

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin I des
Universitätsklinikums Halle (Saale)
(kommissarischer Direktor: PD Dr. med. B. Schmidt) und der Klinik für Innere
Medizin II (Chefarzt Prof. Dr. med. W. Schütte) des Krankenhauses „Martha-Maria“
Halle-Dölau

Phase I/II-Studie: Kombinationschemotherapie
mit Docetaxel und Pemetrexed in der
Second-Line-Therapie bei Patienten mit
nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom,
Stadium IIIB und IV

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
«Doktor der Zahnmedizin (Dr. med. dent.)»
vorgelegt
der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
von Vinzenz Kröber
geboren am 16.12.1987 in Halle (Saale)
Betreuer: Professor Dr. med. W. Schütte

Datum der öffentlichen Verteidigung: 15.06.2015

Gutachter/Gutachterin: Prof. Dr. med. M. Lommatzsch

Prof. Dr. med. K. Jordan

Prof. Dr. med. W. Schütte

Referat

Hintergrund: Docetaxel und Pemetrexed, beide Standard in der Monotherapie, wurden in einer prospektiven Phase I/II-Studie als Second-Line-Behandlung bei Patienten mit fortgeschrittenem nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) kombiniert. Ziel dieser Studie war es, die Wirksamkeit und Verträglichkeit der Kombination aus Docetaxel und Pemetrexed zu evaluieren.

Material und Methoden: Es wurden Patienten mit einem Stadium III/IV NSCLC und einer Vortherapie in die Studie aufgenommen, eine zusätzliche Radiatio war zugelassen. Das Dosiseskala-
tionsmodell wurde konzipiert, um die maximal tolerierbare Dosis (MTD) der Kombination zu ermitteln. Die Behandlung bestand aus einer zehnmütigen Infusion von 200 bis 300 mg/m² Pemetrexed. Nach einer 30-minütigen Pause folgte eine 30-minütige Docetaxel Infusion von 20 bis 30 mg/m². Pemetrexed wurde am Tag 1 verabreicht und Docetaxel am Tag 1, 8 und 15, in einem vierwöchigen Zyklus (q4w). Primäres Studienziel der Phase I war die MTD, das der Phase II die objektive Ansprechrates.

Ergebnisse: Insgesamt wurden sechs Patienten zwischen August 2007 und März 2009 in die Phase I der Studie aufgenommen, welche jedoch nach dem Auftreten von relevanten Toxizitäten, definiert im Protokoll, abgebrochen werden musste. Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen (alle vom Grad 3) waren Fatigue, Stomatitis/Mucositis, Diarrhoe und eine Episode febriler Neutropenie. Zwei Patienten verstarben im Verlauf der Studie, was jedoch eher auf ein Fortschreiten der Grunderkrankung zurückzuführen war. Ein kausaler Zusammenhang zur Studienmedikation bestand nicht.

Schlussfolgerung: Mit dieser Studie konnte gezeigt werden, dass die Kombination aus Docetaxel und Pemetrexed als Second-Line-Behandlung auf Grund des Auftretens schwerwiegender Nebenwirkungen nicht empfohlen werden kann.

Kröber, Vinzenz: Phase I/II-Studie: Kombinationschemotherapie mit Docetaxel und Pemetrexed in der Second-Line-Therapie bei Patienten mit nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom, Stadium IIIB und IV, Halle (Saale), Martin-Luther-Universität, Medizinische Fakultät, Dissertation, 50 Seiten, 2014

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|----|
| Inhaltsverzeichnis | I |
| Abkürzungsverzeichnis | IV |
| 1. Einleitung | 1 |
| 1.1 Einführung | 1 |
| 1.2 Das Bronchialkarzinom | 2 |
| 1.2.1 Ätiologie und Epidemiologie | 2 |
| 1.2.2 Pathogenese | 3 |
| 1.2.3 Histopathologie | 4 |
| 1.2.4 Symptome | 5 |
| 1.2.5 Diagnostik | 5 |
| 1.3 Behandlungsmethoden des NSCLC | 6 |
| 1.3.1 Operation | 6 |
| 1.3.2 Strahlentherapie | 7 |
| 1.3.3 Chemotherapie | 8 |
| 1.3.4 First-Line-Therapie der Stadien IIIB und IV | 9 |
| 1.3.5 Second-Line-Therapie der Stadien IIIB und IV | 11 |
| 1.4 Fragestellung | 12 |
| 2. Material und Methoden | 13 |
| 2.1 Studiendesign | 13 |
| 2.2 Studienziele | 13 |
| 2.3 Behördliche Anmeldung | 13 |
| 2.4 Patienteninformation und Einverständniserklärung | 14 |
| 2.5 Patientenkollektiv | 14 |
| 2.5.1 Einschlusskriterien | 14 |

| | |
|--|----|
| 2.5.2 Ausschlusskriterien..... | 15 |
| 2.6 Durchführung | 16 |
| 2.6.1 Phase I: Dosisfindung und Eskalationsstufen..... | 16 |
| 2.6.2 Ablauf des Therapieregimes..... | 19 |
| 2.6.3 Dosislimitierende Toxizität | 19 |
| 2.6.4 Dosismodifikation | 19 |
| 2.6.2 Phase II | 20 |
| 2.6.3 Begleitmedikation..... | 20 |
| 2.6.4 Vorzeitiges Ende der Chemotherapie | 21 |
| 2.7 Klinische Untersuchung | 21 |
| 2.7.1 Vor Studienbeginn..... | 21 |
| 2.7.2 Während der Studie | 22 |
| 2.7.3 Verlaufsuntersuchung nach Therapieabschluss..... | 22 |
| 2.8 Beurteilungskriterien | 23 |
| 2.8.1 Effektivität..... | 23 |
| 2.8.2 Toxizität..... | 24 |
| 2.9 Datenmanagement | 24 |
| 2.9.1 Patientendaten..... | 24 |
| 3. Ergebnisse..... | 25 |
| 3.1 Patientencharakteristik | 25 |
| 3.1.1 Alter und Geschlecht | 25 |
| 3.1.2 Allgemeinzustand | 26 |
| 3.1.3 Histologie, TNM-Klassifikation und Stadium | 26 |
| 3.1.4 Vortherapie | 27 |
| 3.2 Tumoransprechen | 28 |
| 3.3 Toxizität..... | 29 |

| | |
|--|----|
| 4. Diskussion | 32 |
| 4.1 Kombinationen aus Pemetrexed und Taxanen in soliden Tumoren | 32 |
| 4.2 Kombinationschemotherapie als Second-Line-Behandlung des NSCLC | 33 |
| 4.3 Kombination aus Docetaxel und Pemetrexed beim NSCLC..... | 35 |
| 4.4 Reduktion der Toxizitäten durch Begleitmedikation und Zeitpunkt der Applikation | 35 |
| 4.5 Fazit | 36 |
| 5. Zusammenfassung | 37 |
| 6. Literaturverzeichnis | 38 |
| 7. Anlagen..... | 48 |
| 7.1 Tabellenverzeichnis | 48 |
| 7.2 Abbildungsverzeichnis | 48 |
| 8. Thesen..... | 49 |
| 9. Anhang | 21 |
| A1 Lebenslauf | 21 |
| A2 Selbstständigkeitserklärung | 22 |
| A3 Erklärung über frühere Promotionsversuche | 22 |
| Danksagung | 23 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|--------|--|
| % | Prozent |
| Abb. | Abbildung |
| ADH | Antidiuretisches Hormon |
| ALAT | Alanin-Aminotransferase |
| AP | Alkalische Phosphatase |
| ASAT | Aspartat-Aminotransferase |
| ASCO | American Society of Clinical Oncology |
| AZ | Allgemeinzustand |
| Beva | Bevacizumab |
| BSC | unterstützende Behandlungsmaßnahme (engl.: Best Supportive Care) |
| bzw. | beziehungsweise |
| Ca | Karzinom |
| Carbo | Carboplatin |
| CR | komplette Remission (engl.: complete remission) |
| CSF | koloniestimulierender Faktor (engl.: Colony Stimulating Factor) |
| CT | Computertomographie |
| CTC | Allgemeine Toxizitätskriterien (engl.: Common Toxicity Criteria) |
| d. h. | das heißt |
| DHFR | Dihydrofolat-Reduktase |
| dl | Deziliter |
| DLT | dosislimitierende Toxizität |
| ECOG | Index zur Lebensqualität (engl.: Eastern Cooperative Oncology Group) |
| EGF | Epidermal Growth Factor |
| EKG | Elektrokardiogramm |
| engl. | englisch |
| ERCC1 | Reparaturfaktor (engl.: excision repair cross-complementation group 1) |
| et al. | et alii |
| etc. | et cetera |
| evtl. | eventuell |
| FDG | Fluordesoxyglukose |
| franz. | französisch |
| G1-GX | Differenzierungsgrad (engl.: grading) |
| µg | Mikrogramm |

| | |
|------------------|--|
| γ -GT | γ -Glutamyltransferase |
| g | Gramm |
| GARFT | Glycinamidribonucleotidformyl-Transferase |
| Gem | Gemcitabine |
| Gy | Gray |
| 5HT ₃ | Hydroxytryptamin |
| Hb | Hämoglobin |
| i.m. | intramuskulär |
| i.v. | intravenös |
| KI | Kurzinfusion |
| μ l | Mikroliter |
| LDH | Laktat-Dehydrogenase |
| m | männlich |
| M | Monat |
| m ² | Quadratmeter |
| mg | Milligramm |
| min | Minute |
| ml | Milliliter |
| mm | Millimeter |
| mm ³ | Kubikmillimeter |
| mmHG | Millimeter Quecksilber |
| MTD | maximal tolerierbare Dosis |
| n | Anzahl (engl. number, lat. numerus) |
| n. b. | nicht beurteilbar |
| NC | keine Änderung (engl.: no change) |
| NCI | National Cancer Institute |
| NSCLC | Nichtkleinzelliger Lungenkrebs (engl.: Non-Small Cell Lung Cancer) |
| NYHA | Einteilung von Herzkrankheiten (engl.: New York Heart Association) |
| ORR | objektive Ansprechrage (engl.: Objective Response Rate) |
| OS | Überlebenszeit (engl.: overall survival) |
| Pacl | Paclitaxel |
| Pat | Patient |
| PD | Progress (engl.: progressive disease) |
| PET | Positronenemissionstomographie |
| PET/CT | Kombination aus Positronenemissions- und Computertomographie |
| PFS | progressionsfreies Überleben (engl.: Progression-Free Survival) |
| PR | partielle Remission (engl.: Partial Remission) |

| | |
|--------|--|
| q4w | vierwöchiger Therapiezyklus |
| RECIST | Kriterien für die Bewertung des Ansprechens der Behandlung bei soliden Tumoren (engl.: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) |
| RR | Blutdruckmessung nach Riva-Rocci |
| RRM1 | Reparaturfaktor (engl.: ribonucleotide reductase M1) |
| SD | stabile Erkrankung (engl.: stable disease) |
| Tab. | Tabelle |
| TNM | Primärtumor, Lymphknotenmetastase, Fernmetastase (engl.: Tumor, Node, Metastasis) |
| TS | Thymidylat-Synthase |
| TTP | Zeit bis zur Progression (engl.: Time To Progression) |
| UAW | Unerwünschte Arzneimittelwirkung |
| UICC | Internationale Vereinigung gegen Krebs (franz.: Union internationale contre le cancer) |
| U.S. | United States |
| WHO | Weltgesundheitsorganisation (engl.: World Health Organisation) |
| z. B. | zum Beispiel |
| ZNS | Zentralnervensystem |

1. Einleitung

1.1 Einführung

Das Bronchialkarzinom ist nach wie vor als eine maligne Erkrankung mit einer außerordentlich schlechten Prognose einzuschätzen. Bei etwa 80 Prozent dieser Karzinome handelt es sich um nichtkleinzellige Bronchialkarzinome (NSCLC), welche wiederum in Plattenepithel-, Adenokarzinome und großzellige Karzinome gegliedert werden. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung befindet sich bereits ein Drittel der Patienten im UICC-Stadium IV (Union internationale contre le cancer) ohne kurative Therapieoption. Für diese Patienten ist bei negativem Epidermal Growth Factor (EGF) Rezeptor Mutationsstatus eine Kombinationschemotherapie mit Platin und einer weiteren Substanz Standard. Da diese Behandlung rein palliativ angesetzt ist, muss mit der Progression des Tumors schon während oder nach der Therapie gerechnet werden. Für diese Situation ist eine Second-Line-Chemotherapie vorgesehen. Dafür sind die folgenden zwei Substanzen als wirksam analysiert worden: Docetaxel und Pemetrexed. Zum Zeitpunkt der Studienkonzeption war die Histologieabhängigkeit von Pemetrexed (siehe Kapitel 1.3.3 Seite 8) noch nicht bekannt, sodass damals Pemetrexed als generelle Second-Line-Therapiesubstanz angesehen wurde. Aufgrund der geringen Ansprechraten von 5-10 Prozent in der Second-Line-Behandlung, entweder mit Docetaxel oder Pemetrexed, und des relativ kurzen progressionsfreien Überlebens bzw. Gesamtüberlebens von etwa 7 Monaten, bestand die Frage inwieweit eine Kombination beider Substanzen für Patienten eine verbesserte Situation mit sich bringt. Das heißt, man erwartet ein besseres Ansprechen, längeres progressionsfreies Überleben und verlängertes Gesamtüberleben. Aus diesem Grunde wurde eine Phase I/II-Studie konzipiert, in der im Phase I-Teil eine Dosisfindung durchgeführt werden sollte und im Phase II-Teil die Wirksamkeit dieser gefundenen Dosis ermittelt werden sollte.

1.2 Das Bronchialkarzinom

1.2.1 Ätiologie und Epidemiologie

Das Bronchialkarzinom ist eine der häufigsten Krebsarten und gilt als besonders schlecht therapierbar. Aus der amtlichen Todesursachenstatistik aus dem Jahre 2008 ergab sich die Lunge mit 13,8% (Männer) bzw. 7,0% (Frauen) aller Tumorlokalisationen bei beiden Geschlechtern auf Rang drei. Die Krebssterbefälle der Lunge lagen mit 29505 Fällen bei Männern und 12841 Fällen bei Frauen im Jahr 2008 an erster bzw. dritter Stelle (Robert Koch-Institut, 2012). Die Entwicklung hingegen ist gegenläufig, da sich der geschlechterspezifische Abstand durch das zunehmende Rauchen der Frauen verringert (Patel et al., 2004). In Form statistisch manifestierter Erkrankungsfälle wird dieser Umstand mit einer Verzögerung von rund 20-30 Jahren feststellbar sein.

Aus internationaler Sicht ist Krebs in industriell entwickelten Ländern die Haupttodesursache, in weniger entwickelten Ländern liegt er noch auf Platz zwei. Jedoch steigen hier die Zahlen stark an, sodass in Zukunft wohl dasselbe Level erreicht werden wird (Ferreira, 2013). 2008 war das Bronchialkarzinom global die am häufigsten diagnostizierte Krebsform und Todesursache. Besonders viele Fälle sind in Ost- und Südeuropa, Nordamerika und Ostasien zu verzeichnen, das Mittelfeld bilden Australien und Neuseeland, Westasien und Südafrika. Niedrige Zahlen finden sich in den restlichen afrikanischen Gebieten und Zentralamerika (Jemal et al., 2011).

Aktives und passives Zigarettenrauchen ist und bleibt mit bis zu 90% der Hauptfaktor bei der Entstehung eines Bronchialkarzinoms (Subramanian und Govindan, 2007). Weiterhin können berufsbedingte Gegebenheiten, wie das Arbeiten mit bestimmten Stoffen oder unter speziellen Einflüssen, für die Entwicklung dieser Erkrankung verantwortlich sein. Diese werden jedoch durch verbesserte Arbeitsschutzmaßnahmen an Bedeutung verlieren. Neben anderen Faktoren ist auch die Luftverschmutzung, eine der regionalen Komponenten, als Ursache zu nennen (Doll und Peto, 1978; Trichopoulos et al., 1981; Alberg und Samet, 2003).

Das inhalative Zigarettenrauchen lässt das Risiko, an einem Bronchialkarzinom zu erkranken, auf das 20-fache ansteigen. Somit erkrankt jeder zehnte Raucher an Lungenkrebs. Faktoren wie Dauer, Menge und Alter, mit dem das Rauchen begonnen wurde, sind von entscheidender Bedeutung (Ebbert et al., 2003).

Bei den berufsbedingten kanzerogenen Stoffen belegen die intensiven Untersuchungen zur Aussetzung mit Asbest einen gesicherten Zusammenhang zur Steigerung der Lungenkrebshäufigkeit. Die alleinige Asbestexposition hat eine eher geringe Auswirkung, wohingegen die Kombination mit Rauchen einen überadditiven Effekt zeigt, der das Risiko zu erkranken auf das 90-fache ansteigen lässt (Doll, 1993; Chambaz et al., 2013).

1.2.2 Pathogenese

Auf Grund der Komplexität konnte die Entstehung der Bronchialkarzinome bisher noch nicht vollständig geklärt werden. Ihr liegt eine multifaktorielle Genese zu Grunde. Neben endogenen Ursachen und genetischen Veränderungen spielen exogene Noxen die größte Rolle bei der Entwicklung eines Tumors (Algranti et al., 2010). Unabhängig von der Art dieser Noxen ist immer eine schrittweise Progression bis hin zu einem manifesten Karzinom zu beobachten (Brambilla und Gazdar, 2009). Zu Beginn steht die chronische Reizung des Bronchialepithels, die zu einer Hyperplasie der Becherzellen führt. Diese sind pluripotent und damit Ausgangsform des Plattenepithels, der Becherzellen, der Clara-Zellen und neuroendokriner Zellen. Folglich können dann auch all diese Gewebe eine Veränderung erfahren. Im weiteren Verlauf kommt es zum Verlust des zilientragenden Epithels, der Plattenepithelmetaplasie, begleitet von der Becherzellhyperplasie und der Vermehrung neuroendokriner Zellen. Weitere Zelltypen und Dysplasien führen über das Carcinoma in situ bis hin zum Tumorwachstum mit Invasion in die Basalzellschicht (Müller-Höcker und Bittmann, 2000; Miller, 2005).

1.2.3 Histopathologie

Tabelle 1 Histologische Klassifikation der Tumoren der Lunge, WHO

Tabellarischer Auszug der histologischen Klassifikation der Tumoren der Lunge nach WHO (Brambilla et al., 2001)

| | | | |
|---------------------|--|------------------------------------|---------------------------|
| Epitheliale Tumoren | Präinvasive Läsionen | Epitheldysplasie/Carcinoma in situ | |
| | | Atypische adenomatöse Hyperplasie | |
| | | Diffuse neuroendokrine Hyperplasie | |
| | maligne Läsionen | Plattenepithelkarzinom | papillär |
| | | | klarzellig |
| | | | basaloid |
| | | Kleinzelliges Karzinom | gemischt kleinzellig |
| | | Adenokarzinom | azinär |
| | | | papillär |
| | | | bronchioalveolär |
| | | | solides, schleimbildendes |
| | | | gemischtzelliges |
| | | Großzelliges Karzinom | großzellig neuroendokrin |
| | | | basalzellig |
| | | | lymphoepithelial |
| | | | klarzellig |
| | | | großzellig rhabdoid |
| | Adenosquamöses Karzinom | | |
| | Pleomorphe oder sarkomatoide Karzinome | | |
| | Karzinoidtumor | typisches Karzinoid | |
| | | atypisches Karzinoid | |
| | Karzinom der Bronchialwanddrüsen | adenoidzystisches Karzinom | |
| | | mukoepidermoides Karzinom | |
| | unklassifiziertes Karzinom | | |

[WHO = World Health Organisation]

Tabelle 1 zeigt einen Auszug der histologischen Typisierung der Lungentumoren nach der Einteilung der WHO. Eine Einteilung über den Grad der Differenzierung ist ebenfalls möglich (G1-GX). Differenzierte Karzinome sind mit ihren jeweiligen Varianten das Plattenepithelkar-

zinom, das Adenokarzinom und das kombiniert adeno-squamöse Karzinom. Zu den undifferenzierten Karzinomen werden das kleinzellige und das großzellige Karzinom gezählt.

Die prozentualen Anteile verteilen sich folgendermaßen: Plattenepithelkarzinom 30-40%, Adenokarzinom 25-30%, kleinzelliges Karzinom 15-20%, großzelliges Karzinom 10-15%, kombiniert adeno-squamöse Karzinome 1-2%.

Die Inzidenz der Plattenepithel- und Adenokarzinome ist gegenläufig, wobei eine leichte Abnahme des erstgenannten zu verzeichnen ist (Müller-Höcker und Bittmann, 2000).

1.2.4 Symptome

Typische Symptome für das Bronchialkarzinom existieren im Frühstadium nicht. Daher werden auch nur 10 Prozent im asymptomatischen Zustand diagnostiziert, dieser Umstand lässt die Prognose immer noch sehr schlecht ausfallen. Lediglich ein Drittel der Patienten können bei Erstdiagnose auf eine kurative Therapie hoffen. Liegen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose Symptome wie Hämoptysen oder eine Rekurrensparese vor, so liegt die 5-Jahresüberlebensrate nur bei 0-1%. Ein diagnostizierter Rundherd ohne Symptome weist hingegen eine Rate von 19% auf.

Erschöpfung, Anorexie, Gewichtsverlust, Husten, Dyspnoe und thorakale Beschwerden sind unspezifische Symptome (Spiro et al., 2007).

Direkte Zeichen sind intrathorakale und extrathorakale Ausdehnung oder das paraneoplastische Syndrom. Letzteres tritt in 10 Prozent der Fälle auf und wird durch bioaktive Substanzen des Tumors ausgelöst. Beispiele sind das Syndrom der inadäquaten ADH Sekretion, Cushing-Syndrom, Pierre-Marie-Bamberger-Syndrom oder auch das Lambert-Eaton-Syndrom (Wolf, 1998; Macha, 2003; Collins et al., 2007).

1.2.5 Diagnostik

Den ersten Hinweis auf eine Erkrankung der Atemwege können die posterior-anterior Projektion und die seitliche Röntgenübersichtsaufnahme des Thorax geben. Die Computertomographie mit Kontrastmittel wird bei Verdacht auf Bronchialkarzinome und zur Lokalisationsdiagnostik sowie zum initialen Staging angewendet. Besteht die Möglichkeit der operativen Entfernung sollte zuvor eine Magnetresonanztomographie eingesetzt werden, welche Bilder mit deutlich mehr Informationsgehalt liefert (Macha, 2003; Rivera und Mehta, 2007; Molina et al., 2008; Rankin, 2008).

Die Sputumzytologie ist eine wenig invasive Diagnoseform. Hier ist die Genauigkeit abhängig von Parametern wie der Anzahl der entnommenen Proben aber auch der Entnahmetechnik oder Lokalisation des Tumors (Collins et al., 2007).

Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) ist ein Schnittbildverfahren, welches bei Bronchialkarzinomen mit einer Sensitivität und Spezifität von rund 90 Prozent eine Unterscheidung zwischen malignen und benignen Rundherden zulässt. Hier macht man sich den erhöhten Glukosestoffwechsel der malignen Zellen zu Nutze. Dabei verwendet man Fluor-18-Deoxyglucose, die Positronen emittiert (Kakhki, 2007; Hammerschmidt und Wirtz, 2009).

Für die spätere Therapie ist es von essentieller Bedeutung, dass man aus histologischer Sicht zwischen nicht kleinzelligem Lungenkarzinom und kleinzelligem Lungenkarzinom differenzieren kann. Die Sicherung erfolgt über die Bronchoskopie, drei bis fünf Biopsien sollten in den meisten Fällen ausreichend sein (Honeybourne et al., 2001; Rivera und Mehta, 2007; Zaric et al., 2013).

Trotz der schlechten Prognose auf Grund der zu spät diagnostizierten Karzinome kann ein präventives Screening durch fehlende Evidenz noch nicht empfohlen werden (Manser et al., 2013). Im Moment besteht jedoch eine vorläufige Empfehlung zur jährlichen Abklärung bei Hochrisikopatienten mittels eines Low-dose-CT-Scans der U.S. Preventive Services Task Force (Humphrey et al., 2013).

1.3 Behandlungsmethoden des NSCLC

1.3.1 Operation

Bei funktioneller Operabilität und kurativer Therapieabsicht ist die primäre Operation für Karzinome in frühen Stadien die wichtigste Maßnahme mit dem bestmöglichen Ergebnis (McGarry et al., 2002; Lang-Lazdunski, 2013).

In den Stadien IA, IB, IIA, IIB und ausgewählten Fällen des Stadiums IIIA sind bei Durchführung einer kompletten Resektion die besten Ergebnisse erzielbar. Die Standardmethode ist hier die Lobektomie. Sollte dieses Verfahren nicht möglich sein, wird die Pneumonektomie durchgeführt. Auf Grund schlechter Langzeitergebnisse sind Segmentresektionen und Keilexzisionen nicht indiziert (Van Schil et al., 2013).

Um das vorliegende Tumorstadium pathologisch zu ermitteln und das Outcome zu verbessern, schließt sich an jede Operation eine radikale Lymphknotenentfernung an (Wu et al., 2002; Wright et al., 2006; Donington et al., 2012).

Folgende drei Studien zeigen, dass eine anschließende adjuvante Chemotherapie mit einer aktuellen Substanz und Platin bei gutem Allgemeinzustand angeboten werden sollte (Le Chevalier, 2003; Strauss et al., 2004; Winton et al., 2004).

1.3.2 Strahlentherapie

Die Radiotherapie ist eine potentiell kurative Behandlungsmethode für Patienten, die nicht operabel sind bzw. keine Operation wünschen. Bei Tumordurchmessern bis zu vier Zentimeter konnten komplette Remissionen bei 50 Prozent festgestellt werden, bei Durchmessern über vier Zentimeter waren es 20 Prozent der Patientenfälle (Rowell und Williams, 2001).

Beim kurativen Einsatz gilt aktuell eine Gesamtherddosis von 66 Gy mit Einzeldosen von 1,8-2 Gy als Standard (Perez et al., 1982, 1986). Im Rahmen von Phase I und Phase II-Studien werden aktuell Dosiserhöhungen bis 72/76 Gy erforscht (Socinski et al., 2004; Yuan et al., 2007).

Neben der konventionellen Radiotherapie stehen die Hyperfraktionierung (höhere Gesamtdosen bei besonderer Schonung der gesunden Nachbarstrukturen) und die Dosisakzeleration (Verkürzung der Gesamtbehandlungszeit) als Strahlentherapiekonzepte zur Verfügung (Thames et al., 1983). Das konventionelle Procedere ist den neueren beiden unterlegen (Rowell und Williams, 2001).

Die alleinige Bestrahlung der Tumorstadien IIIA und IIIB ist nicht indiziert (Cox et al., 1983; Ihde und Pfister, 1997). In diesen Fällen sollte die Strahlentherapie nach neoadjuvanter Chemotherapie und Operation erfolgen, welche im Einzelnen abhängig vom Allgemeinzustand und der Operationsmethode ist. In drei Studien konnte ein 1-Jahres-Überlebensvorteil von 10-15 Prozent gegenüber einer alleinigen konventionellen Radiatio verzeichnet werden (Le Chevalier et al., 1994; Pignon et al., 1995; Dillman et al., 1996).

Die simultane Radiochemotherapie erweist sich effektiver als die sequenzielle Radiochemotherapie (Furuse et al., 1999). Die intermittierende Ganzhirnbestrahlung im Sinne einer Prophylaxe hat beim NSCLC keinen prognostischen Wert (Russell et al., 1991).

Das in 70% von einem Bronchialkarzinom verursachte Vena-cava-superior-Syndrom sollte bei nichtkleinzelligen Karzinomen als erstes bestrahlt werden (Rowell und Gleeson, 2002).

1.3.3 Chemotherapie

Das lange Zeit als auf Chemotherapie schlecht ansprechend geltende nichtkleinzellige Bronchialkarzinom reagiert doch besser auf die systemische Therapie als vermutet. Dies konnten zahlreiche Studien aus den letzten Jahren belegen (Drings und Manegold, 1994).

Wie in den vorangegangenen Kapiteln beschrieben, ist bei lokalisierten Tumorstadien die Chemotherapie Teil multimodaler Konzepte mit potenziellen Heilungschancen. Im metastasierten Zustand kommt ihr hingegen nur noch ein ausschließlich palliativer Stellenwert zu (Rapp et al., 1988). Palliativmedizin ist ein Ansatz zur Verbesserung der Lebensqualität von Patienten und ihren Familien, die mit den Problemen konfrontiert sind, die mit lebensbedrohlichen Erkrankungen einhergehen, und zwar durch Vorbeugen und Lindern von Leiden, durch frühzeitiges Erkennen und sorgfältige Einschätzung und Behandlung von Schmerzen sowie anderen belastenden Beschwerden körperlicher, psychosozialer und spiritueller Art (Definition Palliative Care WHO 2002). Die nur kurze mediane Überlebenszeit und die meist intensive Nebenwirkungen verursachende Chemotherapie verlangen im Vorfeld immer eine sorgfältige, kritische und individuelle Analyse, bezüglich Lebensqualität und Lebenslänge, zusammen mit dem Patienten. Erschwerend kommt hinzu, dass die Ansichten darüber zwischen Patienten und der Ärzteschaft differieren, wie einer Studie Slevins et al. (1990) zu entnehmen ist. Es ließ sich feststellen, dass beim Wunsch auf verlängertes Überleben aggressive und nebenwirkungsreiche Chemotherapien von den Patienten toleriert werden. Die in der Studie befragten Ärzte und Krankenschwestern hingegen akzeptierten eine fehlende Chance auf Lebensverlängerung, um dem Körper die Torturen einer solchen Therapie zu ersparen, falls sie sich in einer solchen Patientensituation befänden.

Zu den prognostisch günstigen Faktoren unter Chemotherapie zählen ein guter Allgemeinzustand (niedriger Eastern Cooperative Oncology Group Wert [ECOG]), normale Serum-Lactatdehydrogenase und kein bzw. nur geringer Gewichtsverlust bis ca. fünf Prozent (Albain et al., 1991; Borges et al., 1996; Ray et al., 1998). Negativ konnotiert waren Knochen- und Lebermetastasen (O'Connell et al., 1986).

Anhand der prädikativen Faktoren wird das entsprechende Therapiekonzept gewählt. Zur Untersuchung kommen folgende Parameter: Histologie, EGF-Rezeptormutationsstatus und die Expression von Reparaturenzymen.

Bei Nichtplatteneithelkarzinomen sollte die Substanz Pemetrexed verwendet werden, die deutliche Vorteile zeigte (Scagliotti et al., 2008).

Sollte die EGF-Rezeptormutationsanalyse positiv ausfallen, ist die Therapie mit einem Tyrosinkinaseinhibitor indiziert. Dadurch kann ein besseres progressionsfreies Überleben erreicht werden (Mok et al., 2009).

Das Reparaturprotein ERCC1 kann die Platinwirkung vermindern, das Reparaturprotein RRM1 hemmt Gemcitabin. Dieser Erkenntnis folgend sollten patientenspezifisch entsprechende Chemotherapeutika zum Einsatz kommen (Olaussen et al., 2006; Reynolds et al., 2009).

1.3.4 First-Line-Therapie der Stadien IIIB und IV

Die Reduktion tumorbedingter Symptome und die Verlängerung der Überlebenszeit sind primäres Ziel der Chemotherapie in den späten Stadien. Weiterhin müssen regelmäßige Kontrollen, die den möglichen Bedarf an Intervention ergeben, durchgeführt werden.

Patienten mit gutem Allgemeinzustand profitieren von einer cisplatinbasierten Kombinationschemotherapie stets mehr als von einer reinen Best Supportive Care (BSC) Behandlung. Eine 1995 veröffentlichte Metaanalyse umfasste elf Studien und belegte den signifikanten Vorzug einer cisplatinbasierten Kombination gegenüber der BSC (Pignon et al., 1995). Drei weitere Studien konnten diesen Effekt ebenfalls bestätigen (Cartei et al., 1993; Spiro et al., 2004). Thongprasert et al. (1999) konnten zeigen, dass in Kombination mit Platin eine deutlich verbesserte Lebensqualität erzielt werden konnte. Auch die Anwendung einer Paclitaxelmonotherapie zeigte signifikante Vorteile gegenüber einer BSC-Behandlung (Ranson et al., 2000).

In einer aus 37 Studien zusammengesetzten Metaanalyse wurde der Effekt von platinhaltigen gegenüber platinfreier Kombinationstherapien untersucht. Das Überleben und die Ansprechrate der platinhaltigen Kombinationen konnten hier einen signifikanten Vorteil erzielen. Bestand der platinfreie Arm ausschließlich aus Drittgenerations-Zytostatika, so war nur noch das Ansprechen signifikant verbessert. Beide Parameter waren erneut signifikant verbessert, als platinhaltige Mono- und Kombinationstherapien verglichen wurden, wieder zugunsten der Kombination. Die Toxizität hingegen ist durch den Platinanteil allerdings ebenfalls deutlich erhöht. Abschließend kann festgehalten werden, dass man sich stets für eine platinhaltige Chemotherapie entscheiden sollte. Bestehen Kontraindikationen, so sind platinfreie Drittgenerationskombinationen zu wählen (Tiseo et al., 2005).

Einige Metaanalysen belegen verbesserte Remissionsraten bei Kombination von Cisplatin mit einer weiteren Substanz. Handelt es sich bei der Komedikation um Gemcitabin, Vinorelbin oder Taxan, ist auch die Überlebenszeit signifikant verlängert. Bei Komorbiditäten, die ein niedrigeres Toxizitätsprofil verlangen, sollte Carboplatin das Mittel der Wahl sein (Hotta et al., 2004; Ardizzoni et al., 2007).

Folgende zwei Metaanalysen haben Vorteile der Kombinationschemotherapie gegenüber einer Monotherapie belegt. Nach Lilenbaum et al. (1998, 2005) gelten signifikant verbessertes Ansprechen und 1-Jahres-Überleben als gesichert. Negativ hingegen sind die gesteigerte Toxizität und vermehrte Inzidenz von therapieassoziiertes Mortalität zu bewerten (Georgoulas et al., 2004; Lilenbaum et al., 2005; Sederholm et al., 2005).

Bei den genannten Studien wurden fast ausschließlich Zweitgenerationszytostatika berücksichtigt, für die Kombinationstherapien mittels Drittgenerationszytostatika gelten die Aussagen im selben Maße (Le Chevalier et al., 1994; Wozniak et al., 1998; Gatzemeier et al., 2000; Alberola et al., 2003).

In einer randomisierten Phase III-Studie wurde eine Zweifachkombination mit einer Dreifachkombination verglichen. Aufgrund einer deutlich erhöhten Toxizität kann die Dreifachkombination nicht empfohlen werden (Alberola et al., 2003).

Hinsichtlich der Überlebenszeit und Lebensqualität wurde in zwei Studien die Zeitdauer der Chemotherapie geprüft. Eine Therapie, die über vier Zyklen hinausgeht, scheint keinen positiven Effekt zu haben (Socinski et al., 2002). Ein Vergleich zwischen drei und sechs Zyklen ergab jeweils gleichwertige Erfolge (Smith et al., 2001). Um den Standard von vier bis sechs Zyklen auf beispielsweise drei herabzusetzen, reicht die Datenlage noch nicht. Kommt es zu schweren unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) während der Chemotherapie, sollte der Abbruch nach vier Zyklen jedoch legitim sein. Im Vergleich zu einer Second-Line-Therapie kann eine direkt folgende Konsolidierungstherapie nach vorausgegangener platinhaltiger Kombination in vier Zyklen günstiger sein. Welche ausgewählten Patienten davon profitieren würden, ist noch unklar (Fidias et al., 2008; Ciuleanu et al., 2009; Soon et al., 2009).

1.3.5 Second-Line-Therapie der Stadien IIIB und IV

Die Second-Line-Therapie soll die Überlebenszeit verlängern und dient der tumorassoziierten Symptomkontrolle. Zum Einsatz kommen die Substanzen Docetaxel, Pemetrexed und der EGF-Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitor Erlotinib (Weiss und Stinchcombe, 2013).

Für Docetaxel konnte im Vergleich zu BSC eine signifikant bessere mediane Überlebenszeit demonstriert werden. Docetaxel und Pemetrexed weisen gleichwertiges Ansprechen und Überleben auf. Einen signifikanten Vorteil hat Pemetrexed bezogen auf die Toxizität (Hanna et al., 2004). Neben der signifikant verbesserten medianen Überlebenszeit sind auch Parameter der Lebensqualität (wie weniger Schmerzen, Verringerung von Dyspnoe und Husten) bei der Anwendung einer Chemotherapie vermindert (Sheperd et al., 2000; Dancey et al., 2004; Shepherd et al., 2005).

In einer Metaanalyse wurden die Dosis und der Applikationsrhythmus von Docetaxel geprüft. Es stand eine Applikation von 75 mg/m² alle drei Wochen gegen eine wöchentliche Gabe von 33-36 mg/m². Beide Varianten stellten sich als ähnlich effektiv dar. Die wöchentliche Gabe verursacht aber eine weniger starke hämatologische Toxizität (Di Maio et al., 2007).

Für Topotecan und Vinflunin, zwei noch nicht zugelassene Substanzen, konnte gegenüber Docetaxel Äquieffektivität nachgewiesen werden (Ramlau et al., 2006; Krzakowski et al., 2007).

Bei den EGF-Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitoren konnte Gefitinib gegenüber Docetaxel gleichwertige Ergebnisse erzielen. Die Lebensqualität war allerdings besser (Kim et al., 2008). Daher erhielt es die Zulassung für Patienten mit positivem Mutationsbefund. Erlotinib konnte, nach platinbasierter Vorbehandlung, ein signifikant verbessertes medianes Überleben im Vergleich zu BSC erzielen (Shepherd et al., 2005).

Bedarf es nach der Second-Line-Therapie einer weiteren Behandlung, kann bei entsprechenden Voraussetzungen eine Third-Line Therapie durchgeführt werden. Die Wahl fällt hier auf die in der Second-Line-Behandlung nicht eingesetzte Substanz. Bei einer Therapie mit einem Tyrosinkinaseinhibitor folgt dann die Chemotherapie und umgekehrt.

1.4 Fragestellung

Die zytotoxische Wirkung von Docetaxel liegt in der Stabilisierung der Heterodimere zu Mikrotubuli, diese bilden bei der Zellteilung die Mitosespindeln aus. Durch den verstärkten Aufbau wird die Depolymerisation gehemmt und somit die Zellteilung gestört. Dieser Effekt schlägt sich hauptsächlich in der M-Phase nieder.

Pemetrexed ist ein Multitarget-Antifolat und hemmt die Thymidylat-Synthase (TS), Dihydrofolat-Reduktase (DHFR) und die Glycinamidribonucleotidformyl-Transferase (GARFT), welche Schlüsselenzyme der de-novo-Biosynthese von Thymidin- und Purinnucleotiden sind. Die Inhibition dieser Enzyme beeinflusst die Bildung von Substraten, welche für das Wachstum und die Teilung der Zelle in der S-Phase nötig sind (Tonkinson et al., 1997). Der Fakt, dass beide Chemotherapeutika zu einem Zellzyklus-Arrest während verschiedener Phasen führen, impliziert, dass sie möglicherweise einen additiven oder synergistischen antitumorösen Effekt haben könnten. Zumindest der additive Effekt konnte in einer präklinischen Studie gezeigt werden (Teicher et al., 1999). Klinische Arbeiten konnten bereits vielversprechende Ergebnisse bei der Behandlung von soliden Tumoren demonstrieren (Lopez-Martin et al., 2005; Garland et al., 2007). Somit wurde folgende Fragestellung formuliert: Welchen Effekt hat die Kombinationschemotherapie, bestehend aus Docetaxel und Pemetrexed, als Second-Line-Therapie auf das nichtkleinzellige Bronchialkarzinom der Stadien IIIB und IV?

2. Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Es handelt sich um eine prospektive und offene Studie im Phase I/II-Design. Vorgesehen waren drei Dosisstufen mit jeweils drei bis sechs Patienten. Phase I sollte maximal 18 Patienten umfassen, in Phase II waren 35 Patienten zur Evaluation geplant.

2.2 Studienziele

Primäres Zielkriterium für den Phase I-Abschnitt ist die Ermittlung der maximal tolerierbaren Dosis der Kombinationschemotherapie. Für den Phase II-Abschnitt der Studie ist die objektive Ansprechrate (ORR), nach den Kriterien für die Bewertung des Ansprechens der Behandlung bei soliden Tumoren (RECIST), das primäre Zielkriterium. Als sekundäre Ziele sind weitere in Chemotherapiestudien übliche Parameter wie z.B. Toxizität, Zeit bis zur Progression (TTP), progressionsfreies Überleben (PFS) etc. formuliert (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2 Primäre und sekundäre Studienziele

| Tabellarische Aufzählung der Studienziele, aufgliedert nach Phasen | |
|--|---|
| Primäres Ziel Phase I | MTD des Kombinationsschemas Docetaxel/Pemetrexed |
| Primäres Ziel Phase II | ORR der Chemotherapie nach RECIST Kriterien |
| Sekundäre Ziele | Toxizität, 1-Jahres-Überlebensrate, TTP, PFS, Gesamtüberleben |

[RECIST = Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, TTP = Time To Progression, PFS = Progression-Free Survival, MTD = maximal tolerierbare Dosis, ORR = Objective Response Rate]

2.3 Behördliche Anmeldung

Vor Beginn der Studie wurde das Protokoll gemäß den rechtlich geltenden Bestimmungen an die zuständige Ethik-Kommission des Landes Sachsen-Anhalt zur Begutachtung vorgelegt und daraufhin genehmigt.

2.4 Patienteninformation und Einverständniserklärung

Alle Patienten wurden vor der Durchführung der Studie mündlich und schriftlich über folgende Punkte aufgeklärt:

- die Art der Erkrankung
- Therapiemöglichkeiten und deren Alternativen
- das Ziel der Studie
- mögliche Nebenwirkungen
- Begleitmedikation
- Versicherung
- Datenschutz

Die Zustimmung wurde durch Unterschrift eines vorbereiteten Einwilligungsbogens geleistet.

2.5 Patientenkollektiv

2.5.1 Einschlusskriterien

Teilnehmende Patienten mussten folgende Kriterien erfüllen:

- histologisch oder zytologisch nachgewiesenes NSCLC, Stadium III B oder IV
- messbare Erkrankung, d.h. mindestens einer messbaren Läsion, die sich mittels klinisch-radiologischer Verfahren (Röntgen, CT) nach RECIST darstellen lässt
- maximal eine zytostatische Vortherapie
- Alter: ≥ 18 Jahre
- ECOG Gruppe 0 bis 2
- adäquate Leber- (Bilirubin $\leq 1,5$ mg/dl), Nieren- (Kreatinin-Clearance >60 ml/min, Kreatinin $\leq 1,5$ mg/dl) und Knochenmarksfunktion (Leukozyten $> 1500/\text{mm}^3$, Thrombozyten $> 100000/\mu\text{l}$)
- stabile kardiale Funktion (kein Myokardinfarkt innerhalb der letzten sechs Monate, keine Herzinsuffizienz: Gruppe III-IV nach der Einteilung von Herzkrankheiten der New York Heart Association (NYHA))
- Lebenserwartung mindestens zwölf Wochen
- schriftliche Einverständniserklärung

2.5.2 Ausschlusskriterien

Patienten mit folgenden Kriterien konnten nicht in die Studie aufgenommen werden:

- synchrone oder metachrone Zweittumoren mit Ausnahme eines kontrollierten Basalioms oder Carcinoma in situ der Cervix
- keine oder mehr als eine chemotherapeutische Vortherapie
- ECOG Gruppe 3
- Kontraindikation gegen die Studien- und/oder die Begleitmedikation
- Glukokortikoiddauertherapie oder Immunsuppression
- schwere arteriosklerotische Begleiterkrankungen, (z.B. Hirninfarkt, Herzinfarkt) oder hochgradige Karotisstenosen.
- aktive Blutung jeglicher Lokalisation (pulmonal, gastrointestinal, urogenital)
- unkontrollierter Bluthochdruck (Messung nach Riva-Rocci [RR] diastolisch > 100 mmHg)
- aktive (unbehandelte bzw. unkontrollierte) Infektion
- Hämoglobin Hb < 10,0 g/dl vor Therapiebeginn
- bekanntes Anfallsleiden
- gravierende Begleiterkrankung oder medizinische Beeinträchtigung, die die Fähigkeit des Patienten, die protokollgerechte Therapie zu erhalten, beeinträchtigen könnte
- Applikation anderer chemotherapeutischer Medikamente während der Studienteilnahme
- symptomatische Hirnfiliae
- absehbare mangelhafte Patientencompliance
- schwangere oder stillende Frauen (bei Frauen in der Prämenopause sollte deshalb ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden)
- unsichere Kontrazeption
- fehlende schriftliche Einverständniserklärung

2.6 Durchführung

2.6.1 Phase I: Dosisfindung und Eskalationsstufen

Für die Dosisfindung sind die Basisdosis und zwei weitere Eskalationsstufen vorgesehen. Die Kombinationschemotherapie umfasst pro Eskalationsstufe sechs Zyklen mit jeweils vier Wochen. Insgesamt benötigt der Durchlauf einer Eskalationsstufe demzufolge eine Behandlungszeit von 24 Wochen. Eine Patientengruppe umfasst immer drei Personen.

Es werden pro Patient und Zyklus jeweils drei Gaben Docetaxel und eine Gabe Pemetrexed appliziert. Innerhalb dieses vierwöchigen Zyklus wird Docetaxel jeweils am Tag eins, acht und fünfzehn und Pemetrexed am Tag eins verabreicht. Im folgenden wird dieses Therapieregime eines Zyklus als q4w bezeichnet.

In der ersten Dosierungsstufe (Basisdosis) erhalten die Patienten an den drei beschriebenen Terminen jeweils 25 mg/m^2 Körperoberfläche Docetaxel (siehe Tabelle 3). Pemetrexed wird mit einer Basisdosis von 200 mg/m^2 Körperoberfläche verabreicht.

In der zweiten Dosierungsstufe (Eskalationsstufe I) umfasst die Medikation unverändert 25 mg/m^2 Docetaxel. Pemetrexed hingegen wird auf eine Dosis von 300 mg/m^2 erhöht.

In der dritten und letzten Dosierungsstufe (Eskalationsstufe II) erhöht sich die Docetaxel-Dosis auf 30 mg/m^2 , wobei die Gabe von Pemetrexed weiterhin 300 mg/m^2 beträgt.

Tabelle 3 Dosierungsstufen

| Tabellarische Aufführung der Dosierungsstufen | | | |
|---|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| Präparat | Basisdosis | Eskalation I | Eskalation II |
| Docetaxel | 25 mg/m^2 ¹ | 25 mg/m^2 ¹ | 30 mg/m^2 ¹ |
| Pemetrexed | 200 mg/m^2 ¹ | 300 mg/m^2 ¹ | 300 mg/m^2 ¹ |

[¹ = bezogen auf die Körperoberfläche, mg = Milligramm, m² = Quadratmeter]

Die Eskalation ist abhängig vom Auftreten dosislimitierender Toxizitäten (DLT). Diese sind in Kapitel 2.6.3 definiert. Treten bei keinem der drei Patienten während einer Dosierungsstufe DLT auf, wird eine weitere Patientengruppe mit der nächsthöheren Dosierungsstufe behandelt. Wenn während einer Dosierungsstufe bei einem der drei Patienten DLT auftreten, werden auf derselben Eskalationsstufe weitere drei Patienten in die Studie aufgenommen. Werden nun erneut nur bei einem dieser drei Patienten oder bei keinem DLT festgestellt, so kann gemäß Prüfplan weiter eskaliert werden.

Wenn auf einer Dosierungsstufe bei mindestens zwei der drei Patienten DLT auftreten, so ist mit dieser Eskalation die maximal tolerierbare Dosis erreicht. Abbildung 1 veranschaulicht den Prozess der Dosisfindung auf Ebene der Basisdosis.

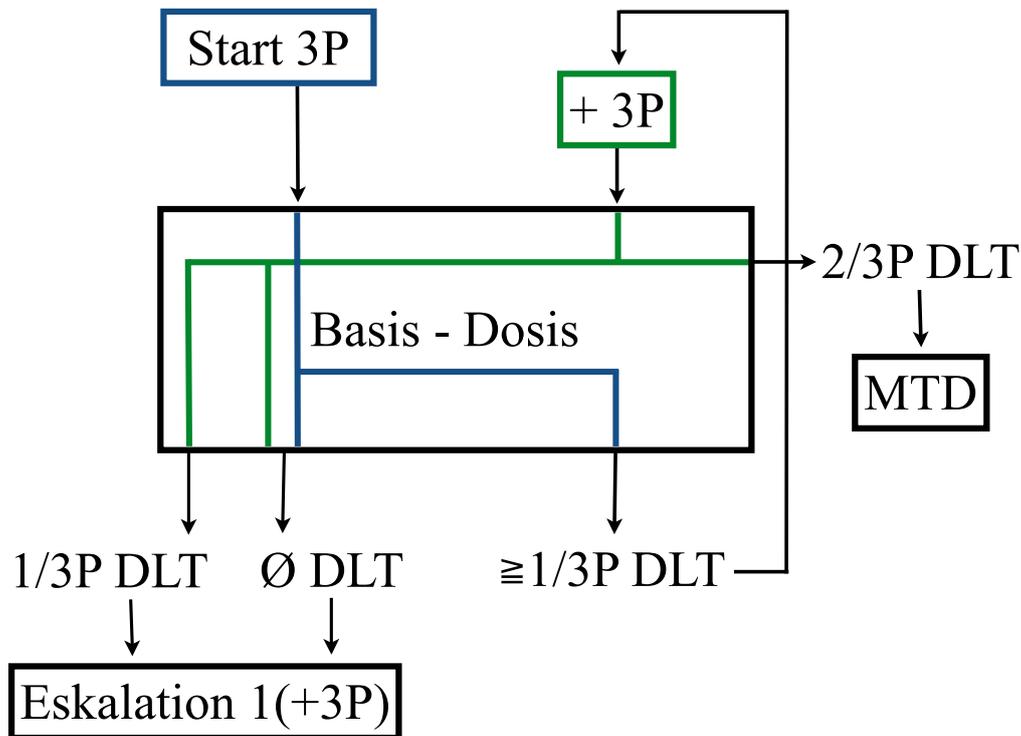


Abbildung 1 Fließschema zur Ermittlung der MTD

Schematische Darstellung der möglichen Verläufe zu Beginn des Dosisfindungsprozesses. Beispielhaft demonstriert anhand der Ebene der Basisdosis. Der Verlauf kann analog auf die weiteren Eskalationsstufen übertragen werden.

[P = Patienten, DLT = dosislimitierende Toxizität, MTD = maximal tolerierbare Dosis]

Gemäß dieses Protokolls beträgt die maximale Anzahl Patienten pro Eskalationsstufe sechs, im gesamten Phase I-Teil der Studie 18 Patienten. Die maximal tolerierbare Dosis ist frühestens nach 24 Wochen gefunden, infolgedessen nach einmaligem Durchlauf der Basisdosis. Spätestens ist die maximal tolerierbare Dosis nach 144 Wochen gefunden.

2.6.2 Ablauf des Therapieregimes

Das Therapieregime ist mit seinen genauen Dosierungen der Präparate und den Intervallen im Detail in Tabelle 4 zusammengefasst.

Tabelle 4 Therapiemedikation

| Tabellarische Auflistung der Chemotherapie- und Begleitmedikation | | | | |
|---|--------------|---------------------|---------------------------|-------------------------------------|
| Termin | Präparat | Applikationsart | Dosierung | Intervall |
| 1 Woche vor Beginn bis 3 Wochen nach Ende der Chemotherapie | Folsäure | oral | 350-1000 µg | täglich |
| 1 Woche vor Beginn der Chemotherapie | Vitamin B12 | i.m. | 1000 µg | alle 9 Wochen |
| am Vortag der Chemotherapie | Dexamethason | oral | 8 mg | abends |
| am Tag der Chemotherapie | Dexamethason | i.v., Bolus oder KI | 8 mg | 30 min vor Docetaxel-Infusion |
| Tag 1 q4w | Pemetrexed | i.v. | 200-300 mg/m ² | 10 min Infusion (dann 30 min Pause) |
| Tage 1, 8, 15 q4w | Docetaxel | i.v. | 20-30 mg/m ² | 30 min Infusion |
| | Dexamethason | oral | 8 mg | abends |

[i.m. = intramuskulär, i.v. = intravenös, KI = Kurzinfusion, mg = Milligramm, m² = Quadratmeter, µg = Mikrogramm, min = Minute]

2.6.3 Dosislimitierende Toxizität

Als DLT für den Phase I-Abschnitt der klinischen Prüfung wurden folgende Toxizitäten definiert, graduiert nach den Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE, 2006):

- Diarrhoe Grad 3 bis 4, trotz adäquater Medikation
- Hautreaktionen Grad 3 bis 4
- Neurologische Toxizität Grad 3 bis 4
- andere gravierende Organtoxizitäten vom Grad CTC über 3, außer Alopezie, Nausea und Emesis, muskuloskelettale Schmerzen
- Thrombozytopenie Grad 4 länger als fünf Tage
- Leukozytopenie Grad 4 länger als fünf Tage
- Leukozytopenie Grad 3 bis 4 und Fieber
- Neutropenie $< 500/\mu\text{l}$ > sieben Tage, oder $< 300/\mu\text{l}$ > drei Tage, jede Episode febriler Neutropenie
- jede Infektion Grad 3 oder 4
- Behandlungsverzögerung nach Tag 22 um mehr als sieben Tage wegen Hämatotoxizität

2.6.4 Dosismodifikation

Alle Therapiezyklen müssen gemäß des Behandlungsplanes verabreicht werden. Sind aufgrund von Toxizitäten Dosisreduktionen erforderlich, dann gibt es folgende Dosismodifikationsstufen für die einzelnen Eskalationsstufen (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5 Dosismodifikation

| Tabellarische Auflistung der Dosismodifikation beim Auftreten von DLT | | |
|---|----------------------|-----------------------|
| Dosisstufen | Docetaxel | Pemetrexed |
| Basisdosierung | 25 mg/m ² | 200 mg/m ² |
| Basisdosierung -1 | 20 mg/m ² | 200 mg/m ² |
| Eskalationsstufe I | 25 mg/m ² | 300 mg/m ² |
| Eskalationsstufe I -1 | 25 mg/m ² | 200 mg/m ² |
| Eskalationsstufe II | 30 mg/m ² | 300 mg/m ² |
| Eskalationsstufe II -1 | 30 mg/m ² | 200 mg/m ² |

[mg = Milligramm, m² = Quadratmeter, DLT = Dosislimitierende Toxizität]

2.6.2 Phase II

Der Phase II-Teil der Studie ist nach der One-Sample Multiple Testing Procedure nach Fleming (1982) konzipiert. Dabei ist das Ziel, ein Minimum von 15 Patienten und ein Maximum von 35 Patienten zu rekrutieren. Nach jeweils 15 und weiteren 10 Patienten erfolgt eine Zwischenauswertung. Die Studie wird abgebrochen, wenn zu den Zeitpunkten der Zwischenauswertung weniger als 5% Remissionsrate oder mehr als 25% Remissionsrate festgestellt wird. Innerhalb dieses Bereiches wird die Studie bis auf 35 Patienten durchgeführt. Bei einer Remissionsrate unter 5% gilt die Kombination als wirkungslos, bei einer Remissionsrate über 25% als effektiv.

2.6.3 Begleitmedikation

Alle Patienten erhalten zur Verabreichung von Docetaxel eine ausreichende Prämedikation mit 8 mg Dexamethason (Fortecortin®) per os oder einem anderen Kortikosteroid in äquipotenter Dosierung am Abend des Tages vor der Docetaxel-Gabe und am Abend des Tages der Chemotherapie. Am Tag der Chemotherapie sollte zusätzlich 30 min vor der Docetaxel-Infusion 8 mg Dexamethason intravenös verabreicht werden.

Eine zusätzliche antiemetische Therapie sollte mit einem 5-HT₃-Antagonisten oder einer verwandten Substanz in äquipotenter Dosierung erfolgen, beispielsweise Anemet®, 100 mg intravenös.

Der Einsatz koloniestimulierender Faktoren (CSF, Erythropoetin) während des Studienverlaufs ist der Entscheidung des Arztes überlassen. Die Richtlinien für die Dosisreduktion sollten jedoch eingehalten werden, auch wenn Wachstumsfaktoren verabreicht werden.

2.6.4 Vorzeitiges Ende der Chemotherapie

Die chemotherapeutische Behandlung wird vorzeitig beendet bei:

- Fortschreiten der Tumorerkrankung während der Therapie
- nicht akzeptabler Toxizität, die im Kapitel 2.6.1.3 definiert ist
- einer interkurierenden Erkrankung oder anderen Gründen, die aus Sicht des behandelnden Arztes die Beurteilung des klinischen Status in einem relevanten Ausmaß beeinträchtigen bzw. das Absetzen des Medikaments erforderlich machen würden
- Wunsch des Patienten zur Beendigung
- Verabreichung anderer chemotherapeutischer oder experimenteller Tumorthapien
- jeder anderen Situation, bei der nach Meinung des behandelnden Arztes eine fortgesetzte Teilnahme an dem Protokoll nicht im besten Interesse des Patienten sein würde

Die Weiterbehandlung und Kontrollen nach Abschluss der Chemotherapie werden im Rahmen der üblichen onkologischen Nachsorge außerhalb der klinischen Studie durchgeführt.

2.7 Klinische Untersuchung

2.7.1 Vor Studienbeginn

Die Ausgangsdaten einschließlich der Erfassung der Tumorparameter wurden innerhalb von zwei Wochen vor Behandlungsbeginn erhoben:

- allgemeine und krankheitsspezifische Anamnese
- Körpergröße, Gewicht, Allgemeinzustand (ECOG, Karnofsky)
- klinische Untersuchung einschließlich Dokumentation messbarer Tumorerkrankungen und orientierende neurologische Untersuchung

- Röntgen-Thorax in 2 Ebenen
- CT-Thorax
- CT-Abdomen oder Abdomensonographie bei guter Einsehbarkeit und Messbarkeit der abdominalen Läsionen, auch im weiteren Therapieverlauf
- Skelettszintigraphie und Röntgen verdächtiger Areale bei klinischem Hinweis
- EKG
- Laboruntersuchungen: Blutbild mit Differentialblutbild, Gesamteiweiß, Albumin, Gesamtbilirubin, LDH, ALAT, ASAT, γ -GT, AP evtl. Leber-AP, Calcium, Elektrolyte, Kreatinin, Harnstoff, Harnsäure, Urinstatus, Kreatininclearance

2.7.2 Während der Studie

Wöchentlich wird ein Blutbild mit Differentialblutbild mit folgenden Parametern (ALAT, ASAT, Gesamtbilirubin, AP, Kreatinin, Harnsäure optional) angefertigt.

Vor jedem Zyklus werden Röntgen-Thorax-Aufnahmen und ein EKG angefertigt. Zusätzlich werden die Nebenwirkungen in den letzten 3 Wochen dokumentiert. Dabei wird die stärkste Graduierung nach WHO angegeben.

Nach dem zweiten, vierten und sechsten Zyklus werden Untersuchungen im Sinne einer Kontrolle der beim Staging auffälligen Befunde durchgeführt.

Nebenwirkungen werden nach jedem Zyklus erfasst und entsprechend den Kriterien der WHO kategorisiert. Über schwere unerwünschte Arzneimittelwirkungen muss in der geforderten Form berichtet werden.

2.7.3 Verlaufsuntersuchung nach Therapieabschluss

Nach Studienabschluss wird im Abstand von 4 Wochen ein Restaging durchgeführt. Im Intervall von 12 Wochen werden die Patienten dann im weiteren Verlauf im Rahmen der normalen onkologischen Nachsorge untersucht.

Folgende Parameter werden erfasst:

- Änderung der Tumormanifestation
- Verhalten der Indikatorläsion

- Folgetherapie bei Progress
- Lebensqualität
- therapiebedingte Spättoxizität
- Bei Progress oder Verdacht auf Progress: bildgebende Verfahren

2.8 Beurteilungskriterien

2.8.1 Effektivität

Die Beurteilung des Tumoransprechens erfolgt nach den RECIST Kriterien. Zur Evaluation kommt die „Target Lesion“ (Hauptläsion), deren größter Durchmesser für die Beurteilung herangezogen wird.

Dementsprechend gilt als:

Komplette Remission (CR):

Vollständiges Verschwinden sämtlicher Tumorbefunde für mindestens vier Wochen. Dies muss mit einer zweiten Untersuchung im Abstand von vier Wochen bestätigt werden.

Partielle Remission (PR):

Mindestens 30%ige Verkleinerung des größten Durchmessers der „Target Lesion“ für mindestens vier Wochen. Dies muss mit einer zweiten Untersuchung im Abstand von vier Wochen bestätigt werden.

No Change (NC) bzw. Stable Disease (SD):

Wenn weder eine komplette Remission (CR) oder eine partielle Remission (PR) noch eine Progression (PD) vorliegt.

Progression (PD):

Mindestens 20%ige Vergrößerung des Durchmessers der „Target Lesion“ zum kleinsten seit Beginn der Behandlung beobachteten Befund (einschließlich Ausgangsbefund) oder Auftreten neuer Läsionen.

Überlebenszeit (Overall Survival, OS)

Die Überlebenszeit wird als Zeitraum zwischen der Aufnahme in die Studie und dem Tod definiert.

Rezidivfreie Überlebenszeit (Progression Free Survival, PFS)

Die rezidivfreie Überlebenszeit wird als Zeitraum zwischen der ersten Gabe der Studienmedikation und dem ersten Nachweis der Progression oder dem Tod definiert.

2.8.2 Toxizität

Alle im Rahmen der Studie beobachteten Nebenwirkungen werden hinsichtlich ihres Schweregrades nach den Kriterien des National Cancer Institute (NCI) bewertet. Falls diese Klassifizierung nicht anwendbar ist, wird folgende Kategorisierung verwendet:

Grad 0 = keine Toxizität

Grad 1 = geringe Toxizität

Grad 2 = mäßige Toxizität

Grad 3 = schwere Toxizität

Grad 4 = lebensbedrohliche Toxizität

2.9 Datenmanagement

2.9.1 Patientendaten

Die Erfassung der patienten- und therapiebezogenen Daten dieser Studie erfolgte in den hierfür vorgesehenen Dokumentationsbögen.

3. Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristik

3.1.1 Alter und Geschlecht

Alle teilnehmenden Patienten waren männlich, die Altersspanne reichte von 65 Jahre bis 75 Jahre, das Mittel lag bei 70 Jahren (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6 Alter und Geschlecht

| Tabellarische Aufführung der Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten | | |
|--|-------|------------|
| Patient | Alter | Geschlecht |
| 001 | 65 | m |
| 002 | 71 | m |
| 003 | 69 | m |
| 004 | 75 | m |
| 005 | 69 | m |
| 006 | 70 | m |

[m = männlich]

3.1.2 Allgemeinzustand

Der Allgemeinzustand entsprach ECOG 0 oder 1, bei jeweils drei Patienten (siehe Tabelle 7).

Tabelle 7 Allgemeinzustand bei Studieneinschluss

| Tabellarische Darstellung des Allgemeinzustandes der Patienten nach der WHO zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses | |
|---|------|
| Patient | ECOG |
| 001 | 1 |
| 002 | 0 |
| 003 | 1 |
| 004 | 1 |
| 005 | 0 |
| 006 | 0 |

[ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group/Allgemeinzustand, WHO = World Health Organisation]

3.1.3 Histologie, TNM-Klassifikation und Stadium

Fünf der sechs Patienten wiesen ein Adenokarzinom auf, der sechste Patient litt an einem Plattenepithelkarzinom. Es lag bei allen bereits das Stadium IV vor. Die Einteilung nach der TNM-Klassifikation ist der Tabelle 8 zu entnehmen.

Tabelle 8 Art und Fortschritt der Erkrankung

| Tabellarische Aufführung der Histologie, des Stadiums und der TNM-Klassifikation der Patienten zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses | | | |
|--|-------------------|--------|---------|
| Patient | Histologie | TNM | Stadium |
| 001 | Adeno Ca | T2N0M1 | IV |
| 002 | Adeno Ca | T3N3M1 | IV |
| 003 | Adeno Ca | T4N2M1 | IV |
| 004 | Adeno Ca | T4N2M1 | IV |
| 005 | Adeno Ca | T4N3M1 | IV |
| 006 | Plattenepithel Ca | T4N2M1 | IV |

[T = Primärtumor, N = regionäre Lymphknoten, M = Fernmetastasen, Ca = Karzinom]

3.1.4 Vortherapie

Carboplatin wurde bei allen Patienten in der Vortherapie eingesetzt. Hinzu kamen die Kombinationspartner Gemcitabin, Paclitaxel oder Bevacizumab. Zwei Patienten erhielten eine zusätzliche Strahlentherapie (siehe Tabelle 9).

Tabelle 9 First-Line-Therapie

| Tabellarische Aufführung der zuvor durchgeführten Behandlungen | | |
|--|----------------|--------------|
| Patient | Chemotherapie | weitere |
| 001 | Gem/Carbo | Radiatio |
| 002 | Gem/Carbo | |
| 003 | Pacl/Carbo | Radiatio ZNS |
| 004 | Gem/Carbo/Beva | |
| 005 | Pacl/Carbo | |
| 006 | Gem/Carbo | |

[Gem = Gemcitabin, Carbo = Carboplatin, ZNS = Zentralnervensystem, Pacl = Paclitaxel, Beva = Bevacizumab]

3.2 Tumoransprechen

Alle Patienten zeigten entweder eine schwerwiegende Intoxikation oder ein frühes Voranschreiten der Erkrankung, zwei Patienten verstarben im Verlauf der Studie. Diese Gegebenheiten führten zwangsläufig im Sinne des Protokolls zu einem frühen Abbruch der Studie. Dadurch ließen sich keine aussagekräftigen Daten zur Effektivität der getesteten Kombinationschemotherapie aus Docetaxel und Pemetrexed gewinnen. Das Ansprechen im Sinne der Best Response war für drei Patienten ein Voranschreiten der Erkrankung (PD, progressive disease), in weniger als drei Monaten (TTP, time to progression). Das Ansprechen für die übrigen drei Patienten war nicht beurteilbar. Zwei dieser Patienten erfuhren ebenfalls ein Voranschreiten in weniger als drei Monaten, nur bei einem begann das Fortschreiten später als nach drei Monaten. Da eine Eskalation auf Grund der beschriebenen Umstände nicht möglich war, konnte in der Konsequenz keine maximal tolerierbare Dosis (MTD) gefunden werden. Somit konnte auch der zweite Phase II-Teil dieser Studie nicht begonnen werden. Das Outcome für die einzelnen Patienten ist in Tabelle 10 zusammengefasst.

Tabelle 10 Patientenverlauf

| Tabellarische Darstellung der relevanten Patientendaten | | | | | |
|---|---------------|---------------|---------------|-------------|------------|
| Patient | Anzahl Zyklen | Therapie-Ende | Best Response | Zeit bis PD | Todesdatum |
| 001 | 1 | Tod | PD | < 3 M | 24.08.2007 |
| 002 | 1 | Intoxikation | n. b. | > 3 M | 03.04.2008 |
| 003 | 1 | Intoxikation | n. b. | < 3 M | 21.12.2007 |
| 004 | 1 | Tod | PD | < 3 M | 25.02.2008 |
| 005 | 1 | Intoxikation | n. b. | < 3 M | 31.01.2009 |
| 006 | 1 | Intoxikation | PD | < 3 M | 31.12.2009 |

[PD = Progressive Disease, n. b. = nicht beurteilbar, M = Monate]

3.3 Toxizität

Die Tabellen 11 und 12 zeigen die aufgetretenen Nebenwirkungen nach NCI, gegliedert in Grad 1/2 und 3/4 Toxizitäten pro Patient. Hier wird ersichtlich, dass bei fünf Patienten relevante Toxizitäten des Grades 3 auftraten. Damit mussten vier dieser fünf Patienten die Studie verlassen.

In der Dosisstufe 1 wurden initial drei Patienten behandelt, von diesen entwickelten zwei Patienten eine Toxizität Grad 3, wobei ein Patient eine allergische Reaktion auf Docetaxel inklusive Rash zeigte und der andere Patient eine Fatigue Grad 3 sowie eine Stomatitis/Mucositis Grad 3. Ein Patient verstarb vorzeitig nach Applikation des ersten Zyklus. Dies ist jedoch eher auf ein Fortschreiten der Grunderkrankung zurückzuführen, ein kausaler Zusammenhang zur Studienmedikation bestand nicht. Für diesen Patienten sind daher keine relevanten Toxizitätsangaben vorhanden. Laut Protokoll wurden auf demselben Level erneut drei Patienten behandelt. Auch bei diesen zeigten sich erhebliche Intoxikationen. Der Patient 004 wies eine Diarrhoe Grad 3 auf, welche zu einer vorübergehenden Therapieunterbrechung führte. Dieser Patient verstarb 14 Tage nach Therapiebeginn, wie auch im erstgenannten Fall, war ein Zusammenhang zur applizierten Chemotherapie nicht zu erkennen. Bei den Patienten 005 und 006 traten ebenfalls eine Stomatitis/Mucositis Grad 3 auf, sowie zusätzlich bei Patient 005 starke Nausea, Anorexie, Dyspnoe und Alopezie, bei Patient 006 eine febrile Neutropenie Grad 3. Eine weitere Eskalation war somit ausgeschlossen und bedeutete das Ende der Studie.

Tabelle 11 Toxizitäten 1

| Tabellarische Darstellung der Grad 1 und 2 Toxizitäten pro Patient nach NCI | | | | | | |
|---|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| | Pat 001 | Pat 002 | Pat 003 | Pat 004 | Pat 005 | Pat 006 |
| Nausea | I | | II | II | | |
| Emesis | I | | | I | II | |
| Dyspnoe | II | II | II | II | | II |
| Algesie | I | | I | I | | |
| Obstipation | I | | I | | | |
| Myalgie | | | II | | | |
| Anorexie | | | II | II | | |
| Fatigue | | | | | | II |
| Fieber | | | | I | | |
| Infektion | | | | I | | |
| Rash | | | | II | | |
| Stomatitis/Mucositis | | | | I | | |
| Parästhesien | | | | | II | |
| Anaemie | | | | | I | II |

[Pat = Patient, NCI = National Cancer Institute]

Tabelle 12 Toxizitäten 2

| Tabellarische Darstellung der Grad 3 und 4 Toxizitäten pro Patient nach NCI | | | | | | |
|---|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| | Pat 001 | Pat 002 | Pat 003 | Pat 004 | Pat 005 | Pat 006 |
| Nausea | | | | | III | |
| Dyspnoe | | | | | III | |
| allerg Reaktion | | III | | | | |
| Anorexie | | | | | III | |
| Fatigue | | | III | | | |
| Diarrhoe | | | | III | | |
| Rash | | III | | | | |
| Stomatitis/Mucositis | | | III | | III | III |
| Alopezie | | | | | III | |
| Febrile Neutropenie | | | | | | III |

[Pat = Patient, NCI = National Cancer Institute]

4. Diskussion

In der Second-Line-Behandlung des nichtkleinzelligem Bronchialkarzinoms sind Pemetrexed und Docetaxel nach aktuellen Erkenntnissen weiterhin als Goldstandard anzusehen (siehe Kapitel 1.3, Seite 6). Der therapeutische Effekt der neuesten Chemotherapeutika hingegen ist trotzdem nur begrenzt, somit besteht großes Interesse an der Entwicklung von neuen und alternativen Second-Line-Therapieregimen zur Behandlung des fortgeschrittenen NSCLC (Shepherd et al., 2000; Hanna et al., 2004; Shepherd et al., 2005; Kim et al., 2008). Aus diesem Grund wurde diese Studie, mit einer Kombination aus den genannten Mitteln, konzipiert. Eine vorteilhafte Wirkung indes konnte durch Auftreten schwerwiegender Intoxikationen nicht nachgewiesen werden.

4.1 Kombinationen aus Pemetrexed und Taxanen in soliden Tumoren

Kombinationen aus Pemetrexed und Taxanen (Paclitaxel und Docetaxel) wurden in verschiedenen klinischen Studien geprüft. Eine dieser Arbeiten untersuchte die Kombination aus Pemetrexed und Paclitaxel in soliden Tumoren. Hier wurde eine vielversprechende Wirkung bei moderater Toxizität ermittelt. Am Ende der Studie konnte eine Dosis von Pemetrexed 500 mg/m^2 am Tag acht und Paclitaxel 90 mg/m^2 an den Tagen eins und acht in einem 21-tägigen Zyklus empfohlen werden. Die häufigsten dosislimitierenden Toxizitäten waren febrile Neutropenie, Fatigue und neuromotorische Toxizitäten, ähnlich wie in der vorliegenden Arbeit. Diese waren in ihrem Schweregrad jedoch weniger stark ausgeprägt (Hanauske et al., 2009). In einer weiteren Studie wurden dieselben Therapeutika zusammengestellt und eine breitgefächerte Wirksamkeit bei Schilddrüsen-, Kopf- und Hals-, Lungen-, Hepatozell-, Pankreas-, Prostata-, Nierenzell- und Magenkarzinomen festgestellt. Es gab keinen Nachweis von pharmakokinetischen Interaktionen (Graefe et al., 2004). Stathopoulos et al. (2007) untersuchten wiederum mit derselben Kombination die Effektivität bei fortgeschrittenem oder metastasiertem nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom. Hier ergab sich eine mediane Überlebenszeit von 14 Monaten und eine Ansprechrate (ORR) von 39,6%. Die Toxizität war mit 8,3% Neutropenie des Grades 3/4 gering einzustufen. Neben anderen milden hämatologischen und nichthämatologischen unerwünschten Nebenwirkungen, bei Dosen von 500 mg/m^2 für Pemetrexed und 175 mg/m^2 Paclitaxel. Im Vergleich zu anderen klinischen Studien, die ähnliche Responderaten aufzeigen, ist hier das niedrige Toxizitätsprofil hervorzuheben, was in Kontrast zu der hier zu betrachtenden Arbeit steht. Weitere Studien untersuchten die Kombination aus Pemetrexed und Docetaxel bei

Patienten mit soliden Tumoren. In einer Phase I-Studie wurde, bei fixer Docetaxel Dosierung von 60 mg/m^2 am Tag acht, Pemetrexed von 300 bis auf 600 mg/m^2 am Tag eins erhöht. In dieser Konstellation wurde die MTD direkt mit dem ersten Level erreicht. Nachdem das Therapier regime geändert wurde (Pemetrexed wurde nun am Tag 15 verabreicht), konnte bis zum Ende der Studie weiter eskaliert werden ohne die MTD zu erreichen. Dieser Verlauf wurde hinsichtlich hämatologischer Toxizität als hauptsächliche Nebenwirkung gut toleriert (Lopez-Martin et al., 2005). Eine weitere Studie mit demselben Setup führte zu ähnlich positiven Ergebnissen (Garland et al., 2007). Dieser hier zu untersuchenden Studie vergleichbare Ergebnisse erbrachte die Studie von Petrylak et al. (2008), welche auf Grund relevanter Grad 1 bis 4 Toxizitäten (Anämie, Fatigue, Nausea und Obstipation) abgebrochen werden musste. Hier wurden die Chemotherapeutika jeweils am ersten Tag eines 21-Tage Zyklus gegeben.

4.2 Kombinationschemotherapie als Second-Line-Behandlung des NSCLC

In einer Arbeit von Ardizzoni et al. (2012) wurden zwei Behandlungsarme gebildet. In Arm A wurden Patienten mit Pemetrexed behandelt, in Arm B mit einer Kombination aus Pemetrexed und Carboplatin, jeweils als Second-Line-Behandlung im fortgeschrittenem NSCLC. Es wurde ein medianes progressionsfreies Intervall von 3,6 Monaten für Arm A und von 3,5 Monaten für Arm B ermittelt. Die Ansprechrate, das Gesamtüberleben und die Toxizität zeigten keinen signifikanten Unterschied. Somit konnte ein Vorteil einer Kombinationschemotherapie nicht nachgewiesen werden.

In der Arbeit von Lee et al. (2012), ebenfalls in der Second-Line-Behandlung, wurde den Patienten eine Kombination aus Pemetrexed und Oxaliplatin verabreicht. Die schwerwiegendsten unerwünschten Nebenwirkungen waren hier (alle in Ausprägung dritten Grades) Anorexie, Diarrhoe und Emesis. Auf Grund fehlender Wirksamkeit musste die Studie vorzeitig abgebrochen werden. Hierbei ist von Interesse, dass zehn der 15 teilnehmenden Patienten an einem Plattenepithelkarzinom litten. Wie bereits beschrieben, ist hierfür Pemetrexed als inaktiv nachgewiesen. Die Untersuchung dieser Kombination wäre in einer entsprechend passenden Kohorte trotzdem von Nutzen.

In einer weiteren Studie wurden 50 Patienten in zwei gleich große Gruppen mit verschiedenen Therapier egimen randomisiert, einerseits wurde Docetaxel verabreicht, andererseits Docetaxel und Oxaliplatin. Hierbei erzielte die Kombination bessere Ergebnisse mit einer Ansprechrate (ORR) von 20% gegenüber 8%, SD von 52% gegenüber 32% und einem progressionsfreiem

Überleben (PFS) von 5 Monaten gegenüber 1,7 Monate bei der Monotherapie. Neutropenie und Diarrhoe waren die zwei häufigsten Toxizitäten mit 56% und 12% der Grade 3/4 im Kombinationsarm aus Docetaxel und Oxaliplatin, gegenüber 64% Neutropenie und 12% Nausea in der Einzelbehandlung mit Docetaxel. In der Konsequenz konnte die geprüfte Kombinationschemotherapie als effektiv bei tolerablem Toxizitätsprofil eingeschätzt werden (Belvedere et al., 2011).

Auch Baykara et al. (2012) konnten einen positiven Effekt einer Kombinationschemotherapie feststellen, geprüft wurde die Anwendung von Gemcitabine in Verbindung mit Paclitaxel. Bei 8,4% der Patienten wurde eine Neutropenie des Grades 3/4 festgestellt, in einem Fall kam es zu einer febrilen Neutropenie. Eine Unterbrechung auf Grund unerwünschter Ereignisse war kein einziges Mal nötig. Die folgenden Autoren konnten ebenfalls in ihren Arbeiten die Effektivität verschiedener Kombination demonstrieren: Smit et al. (2009), Wang et al. (2011), Nogami et al. (2012) und Khan et al. (2013).

Im Kontrast zu den hier zitierten Studien mit hauptsächlich positivem Ausgang, existiert aber auch eine Metaanalyse. Diese schließt sechs klinische Studien ein, und rät von der Kombinationschemotherapie als Second-Line-Behandlung des NSCLC ab (Di Maio et al., 2009). Folgende Kombinationen wurden in diesen Studien geprüft: Docetaxel/Gemcitabine, Gemcitabine/Irinotecan, Cisplatin/Irinotecan, Docetaxel/Irinotecan, Docetaxel/ Vinorelbin und Pemetrexed/Carboplatin. Diese Kombinationen sind in der Lage, Ansprechraten und progressionsfreies Überleben signifikant zu verbessern, dabei sind sie jedoch im Vergleich zu Monotherapien toxischer und können das Gesamtüberleben nicht verlängern. Die hier beschriebenen Arbeiten sind bereits etwas älter, neuste Studien versprechen noch bessere Ansprechraten bei tolerablen Toxizitäten (Gridelli et al., 2008). Diese belegen möglicherweise eine erhöhte Effektivität dieser Kombinationen, könnten teilweise aber auch auf Grund veränderter klinischer Faktoren entstehen. So können sich z. B. durch die mittlerweile verbesserte Bildgebung und der damit verbundenen früheren Erkennung eines Krankheitsprogresses nach der First-Line-Therapie die Patienten bei Beginn der nächsten Therapie noch in einem günstigeren Allgemeinzustand befinden (Belvedere et al., 2011). Die gestiegene Bereitschaft der Ärzte, auch asymptomatische Patienten zu behandeln, und weiterentwickelte Supportivtherapien tragen möglicherweise ebenso zur verbesserten Toleranz der Kombinationschemotherapie bei. Trotzdem ist zu beachten, dass nach wie vor das Toxizitätsprofil einer Second-Line-Behandlung besonders entscheidend ist. Somit sollte eventuell bei der Therapiefindung die Lebensqualität und ein mögliches negatives Nutzen-Risiko-Verhältnis über die oben genannten verbesserten Parameter (z. B. Effektivität) gestellt werden.

4.3 Kombination aus Docetaxel und Pemetrexed beim NSCLC

In der Literatur ist eine sehr ähnliche Veröffentlichung zur hier konzipierten Studie zu finden, jedoch mit einem stark abweichenden Ergebnis. Es wurde eine Phase I-Studie erstellt, um die maximal tolerierbare Dosis (MTD) und die dosislimitierenden Toxizitäten (DLT) einer Docetaxel-Pemetrexed-Kombination bei Patienten mit fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasierten NSCLC zu bestimmen (Kotsakis et al., 2011). Interessanterweise wurde die MTD nicht erreicht, obwohl die Dosen bereits die empfohlenen Werte der für die Chemotherapeutika jeweiligen Monotherapien überschritten. Angesichts ähnlicher Effektivität bei hohen und niedrigen Dosen, wurde für Docetaxel 75 mg/m^2 und Pemetrexed 500 mg/m^2 empfohlen. Verabreicht wurden diese Dosen jeweils am ersten Tag aller drei Wochen in bis zu sechs Zyklen. Festgestellt wurden eine Ansprechrate (ORR) von 23%, eine Erkrankungskontrollrate von 39% und ein medianes Überleben von 10 Monaten. Dieses Therapieregime wurde hinsichtlich der Toxizität gut toleriert, die häufigsten unerwünschten Ereignisse waren Neutropenie und Fatigue. Diese Ergebnisse sind durchaus vielversprechend wenn man berücksichtigt, dass 66% der teilnehmenden Patienten bereits vorbehandelt waren. Als wesentlich ist noch zu bemerken, dass zum Zeitpunkt der Studie die histologieabhängige Wirksamkeit von Pemetrexed noch nicht bekannt war (Scagliotti et al., 2008). Da jedoch 23% der Probanden an einem Plattenepithelkarzinom litten, könnte man davon ausgehen, dass bei diesen entweder durch eine alleinige Therapie mit Docetaxel dieselben Ergebnisse erzielt werden könnten oder, dass das Therapieregime histologieunabhängig effektiv ist. Es ist jedoch eher anzunehmen, dass die Ergebnisse in einer Kohorte ohne Plattenepithelkarzinome noch besser wären.

4.4 Reduktion der Toxizitäten durch Begleitmedikation und Zeitpunkt der Applikation

Klinische Studien aus Anfangs-Zeiten der Forschung zu Pemetrexed zeigen häufig unerwünschte Reaktionen wie hämatologische Toxizitäten, Hautausschlag, Lethargie, Exantheme und Emesis (Rusthoven et al., 1999; Clarke et al., 2002; Smit et al., 2003). Später konnte nachgewiesen werden, dass eine adäquate Begleitmedizin, bestehend aus Vitamin B12 und Folsäure, diese Reaktionen signifikant reduzieren kann (Bajetta et al., 2003). Von diesem Zeitpunkt an war diese Begleitmedizin Standard bei der Chemotherapie, so auch in dieser Studie. Dennoch konnte das Auftreten multipler Toxizitäten der Grade 3/4 nicht verhindert werden, was dann schließlich zum Abbruch der Studie führte. Auch die wöchentliche Gabe des Docetaxel gegen-

über einer dreiwöchentlichen Gabe, die der Minderung der Nebenwirkungen dienen sollte, konnte an dieser Stelle keinen positiven Einfluss demonstrieren (Schuette et al., 2005; Di Maio et al., 2007).

4.5 Fazit

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass diese Studie zeigen konnte, dass eine Kombinationschemotherapie aus Docetaxel und Pemetrexed als Second-Line-Behandlung für Patienten mit fortgeschrittenem nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom weder eine überlegene Wirksamkeit noch ein akzeptables Toxizitätsprofil vorweisen kann. Die gewonnenen Daten zeigen einen möglichen negativen Effekt im Vergleich zur Monotherapie. Somit bedarf es keiner weiteren Untersuchung dieser speziellen Kombination. Die Monotherapie mit Docetaxel oder Pemetrexed sollte aus dieser Sicht weiterhin Standard bleiben.

5. Zusammenfassung

Das Bronchialkarzinom ist eine der häufigsten Krebsarten und gilt als besonders schlecht therapierbar. Auf Grund des Ausbleibens typischer Symptome in den Anfangsstadien ist das Krankheitsbild dann nach Diagnosestellung entsprechend vorangeschritten, sodass eine kurative Therapie nicht mehr möglich ist. Focus dieser Studie war die Verbesserung der weiterhin unbefriedigenden Therapieergebnisse der Second-Line-Behandlungsmöglichkeiten. Deshalb wurde ein Therapieregime mit einer Kombination aus Docetaxel und Pemetrexed, welche jeweils in der Monotherapie Standard sind, aufgestellt. Der Titel der Arbeit lautete folgendermaßen: Phase I/II-Studie: Kombinationschemotherapie mit Docetaxel und Pemetrexed in der Second-Line-Therapie bei Patienten mit nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom, Stadium IIIB und IV. Primäre Studienziele waren die maximal tolerierbare Dosis (MTD) und die objektive Ansprechrate (ORR). Rekrutiert wurden Patienten des Krankenhauses Martha Maria in Halle (Saale).

Da bei fünf der sechs behandelten Patienten erhebliche Intoxikationen bereits nach dem ersten Zyklus auftraten, musste die Studie vorzeitig abgebrochen werden. Zwei Patienten verstarben im Verlauf der Studie, jedoch ohne kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation. Die entscheidenden Toxizitäten des dritten Grades waren eine allergische Reaktion auf Docetaxel einschließlich Rash, Fatigue, Stomatitis/Mucositis, Diarrhoe sowie eine febrile Neutropenie bei einem Patienten. Aussagekräftige Ergebnisse bezüglich der Studienziele konnten folglich nicht evaluiert werden.

Anhand dieser Studie konnte aufgezeigt werden, dass eine Kombinationschemotherapie bestehend aus Docetaxel und Pemetrexed als Second-Line-Behandlung des Bronchialkarzinoms nicht empfohlen werden kann. Da besonders Faktoren wie die Lebensqualität bei einer Behandlung der weit fortgeschrittenen Stadien im Vordergrund stehen und somit wegweisend bei der Therapiefindung sind, in diesem Fall jedoch schwerwiegende Nebenwirkungen auftraten, sollten die bisher als Goldstandard geltenden Behandlungsregime weiter genutzt werden.

6. Literaturverzeichnis

Albain KS, Crowley JJ, LeBlanc M, Livingston RB (1991) Survival determinants in extensive-stage non-small-cell lung cancer: the Southwest Oncology Group experience. *J Clin Oncol* 9:1618–1626.

Alberg AJ, Samet JM (2003) Epidemiology of lung cancer. *Chest* 123:21–49.

Alberola V, Camps C, Provencio M, Isla D, Rosell R, Vadell C, Bover I, Ruiz-Casado A, Azagra P, Jiménez U, González-Larriba JL, Diz P, Cardenal F, Artal A, Carrato A, Morales S, Sánchez JJ, de las Penas R, Felip E, López-Vivanco G (2003) Cisplatin plus Gemcitabine versus a Cisplatin-based triplet versus nonplatinum sequential doublets in advanced non-small-cell lung cancer: A Spanish lung cancer group phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 21:3207–3213.

Algranti E, Buschinelli JTP, De Capitani EM (2010) Occupational lung cancer. *J Bras Pneumol* 36:784–794.

Ardizzoni A, Boni L, Tiseo M, Fossella FV, Schiller JH, Paesmans M, Radosavljevic D, Paccagnella A, Zatloukal P, Mazzanti P (2007) Cisplatin- versus Carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: an individual patient data meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 99:847–857.

Ardizzoni A, Tiseo M, Boni L, Vincent AD, Passalacqua R, Buti S, Amoroso D, Camerini A, Labianca R, Genestreti G, Boni C, Ciuffreda L, Di Costanzo F, De Marinis F, Crinò L, Santo A, Pazzola A, Barbieri F, Zilembo N, Colantonio I, Tibaldi C, Mattioli R, Cafferata MA, Camisa R, Smit EF (2012) Pemetrexed versus Pemetrexed and Carboplatin as second-line chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: Results of the Goirc 02-2006 randomized phase II study and pooled analysis with the Nval7 trial. *J Clin Oncol* 30:4501–4507.

Bajetta E, Celio L, Buzzoni R, Ferrari L, Marchianò A, Martinetti A, Becerra C, Ilardi C, John W (2003) Phase II study of pemetrexed disodium (Alimta®) administered with oral folic acid in patients with advanced gastric cancer. *Ann Oncol* 14:1543–1548.

Baykara M, Coskun U, Berk V, Ozkan M, Kaplan MA, Benekli M, Karaca H, Inanc M, Isikdogan A, Sevinc A, Elkiran ET, Demirci U, Buyukberber S (2012) Gemcitabine plus Paclitaxel as second-line chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 13:5119–5124.

Belvedere O, Follador A, Rossetto C, Merlo V, Defferrari C, Sibau AM, Aita M, Dal Bello MG, Meduri S, Gaiardo M, Fasola G, Grossi F (2011) A randomised phase II study of docetaxel/oxaliplatin and docetaxel in patients with previously treated non-small cell lung cancer: An Alpe-Adria Thoracic Oncology Multidisciplinary group trial (ATOM 019). *Eur J Cancer* 47:1653–1659.

Borges M, Sculier J-P, Paesmans M, Richez M, Bureau G, Dabouis G, Lecomte J, Michel J, Van Cutsem O, Schmerber J (1996) Prognostic factors for response to chemotherapy containing platinum derivatives in patients with unresectable non-small cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer* 16:21–33.

Brambilla E, Gazdar A (2009) Pathogenesis of lung cancer signalling pathways: roadmap for therapies. *Eur Respir J* 33:1485–1497.

- Brambilla E, Travis WD, Colby TV, Corrin B, Shimosato Y (2001) The new World Health Organization classification of lung tumours. *Eur Respir J* 18:1059–1068.
- Cartei G, Cartei F, Cantone A, Causarano D, Genco G, Tobaldin A, Interlandi G, Giraldi T (1993) Cisplatin-cyclophosphamide-mitomycin combination chemotherapy with supportive care versus supportive care alone for treatment of metastatic non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 85:794–800.
- Chambaz A, Choudat D, Huber C, Paireon J-C, van der Laan MJ (2013) Analysis of the effect of occupational exposure to asbestos based on threshold regression modeling of case-control data. *Biostatistics* 15:327–340.
- Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C, Kim JH, Krzakowski M, Laack E, Wu Y-L, Bover I, Begbie S, Tzekova V, Cucevic B, Pereira JR, Yang SH, Madhavan J, Sugarman KP, Peterson P, John WJ, Krejcy K, Belani CP (2009) Maintenance Pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet* 374:1432–1440.
- Clarke SJ, Abratt R, Goedhals L, Boyer MJ, Millward MJ, Ackland SP (2002) Phase II trial of Pemetrexed disodium (ALIMTA®, LY231514) in chemotherapy-naïve patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 13:737–741.
- Collins LG, Haines C, Perkel R, Enck RE (2007) Lung cancer: Diagnosis and management. *Am Fam Physician* 75:56–63.
- Cox JD, Komaki R, Byhardt RW (1983) Is immediate chest radiotherapy obligatory for any or all patients with limited-stage non-small cell carcinoma of the lung. *Yes Cancer Treat Rep* 67:327–331.
- CTCAE (2006) Common Terminology Criteria for Adverse Events v30 (CTCAE) <http://www.jco.org/doctor/tool/ctcahtml>, (abgerufen am 28 Februar, 2014)
- Dancey J, Shepherd FA, Gralla RJ, Kim YS (2004) Quality of life assessment of second-line Docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy: results of a prospective, randomized phase III trial. *Lung Cancer* 43:183–194.
- Di Maio M, Chiodini P, Georgoulas V, Hatzidaki D, Takeda K, Wachtors FM, Gebbia V, Smit EF, Morabito A, Gallo C, Perrone F, Gridelli C (2009) Meta-analysis of single-agent chemotherapy compared with combination chemotherapy as second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 27:1836–1843.
- Di Maio M, Perrone F, Chiodini P, Gallo C, Camps C, Schuette W, Quoix E, Tsai CM, Gridelli C (2007) Individual patient data meta-analysis of Docetaxel administered once every 3 weeks compared with once every week second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 25:1377–1382.
- Dillman RO, Herndon J, Seagren SL, Eaton WL, Green MR (1996) Improved survival in stage III non-small-cell lung cancer: Seven-year follow-up of cancer and leukemia group B (CALGB) 8433 trial. *J Natl Cancer Inst* 88:1210–1215.
- Doll R (1993) Mortality from lung cancer in asbestos workers. *Br J Ind Med* 50:485–490.

Doll R, Peto R (1978) Cigarette smoking and bronchial carcinoma: dose and time relationships among regular smokers and lifelong non-smokers. *J Epidemiol Community Health* 32:303–313.

Donington J, Ferguson M, Mazzone P, Handy J, Schuchert M, Fernando H, Loo B, Lanuti M, de Hoyos A, Detterbeck F, Pennathur A, Howington J, Landreneau R, Silvestri G, Thoracic Oncology Network of American College of Chest Physicians, Workforce on Evidence-Based Surgery of Society of Thoracic Surgeons (2012) American College of Chest Physicians and Society of Thoracic Surgeons consensus statement for evaluation and management for high-risk patients with stage I non-small cell lung cancer. *Chest* 142:1620–1635.

Drings P, Manegold C (1994) The status of chemotherapy in non-small-cell bronchial carcinoma. *Strahlenther Onkol* 170:495–506.

Ebbert JO, Yang P, Vachon CM, Vierkant RA, Cerhan JR, Folsom AR, Sellers TA (2003) Lung cancer risk reduction after smoking cessation: Observations from a prospective cohort of women. *J Clin Oncol* 21:921–926.

Ferreira CG (2013) Lung cancer in developing countries: Access to molecular testing. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 50:327–331.

Fidias PM, Dakhil SR, Lyss AP, Loesch DM, Waterhouse DM, Bromund JL, Chen R, Hristova-Kazmierski M, Treat J, Obasaju CK, Marciniak M, Gill J, Schiller JH (2008) Phase III study of immediate compared with delayed Docetaxel after front-line therapy with Gemcitabine plus Carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 27:591–598.

Fleming TR (1982) One-sample multiple testing procedure for phase II clinical trials. *Biometrics* 38:143–151.

Furuse K, Fukuoka M, Kawahara M, Nishikawa H, Takada Y, Kudoh S, Katagami N, Ariyoshi Y (1999) Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with Mitomycin, Vindesine, and Cisplatin in unresectable stage III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 17:2692–2699.

Garland LL, Cranmer L, Gerstner G, Walker R, Obregon Y, Ebbinghaus S (2007) Phase I dose escalation trial of biweekly Pemetrexed in combination with Docetaxel in advanced solid tumors. *J Clin Oncol* 25:1319.

Gatzemeier U, von Pawel J, Gottfried M, ten Velde, GP, Mattson K, de Marinis F, Harper P, Salvati F, Robinet G, Lucenti A, Bogaerts J, Gallant G (2000) Phase III comparative study of high-dose Cisplatin versus a combination of Paclitaxel and Cisplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 18:3390–3399.

Georgoulas V, Ardavanis A, Agelidou A, Agelidou M, Chandrinos V, Tsaroucha E, Toumbis M, Kouroussis C, Syrigos K, Polyzos A, Samaras N, Papakotoulas P, Christofilakis C, Ziras N, Alegakis A (2004) Docetaxel versus Docetaxel plus Cisplatin as front-line treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer: A randomized, multicenter phase III trial. *J Clin Oncol* 22:2602–2609.

Graefe T, Lubbing C, Bolling C, Muller-Hagen S, Leisner B, Fleet J, Ludtke FE, Blatter J, Suri A, Hanauske AR (2004) Phase I study of Pemetrexed plus Paclitaxel in patients with solid tumor. *J Clin Oncol* 22:2103.

- Gridelli C, Ardizzoni A, Ciardiello F, Hanna N, Heymach JV, Perrone F, Rosell R, Shepherd FA, Thatcher N, Vansteenkiste J, De Petris L, Di Maio M, De Marinis F (2008) Second-line treatment of advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 3:430–440.
- Hammerschmidt S, Wirtz H (2009) Lungenkarzinom—aktuelle Diagnostik und Therapie. *Dtsch Arztl Int* 106:809–820.
- Hanauske A-R, Dumez H, Piccart M, Yilmaz E, Graefe T, Gil T, Simms L, Musib L, Awada A (2009) Pemetrexed combined with Paclitaxel: a dose-finding study evaluating three schedules in solid tumors. *Invest New Drugs* 27:356–365.
- Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, Pereira JR, De Marinis F, von Pawel J, Gatzemeier U, Tsao TCY, Pless M, Muller T, Lim H-L, Desch C, Szondy K, Gervais R, Shaharyar Manegold C, Paul S, Paoletti P, Einhorn L, Bunn PA (2004) Randomized phase III trial of Pemetrexed versus Docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 22:1589–1597.
- Honeybourne D, Babb J, Bowie P, Brewin A, Fraise A (2001) British Thoracic Society guideline for diagnostic flexible bronchoscopy. *Thorax* 56:1–21.
- Hotta K, Matsuo K, Ueoka H, Kiura K, Tabata M, Tanimoto M (2004) Meta-analysis of randomized clinical trials comparing Cisplatin to Carboplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 22:3852–3859.
- Humphrey LL, Deffebach M, Pappas M (2013) Screening for lung cancer with low-dose computed tomography: A systematic review to update the US Preventive Services Task Force Recommendation. *Evid Synth* 105:1–237.
- Ihde DC, Pfister DG (1997) Clinical practice guidelines for the treatment of unresectable non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 15:2996–3018.
- Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D (2011) Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 61:69–90.
- Kakhki VRD (2007) Positron emission tomography in the management of lung cancer. *Ann Thorac Med* 2:69–76.
- Khan K, Hanna GG, Campbell L, Scullin P, Hussain A, Eakin RL, McAleese J (2013) Re-challenge chemotherapy with Gemcitabine plus Carboplatin in patients with non-small cell lung cancer. *Chin J Cancer* 32:539–545.
- Kim ES, Hirsh V, Mok T, Socinski MA, Gervais R, Wu Y-L, Li L-Y, Watkins CL, Sellers MV, Lowe ES, Sun Y, Liao M-L, Osterlind K, Reck M, Armour AA, Shepherd FA, Lippman SM, Douillard J-Y (2008) Gefitinib versus Docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): A randomised phase III trial. *Lancet* 372:1809–1818.
- Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland eV (Hrsg): Krebs in Deutschland 2007/2008 8 Ausgabe Berlin, 2012, S 1-136
- Kotsakis A, Agelaki S, Vardakis N, Stathopoulos G, Vamvakas L, Kalykaki A, Kentepozidis N, Kontopodis E, Sfakiotaki G, Mavroudis D, Georgoulas V (2011) A dose-escalation study of Pemetrexed and Docetaxel in non-small-cell lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 68:415–422.

- Krzakowski M, Douillard J, Ramlau R, Jassem J, Szczesna A, Zatloukal P, Pawel JV, Hansen O, Sun X (2007) Phase III study of Vinflunine versus Docetaxel in patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) previously treated with a platinum-containing regimen. *J Clin Oncol* 25:7511.
- Lang-Lazdunski L (2013) Surgery for nonsmall cell lung cancer. *Eur Respir Rev* 22:382–404.
- Le Chevalier T (2003) Results of the Randomized International Adjuvant Lung Cancer Trial (IALT): Cisplatin-based chemotherapy (CT) vs no CT in 1867 patients (pts) with resected non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 21:238–238.
- Le Chevalier T, Arriagada R, Quoix E, Ruffie P, Martin M, Douillard JY, Tarayre M, Lacombe-Terrier MJ, Laplanche A (1994) Radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in unresectable non-small cell lung carcinoma. *Lung Cancer* 10:239–244.
- Lee DH, Choi C-M, Kim S-W, Suh C, Lee J-S (2012) Phase II study of Pemetrexed plus Oxaliplatin for platinum-resistant advanced or metastatic non-small cell lung cancer patients. *Med Oncol* 29:640–643.
- Lilenbaum RC, Langenberg P, Dickersin K (1998) Single agent versus combination chemotherapy in patients with advanced nonsmall cell lung carcinoma: A meta-analysis of response, toxicity, and survival. *Cancer* 82:116–126.
- Lilenbaum RC, Herndon JE, List MA, Desch C, Watson DM, Miller AA, Graziano SL, Perry MC, Saville W, Chahinian P (2005) Single-agent versus combination chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: The Cancer and Leukemia Group B (study 9730). *J Clin Oncol* 23:190–196.
- Lopez-Martin A, Cubedo R, Garcia-Rivas I, Castellano D, Perez-Romero A, Savulsky C, Rodriguez R, Espana P, Cortes-Funes H, Paz-Ares L (2005) Phase I trial of the sequential administration of Pemetrexed (P) and Docetaxel (D) in patients (pts) with advanced solid tumours. *J Clin Oncol* 23:161–169.
- Macha P (2003) Bronchialkarzinom Epidemiologie, Diagnostik und Therapie. *Internist* 44:28–34.
- Manser R, Lethaby A, Irving LB, Stone C, Byrnes G, Abramson MJ, Campbell D (2013) Screening for lung cancer. *Thorax* 6:784–789.
- McGarry RC, Song G, des Rosiers P, Timmerman R (2002) Observation-only management of early stage, medically inoperable lung cancer: Poor outcome. *Chest* 121:1155–1158.
- Miller YE (2005) Pathogenesis of lung cancer: 100 year report. *Am J Respir Cell Mol Biol* 33:216–223.
- Mok TS, Wu Y-L, Thongprasert S, Yang C-H, Chu D-T, Saijo N, Sunpaweravong P, Han B, Margono B, Ichinose Y, Nishiwaki Y, Ohe Y, Yang JJ, Chewaskulyong B, Jiang H, Duffield EL, Watkins CL, Armour AA, Fukuoka M (2009) Gefitinib or Carboplatin–Paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *New Engl J Med* 361:947–957.
- Molina JR, Yang P, Cassivi SD, Schild SE, Adjei AA (2008) Non-small cell lung cancer: epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship. *Mayo Clin Proc* 83:584–594.

Müller-Höcker J, Bittmann I: Pathomorphologie und Molekulargenetik des Lungenkarzinoms
In: Schalhorn A (Hrsg) Tumoren der Lunge und des Mediastinums Manual des Tumorzentrum
München, 5 Aufl Zuckschwerdt, München Bern Wien NewYork, 2000, S 30-41

Nogami N, Hotta K, Segawa Y, Takigawa N, Hosokawa S, Oze I, Fujii M, Ichihara E, Shibayama T, Tada A, Hamada N, Uno M, Tamaoki A, Kuyama S, Ikeda G, Osawa M, Takata S, Tabata M, Tanimoto M, Kiura K (2012) Phase II study of Irinotecan and Amrubicin in patients with relapsed non-small cell lung cancer: Okayama Lung Cancer Study Group Trial 0402. *Acta Oncol* 51:768–773.

O'Connell JP, Kris MG, Gralla RJ, Groshen S, Trust A, Fiore JJ, Kelsen DP, Heelan RT, Golbey RB (1986) Frequency and prognostic importance of pretreatment clinical characteristics in patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with combination chemotherapy. *J Clin Oncol* 4:1604–1614.

Olaussen KA, Dunant A, Fouret P, Brambilla E, André F, Haddad V, Taranchon E, Filipits M, Pirker R, Popper HH, Stahel R, Sabatier L, Pignon J-P, Tursz T, Le Chevalier T, Soria J-C, IALT Bio Investigators (2006) DNA repair by ERCC1 in non-small-cell lung cancer and Cisplatin-based adjuvant chemotherapy. *New Engl J Med* 355:983–991.

Patel JD, Bach PB, Kris MG (2004) Lung cancer in us women: A contemporary epidemic. *JAMA* 291:1763–1768.

Perez CA, Stanley K, Grundy G, Hanson W, Rubin P, Kramer S, Brady LW, Marks JE, Perez-Tamayo R, Brown GS, Concannon JP, Rotman M (1982) Impact of irradiation technique and tumor extent in tumor control and survival of patients with unresectable non-oat cell carcinoma of the lung: Report by the Radiation Therapy Oncology Group. *Cancer* 50:1091–1099.

Perez CA, Bauer M, Edelstein S, Gillespie BW, Birch R (1986) Impact of tumor control on survival in carcinoma of the lung treated with irradiation. *Int J Radiat Oncol* 12:539–547.

Petrylak DP, Hood K, Xu R, Gill JF, Nicol SJ (2008) Phase I trial of Pemetrexed (P) plus Docetaxel (D) in advanced malignancies. *J Clin Oncol* 26:15.

Pignon JP, Stewart LA, Souhami RL (1995) Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *Brit Med J* 311:899–909.

Ramlau R, Gervais R, Krzakowski M, von Pawel J, Kaukel E, Abratt RP, Dharan B, Grotzinger KM, Ross G, Dane G, Shepherd FA (2006) Phase III study comparing oral Topotecan to intravenous Docetaxel in patients with pretreated advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 24:2800–2807.

Rankin S (2008) PET/CT for staging and monitoring non small cell lung cancer. *Cancer Imaging* 8:27–31.

Ranson M, Davidson N, Nicolson M, Falk S, Carmichael J, Lopez P, Anderson H, Gustafson N, Jeynes A, Gallant G, Washington T, Thatcher N (2000) Randomized trial of Paclitaxel plus supportive care versus supportive care for patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 92:1074–1080.

Rapp E, Pater JL, Willan A, Cormier Y, Murray N, Evans WK, Hodson DI, Clark DA, Feld R, Arnold AM (1988) Chemotherapy can prolong survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer-report of a Canadian multicenter randomized trial. *J Clin Oncol* 6:633–641.

Ray P, Quantin X, Grenier J, Pujol J-L (1998) Predictive factors of tumor response and prognostic factors of survival during lung cancer chemotherapy. *Cancer Detect Prev* 22:293–304.

Reynolds C, Obasaju C, Schell MJ, Li X, Zheng Z, Boulware D, Caton JR, DeMarco LC, O'Rourke MA, Shaw Wright G, Boehm KA, Asmar L, Bromund J, Peng G, Monberg MJ, Bepler G (2009) Randomized phase III trial of Gemcitabine-based chemotherapy with in situ RRM1 and ERCC1 protein levels for response prediction in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 27:5808–5815.

Rivera MP, Mehta AC (2007) Initial diagnosis of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 132:131–148.

Rowell NP, Gleeson FV (2002) Steroids, radiotherapy, chemotherapy and stents for superior vena caval obstruction in carcinoma of the bronchus: A systematic review. *J Clin Oncol* 14:338–351.

Rowell NP, Williams CJ (2001) Radical radiotherapy for stage I/II non-small cell lung cancer in patients not sufficiently fit for or declining surgery (medically inoperable): A systematic review. *Thorax* 56:628–638.

Russell AH, Pajak TE, Selim HM, Paradelo JC, Murray K, Bansal P, Cooper JD, Silverman S, Clement JA (1991) Prophylactic cranial irradiation for lung cancer patients at high risk for development of cerebral metastasis: Results of a prospective randomized trial conducted by the radiation therapy oncology group. *Int J Radiat Oncol* 21:637–643.

Rusthoven JJ, Eisenhauer E, Butts C, Gregg R, Dancey J, Fisher B, Iglesias J (1999) Multitargeted antifolate LY231514 as first-line chemotherapy for patients with advanced non-small-cell lung cancer: a phase II study. *J Clin Oncol* 17:1194–1199.

Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C, Serwatowski P, Gatzemeier U, Digumarti R, Zukin M, Lee JS, Mellempgaard A, Park K, Patil S, Rolski J, Goksel T, de Marinis F, Simms L, Sugarman KP, Gandara D (2008) Phase III study comparing Cisplatin plus Gemcitabine with Cisplatin plus Pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 26:3543–3551.

Schuette W, Nagel S, Blankenburg T, Lautenschlaeger C, Hans K, Schmidt E-W, Dittrich I, Schweisfurth H, Weikersthal von, LF, Raghavachar A, Reißig A, Serke M (2005) Phase III study of second-line chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer with weekly compared with 3-weekly Docetaxel. *J Clin Oncol* 23:8389–8395.

Sederholm C, Hillerdal G, Lamberg K, Kölbeck K, Dufmats M, Westberg R, Gawande SR (2005) Phase III trial of Gemcitabine plus cCarboplatin versus single-agent gGemcitabine in the treatment of locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: The Swedish lung cancer study group. *J Clin Oncol* 23:8380–8388.

Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, Mattson K, Gralla R, O'Rourke M, Levitan N, Gressot L, Vincent M, Burkes R (2000) Prospective randomized trial of Docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 18:2095–2103.

Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, Tan EH, Hirsh V, Thongprasert S, Campo D, Maoleekoonpiroj S, Smylie M, Martins R, van Kooten M, Dediu M, Findlay B, Tu D, Johnston D, Bezjak A, Clark G, Santabárbara P, Seymour L, National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (2005) Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *New Engl J Med* 353:123–132.

Slevin ML, Stubbs L, Plant HJ, Wilson P, Gregory WM, Armes PJ, Downer SM (1990) Attitudes to chemotherapy: comparing views of patients with cancer with those of doctors, nurses, and general public. *BMJ* 300:1458–1460.

Smit EF, Mattson K, von Pawel J, Manegold C, Clarke S, Postmus PE (2003) ALIMTA® (pemetrexed disodium) as second-line treatment of non-small-cell lung cancer: A phase II study. *Ann Oncol* 14:455–460.

Smit EF, Burgers SA, Biesma B, Smit HJM, Eppinga P, Dingemans A-MC, Joerger M, Schellens JH, Vincent A, van Zandwijk N, Groen HJM (2009) Randomized phase II and pharmacogenetic study of Pemetrexed compared with Pemetrexed plus Carboplatin in pretreated patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 27:2038–2045.

Smith IE, O'Brien ME, Talbot DC, Nicolson MC, Mansi JL, Hickish TF, Norton A, Ashley S (2001) Duration of chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: A randomized trial of three versus six courses of Mitomycin, Vinblastine, and Cisplatin. *J Clin Oncol* 19:1336–1343.

Socinski MA, Morris DE, Halle JS, Moore DT, Hensing TA, Limentani SA, Fraser R, Tynan M, Mears A, Rivera MP, Detterbeck F, Rosenmann JG (2004) Induction and concurrent chemotherapy with high-dose thoracic conformal radiation therapy in unresectable stage IIIA and IIIB non-small-cell lung cancer: A dose-escalation phase I trial. *J Clin Oncol* 22:4341–4350.

Socinski MA, Schell MJ, Peterman A, Bakri K, Yates S, Gitten R, Unger P, Lee J, Lee J-H, Tynan M, Moore M, Kies S (2002) Phase III trial comparing a defined duration of therapy versus continuous therapy followed by second-line therapy in advanced-stage IIIB/IV non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 20:1335–1343.

Soon YY, Stockler MR, Askie LM, Boyer MJ (2009) Duration of chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol* 27:3277–3283.

Spiro SG, Rudd RM, Souhami RL, Brown J, Fairlamb DJ, Gower NH, Maslove L, Milroy R, Napp V, Parmar M, Peake MD, Stephens RJ, Thorpe H, Waller DA, West P (2004) Chemotherapy versus supportive care in advanced non-small cell lung cancer: Improved survival without detriment to quality of life. *Thorax* 59:828–836.

Spiro SG, Gould MK, Colice GL (2007) Initial evaluation of the patient with lung cancer: Symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 132:149–160.

Stathopoulos GP, Dimitroulis J, Toubis M, Katis C, Karaindros D, Stathopoulos J, Koutandos J (2007) Pemetrexed combined with Paclitaxel in patients with advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: A phase I-II trial. *Lung Cancer* 57:66–71.

- Strauss GM, Herndon J, Maddaus MA, Johnstone DW, Johnson EA, Watson DM, Sugarbaker DJ, Schilsky RL, Green MR (2004) Randomized clinical trial of adjuvant chemotherapy with Paclitaxel and Carboplatin following resection in stage IB non-Small cell lung cancer (NSCLC): Report of Cancer and Leukemia Group B(CALGB) Protocol 9633. *J Clin Oncol* 22:7019.
- Subramanian J, Govindan R (2007) Lung cancer in never smokers: A review. *J Clin Oncol* 25:561–570.
- Teicher BA, Alvarez E, Liu P, Lu K, Menon K, Dempsey J, Schultz RM (1999) MTA (LY231514) in combination treatment regimens using human tumor xenografts and the EMT-6 murine mammary carcinoma. *Semin Oncol* 26:55–62.
- Thames HD, Peters LJ, Withers HR, Fletcher GH (1983) Accelerated fractionation vs hyperfractionation: Rationales for several treatments per day. *Int J Radiat Oncol* 9:127–138.
- Thongprasert S, Sanguanmitra P, Juthapan W, Clinch J (1999) Relationship between quality of life and clinical outcomes in advanced non-small cell lung cancer: Best supportive care (BSC) versus BSC plus chemotherapy. *Lung Cancer* 24:17–24.
- Tiseo M, Boni L, Ardizzoni A (2005) Platinum-based versus non-platinum-based chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: Does cisplatin versus carboplatin make a difference? *J Clin Oncol* 23:6276–6277.
- Tonkinson JL, Marder P, Andis SL, Schultz RM, Gossett LS, Shih C, Mendelsohn LG (1997) Cell cycle effects of antifolate antimetabolites: Implications for cytotoxicity and cytostasis. *Cancer Chemoth Pharm* 39:521–531.
- Trichopoulos D, Kalandidi A, Sparros L, Macmahon B (1981) Lung cancer and passive smoking. *Int J Cancer* 27:1–4.
- Van Schil PE, Balduyck B, De Waele M, Hendriks JM, Hertoghs M, Lauwers P (2013) Surgical treatment of early-stage non-small-cell lung cancer. *Eur J Cancer* 11:110–122.
- Wang W, Shang L, Li X, Li J, Wen F, Liu J (2011) Pemetrexed combined with Cisplatin or Carboplatin regimen in the treatment of advanced recurrent or metastasis non-small cell lung cancer: Analysis of 63 cases. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi* 14:54–57.
- Weiss JM, Stinchcombe TE (2013) Second-line therapy for advanced NSCLC. *Oncologist* 18:947–953.
- Winton TL, Livingston R, Johnson D, Rigas J, Cormier Y, Butts C, Ding K, Seymour L, Magoski N, Shepherd F (2004) A prospective randomised trial of adjuvant Vinorelbine (VIN) and Cisplatin (CIS) in completely resected stage 1B and II non small cell lung cancer (NSCLC) Intergroup JBR10. *J Clin Oncol* 22:7018.
- Wolf M (1998) Kleinzellige Bronchialkarzinome Klinische Präsentation, Diagnostik und prognostische Faktoren. *Der Onkologe* 4:1005–1018.
- Wozniak AJ, Crowley JJ, Balcerzak SP, Weiss GR, Spiridonidis CH, Baker LH, Albain KS, Kelly K, Taylor SA, Gandara DR, Livingston RB (1998) Randomized trial comparing Cisplatin with Cisplatin plus Vinorelbine in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer: A Southwest oncology group study. *J Clin Oncol* 16:2459–2465.

Wright G, Manser RL, Byrnes G, Hart D, Campbell DA (2006) Surgery for non-small cell lung cancer: Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Thorax* 61:597–603.

Wu Y-L, Huang Z-F, Wang S-Y, Yang X-N, Ou W (2002) A randomized trial of systematic nodal dissection in resectable non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 36:1–6.

Yuan S, Sun X, Li M, Yu J, Ren R, Yu Y, Li J, Liu X, Wang R, Li B, Kong L, Yin Y (2007) A randomized study of involved-field irradiation versus elective nodal irradiation in combination with concurrent chemotherapy for inoperable stage III nonsmall cell lung cancer. *Am J Clin Oncol* 30:239–244.

Zaric B, Stojsic V, Sarcev T, Stojanovic G, Carapic V, Perin B, Zarogoulidis P, Darwiche K, Tsakiridis K, Karapantzos I, Kesisis G, Kougioumtzi I, Katsikogiannis N, Machairiotis N, Stylianaki A, Foroulis CN, Zarogoulidis K (2013) Advanced bronchoscopic techniques in diagnosis and staging of lung cancer. *J Thorac Dis* 5:359–370.

7. Anlagen

7.1 Tabellenverzeichnis

| | |
|--|----|
| Tabelle 1 Histologische Klassifikation der Tumoren der Lunge, WHO | 4 |
| Tabelle 2 Primäre und sekundäre Studienziele | 13 |
| Tabelle 3 Dosierungsstufen | 16 |
| Tabelle 4 Therapiemedikation | 19 |
| Tabelle 5 Dosismodifikation | 20 |
| Tabelle 6 Alter und Geschlecht | 25 |
| Tabelle 7 Allgemeinzustand bei Studieneinschluss | 26 |
| Tabelle 8 Art und Fortschritt der Erkrankung | 27 |
| Tabelle 9 First-Line-Therapie | 27 |
| Tabelle 10 Patientenverlauf | 28 |
| Tabelle 11 Toxizitäten 1 | 30 |
| Tabelle 12 Toxizitäten 2 | 31 |

7.2 Abbildungsverzeichnis

| | |
|---|----|
| Abbildung 1 Fließschema zur Ermittlung der MTD | 17 |
|---|----|

8. Thesen

1. Das Bronchialkarzinom ist global die am häufigsten diagnostizierte Krebsform und Todesursache.
2. Mit bis zu 90 Prozent stellt das Zigarettenrauchen den Hauptfaktor bei der Entstehung eines Bronchialkarzinoms dar. Die Zunahme rauchender Frauen lässt deren Erkrankungsfälle weiter steigen und nähert sich deutlich dem anderen Geschlecht.
3. Das therapeutische Vorgehen ist abhängig von prädikativen Faktoren wie Histologie, EGF-Rezeptormutationsstatus und die Expression von Reparaturenzymen. Das Standardverfahren bei einem nicht resezierbaren nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom ist die Chemotherapie.
4. Neben den prädikativen Faktoren zählen zu den prognostisch günstigen Faktoren ein guter Allgemeinzustand (ECOG 0-2) und ein Gewichtsverlust von maximal fünf Prozent.
5. In der Second-Line-Behandlung des nichtkleinzelligem Bronchialkarzinoms sind die Substanzen Pemetrexed und Docetaxel am effektivsten, jedoch weiterhin nur mit moderaten Therapieergebnissen.
6. Daher wurde eine Studie konzipiert, in der eine Kombination dieser beiden Substanzen, welche sich bereits in soliden Tumoren als wirkungsvoll erwiesen hatten, als Second-Line-Behandlung untersucht werden sollte.
7. Primäres Studienziel der Phase I war die Ermittlung der maximal tolerierbaren Dosis (MTD), die der Phase II die objektive Ansprechrate der Kombinationschemotherapie.
8. Zur Analyse der MTD wurde ein Dosisescalationsmodell erstellt, bestehend aus 200-300 mg/m² Pemetrexed und 20-30 mg/m² Docetaxel, verabreicht am Tag1 und an den Tagen 1, 8 und 15, in einem vierwöchigen Zyklus (q4w).
9. Das Kollektiv umfasste sechs Patienten mit nachgewiesenem nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom des Stadiums IV, welche zwischen 2007 und 2009 im Rahmen der Studie mit der Kombinationschemotherapie behandelt wurden.
10. Keinem der Patienten konnte mehr als ein Zyklus Chemotherapie zugeführt werden. Die Gründe dafür lagen im Auftreten erheblicher Nebenwirkungen bzw. im Versterben zweier Patienten aufgrund des Progresses der Grunderkrankung. Das Studienziel der Phase II konnte somit nicht evaluiert werden.
11. Die häufigsten und schwerwiegendsten Toxizitäten (alle vom Grad 3) waren Fatigue, Diarrhoe, Stomatitis/Mucositis und febrile Neutropenie, sowie eine allergische Reaktion auf Docetaxel inklusive Rash.

12. Die Kombinationschemotherapie aus Docetaxel und Pemetrexed als Second-Line-Behandlung kann aus dieser Sicht nicht empfohlen werden. Die Chemotherapeutika sollten weiterhin als Monotherapie eingesetzt werden.

9. Anhang

A1 Lebenslauf

1. Persönliche Angaben

| | |
|----------------------------|----------------|
| <i>Name</i> | Vinzenz Kröber |
| <i>Geburtsdatum</i> | 16.12.1987 |
| <i>Geburtsort</i> | Halle (Saale) |
| <i>Staatsangehörigkeit</i> | deutsch |

2. Schulbildung

| | |
|--------------------|--|
| <i>1994 - 1998</i> | Grundschule Dörlau in Halle (Saale) |
| <i>1998 - 2007</i> | Elisabeth-Gymnasium in Halle (Saale) |
| <i>2004 - 2005</i> | Belfairs High School, Leigh-on-Sea, Großbritannien |
| <i>2007</i> | Abitur Elisabeth-Gymnasium in Halle (Saale) |

3. Hochschulstudium

| | |
|--------------------|--|
| <i>2007 - 2013</i> | Zahnmedizinstudium an der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main |
| <i>2013</i> | Staatsexamen und Abschluss des Zahnmedizinstudiums |
| <i>2013 - 2014</i> | Promotionsstudium |
| <i>2015</i> | Verteidigung der Dissertation |

Vinzenz Kröber

A2 Selbstständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als von mir angegebene Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt habe und die den benutzten Werken wörtlich und inhaltlich entnommenen Stellen entsprechend gekennzeichnet habe. Weder diese noch eine andere Dissertation wurde von mir an einer anderen Fakultät zum Zwecke der Promotion eingereicht.

Vinzenz Kröber

A3 Erklärung über frühere Promotionsversuche

Weder diese noch eine andere Dissertation wurde von mir an einer anderen Fakultät im In- oder Ausland zum Zwecke der Promotion eingereicht.

Vinzenz Kröber

Danksagung

Herzlich bedanken möchte ich mich bei allen, die mich bei der Erstellung dieser Arbeit unterstützt haben. Großer Dank gilt Herrn Chefarzt Prof. Dr. med. W. Schütte für die Überlassung des Promotionsthemas sowie für die zielführende und unkomplizierte Zusammenarbeit.

Das Studiensekretariat, geführt von Frau Maertins und Frau Gebauer, war mir stets eine große Hilfe bei der Auswertung der Daten.

Darüber hinaus möchte ich mich herzlich bei meiner Familie für das Korrekturlesen und die zahlreichen konstruktiven Ergänzungen bedanken. Besonderer Dank gilt meinem Bruder Wenzel, der durch intensive Unterstützung in allen Bereichen maßgeblich an dem Gelingen der Arbeit beteiligt ist.