et al.: Optimal treatment of extensive-stage small cell lung cancer. In 42<sup>nd</sup> Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, 2–6 June 2006, Atlanta, GA.
14. Sagman U, Feld R, Evans WK et al. The prognostic significance of pretreatment serum lactate dehydrogenase in patients with small-cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology* 1991; 9: 954-961.
15. Jørgensen LG, Osterlind K, Hansen HH et al. Serum neuron-specific enolase (S-NSE) in progressive small-cell lung cancer (SCLC). *Br J Cancer.* 1994; 4: 759–761.
16. Zelen M et al. Keynotes address on biostatistics and data retrieval. *Cancer Chemotherapy Rep* 3. 1973; 4: 31-42.
17. Wolf M et al.: Kleinzellige Bronchialkarzinome. In: Seeber S, Schütte J (eds) *Therapiekonzepte Onkologie. 2. Vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage.* Springer Berlin 1995: 420-445. ISBN-10: 3540585869
18. Hambley TW et al. The Influence of Structure on the Activity and Toxicity of Pt anti-Cancer Drugs. *ChemInform* 1998; 29.



19. Jakupec MA, Galanski M, Keppler BK et al. Tumour-Inhibiting Platinum Complexes – State of the Art and Future Perspectives. *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol* 2003; 146:1-54.
20. Ziegler CJ, Silverman P, Lippard SJ et al. *J. Biol. Inorg. Chem.* 2000; 5: 774-783.
21. Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M et al. Irinotecan plus Cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small lung cancer. *N Engl J Med* 2002; 346: 85-91.
22. Hanna N, Bunn PA, Langer C et al. Randomized phase III trial comparing irinotecan/cisplatin with etoposide/cisplatin in patients with previously untreated extensive-stage disease small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2038-2043.
23. Lara PN, Natale R, Crowley J et al. Phase III trial of irinotecan/cisplatin compared with etoposide/cisplatin in extensive-stage small-cell lung cancer: Clinical and Pharmacogenomic results from SWOG S0124. *J Clin Oncol* 2009; 2530-2535.
24. Zatloukal P, Cardenal F, Szczesna A et al. A multicenter international randomized phase III study comparing cisplatin in combination with irinotecan or etoposide in previously untreated small-cell lung cancer patients with extensive disease. 2010; 21: 1810-1816.
25. Beutler E, Gelbart T, Demina A et al. A Racial variability in the UDP-glucuronosyltransferase 1 (UGT1A1) promoter: A balanced polymorphism for regulation of bilirubin metabolism? *Proc Natl Acad Sci USA* 1998: 8170-8174.
26. Cecchin E, Innocenti F, D'Andrea M et al.: Predictive role of the UGT1A1,

- UGT1A7, and UGT1A9 Genetic Variants and Their Haplotypes on the Outcome of Metastatic Colorectal Cancer Patients Treated With Fluoruracil, Leucovorin, and Irinotecan. *J Clin Oncol* 2009 ; 27: 2457-2465.
27. Hermes A, Bergman B, Bremnes R et al. Irinotecan plus Carboplatin Versus Oral Etoposide Plus Carboplatin in Extensive Small-Cell Lung Cancer: A Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol* 2008 ; 26: 4261-4267.
  28. Skarlos C, Samantas E, Kosmidis P et al. : Randomized comparison of etoposide-cisplatin vs. etoposide carboplatin and irradiation in small cell lung cancer. *Annals of Oncology* 1994; 5: 601- 607.
  29. Pujol JL, Carestia, Daurès JP et al. Is there a case for cisplatin in the treatment of small cell lung cancer? A meta-analysis of randomized trials of a cisplatin-containing regimen versus a regimen without this alkylating agent. *British Journal of Cancer* 2000; 83: 8–15.
  30. Lassen U, Kristjansen PEG, Østerlind K et al.: Superiority of cisplatin or carboplatin in combination with teniposide and vincristine in the induction chemotherapy of small-cell lung cancer. A randomized trial with 5 years follow up. *Annals of Oncology* 1996; 7: 365-371.
  31. Heigener DF, Freitag L, Eschbach C et al.: Topotecan/cisplatin (TP) compared to cisplatin/etoposide (PE) for patients with extensive disease-small cell lung cancer (ED-SCLC): Final results of a randomised phase III trial. *J Clin Oncol.* 2008; 26: 7513.
  32. Reck M, von Pawel J, Macha HN et al.: Randomized Phase III Trial of Paclitaxel, Etoposide, and Carboplatin Versus Carboplatin, Etoposide, and Vincristine in Patients With Small-Cell Lung Cancer. *Journal of the national cancer institute* 2003: 1118-1127.
  33. Lowenbraun S, Bartolucci A, Smalley AV et al.: The superiority of combination chemotherapy over single agent chemotherapy in small cell lung carcinoma.

Cancer 1979; 44: 406–413.

34. Spiro SG, Souhami RL, Geddes DM et al.: Duration of chemotherapy in small cell lung cancer: a Cancer Research Campaign trial. *Br J Cancer* 1989; 59: 578–583.
35. Maassen W, Greschuchna D, Martinez I et al. The role of surgery in the treatment of small cell carcinoma of the lung. *Recent Results Cancer Res* 1985; 97: 107–115.
36. Osterlind K, Hansen M, Hansen HH et al. Treatment policy of surgery in small cell carcinoma of the lung: retrospective analysis of a series of 874 consecutive patients. *Thorax* 1985; 40: 272–277.
37. Mascaux C, Paesmans M, Berghmans T et al.: 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
38. McCracken JD, Janaki LM, Crowley JJ et al.: Concurrent chemotherapy /radiotherapy for limited small-cell lung carcinoma: a Southwest Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1990; 8: 892–898.
39. Thomas CR Jr., Giroux DJ, Stelzer KJ et al. Ten-year follow-up of Southwest Oncology Group 8269: a phase II trial of concomitant cisplatin- etoposide and daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2001; 33: 213–219.
40. Auperin A, Arriagada R, Pignon JR et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. *N Engl J Med* 1999; 341: 476–484.
41. Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G et al.: Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2007; 357: 664–672.

42. Slotman BJ et al.: Prophylactic Cranial Irradiation in Extensive Disease Small-Cell Lung Cancer: Short-Term Health Related Quality of Life and Patient Reported Symptoms: Results of an International Phase III Randomized Controlled Trial by the EORTC Radiation Oncology and Lung Cancer Groups. *J Clin Oncol* 2009; 78–84.
43. Benatar M, Blaes F, Johnston I et al. Presynaptic neuronal antigens expressed by a small cell lung carcinoma cell line. *Journal of Neuroimmunology* 2001; 113: 153-162.
44. O'Brien ME, Ciuleanu TE, Tsekov H et al. Phase III trial comparing supportive care alone with supportive care with oral topotecan in patients with relapsed small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 5441–5447.
45. Von Pawel J, Schiller HJ, Shepherd FA et al.: Topotecan versus cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine for the treatment of recurrent small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 658–667.
46. Giaccone G, Ferrati P, Donadio M et al. Reinduction chemotherapy in small cell lung cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1987; 23: 1697–1699.
47. Wilcox R, Djulbegovic B, Guyatt GH et al. Randomized Trials in Oncology Stopped Early for Benefit. *J Clin Oncol* 2008; 26: 18- 19.
48. Johnson BE, Steinberg SM, Phelbs R et al.: Female patients with small cell lung cancer live longer than male patients. *Am J Med* 1988; 85: 194-196.
49. Rawson NS Peto J et al.: An overview of prognostic factors in small cell lung cancer. A report from the Subcommittee for the Management of Lung Cancer of

- the United Kingdom Coordinating Committee on Cancer Research. *Br J Cancer* 1990; 61: 597–604.
50. Ludbrook JJ, Truong PT, MacNeil MV et al.: Do age and comorbidity impact treatment allocation and outcomes in limited stage small-cell lung cancer? a community-based population analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55: 1321–1330.
  51. Wannemacher M, Debus J, Wenz F, Hrsg. *Strahlentherapie: Berlin – Heidelberg: Springer-Verlag, 2006.*
  52. Girling J et al.: Comparison of oral etoposide and standard intravenous multidrug chemotherapy for small-cell lung cancer: a stopped multicentre randomised trial. *The Lancet* 1996; 348: 563-566.
  53. De Jong FA, Marsh S, Mathijssen RHJ et al.: ABCG2 pharmacogenetics : Ethnic differences in allele frequency and assesment of influence on irinotecan disposition. *Clin. Cancer research* 2004; 10: 5889-5894.
  54. Hoskins JM, Marcuello E, Altes A et al.: Irinotecan pharmacogenetics: Influence of pharmacodynamic genes. *Clin. Cancer research* 2008; 14: 1788-1796.
  55. Benusch S, Lienert M, Haufe E et al. Der erste wissenschaftliche Nachweis des Zusammenhangs zwischen Rauchen und Lungenkrebs durch den Dresdner Internisten Dr. Fritz Lickint im Jahre 1935. *Arch Hist Filoz Med* 1999; 62: 629-630
  56. Wynder EL et al.: Tobacco Smoking as a possible etiologic factor in bronchiogenic carcinoma: A study of six hundred and eighty-four proved cases. *JAMA* 1950 2986-2994.
  57. Wynder EL et al.: Tobacco smoking as a possible etiologic factor in bronchiogenic carcinoma. *Bull World Health Organ* 2005: 146-153.

58. Hill A, Doll R et al.: Smoking and carcinoma of the lung. Preliminary report. 1950. Bull World Health Organ 1999; 77: 84-93.
59. Huber R et al.: Tumoren der Lunge und des Mediastinums. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Tumorzentrum München und Zuckschwerdt Verlag D- 82110 München. 8. Auflage 2009. ISBN 978-88603-950-0
60. Herold G, Beckers H, Braun RP, Deuss U, Drexler H, Germing U, Harten P, Hönig W, Hübner G, Kindler J, Krebs P, Mellinghoff A, Menke H, Mödder G, Moll S, Sauer W (2006). Herold G (Hrsg) Innere Medizin, Kapitel III Pneumologie, Bronchialkarzinom. Köln. 311-315.
61. Karow T et al.: Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Vorlesungsorientierte Darstellung und klinischer Leitfaden. Selbstverlag 18. Auflage 2010.
62. Hilgeroth A et al. Neue Zytostatika im Überblick. Pharmazie in unserer Zeit. 1999; 28: 309–313.
63. Rote Liste 2006. Rote Liste Service GmbH. 1. Ausgabe. Editio Cantor Verlag 2006 ISBN-10: 3939192007.
64. Schmoll HJ et al.: Kompendium Internistische Onkologie. 2005, 4. Ausgabe. Springer, Berlin ISBN-10: 3540206574.
65. Lemen RA, Dement JM, Wagoner JK et al.: Epidemiology of asbestos related diseases. Environ Health Perspect, 1980; 34: 1-11.
66. Peto J, Decarli A, La Vecchia C et al.: The European mesothelioma epidemic. Br J Cancer, 1999; 79: 666-672.

67. Peto J, Matthews FE, Hodgson JT et al.: Continuing increase in mesothelioma mortality in Britain. *Lancet* 1995; 8949: 535-539.
68. Pfeiffer B, Preiß J, Unger C et al. *Onkologie integrativ: Konventionelle und Komplementäre Therapie*. Urban & Fischer Verlag/ Elsevier GmbH Auflage 1 2006. ISBN-10: 343756420X.
69. Fuertes MA, Castilla J, Alonso C et al. Cisplatin Biochemical Mechanism of Action: From Cytotoxicity to Induction of Cell Death Through Interconnections Between Apoptotic and Necrotic Pathways. *Current medicinal chemistry*. 2003; 10: 257-266.
70. Treskes M, Holwerda U, Nijtmans LGJ et al. The reversal of cisplatin-protein interactions by the modulating agent WR2721 and its metabolites WR1065 and WR33278. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1992; 29:467-70.
71. Xu Y, Villalona-Calero MA et al. Irinotecan: mechanisms of tumor resistance and novel strategies for modulating its activity. *Annals of Oncology* 2002; 13: 1841-1851.
72. Kawato Y, Aonuma M, Hirota Y et al. Intracellular roles of SN-38, a metabolite of the camptothecin derivative CPT-11, in the antitumor effect of CPT-11. *Cancer Res* 1991; 51: 4187–4191.
73. Liu LF, Desai SD, Li TK et al. Mechanism of action of camptothecin. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 922: 1–10.
74. Morris EJ, Geller HM et al. Induction of neuronal apoptosis by camptothecin, an inhibitor of DNA topoisomerase-I: evidence for cell cycle-independent toxicity. *J Cell Biol* 1996; 134: 757–770.

75. Saltz LB, Cox JV, Blanke C et al. Irinotecan plus Fluorouracil and Leucovorin for Metastatic Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2000; 343: 905–914.
76. Hecht JR et al.: Gastrointestinal Toxicity of Irinotecan. *Oncology* 1998; 12: 72–78.
77. Schmoll HJ, Niederle N, Achterrath W et al. Etoposid (VP 16-213). Eine antineoplastische Substanz aus der Reihe der Podophyllotoxine. *Journal of Molecular medicine* 1981; 59: 1117-1188.
78. Van Maanen et al. Mechanism of Action of Antitumor Drug Etoposide: A Review. *JNCI* 1988; 88: 1526-1533.
79. Issel BF et al. Etoposide (VP-16-213) : an overview. In : Issel BF, Muggia FM, Carter SK, eds. Etoposide (VP-16), current status and new developments. New York: Academic Press, 1984:6-8
80. Hainsworth JD, Greco FA et al. Etoposide: Twenty years later. *Annals of Oncology* 1995; 6: 325-341.
81. O'Dwyer PJ, Weiss RB et al. Hypersensitivity reactions induced by etoposide. *Cancer Treat Rep* 1984; 68: 959-961.
82. Ogle KM, Kennedy BJ et al. Hypersensitivity Reactions to Etoposide: A Case Report and Review of the Literature. *Am J Clin Oncol* 1988; 11: 663-665.
83. Ihde DC et al. Small cell lung cancer. State of the Art Therapy 1994. *Chest* 1995; 105: 243-248.



84. Takamori M et al. Lambert Eaton myasthenic syndrome: search for alternative autoimmune targets and possible compensatory mechanisms based on presynaptic calcium homeostasis. *Jornal of Neuroimmunology* 2008; 201: 145-152.
85. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA et al. New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors. *JNCI* 2000; 92: 205-216.
86. Fülgraff, Palm et al. *Pharmakotherapie. Klinische Pharmakologie.* Lemmer B, Brune K (Hrsg), Urban&Fischer, München Jena, 11. Aufl. 2001
87. Bauch HJ et al. *Zytostatika. Teil 2: Bleomycine, Antimetaboliten, Mitosespindelgifte, L-Asparaginase und Antihormone.* *Med Mo Pharm* 1989; 12: 34-45
88. Wagstaff AJ, Ward A, Benfield P, Heel RC et al. Carboplatin. A preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in the treatment of cancer. *Drugs.* 1989; 37:162-90.
89. Bokemeyer C et al. Die individuelle, nierenfunktionsabhängige Dosierung von Carboplatin auf der Basis der AUC. *Onkologie, 1996 Dialog* 1 S. 1-6
90. Van Warmerdam LJC, Rodenhuis S, ten Bokkel Huinink WW, Maes RAA, Beijnen JH et al. The use of the Calvert formula to determine the optimal carboplatin dosage. *J Cancer Res Clin Oncol.* 1995 ;121: 478-486.
91. Wall ME, Wani MC, Cook CE, Palmer KH, McPhail AT, Sim GA et al. Plant Antitumor Agents. I. The Isolation and Structure of Camptothecin, a Novel Alkaloidal Leukemia and Tumor Inhibitor from *Camptotheca acuminata*. *J Am Chem Soc.* 1966; 88: 3888-3890.
92. Santos A, Zanetta S, Cresteil T, Deroussent A, Pein F, Raymond E, et al. Metabolism of irinotecan (CPT-11) by CYP3A4 and CYP3A5 in humans. *Clin Cancer Res.* 2000;6 :2012-2020.

93. Pfizer Pharma GmbH. Campto- Management unerwünschter Wirkungen. 2011 [updated 2011; cited 2011 15.05.]; Available from: <http://www.pfizeroncology.de/fachbereich/darmkrebs/campto/vertraeglichkeit/unerwuenscht.htm>.
94. Weiss RB, Christian MC et al. New cisplatin analogues in development. A review. *Drugs*. 1993; 46: 360-377.
95. Hannemann J, Baumann K et al. Nephrotoxicity of cisplatin, carboplatin and transplatin. A comparative in vitro study. *Archives of Toxicology* 1990; 64: 393-400.
96. Kaiser R et al. Paraneoplastic neurologic syndromes. Diagnostic and pathogenetic significance of autoantibodies. *Nervenarzt*. 1999; 70: 688-701
97. DeVore RF, Blanke CD, Denham CA et al. Phase II study of irinotecan (CPT-11) in patients with previously treated small cell lung cancer (SCLC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998;17: 451.
98. Rothenberg ML et al. CPT-11: an original spectrum of clinical activity. *Semin Oncol* 1996; 23:21–26
99. Iannuzzi MC, Scoggin CH (1986) State of art – small cell lung cancer. *Am Rev Respir Dis* 134: 593-608.
100. Ihde DC, Cohen MH, Bernath AM, Matthews MJ, Bunn PA, Minna JD (1978) Serial fiberoptic bronchoscopy during chemotherapy for small cell carcinoma of the lung: aerly detection of patients at high risk of relapse. *Chest* 74(5): 531-536.

