

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

**Korrelation der Histologie mit der Wirksamkeit  
von Pemetrexed bei Patienten mit einem vorbehandelten,  
fortgeschrittenen nichtkleinzelligen Lungenkarzinom**

Inauguraldissertation  
zur  
Erlangung der Doktorwürde  
der Universität zu Lübeck  
-aus der medizinischen Fakultät-

Vorgelegt von  
Frederick J. S. Arndt  
aus Hamburg

Großhansdorf 2012

1. Berichterstatter/Berichterstatterin: Priv.-Doz. Dr. med. M. Reck  
2. Berichterstatter/Berichterstatterin: .....  
Tag der mündlichen Prüfung: .....  
Zum Druck genehmigt. Lübeck, den .....  
Promotionskommission der Sektion Medizin

**Für meine Familie**

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung .....</b>	<b>8</b>
	<b>1.1 Das Bronchialkarzinom.....</b>	<b>8</b>
	1.1.1 Epidemiologie und Ätiologie .....	8
	1.1.2 Symptome .....	10
	1.1.3 Histologische Typen.....	10
	1.1.4 Stadieneinteilung .....	12
	1.1.5 Diagnostik.....	13
	1.1.6 Prognosekriterien .....	14
	1.1.7 Therapie des NSCLC – speziell inoperable Stadien.....	15
	<b>1.2 Pemetrexed .....</b>	<b>21</b>
	1.2.1 Hintergrund und Geschichte von Pemetrexed (Alimta)...	21
	1.2.2 Chemie, Biochemie und Pharmakokinetik.....	23
	1.2.3 Zulassung, Dosierung und Verabreichungsform.....	24
	1.2.4 UAW, Kontraindikationen und Dosisanpassungen.....	25
<b>2</b>	<b>Fragestellung.....</b>	<b>26</b>
	2.1 Zweitlinientherapie.....	26
	2.2 Therapieerfolg in Clinical benefit, PFS und OS.....	27
	2.3 Drittlinientherapie.....	28
<b>3</b>	<b>Material und Methoden.....</b>	<b>29</b>
	3.1 Datenerfassung, Einschlusskriterien und Patientenkollektiv.....	29
	3.2 Studienbeschreibung.....	30
	3.3 Statistische Methoden.....	31
<b>4</b>	<b>Ergebnisse.....</b>	<b>31</b>
	<b>4.1 Patientencharakteristika .....</b>	<b>31</b>
	4.1.1 Allgemeine Charakteristika.....	31
	4.1.2 Histologie.....	33
	<b>4.2 Therapien.....</b>	<b>33</b>
	4.2.1 Procedere der Zweitlinientherapie.....	33

4.2.2	Therapieabbruch.....	34
<b>4.3</b>	<b>Therapieerfolg.....</b>	<b>35</b>
4.3.1	Therapieansprechen insgesamt.....	35
4.3.2	Nach Histologie.....	36
4.3.3	Nach Alter.....	36
4.3.4	Nach Geschlecht.....	37
4.3.5	Nach Raucherstatus.....	37
4.3.6	Nach Erstlinientherapeutikum.....	37
<b>4.4</b>	<b>Clinical benefit.....</b>	<b>38</b>
4.4.1	Nach Histologie.....	38
4.4.2	Nach Geschlecht.....	39
4.4.3	Nach Raucherstatus und Geschlecht / Raucherstatus.....	39
4.4.4	Zusammenhang Geschlecht und Histologie.....	40
<b>4.5</b>	<b>PFS – progressionsfreies Überleben.....</b>	<b>41</b>
4.5.1	Nach Histologie.....	42
4.5.2	Nach Geschlecht.....	43
4.5.3	Zusammenhang Geschlecht und Histologie.....	44
4.5.4	Zusammenhang Geschlecht und Raucherstatus.....	45
<b>4.6</b>	<b>Überleben.....</b>	<b>47</b>
4.6.1	Nach biometrischen Daten.....	47
4.6.2	Nach Histologie.....	48
4.6.3	Nach Geschlecht.....	49
4.6.4	Nach Raucherstatus.....	49
4.6.5	Nach Clinical benefit.....	50
4.6.6	Zusammenhang Clinical benefit und Histologie.....	51
4.6.7	Mit / ohne Drittlinientherapie.....	52
4.6.8	Zusammenhang Therapieverlauf und Histologie.....	53
	4.6.8.1    Gesamtes Patientengut.....	53
	4.6.8.2    Nach Histologie.....	53

<b>4.7 Drittlinientherapie.....</b>	<b>54</b>
4.7.1 Zusammenhang Clinical benefit und Histologie.....	55
4.7.2 Zusammenhang Clinical benefit und Geschlecht / Raucherstatus.....	55
4.7.3 Progressionsfreies Überleben.....	56
4.7.4 Zusammenhang progressionsfreies Überleben und Histologie.....	56
4.7.5 Zusammenhang progressionsfreies Überleben mit Erlotinib.....	57
4.7.6 Zusammenhang progressionsfreies Überleben und Histologie mit Erlotinib.....	58
4.7.7 Überleben.....	59
4.7.8 Zusammenhang Gesamtüberleben und Histologie.....	60
<b>4.8 UAW – unerwünschte Arzneimittelwirkungen.....</b>	<b>61</b>
<b>5 Diskussion.....</b>	<b>62</b>
<b>6 Zusammenfassung.....</b>	<b>69</b>
<b>7 Literatur.....</b>	<b>71</b>
<b>8 Anhang.....</b>	<b>82</b>
8.1 Tabellen.....	82
8.2 Danksagung.....	94
8.3 Lebenslauf.....	95

## Verzeichnis der in der Arbeit vorkommenden Abkürzungen

ASS	Acetylsalicylsäure	NSCLC	non-small cell lung cancer
AZ	Allgemeinzustand	NW	Nebenwirkung
bzw.	beziehungsweise	OP	Operation
ca.	circa	OS	Overall survival
CI	Konfidenzintervall	p	$\alpha$ -Fehler
cm	Centimeter	pa	posterior-anterior
CR	komplette Remission	PaO <sub>2</sub>	arterieller Sauerstoffpartialdruck
CT	Computertomographie	PD	progressive disease
d. F.	der Fälle	Pem	Pemetrexed
d. h.	das heißt	PET	Positronenemissions-Tomographie
DHFR	Dihydrofolat-Reduktase	PFS	Progression-free survival
DNA	Desoxyribonukleinsäure	PR	partielle Remission
dTMP	Desoxy-Thymidinmonophosphat	PS	Performance Status
dUMP	Desoxy-Uridinmonophosphat	Py	Packyears
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	RO	Resektion 0 (mikroskopisch komplett)
et al	et alumni	Rö	Röntgen
etc.	et cetera	S3	höchste Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
evtl.	eventuell		
FDA	US Food and Drug Administration		
GARFT	Glycamid-Ribonukleotid-Formyltransferase		
Gy	Gray	SCLC	small cell lung cancer
H0	Nullhypothese	SD	stable disease
H1	Alternativhypothese	s. o.	siehe oben
HR	Hazard Ratio	sog.	so genannt
i.m.	intramuskulär	s. Tab.	siehe Tabelle
kum.	kumuliert	s. u.	siehe unten
mg	Milligramm	TNM	Tumor, Nodus, Metastasen
mg/m <sup>2</sup>	Milligramm pro Quadratmeter	TS	Thymidylat-Synthase
ml/min	Milliliter pro Minute	UAW	unerwünschte Arzneimittelwirkung
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule	UICC	Union internationale contre le cancer
Mon.	Monate	u. U.	unter Umständen
MRT	Magnetresonanztomografie	v. a.	vor allem
n	Anzahl	VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
NADPH	Nicotinamidadenin-dinukleotidphosphat	vs.	versus
NC	no change	wg.	wegen
NCI CTC	Common Toxicity Criteria des National Cancer Institute	WHO	World Health Organisation
NSAID	Non-steriodal anti-inflammatory drug	z.B.	zum Beispiel
		$\mu$ g	Mikrogramm

# 1 Einleitung

## 1.1 das Bronchialkarzinom

### 1.1.1 Epidemiologie und Ätiologie

*„Das Rauchen tötet mehr  
Menschen als Verkehrsunfälle,  
Aids, Alkohol, illegale Drogen,  
Mord und Selbstmord zusammen.“*

Aus dem Urteil des 2. Senats des  
Bundesverfassungsgerichts zu einer  
Verfassungsbeschwerde der Tabakindustrie  
(Februar 1997, Az.: 2BvR1915/91)

Lungenkrebs ist eine der häufigsten Krebserkrankungen in den Industrienationen. Alleine in Deutschland rangiert das Bronchialkarzinom an dritter Stelle der häufigsten Krebserkrankungen, nach dem Prostatakarzinom, bzw. Mammakarzinom und dem kolorektalen Karzinom. Bei Männern wird das Bronchialkarzinom dabei in 14% der Fälle aller Krebsneubildungen diagnostiziert, bei Frauen sind es immerhin noch 7%. In Deutschland erkranken jährlich ca. 35.000 Männer und ca. 15.000 Frauen an Lungenkrebs. Deutschland liegt damit sowohl im europäischen, als auch im weltweiten Vergleich im Mittelfeld [60].

Die Inzidenz entwickelt sich dabei für Männer und Frauen in unterschiedlichem Maße, so steigt die Inzidenzrate bei den Männern momentan nur noch aufgrund des demographischen Wandels und ist somit als rückläufig seit den 1980ern anzusehen (minus 25%) [14, 60]. Bei den Frauen hingegen ist die Inzidenz derweil weiter stetig ansteigend und wird auf einen jährlichen Anstieg von 4,87% seit 1970 taxiert, was im Wesentlichen auf die veränderten Rauchgewohnheiten der letzten Jahrzehnte zurückzuführen ist [14]. So rauchen im Verhältnis zu früher immer mehr Frauen, so dass ein weiteres Ansteigen dieser Rate in den nächsten Jahren wahrscheinlich ist. Ausgenommen von diesem Trend sind weltweit gesehen die Entwicklungsländer, wo sowohl der Tabakkonsum, als auch die Inzidenz für das Bronchialkarzinom für beide Geschlechter ansteigt [121]. Im europäischen Vergleich dürfte sich Deutschland allerdings in den kommenden Jahren noch

weiter Richtung Spitze bewegen, da deutsche Jugendliche im Vergleich zu ihren gleichaltrigen europäischen Mitmenschen einen stärkeren Tabakkonsum aufweisen [11].

Die Todesursache Krebs ist die häufigste Ursache nach der Erkrankung des Kreislaufsystems (sowohl Männer als auch Frauen) [13]. Über ein Viertel aller Verstorbenen (116.186 Männer und 99.824 Frauen) erlag im Jahr 2008 einem Krebsleiden [122]. Das Bronchialkarzinom hat dabei die höchste Mortalitätsrate aller Krebsarten bei den Männern und nach dem Mammakarzinom die zweithöchste bei den Frauen [12]. Die Mortalitätsrate für das Bronchialkarzinom liegt in Deutschland bei 26% (Männer), bzw. 12% (Frauen). Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 69 Jahren [60].

Als ursächlich für die Erkrankung des Bronchialkarzinoms ist im Wesentlichen die Inhalation von Tabakrauch anzusehen. Dieser Umstand ist bereits in den 1950er Jahren durch Doll und Hill publiziert worden [30, 70]. Hierbei ist die Dauer des Rauchens der wichtigste Einflussfaktor, d.h. es steigt das Risiko für eine Erkrankung je früher man mit dem Rauchen beginnt und je länger man insgesamt raucht. Auch die Anzahl der gerauchten Zigaretten spielt hierbei eine Rolle. Man spricht in diesem Zusammenhang von den sog. Packyears (Py). Hierbei steht eine gerauchte Packung Zigaretten pro Tag über ein Jahr für 1 Py. 40 Py werden dabei mit einem 10fach erhöhten Krebsrisiko assoziiert. Das entstehende Risiko ist dabei für Männer und Frauen gleich und Rauchen erhöht das Krebsrisiko dabei für alle histologischen Subtypen, wobei allerdings die Assoziation für Kleinzeller und Plattenepithelkarzinome größer ist als für das Adenokarzinom [44, 121]. Die Einführung der sog. Light-Zigarette hat dabei keine Verringerung der Inzidenz für das Bronchialkarzinom gebracht. Vermutlich, weil Raucher dieser Zigaretten den angestrebten Kick durch das Nikotin erst erreichen, wenn sie besonders tief inhalieren, somit die Karzinogene vermehrt in die Lunge transportieren und weil sie insgesamt mehr Zigaretten rauchen, um die gewohnte Nikotinmenge zu inhalieren [17].

Ungünstige Kofaktoren bei der Ausbildung eines Bronchialkarzinoms können auch berufliche Expositionen mit z.B. Asbest, Radon oder Quarzstäuben darstellen und auch Passivrauchen (vor allem in geschlossenen Räumen) trägt zur Erhöhung des Risikos für die Entstehung eines Bronchialkarzinoms bei [44, 60]. Berufliche Karzinogene sind allerdings nur für ca. 5% der Bronchialkarzinome verantwortlich, dabei entfallen >90% der Fälle auf Asbest [51].

*Abb. 1: Verteilung der Ätiologie im Anhang*

### **1.1.2 Symptome**

Klassische Symptome für das Bronchialkarzinom gibt es nicht, was die Früherkennung der Erkrankung maßgeblich erschwert. Daher wird ein Großteil der Karzinome erst durch einen Zufallsbefund und dann meist in einem Spätstadium entdeckt. Allgemeinsymptome können dabei in einem Frühstadium ein beständiger Husten, Gewichtsverlust (>10% innerhalb der letzten 6 Monate), Brustschmerz, Nachtschweiß, Fieber sein. In einem späteren Stadium auch Hämoptysen, Rekurrensparese, Phrenikuslähmung oder (blutiges) Pleuraexsudat. Dies alles ist ein Hinweis auf einen malignen neoplastischen Prozess, jedoch kein eindeutiger Hinweis auf ein Bronchialkarzinom. In einigen Fällen ist eine Erstmanifestation durch Metastasen möglich. Hier wird allerdings in 80% d. F. zu Lebzeiten der Primärtumor nicht gefunden und auch in 20% d. F. autoptisch nicht (CUP-Syndrom = Cancer of unknown primary site). Anzeichen für Metastasen sind pathologische Frakturen, Ikterus, Kopfschmerzen, Krampfanfälle oder auch Persönlichkeitsveränderungen. Des Weiteren können auch paraneoplastische Syndrome auftreten [32, 51, 57].

### **1.1.3 Histologische Typen**

Histologisch unterscheidet man das kleinzellige Bronchialkarzinom (SCLC= small cell lung cancer) von dem nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC= non-small cell lung cancer). Diese Unterscheidung ist hinsichtlich der Therapie von entscheidender Bedeutung (s. u.).

Das NSCLC macht 85% der Bronchialkarzinome aus, die restlichen Prozente entfallen dementsprechend auf das SCLC. Die Klassifikation der WHO unterscheidet verschiedene Formen des NSCLC (s. Tab. 1) [19]. Die wesentlichen Punkte dieser Arbeit befassen sich dabei mit dem Plattenepithelkarzinom, Adenokarzinom und dem großzelligen Karzinom.

Das Plattenepithelkarzinom definiert sich nach der WHO als „maligner epithelialer Tumor mit Verhornung und/oder Interzellularbrücken, ausgehend vom Bronchialepithel“ und macht 40% der NSCLC aus. Es ist vorwiegend zentral lokalisiert, d.h. in den Haupt-, Lobär- oder Segmentbronchien, woraus sich oft spezielle, aber nicht charakteristische Symptome ergeben, wie Dyspnoe, Stridor oder Husten. Das Plattenepithelkarzinom wächst dabei verhältnismäßig langsam (Tumorverdopplungszeit ca. 300 Tage) und Metastasen

treten seltener auf als bei anderen Subformen. Ursprung sind dabei Metaplasien, welche maligne entarten können [1, 7, 51].

Das Adenokarzinom macht 35% der NSCLC aus, die Lokalisation ist dabei meist peripher. Laut WHO ist dies ein „maligner epithelialer Tumor mit glandulärem oder solidem Wachstumsmuster und Muzinbildung“. Auffällig ist dabei, dass das Adenokarzinom die häufigste Form bei Nichtrauchern ist und dass Frauen gegenüber Männern im Verhältnis 3:1 häufiger betroffen sind. Bei der Tumorverdopplungszeit liegt das Adenokarzinom mit 180 Tagen unterhalb der des Plattenepithelkarzinoms [1, 7, 51].

Das Großzellige Karzinom macht 10% der NSCLC aus. Diese Form entsteht wahrscheinlich aus den beiden vorherigen Formen, wobei aber in den großen Zellen dieser Subformen oftmals keine direkte Bestimmung der ursprünglichen Histologie möglich ist [1, 7, 51].

Treten beim Bronchialkarzinom Metastasierungen auf, so finden sich diese auf hämatogenem Weg v. a. in den vier häufigen Lokalisationen Leber, Gehirn, Nebennieren und Skelett.

Histologisches Grading definiert das Ausmaß, inwieweit der Tumor noch dem Ursprungsgewebe, also hier dem Lungengewebe, gleicht und berücksichtigt auch die Zelltypen. Das Grading gut (1), mäßig (2) oder gering (3) differenziert, lässt Aussagen über eine weitere Prognose zu (s. u.) [1, 7, 51].

Tabelle 1 - Auszug aus "The 1999 World Health Organization/International Association for the Study of Lung Cancer Histological Classification of Lung and Pleural Tumours" [19]

### **1.3. Malignant**

#### **1.3.1. Squamous cell carcinoma Variants**

1.3.1.1. Papillary

1.3.1.2. Clear cell

1.3.1.3. Small cell

1.3.1.4. Basaloid

#### **1.3.2. Small cell carcinoma Variant**

1.3.2.1. Combined small cell carcinoma

#### **1.3.3. Adenocarcinoma**

1.3.3.1. Acinar

1.3.3.2. Papillary

1.3.3.3. Bronchioloalveolar carcinoma

1.3.3.3.1. Non-mucinous (Clara/pneumocyte type II)

1.3.3.3.2. Mucinous

1.3.3.3.3. Mixed mucinous and non-mucinous or intermediate cell type

1.3.3.4. Solid adenocarcinoma with mucin

1.3.3.5. Adenocarcinoma with mixed subtypes

1.3.3.6. Variants

1.3.3.6.1. Well-differentiated fetal adenocarcinoma

### **1.1.4 Stadieneinteilung**

Das Bronchialkarzinom wird nach der sog. TNM-Klassifikation eingeteilt, an der sich auch die UICC-Einteilung (Union internationale contre le cancer) orientiert. Dabei gab es nach einem Konsens von 2009 eine Erweiterung, bzw. Erneuerung der TNM-Klassifikation und somit auch der UICC-Einteilung (s. Tab. 2 und 3, modifiziert nach [53, 118, 131]).

Die Stadieneinteilung nach TNM und UICC ist dabei wesentlich für die Therapieentscheidung.

*Tab. 2+3: TNM- und UICC-Klassifikation im Anhang*

### **1.1.5 Diagnostik**

Die exakte Diagnostik ist beim Bronchialkarzinom von besonderer Bedeutung, weshalb ein Stufenschema der Diagnostik im Vordergrund stehen sollte. Hintergrund ist die möglichst exakte Erkennung des Tumorstadiums, da hiervon beispielsweise eine mögliche chirurgische Resektionsfähigkeit abhängt [49, 50].

Die Basisdiagnostik (auch Erstprogramm) besteht aus der Anamnese, mit besonderem Augenmerk auf die Raucher- und Berufsanamnese, klinischer Untersuchung, Laboruntersuchung und Echokardiographie. Hinzu kommt die Durchleuchtung, welche in erster Linie als Röntgen-Thorax in pa- (posterior-anterior) Aufnahme geschehen sollte, mit einer zusätzlich seitlichen Aufnahme, um retrokardiale Prozesse und solche im Recessus darzustellen. Goldstandard ist die Bronchoskopie, die auch in der histologischen Sicherung des Tumors (s. u.) zum Einsatz kommt.

Ist die Diagnose gestellt, folgt der histologische Nachweis durch Bronchoskopie und evtl. zytologisch durch Bronchiallavage [7, 15, 49, 50, 52, 110].

Bei der Stadieneinteilung des Bronchialkarzinoms hilft die Computertomographie (CT), welche eine exakte Ausdehnung des Tumors erfassen und somit auch Beziehungen zu Nachbarorganen aufzeigen kann. Liegen offensichtliche Zeichen wie Infiltration oder Metastasierung vor oder sind Verlaufsbestimmungen möglich, so ermöglicht die CT auch einen ersten Hinweis auf einen, als maligne einzuschätzenden Prozess. Swensen et al konnten dabei zeigen, dass eine Dignitätsbestimmung mittels Kontrastmitteluntersuchung im CT möglich sei, da ein maligner Prozess durch stärkere Vaskularisierung mehr Kontrastmittel anreichert, als ein benigner Prozess. Eine anschließende feingewebliche Untersuchung bleibt allerdings obligat. Ähnlich verhält es sich mit der Magnetresonanztomographie (MRT) [41, 119, 127].

Zur weiteren Beurteilung von Tumorausdehnung, Lymphknotenbefall und metastatischer Streuung können noch Sonographie, Mediastinoskopie, PET bzw. PET-CT, Skelettszintigraphie (mit Technetium), perkutane CT-gestützte Feinnadelbiopsie und/oder Pleurapunktion/Pleurabiopsie zum Einsatz kommen [4, 7, 15, 41, 49, 50, 53, 67, 88, 110, 124]

Insgesamt sollte sich die Wahl der diagnostischen Maßnahmen an den therapeutischen Optionen (therapeutischen Konsequenzen) orientieren und interdisziplinär abgestimmt werden. Außerdem sollte man sich an der Belastbarkeit des Patienten orientieren [15, 44, 110]. Hier steht der Karnofsky-Index, bzw. der ECOG/WHO-Performance-Status (PS) zur Beurteilung des Patienten zur Verfügung (s. Tabelle 3) [61, 87, 119].

*Tab. 4: Karnofsky/ECOG im Anhang*

### **1.1.6 Prognosekriterien**

Als Prognosekriterium eignet sich in erster Linie das Tumorstadium. So lässt sich sagen, je höher der Tumor in der TNM-Einteilung klassifiziert ist, desto ungünstiger ist die Prognose für den Patienten einzuschätzen. Dabei gibt es allerdings innerhalb der Subtypen Besonderheiten in Hinblick auf das Grading (hoch differenziert vs. niedrig differenziert). So neigt das niedrig differenzierte Plattenepithelkarzinom eher zur frühen Fernmetastasierung, das hoch differenzierte Plattenepithelkarzinom zu lokaler Ausbreitung mit Infiltration der Strukturen des Mediastinums. Beim Adenokarzinom ist ebenfalls das Grading ein wichtiger prognostischer Faktor. Niedrig differenzierte Adenokarzinome weisen häufiger Lokalrezidive und Lymphknotenmetastasen auf (geringere Bedeutung wird bei T1-Tumoren postuliert). Bei diesen beiden Histologien zeigt sich also eine Abhängigkeit der Prognose auch vom Grading [76, 139].

Beim großzelligen Karzinom wird der mögliche prognostische Einfluss einer neuroendokrinen Differenzierung aktuell noch kontrovers diskutiert [51, 54, 56, 69, 108, 131].

Des Weiteren ist neben dem Tumorstadium auch der histologische Typ des Karzinoms von Bedeutung für die Prognose und auch der individuelle Patient mit seinem Alter, mit begleitender Komorbidität, Geschlecht (bessere Prognose für Frauen beim 5-Jahres-Überleben), seiner allgemeinen Verfassung (nach Karnofsky [61], bzw. ECOG [87]) und seinem immunologischen Status (schlechte Prognose bei niedrigen Lymphozytenzahlen) muss berücksichtigt werden [51, 54, 69, 119, 131, 139].

Tumormarker kommen nicht als Screeningmethode in Frage, da sie eine zu geringe Spezifität bei hoher Sensitivität aufweisen und gehören entsprechend auch nicht zur Basisdiagnostik. Sie können aber helfen, den histologischen Typ einzugrenzen (s. Tab. 4) und unterstützen die Stadiumfestlegung. Van der Gaast et al postulierten dabei für höhere T-Stadien höhere Marker-Werte und auch Guder et al zeigten, dass eine Korrelation

zwischen der Tumorgröße und den präoperativen Tumormarkern bestehe [46, 135]. Diese Markerbestimmung bedeutet jedoch kein generelles Staging, sondern kann als Konsequenz höchstens ein intensiveres Staging nach sich ziehen. Außerdem können Tumormarker des Bronchialkarzinoms in Einzelfällen der Therapieüberwachung dienen und ggf. Hinweise auf ein Rezidiv oder Metastasierung geben. Bestimmt werden im Serum CYFRA 21-1 (Bruchstücke von Cytokeratin-19), NSE (Neuronenspezifische Enolase), ProGrp (Pro Gastrin Releasing Peptid), SCC (Squamous Cell Carcinoma Antigen) und CEA (Carcinoembryonales Antigen). Spezifisch für eine maligne Neoplasie sind diese Tumormarker allerdings nicht. So kann CYFRA 21-1 zwar Rückschlüsse auf ein fortgeschrittenes Tumorstadium, verbunden mit einer schlechten Prognose, zulassen, kann jedoch auch Ausdruck einer gutartigen Erkrankung sein. Ist ein Bronchialkarzinom diagnostiziert, hilft der Tumormarker also nur bei der genaueren Bestimmung des histologischen Typs, lässt bedingt eine erste Einschätzung zum Ausmaß der Erkrankung zu und dient im Wesentlichen der Verlaufskontrolle. Trotz allem wird die Bestimmung der Tumormarker nicht generell empfohlen und die Datenlage bleibt uneinheitlich [8, 16, 46, 54, 55, 135].

**Tabelle 5 – Einsatz von Tumormarkern vor und nach Therapie**

<b>Histologie</b>	<b>Tumormarker</b>
Unbekannt	CYFRA 21-1, NSE, ProGrp, CEA, SCC
Adenokarzinom	CYFRA 21-1, CEA
Plattenepithelkarzinom	CYFRA 21-1, CEA, (SCC)
Großzelliges Karzinom	CYFRA 21-1, CEA
Kleinzeller	NSE, ProGrp

### **1.1.7 Therapie des NSCLC – speziell inoperable Stadien**

Die Therapie des NSCLC ist umfangreich und umfasst im Wesentlichen die chirurgische Resektion des Tumors und/oder die systemische Chemotherapie, sowie die transkutane Bestrahlung. Wichtigster Punkt bei der Therapieentscheidung ist dabei Lokalisation und Ausdehnung des Tumors, seine Streuung in Lymphknoten, bzw. die Fernmetastasierung und nicht zuletzt der Wunsch des Patienten nach Therapie. Grundlage der anzuwendenden Therapie bildet dabei die Stadieneinteilung nach der TNM-Klassifikation, bzw. der UICC-Einteilung (s.o.).

### **Stadium I:**

Im Stadium I ist ein kurativer Ansatz der Therapie möglich. Hierfür muss eine komplette chirurgische Resektion des Primarius erfolgen mit zusätzlich umfassender ipsilateraler Lymphadenektomie. Aus chirurgischer Sicht sollte bei peripheren Tumoren (T1, 2) eine Lobektomie (mit mediastinaler Lymphknotendissektion) erfolgen (Letalität 1-4%), bei zentralem oder lappenüberschreitendem Sitz eine Bilobektomie, bzw. Pneumektomie (Letalität 4-6%) [1, 131]. Für diesen kurativen Ansatz ist es von essentieller Bedeutung, dass das gesamte Tumorgewebe im ausreichenden Sicherheitsabstand vom gesunden Gewebe entfernt wird, was als sog. R0-Resektion bezeichnet wird. Die 5-Jahresüberlebensrate im Stadium I bei erfolgreicher R0-Resektion beträgt 70-80% [1, 50]. Das Risiko in diesem Stadium nach erfolgreicher R0-Resektion einen Zweittumor zu entwickeln liegt bei 2%/Jahr. Das Risiko für ein Rezidiv liegt bei 30%, dabei handelt es sich in 2/3 der Fälle um Fernmetastasen [50].

Eine adjuvante Chemotherapie zeigt im Stadium Ia keinen Nutzen und wird daher nicht empfohlen, im Stadium Ib ist die bisherige Datenlage unklarer, so dass hier weiterhin diskutiert wird, ob bei größeren Tumoren (> 7cm) eine adjuvante Chemotherapie evtl. Vorteile bringen könnte. Dies sollte auch mit dem Patienten diskutiert werden. [1]

Bei Ablehnung der chirurgischen Resektion oder Inoperabilität (z.B. bei Lungenemphysem) kann eine Bestrahlung mit 60-70Gy in einem Zeitraum von 6-7 Wochen erfolgen. Dabei besteht nur noch ein 5-Jahresüberleben von 25% [1, 50, 111, 131].

### **Stadium II:**

Patienten mit einem NSCLC im Stadium II sollten ebenfalls analog zum Stadium I der kurativen chirurgischen Operation zugeführt werden, d.h. R0-Resektion mit ipsilateraler Lymphadenektomie. Stellen sich dabei benachbarte Strukturen als mitbefallen dar (z.B. Zwerchfell) werden diese mit einem Sicherheitsabstand von 5cm ebenfalls entfernt. Es zeigt sich hier ein 5-Jahresüberleben im Stadium IIa von 55-60%, im Stadium IIb von 35-45%. [1]

Der positive Effekt einer adjuvanten Chemotherapie ist im Gegensatz zum vorherigen Stadium belegt und wird empfohlen (Überlebensvorteil 4-15%/5 Jahre) [1, 123]. Hierbei sollten möglichst 4 Zyklen erfolgen. Dabei wird der Einsatz von Platinsalzen in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum empfohlen, wobei in randomisierten Studien bisher lediglich eine signifikante Wirksamkeit für die Kombination von Cisplatin

und Vinorelbin gezeigt wurde [5, 31, 44, 140, 141]. Die adjuvante Chemotherapie sollte dabei möglichst innerhalb 60 Tage nach OP erfolgen, wobei allerdings eine ausreichende Belastbarkeit des operierten Patienten Voraussetzung ist [50].

Die Wirksamkeit einer adjuvanten Strahlentherapie im Stadium II konnte bisher nicht belegt werden und wird dementsprechend auch nicht empfohlen [1, 50, 94, 111, 131].

### **Stadium III:**

Bei diesem Stadium handelt es sich um eine äußerst heterogene Gruppe mit prognostisch sehr unterschiedlichen Subgruppen, so dass eine einheitliche Therapieentscheidung schwer fällt.

Liegt ein Status mit prätherapeutisch nachgewiesenen mediastinalen Lymphknotenmetastasen vor, so konnten sowohl Albain, als auch van Meerbeck in ihren Studien zeigen, dass eine Radiochemotherapie eine vergleichbare Wirksamkeit haben kann gegenüber einem multimodalen Konzept mit Operation. Dabei sollte die Radiochemotherapie möglichst simultan durchgeführt werden, wenn es der Zustand des Patienten unter Berücksichtigung seiner Komorbiditäten zulässt. [2, 136].

Beim Nachweis einer singulären N2-Lymphknotenmetastase, anatomischer und funktioneller Operabilität ist im Einzelfall ein individuelles multimodales Konzept aus neoadjuvanter Chemotherapie, gefolgt von Operation und anschließender Radiotherapie möglich.

Einen Sonderfall bilden die Pancoast-Tumoren (apikale Lungentumoren, T3 bzw. T4). Hier zeigte die simultane Radiochemotherapie als Induktionsbehandlung, gefolgt von einer Resektion des Tumors mit anschließender Radiatio, die größte Wirksamkeit [65, 77, 102].

Tumoren des Stadiums IIIb werden mit einer Radiochemotherapie behandelt, wobei bei adäquater Belastbarkeit des Patienten (ECOG 0-1) diese Behandlung simultan durchgeführt werden sollte. Hierbei konnte ein signifikant verbessertes medianes Gesamtüberleben, sowie ein verbessertes 5-Jahresüberleben gezeigt werden. Patienten, die keine Kandidaten für eine Chemotherapie sind, wird eine alleinige Radiotherapie empfohlen.

Für selektionierte Patienten im Stadium IIIb kommt in Ausnahmefällen auch ein multimodaler Behandlungsansatz mit Operation in Frage (bei speziellen T4-Manifestationen, z.B. Karinabefall oder resektabler Trachealbefall), bei anschließend zu

erwägender adjuvanter Chemotherapie. Dabei liegt für die anschließende Chemotherapie keine klare Evidenzlage vor, sie erscheint jedoch möglich und sinnvoll [44].

Rezidive, die in diesem Stadium auftreten, sind in 70-80% der Fälle Fernmetastasen.

Letztendlich zeigt sich im Stadium IIIa ein 5-Jahresüberleben von 20-50% und im Stadium IIIb ein 5-Jahresüberleben von nur noch 5% [1, 50, 111, 131].

#### **Stadium IV:**

Das Stadium IV definiert sich bereits als das Vorhandensein von Fernmetastasen M1 (s. UICC), wodurch eine chirurgische Behandlung oftmals nur noch palliativen Charakter haben kann. Eine singuläre Fernmetastase (z.B. Nebenniere oder Hirn), bei begrenztem Primarius, kann u. U. noch reseziert werden. Nach der Entfernung der Hirnmetastase sollte im Anschluss eine Ganzhirnbestrahlung erfolgen [1, 131].

Ansonsten ist im Stadium IV die Chemotherapie angezeigt. Hierbei nutzt man das Schema der platinhaltigen Polychemotherapie. Zum Einsatz kommen dabei Cisplatin und Carboplatin als Platinsalze. Dies sollte nach heutigem Stand der Erstlinientherapie in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum erfolgen [72, 75, 84]. Die Hinzunahme von Cisplatin oder Carboplatin in diese Schemata scheint nach der Metaanalyse der „Non-small cell lung cancer collaborative group“ bessere Ergebnisse zu erzielen als Therapieschemata ohne ein Platinderivat [84]. Allerdings muss hier die Toxizität v. a. des Cisplatins bedacht werden. Die Nephrotoxizität und das erhöhte emetogene Potential macht eine aufwendigere Betreuung des Patienten notwendig. Patienten, die Kontraindikationen für den Einsatz von Cisplatin aufweisen, können daher Carboplatin erhalten. Dies weist im Gegensatz zum Cisplatin eine etwas geringere Ansprechrate auf, bei jedoch gleicher Einjahresüberlebensrate [50]. Sollte es Kontraindikationen gegen den Einsatz jeglichen Platinsalzes geben, so können auch zwei Drittgenerationszytostatika kombiniert werden.

Bei den Drittgenerationszytostatika stehen Gemcitabin, Vinorelbin, Paclitaxel, Docetaxel und Pemetrexed zur Verfügung. Die Wirksamkeit aller dieser Medikamente ist dabei vergleichbar [50]. Des Weiteren gibt es noch die gezielte Therapie, z.B. mit dem VEGF-Inhibitor Bevacizumab, was zur weiteren Verbesserung im Bereich des PFS führt [73, 103].

Eine Erweiterung der Kombinationstherapie auf mehr als zwei Medikamente verbessert dabei nicht das gewünschte Outcome, bei jedoch erhöhtem Auftreten von Nebenwirkungen [97]. Die Anzahl der Zyklen dieser Therapie sollte dabei 4-6 betragen. Eine Ausweitung

auf mehr Zyklen zeigte dabei bisher ebenfalls keine signifikante Verlängerung des Überlebens [97].

60% der Patienten geben unter Therapie eine subjektive Verbesserung ihres Allgemeinzustandes an.

Voraussetzung für eine Chemotherapie im Stadium IV sollte eine adäquate Belastbarkeit des Patienten sein, d.h. der Patient sollte möglichst einen Karnofsky-Wert von  $\geq 70\%$ , bzw. einen ECOG/PS-Wert 0-1 aufweisen. Patienten mit einem Karnofsky-Wert  $\leq 60\%$  können alternativ eine Monotherapie mit einem der Drittgenerationszytostatika erhalten.

Ziel der Chemotherapie im Stadium IV ist die Remission, bzw. die Verbesserung des Gesamtüberlebens und die Verbesserung der Lebensqualität. Das bedeutet, die Therapie ist als wirksam einzustufen, wenn eine Remissionsrate von  $>15\%$  folgt. Ein erster Erfolg im Sinne einer Remission oder Symptomverbesserung sollte dabei möglichst nach 2 Zyklen eintreten. Bei Ansprechen auf die Therapie sollte dann die Anzahl der Zyklen auf vier bis maximal sechs ausgeweitet werden. Sollte es unter der Therapie zu einem Progress des Tumors kommen, wird die Therapie abgebrochen. Im Anschluss besteht die Möglichkeit einer Zweitlinientherapie (s. u.) [1, 50, 97, 98, 111, 131].

### **Palliativ:**

Bei Patienten in palliativer Situation können verschiedenste Komplikationen, Nebenwirkungen oder Begleiterscheinungen auftreten. Häufig sind Schmerzen oder weitere Symptommatiken aufgrund der Streuung des Primärtumors. Einige Beispiele seien hier kurz aufgezeigt.

Patienten mit palliativem Ansatz der Therapie profitieren bei Schmerzsymptommatiken z.B. bei Skelettmetastasen von einer Radiotherapie oder chirurgischer Stabilisierung. Schmerzen sind dabei in 70% der Fälle durch den Primärtumor oder seine Metastasen bedingt, 15% der Fälle sind auf die antiproliferierende Therapie der Zytostatika zurückzuführen, 5% sind tumorassoziiert (Pleuraerguss oder Aszites), 10% stehen nicht im Zusammenhang mit dem Tumor. Linderung kann hier eine regelmäßige Gabe von Analgetika nach WHO-Schema bringen [143].

Hirnmetastasen werden einer Ganzhirnbestrahlung unterzogen, dabei etwaig auftretende perifokale Ödeme werden mit Dexamethason behandelt. Die betroffenen Patienten schildern hier in 70-90% der Fälle eine signifikante Verbesserung der neurologischen Symptomatik. Solitäre Metastasen im Hirn können auch neurochirurgisch entfernt werden.

Ein Vena-cava-superior-Syndrom (VCSS) kann bestrahlt werden und es kann ggf. eine Stent-Einlage erfolgen.

Thoraxwandmetastasen sind wieder ein Metier der operativen Chirurgie. Sollte die Resektion nicht möglich sein, kann man auf eine perkutane Radiotherapie zurückgreifen.

Bei dem oftmals als Spätsymptom auftretenden Husten, kann eine bronchiologische Intervention erwogen werden, wenn der Husten vom Patienten als quälend empfunden wird. Dieser Husten kann auf einen stenosierenden Tumor im zentralen Bronchialsystem zurückgeführt werden, so dass eine perkutane palliative Strahlentherapie in 50% der Fälle Besserung bringen kann. Sollte diese Maßnahme alleine nicht die gewünschten Effekte erzielen, sollte man auf eine antitussive Therapie mit Opioiden zurückgreifen.

Bei Dyspnoe mit einem  $\text{PaO}_2 < 55\text{mmHg}$  sollte eine kontinuierliche Sauerstoffgabe erfolgen. Dyspnoe und Tachypnoe lassen sich auch mit Opioiden behandeln. Verlegt der Tumor die Atemwege, kann auch endoskopisch gearbeitet werden [1, 111, 131].

### **Rezidiv-, Zweit- und Drittlinientherapie:**

Das Risiko für Patienten mit Bronchialkarzinom ein Rezidiv zu bekommen, liegt schon im Stadium I bei bis zu 30% (Stadium II bis 50%) und ist damit insgesamt als hoch zu bewerten, weshalb die Rezidivtherapie einen wesentlichen Punkt der Forschung darstellt. Unter Berücksichtigung des Themas dieser Arbeit, beziehen sich die folgenden Punkte auf Patienten der inoperablen Stadien IIIb und IV.

Patienten, die in einem inoperablen Stadium IIIb oder IV diagnostiziert werden, erhalten als Erstlinientherapie eine Polychemotherapie mit einem Platinderivat in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (s. o.). Sollte es unter dieser Therapie oder im weiteren Verlauf zu einem Rezidiv, bzw. Progress des Tumors kommen, kann man, in Absprache mit dem Patienten, eine Zweitlinientherapie erwägen. Als Mittel der Wahl galten bisher die Taxane, hier speziell das Docetaxel in der Dosierung  $75\text{mg/m}^2$ . Shepherd et al und Fossella et al konnten zeigen, dass Docetaxel im Vergleich mit best-supportive-care eine signifikante Verbesserung des Überlebens erbringen konnte (Gesamtüberleben von 4,6 auf 7 Monate) [39, 113], bei einer Ansprechrate von 6,7% und einem PFS von 2 Monaten [39], bzw. einer Ansprechrate von 7,1% und einem PFS von 2,4 Monaten [113]. Darunter zeigte sich bei den Patienten außerdem eine wesentliche Verbesserung des Allgemeinbefindens. Später folgte das Medikament Pemetrexed, welches in Studien einen vergleichbaren Effekt wie das Docetaxel zeigen konnte, bei jedoch geringerer hämatologischer Toxizität [47]. Beide Medikamente erzielten hier eine Remissionsrate von 20%, bei vergleichbaren

Ansprechraten von 9,1% (Pemetrexed), bzw. 8,8% (Docetaxel), einem PFS von 2,9 Monaten und einer medianen Überlebenszeit von 7,9 Monaten [47].

Weiteren Einsatz findet heutzutage auch noch das Erlotinib, welches auch in der Drittlinientherapie angewandt werden kann (Ansprechrate 8,9%, PFS 2,2 Monaten, OS 6,7 Monate) [114, 133, 144].

Letztlich muss bei einer Zweit- oder Drittlinientherapie immer die Verträglichkeit und Wirksamkeit der Erstlinientherapie, der Allgemeinzustand des Patienten und seine Komorbiditäten mitberücksichtigt werden [1, 39, 47, 50, 97, 98, 111, 113, 131].

### **Nachsorge:**

Die Nachsorge der tumorerkranken Patienten umfasst die Behandlung der therapiebedingten Nebenwirkungen, wie z.B. Übelkeit oder Erbrechen. Des Weiteren sollte in den ersten beiden Jahren eine dreimonatige und in den folgenden drei Jahren eine sechsmonatige Nachsorge erfolgen, um eine frühestmögliche Diagnose eines Lokalrezidivs oder Zweitkarzinoms zu sichern. Bei nicht kurativen Patienten oder Fernmetastasen sollte eine Symptomkontrolle und bestmögliche Lebensqualitätssicherung im Vordergrund stehen. Wichtige Punkte in der Nachsorge sind dabei die Anamnese im Bezug auf Allgemeinzustand, Gewichtsverlauf, Hustencharakteristik und -intensität, Schluckbeschwerden, Auswurf, Hämoptysen, Atemnot, Schmerzen, die klinische Untersuchung und das Röntgen [131].

## **1.2 Pemetrexed**

### **1.2.1 Hintergrund und Geschichte von Pemetrexed (Alimta)**

Mitte der 1980er Jahre kooperierte Edward C. Taylor, Professor für organische Chemie der Princeton University, mit der Firma Lilly, um ein Medikament zu entwickeln, welches in die Replikation von Tumorzellen eingreifen und die Teilung der Tumorzellen stoppen sollte. Nach 12 Jahren Forschung war diese Entwicklung abgeschlossen. 1999 erschienen die ersten Veröffentlichungen zu den Phase I-Studien des Medikaments Pemetrexed, welches seitdem von der Firma Eli Lilly and Company unter dem Namen „Alimta“ vertrieben wird [24, 95, 100, 129].

Erstmals im Sommer 2003 stellten Vogelzang et al eine Phase III-Studie zur Wirksamkeit von Pemetrexed beim malignen Pleuramesotheliom vor, in der sie die Kombination von Pemetrexed mit Cisplatin versus einer Monotherapie mit Cisplatin verglichen und darstellen konnten, dass die Kombinationstherapie ein besseres Outcome zeigte [138].

Ebenfalls im gleichen Jahr veröffentlichten Scagliotti et al eine Phase-II-Studie zum malignen Pleuramesotheliom, in der sie innerhalb der Erstlinientherapie mit Pemetrexed den Einsatz des Medikamentes mit und ohne die Substitution von Folsäure und Vitamin B12 überprüften [104].

Beide Studien zeigten einen Vorteil auf dem Pemetrexed-Arm, bzw. beim Einschluss der Substitution mit Folsäure und Vitamin B12.

Es folgte noch 2003 eine erste Studie von Smit et al zum Einsatz von Pemetrexed in der Zweitlinientherapie des NSCLC. Hier wurde die Auswirkung einer Zweitlinientherapie mit Pemetrexed bei Patienten mit und ohne platinhaltige Erstlinientherapie untersucht, mit dem Ergebnis, dass die Zweitlinientherapie mit Pemetrexed bei nicht-platinhaltig vorbehandelten Patienten effektiver gewesen ist. Dies demonstrierte erstmalig, dass weitere Studien in der Richtung der Zweitlinientherapie nötig sein würden [117].

Hanna et al zeigten ein Jahr später einen Vergleich der Zweitlinientherapie Pemetrexed vs. Docetaxel mit dem Ergebnis, dass beide Medikamente ein vergleichbares Outcome erzielten, bei jedoch geringeren Nebenwirkungen auf dem Pemetrexed-Arm [47, 91]. Dies wurde später von Cohen et al bestätigt [28].

Diese Studien führten im Februar 2004 letztendlich zur Zulassung von Pemetrexed durch die U.S. Food and Drug Administration (FDA) und die Europäische Zulassungsbehörde (EMA) für das maligne Pleuramesotheliom, sowie als Zweitlinientherapie beim NSCLC [38, 89].

Ein weiteres Jahr später (2005) zeigten Scagliotti et al die Wirksamkeit von Pemetrexed auch beim NSCLC in der Erstlinientherapie [107]. In dieser Nichtunterlegenheitsstudie fand sich eine vergleichbare Wirksamkeit der Standardkombination Cisplatin/Gemcitabin und der experimentellen Kombination Cisplatin/Pemetrexed. Eine geplante Subgruppenanalyse nach Histologie erbrachte das überraschende Ergebnis einer verbesserten Effektivität von Pemetrexed bei Patienten mit einer nicht plattenepithelialen Histologie im Vergleich zu Gemcitabin.

Eine retrospektive Analyse der randomisierten Zweitlinienstudie von Petersen et al (2007) bestätigte die histologieabhängige Wirksamkeit des Pemetrexeds [92]. Als Grund für die unterschiedliche Wirksamkeit von Pemetrexed postulierten Ceppi et al 2006 eine

unterschiedliche Expression der Thymidylat-Synthase auf den verschiedenen histologischen Typen der Tumoren. Ceppi et al konnten dabei zeigen, dass plattenepitheliale Tumoren, sowie high-grade-Tumoren im Vergleich zum Adenokarzinom vermehrt Thymidylat-Synthase exprimieren [23].

Seit 2008 besteht eine Genehmigung seitens der FDA und der EMA für eine Therapie des nicht-plattenepithelialen NSCLC's und eine Therapie der Karzinome mit plattenepithelialer Histologie schien seither ausgeschlossen [81].

### 1.2.2 Chemie, Biochemie und Pharmakokinetik

Wesentliches Merkmal einer Tumorzelle ist die Möglichkeit der Zelle sich unkontrolliert zu teilen, d. h. eine unkontrollierte Replikation und somit eine unkontrollierten Synthese von Nukleotiden als Bausteine der DNA ablaufen zu lassen. Ein Teilschritt dieser Nukleotid-Synthese ist die Reaktion von dUMP hin zu dTMP. Dies wird durch die TS katalysiert. Eine notwendige Methylgruppe stammt dabei aus N5,N10-Methylen tetrahydrofolat, das zu 7,8-Dihydrofolat umgesetzt wird. Die Reduzierung des entstandenen Dihydrofolates zu erneut einsetzbarem Tetrahydrofolat übernimmt dann die DHFR (+NADPH als Elektronendonator).

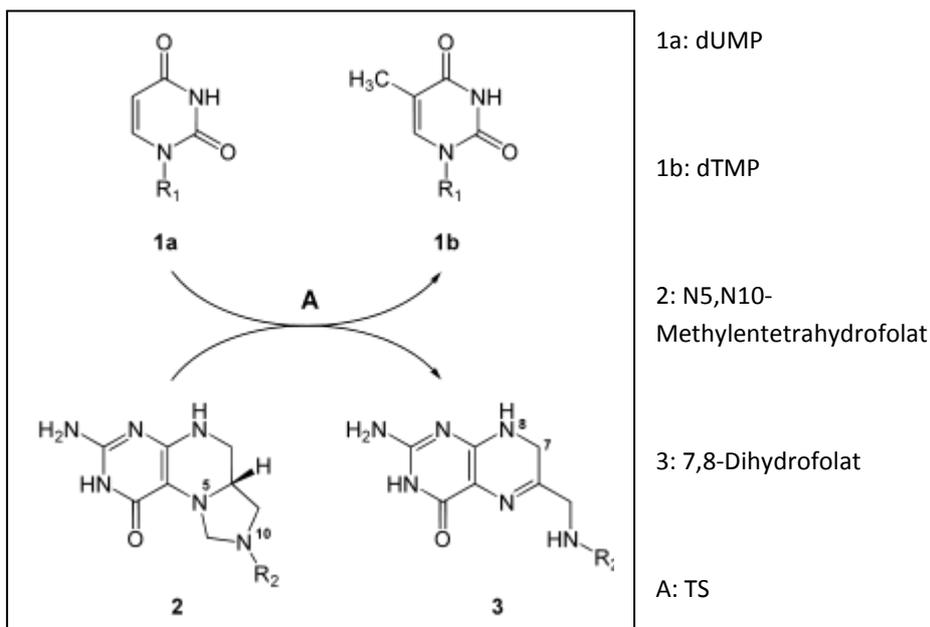


Abb. 2 - katalysierte Reaktion der TS

Pemetrexed wirkt hier als Zytostatikum, welches in die oben gezeigte Reaktion der Replikation von Tumorzellen eingreift. Das bedeutet, dass Pemetrexed als Antimetabolit bei der Synthese von Purinen seine Wirkung entfaltet, indem es im Wesentlichen drei essentielle Teilschritte der Reaktion vom dUMP zum dTMP hin verhindert:

1. Hemmung des Enzyms Thymidylat-Synthase (TS)
2. Hemmung des Enzyms Dihydrofolat-Reduktase (DHFR)
3. Hemmung des Enzyms Glycamid-Ribonukleotid-Formyltransferase (GARFT)

Durch seine strukturelle Ähnlichkeit mit Folsäure (siehe Abb. 2 und 3: Strukturformeln im Anhang) gelangt Pemetrexed in die Zelle mittels reduziertem Folat-Carrier und auch mittels membranständigen folatbindenden Proteintransportsystemen. Dort wird es durch das Enzym Folypolyglutamatsynthase in die Polyglutamatform überführt. Diese Polyglutamatformen werden in der Zelle zurückgehalten und sind noch stärkere Inhibitoren der TS und GARFT. Die Polyglutamatreaktion ist ein zeit- und konzentrationsabhängiger Prozess, der in Tumorzellen stattfindet und, in geringem Maße, auch in normalen Zellen. Metabolite der Polyglutamatreaktion haben eine verlängerte intrazelluläre Halbwertszeit, was zu einer verlängerten Wirkdauer in malignen Zellen führt.

Aufgrund des beschriebenen Wirkmechanismus bezeichnet man Pemetrexed auch als Multi-Target-Enzym-Inhibitor [24, 116].

**Tab. 4 – Pharmakokinetik von Pemetrexed**

<b>Halbwertszeit</b>	2,5 – 4,0 Stunden
<b>Elimination</b>	80 – 90% renal (unverändert)
<b>Gesamtclearance</b>	91,8 ml/min

### **1.2.3 Zulassung, Dosierung und Verabreichungsform**

Derzeit ist Pemetrexed als Zytostatikum bei der Therapie des malignen Pleuramesothelioms zugelassen, sowie beim NSCLC zur Erstlinientherapie in Kombination mit Cisplatin, als Monopräparat zur Erhaltungstherapie und zur Zweitlinientherapie, alles jeweils ausgenommen bei vorwiegend plattenepithelialer Histologie des Tumors (s. o. Geschichte Pemetrexed).

Pemetrexed liegt als Pulverform zur Herstellung einer Infusionslösung vor. Es ist als Alimta® 100mg und 500mg verfügbar und wird in einer 10-minütigen Kurzinfusion an Tag 1 und dann alle 21 Tage verabreicht.

Die Dosierung sollte dabei 500mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche betragen, was bei auftretenden Toxizitäten angepasst werden muss (s. u.). In einer Kombinationstherapie mit Cisplatin wird dieses in einer Dosierung von 75mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche über 2 Stunden nach Pemetrexed-Gabe ebenfalls an Tag 1 und dann alle 21 Tage verabreicht [6, 20, 24, 35, 36, 54, 79, 91, 100, 134].

#### **1.2.4 UAW, Kontraindikationen und Dosisanpassungen**

Um die Nebenwirkungen der Therapie mit Pemetrexed zu minimieren sollte der Patient einen Tag vor, am Tag der Behandlung und am Tag danach ein Kortikosteroid entsprechend 4mg Dexamethason zur Reduktion der Häufigkeit und Schwere von Hautreaktionen erhalten. Außerdem beschreiben Bunn et al eine positive Wirkung bezüglich der Reduktion von Toxizitäten durch zusätzliche Gabe von Vitaminen [21]: Folsäure (300-1000µg) bereits eine Woche vor Behandlungsbeginn, sowie während der gesamten Behandlungszeit und bis 21 Tage nach dem letzten Zyklus. Des Weiteren eine i.m.-Injektion Vitamin B12 (1000µg) ebenfalls eine Woche vor Behandlungsbeginn, sowie nach jedem 3. Zyklus.

Es ist dabei auf eine ausreichende Gabe von Antiemetika und Flüssigkeitszufuhr zu achten, da Übelkeit als eine häufige Nebenwirkung auftritt und es aufgrund der gastrointestinalen Toxizität häufig zu schweren Dehydratationen kommen kann [6, 79, 126].

*Tab. 6: die häufigsten Nebenwirkungen gemäß Literatur im Anhang*

Kontraindikationen einer Therapie mit Pemetrexed sind Gelbfieber, auch die gleichzeitige Gelbfieberimpfung, aufgrund der Gefahr einer tödlich-generalisierten Impferkrankung, sowie in diesem Rahmen alle Impfungen mit Lebendimpfstoffen. Außerdem sollte man auf eine Gabe bei bestehender Schwangerschaft und in der Stillzeit möglichst verzichten. Bei letzteren Punkten ist die Datenlage nicht ausreichend geklärt, so dass eine Therapie mit Pemetrexed in Schwangerschaft und in der Stillzeit nicht ausgeschlossen ist, jedoch zu überdenken wäre. Pemetrexed kann das Erbgut schädigen, so dass betroffenen Männern innerhalb eines Zeitraumes von 6 Monaten nach Behandlungsende angeraten wird, auf

wirksame Verhütung zu achten (entsprechend Enthaltbarkeit oder auch Aufklärung über Spermakonservierung).

Regelmäßige Kontrollen des Patienten hinsichtlich Toxizität und Nebenwirkungen sind obligat und sollten ein Blutbild, einschließlich Leukozyten und Thrombozyten, sowie Nieren- und Leberwerte umfassen.

*Tab 7: erforderliche Blutbildwerte zur Therapie im Anhang*

Abweichungen von diesen Werten sollten eine Dosisanpassung auf 75%, bzw. 50% der Ausgangsdosierung nach sich ziehen oder bei Neurotoxizität (CTC °3-4) auch ein Aussetzen der Therapie. Eine Dosisanpassung aufgrund des Patientenalters ist dabei nicht notwendig.

*Tab. 8: Dosisanpassungen bei Toxizität im Anhang*

Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten betreffen v. a. andere nephrotoxische Mittel (z.B. Aminoglykoside, Schleifendiuretika, Cyclosporin), die zu einer verzögerten Ausscheidung von Pemetrexed führen. Zum gleichen Ergebnis führt eine gleichzeitige Einnahme von tubulär-sezernierenden Substanzen wie beispielsweise Penicilline und auch hohe Dosierungen von NSAID's oder ASS verringern die Ausscheidung von Pemetrexed [6, 20, 35, 36, 54, 79, 91, 104, 126, 134].

## **2 Fragestellung**

### **2.1 Zweitlinientherapie**

Wie bereits beschrieben erhielt Pemetrexed 2004 die Zulassung für die Therapie des malignen Pleuramesothelioms, sowie in Kombination mit Cisplatin zur Erstlinientherapie des NSCLC und in Monotherapie auch zur Zweitlinientherapie des NSCLC (jeweils ausgenommen vorwiegend plattenepithelialer Histologie).

Seit Hanna et al 2004 [47] wurden diese Therapiemöglichkeiten in der Zweitlinientherapie in verschiedensten Studien z.B. von Cohen et al 2005 [28], Noble et al 2006 [83], Bearz et al 2007 [10], Cullen et al 2008 [29], Ohe et al 2008 [85], Ciuleanu et al 2008 [26] fast jährlich untermauert.

Eine Therapie des NSCLC mit vorwiegend plattenepithelialer Histologie schien seither ausgeschlossen [92].

Hinsichtlich dieser Ergebnisse beschäftigt sich diese Arbeit nun mit der Möglichkeit, bzw. dem Outcome einer Zweitlinientherapie des NSCLC, sowohl bezüglich der Histologie des Adeno- und großzelligen Karzinoms, als auch des Plattenepithelkarzinoms.

Die Hypothesen sind wie folgt aufgestellt

- HO: Es gibt keinen Unterschied zwischen den Histologien des NSCLC bezüglich Clinical benefit, PFS, OS und NW-Profil in der Zweitlinientherapie mit Pemetrexed

Die Alternativhypothese H1 formuliert sich dementsprechend als

- H1: Es gibt einen Unterschied zwischen den Histologien des NSCLC bezüglich Clinical benefit, PFS, OS und NW-Profil in der Zweitlinientherapie mit Pemetrexed

## **2.2 Therapieerfolg in Clinical benefit, PFS und OS**

Der Erfolg oder Misserfolg der Therapie mit Pemetrexed wird dabei anhand folgender Parameter analysiert:

- Clinical benefit

Definiert als progressionsfreie Zeit von 3 Monaten ab Therapiebeginn in Form einer kompletten (CR) oder partiellen (PR) Remission oder keiner Veränderung der Tumorgroße (NC bzw. SD), gemäß der RECIST-Kriterien [130]. Der Clinical benefit ist in diesem Fall also per definitionem tumorzentriert [86].

*Tab. 9: RECIST-Kriterien im Anhang*

- Progressionsfreies Überleben (PFS)

Definiert als die Zeit [in Tagen] von Beginn der Therapie bis zum Auftreten einer radiologisch-sichtbaren Progression des Tumors trotz Pemetrexed-Therapie.

- Überlebenszeit (OS)

Definiert als die Gesamtüberlebenszeit des Patienten von Beginn der Zweitlinientherapie bis zum Tod.

### **2.3 Drittlinientherapie**

Bei Ineffektivität einer Erst- bzw. Zweitlinientherapie des NSCLC bleibt oft nur noch die Möglichkeit einer weiteren Drittlinientherapie. Neben dem Gefitinib wird hierbei dem Erlotinib (Tarceva) eine wesentliche Rolle in der Therapie zugeschrieben. Des Weiteren sind mehrere Substanzen weiterhin Gegenstand der Forschung (z.B. Cetuximab, Sunitinib, Sorafenib) [128].

Abschließend beschäftigt sich diese Arbeit mit dem Ausblick auf Erfolg einer Drittlinientherapie von Pemetrexed-vorbehandelten Patienten bezüglich Clinical benefit, PFS und OS und beleuchtet dabei auch gesondert die Rolle von Erlotinib (Tarceva), einem Hemmstoff der intrazellulären Tyrosinkinase-Aktivität des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR) [99, 101], als Drittlinientherapeutikum.

Ähnlich der Hypothesen in der Zweitlinientherapie ergibt sich hier also:

- H0: Es gibt keinen Unterschied zwischen den Histologien des NSCLC bezüglich Clinical benefit, PFS, OS und NW-Profil in der Drittlinientherapie (mit Erlotinib)
- und
- H1: Es gibt einen Unterschied zwischen den Histologien des NSCLC bezüglich Clinical benefit, PFS, OS und NW-Profil in der Drittlinientherapie (mit Erlotinib)

## 3 Material und Methoden

### 3.1 Datenerfassung, Einschlusskriterien und Patientenkollektiv

Die in dieser Arbeit erfassten Personen sind Patienten der Onkologischen Ambulanz des Krankenhauses Großhansdorf.

In dieser onkologischen Ambulanz wurden in den Jahren 2005, 2006 und 2007 jährlich ca. 3.000 Patienten mit Pemetrexed (Alimta®) behandelt. Aus diesem Kollektiv mussten 2898 Patienten aus der Datenanalyse ausgeschlossen werden, da sie den Einschlusskriterien nicht entsprachen.

Diese Einschlusskriterien enthielten, dass

- die Diagnose eines nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms gestellt wurde
- die Diagnose ein inoperables Stadium IIIb oder IV darstellte
- die Diagnose durch hinreichende Diagnostik (histologische Sicherung, Bildgebung) abgesichert wurde
- der jeweilige Patient in Zweitlinientherapie mit Pemetrexed behandelt wurde

Diesen Voraussetzungen genügten 102 Patienten.

Den Krankenakten wurden die gesuchten Daten entnommen. Dies geschah anhand eines vorgefertigten Erfassungsbogens.

*Dokument 1: Patienten-Erfassungsbogen im Anhang*

Für jeden Patienten wurden zunächst persönliche Daten erhoben: Patientenummer, Name und Vorname, Geburtsdatum und Alter zum Zeitpunkt des ersten Pemetrexed Zyklus', sowie das Geschlecht.

Es wurde anhand des gesicherten Erstbefundes die Diagnose hinsichtlich der Histologie überprüft und notiert, sowie das Datum der ersten Gabe der Zweitlinientherapie mit Pemetrexed festgehalten. In diesem Zuge wurde bei jedem Patienten die genaue Dosierung des Medikaments überprüft. Die Gesamtzahl der Chemotherapie-Zyklen wurde ebenfalls notiert.

Zudem wurde ermittelt, wie der Patient auf die Chemotherapie angesprochen hat. Dabei wurde zwischen Rückbildung des Tumors (CR oder PR) keiner Veränderung des Krankheitsbildes (SD bzw. NC) und Fortschreiten der Erkrankung mit Vergrößerung des

Tumors, seiner Metastasen oder Neuentwicklung von Metastasen (PD) innerhalb der ersten drei Monate nach dem ersten Zyklus der Zweitlinientherapie, sowie über die gesamte Beobachtungszeit unterschieden.

Anhand der Akten konnte in den meisten Fällen dann der Todeszeitpunkt der Patienten festgestellt werden, welcher als Grundlage für das Gesamtüberleben der Patienten diente.

Des Weiteren wurde den Akten entnommen, ob unerwünschte Arzneimittelwirkungen des verabreichten Chemotherapeutikums aufgetreten sind: z.B. Nausea und/oder Erbrechen, Hautausschlag, Muskelschmerzen, Fatigue-Syndrom etc.

Zudem wurde ermittelt, wie effektiv die Zweitlinientherapie verabreicht werden konnte. Dabei wurde unterschieden, ob die Therapie regelrecht verabreicht und somit auch regelrecht beendet werden konnte, ob sie aufgrund von auftretender Toxizität oder Nebenwirkungen abgebrochen werden musste oder ob die Therapie aufgrund einer Progression des Tumors abgebrochen werden musste. In wenigen Ausnahmefällen wurde noch ein Therapieabbruch unterschieden, weil der Patient innerhalb der ersten drei Monate nach Therapiebeginn verstorben war.

Im Rahmen der Raucheranamnese wurde darauf geachtet, ob der Patient rauchte oder je geraucht hatte. Eine Unterscheidung, ob ein Patient zum Zeitpunkt des Zweitlinientherapiebeginns noch geraucht hatte oder schon über längere Zeit nicht mehr rauchte, wurde dabei nicht gemacht.

Fehlende Daten, die zum Zeitpunkt der Anamnese und der Therapiebegleitung nicht erhoben worden waren, wurden durch Kontaktierung des erfassten Hausarztes mittels eines vorgefertigten Fragebogens gewonnen.

*Dokument 2 und 3: Fax Hausarzt im Anhang*

### **3.2 Studienbeschreibung**

Bei dem Studiendesign dieser Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Längsschnittstudie (Kohortenstudie), da die definierte Gruppe von Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom vom Zeitpunkt des Therapiebeginns bis zum Versterben, bzw. bis zur Zensierung, retrospektiv beobachtet und analysiert wurde. Eine Zensierung erfolgte, wenn der Patient aus nicht ergründlichen Umständen seine Termine nicht mehr wahrnahm oder nicht mehr kontaktierbar gewesen ist.

### **3.3. Statistische Methoden**

Die statistische Auswertung erfolgte mittels des Statistikprogramms „IBM SPSS Statistics, Version 18.0“. Zur Anwendung kamen in der Hauptsache Häufigkeits- und deskriptive Berechnungen, Berechnungen anhand von Vierfeldertafeln und Berechnungen zur Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meyer, inklusive entsprechender Berechnungen der Chi-Quadrat-Verteilung, bzw. Anwendung des log-rank Testes zur Ermittlung der Signifikanz. Bei kleineren Fallzahlen kam außerdem der Fisher-Test zum Einsatz. Dem Signifikanztest zur Verwerfung der Nullhypothesen, der durchweg 2-seitig durchgeführt wurde, lag ein Alpha-Fehler-Niveau von  $p= 0,05$  zugrunde. Bei der Analyse des Therapieerfolgs und der Überlebenszeit wurde der Einfluss verschiedener Patientenmerkmale und Kofaktoren durch den Medianwert der Häufigkeiten zweier Gruppen verglichen. Die Hazard ratio wurde mittels des Cox proportional-hazards Modell geschätzt, um den Einfluss von mehreren unterschiedlichen Faktoren auf die Zeit des OS zu untersuchen. Dabei wurde auch die schrittweise Rückwärts-Selektion der Cox-Regressionsanalyse genutzt, so dass letztendlich nur die signifikanten Faktoren in dem berechneten Schätzer verblieben. Alle Patienten, die wenigstens einen Zyklus der Therapie mit Pemetrexed bekamen, wurden zur Bewertung und Analyse der Toxizität, bzw. der Nebenwirkungen herangezogen.

## **4 Ergebnisse**

### **4.1 Patientencharakteristika**

Untersucht wurden die Daten von 102 Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom, die zwischen November 2004 und Oktober 2008 ihren ersten Zyklus der Behandlung mit Pemetrexed bekamen.

#### **4.1.1 allgemeine Charakteristika**

Bei Beginn der Therapie lag das mediane Alter der Patienten bei 64 Jahren. Dabei zeigte das gesamte Patientenkollektiv einen geringeren Frauenanteil gegenüber den männlichen

Patienten. 91,6% (n= 76) der Erkrankten gaben einen Nikotinkonsum an, dabei wurde keine weitere Unterscheidung zwischen aktuellem oder ehemaligen Fumatorium gemacht. Der Anteil der Frauen, die als Raucherinnen klassifiziert wurden, lag dabei vergleichbar hoch wie bei den männlichen Rauchern. Die Anzahl der Zyklen, also die verabreichte Pemetrexed-Therapie alle 21 Tage, lag in der Studie bei einem Median von 2,5. Von den verabreichten Erstlinientherapeutika kamen insgesamt 18 verschiedene Kombinationen zum Einsatz. Am häufigsten wurden dabei die Kombinationstherapien mit Carboplatin/Gemcitabine (43,1%, n= 44) und Carboplatin/Eteposid (21,6%, n= 22) verordnet.

Tab. 10: Erstlinientherapieschemata im Anhang

Tab. 11 - allgemeine Patientencharakteristika

<b>Merkmal</b>	<b>Pem (n= 102)</b>
<b>Alter in Jahren</b>	
Median	64,11
Range	31 - 78
<b>Geschlecht</b>	
Männlich	70 (68,6%)
Weiblich	32 (31,4%)
<b>Raucherstatus (n= 83)</b>	
Raucher	76 (91,6%)
männliche Raucher (anteilig am eigenen Geschlecht)	54 (91,5%)
weibliche Raucher (anteilig am eigenen Geschlecht)	22 (91,7%)
Nichtraucher	7 (8,4%)
<b>Anzahl der Zyklen</b>	
Median	2,5
Range	1 - 9

## 4.1.2 Histologie

Bei den Histologien der Erkrankungen zeigte sich, dass die Adenokarzinome die Hälfte der Malignome ausmachten (50%, n= 51), Großzeller hatten einen Anteil von 13,7% (n= 14) und Plattenepithelkarzinome einen Anteil von 36,3% (n= 37).

Zusammengefasst lag der Anteil der Nicht-Plattenepithelkarzinome, hier als „Diagnose vereinfacht“, dementsprechend bei 63,7% (n= 65).

Frauen zeigten dabei einen signifikant höheren Anteil an Nicht-Plattenepithelkarzinomen gegenüber der männlichen Studienpopulation (Frauen: 84,4%, n= 27; Männer: 54,3%, n= 38; p= 0,004).

Eine Tendenz von Nichtrauchern zu einem Nicht-Plattenepithelkarzinom lies sich erkennen (85,7% Nichtraucher versus 63,2% Raucher, p= 0,412).

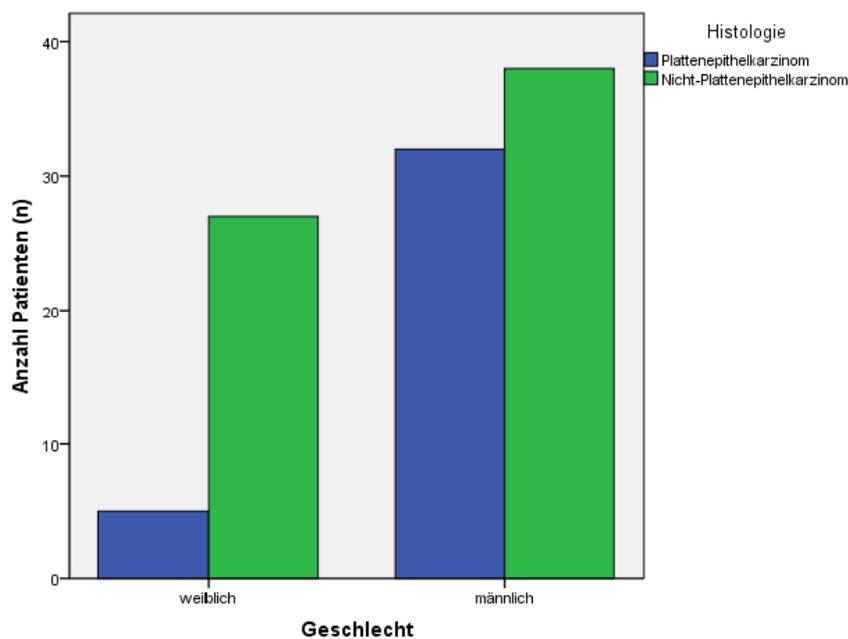


Abb. 5 - Vergleich Geschlecht vs. Histologie

## 4.2 Therapien

### 4.2.1 Procedere der Zweitlinientherapie

Alle Patienten der Studie erhielten zu jedem Zyklus Pemetrexed in der Dosierung 500mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche. Gemäß Datenlage (S3-Leitlinie [44]) wurde dabei mit einer

vorläufigen Anzahl von 4-6 Zyklen gerechnet [97], wobei eine radiologische Remission oder keine Veränderung (NC/SD) des Tumors Voraussetzung für das Fortführen der Therapie war. Diese radiologische Überprüfung des Tumors erfolgte jeweils vor der Gabe eines neuen Zyklus' [142]. Ein Abbruch der Pemetrexed-Therapie war bei Progression des Tumors unumgänglich und gleichzusetzen mit einer Ineffektivität der Therapie.

Innerhalb des Beobachtungszeitraumes konnten von den 102 Patienten letztendlich 24,5% (n= 25) die Therapie regelrecht beenden, das heißt der Patient erreichte eine Anzahl von mindestens 4 Zyklen und die Therapie konnte nach dem letzten Zyklus ohne Anzeichen für einen Progress des Tumors beendet werden. Eine weitere Erhaltungstherapie wurde nicht durchgeführt.

73,5% (n= 75) der Patienten konnten die Therapie nicht regelrecht beenden, was verschiedene Ursachen zum Grunde hatte:

47,5% (n= 48) dieser Patienten bekamen unter Therapie einen radiologisch gesicherten Progress des Tumors und mussten die Therapie daraufhin abbrechen.

Nebenwirkungen wurden unter Gabe von Folsäure und Vitamin B12 zwar vermindert, jedoch kam es bei 16,8% (n= 17) der Patienten zu starken Nebenwirkungen, so dass die Therapie im Laufe nicht fortgesetzt werden konnte.

9,9% (n= 10) der Patienten verstarben während der Therapie.

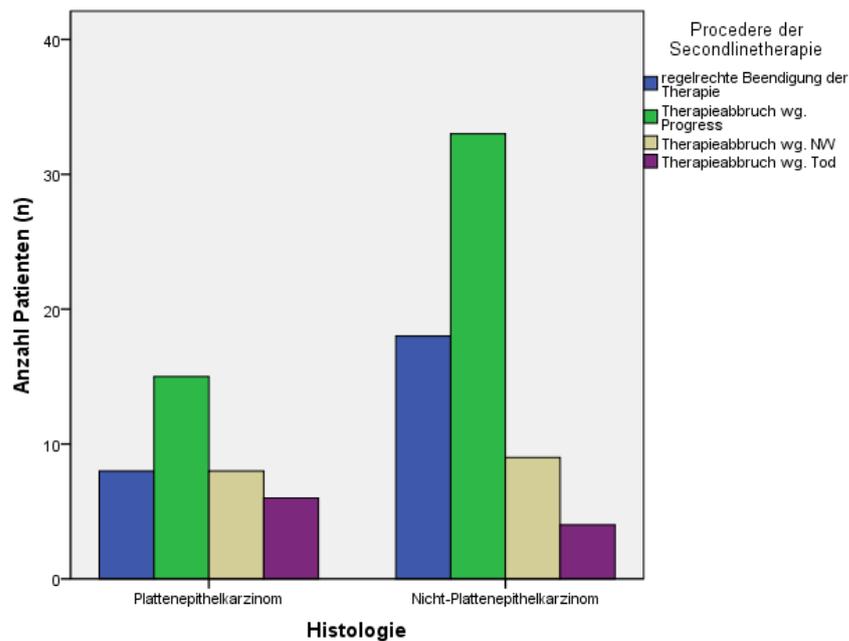
#### **4.2.2 Therapieabbruch**

Unter der Zweitlinientherapie mit Pemetrexed konnten in den verglichenen Histologien eine ähnliche Anzahl Patienten der beiden Studienarme die Therapie regelrecht beenden (Nicht-Plattenepithelkarzinom 28,1%, n= 18 versus Plattenepithelkarzinom 21,6%, n= 8).

Der Therapieabbruch aufgrund eines radiologisch gesicherten Progress' des Tumors fand sich als Grund bei 51,6% (n= 33) der Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom, gegenüber 40,5% (n= 15) der Patienten mit Plattenepithelkarzinom.

14,1% (n= 9) der Nicht-Plattenepithelkarzinom-Patienten, sowie 21,6% (n= 8) der Plattenepithelkarzinom-Patienten wiesen einen Therapieabbruch aufgrund von Nebenwirkungen auf.

p= 0,248



**Abb. 6 - Vergleich Histologie vs. Procedere der Therapie**

### 4.3 Therapieerfolg

#### 4.3.1 Therapieansprechen insgesamt

Wie bereits beschrieben, definiert sich der Clinical benefit in dieser Arbeit als progressionsfreie Zeit über 3 Monate in Form von CR, PR oder NC/SD.

Die Patienten erhielten nach jedem Zyklus eine Röntgenuntersuchung (Rö-Thorax) [142]. Hier wurde verifiziert, ob der Tumor sich verändert hatte, also ob er regredient, progredient oder stabil geblieben ist.

Einige der Patienten fielen aus dieser Röntgenuntersuchung heraus, da sie die Therapie bereits vor der nächsten Untersuchung aufgrund zu starker Arzneimittelnebenwirkungen abbrechen mussten (16,8%, n= 17) oder noch während der laufenden Therapie verstorben sind (9,9%, n= 10).

In diesem Sinne ergab sich, unter Berücksichtigung von Progression (PD), Remission (CR), Teilremission (PR) und stabilem Tumorwachstum (NC/SD) der einzelnen Patienten, eine Ansprechrate über alle Patienten von 15,1% (definiert als CR + PR des Tumors). Als Erweiterung um den Zustand des NC/SD sieht sich die Krankheitskontrollrate, so dass sich hier ein Wert von 52,7% ergab.

Das heißt, in der vorliegenden Studie zeigen nach dieser Definition 52,7% der Patienten eine Stabilisierung über mindestens 3 Monate, in dieser Arbeit definiert als Clinical benefit.

#### 4.3.2 Ansprechen nach Histologie

Berücksichtigt man die Histologie der Patienten, bestand für die Nicht-Plattenepithelkarzinome eine Ansprechrate von 17,7% und eine Krankheitskontrollrate von 51,5%.

Dem gegenüber zeigten sich bei Patienten mit plattenepithelialer Histologie eine Ansprechrate von 9,7% und eine Krankheitskontrollrate von 54,8% ( $p= 0,501$ ).

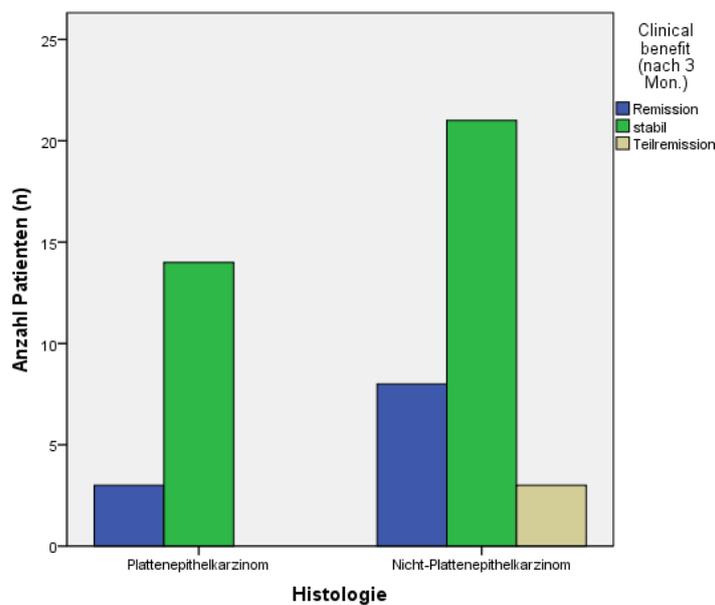


Abb. 7 - Vergleich Histologie vs. Clinical benefit (Krankheitskontrollrate)

#### 4.3.3 Ansprechen nach Alter

Da sich in der deskriptiven Statistik ein medianes Alter der Patienten von 64 Jahren zeigte, ist die Ansprech- und Krankheitskontrollrate hier nach dem Alter  $\geq 64$  Jahre und  $< 64$  Jahre aufgeteilt. Es zeigten sich folgende Werte:

- Ansprechrate im Alter  $\geq 64$  Jahre: 18,0
- Krankheitskontrollrate: 64,0%
  
- Ansprechrate im Alter  $< 64$  Jahre: 11,7%
- Krankheitskontrollrate: 39,6%

Bei einem  $\alpha$ -Fehler von  $p= 0,134$  war der Unterschied in Ansprech- und Krankheitskontrollrate als nicht signifikant einzuschätzen.

#### **4.3.4 Ansprechen nach Geschlecht**

Unter Berücksichtigung des Geschlechtes innerhalb der Studienpopulation zeigten die Frauen eine Ansprechrate von 16,2%, bei einer Krankheitskontrollrate von 38,7%, die männliche Studienpopulation eine Ansprechrate von 14,5%, bei einer Krankheitskontrollrate von 59,7% ( $p= 0,155$ ).

#### **4.3.5 Ansprechen nach Raucherstatus**

Bei den Nichtraucher innerhalb der beobachteten Patienten konnte bei keinem eine Remission oder Teilremission nachgewiesen werden, so dass hier – bei sehr kleiner Fallzahl - eine Ansprechrate von 0% ( $n=0$ ) und eine Krankheitskontrollrate von 57,1% ( $n= 4$ ) bestand.

Raucher hingegen zeigten eine Ansprechrate von 13,4% ( $n=9$ ) und eine Krankheitskontrollrate von 49,3% ( $n= 33$ ). ( $p= 0,682$ )

#### **4.3.6 Ansprechen nach Erstlinientherapeutikum**

In Anbetracht der Anzahl der verschiedenen Erstlinientherapeutika und der doch zahlenmäßigen Überlegenheit der Therapieschemata Carboplatin/Gemcitabine und

Carboplatin/Etoposid, beschränkt sich die Analyse der Ansprech- und Krankheitskontrollrate auf diese beiden Therapien.

Die Ansprechrate auf die Zweitlinientherapie mit Pemetrexed nach vorangegangener Therapie mit Carboplatin/Gemcitabine lag bei 10,5%, die Krankheitskontrollrate bei 44,7%.

Die verglichene Therapie mit dem Schema Carboplatin/Etoposid hatte eine Ansprechrate von 19% und eine Krankheitskontrollrate von 52,5% ( $p=0,305$ ).

So zeigte sich also keine Überlegenheit bei einer bestimmten Vorbehandlung im Hinblick auf einen günstigeren Clinical benefit in Abhängigkeit zur vorigen Erstlinientherapie.

#### **4.4 Clinical benefit**

Der Clinical benefit als Marker für das Ansprechen und die Effektivität der Pemetrexed-Therapie ist ein wesentlicher Bestandteil der Zweitlinientherapie und dieser Arbeit.

Clinical benefit, hier definiert als PR, CR oder NC/SD über 3 Monate nach Therapiebeginn, wurde durch regelmäßige Röntgen-Thorax-Kontrolluntersuchungen vor der Gabe des nächsten Zyklus' bestätigt.

Betrachtete man die Gesamtheit der untersuchten Patienten, zeigte sich ein Clinical benefit bei etwas mehr als der Hälfte der Patienten (52,7%,  $n=49$ ).

##### **4.4.1 Clinical benefit nach Histologie**

In der Studienpopulation der Nicht-Plattenepithelkarzinome zeigte sich ein Clinical benefit bei 51,6% der Patienten, bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom ein Clinical benefit von 54,8% ( $p=0,828$ ).

Remission und NC/SD wurden zwar beim Nicht-Plattenepithelkarzinom häufiger gesehen, jedoch wurde demgegenüber die Progression auch häufiger diagnostiziert als beim Plattenepithelkarzinom (siehe Abb. 8).

Ein signifikanter Vorteil der Zweitlinientherapie mit Pemetrexed für Nicht-Plattenepithelkarzinom-Patienten war damit nicht feststellbar.

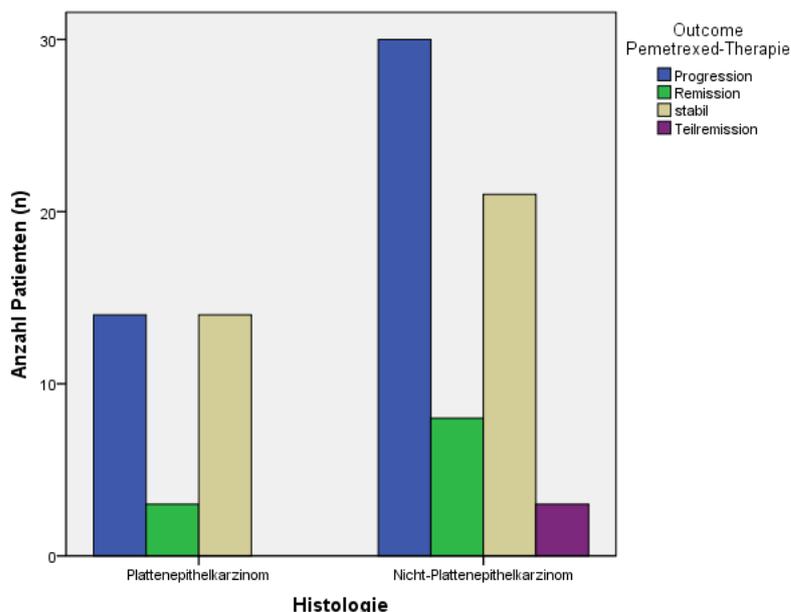


Abb. 8 - Vergleich Histologie vs. Outcome Pemetrexed-Therapie

#### 4.4.2 Clinical benefit nach Geschlecht

Ein Clinical benefit der Pemetrexed-Therapie in Abhängigkeit des Geschlechtes der Patienten ließ sich mit einem Vorteil für die männliche Population nachweisen ( $p=0,155$ ).

Tab. 12 - Therapieerfolg nach Geschlecht

	Frauen	Männer
<b>Ansprechrate</b>	16,3%	14,5%
<b>Clinical benefit / Krankheitskontrollrate</b>	38,7%	59,7%

#### 4.4.3 Clinical benefit nach Raucherstatus und Geschlecht / Raucherstatus

Da ein Großteil der Patienten der vorliegenden Studie aktuelle, bzw. ehemalige Raucher waren (91,6%,  $n=76$ ), lag eine Analyse des Zusammenhanges zwischen dem Raucherstatus und seiner Auswirkung auf den Clinical benefit nahe.

Hier konnte gezeigt werden, dass Nichtraucher tendenziell eher einen Clinical benefit aufwiesen als Raucher (57,1% vs. 49,3%,  $p=1,000$ ).

Der tendenzielle Vorteil bei Nichtrauchern spiegelte sich auch in einer zusätzlichen Abhängigkeit vom Geschlecht wider. Frauen wiesen hier bei Nichtraucherstatus einen

höheren Anteil an Clinical benefit auf als Männer (100% vs. 40%;  $p= 0,111$ ). Männer hingegen zeigten bei positivem Raucherstatus eher einen Clinical benefit als Frauen mit positivem Raucherstatus (58,7% vs. 28,6%;  $p= 0,641$ ).

#### 4.4.4 Zusammenhang Geschlecht und Histologie

Setzte man nun das Geschlecht und die Histologie des Tumors in eine Relation zum Clinical benefit, so zeigte sich in der Gesamtpopulation Frauen und Männer, ein relativ ausgeglichener benefit im Vergleich der Histologien (s. o.).

Innerhalb der Geschlechterverteilung fiel auf, dass vor allem die weiblichen Patientinnen sowohl beim Plattenepithelkarzinom ( $p= 0,636$ ), als auch beim Nicht-Plattenepithelkarzinom ( $p= 0,122$ ) häufiger einen Non-benefit in Relation zum benefit aufwiesen. Die Männer hingegen profitierten im Sinne eines Clinical benefit bei beiden Tumorentitäten von der Zweitlinientherapie mit Pemetrexed.

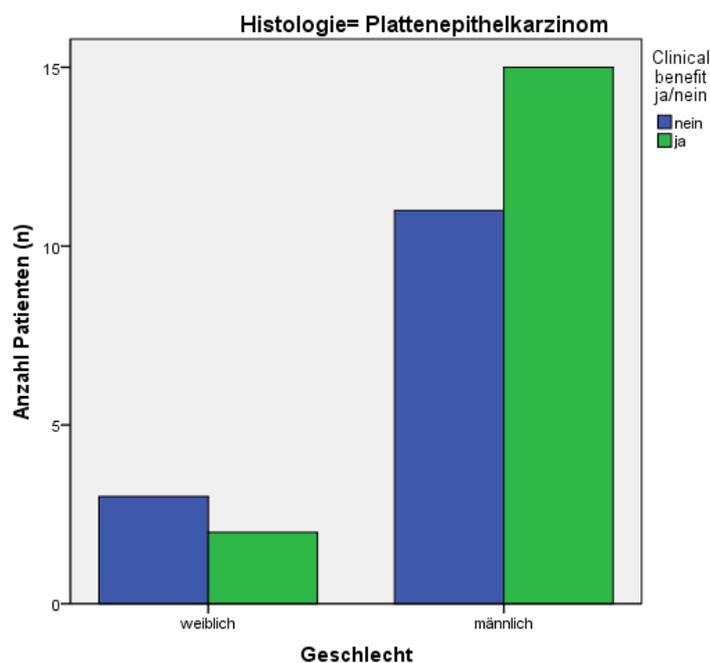


Abb. 9a – Vergleich Histologie (Plattenepithel) vs. Clinical benefit vs. Geschlecht

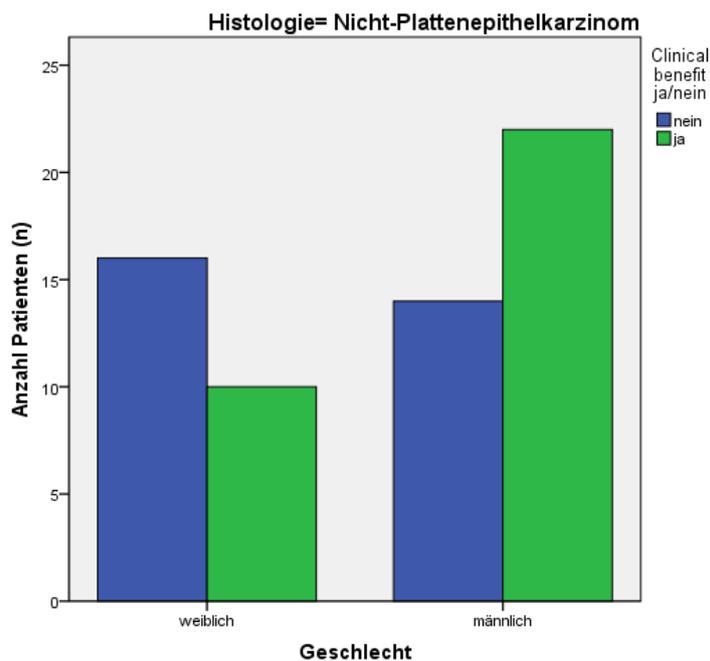


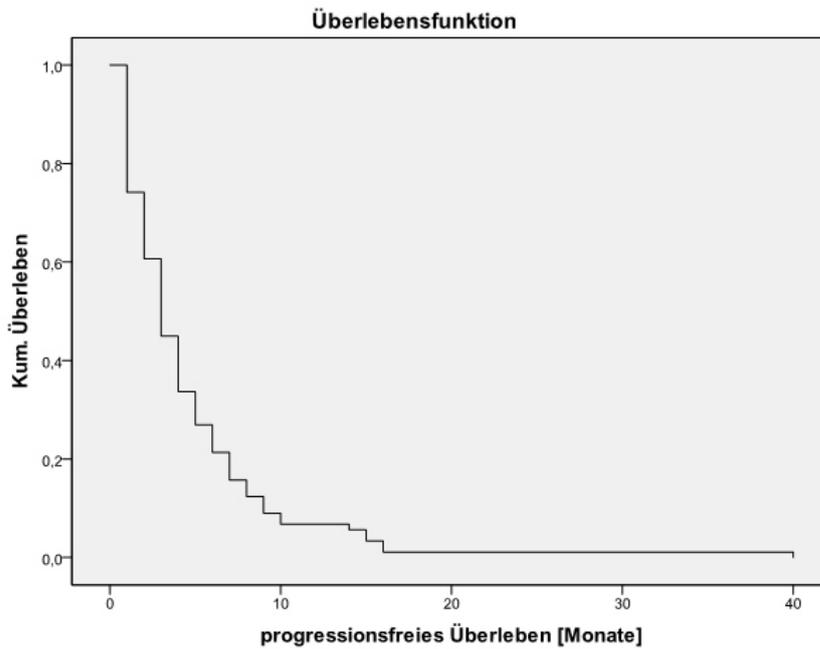
Abb. 9b – Vergleich Histologie (Nicht-Plattenepithel) vs. Clinical benefit vs. Geschlecht

#### 4.5 PFS – progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben (PFS) ist die Zeit von Beginn der Therapie und der radiologisch definierten Ausgangsgröße des Tumors zu diesem Zeitpunkt, bis zum Eintritt einer Größenzunahme des Tumors, der sog. Progression [58, 68]. Die entsprechende radiologische Kontrolle wurde dabei vor der Gabe des folgenden Zyklus' durchgeführt [142].

Das PFS stellt damit neben dem Clinical benefit die zweite wesentliche Form der Effektivitätsbeschreibung der Therapie dar. Ein Progress des Tumors definiert dabei sowohl das Ende der PFS, als auch das Ende der Zweitlinientherapie, da eine effektive Bekämpfung des Tumors mit diesem Medikament nicht mehr gewährleistet ist.

In dieser Studie lag das PFS im Median bei 3 Monaten (CI-95%: 2,343-3,657), gesehen über alle Patienten.



**Abb. 10 – PFS aller Patienten**

#### **4.5.1 PFS nach Histologie**

Im Vergleich der Histologien zeigte sich ein vergleichbares medianes PFS beider Tumorarten von ebenfalls 3 Monaten (Plattenepithelkarzinom: CI-95%: 2,224-3,776; Nicht-Plattenepithelkarzinom: CI-95%: 1,763-4,27), so dass kein histologiespezifischer Unterschied der Wirksamkeit des Pemetrexed gezeigt werden konnte ( $p= 0,680$ ).

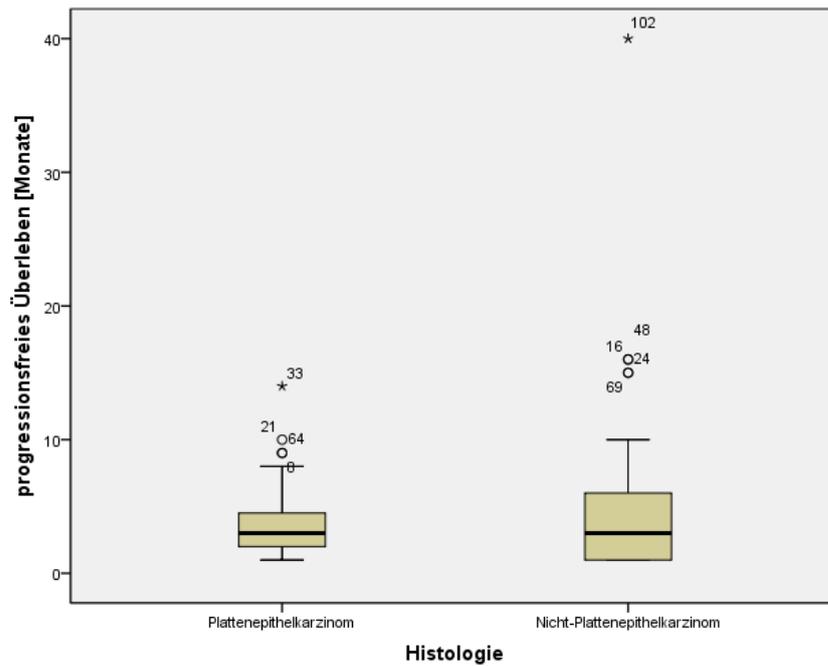


Abb. 11a – Vergleich des PFS unter den Histologien (Box-P.)

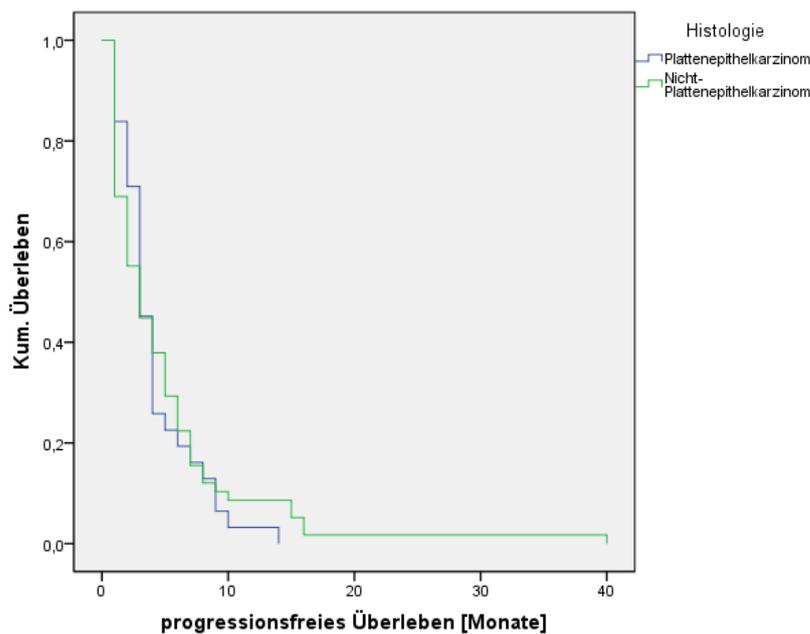


Abb. 11b – Vergleich des PFS unter den Histologien (Kaplan-M.)

#### 4.5.2 PFS nach Geschlecht

Betrachtet man den Mittelwert des PFS in Abhängigkeit des Geschlechtes, so zeigte sich ein signifikanter Unterschied mit einem verlängerten progressionsfreien Überleben für die

männliche Population mit einem PFS von 5,367 Monaten gegenüber 3,069 Monaten bei den Frauen (Männer: CI-95%: 3,824-6,909; Frauen: CI-95%: 2,279-3,859;  $p=0,018$ ).

Der Medianwert des PFS lag allerdings für beide Geschlechter wiederum bei 3 Monaten und zeigte somit keinen Unterschied (Männer: CI-95%: 1,988-4,012; Frauen: 1,976-4,024).

### 4.5.3 Zusammenhang Geschlecht und Histologie

Unter Berücksichtigung von Geschlecht und Histologie des Tumors im Hinblick auf das PFS, konnte ein signifikanter Vorteil bei den männlichen Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom gesehen werden (Median: 4 Monate; CI-95%: 1,143-6,857;  $p=0,021$ ).

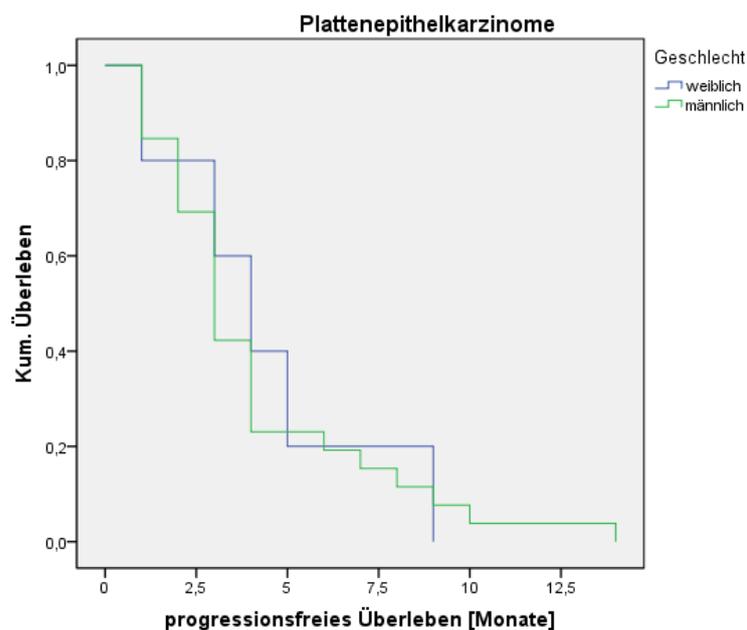


Abb. 12a – Vergleich des PFS von Platten-Ca und Geschlecht

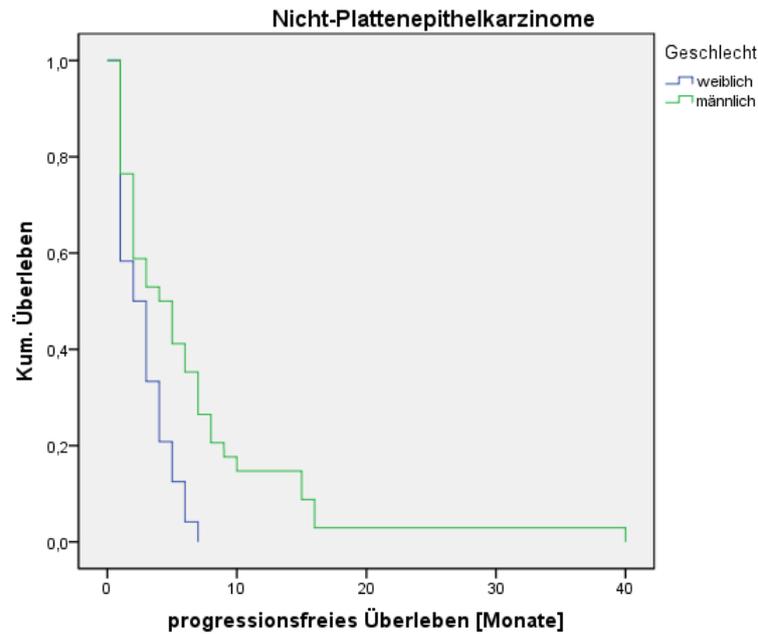


Abb. 12b – Vergleich des PFS von Nicht-Platten-Ca und Geschlecht

#### 4.5.4 Zusammenhang Geschlecht und Raucherstatus

Setzt man nun das Geschlecht und den Raucherstatus in Beziehung zum PFS, so zeigte sich, dass bei weiblichen Nichtraucherinnen (PFS 5 Monate, CI-95%: 5,0-5,0) und bei männlichen Rauchern (PFS 3 Monate, CI-95%: 1,555-4,445) die Prognose im Hinblick auf das mediane PFS am günstigsten gewesen ist ( $p=0,077$ ).

Dies deutet an, dass ein aktuelles, bzw. ehemaliges Fumatorium kein „echtes“ Kriterium für ein Ansprechen oder eine Prognose zu sein scheint. Allerdings ist hierbei auf die geringe Fallzahl v. a. im Bereich der Nichtraucher-Population zu verweisen (nichtrauchende Frauen  $n=5$ ). Eine Veränderung des Ergebnisses ist bei höheren Fallzahlen nicht auszuschließen.

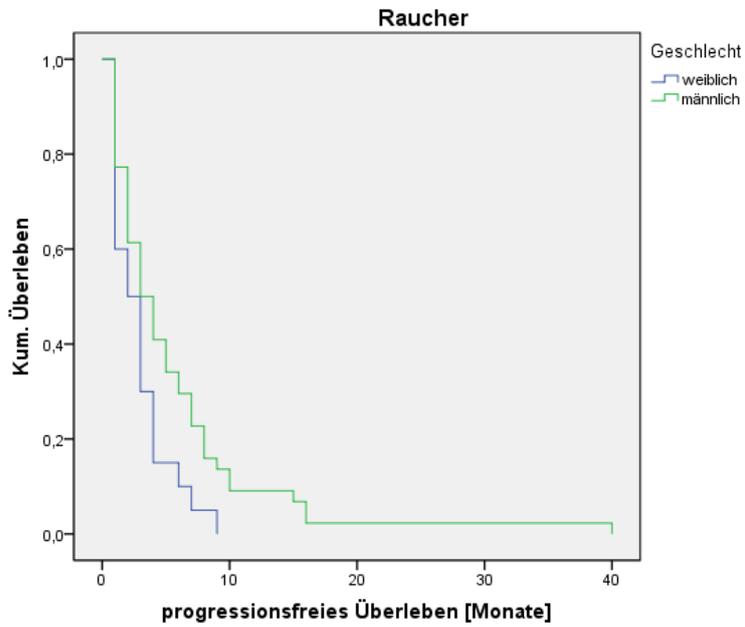


Abb. 13a – Vergleich des PFS bei Rauchern vs. Geschlecht

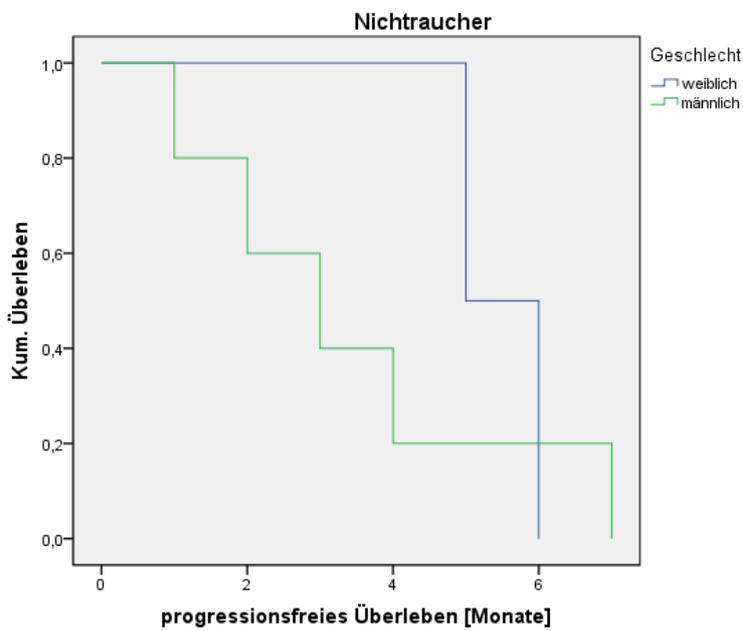


Abb. 13b – Vergleich des PFS bei Nichtrauchern vs. Geschlecht

## 4.6 Überleben

Die Gesamtüberlebenszeit ist für den Patienten und seinen Arzt neben dem Clinical benefit und der progressionsfreien Überlebenszeit der dritte zentrale Punkt in der Behandlung eines Tumorleidens. Im Vergleich mit einer reinen supportiven Therapie lässt sich mit der Chemotherapie im Allgemeinen eine deutliche Anhebung der Gesamtüberlebenszeit für den Patienten erreichen [27].

Das 1-Jahresüberleben betrug in der vorliegenden Studienpopulation 30,4% (n=31).

### 4.6.1 Überleben nach biometrischen Daten

In der Zweitlinientherapie mit Pemetrexed zeigte sich hier ein medianes Gesamtüberleben aller Patienten von 191 Tagen (CI-95%: 127,491-254,509), bzw. 6,4 Monaten (CI-95%: 4,250-8,484).

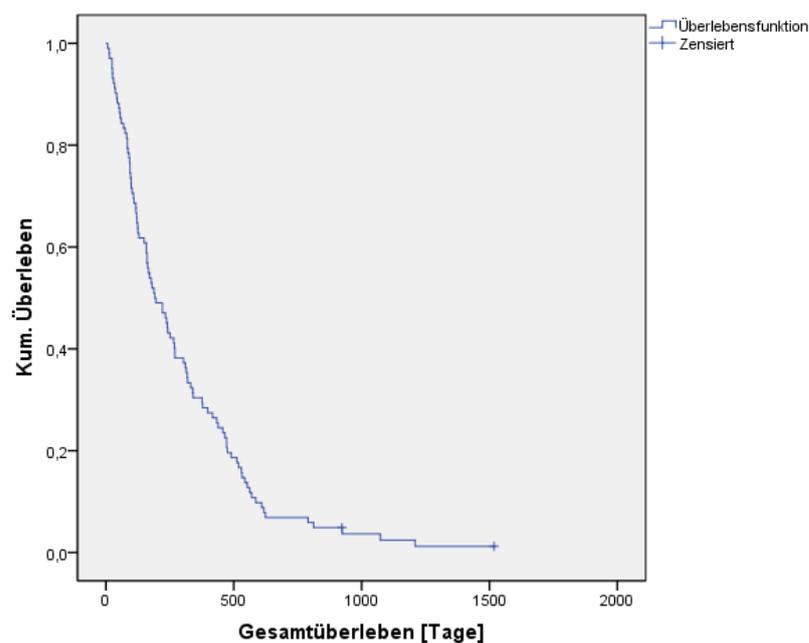


Abb. 14 – OS aller Patienten

#### 4.6.2 Überleben nach Histologie

Im Falle eines Plattenepithelkarzinoms ergab sich eine mediane Überlebenszeit von 166 Tagen (CI-95%: 46,821-285,179), bzw. 5,5 Monaten (CI-95%: 1,561-9,506), was nicht signifikant geringer als bei Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinomen gewesen ist, welche ein OS im Median von 221 Tagen (CI-95%: 147,642-294,358), bzw. 7,4 Monaten (CI-95%: 4,921-9,812) aufwiesen ( $p=0,142$ ).

Die entsprechende Hazard ratio ergab einen Wert von 0,736 (CI-95%: 0,488-1,111) zugunsten der Nicht-Plattenepithelkarzinome, allerdings bei einem nicht-signifikanten  $\alpha$ -Fehler von 0,144.

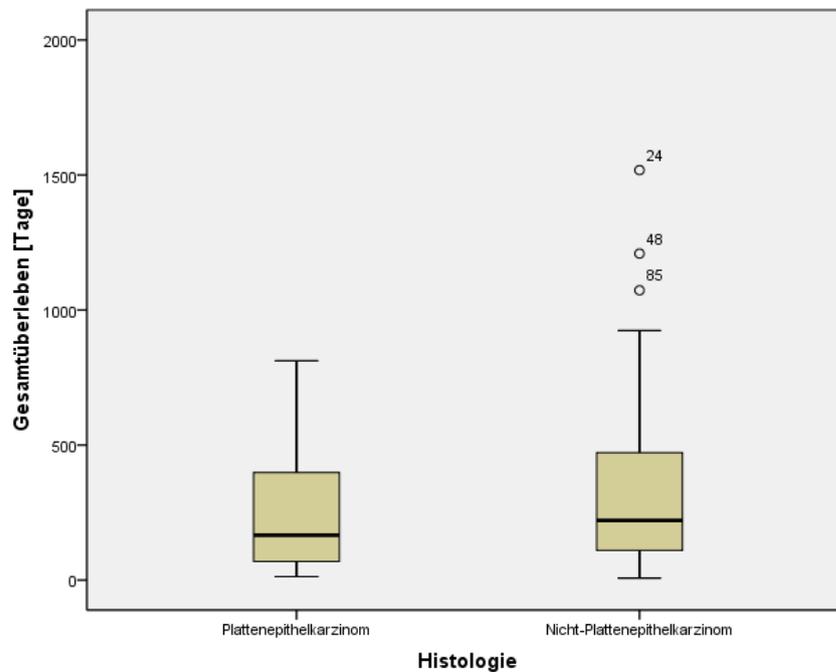


Abb. 15a – Vergleich des OS nach Histologie (Box-P.)

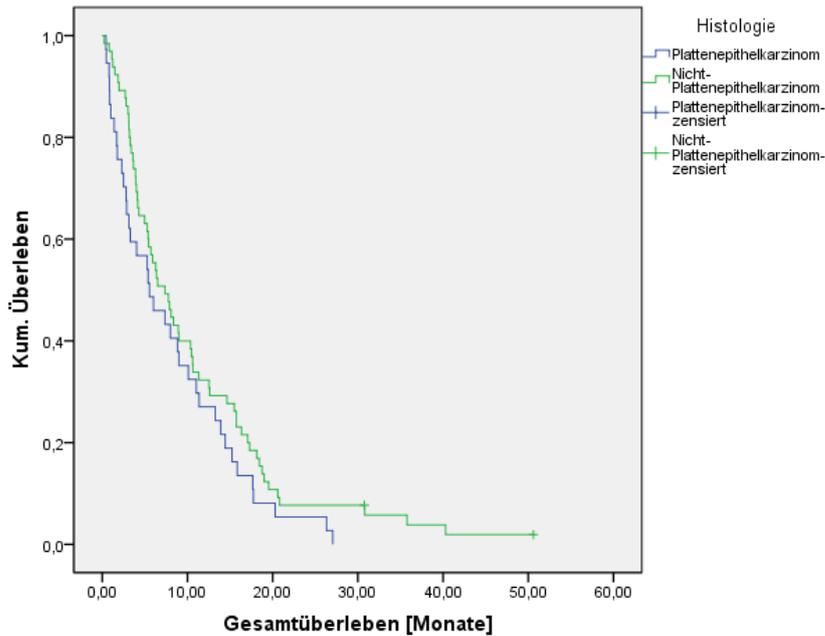


Abb. 15b – Vergleich des OS nach Histologie (Kaplan-M.)

#### 4.6.3 Überleben nach Geschlecht

Männer hatten dabei ein gering längeres OS von medianen 237 Tagen (CI-95%: 146,808-327,192) gegenüber den Frauen mit medianen 161 Tagen (CI-95%: 106,949-215,051) ( $p=0,412$ ).

Die Schätzung der Cox-Regression ergab  $HR=0,838$  (CI-95%: 0,549-1,280) ohne statistische Signifikanz ( $p=0,413$ ).

#### 4.6.4 Überleben nach Raucherstatus

Ein ebenfalls geringer Vorteil im Hinblick auf das OS konnte für Nichtraucher gezeigt werden. Nichtraucher überlebten nach Beginn der Pemetrexed-Therapie im Median 319 Tage (CI-95%: 298,470-339,530), Raucher hingegen 163 Tage (CI-95%: 133,573-192,427) im Median, was mit einem  $p=0,231$  allerdings als nicht signifikant eingestuft wurde. Die HR ergab 0,624 (CI-95%: 0,286-1,360) bei einem  $p=0,235$ .

#### 4.6.5 Überleben nach Clinical benefit

Eine eindeutige Signifikanz ließ sich beim OS in Abhängigkeit des Clinical benefit zeigen, also der Clinical benefit als Marker der objektiven Therapiewirksamkeit innerhalb der ersten drei Monate in Bezug auf das letztendliche Outcome des Gesamtüberlebens. Hatten die Patienten innerhalb der definitionsgemäßen ersten 3 Monate einen Clinical benefit der Pemetrexed-Therapie, so war die Gesamtzeit des OS mit medianen 318 Tagen (CI-95%: 172,598-463,402) auch wesentlich höher. Dagegen stand ein medianes OS von 120 Tagen (CI-95%: 73,567-166,433) bei Patienten ohne Clinical benefit ( $p= 0,0001$ ).

Dies zeigte sich auch in der Signifikanz der Hazard ratio mit einem Wert von 0,408 (CI-95%: 0,264-0,631) zugunsten der Patienten mit einem Clinical benefit ( $p= <0,0001$ ).

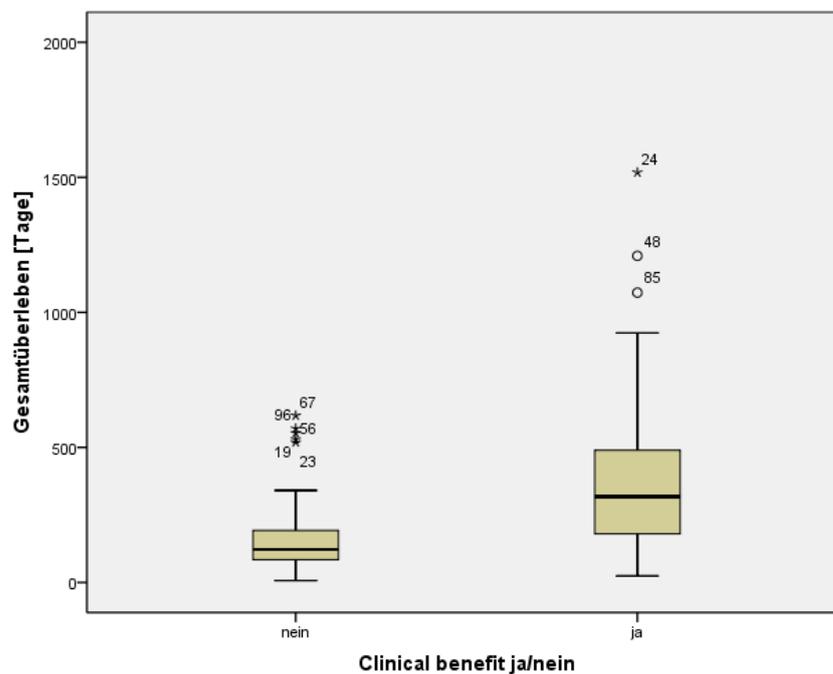


Abb. 16a – Vergleich des OS nach Clinical benefit (Box-P.)

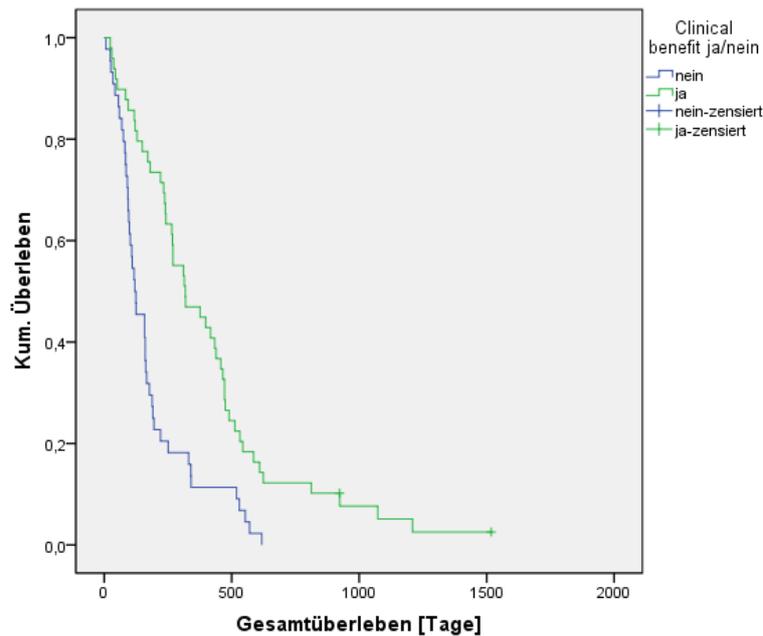


Abb. 16b – Vergleich des OS nach Clinical benefit (Kaplan-M.)

#### 4.6.6 Zusammenhang Clinical benefit und Histologie

Im Bezug auf diesen Clinical benefit, wurde im nächsten Schritt die Histologie miteinbezogen. Hier konnte nochmals gezeigt werden, dass sowohl bei Patienten mit Plattenepithelkarzinomen, als auch bei Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinomen ein signifikant längeres OS unter der Therapie mit Pemetrexed resultierte, als bei Patienten, die keinen Clinical benefit aufweisen konnten ( $p = <0,0001$ ). Dies bestätigte auch die Rückwärts-Selektion der Cox-Regressionsanalyse mit dem bereits oben erwähnten Wert von 0,408 ( $p = <0,0001$ ).

Tab. 13 – Überleben nach Clinical benefit/Histologie

Histologie	OS in Tagen	CI-95%
Plattenepithel mit benefit	270	57,561-482,439
Plattenepithel ohne benefit	94	70,166-117,834
Nicht-Plattenepithel mit benefit	318	227,915-408,085
Nicht-Plattenepithel ohne benefit	124	68,981-179,019

#### 4.6.7 Überleben von Patienten mit und ohne Drittlinientherapie

Im Anschluss an die Zweitlinientherapie mit Pemetrexed erhielten 56,9% (n= 58) der Patienten eine Therapie in Drittlinie, sofern die Voraussetzungen hierfür gegeben waren (ECOG 0 oder 1, Karnofsky  $\geq$  70%, Einwilligung des Patienten, keine ausschließenden Komorbiditäten (Kontraindikationen) oder als Alternative hier eine Therapie mit Carboplatin anstatt Cisplatin oder gänzlich ohne Platinderivat)[44].

Im Hinblick auf das OS dieser Patienten seit Beginn der Zweitlinientherapie konnte dabei gezeigt werden, dass die Patienten, die eine folgende Drittlinientherapie erhielten, ein signifikant längeres OS von 314 Tagen (CI-95%: 224,439-403,561) aufwiesen, als die Patienten ohne anschließende Drittlinientherapie (98 Tage; CI-95%: 33,588-162,412) ( $p = <0,0001$ ). Die Schätzung der HR ergab hier 0,396 (CI-95%: 0,250-0,627). Das 1-Jahresüberleben lag bei 10% für Patienten ohne Drittlinientherapie gegenüber 43,1% für Patienten mit Drittlinientherapie.

Eine Unterscheidung um welche Drittlinientherapie es sich handelte, wurde dabei vorerst nicht gemacht.

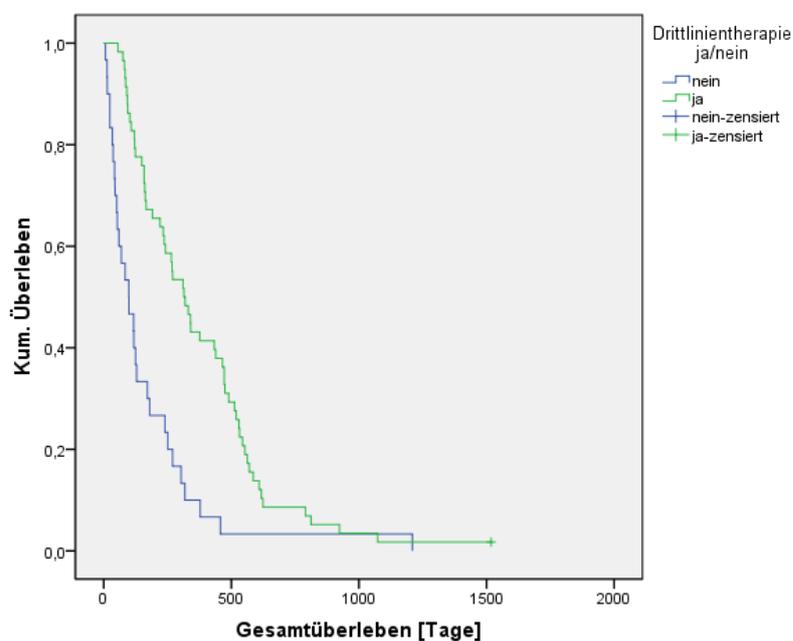


Abb. 17 – Vergleich des OS nach Drittlinientherapie

## 4.6.8 Zusammenhang Therapieverlauf und Histologie

### 4.6.8.1 gesamtes Patientengut

Betrachtet man nun die Patienten hinsichtlich des Procedere der Zweitlinientherapie, also ob die Therapie regelrecht beendet werden konnte (4-6 Zyklen sind laut S3-Leitlinie Ziel der Therapie [44]), so zeigte sich eindeutig, dass die Patienten, welche die Therapie regelrecht beenden konnten, einen größeren Nutzen im Sinne eines verlängerten OS erzielen konnten. Der Wert lag hier im Median bei 465 Tagen (CI-95%: 392,543-537,457), bei den Patienten mit Therapieabbruch hingegen bei lediglich 129 Tagen (CI-95%: 92,509-165,491) ( $p = <0,0001$ ). Die HR war 0,346 (CI-95%: 0,214-0,560).

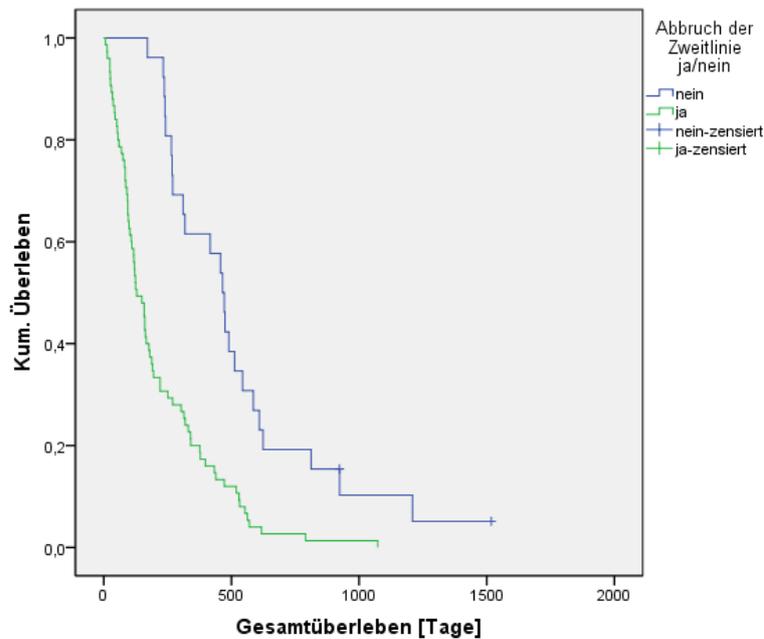


Abb. 18 – Vergleich des OS nach Procedere der Pemetrexed-Therapie

### 4.6.8.2 nach Histologie

Im Hinblick auf die Histologie in diesem Bereich des OS, konnte allerdings kein signifikanter Vorteil einer bestimmten Histologie gesehen werden. Sowohl Patienten mit Plattenepithelkarzinomen, als auch Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinomen erreichten ein ähnliches OS, wenn die Therapie regelrecht beendet werden konnte und im gleichen Sinne, wenn sie abgebrochen werden musste ( $p = 0,194$ ).

**Tab. 14 – Überleben im Zusammenhang Therapieverlauf/Histologie**

Histologie	OS in Tagen	CI-95%
Plattenepithel mit regelrechter Beendigung der Therapie	417	157,831-676,169
Nicht-Plattenepithel mit regelrechter Beendigung der Therapie	472	420,028-523,972
Plattenepithel mit Abbruch der Therapie	99	37,466-160,534
Nicht-Plattenepithel mit Abbruch der Therapie	149	99,294-198,706

#### 4.7 Drittlinientherapie

Über die Hälfte der Patienten (56,9%, n= 58) kamen nach der Zweitlinientherapie mit Pemetrexed für eine weitere Drittlinientherapie in Frage. Wie bereits oben beschrieben, waren die Voraussetzungen hierfür ein ECOG/PS-Wert 0 oder 1, Karnofsky  $\geq 70\%$ , die Einwilligung des Patienten, keine ausschließenden Komorbiditäten (Kontraindikationen) oder es wurde eine Therapie mit Carboplatin anstatt Cisplatin oder gänzlich ohne Platinderivat in Erwägung gezogen [44].

In dieser Drittlinientherapie kamen insgesamt sechs verschiedene Medikamentenschemata zum Einsatz, wobei die Chemotherapie mittels Erlotinib (Tarceva) mit 58% (n= 51) am häufigsten zum Einsatz kam.

Ein Clinical benefit, im Sinne der obigen Definition, konnte bei 57,5% (n= 23) der Patienten beobachtet werden. Den Beginn der Berechnung von PFS und OS markierte dabei der Zeitpunkt des ersten Zyklus‘ der Drittlinientherapie.

#### 4.7.1 Zusammenhang Clinical benefit und Histologie in Drittlinientherapie

Ein Clinical benefit fand sich bei 75% (n= 9) der Patienten mit Plattenepithelkarzinom und bei 50% (n= 14) der Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom. Statistisch bezeichnet dies keinen signifikanten Unterschied zwischen den Histologien (p= 0,179).

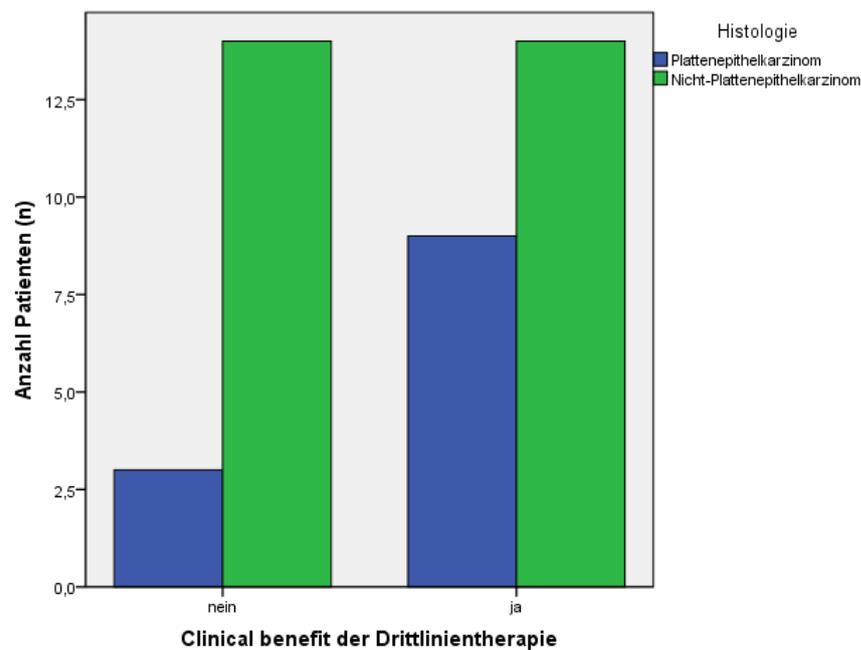


Abb. 19 – Vergleich Histologie vs. Clinical benefit mit/ohne Drittlinientherapie

#### 4.7.2 Zusammenhang Clinical benefit und Geschlecht / Raucherstatus bei Drittlinientherapie

Geschlechtsunterschiede gab es beim Clinical benefit der Drittlinientherapie nicht. Frauen zeigten einen benefit von 60% (n= 9) und Männer einen benefit von 56% (n= 14) (p= 1,000).

Auch der Clinical benefit der Patienten, die einen positiven Raucherstatus aufwiesen, war nicht signifikant unterschiedlich zu den Nichtraucher (p= 0,602). Raucher zeigten einen benefit von 50% (n= 13) gegenüber Nichtrauchern mit einem benefit von 75% (n= 3).

### 4.7.3 PFS nach Drittlinientherapie

Das PFS, also die Zeit bis zum Eintritt einer Progression des Tumors, bei Patienten der Drittlinie lag im Median aller Patienten bei 3 Monaten (CI-95%: 2,110-3,890).

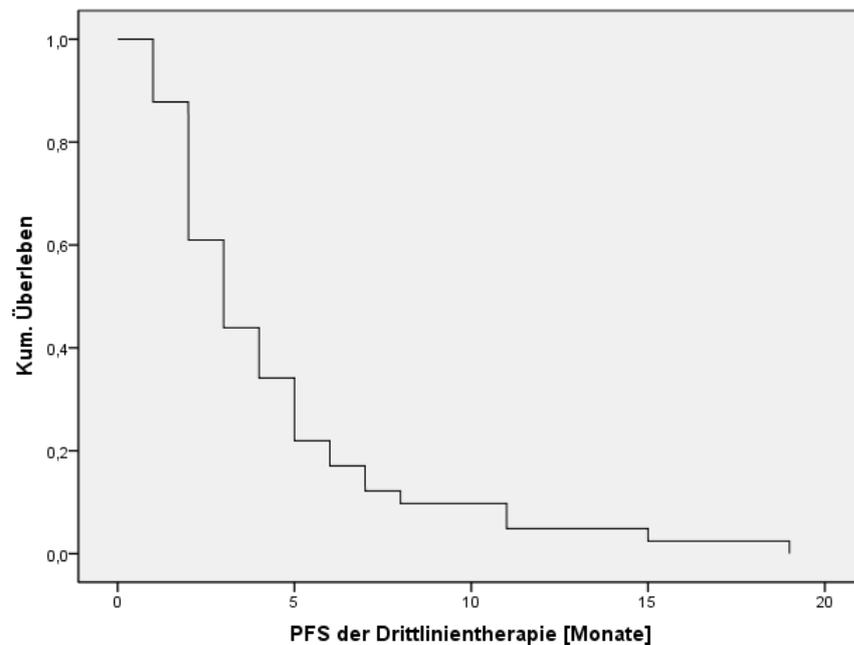


Abb. 20 – PFS nach Drittlinientherapie

### 4.7.4 Zusammenhang PFS und Histologie in Drittlinientherapie

Betrachtet man bei diesem PFS die Abhängigkeit von der Histologie, so zeigte sich ein ähnliches PFS zwischen den Histologien:

- Plattenepithelkarzinome 4 Monate (CI-95%: 1,737-6,263)
- Nicht-Plattenepithelkarzinome 3 Monate (CI-95%: 2,146-3,854)

(p= 0,317)

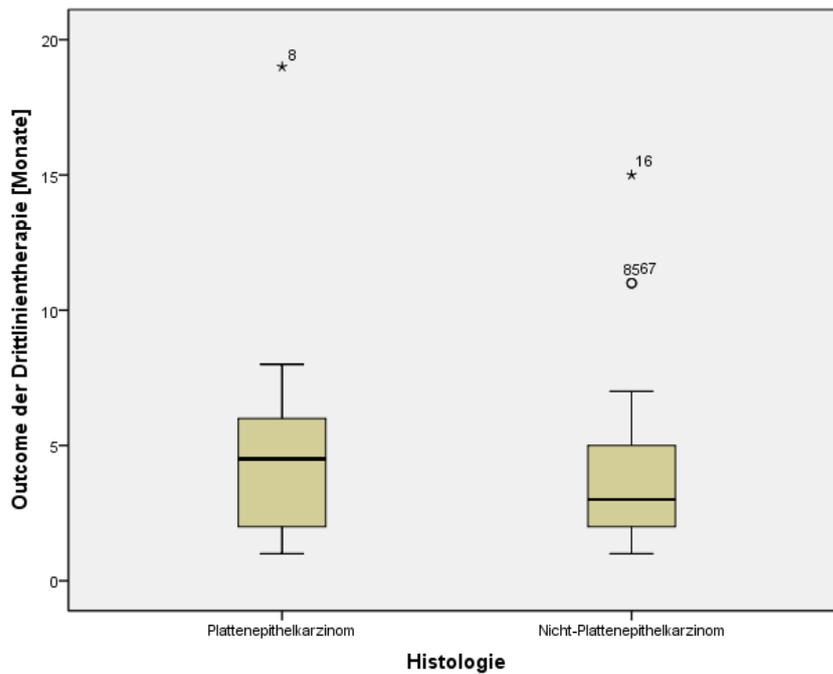


Abb. 21a – Vergleich des PFS der Drittlinientherapie nach Histologie (Box-P.)

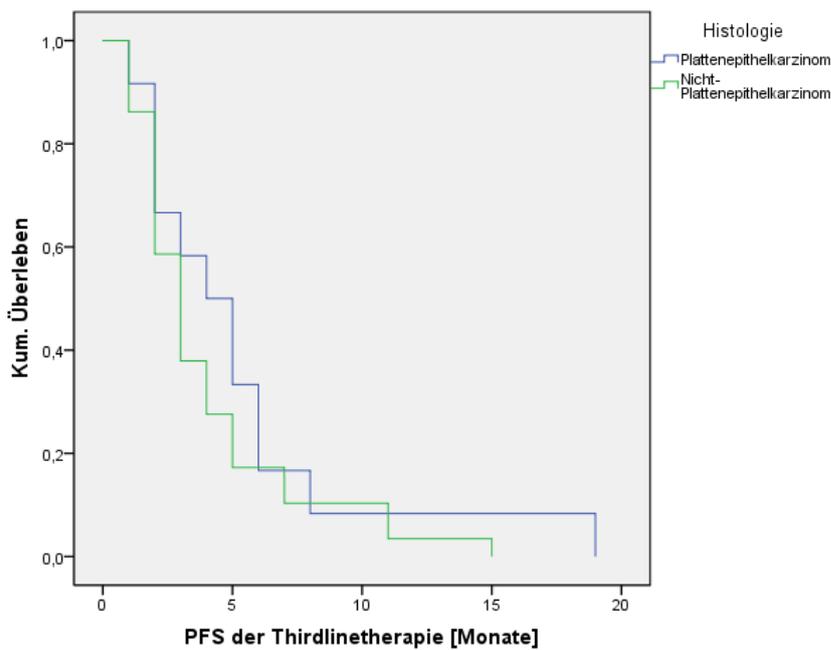


Abb. 21b – Vergleich des PFS der Drittlinientherapie nach Histologie (Kaplan-M.)

#### 4.7.5 Progressionsfreies Überleben mit Erlotinib-Drittlinientherapie

Da es sich bei über der Hälfte der Drittlinienpatienten um ein Therapieschema mit Erlotinib (Tarceva) handelte, wurde nun untersucht, ob diese Therapie ein längeres PFS

gegenüber den anderen Patienten mit einem anderen Therapieschema erbringt. Bei einem PFS von medianen 3 Monaten (95%-CI: 2,034-3,966) bei Patienten mit Erlotinib, konnte eine solche Verbesserung gegenüber dem Gesamtpatientenkollektiv in der Drittlinientherapie nicht gezeigt werden.

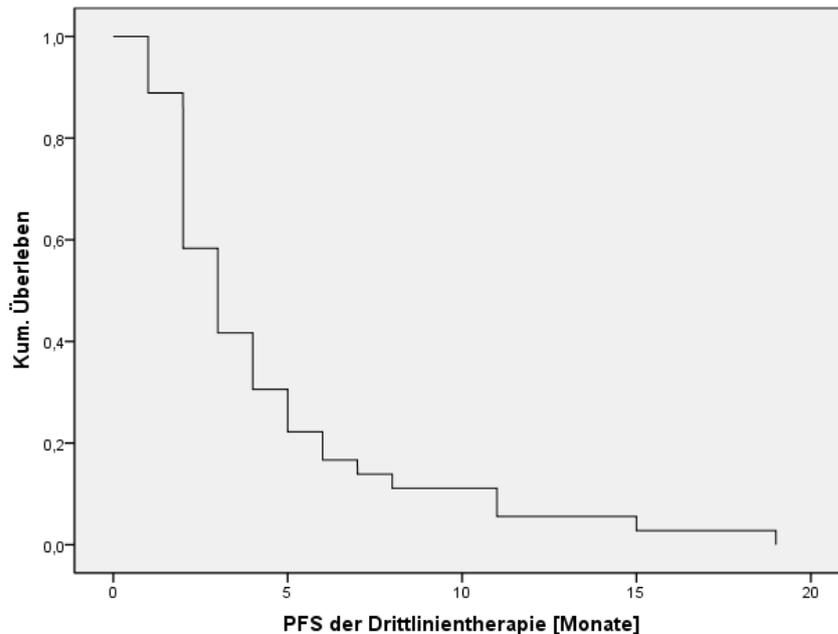


Abb. 22 – PFS bei Erlotinib-Therapie

#### 4.7.6 Zusammenhang progressionsfreies Überleben und Histologie bei Erlotinib-Drittlinientherapie

Darüber hinaus zeigte sich, dass es auch bei den Erlotinib-Patienten zwischen den Histologien keine signifikanten Unterschiede gab. Patienten mit Plattenepithelkarzinom hatten ein PFS von medianen 4 Monaten (CI-95%: 1,078-6,922), Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom von medianen 3 Monaten (CI-95%: 2,016-3,984) ( $p=0,216$ ).

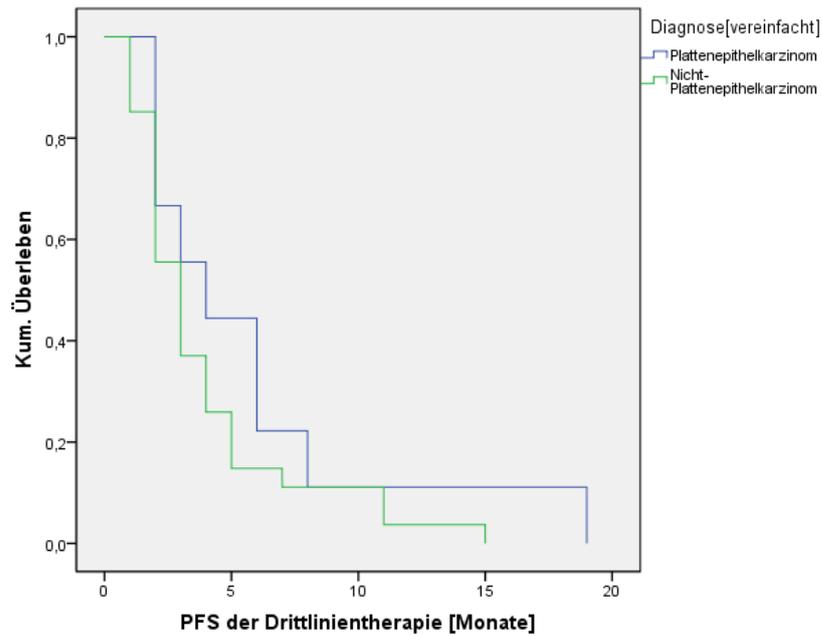


Abb. 23 – Vergleich des PFS nach Histologie bei Erlotinib-Patienten

#### 4.7.7 Überleben nach Drittlinientherapie

Das OS der Patienten, die eine Drittlinientherapie bekamen, lag im Median bei 162 Tagen (CI-95%: 66,887-257,113) oder entsprechend berechnet 5,78 Monaten, beginnend ab der Gabe des ersten Drittlinienzyklus’.

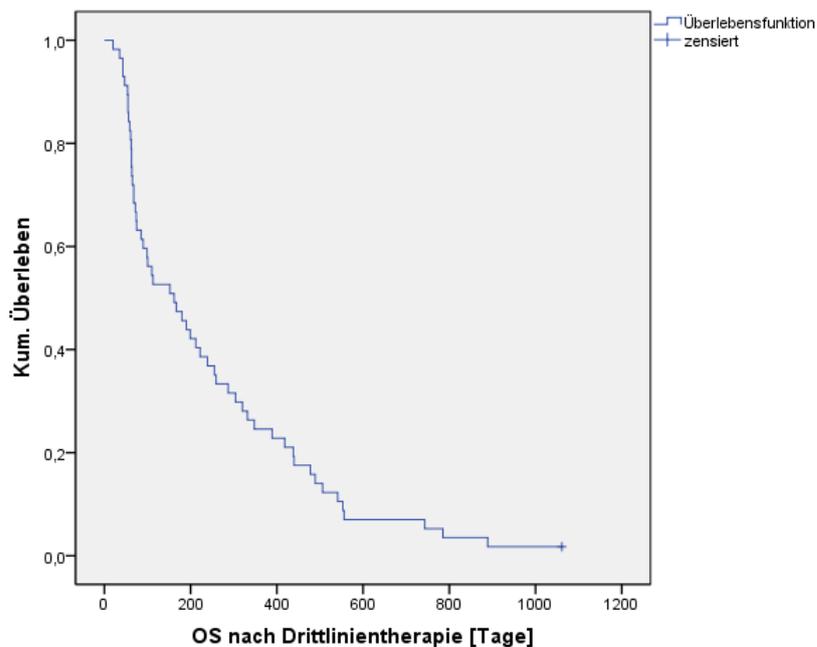


Abb. 24 – OS nach Drittlinientherapie

#### 4.7.8 Zusammenhang Überleben und Histologie bei Drittlinientherapie

In Hinsicht auf das OS nach Drittlinientherapie unter Berücksichtigung der Karzinomentitäten, zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Histologien ( $p=0,965$ ). Bei einem medianen OS der Population mit Plattenepithelkarzinom von 180 Tagen (CI-95%: 29,080-330,920) und der Population mit Nicht-Plattenepithelkarzinom von 113 Tagen (CI-95%: 27,685-198,315), zeigten sich die Ergebnisse diesbezüglich statistisch im vergleichbaren Rahmen, bei einem HR= 0,987 (CI-95%: 0,550-1,770;  $p=0,965$ ).

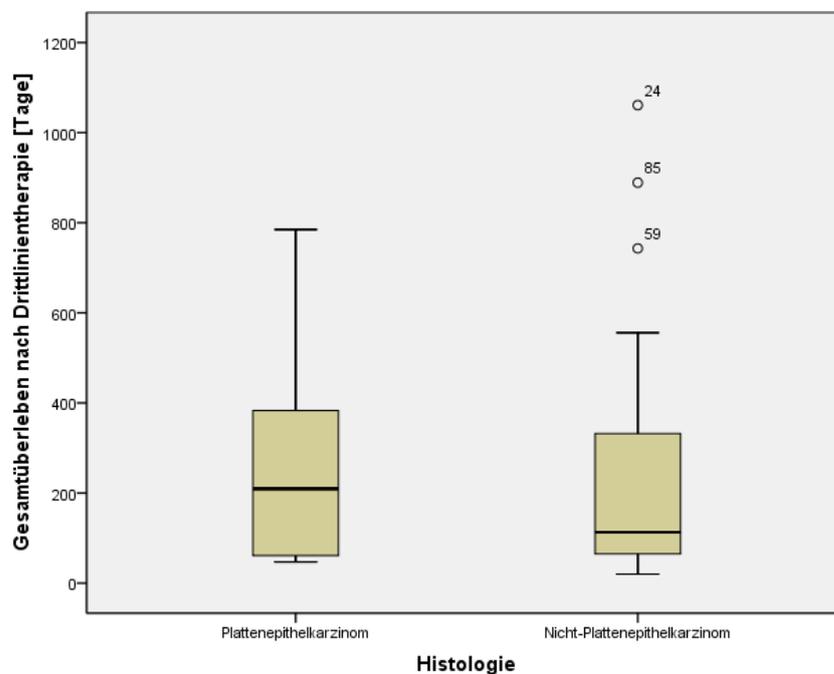


Abb. 25a – Vergleich des OS nach Histologie bei Drittlinientherapie (Box-P.)

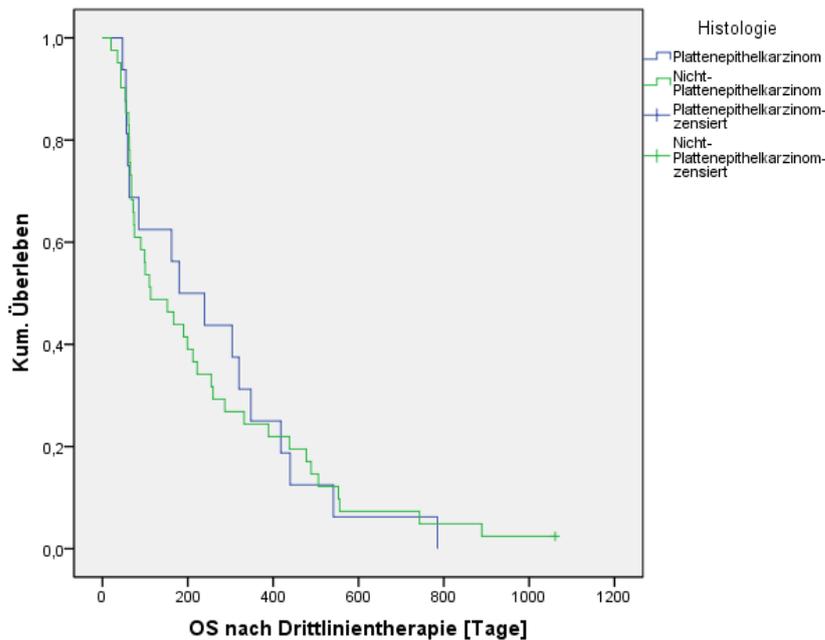


Abb. 25b – Vergleich des OS nach Histologie bei Drittlinientherapie (Kaplan-M.)

#### 4.8 UAW – unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Nebenwirkungen traten in diesem Patientenkollektiv bei 85,5% (n= 71) der behandelten Patienten auf.

Auffällig waren hier die Neutropenien und Thrombozytopenien, die mit 1,2% sehr selten auftraten, sowie febrile Neutropenien, welche gar nicht diagnostiziert wurden.

Schwerere Nebenwirkungen von CTC <sup>o</sup>3-4 traten in 12,2% der Fälle auf, wobei vor allem Nebenwirkungen im Bereich des Knochenmarks vorherrschend waren. Nebenwirkungen die in diesem Bereich auftraten, hatten zu 54% ein CTC <sup>o</sup>3-4.

Ein Unterschied zwischen den Histologien der Patienten in Hinsicht auf das Auftreten oder den Schweregrad der Nebenwirkungen zeigte sich nicht, einzig Hautausschlag, Diarrhoen und AZ-Verschlechterungen wurden häufiger auf der Seite der Plattenepithelkarzinome gesehen, hingegen Übelkeit, Erbrechen und Muskelschmerzen häufiger auf Seiten der Nicht-Plattenepithelkarzinome.

Die Tabelle 15 zeigt die aufgetretenen Nebenwirkungen und ihre Häufigkeiten, sowie anteilig den Schweregrad nach NCI-CTC [82].

Es konnte außerdem gezeigt werden, dass die ersten Nebenwirkungen im Median nach 21 Tage auftraten, was einem Auftreten der Nebenwirkungen noch vor der Gabe des 2. Zyklus' entspricht. Ein Unterschied zwischen den beiden Histologien besteht dabei nicht.

- Plattenepithelkarzinom 24 Tage
- Nicht-Plattenepithelkarzinom 21 Tage

(p= 0,411)

## **5 Diskussion**

Im Zusammenhang mit dem Bronchialkarzinom sind in den letzten Jahren verschiedenste Therapieschemata in der Zweitlinientherapie des NSCLC untersucht worden, z.B. die Taxane Docetaxel und Paclitaxel, Gemcitabine, Vinorelbine oder auch unterschiedliche Kombinationstherapien mit und ohne Platinderivate [39, 40, 59, 80, 113, 117]. Pemetrexed etablierte sich unter ihnen im Bereich des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms zur Therapie der Karzinome mit nicht-plattenepithelialer Histologie. Petersen et al beschrieb 2007 eine bessere Effektivität von Pemetrexed beim Nicht-Plattenepithelkarzinom gegenüber dem Plattenepithelkarzinom, so dass eine Therapie der plattenepithelialen NSCLC's bisher ausgeschlossen schien [81, 92].

Die vorliegende Arbeit befasste sich mit Patienten der onkologischen Ambulanz des Krankenhaus Großhansdorf, die mit einem NSCLC im inoperablen Stadium III – IV diagnostiziert wurden und im Hause nach vorangegangener Erstlinienchemotherapie eine Zweitlinientherapie mit Pemetrexed erhielten. Dabei lag das Augenmerk auf dem Vergleich der „Erfolgsaussichten“ der Therapie mit Pemetrexed zwischen den beiden Histologien Plattenepithel vs. Nicht-Plattenepithel im Sinne des Clinical benefit, PFS und OS.

### **Patientencharakteristika**

Untersucht wurden die Daten von 102 Patienten, wobei sich ein medianes Alter von 64 Jahren bei Beginn der Zweitlinientherapie zeigte, was im Allgemeinen den Literaturdaten für das Auftreten eines Bronchialkarzinoms, bzw. auch dem Beginn einer Zweitlinientherapie bei Patienten im Stadium III-IV entsprach [10, 27, 29, 47, 57, 105].

Es zeigte sich in der untersuchten Population ein Verhältnis Männer zu Frauen von 2:1. Hier zeigte sich, dass die Erkrankung des Bronchialkarzinoms weiterhin vor allem die männliche Bevölkerung betrifft, was trotz des oben beschriebenen Wandels immer noch auf die Rauchgewohnheiten zurückzuführen sein dürfte [27, 29, 47]. Der Zusammenhang von Tabakkonsum und Bronchialkarzinom deutet sich auch im Raucherstatus an, der mit über 90% sowohl bei den Frauen als auch bei den Männern vergleichbar hoch liegt wie in anderen Studien [10, 93].

## **Histologie**

Die Verteilung der Entitäten Plattenepithel (36,3%) und Nicht-Plattenepithel (63,7%) entsprach in etwa den Durchschnittswerten, die in der Literatur angegeben werden [27]. Dabei überschritten die Anteile der Plattenepithelkarzinome die allgemeinen Durchschnittswerte um etwa 10% [136]. Der Anteil der Großzelligen Karzinome als Teil der Nicht-Plattenepithelkarzinome liegt mit 13,7% im Bereich der Normalwerte von 10-20% [37, 48].

Bei den weiblichen Patienten wurde dabei häufiger ein Nicht-Plattenepithelkarzinom diagnostiziert, was ebenfalls der gängigen Literatur entspricht [105, 27].

## **Ansprechraten**

Um den Erfolg der angewandten Chemotherapie mit Pemetrexed einzuschätzen, wurden die Ansprechraten und die Krankheitskontrollraten errechnet, also die Prozentzahl der Fälle, in denen die Patienten in der radiologischen Untersuchung eine CR/PR, bzw. eine CR/PR/SD aufweisen konnten. Nach Wormanns et al [142] ist die radiologische Beurteilung hierbei eine gut geeignete Methode, um die Veränderung von tumorösen Erkrankungen zu erkennen.

Die Therapie zeigte eine Ansprechrate für alle Patienten von insgesamt 15,1% und eine Krankheitskontrollrate von 52,7%. Damit lag die Ansprechrate höher als in vergleichbaren Studien und die Krankheitskontrollrate bewegte sich im Rahmen anderer etablierter Daten [10, 22, 25, 29, 43, 45, 47, 64, 66, 105, 109]. Es fiel auf, dass sowohl die Ansprech- als auch die Krankheitskontrollraten für Patienten jenseits des 65. Lebensjahres leichte

Verbesserungen gegenüber jüngeren Patienten zeigten. Dies könnte allerdings unter Berücksichtigung der Signifikanz von  $p= 0,134$  auf eine zu geringe Fallzahl zurückzuführen sein. Es ließe sich hier höchstens eine Tendenz ausmachen.

Betrachtete man nun die Ansprech- und Krankheitskontrollraten innerhalb der beiden verschiedenen Histologien, so konnte gezeigt werden, dass vor allem die Nicht-Plattenepithelkarzinome mit 17,7% eine bessere Ansprechrate gegenüber den Plattenepithelkarzinomen (9,7%) erzielen konnten. Die Krankheitskontrollraten bewegten sich dabei in beiden Histologien wieder in statistisch vergleichbaren Dimensionen. Auch im Vergleich Geschlecht, Alter, Raucherstatus und der Verwendung verschiedener Erstlinientherapeutika ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

### **Clinical benefit**

Ein Clinical benefit entsprach in dieser Arbeit der Krankheitskontrollrate, also einem radiologischen CR/PR/SD über mindestens drei Monate und lag sowohl für Patienten mit Plattenepithelkarzinom, als auch für solche mit Nicht-Plattenepithelkarzinom bei vergleichbaren Prozentzahlen, wobei ein Clinical benefit bei Plattenepithelkarzinomen sogar noch etwas häufiger zu diagnostizieren gewesen ist (51,6% vs. 54,8%;  $p= 0,828$ ). Dies kann als Anzeichen dafür gesehen werden, dass die Zweitlinientherapie mit Pemetrexed beim Plattenepithelkarzinom gegenüber dem Nicht-Plattenepithelkarzinom nicht zwangsläufig unterlegen zu sein scheint, wie es die bisherige Literatur beschreibt [85, 74].

Im Vergleich der Geschlechter zeigte sich, dass Frauen sowohl beim Plattenepithelkarzinom ( $p= 0,636$ ), als auch beim Nicht-Plattenepithelkarzinom ( $p= 0,122$ ) häufiger einen Non-benefit in Relation zum benefit aufwiesen. Die männlichen Patienten hingegen profitierten unabhängig von der Tumorphistologie von einer Therapie. Eine eindeutige statistische Signifikanz für diese Tendenz konnte allerdings aufgrund einer sehr geringen Fallzahl an weiblichen Patienten mit Plattenepithelkarzinomen ( $n=5$ ) nicht nachgewiesen werden. Dies könnte sich mit steigenden Fallzahlen eventuell ändern.

Eine Tendenz zu einem häufigeren Clinical benefit zeigte sich in Abhängigkeit des Raucherstatus. Hier erzielten Nichtraucher tendenziell eher einen Clinical benefit, allerdings in einem nicht signifikanten Maße, so dass Rauchen zwar als Grund für ein

Bronchialkarzinom angesehen werden kann, ein positiver Raucherstatus aber keinen Einfluss auf die Therapie zu haben scheint.

### **PFS – progressionsfreies Überleben**

Das progressionsfreie Überleben ist ein weiterer wesentlicher Marker für die Effektivität der Therapie bei der Bekämpfung des Tumors, da bei eintretender Progression die Therapie als ineffektiv beendet wird. Das bedeutet, je länger die Zeit des PFS, desto besser spricht der Tumor auf das Medikament an.

Das entsprechende PFS aller Patienten lag in dieser Arbeit bei medianen 3 Monaten, was einem Normalwert in der Literatur entspricht [27, 29, 64, 105]. Vergleicht man in der Literatur das PFS der beiden Histologien, so wäre zu erwarten gewesen, dass Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinomen ein längeres PFS aufweisen könnten [27, 105]. Dies konnte in dieser Arbeit allerdings nicht bestätigt werden, beide Histologien beschrieben ein medianes PFS von ebenfalls 3 Monaten. Es gab keinen signifikanten Vorteil für die Histologie des Nicht-Plattenepithelkarzinoms, so dass die vermeintliche Überlegenheit der Zweitlinientherapie bei dieser Histologie ebenfalls nicht nachgewiesen werden konnte und eine Effektivität auch für Patienten mit plattenepithelialer Histologie bescheinigt werden kann.

Auch der Medianwert für den Vergleich des PFS mit dem Geschlecht zeigte ebenfalls keinen Unterschied und lag sowohl für Männer als auch für Frauen bei 3 Monaten.

Im Bereich des Clinical benefit konnte bereits gezeigt werden, dass ein positiver Raucherstatus keinen Einfluss auf die Therapie zu haben scheint. Bei der Analyse des Zusammenhangs von PFS, Geschlecht und Raucherstatus konnte hier aufgezeigt werden, dass männliche Raucher und weibliche Nichtraucher beide eine günstigere Prognose im Hinblick auf das mediane PFS hatten, was ebenfalls wieder gegen einen direkten Einfluss des Rauchens auf die laufende Therapie spricht.

Berücksichtigte man sowohl die Histologie, als auch das Geschlecht im Hinblick auf das PFS, so zeigte sich ein signifikanter Vorteil für Männer mit Nicht-Plattenepithelkarzinom. Hier muss allerdings zu bedenken gegeben werden, dass die Fallzahlen der Analysen teilweise sehr gering waren (z.B. nichtrauchende Frauen n= 5), was einen Schwachpunkt dieser Arbeit darstellt. So ist es möglich, dass bei einigen Analysen die Signifikanz aufgrund sehr kleiner Fallzahlen ausbleibt, was mit einem vergrößerten Stichprobenumfang eventuell verändert werden könnte.

## Überleben

Das Überleben als dritter zentraler Punkt der Effektivität der Zweitlinientherapie mit Pemetrexed zeigte eine 1-Jahres-Überlebensrate von 30,4% für alle Patienten, was der allgemeinen Literatur entspricht [3, 18, 22, 25, 40, 42, 47, 80, 109, 120]. Die Patienten überlebten im Median 191 Tage, bzw. 6,4 Monate. Auch dieser Wert findet sich vergleichbar in der Literatur [18, 22, 25, 29, 43, 45, 64, 92, 105, 109, 125] und liegt nur wenig unter den Werten der Studien von Ciuleanu et al von 2009 und Hoffmann et al aus dem Jahre 2000 [27, 57].

Auch im Vergleich der Histologien konnte kein statistisch signifikanter Vorteil der Nicht-Plattenepithelkarzinome gesehen werden ( $p=0,142$ ). Die HR zeigte zwar mit 0,736 (CI-95%: 0,488-1,111) einen Vorteil im Bereich der Nicht-Plattenepithelkarzinome, wie aber schon am Konfidenzintervall ersichtlich ist, war bei einem  $p=0,144$  ein Irrtum nicht ausgeschlossen. Dies könnte sich eventuell mit einer größeren Anzahl an untersuchten Patienten ändern. Es zeigte sich hier letztendlich, dass abermals ein Nachteil der Therapie bei plattenepithelialer Histologie nicht nachgewiesen werden konnte.

Die Frage, ob der Clinical benefit als einer der Marker für die Effektivität der Behandlung überhaupt einen positiven Einfluss auf das OS hat, zeigte eine eindeutige Signifikanz von  $p=0,0001$  zugunsten eines vorangegangenen positiven Clinical benefits. Das bedeutet, hat ein Patient einen Clinical benefit, so kann dies als positive Prognose für das OS gewertet werden. Gleiches gilt mit einem  $p=0,0001$  für die Einbeziehung der Histologie, auch hier zeigte sich eine positive Prognose auf das OS sowohl bei Plattenepithelkarzinomen, als auch bei Nicht-Plattenepithelkarzinomen (HR= 0,408). In beiden Fällen verbesserte sich das Überleben um knapp 200 Tage, bzw. 6,7 Monate.

Über die Hälfte der Patienten erhielt außerdem eine Drittlinientherapie (siehe auch unten, Drittlinientherapie), wobei hier im Zusammenhang mit dem OS ein signifikant längeres Überleben für Patienten mit Drittlinie gezeigt werden konnte, als für Patienten, die keine Drittlinie erhielten ( $p<0,0001$ ; HR= 0,396). So entsprach das OS der Drittlinien-Patienten rechnerisch 10,47 Monaten, gegenüber den bereits erwähnten 6,4 Monaten bei ausschließlicher Zweitlinientherapie (1-Jahres-Überlebensrate ohne Drittlinientherapie 10% versus 43,1% mit Drittlinientherapie, OS jeweils beginnend ab dem Tag des ersten Zweitlinienzyklus), was im Vergleich der Literatur für Patienten mit Drittlinientherapie einen deutlich angehobenen Wert darstellt [74, 78, 99, 114, 115, 144]. Die abweichenden Werte zur Literatur dürften allerdings auf den verschobenen Anfangszeitpunkt der

Beobachtung der Drittlinietherapie zurückzuführen sein, der nicht an den Beginn der Drittlinie, sondern zu Beginn der Zweitlinientherapie gelegt wurde (siehe auch unten, Drittlinietherapie).

Konnten die Patienten die Therapie regelrecht ohne Abbruch durch Tumorprogression beenden, so zeigte sich ein signifikant längeres Überleben von 465 Tagen vs. 125 Tagen ( $p = <0,0001$ ; HR= 0,346). Dies bezeichnet somit ebenfalls eine positive Prognose für das Gesamtüberleben, wenn die Therapie regelrecht verläuft.

Vergleicht man hier die beiden Histologien miteinander, so zeigt sich abermals kein zu erwartender Vorteil für das Nicht-Plattenepithelkarzinom. Beide Entitäten bewegten sich im Bereich eines OS von 417 Tagen (Plattenepithel), bzw. 472 Tagen (Nicht-Plattenepithel) bei einem nicht signifikanten  $p = 0,194$ .

### **Drittlinietherapie**

Erzielt die Zweitlinientherapie nicht den gewünschten Erfolg, so besteht die Möglichkeit einer Drittlinietherapie (s. o.) [44]. Die hier erzielte Krankheitskontrollrate von 57,5% lag dabei deutlich höher als bei Massarelli et al (30,2%), Rossi et al (22,5%), und Shao et al (45% für Erlotinib) [78, 101, 112] und unter den Werten der Studie von Kim et al (64,9% für Erlotinib) [62].

Ein Unterschied beim Clinical benefit unter den Histologien fand sich auch hier wieder nicht.

Das PFS war mit 3 Monaten für alle Patienten, bzw. mit 4 Monaten für Patienten mit Plattenepithelkarzinomen und 3 Monaten für Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinomen insgesamt sehr ähnlich ( $p = 0,317$ ) und findet sich auch so in der Literatur wieder [63, 78, 99, 144].

Betrachtet man nun ausschließlich die Patienten, die mit Erlotinib (Tarceva) in der Drittlinie behandelt wurden, so zeigte sich hier sowohl im Vergleich mit anderen Therapien, als auch innerhalb der unterschiedlichen Histologien der Erlotinib-Patienten, kein signifikanter Unterschied im Bezug auf das PFS. Die beobachteten Werte liegen dabei mit einem PFS von 3 Monaten im Bereich der publizierten Werte von Reck et al, Zhu et al und denen der TRUST-Studie [63, 99, 144].

Das OS der Patienten mit Drittlinietherapie entsprach mit medianen 162 Tagen, bzw. errechneten 5,78 Monaten den Werten von Massaelli et al und lag damit leicht unter den

allgemein publizierten Werten, wie sie Reck et al, Shepherd et al und Zhu et al beschreiben [74, 78, 99, 114, 115, 144]. Auch der histologische Vergleich der Kzinomentitäten zeigte keine statistischen Vorteile im OS für Plattenepithel oder Nicht-Plattenepithel (HR= 0,987).

### **UAW – unerwünschte Arzneimittelwirkungen**

Therapiebedingte Nebenwirkungen traten bei den Patienten in 85,5% der Fälle auf, was den Erwartungen durch die Literatur entsprach. Dabei fiel auf, dass Neutropenien und Thrombozytopenien mit 1,2% noch unterhalb dieser publizierten Werte lagen. Auch die Häufigkeit der schweren Nebenwirkungen (CTC °3-4) bewegte sich im allgemein erwarteten Rahmen, einzig der Anteil der Knochenmarksdepressionen ist höher als allgemein. In Bezug auf die Histologien, gab es keine wesentlichen Unterschiede in den UAW's, so dass von einer vergleichbaren Verträglichkeit ausgegangen werden konnte [27, 47, 105, 106].

## 6 Zusammenfassung

Es wurden 102 Patienten in einer retrospektiven Längsschnittstudie analysiert, die in den Jahren 2004-2008 mit Pemetrexed aufgrund eines NSCLC behandelt worden waren. Die Fragestellung zielte dabei auf eine tatsächliche Unterlegenheit der Pemetrexed-Therapie bei plattenepithelialer Histologie des NSCLC ab.

Das mediane Alter der Patienten lag in dieser Studie bei 64 Jahren, mit einem Geschlechterverhältnis von 2:1 zugunsten der Männer. Die Histologien verteilten sich ebenfalls im Verhältnis 2:1 zugunsten der Plattenepithelkarzinome. Raucher waren mit 91,6% sehr häufig vertreten.

Bei der Analyse der Krankheitskontrollrate (CR+PR+SD) konnte gezeigt werden, dass die Plattenepithelkarzinome mit 54,8% ein besseres Ansprechen aufwiesen, als die Nicht-Plattenepithelkarzinome (51,5%), was sich in der Subgruppe der männlichen Patienten und der Patienten > 64 Jahre noch differenzierter aufzeigen ließ (64% versus 39,6%). Eine Progression des Tumors wurde häufiger bei Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie gesehen (51,6% versus 40,5%). Ein Zusammenhang zwischen vorangegangener Erstlinientherapie und einem Benefit nach Zweitlinie konnte nicht nachgewiesen werden.

Bei der Analyse des Clinical benefit zeigte keine der beiden Histologien einen statistisch signifikanten Vorteil. Einzig bei der Berücksichtigung des Raucherstatus gab es eine günstigere Tendenz zugunsten der Nichtraucher (57,1% versus 49,3%).

Die progressionsfreie Überlebenszeit (PFS) lag für beide Entitäten bei 3 Monaten, so dass auch hier ein vermeintlicher Vorteil der Nicht-Plattenepithelkarzinome nicht nachgewiesen werden konnte.

Der Raucherstatus hatte keinen Einfluss auf das PFS, da ein verbessertes progressionsfreies Überleben sowohl für männliche Raucher, als auch für weibliche Nichtraucher gesehen werden konnte.

Das Gesamtüberleben (OS) lag im Median für alle Patienten bei 191 Tagen (6,4 Monate). Auch hier gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden histologischen Karzinomtypen (166 Tage beim Plattenepithelkarzinom versus 221 Tage beim Nicht-Plattenepithelkarzinom). Einen eindeutigen Vorteil ergab das OS nach vorangegangenem positiven Clinical benefit (318 Tage versus 120 Tage), wodurch ein positiver Clinical benefit als günstige Prognose für ein verlängertes OS gewertet werden konnte. Auch hier zeigte sich dabei kein Unterschied zwischen den Tumorhistologien. Konnten die Patienten die Therapie regelrecht beenden, d. h. gemäß den S3-Leitlinien 4-6 Zyklen der Therapie

erhalten, so stieg das OS signifikant von 129 Tagen auf 465 Tage. Dieser Umstand der regelrechten Therapiebeendigung war also auch als positive Prognose für das OS zu sehen. Pemetrexed-Patienten, die eine Drittlinientherapie erhielten, hatten ein signifikant längeres OS, als Patienten ohne Drittlinie (314 Tage versus 98 Tage, 1-Jahresüberleben 43,1% vs. 10%), wenn man das Überleben dieses Patientenkollektives seit dem Beginn der Zweitlinientherapie berücksichtigte. Betrachtete man ausschließlich die Drittlinie, so zeigte sich ein OS von medianen 162 Tagen (5,8 Monate) ohne wesentlichen Unterschied der Tumorhistologien (Plattenepithel 180 Tage versus Nicht-Plattenepithel 113 Tage). Der Clinical benefit dieser Therapie lag bei 57,5%, abermals ohne Unterschied für die beiden verglichenen Histologien. Das PFS zeigte wie schon bei der Zweitlinientherapie ein Überleben von 3 Monaten und auch der leichte Unterschied zwischen den Histologien (Plattenepithel 4 Monate versus Nicht-Plattenepithel 3 Monate) lag nicht im Bereich einer Signifikanz.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) bei der Therapie mit Pemetrexed traten in 85,5% der Fälle auf, dabei handelte es sich in 12,2% der Fälle um schwere Nebenwirkungen <sup>o</sup>3-4 nach CTC NCI. Hier fielen vor allem Knochenmarksdepressionen ins Gewicht. Im Vergleich der Plattenepithelkarzinome mit den Nicht-Plattenepithelkarzinomen fanden sich keine Unterschiede in den UAW. Es konnte festgestellt werden, dass die ersten Nebenwirkungen bereits nach dem ersten Zyklus dokumentiert wurden.

Im Hinblick auf die aktuelle Therapie des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms mit Pemetrexed konnte in dieser Analyse gezeigt werden, dass eine Anwendung nur bei Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie nicht haltbar ist, da ein Vorteil für diese Entität gegenüber den Plattenepithelkarzinomen in keinem Punkt dokumentiert werden konnte.

## Literaturverzeichnis

- [1] Aebert H (2008): Bronchialkarzinom - Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Schriftenreihe Therapieempfehlungen. 3. überarbeitete Auflage. Unter Mitarbeit von Friedel G, Geißler M, Golf A, Hartmann JT, Hehr J, Ohmenhäuser A, Schäfer J, Simon H, Sökler M, Steger V, Vogel F, Wehrmann M, Weimann M, Wickert M, Eckert R, Hg. v. Südwestdeutsches Tumorzentrum - Comprehensive Cancer Center. Tübingen.
- [2] Albain KS (1995): Concurrent cisplatin/etoposid plus chest radiotherapy followed by surgery for stages IIIa (N2) and IIIb non-small cell lung cancer: mature results of Southwest Oncology Group phase II study 8805 (13), S. 1880–1892.
- [3] Alexopoulos K, Kouroussis C, Androulakis N, Vaslamatzis M, Kakolyris S, Samelis G et al. (1999): Docetaxel and granulocyte colony-stimulating factor in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy: a multicenter phase II trial. In: *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 43 (3), S. 257–262.
- [4] Antoch G, Stattaus J, Nemat AT, Marnitz S, Beyer T, Kuehl H et al. (2003): Non-Small Cell Lung Cancer: Dual-Modality PET/CT in Preoperative Staging. In: *Radiology* 229 (2), S. 526–533.
- [5] Arriagada R, Bergman B, Dunant A (2004): Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small cell lung cancer. In: *New England Journal of Medicine* (350), S. 351–360.
- [6] Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (2009): Alimta (Pemetrexed). neu zugelassene Indikation. Hg. v. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Online verfügbar unter <http://akdae.de/Arzneimitteltherapie/NA/Archiv/2009009-Alimta.pdf>, zuletzt geprüft am 06.10.2011.
- [7] Baenkler, HW (2001): Innere Medizin. 299 Synopsen, 611 Tabellen. Sonderausg. Stuttgart: Thieme.
- [8] Bates SE, Longo DL (1985): Tumormarkers: value and limitations in the management of cancer patients. In: *Cancer Treatment Reviews* 12 (3), S. 163–207.
- [9] Baumann M, Dienemann HC, Fietkau R, Rube C, Thomas M (2006): Therapie des nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) im lokal fortgeschrittenen Stadium (inoperables IIIA/IIIB). In: *Onkologie* 29 (2), S. 11–14.
- [10] Bearz A, Garassino I, Cavina R, Favaretto A, Boccalon M, Talamini R et al. (2008): Pemetrexed single agent in previously treated non-small cell lung cancer: A multi-institutional observational study. In: *Lung Cancer* 60 (2), S. 240–245.
- [11] Becher H, Bertram B, Ehrmann K, Heidrich J, Heuschmann P, Keil U, Kraywinkel K, Pötschke-Langer M, Schaller K, Schulze A, Thielmann HW, Vennemann M, Wellmann J (2005): Passivrauchen - ein unterschätztes Gesundheitsrisiko. Hg. v. Deutsches Krebsforschungszentrum. Heidelberg.
- [12] Becker N, Holzmeier S (2008): Krebsatlas 2008. Die 20 häufigsten Krebstodesursachen in Deutschland im Jahr 2008. Hg. v. Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg. Online verfügbar unter <http://www.dkfz.de/de/krebsatlas/gesamt/organ.html>, zuletzt geprüft am 30.08.2010.

- [13] Becker N, Holzmeier S (2008): Krebsatlas 2008. Die häufigsten Todesursachengruppen in Deutschland 2008. Hg. v. Deutsches Krebsforschungszentrum. Heidelberg. Online verfügbar unter <http://www.dkfz.de/de/krebsatlas/download/kuchen.pdf>, zuletzt geprüft am 30.08.2010.
- [14] Becker N, Seidel D, Stegmaier C, Ziegler H (2008): Entwicklung von Inzidenz (1970-2003) und Mortalität (1952-2003) an Krebs in Deutschland. In: *Onkologe* 14, S. 276–290.
- [15] Behr J, Eibel R, Engelke C (2006): Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Tumoren der Lunge und des Mediastinums. 7. überarbeitete Auflage. Hg. v. Huber R. Tumorzentrum München. München.
- [16] Bianco A, Marcatili P, D'Auria D, Sorrentino P, Zofra, S (1996): Marcatori tumorali sierici in pazienti con cancro del polmone. In: *Ann Ital Med Int* 11 (2), S. 114–118.
- [17] Boffetta P (1998): Multicenter case-control study of exposure to environmental tobacco smoke and lung cancer in Europe. In: *Journal of the National Cancer Institute* 90 (19), S. 1440–1450.
- [18] Bonomi P, Paz-Ares L, Langer C (2005): Xyotax versus Docetaxel for the second-line treatment of non-small cell lung cancer: the STELLAR 2 phase III study. In: *Lung Cancer* 49, S. 35.
- [19] Brambilla E, Travis WD, Colby TV, Corrin B, Shimosato Y (2001): The new World Health Organization classification of lung tumours. In: *European Respiratory Journal* 18 (6), S. 1059–1068.
- [20] Braun J, Dalhoff K, Reck M (2011): Pemetrexed. Unter Mitarbeit von Bohnet S. Online verfügbar unter <http://www.bronchialkarzinom-aktuell.de/index.php?id=171>, zuletzt geprüft am 06.10.2011.
- [21] Bunn P, Paoletti P, Niyikiza C, Rusthoven J, Nelson K, Hanauske AR, Stabler S, Calvert AH, Allen R (2001): Vitamin B12 and folate reduce toxicity of Alimta. Abstr 300. Hg. v. Proc Am Soc Clin Oncol.
- [22] Camps C (2006): Randomized phase III study of 3-weekly versus weekly docetaxel in pretreated advanced non-small-cell lung cancer: a Spanish Lung Cancer Group trial. In: *Annals of Oncology* 17 (3), S. 467–472.
- [23] Ceppi P (2006): Squamous cell carcinoma of the lung compared with other histotypes shows higher messenger RNA and protein levels for thymidylate synthase. In: *Cancer* 107 (7), S. 1589–1596.
- [24] Chattopadhyay S, Moran RG, Goldman ID (2007): Pemetrexed: biochemical and cellular pharmacology, mechanisms, and clinical applications. In: *Molecular Cancer Therapeutics* 6 (2), S. 404–417.
- [25] Chen YM (2006): A Randomized Trial of Different Docetaxel Schedules in Non-small Cell Lung Cancer Patients Who Failed Previous Platinum-Based Chemotherapy. In: *Chest* 129 (4), S. 1031–1038.
- [26] Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C, Kim JH, Krzakowski M, Laack E, Wu YL, Bover I, Begbie S, Tzekova V, Cucevic B, Pereira JR, Yang SH, Madhavan J, Sugarman KP, Peterson P, John WJ, Krejcy K, Belani CP (2008): Maintenance Pemetrexed plus best supportive care (BSC) versus placebo plus BSC: a phase 3 study. In: *Journal of Clinical Oncology* 26, S. 1040–1050.

- [27] Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C, Kim JH, Krzakowski M, Laack E, Wu YL, 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. In: *the Lancet* 374 (9699), S. 1432–1440.
- [28] Cohen MH (2005): FDA Drug Approval Summary: Pemetrexed for Injection (Alimta(R)) for the Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer. In: *The Oncologist* 10 (6), S. 363–368.
- [29] Cullen MH, Zatloukal P, Sorenson S, Novello S, Fischer JR, Joy AA et al. (2008): A randomized phase III trial comparing standard and high-dose pemetrexed as second-line treatment in patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. In: *Annals of Oncology* 19 (5), S. 939–945.
- [30] Doll R, Hill AB (1950): Smoking and carcinoma of the lung. In: *BMJ* 2, S. 739–748.
- [31] Douillard JY, Rosell R, Lena M de (2006): Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage Ib-IIIa non-small cell lung cancer (adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]). In: *Lancet* (7), S. 719–727.
- [32] Doyle D, Hanks G, Chemy N, Calman K (2005): Oxford textbook of palliative medicine. 3. Auflage. Oxford: Oxford University Press.
- [33] Eberhard W, Bildat S, Korfee S, Stamatis G (2001): Preoperative treatment strategies in stage III non-small cell lung cancer. In: *Lung Cancer* 33, S. 51–59.
- [34] Eli Lilly: Alimta researchers recognized as heroes of chemistry. Online verfügbar unter <http://www.mesotheliomaweb.org/mesothelioma/treatment/alimta/researchers-recognized/>, zuletzt geprüft am 06.10.2011.
- [35] Eli Lilly and Company: Alimta product information. Pemetrexed disodium injection, powder, lyophilized, for solution. Hg. v. Eli Lilly and Company. Indianapolis, Indiana 46285 USA. Online verfügbar unter <http://www.pdr.net/drugpages/productlabeling.aspx?mpcode=46001200>, zuletzt geprüft am 06.10.2011.
- [36] European Medicines Agency: Alimta - Pemetrexed, EMA 7 Westferry Circus, Canary Wharf, London E14 4HB, GB. Online verfügbar unter [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000564/human\\_med\\_000638.jsp&mid=WC0b01ac058001d125&murl=menus/medicines/medicines.jsp&jsenabled=true](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000564/human_med_000638.jsp&mid=WC0b01ac058001d125&murl=menus/medicines/medicines.jsp&jsenabled=true), zuletzt geprüft am 06.10.2011.
- [37] Filderman A, Shaw C, Matthay R (1986): Lung cancer: part I: etiology, pathology, natural history, manifestations and diagnostic techniques. In: *Investigative Radiology* 21 (1), S. 80–90.
- [38] Food and Drug Administration, Temple R. (2004): Zulassung Pemetrexed zur Secondlinetherapie. Rockville, MD 20857 USA, 2004. Brief an Worzalla JF, Eli Lilly and Company. [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/appletter/2004/21677.21462s001ltr.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/appletter/2004/21677.21462s001ltr.pdf).
- [39] Fossella FV, DeVore R, Kerr RN, Crawford J, Natale RR, Dunphy F, Kalman L, Miller V, Lee JS, Moore M, Gandara D, Karp D, Vokes E, Kris M, Kim Y, Gamza F, Hammershaimb L (2000): Randomized phase III trial of Docetaxel versus

- Vinorelbine or Ifosfamide in patients with advanced non-small cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. In: *Journal of Clinical Oncology* 18 (12), S. 2354–2362.
- [40] Fossella FV, Lee JS, Shin DM, Calayag M, Huber M, Perez-Soler R, Murphy WK, Lippman S, Benner S, Glisson B (1995): Phase II study of Docetaxel for advanced or metastatic platinum refractory non-small cell lung cancer. In: *Journal of Clinical Oncology* 13 (3), S. 645–651.
- [41] Fritscher-Ravens A, Pforte A (1999): Endosonographisch gesteuerte Feinnadelaspirationsbiopsie. Stellenwert in Diagnostik und Staging des Bronchialkarzinoms. In: *Deutsches Ärzteblatt* 96 (46), S. 2982–2986.
- [42] Gandara DR, Vokes E, Green M, Bonomi P, Devore R, Comis R, Carbone D, Karp Belani C (1997): Docetaxel in platinum treated non-small cell lung cancer: confirmation of prolonged survival in a multicenter trial (meeting abstract). ASCO (16).
- [43] Gervais R, Ducolone A, Breton JL, Braun D, Lebeau B, Vaylet F, Debieuvre D, Pujol JL, Tredaniel J, Clouet P, Quoix (2005): Phase II randomised trial comparing Docetaxel given every 3 weeks with weekly schedule as second-line therapy in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). In: *Annals of Oncology* 16 (1), S. 90–96.
- [44] Goeckenjan G et al (2010): Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. interdisziplinäre S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Krebsgesellschaft. In: *Pneumologie* 2010 (64), S. 1–164.
- [45] Gridelli, C, Gallo C, Di Maio M, Barletta E, Illiano A, Maione P et al. (2004): A randomised clinical trial of two docetaxel regimens (weekly vs 3 week) in the second-line treatment of non-small-cell lung cancer. The DISTAL 01 study. In: *Br J Cancer* 91 (12), S. 1996–2004.
- [46] Guder WG (2009): Das Laborbuch für Klinik und Praxis. Unter Mitarbeit von Schalhorn A. Stieber P. 2. Auflage. München: Elsevier.
- [47] Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV (2004): Randomized phase III trial of Pemetrexed versus Docetaxel in patients with non-small cell lung cancer previously treated with chemotherapy. In: *Journal of Clinical Oncology* 22 (9), S. 1589–1597.
- [48] Haque AK (1991): Pathology of carcinoma of lung: an update on current concepts. In: *Journal of Thoracic Imaging* 7 (1), S. 9–20.
- [49] Häussinger K, Weeg O, Kohlhäufel M (1997): Bronchialkarzinom: Was ist an Diagnostik unabdingbar, was ist überflüssig? In: *Atemwegs und Lungenkrankheiten* 6, S. 308–315.
- [50] Heigener D, Reck M, Gatzemeier U (2007): Nichtkleinzelliges Lungenkarzinom – Diagnostik und stadienadaptierte Therapie. In: *Med Klin* 102 (12), S. 981–988.
- [51] Herold G (2009): Innere Medizin. 6. Aufl. Köln.
- [52] Herth FJF, Stanzel F (2004): Autofluorescence as Routine? - Pro. In: *Pneumologie* 58 (9), S. 643–647.
- [53] Herth FJF (2005): Frühe Symptome sind selten - Epidemiologie, Symptomatik und Diagnostik des Bronchialkarzinoms. In: *Kliniker* 34 (7), S. 202–205.

- [54] Hiddemann W, Bartram CR (2010): Die Onkologie. Teil 1. 2. Auflage. Heidelberg: Springer.
- [55] Hiller B: Tumormarker. Unter Mitarbeit von Bülow M, Christ MM, Künzel J, Lieb K, Baumann S; Hg. v. Deutsches Krebsforschungszentrum. Online verfügbar unter <http://www.krebsinformationsdienst.de/themen/untersuchung/tumormarker.php>, zuletzt geprüft am 06.10.2011.
- [56] Hiroshima K, Iyoda A, Shibuya K, Toyozaki T, Haga Y, Fujisawa T, Ohwada H (2002): Prognostic significance of neuroendocrine differentiation in adenocarcinoma of the lung. In: *Annals of Thoracic Surgery* 73, S. 1732–1735.
- [57] Hoffmann PC, Mauer AM, Vokes EE (2000): Lung cancer. In: *Lancet* (355), S. 479–485.
- [58] Howard OM (2002): Rituximab and CHOP Induction Therapy for Newly Diagnosed Mantle-Cell Lymphoma: Molecular Complete Responses Are Not Predictive of Progression-Free Survival. In: *Journal of Clinical Oncology* 20 (5), S. 1288–1294.
- [59] Husiman C, Smit EF, Giaccone G, Postmus PE (2000): Second-line chemotherapy in relapsing or refractory non-small cell lung cancer. In: *Journal of Clinical Oncology* 18 (21), S. 3722–3730.
- [60] Husmann G, Kaatsch P, Katalinic K, Bertz J, Haberland J, Kraywinkel K, Wolf U (2010): Krebs in Deutschland 2005/2006. Häufigkeiten und Trends. 7. Ausgabe. Hg. v. Robert-Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Robert-Koch-Institut. Berlin.
- [61] Karnofsky DA, Burchenal JH (1949): The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. In: *Columbia University Press* 196.
- [62] Kim ST, Lee J, Kim JH, Won YW, Sun JM, Yun J, Park YH, Ahn JS, Park K, Ahn MJ (2010): Comparison of Gefitinib versus Erlotinib in patients with non-small cell lung cancer who failed previous chemotherapy. In: *Cancer* 116 (12), S. 3025–3033.
- [63] Knabl A (2007): TRUST-Studie: Praxisrelevante Daten zu Erlotinib beim NSCLC. In: *Wien Med Wochenschr* 157 (21-22), S. 579–580.
- [64] Krzakowski M, Douillard J, Ramlau R, Jassem J, Szczesna A, Zatloukal P, Pawel J, 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. In: *Journal of Clinical Oncology* 25 (18), S. 7511.
- [65] Kunitoh H, Kato H, Tsuboi M (2003): A phase II trial of pre-operative chemoradiotherapy followed by surgical resection in pancoast tumors: initial report of Japan Oncology Group Trial (JCOG 9806) (ASCO Annual Meeting). In: *Journal of Clinical Oncology* (22), S. 2549.
- [66] Lai CL (2005): Phase II Randomized Trial of Tri-weekly Versus Days 1 and 8 Weekly Docetaxel as a Second-line Treatment of Advanced Non-small Cell Lung Cancer. In: *Japanese Journal of Clinical Oncology* 35 (12), S. 700–706.
- [67] Lardinois D, Weder W, Hany TF, Kamel EM, Korom S, Seifert B, Schulthess GK, Steinert HC von (2003): Staging of non-small cell lung cancer with integrated positron-emission tomography and computed tomography. In: *New England Journal of Medicine* 348, S. 2500–2507.
- [68] Le Chevalier T, Scagliotti G, Natale R, Danson S, Rosell R, Stahel R et al. (2005): Efficacy of gemcitabine plus platinum chemotherapy compared with other platinum

- containing regimens in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of survival outcomes. In: *Lung Cancer* 47 (1), S. 69–80.
- [69] Leischner H (2007): Basics Onkologie. 1. Auflage. München: Elsevier.
- [70] Levin ML, Goldstein H, Gerhardt PR (1950): Cancer and tobacco smoking: a preliminary report. In: *JAMA* 143, S. 336–338.
- [71] Lewis W (2009): Alimta inventor Taylor establishes fund for chemistry research. Online verfügbar unter <http://www.mymeso.org/2009/01/21/alimta-inventor-taylor-establishes-fund-for-chemistry-research/>, zuletzt geprüft am 06.10.2011.
- [72] Liliensbaum RC, Langenberg P, Dickersin K (1998): Single-agent chemotherapy versus combination chemotherapy in patients with advanced NSCLC. A meta-analysis of response, toxicity and survival. In: *Cancer* 82, S. 116–126.
- [73] Manegold C, Pawel J, Zatloukal P, Ramlau R, Gorbounova V, Hirsh V, Leighl N, Mezger J, Archer V, Reck M. von (2007): Randomised, double-blind multicentre phase III study of Bevacizumab in combination with Cisplatin and Gemcitabine in chemotherapy-naïve patients with advanced or recurrent non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC). In: *Journal of Clinical Oncology* 25, S. 18.
- [74] Marinis F de, Grossi F (2008): Clinical Evidence for Second- and Third-Line Treatment Options in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. In: *The Oncologist* 13 (Supplement 1), S. 14–20.
- [75] Marino P, Preatoni A, Cantoni A, Buccheri G (1995): Single-agent chemotherapy versus combination chemotherapy in advanced NSCLC. In: *Lung Cancer* 13 (1), S. 1–12.
- [76] Marra A (2002): Bedeutung der pulmonalen Lymphknotenmetastasierung bei lokal fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinomen. In: *Pneumologie* (56), S. 773–780.
- [77] Marra A, Eberhard W, Pottgen C (2007): Induction chemotherapy, concurrent chemoradiation and surgery for pencoast tumour. In: *European Respiratory Journal* (29), S. 117–126.
- [78] Massarelli E, Andre F, Liu DD, Lee JJ, Wolf M, Fandi A, Ochs J, LeChavalier T, Fossella F, Herbst RS (2003): A retrospective analysis of the outcome of patients who have received two prior chemotherapy regimens including platinum and Docetaxel for recurrent non-small cell lung cancer. In: *Lung Cancer* 39 (1), S. 55–61.
- [79] MedlinePlus: Pemetrexed injection. Hg. v. National Institutes of Health US National Library of Medicine. Online verfügbar unter <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginfo/meds/a607043.html>, zuletzt geprüft am 06.10.2011.
- [80] Nakamura Y, Kunitoh H, Aono H, Kamiya Y, Itoh R, Onodera R, Yamamoto N, Sekine I, Kubota K, Tamura T, Shinkai T, Kodama T, Saijo N (1999): A phase II trial of low-dose docetaxel (DCT) 60mg/m<sup>2</sup> in platinum-pretreated advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). ASCO.
- [81] National Cancer Institute (2009): FDA Approval for Pemetrexed Disodium. Hg. v. National Cancer Institute. Bethesda, MD, USA. Online verfügbar unter <http://www.cancer.gov/cancertopics/druginfo/fda-pemetrexed-disodium>, zuletzt geprüft am 08.10.2011.

- [82] National Cancer Institute (2010): Common Toxicity Criteria (CTC). Hg. v. National Cancer Institute. Bethesda, MD, USA. Online verfügbar unter [http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic\\_applications/ctc.htm](http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm), zuletzt geprüft am 08.10.2011.
- [83] Noble J, Ellis PM, Mackay JA, Evans WK (2006): Second-line or subsequent systemic therapy for recurrent or progressive non-small cell lung cancer: a systematic review and practice guideline. In: *Journal of Thoracic Oncology* 1 (9), S. 1042–1058.
- [84] Non-small cell lung cancer collaborative group (1995): Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data in individual patients from 52 randomized clinical trials. In: *BMJ* 311, S. 899–909.
- [85] Ohe Y, Ichinose Y, Nakagawa K, Tamura T, Kubota K, Yamamoto N et al. (2008): Efficacy and Safety of Two Doses of Pemetrexed Supplemented with Folic Acid and Vitamin B12 in Previously Treated Patients with Non-Small Cell Lung Cancer. In: *Clinical Cancer Research* 14 (13), S. 4206–4212.
- [86] Ohorodnyk P, Eisenhauer EA, Booth CM (2009): Clinical benefit in oncology trials: Is this a patient-centred or tumour-centred end-point? In: *European Journal of Cancer* 45 (13), S. 2249–2252.
- [87] Oken MM, Creech RH, Toney DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP (1982): Toxicity and response criteria of The Eastern Cooperative Oncology Group. In: *American Journal of Clinical Oncology* 5, S. 649–655.
- [88] Patz EF (2000): Imaging Bronchogenic Carcinoma. In: *Chest* 117 (90041), S. 90–95.
- [89] US Food and Drug Administration (05.02.2004): FDA approves first drug for rare type of cancer. Silver Spring. Pazdur R, Food and Drug Administration, 10903 New Hampshire Ave, Silver Spring, MD 20993-0002. Online verfügbar unter <http://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/2004/ucm108240.htm>, zuletzt geprüft am 06.10.2011.
- [90] Pesch B, Jöckel KH, Wichmann HE (1995): Luftverunreinigung und Lungenkrebs. In: *Biometrie und Epidemiologie in der Medizin und Biologie* 26, S. 134–153.
- [91] Peters HD, Hanauske A (2004): Pemetrexed: ein Kurzprofil. In: *Der Onkologe* 10 (11), S. 1234–1243.
- [92] Peterson P, Park K, Fossella F, Gatzemeier U, John W, Scagliotti G (2007): Is pemetrexed more effective in adenocarcinoma and large cell lung cancer than in squamous cell carcinoma? A retrospective analysis of a phase III trial of pemetrexed vs docetaxel in previously treated patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). In: *Journal of Thoracic Oncology* 2 (Supplement 4), S. S851.
- [93] Peto R, Boreham J, Lopez AD, Thun M, Heath C (1992): Mortality from tobacco in developed countries: indirect estimation from national vital statistics. In: *the Lancet* 339 (8804), S. 1268–1278.
- [94] PORT Meta-Analysis Trialists Group (2005): Postoperative radiotherapy for non-small cell lung cancer. Hg. v. Cochrane Database of systematic Reviews (2).
- [95] Princeton University: Edward C. Taylor, Ph.D. Curriculum Vitae. Hg. v. Princeton University. Princeton, NJ, 08544 USA. Online verfügbar unter <http://www.princeton.edu/~chemdept/ECT/cv.html>, zuletzt geprüft am 06.10.2011.

- [96] Princeton University: Princeton professor develops cutting edge cancer treatment. Hg. v. Princeton University. Princeton, NJ, 08544 USA. Online verfügbar unter <http://www.princeton.edu/~stcweb/html/pope06essaya.html>, zuletzt geprüft am 06.10.2011.
- [97] Reck M, Deppermann KM, Gatzemeier U, Niederle N (2006): Nichtkleinzelliges Lungenkarzinom. In: *Onkologie* 12 (8), S. 761–768.
- [98] Reck M, Gatzemeier U (2004): Chemotherapy in stage IV NSCLC. In: *Lung Cancer* 45 (2), S. 217–222.
- [99] Reck M, Zandwijk N, Gridelli C, Baliko Z, Rischin D, Simon A, Krzakowski M, Heigener D (2010): Erlotinib in advanced non-small cell lung cancer: efficacy and safety findings of the global phase IV Tarceva lung cancer survival treatment study. In: *Journal of Thoracic Oncology* 5 (10), S. 1616–1622.
- [100] Rinaldi DA, Kuhn JG, Burris HA, Dorr FA, Rodriguez G, Eckhardt SG et al. (1999): A phase I evaluation of multitargeted antifolate (MTA, LY231514), administered every 21 days, utilizing the modified continual reassessment method for dose escalation. In: *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 44 (5), S. 372–380.
- [101] Rossi D, Denetta D, Ugolini M, Catalano V, Alessandroni P, Giordani P et al. (2010): Activity and safety of erlotinib as second- and third-line treatment in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer: a phase II trial. In: *Targ Oncol* 5 (4), S. 231–235.
- [102] Rusch VW, Giroux DJ, Kraut MJ (2007): Induction chemoradiation and surgical resection for superior sulcus non-small cell lung carcinomas: long-term results of Southwest Oncology Trial 9416. In: *Journal of Clinical Oncology* (25), S. 313–318.
- [103] Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A, Lilenbaum R, Johnson DH (2006): Paclitaxel-Carboplatin alone or with Bevacizumab for non-small cell lung cancer. In: *New England Journal of Medicine* 355, S. 2542–2550.
- [104] Scagliotti GV (2003): Phase II Study of Pemetrexed With and Without Folic Acid and Vitamin B12 as Front-Line Therapy in Malignant Pleural Mesothelioma. In: *Journal of Clinical Oncology* 21 (8), S. 1556–1561.
- [105] Scagliotti G, Hanna N, Fossella F, Sugarman K, Blatter J, Peterson P et al. (2009): The Differential Efficacy of Pemetrexed According to NSCLC Histology: A Review of Two Phase III Studies. In: *The Oncologist* 14 (3), S. 253–263.
- [106] Scagliotti G, Brodowicz T, Shepherd FA, Zielinski C, Vansteenkiste J, Manegold C et al. (2011): Treatment-by-Histology Interaction Analyses in Three Phase III Trials Show Superiority of Pemetrexed in Nonsquamous Non-small Cell Lung Cancer. In: *Journal of Thoracic Oncology* 6, S. 64–70.
- [107] Scagliotti GV, Kortsik C, Dark GG, Price A, Manegold C, Rosell R, O'Brian M, Peterson PM, Castellano D, Selvaggi G, Novello S, Blatter J, Kayitalire L, Crino L, Paz-Ares L (2005): Pemetrexed combined with Oxaliplatin or Carboplatin as firstline treatment in advanced non-small cell lung cancer: a multicenter, randomized, Phase II trial. In: *Clinical Cancer Research* 11, S. 690.
- [108] Schleusener JT, Tazelaar HD, Jung SH, Cha SS, Cera PJ, Myers JL, Creagan ET, Goldberg RM, Marschke RF Jr (1996): Neuroendocrine differentiation is an independent prognostic factor in the chemotherapy-treated non-small cell lung cancer. In: *Cancer* 77, S. 1284–1291.

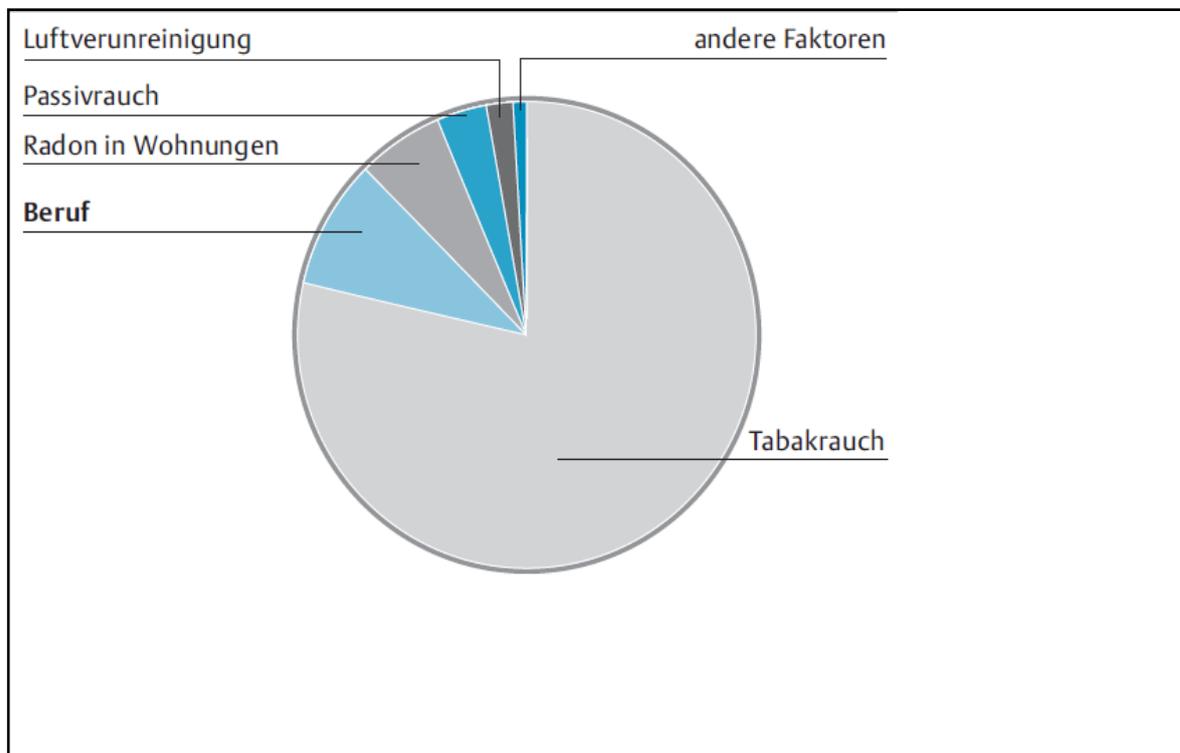
- [109] Schuette W (2005): Phase III Study of Second-Line Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With Weekly Compared With 3-Weekly Docetaxel. In: *Journal of Clinical Oncology* 23 (33), S. 8389–8395.
- [110] Seemann MD, Beinert T, Dienemann H, Obst B, Spelsberg F, Fink U, Reiser MF (1996): Identification of characteristics for malignancy of solitary pulmonary nodules using high-resolution computed tomography. In: *Eur J Med Res* 1 (8), S. 371–376.
- [111] Serke M, Kollmeier J (2007): Multimodale Therapie des kleinzelligen und nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms. In: *Dtsch med Wochenschr* 132 (22), S. 1221–1224.
- [112] Shao YY, Lin CC, Yang CH (2010): Gefitinib or erlotinib in the treatment of advanced non-small cell lung cancer. In: *Discov Med* 9 (49), S. 538–545.
- [113] Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R (2001): Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. In: *Journal of Clinical Oncology* 18, S. 2095–2103.
- [114] Shepherd FA, Pereira J, Ciuleanu TE, Tan EH, Hirsh V, Thongprasert S, Bezjak A, Tu D, Santabarbara P, Seymour L (2004): A randomized placebo-controlled trial of Erlotinib in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) following failure of 1st line or 2nd line chemotherapy. A National Cancer Institute of Canada Trials Group (NCIC CTG) trial. In: *Journal of Clinical Oncology* 22 (14), S. 7022.
- [115] Shepherd FA, Pereira JR, Ciuleanu T, Tan EH, Hirsh V, Thongprasert S, Campos D, Maoleekoonpiroj S, Smylie M, Martins R, Kooten M, Dediu M, Findlay B, Tu D, Johnston D, Bezjak A, Clark G, Santabarbara P, Seymour L, [JR] (2005): Erlotinib in previously treated non-small cell lung cancer. In: *New England Journal of Medicine* 353, S. 123–132.
- [116] Shih C, Chen VJ, Gossett LS, Gates SB, MacKellar WC, Habeck LL, Shackelford KA, Mendelsohn LG, Soose DJ, Patel VF, Andis SL, Bewley JR, Rayl EA, Moroson BA, Beardsley GP, Kohler W, Ratnam M, Schultz RM (1997): LY231514, a pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-based antifolate that inhibits multiple folate-requiring enzymes. In: *Cancer Research* 57, S. 1116–1123.
- [117] Smit EF (2003): ALIMTA(R) (pemetrexed disodium) as second-line treatment of non-small-cell lung cancer: a phase II study. In: *Annals of Oncology* 14 (3), S. 455–460.
- [118] Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind CH (2009): TNM classification of malignant tumors. 7. Auflage. Oxford: Wiley-Blackwell.
- [119] Socinski MA (2003): Chemotherapeutic Management of Stage IV Non-small Cell Lung Cancer. In: *Chest* 123 (90010), S. 226S.
- [120] 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. In: *Journal of Clinical Oncology* 27 (20), S. 3277–3283.
- [121] Staratschek-Jox A, Zander T, Ludwig C, Engel-Riedel W, Stoelben E, Wolf J (2008): Epidemiologie und Primärprävention des Bronchialkarzinoms. In: *Tumordiagn u Ther* 2008 (29), S. 67–71.
- [122] Statistisches Bundesamt (Hg.) (2010): Gesundheit - Todesursachen in Deutschland 2008. Wiesbaden (Fachserie 12, Reihe 4). Online verfügbar unter <http://www.gbe->

bund.de/gbe10/owards.prc\_show\_pdf?p\_id=13567&p\_sprache=d, zuletzt geprüft am 23.02.2010.

- [123] Strauss GM, Herndon JE, Maddaus MA, Johnstone DW, Johnson EA, Watson DM, Sugarbaker DJ, Schilsky RA, Vokes EE, Green (2006): Adjuvant chemotherapy in stage IB non-small cell lung cancer (NSCLC). Update of cancer and leukemia group B (CALGB). In: *Journal of Clinical Oncology* 24, S. 18.
- [124] Strobel K, Veit-Haibach P, Hany TF (2007): Über den sinnvollen Einsatz der PET/CT in der Onkologie. In: *Schweiz Med Forum* 7, S. 270–277.
- [125] Sun, JM, Oh, DY, Lee SH, Kim DW, Im SA, Kim TY et al. (2010): The relationship between response to previous systemic treatment and the efficacy of subsequent pemetrexed therapy in advanced non-small cell lung cancer. In: *Lung Cancer* 68 (3), S. 427–432.
- [126] Sweeney CJ (2006): Two Drug Interaction Studies Evaluating the Pharmacokinetics and Toxicity of Pemetrexed When Coadministered with Aspirin or Ibuprofen in Patients with Advanced Cancer. In: *Clinical Cancer Research* 12 (2), S. 536–542.
- [127] Swensen S, Viggiano R, Midthun D (2000): Lung nodule enhancement at CT: multicenter study. In: *Radiology* (214), S. 73–80.
- [128] Syrigos KN, Saif MW, Karapanagiotou EM, Oikonomopoulos G, DeMarinis F (2011): The need for third-line treatment in non-small cell lung cancer: an overview of new options. In: *Anticancer Research* 31 (2), S. 649–659.
- [129] Taylor EC, Kuhnt D, Shih C, Rinzel SM, Grindey GB, Barredo J et al. (1992): A dideazatetrahydrofolate analog lacking a chiral center at C-6: N-[4-[2-(2-amino-3,4-dihydro-4-oxo-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5yl)ethyl]benzoyl]-L-glutamic acid is an inhibitor of thymidylate synthase. In: *J. Med. Chem* 35 (23), S. 4450–4454.
- [130] Therasse, P (2000): New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors. In: *Journal of the National Cancer Institute* 92 (3), S. 205–216.
- [131] Thomas M, Baumann M, Deppermann M, Freitag L, Gatzemeier U, Huber R et al. (2002): Empfehlungen zur Therapie des Bronchialkarzinoms - Gemeinsame Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie (DGP), der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO), der Deutschen Gesellschaft für Thoraxchirurgie (DGT) und der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft (AIO) -. In: *Pneumologie* 56 (2), S. 113–131.
- [132] Thomas M, Eberhardt W, Rube Ch, Stamatidis G (2002): Multimodale Therapie des lokal weit fortgeschrittenen nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms. In: *Der Onkologe* 8 (5), S. 462–470.
- [133] Tsao MS, Sakurada A, Cutz JC, Zhu CQ, Kamel-Reid S, Squire J, Lorimer I, Zhang T, Daneshmand M, Marramo P, Santos G, Lagarde A, Richardson F, Seymour L, Whitehead M, Ding K, Pater J, Shepherd FA (2005): Erlotinib in lung cancer - molecular and clinical predictors of outcome. In: *New England Journal of Medicine* 353, S. 133–144.
- [134] unbekannt: Pemetrexed. Online verfügbar unter <http://de.wikipedia.org/wiki/Pemetrexed>, zuletzt geprüft am 06.10.2011.
- [135] van der Gaast A, Schoenmakers CHH, Kok TC, Blijenberg BG, Comillie F, Splinter TAW (1994): Evaluation of a new tumor marker in patients with non-small cell lung cancer. CYFRA 21-1. In: *British Journal of Cancer* 69, S. 525–528.

- [136] van Meerbeeck JP (2007): Randomized controlled trial of resection versus radiotherapy after induction chemotherapy in stage IIIa (N2) non-small cell lung cancer. In: *Journal of National Cancer Institute* 99 (6), S. 442–450.
- [137] Vincent RG, Pickren JW, Lane WW, Bross I, Takita H, Houten L, Gutierrez AC, Rzepka T (1977): The changing histopathology of lung cancer. In: *Cancer* 39 (4), S. 1647–1655.
- [138] Vogelzang NJ (2003): Phase III Study of Pemetrexed in Combination With Cisplatin Versus Cisplatin Alone in Patients With Malignant Pleural Mesothelioma. In: *Journal of Clinical Oncology* 21 (14), S. 2636–2644.
- [139] Wagner K, Kremer M (2009): Pathomorphologie der Lungenkarzinome. 8. Auflage. Hg. v. Tumorzentrum München Huber RM. Tumorzentrum München. München (Manual Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge).
- [140] Winton T, Livingston R, Johnson D (2004): A prospective randomized trial of adjuvant vinorelbine (VIN) and Cisplatin (CIS) in completely resected stage Ib and II non-small cell lung cancer (NSCLC). In: *Journal of Clinical Oncology* 22 (14).
- [141] Winton T, Livingston R, Johnson D (2005): Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small cell lung cancer. In: *New England Journal of Medicine* (352), S. 2589–2597.
- [142] Wormanns D (2005): Radiologische Messverfahren zur Beurteilung des Therapieansprechens solider Tumoren. In: *Radiologie up2date* 5 (3), S. 261–272.
- [143] Zeppetella G, Ribeiro MD (2006): Opioids for the management of breakthrough (episodic) pain in cancer patients. In: *Cochrane Database Syst Rev* 25 (1).
- [144] Zhu CQ, da Cunha Santos G, Ding K, Sakurada A, Cutz JC, Liu N et al. (2008): Role of KRAS and EGFR As Biomarkers of Response to Erlotinib in National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study BR.21. In: *Journal of Clinical Oncology* 26 (26), S. 4268–4275.

## Anhang



**Abb. 1** - Bedeutung einzelner Risikofaktoren im Hinblick auf das Lungenkrebsrisiko, nach [44, 90]

**Tab. 2 - TNM Klassifikation von Tumoren, modifiziert nach [53, 118, 131]**  
 Ausdehnung des Primärtumors (Tumor= T)

	<b>Primärtumor</b>
T1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumor <math>\leq 3</math> cm, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura</li> <li>• Hauptbronchus bronchoskopisch frei</li> </ul>
T1a	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Läsion <math>\leq 2</math> cm</li> </ul>
T1b	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Läsion <math>&gt; 2</math> cm und <math>\leq 3</math> cm</li> </ul>
T2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumor <math>&gt; 3</math> cm und <math>\leq 7</math> cm mit                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Befall von Hauptbronchus <math>\geq 2</math> cm entfernt von Carina oder</li> <li>○ Viszerale Pleura infiltriert oder</li> <li>○ Atelektase oder obstruktive Entzündung bis zum Hilus, aber nicht der ganzen Lunge</li> </ul> </li> </ul>
T2a	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Läsion <math>&gt; 3</math> cm und <math>\leq 5</math> cm</li> </ul>
T2b	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Läsion <math>&gt; 5</math> cm und <math>\leq 7</math> cm</li> </ul>
T3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• T2-Tumor <math>&gt; 7</math> cm</li> <li>• Tumor jeder Größe mit Infiltration von                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Brustwand oder</li> <li>○ Zwerchfell oder</li> <li>○ Mediastinaler Pleura oder</li> <li>○ Parietalem Perikard</li> </ul> </li> <li>• Hauptbronchus <math>\leq 2</math> cm entfernt von Carina; Carina selbst frei</li> <li>• Atelektase oder obstruktive Entzündung der ganzen Lunge</li> <li>• Getrennte Herde im gleichen Lungenlappen</li> </ul>
T4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumor jeder Größe mit Infiltration von                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Mediastinum oder</li> <li>○ Herz oder</li> <li>○ Großen Gefäßen oder</li> <li>○ Trachea oder</li> <li>○ Oesophagus oder</li> <li>○ Wirbelkörper oder</li> <li>○ Carina</li> </ul> </li> <li>• Tumorherde in anderen Lungenlappen ipsilateral</li> </ul>

Lymphknotenbefall (Nodi= N)

	<b>Regionale Lymphknoten</b>
NX	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lymphknotenmetastasen können nicht beurteilt werden</li> </ul>
N0	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine Lymphknotenmetastasen</li> </ul>
N1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lymphknotenmetastasen ipsilateral hilär und peribronchial</li> </ul>
N2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lymphknotenmetastasen ipsilateral mediastinal, Lymphknotenmetastasen subkarinal</li> </ul>
N3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lymphknotenmetastasen kontralateral mediastinal, Lymphknotenmetastasen ipsi- und kontralateral supraclavikulär</li> </ul>

Metastasen (Metastasen= M)

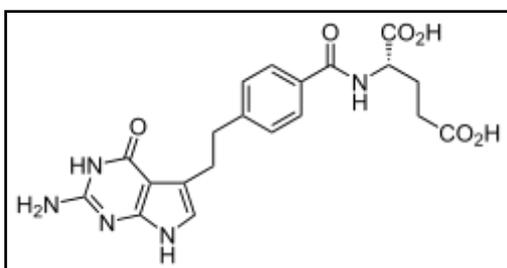
	<b>Fernmetastasen</b>
MX	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fernmetastasen können nicht beurteilt werden</li> </ul>
M0	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine Fernmetastasen</li> </ul>
M1a	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumor mit malignem Pleura- oder Perikarderguss</li> <li>• Tumorherde in der kontralateralen Lunge</li> </ul>
M1b	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fernmetastasen</li> </ul>

**Tab. 3 - UICC-Klassifikation von Tumoren, modifiziert nach [53]**

Stadium	Primärtumorstatus	Lymphknotenstatus	Metastasierungsstatus
Occult	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TX</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• N0</li> </ul>	
0	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• N0</li> </ul>	
1a	<ul style="list-style-type: none"> <li>• T1a, b</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• N0</li> </ul>	
1b	<ul style="list-style-type: none"> <li>• T2a</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• N0</li> </ul>	
2a	<ul style="list-style-type: none"> <li>• T2b</li> <li>• T1a, b</li> <li>• T2a</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• N0</li> <li>• N1</li> <li>• N1</li> </ul>	
2b	<ul style="list-style-type: none"> <li>• T2b</li> <li>• T3</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• N1</li> <li>• N0</li> </ul>	
3a	<ul style="list-style-type: none"> <li>• T1a, b; T2a, b</li> <li>• T3</li> <li>• T4</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• N2</li> <li>• N1, N2</li> <li>• N0, N1</li> </ul>	
3b	<ul style="list-style-type: none"> <li>• T4</li> <li>• Jedes T</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• N2</li> <li>• N3</li> </ul>	
4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Jedes T</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Jedes N</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• M1</li> </ul>

**Tab. 4 - ECOG/WHO-PS und Karnofsky-Index, nach [61, 87, 119]**

ECOG/WHO-Performance-Status (PS)	Grad	Karnofsky	Index
Normale, uneingeschränkte körperliche Aktivität	0	Normale Aktivität, keine Beschwerden, kein Hinweis auf ein Tumorleiden	100%
Mäßig eingeschränkte körperliche Aktivität u. Arbeitsfähigkeit, nicht bettlägerig	1	<ul style="list-style-type: none"> <li>Geringfügig verminderte Aktivität und Belastbarkeit</li> <li>normale Aktivität nur mit Anstrengung, deutlich verringerte Aktivität</li> </ul>	90% 80%
Arbeitsunfähig, meist selbstständige Lebensführung, wachsendes Ausmaß an Pflege und Unterstützung notwendig, weniger als 50% bettlägerig	2	<ul style="list-style-type: none"> <li>Unfähig zu normaler Aktivität, versorgt sich selbstständig</li> <li>gelegentlich Hilfe, versorgt sich weitgehend selbst</li> </ul>	70% 60%
Weitgehend unfähig, sich selbst zu versorgen, kontinuierliche Pflege oder Hospitalisierung notwendig, rasche Progredienz des Leidens, mehr als 50% bettlägerig	3	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ständige Unterstützung und Pflege, häufig ärztliche Hilfe erforderlich</li> <li>überwiegend bettlägerig, spezielle Hilfe erforderlich</li> </ul>	50% 40%
100% bettlägerig, völlig pflegebedürftig	4	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dauernd bettlägerig, geschulte Pflegekraft notwendig</li> <li>schwerkrank, Hospitalisierung, aktiv supportive Therapie</li> <li>moribund</li> </ul>	30% 20% 10%



**Abb. 3 - Strukturformel Pemetrexed**

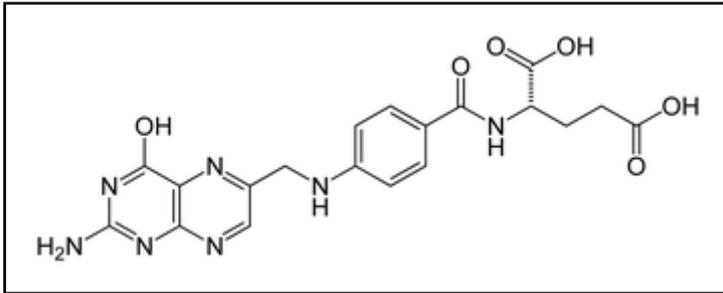


Abb. 4: Strukturformel Folsäure

Tab. 6 - häufige Nebenwirkungen

Organsystem	Nebenwirkungen
Gastrointestinal	Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen, Obstipation
Blut u. Knochenmark	Anämie, Neutropenie, Leukopenie, Thrombozytopenie, Alopezie
Allgemeinsymptome	Müdigkeit, Dehydratation, Infektion/Sepsis
Haut u. Schleimhaut	Rash, Pharyngitis, Mukositis, Stomatitis
Cerebral	Neuropathie, Neurotoxizität

Tab. 7 - erforderliche Blutbild-Werte zur Therapie

Blutmarker	Blutwerte
Absolute Neutrophilenzahl	$\geq 1500$ Zellen/mm <sup>3</sup>
Thrombozytenzahl	$\geq 100.000$ Zellen/mm <sup>3</sup>
Krea-Clearance	$\geq 45$ ml/min
Gesamtbilirubin	$\leq 1,5$ fache des oberen Grenzwertes
GOT, GPT, AP	$\leq 3$ fache des oberen Grenzwertes (bei Lebermetastasen auch $\leq 5$ fache des oberen Grenzwertes akzeptabel)

**Tab. 8 - Dosisanpassung bei Toxizität**

Dosisanpassung bei hämatologischer Toxizität	Grenzwerte der Blutmarker
75% der vorigen Dosis	Absolute Neutrophile <500/mm <sup>3</sup> und Thrombozyten ≥50.000/mm <sup>3</sup>
	Thrombozyten <50.000/mm <sup>3</sup> unabhängig von den Neutrophilen
50% der vorigen Dosis	Thrombozyten <50.000/mm <sup>3</sup> mit Blutungen (CTC °2), unabhängig von den Neutrophilen
Dosisanpassung bei nicht-hämatologischer Toxizität	Grenzwerte nach NCI-CTC
75% der vorigen Dosis	jede Toxizität ≥CTC °3 (außer Mukositis)
	jede Diarrhoe, die eine Hospitalisierung erfordert
50% der vorigen Dosis	Mukositis ≥CTC °3
Dosisanpassung bei Neurotoxizität	Grenzwerte nach NCI-CTC
100% der vorigen Dosis	CTC °0-1
	CTC °2
0% der vorigen Therapie (Abbruch)	CTC °3-4

**Tab. 9 - RECIST-Kriterien, nach [130]**

Begriff	Abk.	Synonym	Ziel-Läsionen	Nicht-Ziel-Läsionen
Komplette Remission	CR	Vollremission	Vollständiges Verschwinden aller Läsionen	Vollständiges Verschwinden aller Läsionen
Partielle Remission	PR	Teilremission	Mindestens 30% Abnahme der Summe der längsten Durchmesser der einzelnen Läsionen	--
Stable Disease	SD/NC	„no change“	Weder CR, PR noch PD	Verbleib der Läsion(en)
Progressive Disease	PD	Tumorprogress	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mindestens 20% Zunahme der Summe der längsten Durchmesser der einzelnen Ziel-Läsionen</li> </ul> oder <ul style="list-style-type: none"> <li>• Auftreten einer neuen Läsion</li> </ul> oder <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tod durch Tumor</li> </ul>	Deutliche Vergrößerung der Läsionen Eine oder mehrere neue Läsionen

## Dokument 1 - Patienten-Erfassungsbogen

<b>Patienten-Erfassungsbogen</b>			
<b>-Zweitlinientherapie des NSCLC mit Pemetrexed-</b>			
<b>Patienten-Nr.:</b>			
<b>Name:</b>			
<b>Vorname:</b>			
<b>Geb. Datum (Alter):</b>			
Geschlecht:	<input type="radio"/> männlich	/	<input type="radio"/> weiblich
Diagnose:	<input type="radio"/> Platte	/	<input type="radio"/> Adeno / <input type="radio"/> Großzeller <input type="radio"/> andere
Raucherstatus:	<input type="radio"/> Raucher	/	<input type="radio"/> Nichtraucher/ <input type="radio"/> keine Angabe
Wieviele Therapie:	<input type="radio"/> 1.	/	<input type="radio"/> 2. / <input type="radio"/> 3. / <input type="radio"/> >3.
Dosierung Pem:	<input type="radio"/> 500mg/m <sup>2</sup>	/	andere: .....
Zeitraum der Therapie:	.....200... - .....200...		
Anzahl der Zyklen:			
Clinical benefit (RECIST):	<input type="radio"/> CR	/	<input type="radio"/> PR / <input type="radio"/> SD / <input type="radio"/> PD <input type="radio"/> keine Angabe
Datum der Progression (PFS):	.....200...	/	.....Monate
UAW (Zeitpunkt):			
Erstlinienschema:			
Drittlinienschema: <input type="radio"/> keines			
Outcome nach Drittlinie			
Procedere der Zweitlinie:	<input type="radio"/> regelrecht beendet	/	<input type="radio"/> Abbruch wg. NW <input type="radio"/> Abbruch wg. Progress / <input type="radio"/> Abbruch wg. Tod / <input type="radio"/> unbekannt
Todesdatum:	.....20...	<input type="radio"/> unbekannt	
Hausarzt:			

**Telefax - Deckblatt**



**GROBHANSDORF**

Zentrum für Pneumologie und Thoraxchirurgie  
Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Lübeck

Empfänger:

---

Firma/Klinik:

---

Fax-Nr.:

---

Anzahl der Seiten inkl. Deckblatt: 2  
(Falls Sie nicht alle Seiten ordnungsgemäß erhalten haben, bitten wir um Rückruf!)

---

**Klinische Forschung**  
**Onkologischer Schwerpunkt**  
Leitung: Priv.-Doz. Dr. med. M. Reck  
**Studiensekretariat**  
Tel. +49 (0)4102 -601 188  
Fax +49 (0)4102 - 691 317

Ärztlicher Direktor  
Prof. Dr. med. H. Magnussen

**Ermittlungen der Krankheitsverläufe beim Bronchialkarzinom**

Patient:

**Pneumologie**  
Prof. Dr. med. H. Magnussen  
Tel. 04102 - 601 151

Geb.:

**Onkologischer Schwerpunkt**  
Dr. med. U. Gatzemeier  
Tel. 04102 - 601 261

Diagnose:

**Thoraxchirurgie**  
Dr. med. C. Kugler  
Tel. 04102 - 601 346

Sehr geehrte Frau Kollegin,  
Sehr geehrter Herr Kollege,

Der o.g. Patient ist bei uns im Rahmen seiner Erkrankung behandelt worden.  
Aus unseren Unterlagen ersehen wir, dass der o.g. Patient von Ihnen betreut worden ist. Wir wären Ihnen sehr verbunden, wenn Sie uns einige Fragen über den weiteren Krankheitsverlauf beantworten würden.

**Anästhesie**  
Dr. med. J. Werbter  
Tel. 04102 - 601 389

Unsere Fax-Nr. lautet 04102 / 691-318

Für Ihre Bemühungen bedanken wir uns recht herzlich.

**Pflegedienstleitung**  
I. Grundmann

Mit freundlichen Grüßen

### Dokument 3 - Fax Hausarzt, Seite 2

Secondline-Therapie Pemetrexed

**Pat.-Name**

**Pat.-Nr.**

Wird der/die Patient/in noch von Ihnen behandelt?

ja                       nein

Falls verstorben, bitte geben Sie an:

Todesdatum:

Todesursache:

War die Todesursache unmittelbare Folge der Krebserkrankung?

ja                       nein                       nicht bekannt

Besteht oder bestand ein Anhaltspunkt für  
Tumorprogreß / Metastasen / ein lokales Rezidiv

ja                       nein                       nicht bekannt

Wenn **ja**

- wo lokalisiert?

- wann festgestellt?

- welche radiologische Untersuchung?

Ist der/die Patient/in Raucher gewesen?

ja                       nein                       nicht bekannt

Letzte Untersuchung bei Ihnen?

Tag/Monat/Jahr:

Evtl. Befunde oder Briefe über den Krankheitsverlauf bitte in Kopie beifügen.  
Vielen Dank

i.A.  
Frederick Arndt

**Fax-Nr. 04102 / 691-318**

**Tab. 10 - Erstlinientherapieschemata**

Erstlinientherapeutikum	Häufigkeit	Prozente
Carboplatin/Gemcitabine	44	43,1
Carboplatin/Eteposid	22	21,6
Carboplatin/Vinorelbine	1	1,0
Cisplatin/Gemcitabine	4	3,9
Cisplatin/Docetaxel	3	2,9
Erlotinib	2	2,0
Cisplatin/Navelbine/Cetuximab	2	2,0
Cisplatin/Gemcitabine/Avastin	2	2,0
5-FU/Mitomycin	1	1,0
Carboplatin/Paclitaxel/Sorafenib	7	6,9
Carboplatin/Paclitaxel	3	2,9
Carboplatin/Navelbine	5	4,9
Carboplatin/Gemcitabine/CERA	1	1,0
Cisplatin/Gemcitabine/Bevacizumab	1	1,0
Gemcitabine/Cetuximab	1	1,0
Carboplatin/Paclitaxel/Sorafenib	1	1,0
Carboplatin/Navelbine/Avastin	1	1,0
Gisplatin/Gemcitabine/Avastin	1	1,0

**Tab. 15 - Nebenwirkungen**

Kategorie	Anteil der NW Plattenepithel- karzinome in Prozent (n=37)	Anteil der NW Nicht-Plattenepithel- karzinome in Prozent (n=65)	Anteil an allen NW [%]	Anteil CTC °3-4 der einzelnen NW
<b>Blood/bone marrow</b>			7,3	54
Anämie	4,6	4,1	4,3	28,6
Thrombozytopenie	1,5	1	1,2	100
Neutropenie	3,1	0	1,2	50
Agranulozytose	1,5	0	0,6	100
Panzytopenie	1,5	0	0,6	100
<b>constitutional symptoms</b>			27,5	18
Fatigue (lethargy, malaise, asthenia)	1,5	3,1	2,5	25
Fieber	3,1	5,1	4,3	
Schwitzen	0	1	0,6	
Abgeschlagenheit	13,8	16,3	15,3	20
Inappetenz	1,5	2	1,8	
AZ- Verschlechterung	4,6	0	1,8	
Müdigkeit	1,5	1	0,6	
Schüttelfrost	0	1	0,6	

<b>dermatology</b>			6,1	0
Hautausschlag	9,2	2	4,9	
Soor	1,5	0	0,6	
Juckreiz	0	1	0,6	
<b>gastrointestinal</b>			22,1	8
Diarrhoe	6,2	1	2,5	20
Mucositis	0	1	0,6	
Übelkeit	9,2	16,3	13,5	
Erbrechen	0	8,2	4,9	12,5
<b>Hemorrhage</b>			0,6	0
Hämoptysen	1,5	0	0,6	
<b>Infection</b>			1,2	50
febrile neutropenie	0	0	0	
<b>muskuloskeletal</b>			6,7	0
Muskelschmerzen	1,5	10,2	6,7	
<b>neurologic</b>			2,4	0
zentrale Symptomatik	0	1	0,6	
Schwindel	1,5	2	1,2	
<b>ocular/visual</b>			2,5	25
Konjunktivitis	4,6	1	2,5	25
<b>pain</b>			8,5	0
Bauchschmerzen	0	1	0,6	
Muskelschmerzen	1,5	10,2	6,7	
Kopfschmerzen	1,5	1	1,2	
<b>pulmonary</b>			12,9	14
Dyspnoe	10,8	9,2	9,8	18,8
Husten	4,6	2	3,1	
<b>renal/genitourinal</b>			1,8	0
Pollakisurie	0	1	1,2	
Poliurie	0	1	0,6	
<b>keine NW</b>	9,2	6,1	7,4	

## **8.2 Danksagung**

Mein herzlicher Dank gilt Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Martin Reck für die großzügige Überlassung des Themas, die Unterstützung bei der Durchführung dieser Dissertation und die kontinuierliche, stets freundliche und gute Betreuung.

Ich danke Frau Renate Tischer-Neuhauss und Frau Sabine Brand für die freundschaftliche und tatkräftige Hilfe in der onkologischen Dokumentation, sowie Frau Dipl. Wi.-Math. Lena Herich für die gute und geduldige Beratung.

Ganz besonderer Dank gilt meinen Eltern, die mir meinen gesamten beruflichen Weg ermöglichten und mich immer bedingungslos unterstützt haben, meiner Schwester für stetige Motivation und seelische Unterstützung und meinen Großeltern für ihre Ermutigung auf diesem Weg.

## 8.3 Lebenslauf

### Persönliche Daten:

Name: Frederick Johann Sebastian Arndt  
Geburtsdatum: 25.07.1981  
Geburtsort: Bad Oldesloe



### Schulbildung:

1988 – 1992 Grundschule Am Reesenbüttel, Ahrensburg  
1992 - 2001 Gymnasium im Schulzentrum Am Heimgarten, Ahrensburg

### Wehrdienst:

2001 – 2002 Sanitätsdienst der Deutschen Bundeswehr, Bad Segeberg

### Beruflicher Werdegang:

2002 – 2003 Ausbildung Rettungssanitäter DRK Hamburg  
2003 – 2006 Rettungssanitäter Paramedic Hamburg-West gGmbH

### Studium:

WS 2006 Immatrikulation Humanmedizin an der Universität Hamburg  
WS 2009 1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung  
WS 2010 Wahlfach Onkologie / Hämatologie, Ev. Marienkrankenhaus Hamburg

WS 2012 – WS 2013 Praktisches Jahr

- Innere Medizin  
(Schwerpunkt Onkologie, Gastroenterologie)  
Ev. Marienkrankenhaus Hamburg
- Orthopädie  
Albertinen-Krankenhaus Hamburg
- Chirurgie  
Asklepios Klinik Hamburg-Barmbek