

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin II
an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
(Direktor: Herr Professor Dr. med. Bernd Osten)

Phase II-Studie zur Behandlung des nicht kleinzelligen
Bronchialkarzinoms im Stadium III b und IV mit der Kombination
Docetaxel und Carboplatin

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

Dr. med.

vorgelegt

der Medizinischen Fakultät

der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von **Bork, Ines**
geboren am **21.05.1962**, in **Klosterheide**

Betreuer: Prof. Dr. med. Bernd Osten

Gutachter:

1. Prof. Dr. med. Bernd Wiederanders
2. Prof. Dr. med. Heinz Neef
3. Prof. Dr. med. Ulrich Schneyer

verteidigt am 26.10.2003

urn:nbn:de:gbv:3-000006374

[<http://nbn-resolving.de/urn/resolver.pl?urn=nbn%3Ade%3Agbv%3A3-000006374>]

Docetaxel zeigt beim nicht kleinzelligen Bronchialkarzinom eine vielversprechende Monoaktivität. Eine Kombination mit einer Standardsubstanz wie Carboplatin ist deswegen eine interessante Therapieoption bei Patienten mit fortgeschrittenem inoperablen Bronchialkarzinom.

In einer Phase II-Studie prüften wir die Toxizität und das Ansprechen einer Kombination von Docetaxel und Carboplatin als first-line-Therapie bei Patienten mit NSCLC Stadium III b und IV. 30 Patienten wurden mit 90 mg/m² Docetaxel, gefolgt von Carboplatin, entsprechend AUC 5 am Tag 1 alle 21 Tage behandelt. Die Therapie erfolgte ambulant.

Myelosuppression war die wesentliche Toxizität. Grad III/IV Granulozytopenien trat bei 77 % der Patienten auf. Thrombozytopenien Grad III/IV fanden sich bei 3,3 % der Patienten. Ausgeprägte Nagelveränderungen zeigten 27 % der Patienten. Weitere wesentliche Toxizitäten traten nicht auf. Die Remissionsrate betrug 30 % mit 2 kompletten und 7 partiellen Remissionen. Das mediane Überleben betrug 57 Wochen, das Einjahresüberleben 56 %.

Damit kann man zusammenfassen, dass die Kombination Docetaxel und Carboplatin als gut verträgliche Therapie eingestuft werden kann, die für Patienten mit NSCLC eine sehr interessante Therapieoption darstellt.

In einem zweiten Schritt erfolgte ein Vergleich mit früheren Phase II-Studien derselben Einrichtung beim fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Bronchialkarzinom im Stadium III b und IV mit Paclitaxel und Paclitaxel/Carboplatin. Dabei zeigt sich tendenziell ein besseres Ansprechen bei der Behandlung mit der Docetaxel/Carboplatin-Therapie.

Bork, Ines, Phase II-Studie zur Behandlung des nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms im Stadium III b und IV mit der Kombination Docetaxel und Carboplatin
Halle/Saale, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Medizinische Fakultät, Dissertation, Seiten 71, 2003

Inhaltsverzeichnis

	<u>Seite</u>
1. Einleitung	1
2. Zielstellung	3
3. Theoretischer Hintergrund	4
3.1. Das Bronchialkarzinom	4
3.2. Chemotherapie beim nicht kleinzelligen Bronchialkarzinom im Stadium III b und IV	5
3.3. Carboplatin – pharmakologische und toxikologische Eigenschaften	10
3.4. Die Taxane	14
3.4.1. Paclitaxel	14
3.4.1.1. Pharmakologische Eigenschaften von Paclitaxel	15
3.4.2. Docetaxel	17
3.4.2.1. Pharmakodynamik und Nebenwirkungen	18
3.4.2.2. Klinische Erfahrungen mit Docetaxel	19
4. Patienten und Methodik	24
4.1. Studiendesign	24
4.2. Behandlungsplan	26
4.2.1. Darreichungsform und Art der Anwendung Docetaxel-Carboplatin	26
4.2.2. Dosismodifikationen	27
4.3. Behandlungsdauer	28
4.4. Klinische Untersuchungen	29
4.5. Kriterien zur Bewertung der Therapie	30
4.5.1. Statistische Methoden	32
5. Auswertung	33
5.1. Ergebnisse der Docetaxel/Carboplatin-Studie	33
5.1.1. Patientencharakteristik	33
5.1.2. Dosismodifikation und Behandlungsdauer	34
5.1.3. Toxizität	35
5.1.4. Remissionsraten und Überlebenszeiten	38

5.1.5.	Einflussgrößen	39
5.2.	Vergleich mit früheren Phase II-Studien	43
6.	Diskussion	47
6.1.	Diskussion der Daten	47
6.2.	Vergleich mit früheren Phase II-Studien	50
7.	Zusammenfassung	53
	Literatur	55
	Thesen	69

Abkürzungsverzeichnis

5-FU	5-Fluorouracil
Abs	Abstact
AP	Alkalische Phosphatase
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AUC	Area under the curve
B J	British Journal
bzw.	beziehungsweise
Ca	Kalzium
CL	Chlorid
CR	Komplette Remission
CT	Computertomografie
d.h.	das heißt
DNA	Desribonukleinsäure
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
G-CSF	Granulozyten Kollonie stimulierender Faktor
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
ggf.	gegebenenfalls
GOT	Glutamat-Oxalazetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
Gpt/l	Gigapartikel pro Liter
Gy	Gry
h	Stunde
Hb	Hämoglobin
HCG	Humanes Chorion-Gonadotropin
Hz	Hertz
i.v.	intravenös
LDH	Lactatdehydrogenase
mg	Milligramm
min	Minuten
ml	Milliliter
MRT	Magnetresonanztomografie
Na	Natrium
NSCLC	Non small cell lung cancer
PD	Progrediente Erkrankung
PR	Partielle Remission
PVC	Polyvinylchlorid
SCLC	Small cell lung cancer
SD	Stabile Erkrankung
SI	Internationale Laboreinheiten
t ½	Halbwertszeit
Tab.	Tabelle
TNM	TNM-System, Tumorklassifikation berücksichtigt T = Tumor N = Lymphknoten, M = Metastasen
UV	Ultraviolett
WHO	World Health Organisation
z.B.	zum Beispiel
α	Alpha
β	Beta

1. Einleitung

Die Prognose des Bronchialkarzinoms zeigt keine Veränderung in den letzten 35 Jahren. Die Überlebenszeiten sind immer noch unbefriedigend. Zu den hauptsächlichen Risikofaktoren gehören das Rauchen, berufsbedingte Faktoren wie Asbestexposition, Umgang mit Schädlingsbekämpfungsmitteln oder Lösungsmitteln ohne entsprechende Schutzmaßnahmen, Umweltfaktoren wie UV-Strahlung mit hohem Anteil von UV-B und UV-C-Strahlen oder Schadstoffe der Luft, Strahlenbelastung (z.B. durch Radon). Auch die Ernährung, insbesondere die fetthaltigen Bestandteile der Nahrung, da sie kanzerogene Substanzen gelöst enthalten ebenso wie genetische Ursachen (z.B. Mutationen am Cytochrom P 450 oder am p 53) und Passivrauchen zählen zu diesen Risikofaktoren. [26] Das Lungenkrebsrisiko steigt mit zunehmender Anzahl der gerauchten Zigaretten pro Tag als auch kumulativ. So ist das Risiko an Bronchialkrebs zu erkranken eines Rauchers 10fach höher gegenüber einem Nichtraucher. Bei einem Konsum von täglich mehr als 20 Zigaretten ist das Risiko um etwa 20fach höher an Lungenkrebs zu erkranken gegenüber einem Nichtraucher. [72, 42] Auch die Ernährung scheint Einflüsse auf die Entstehung von Lungenkrebs zu haben. Die Lungenkrebsmortalität ist z.B. bei Männern in Japan deutlich niedriger als in den westlichen Industrienationen bei ähnlicher Prävalenz des Rauchens. Einige Studien zeigen einen stärker ausgeprägten protektiven Effekt von Gemüseverzehr bei Rauchern. [57] Für das Passivrauchen wird ein relatives Risiko von 1,35 abgeschätzt, wenn dies auch nur einen schwachen Risikofaktor darstellt. [6]

Trotz intensiver Forschung sind die Mechanismen, die bei der Entstehung von Tumoren eine Rolle spielen, noch nicht vollständig aufgeklärt. Die Entstehung einer Tumorzelle ist an unterschiedliche genetische Alterationen gekoppelt. Die Veränderungen im genetischen Material betreffen hauptsächlich Gene, die das Wachstum, die Proliferation oder Differenzierung der Zellen direkt oder indirekt, positiv oder negativ beeinflussen. Aktivierung oder Inaktivierung dieser Gene können durch chromosomale Aberrationen (Translokation, Inversion, Deletion), Mutationen wie Punktmutationen, Deletion, Insertion oder Überexpression von Genen hervorgerufen werden. Dies erklärt auch die hohe Heterogenität beim Bronchialkarzinom mit sehr unterschiedlichen Krankheitsverläufen bei gleicher

histologischer Charakterisierung. [72] Benzpyrene z.B., welche mit 20 bis 40 ng Bestandteil jeder Zigarette sind, induzieren an bestimmten Codonen des p 53 Gens Mutationen. Einige Codone, auch hot spots genannt, sind typisch für Bronchialkarzinome (z.B. Codon 157). Ein weiterer wichtiger Mechanismus ist der gestörte programmierte Zelltod, die gestörte Apoptose in der Tumorentstehung. [26]

Die zunehmende Inzidenz des Bronchialkarzinoms stellt neben den Politikern (öffentliches Werbeverbot für Tabakwaren) auch das Gesundheitswesen vor wachsende Probleme. Primär präventive Maßnahmen in Form von Früherkennung finden derzeit kaum Anwendung, denn die Mehrheit der diagnostizierten Bronchialkarzinome befinden sich in einem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung. Daraus resultiert, dass der Palliativ-Behandlung eine wachsende Bedeutung zukommt. Mögliche Alternativen sind die Anwendung neuer Zytostatika und die Nutzung multimodaler Therapiekonzepte, auch für die fortgeschrittenen Stadien.

2. Zielstellung

Auf Grund der interessanten Daten zur Behandlung des fortgeschrittenen inoperablen nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms mit einer Verbesserung der Lebensqualität führten wir in dem Zeitraum von März 1996 bis März 1997 eine monozentrische Phase II-Studie mit 30 Patienten im fortgeschrittenen Stadium eines nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms Stadium III b und IV mit Docetaxel und Carboplatin durch. Analog wurden 1995 30 Patienten einer Behandlung mit Paclitaxel und Carboplatin zugeführt. [93, 98] Und 1994 wurden 28 Studienteilnehmer mit Paclitaxel, sofern sie die Einschlusskriterien erfüllten, therapiert. Der Einschluss der Patienten erfolgte in allen drei Phase II-Studien unselektiert.

Es wurde die Wirksamkeit dieser Chemotherapien anhand folgender Parameter untersucht

- Ausmaß der Tumorrückbildung (radiologisch)
- Dauer der Remission / Zeit bis zur Progression
- mediane Überlebenszeit
- Toxizität

entsprechend den Empfehlungen der WHO. [105]

Bei einem palliativen Therapieansatz wurden alle Zyklen der Therapie ambulant verabreicht.

3. Theoretischer Hintergrund

3.1. Bronchialkarzinom

Beim Bronchialkarzinom muss man in Europa mit etwa 500 Neuerkrankungen pro 1 Million Einwohner pro Jahr rechnen. Weltweit werden fast 1 Million neuer Fälle pro Jahr registriert. In den westlichen Industrienationen zählt es zu den häufigsten Krebserkrankungen überhaupt und stellt den größten Teil der krebsbedingten Todesfälle dar. [76, 77] Das Bronchialkarzinom ist der häufigste Tumor des Mannes, bei der Frau ist das Lungenkarzinom der zweithäufigste Tumor nach dem Mammakarzinom und nimmt im Gegensatz zu allen anderen Karzinomen seit den 60er Jahren ständig zu. Das Verhältnis erkrankter Männer zu Frauen wird in Europa etwa mit 4 : 1 angegeben, während in Amerika sich das Verhältnis schon auf 2,5 : 1 verschoben hat. Der Häufigkeitsgipfel des Erkrankungsalters liegt zwischen dem 58. und 65. Lebensjahr. Ein enger Zusammenhang besteht zwischen den Rauchgewohnheiten und der jährlichen Neuerkrankungsrate. Dies erklärt den wachsenden Anteil des Bronchialkarzinoms bei der Frau, sodass im neuen Jahrtausend damit zu rechnen ist, dass das Bronchialkarzinom zum zahlenmäßig bedeutendsten Tumor werden wird. [39] Neben dem Zigarettenrauchen sind berufliche Noxen (Asbest-, Uran-, Arsen-haltige Metallverbindungen, Hydrocarbone, chemische Verbindungen wie Vinylchlorid) der wichtigste Risikofaktor in der Entstehung dieser Tumorart. Bei Nachweis einer Exposition kann die Anerkennung einer Berufserkrankung erfolgen. [29]

Das Bronchialkarzinom wird in zwei große Gruppen in Abhängigkeit von der Histologie eingeteilt – das kleinzellige (SCLC) und das nicht kleinzellige Bronchialkarzinom (NSCLC). Der Anteil des kleinzelligen Karzinoms wird mit etwa 20 bis 25 % angegeben. Bei etwa 75 - 80 % der Bronchialkarzinome handelt es sich um das nicht kleinzellige Bronchialkarzinom. Diese Kategorie umfasst das Plattenepithelkarzinom mit etwa 35 – 40 %, das Adenokarzinom mit 25 – 30 %, das großzellige Bronchialkarzinom mit 5 – 10 % und das undifferenzierte nicht kleinzellige Bronchialkarzinom mit ca. 5 % sowie andere Subtypen, z. B. Sarkome. Für diese Gruppen werden gemeinsame Behandlungsstrategien empfohlen auf Grund ähnlichen Tumorverhaltens. [102] Die Beschreibung der Tumorausbreitung vor Therapie erfolgt nach dem TNM-System, 5. Auflage (UICC 1997), und den davon

abgeleiteten Stadien I – IV, die prognostisch bedeutsam sind. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung befindet sich bereits ein Drittel der Patienten im Stadium IV ohne kurative Therapieoptionen. Lediglich 15 – 20 % aller Patienten mit einem NSCLC weisen ein frühes Erkrankungsstadium vor Therapie auf und ein weiteres Drittel ist bei Diagnosestellung operabel. [3, 30, 41, 45, 71]

Die empfohlenen Behandlungsstrategien sind streng stadienabhängig. Im Stadium I ist die alleinige Operation mit Überlebensdaten von 5 Jahren mit 50 – 80 % noch als Standardtherapie anzusehen. Die Operation und ggf. nachfolgende Strahlentherapie für das Stadium II erzielen ein 5-Jahres-Überleben von 30 – 60 %. Dagegen wird für das Stadium III a eine Operation mit anschließender Strahlentherapie empfohlen, dabei werden nur noch 15 % 5-Jahres-Überlebenszeit erreicht. Die mediane Überlebenszeit liegt bei ca. 12 Monaten, jedoch finden neue Konzepte mit adjuvanter und neoadjuvanter Behandlung zunehmend Beachtung. Die Stadien III b und IV gelten als primär nicht mehr kurativ behandelbar, die 5-Jahres-Überlebenszeit wird nur für vereinzelte Patienten erreicht. Das mediane Überleben lag bisher bei 4 – 8 Monaten. Auch für das Stadium III b werden neue Behandlungsstrategien im Sinne einer neoadjuvanten Behandlung, Chemotherapie und kombinierte Radio-Chemotherapien, durchgeführt. Damit werden 5-Jahres-Überlebensraten von unter 10 % erreicht. Für das Stadium IV wird die Chemotherapie mit palliativer Intention empfohlen, jedoch muss das 5-Jahres-Überleben als Rarität angesehen werden. [56, 69]

3.2. Chemotherapie beim nicht kleinzelligen Bronchialkarzinom im Stadium III b und IV

Für Patienten im Stadium III b, die nicht einer kombinierten Radio-Chemotherapie oder einer neoadjuvanten Therapie zugeführt werden können, ist eine palliative Chemotherapie möglich. Der Stellenwert dieser Behandlung ist bedeutend, da sich die größte Anzahl von Patienten bereits zum Zeitpunkt der Diagnosestellung in einem fortgeschrittenen Erkrankungsstadium befindet. Auf Grund der ungünstigen Prognose der Patienten im Stadium III b und IV bestanden differente Meinungen über die Behandlung dieser fortgeschrittenen Erkrankung. Dabei wurde bisher die beste supportive Therapie favorisiert. In zahlreichen randomisierten Studien zum Vergleich

einer platinhaltigen Chemotherapie versus best supportive care konnte ein signifikanter Überlebensvorteil im Gesamtkollektiv für die platinhaltige Chemotherapie nachgewiesen werden. So zeigte sich bei der Studie von Cartei et al. im Vergleich von Cisplatin, Cyclophosphamid, Mitomycin versus best supportive care allein bei 52/50 Patienten ein medianes Überleben von 37 versus 17 Wochen zu Gunsten des Chemotherapiearmes. [21, 41] Ähnliche Daten wurden bei der Studie von Rapp et al. zum Vergleich von Vindesin, Cisplatin versus best supportive care bei 44 und 50 Patienten mit einem medianen Überleben von 33 versus 17 Wochen erhoben. [80] Bei einer Metaanalyse der NSCLC-Collaborative-Group von 1995 wurde in einer Auswertung von 8 prospektiven Studien mit insgesamt 778 Patienten das mediane Überleben von 6 auf 8 Monate verlängert ($p < 0,05$) und das 1-Jahres-Überleben erhöhte sich von 16 auf 26 % zu Gunsten der platinhaltigen Chemotherapie. Zusätzlich profitierten Therapieansprecher (20 – 30 %) hinsichtlich einer Verlängerung des Überlebens im Median von 6 statt 2 Monaten und/oder einer Symptomminderung (Husten, Schmerz, Hämoptysen, Dyspnoe) sehr viel stärker von der Durchführung der zytostatischen Behandlung, woraus eine Steigerung der Lebensqualität resultierte. [74] Weitere Studien von Souquet et al. 1993 und Cornir et al. 1982 kommen zu ähnlichen Ergebnissen, ebenso Cullen et al. 1997 mit einem signifikanten Überlebensvorteil für eine Chemotherapie. Des Weiteren ist zu bedenken, dass bei einer 1990 durchgeführten Befragung von Patienten mit einem fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Bronchialkarzinom sich 50 % der Patienten für eine Chemotherapie mit einer Lebensverlängerung von 3 Monaten entscheiden würden. [23, 25, 74, 95, 96]

Für die Chemotherapie beim nicht kleinzelligen Bronchialkarzinom stehen seit den 80er Jahren eine Reihe von Medikamenten zur Verfügung, die eine Monoaktivität mit Remissionsraten zwischen 9 und 27 % und einer Remissionsdauer von 2 – 4 Monaten erreichten. Ein Überblick von 134 Phase II-Untersuchungen, die 4340 Patienten umfasste, zeigte, dass nur 5 Substanzen (von 51) eine höhere Remissionsrate als 15 % aufweisen. [50]

Tabelle 1: Einzelsubstanzen

Substanz	Patientenzahl	CR + PR
Ifosfamid	130	27 %
Vindesin	370	18 %
Vinblastin	22	18 %
Mitomycin	88	17 %
Cisplatin	305	16 %
Carboplatin	491	11 %
Etoposid	278	9 %

Platin und Etoposid induzieren zwar relativ geringere Remissionsraten als Einzelsubstanzen, sie gehörten jedoch zu den etablierten Zytostatika im Rahmen einer Kombinationsbehandlung. Zu den häufig angewendeten Schemata gehörten außerdem Mitomycin-Ifosfamid-Cisplatin, Mitomycin-Vincaalkaloid-Cisplatin und Cisplatin-Doxorubicin und Cyclophosphamid. [98] Mehrere große randomisierte Studien im Vergleich dieser Kombinationen mit ähnlichen etablierten Chemotherapien haben keine wesentlichen Unterschiede der Zytostatikabehandlungen gezeigt. Bei Crino et al. wurden 393 Patienten in 3 Therapiearme Cisplatin-Etoposid Arm A, Mitomycin-Vinblastin-Cisplatin Arm B und Mitomycin-Ifosfamid-Cisplatin in Arm C eingeschlossen. Das mediane Überleben lag bei 6,3 : 9,8 und 8,4 Monaten. Die 1-Jahres-Überlebensrate lag bei 33 – 35 % für alle 3 Therapiearme, obwohl ein geringer Unterschied im Ansprechen zu Gunsten einer Dreierkombination nachweisbar war. [24] Auch in anderen großen Studien konnten Ansprechraten zwischen 25 und 45 % erzielt werden. In ca. 5 % wurden komplette Remissionen erreicht, die durchschnittlich 6 Monate anhielten. Auch die Studie der South West Oncology Group mit 580 Patienten, die entweder Cisplatin-Etoposid oder Cisplatin-Vinblastin oder Cisplatin-Vinblastin-Mitomycin oder 5 FU-Vincristin-Mitomycin alternierend mit Cyclophosphamid-Adriamycin-Cisplatin erhielten, konnten keine signifikanten Unterschiede im Ansprechen oder Überleben nachweisen. [104] Auch in der von Ruckdeschel (ECOG) durchgeführten Studie mit 486 Patienten zum Vergleich von Cyclophosphamid-Doxorubicin-Methotrexat-Procarbacin (CAMP) versus Cisplatin-Vinblastin-Mitomycin (MVP) versus Cisplatin-

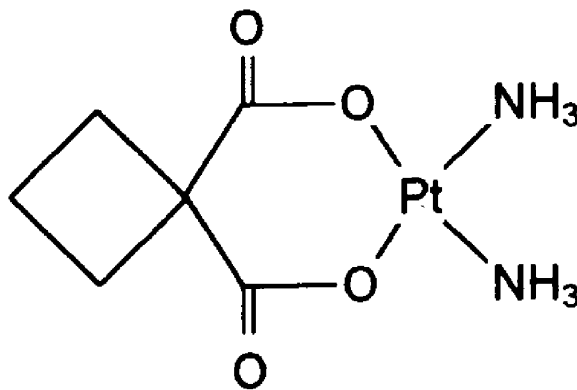
Vinblastin (PV) versus Cisplatin-Etoposid (CE) wurden gleiche Ansprechraten und Überlebenszeiten gefunden. [87] In der Folgestudie von Bonomi 1989 erhielten 676 Patienten MVP, PV oder MVP alternierend mit CAMP oder eine Monotherapie mit Carboplatin oder Ibroplatin. Hier wies Carboplatin zwar eine niedrigere Remissionsrate, jedoch eine signifikant längere Überlebenszeit im Vergleich zu MVP-Protokollen auf. [14] Auch die Studie von Gatzemeier et al. mit dem Vergleich von Cisplatin-Etoposid versus Mitomycin C-Ifosfamid und Mitomycin C-Vindesin zeigte bei 192 auswertbaren Patienten keine Differenzen in den Überlebenszeiten der verschiedenen Therapieregime. [34]

Seit den 90er Jahren sind eine Reihe neuer aktiver Substanzen in der Therapie des NSCLC entwickelt worden. Zu ihnen gehören die Taxane, Paclitaxel und Docetaxel oder Vinorelbin, Gemcitabin sowie die Topoisomerase I-Inhibitoren, Topotecan und Ironotecan. Diese Substanzen zeichnen sich neben der guten Wirksamkeit auch durch ein günstiges Nebenwirkungsprofil aus, sodass sich dadurch die Möglichkeiten für eine Kombinationstherapie erweitert haben. [59] In zahlreichen Studien wurden die etablierten Therapien mit den neuen Substanzen verglichen, so wurde bei Bonomi et al. 1996 eine randomisierte Studie zum Vergleich von Cisplatin-Etoposid versus Paclitaxel-Cisplatin mit 135 mg/m², 75 mg/m² versus Paclitaxel-Cisplatin mit 250 mg/m² und 75 mg/m² plus granulozytenstimulierender Faktor (G-CSF) durchgeführt. Dabei wurde Paclitaxel über 24 Stunden infundiert. Hier zeigten sich die taxanhaltigen Therapiearme im Ansprechen mit 12,3 : 26,3 und 31,0 % ebenso wie bei dem 1-Jahres-Überleben von 31 % versus 36,9 % versus 40,4 % und im medianen Überleben von 7,4 versus 9,6 : 10,2 Monaten überlegen im gesamten Patientenkollektiv. Nach Abschluss der Studie 2000 zeigten sich folgende Ergebnisse mit Cisplatin-Etoposid: 193 Patienten, Paclitaxel-Cisplatin-G-CSF mit 191 und Paclitaxel-Cisplatin mit 190 auswertbaren Patienten. Die objektive Response-Rate war 12,7 : 27,7 und 25,3 % (CR und PR, entsprechend kompletter und partieller Remission). Bei den paclitaxelhaltigen Therapiearmen zeigte sich kein Unterschied durch die Dosierung. Das mediane Überleben und 1-Jahres-Überleben waren mit Cisplatin-Etoposid 7,5 Monaten und 31,8 %, Paclitaxel-Cisplatin-G-CSF mit 10,0 Monaten und 40,3 % und Paclitaxel-Cisplatin 9,5 Monaten und 37,4 % respektabel und signifikant zu dem Cisplatin-Etoposid-Therapiearm. [13, 15] Bei Manegold et al. 1997 wurde Gemcitabin alleine gegen Cisplatin-Etoposid geprüft bei 147 chemotherapienaiven Patienten. Die Ansprechraten waren mit 18,2 % : 15,3 % und

das mediane Überleben mit 29 : 32 Wochen vergleichbar. Jedoch war Gemcitabin wesentlich besser verträglich. [62] Langer et al. konnte 1995 bei der Behandlung von 54 Patienten mit Paclitaxel-Carboplatin mit einer Dosierung von Paclitaxel 135 mg/m² bis 215 mg/m² und Carboplatin mit AUC 7,5 eine Ansprechrate von 62 % erreichen. Das mediane Überleben lag bei 54 Wochen und das 1-Jahres-Überleben bei 54 %.

[51] Bei der Studie von Le Chevalier 1994 wurden Navelbine-Cisplatin versus Vindesin-Cisplatin mit 206 und 200 Patienten randomisiert. Eine komplette und partielle Remission erreichten 30 % : 19 %. Das Überleben mit 40 : 32 Wochen zeigte einen geringen Vorteil für den Navelbine-Cisplatin-Arm. [55] Auch Wozniak et al. 1996, der Navelbine-Cisplatin gegen Cisplatin allein bei je 195 und 199 Patienten verglich, erzielte im Kombinationsarm eine komplette und partielle Remission bei 26 % und in der Monotherapie von 10 %. Beim medianen Überleben wurde zu Gunsten des Kombinationsarms ein geringer Vorteil nachgewiesen mit 35 versus 26 Wochen. [106] Zur Frage der Anwendung von Cisplatin oder Carboplatin wurden zahlreiche Studien durchgeführt, dabei wurden Paclitaxel-Cisplatin und Paclitaxel-Carboplatin unabhängig verabreicht. Die Kombination aus Paclitaxel-Carboplatin weist eine gute Verträglichkeit auf und führt bei Patienten mit einem fortgeschrittenen NSCLC durch Verminderung der Krankheitssymptome und dadurch zu einer Verbesserung der Lebensqualität. [20, 49] Diese Daten weisen darauf hin, dass Paclitaxel-Carboplatin gegenüber Paclitaxel-Cisplatin eine bessere Verträglichkeit bei vergleichbarer Wirksamkeit aufweisen. Zusätzlich ist die ambulante Anwendung von Paclitaxel-Carboplatin wesentlich erleichtert. [62, 92] Teilweise wurden bereits Cisplatin-Paclitaxel-Kombinationen randomisiert mit anderen Chemotherapien verglichen. Dabei lagen die Remissionsraten zwischen 26 bis 31 %. Es besteht jedoch ein hoch signifikanter Unterschied gegenüber den Vergleichsarmen Cisplatin-Etoposid. [11, 15, 56]

3.3. Carboplatin - pharmakologische und toxikologische Eigenschaften



Cis-Diamin (1,1-cyclobutandicarboxylo)platin

Cis-Diamin (1,1-cyclobutandicarboxylo)platin ist ein Derivat des Zytostatikums Cisplatin. Der Wirkmechanismus beider Substanzen ist ähnlich. Es entstehen durch Hydrolyse elektrophile Wasserkomplexe des Platins, die mit den nukleophilen Zentren anderer Moleküle reagieren. Die zytotoxische Wirkung beruht auf der Bildung von Quervernetzungen der DNA-Einzel- und Doppelstränge durch Platinierung mit einer Störung der Matrizenfunktion. Nach intravenöser Gabe sind die Spitze des Plasmaspiegels, die Fläche unter der Konzentrationszeitkurve an unveränderter Substanz, filtrierbarem Platin und Gesamtplatin linear abhängig von der applizierten Carboplatindosis. Der Plasmaspiegel fällt nach intravenöser Gabe als Kurzzeitinfusion (< 1 h) biphasisch exponentiell ab. Die $t_{1/2\alpha}$ beträgt für das unveränderte Carboplatin und filtrierbare Platin 90 Minuten, für Platin 100 Minuten. Die $t_{1/2\beta}$ beträgt für filtrierbares Platin 6 Stunden, für Platin zwischen 24 und 40 Stunden. Bei wiederholter Gabe von Carboplatin intravenös über 5 Tage als Kurzzeitinfusion wurde keine Kumulation im Plasma gefunden. [16, 17] Die Plasmaproteinbindung von Carboplatin beträgt nach 4 Stunden 20 – 25 % und nach 24 Stunden über 90 %. Bei Carboplatin korrelieren Gesamtkörperclearance, renale Clearance und Ausscheidung an filtrierbarem Platin im Harn mit der Kreatininclearance und somit ist die Elimination weitgehend abhängig von der glomerulären Filtrationsrate (GFR). Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sollte deshalb die Carboplatindosis in Abhängigkeit von der Clearance-Einschränkung reduziert werden, da seine myelosuppressive Wirkung von der Fläche

an filtrierbarem Platin unter der Konzentrationszeitkurve abhängig ist. [16] In der präklinischen Phase mit Untersuchungen an Mäusen, Ratten und Hunden wurden mutagene Wirkungen und Chromosomenveränderungen in der Zellkultur belegt. Auf Grund dieser Daten muss eine erbgutverändernde und kanzerogene Wirkung angenommen werden. Auch in der Reproduktionstoxikologie wurden embryotoxische und teratogene Wirkungen im Tierversuch nachgewiesen. Während der Behandlung mit Carboplatin sollte nicht gestillt werden, da keine Untersuchungen über einen eventuellen Übertritt in die Muttermilch vorliegen. [16, 17] Dosislimitierende Nebenwirkung ist im Allgemeinen die reversible Einschränkung der Knochenmarkfunktion. Bei der höchsten verträglichen Dosis werden ca. 30 % der Patienten Thrombozytiefstwerte von weniger als 50 Gpt/l und bei ca. 20 % der Patienten Leukozytiefstwerte von weniger als 2,0 Gpt/l beobachtet. Nach 28 Tagen sind meist die Ausgangswerte wieder erreicht.

Bei verzögerter Erholung des Knochenmarks sollte die Behandlung mit Carboplatin erst bei Thrombozytenzahlen von ≥ 100 Gpt/l und Leukozytenzahlen von $\geq 4,0$ Gpt/l fortgesetzt werden. Ein Hämoglobinabfall auf $\leq 9,5$ g/100 ml wird bei 48 % der Patienten nachgewiesen. Die zu erwartende Myelosuppression ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, intensiver Vorbehandlung, herabgesetztem Allgemeinzustand und mit einem Alter von mehr als 65 Jahren schwerer und langanhaltender als bei Patienten ohne diese Risikofaktoren. [16, 17] Infektionen und Blutungen werden selten beobachtet. Bei der Applikation von Carboplatin ohne zusätzliches Infusionsprogramm und forcierte Diurese treten Nierenfunktionsstörungen mit einem meist reversiblen Anstieg des Serumkreatinins und/oder des Harnstoffes mit einer Häufigkeit von 15 % auf. Eine Kreatininclearance-Abnahme unter 60 ml/min. ist meist reversibel und wird beobachtet. Unklar ist derzeit, ob bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion vor Therapiebeginn nach Gabe von Carboplatin eine weitere Verschlechterung der Organfunktion durch Applikation eines Infusionsprogrammes vermieden wird. Bei einer Kreatininclearance von 30 – 59 ml/min muss die Dosis von Carboplatin in Abhängigkeit von der glomerulären Filtrationsrate reduziert oder das Medikament abgesetzt werden. Bei einer glomerulären Filtrationsrate von < 30 ml/min ist Carboplatin kontraindiziert. Bei einem Viertel der mit diesem Medikament behandelten Patienten treten Hyperurikämien auf. Durch zusätzliche Gabe von Allopurinol werden die Serum-Harnsäurewerte wirksam gesenkt. Ein geringer Abfall der Plasmaelektrolytwerte (Magnesium, Kalium, Natrium,

selten Kalzium) wird festgestellt und bleibt meist jedoch ohne klinische Symptome. [16, 17]

Hörstörungen außerhalb des Sprechbereiches (im Hochfrequenzbereich 4.000- 8.000 Hz) wurden bei serienmäßig durchgeführten audiometrischen Untersuchungen mit einer Häufigkeit von 15 % gefunden. Hörstörungen im Sprechbereich, meist verursacht durch Tinnitus, traten bei 1 % der Patienten auf. Bei durch Cisplatin-Vorbehandlung entstandenen Hörschäden kann es unter einer Carboplatin-Therapie zu einer weiteren Verschlechterung der Hörfunktion kommen. [16]

Mit einer Häufigkeit von 6 % werden periphere Polyneuropathien in Form von Kribbeln, Taubheitsgefühl und/oder Abnahme der tiefen Sehnenreflexe beschrieben. Nach einer Cisplatin-Therapie bestehende Parästhesien können durch Carboplatin verstärkt werden. In Einzelfällen wurden Entzündungen der Sehnerven mit Sehstörungen bis zur Erblindung nachgewiesen. [17]

Nach der Applikation von Carboplatin wurde bei 15 bis 36 % der Patienten ein meist reversibler Anstieg der Leberfunktionsparameter gefunden. Die alkalische Phosphatase steigt häufiger an als die GOT, GPT oder das Gesamtbilirubin. Unter Fortsetzung der Behandlung bilden diese Veränderungen sich meist spontan zurück. [16, 17] Übelkeit ohne Erbrechen war bei 25 % der behandelten Patienten und Übelkeit mit Erbrechen war bei 53 % der mit Carboplatin behandelten Patienten nachweisbar. Medikamentös nicht beherrschbares Erbrechen wurde bei 1 % der Patienten nachgewiesen.

Durch eine prophylaktische antiemetische Therapie lassen sich diese Nebenwirkungen häufig vermeiden. Diarrhoe oder Obstipation wurden bei 6 % bzw. 4 % der Patienten erhoben. [16]

Allergische Reaktionen wurden bei weniger als 2 % der behandelten Patienten beobachtet. Vereinzelt können während der Infusion mit Carboplatin Hypersensitivitätsreaktionen mit Bronchospasmus und Hypotonie auftreten, die eine Behandlung mit Antihistaminika, Glucocorticoiden oder Adrenalin notwendig machen. [16]

Alopezie, Schüttelfrost, Fieber, Mukositis, Asthenie sowie Geschmacksveränderungen wurden gelegentlich beobachtet. Über einzelne Fälle von kardiovaskulären Ereignissen wie Herzinsuffizienz oder Embolie, auch über vereinzelte Fälle von zerebrovaskulären Ereignissen wie Apoplexien wurde berichtet. [16]

Bei der Kombination von Carboplatin mit myelosuppressiv wirkenden Substanzen kann die Wirkung auf das Knochenmark verstärkt werden. Die Organtoxizität kann durch die Medikation mit nephro- und/oder ototoxisch wirkenden Arzneimitteln (Aminoglycoside, Schleifendiuretika) während der Behandlung mit Carboplatin erhöht werden. Eine gleichzeitige Gabe mit Komplexbildnern sollte vermieden werden, da dies zu einer Abschwächung der antineoplastischen Wirkung führen kann.

Bei einer Dosierung von 1600 mg/m² intravenöser Gabe je Zyklus waren lebensbedrohliche hämatologische Nebenwirkungen nachweisbar.

Ein spezifisches Antidot steht bei Intoxikationen nicht zur Verfügung. [16]

Die Myelotoxizität und die klinische Wirksamkeit von Carboplatin korrelieren mit der Clearance des Medikamentes und mit der glomerulären Filtrationsrate des Patienten. Eine Dosierung, basierend auf der Körperoberfläche, ist ungenau, da die Clearance von Carboplatin interindividuell stark schwankt. Einige Patienten werden dadurch einer höheren systemischen Wirkung ausgesetzt und daraus resultiert eine höhere Toxizität. Eine genauere Dosierung ist mit der Calvert Formel möglich, die sich auf die Fläche unter der Plasmakonzentrationszeitkurve bezieht. In die Berechnung geht die glomeruläre Filtrationsrate des Patienten ein. [19, 102]

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

Calvert AH et al. belegten, dass die lineare Korrelation zwischen AUC von freiem Carboplatin und der Dosis nur gilt, wenn die Dosierung, entsprechend den Schwankungen der GFR, korrigiert wird.

Für Kinder oder Personen mit maximal reduzierter GFR ist die Anwendung dieser Formel nicht zulässig. [12, 19]

Calvert hatte zur Berechnung der GFR Isotopennephrogramme genutzt, die mit einem hohen Aufwand verbunden sind. Zur Vereinfachung wurden 2 Methoden zur Berechnung der GFR entwickelt: die Formel nach Cockcroft und nach Jelliffe. Die GRF wird in Abhängigkeit von Alter, Geschlecht, Körperoberfläche und Serumkreatinin bestimmt. [19, 44]

Die angestrebte AUC für Carboplatin sollte der klinischen Situation angepasst werden. Im Allgemeinen wird für eine Monotherapie eine AUC von 5 – 7,5 mg/ml x min und für eine Polychemotherapie eine AUC von 4 – 6 mg/ml x min verwendet. [12, 102]

3.4. Die Taxane

3.4.1. Paclitaxel

Paclitaxel ist ein Zytostatikum der Firma Bristol-Myers Squibb. Der Wirkstoff aus dem Rindenextrakt der nordamerikanischen Eibe (*Taxus brevifolia*) mit seiner toxischen Wirkung auf Leukämiezellen vom Typ L1210, P388 und P1534 und Sarkome vom Typ 180 wurde 1964 entdeckt. Die chemische Charakterisierung, die Verknüpfung eines trizyklischen Taxanringes mit einem viergliedrigen Oxetanring und einer Esterseitenkette an C-13, gelang 1971 Wani und Wall vom Research-Triangel-Institut North Carolina. Die halbsynthetische Herstellung erfolgt unter Verwendung der Ausgangssubstanz 10-Desacethylbaccatin aus den Nadeln und Ästen der europäischen Eibe (*Taxus baccata*) und anderen, rasch wachsenden Eibenarten. [48] Die primäre zytotoxische Wirkung von Paclitaxel besteht in der Förderung der Polymerisation von Mikrotubuli aus Tubulin-Dimeren sowie der Stabilisierung dieser Mikrotubuli durch Verhinderung einer Depolymerisation. [97] Da die Mikrotubuli, intrazelluläre Proteine, als Bausteine des Spindelapparates Aufgaben der Stabilisierung und des Transportes übernehmen, wird die normale dynamische Reorganisation des mikrotubulären Netzwerkes gehemmt. Dieses ist essentiell für die vitale Interphase und für mitotische Zellfunktion wie die Regulierung der Zellmorphologie, intrazelluläre Transportprozesse und die Zellmotilität. [63, 97] Paclitaxel induziert ebenfalls eine abnorme Bündelstruktur der „Mikrotubuli“ während des Zellteilungszyklus und verursacht multiple Spindelbildung von Mikrotubuli während des Mitosevorgangs. [97] Durch diese Störung kann sich der Spindelapparat nicht ausbilden und eine regelrechte Mitose nicht ablaufen. Der Zellzyklus wird in der Interphase unterbrochen. [78] Die zytotoxische Wirksamkeit wurde *in vitro* bei der Bronchialkarzinom-Zell-Linie NCI-H125, bei der Bronchial-Adenokarzinom-Zell-Linie A549 und bei NSCLC-Zell-Linien A459, NCI-H460 und NCI-H323 nachgewiesen. [40, 58, 99] Diese *in-vivo*-Ergebnisse waren mit den *in-vitro*-Ergebnissen vergleichbar. Bei athymischen Nacktmäusen wurden Bronchialkarzinom–Xeno-grafts subcutan implantiert. Das Tumorwachstum wurde unter Paclitaxel um 34 Tage verzögert und statistisch signifikant zeigte ($p < 0,05$) sich eine Reduktion des Tumorumfanges und des Tumorgewichts im Vergleich zu

den Ausgangswerten. Die Tumorrückbildung war bei allen Mäusen nachweisbar. Außerdem zeigte sich eine komplette Rückbildung. [85]

3.4.1.1. Pharmakologische Eigenschaften von Paclitaxel

Durch die geringe Wasserlöslichkeit von Paclitaxel gestaltete sich die Entwicklung einer klinisch anwendbaren Lösung als schwierig. Die Substanz wird in einem Gemisch aus 50 % Cremofor EL (polyoxiethyliertes Rizinusöl) und 50 % Ethanol verwendet. Cremofor kann aus PVC-haltigen Materialien, z.B. Infusionsbestecken, den Weichmacher DEPH (Bis(2-ethylexyl)-phtalat) herauslösen. Deshalb sollten zur Infusion nur PVC-freie Materialien verwendet werden. Schwere Überempfindlichkeitsreaktionen vom Soforttyp wurden teilweise mit dem Lösungsvermittler in Verbindung gebracht. Deshalb erfolgt zur Vermeidung von Dyspnoe, Bronchospasmus, Hypotension, Flush, Angioödem und Urticaria die Durchführung einer Prämedikation mit Dexamethason 20 mg 12 und 6 Stunden vor Applikation und Histamin-1- und Histamin-2-Rezeptorantagonisten. [47] Nach intravenöser Verabreichung zeigt Paclitaxel eine biphasische Abnahme der Konzentration. Die mittlere terminale Eliminationshalbwertszeit liegt im Bereich von 3,0 bis 52,7 Stunden. Die Gesamtkörperclearance beträgt im Durchschnitt 11,6 bis 24 l/h/m². Als unveränderte Substanz werden 1,3 bis 12,6 % des verabreichten Wirkstoffes renal ausgeschieden. Dies entspricht einer nicht renalen Clearance. Das Verteilungsvolumen im steady state liegt im Mittel bei 198 bis 688 l/m². [1,18] Dies lässt auf eine ausgeprägte extravasale und/oder Gewebebindung schließen. Die Plasmaproteinbindung wird mit 89 bis 98 % angegeben. Eine Beeinflussung der Eiweißbindung durch Cimetidin, Ranetidin, Dexamethason oder Diphenylhydramin wurde nicht gefunden. Hohe Konzentrationen werden in der Leber, den Nieren und im Darm gemessen. Eine Liquorgängigkeit scheint nur geringfügig vorzuliegen. [1, 18] Dosislimitierend bei der Anwendung von Paclitaxel sind neben anderen unerwünschten Wirkungen die Knochenmarkdepression, das hämatopoetische und lymphatische System betreffend, deren Nadir sich nach etwa 8 Tagen manifestiert und über 7 Tage und mehr anhalten kann. Die Myelodepression ist kumulativ. Des Weiteren zeigten sich schwere Überempfindlichkeitsreaktionen, die eine Behandlung mit Bronchodilatoren notwendig machten sowie eine kardiovaskuläre Reaktion in

Form von Hypotonie und Bradykardie. Zu beachten ist bei der Anwendung von Paclitaxel das Auftreten von Panzytopenien nach vorausgegangener Chemotherapie oder simultaner und/oder sequenzieller Radiotherapie. Ebenso zeigt sich bei einer Infusionszeit von 24 Stunden mit einer Dosierung von 200 und 250 mg/m² eine ausgeprägtere Knochenmarkdepression bei mehr als 62 % aller Patienten (Chang mit 250 mg und Murphy mit 200 mg). Die Remissionsraten lagen bei 24 und 21 % und das mediane Überleben bei 24 Wochen (Chang) bzw. bei 40 Wochen (Murphy). [22,73] Gatzemeier erreichte mit einer Dosierung von 225 mg/m² und einer Infusionszeit von 3 Stunden ebenfalls eine Remissionsrate von 24 % und ein medianes Überleben von 40 Wochen. [33] Bei einer Infusion nach Gabe von Cisplatin ist ebenfalls eine stärkere Myelosuppression nachweisbar, da die Paclitaxel-Clearance um 20 % abnimmt. [1] Der Hauptmechanismus der Metabolisierung ist wahrscheinlich eine Biotransformation durch Enzyme des Cytochrom P 450-Komplexes in der Leber. Hauptmetaboliten sind Hydroxyverbindungen wie 6 Alpha-Hydroxy-Paclitaxel. Etwa 71 % werden biliär und intestinal ausgeschieden. Die Auswirkungen einer renalen und hepatischen Dysfunktion auf die Metabolisierung von Paclitaxel sind noch nicht endgültig untersucht. [1] Zu den weiteren hauptsächlichen Nebenwirkungen zählte die Neurotoxizität in Form von peripheren Neuropathien (Hände und Füße) bei der Hälfte aller behandelten Patienten. Diese können schon während des ersten Behandlungszyklus auftreten und sich mit Wiederholung der Anwendung verstärken. Ebenso gehören Arthralgie, Myalgie, der Anstieg von GOT und AP und Bilirubin zu dem Nebenwirkungsspektrum. Gastrointestinal wurden Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Mukositis schwererer Natur, Obstruktion in Darmbereichen mit Perforation, auch Thrombose im Mesenterium mit ischämischer Kolitis nachgewiesen. Auch in geringer Anzahl wurden lokale Reaktionen an der Injektionsstelle, Müdigkeit, Kopfschmerz, Geschmacksverlust vereinzelt beobachtet. [1, 4] Eine Alopezie ist bei allen Patienten nachweisbar.

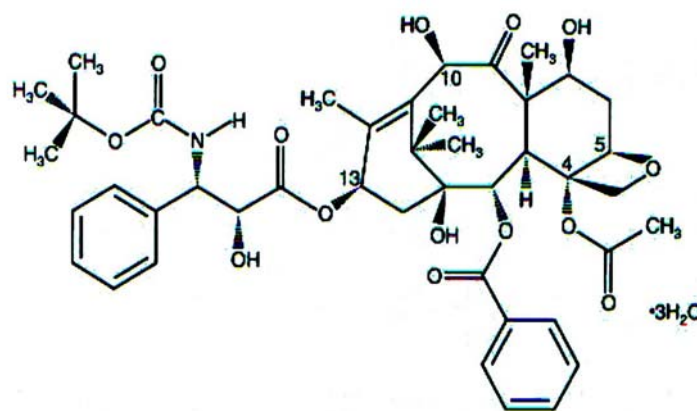
Anwendungsgebiete von Paclitaxel sind die Primärbehandlung beim Ovarialkarzinom im fortgeschrittenen Stadium nach Versagen einer Antracyclin-haltigen Standardtherapie, beim nodal-positiven Mammakarzinom als adjuvante Therapie, beim metastasierten Mammakarzinom, beim nicht kleinzelligen Bronchialkarzinom, beim fortgeschrittenen Karposisarkom in Verbindung mit AIDS-Erkrankung als second line-Therapie (nach Behandlung mit einem liposomalen Antracyclinderivat),

bei Karzinomen im Kopf-/Hals-Bereich, beim Blasenkarzinom, metastasierten Melanom, fortgeschrittenen Ösophaguskarzinom und kleinzelligen Bronchialkarzinom. [1, 47, 48]

3.4.2. Docetaxel

Docetaxel ist eine Substanz der Firma Rhone-Poulenc-Rorer und wird in einem halbsynthetischen Verfahren hergestellt aus dem Naturstoff der Nadeln der *Taxus baccata* (europäische Eibe). Das Molekül besteht aus einem Taxanring mit einem 4-gliedrigen Oxetanring an den Kohlenstoffatomen 4 und 5 sowie einer Esterseitenkette am Kohlenstoffatom 13. Die Substanz ist in Ethanol, Methanol und Dichlormethan löslich und in Wasser praktisch unlöslich.

Unter Zuhilfenahme von Polysorbat 80



Formel Docetaxel

wird eine konzentrierte Lösung von Docetaxel hergestellt. Dabei enthalten 1 ml dieses Konzentrates 40 mg Docetaxel (wasserfrei) und 1040 mg Polysorbat 80. Zu Infusionszwecken muss eine Prämixlösung mit beiliegendem Lösungsmittel, welches 13 Gewichtsprozent Ethanol in Wasser enthält, hergestellt werden. Die Prämixlösung muss dann mit 0,9 % NaCl oder 5 %-iger Dextroselösung auf eine Endkonzentration von 0,3 bis 0,9 mg/ml Docetaxel weiter verdünnt werden. [79]

3.4.2.1. Pharmakodynamik und Nebenwirkungen

Docetaxel bindet an die Mikrotubuli. Die Mikrotubuli werden durch Polymerisation (eines 100 KDa-Proteins) des Tubulins gebildet, welches aus zwei Untereinheiten, Alpha und Beta, besteht. Zwischen Mikrotubuli und Tubulin besteht ein dynamisches Gleichgewicht. Dieses wird durch verschiedene Faktoren, z.B. mikrotubulin-assoziierte Proteine (MAP), Ca²⁺ und Temperatur, beeinflusst. [101] Docetaxel induziert die Polymerisation vom Tubulin sowie den Einbau in Mikrotubuli und hemmt deren Depolymerisation. Dabei entstehen stabile funktionsuntüchtige Mikrotubulibündel, wodurch die Mitose und somit die Zellverdopplung unterbrochen werden. [83] Die Bindungsaffinität an den Mikrotubuli ist etwa zweimal höher als die von Paclitaxel. [27] Docetaxel ist vor allem in der S-Phase des Zellzyklus wirksam. [38] Die Substanz weist eine über 95 %-ige Plasmaproteinbindung, vorwiegend α 1-saures Glykoprotein und Albumin, auf. Der Verlauf des Plasmaspiegels folgt einer 3-phasigen Kinetik. Die Halbwertzeiten für die Phasen betragen 4 min, 36 min und 11,2 h. Das Verteilungsvolumen im steady state beträgt 113 Liter. [1, 75]

Docetaxel zeigte gegenüber verschiedenen Tumorzell-Linien wie Mammakarzinom CALC 18, Epidermoidkarzinom KB, Kolonkarzinom HCT 116 oder Blasenkarzinom-Zell-Linien T24 eine antiproliferative und zytotoxische Wirkung. [53, 84] Ebenso wurde eine dreimal höhere intrazelluläre Konzentration gegenüber Paclitaxel nachgewiesen. Auch der Ausstrom aus den Tumorzellen erfolgte dreimal langsamer. [27, 53] Docetaxel und seine Metaboliten, die in erster Linie in der Leber entstehen, werden vor allem über die Galle ausgeschieden. Die Urinausscheidung liegt bei etwa 5 %. [64, 75] Durch 5 FU, Cyclophosphamid, Cisplatin, Cytarabin, Vincristin, Etoposid, Cimedidin, Ranididin, Omeprazol, Diazepam, Imipramin und Paracetamol wird die Biotransformation in vitro nicht gehemmt. Dagegen bewirken Vinorelbin, Vinblastin und Doxorubicin eine Hemmung der Metabolisierung. [75]

Die wichtigste dosislimitierende Nebenwirkung ist die Neutropenie, die im Allgemeinen im Median 7 bis 8 Tage andauert. Nach Gabe von mehreren Zyklen zeigte sich keine Kumulation oder verzögerte Erholung des Blutbildes. [92] Weitere Nebenwirkungen bei einer empfohlenen Dosis von 80 bis 100 mg/m² als 1 h-Infusion alle 3 Wochen sind Mucositis, Alopezie, Flüssigkeitsretention, Anämie, Hautreaktion, Überempfindlichkeitsreaktion, neurosensorische Effekte, gastrointestinale Störung und Asthenie. Kardial zeigten sich nur leichte Herz-Rhythmus-Störungen (Grad I bis

II), wobei unter entsprechender Prämedikation mit Dexamethason insbesondere die Überempfindlichkeitsreaktion und Flüssigkeitsretention günstig beeinflusst werden konnten. Bei längerer Infusionszeit über 6 oder 24 h und multipler Verabreichung über 5 Tage wurde die Mucositis als dosislimitierende Nebenwirkung nachgewiesen. Ein spezifisches Antidot bei Überdosierung ist nicht bekannt. [28, 79]

3.4.2.2. Klinische Erfahrungen mit Docetaxel

Die ersten Untersuchungsergebnisse wurden bei der Behandlung des Mammakarzinoms erhoben. Dabei ist Docetaxel als Monotherapie für das lokal fortgeschrittene oder metastasierte Mammakarzinom in der Primärtherapie indiziert. Es wurde eine Remissionsrate bis 61 % mit einer Dosierung von 100 mg/m² über eine Infusionszeit von 1h mit Wiederholung nach 21 Tagen erreicht. Bei einer adjuvanten Chemotherapie kann das tumorfreie Intervall verlängert und somit das Gesamtüberleben positiv beeinflusst werden. [37] Mit einer Dosierung von 75 mg/m² als 1 h-Infusion und Wiederholung alle drei Wochen wurden Remissionsraten von 45 % erzielt. Das Einsetzen der Remission mit 100 mg/m² betrug im Median 9 Wochen, mit 75 mg/m² im Median 12 Wochen. [85]

Weitere Anwendung findet Docetaxel als second- oder third line-Chemotherapie beim fortgeschrittenen Mammakarzinom, insbesondere bei Anthracyclin-resistenten Patientinnen. Bei dieser Patientengruppe konnten Remissionsraten von 47 % erzielt werden. [48]

Auch bei anderen Tumoren wie das Ovarialkarzinom, kolorektales Karzinom, HNO-Malignom, Magenkarzinom, Pankreaskarzinom und auch beim nicht kleinzelligen Bronchialkarzinom kommt Docetaxel zum Einsatz.

Ein weiteres Anwendungsgebiet ist die Kombination zur Radiotherapie bei dem nicht kleinzelligen Bronchialkarzinom und HNO-Tumoren. [37, 66]

Beim nicht kleinzelligen Bronchialkarzinom wurde Docetaxel in zahlreichen Studien als Monotherapie mit verschiedenen Applikationsintervallen, aber auch in den verschiedensten Kombinationen geprüft in der first- und second-line Behandlung. [36] So konnten Rigas et al. 1995 in einer Phase II-Studie mit 171 Patienten, davon 114 ohne Vorbehandlung und 57 Patienten mit einem platinhaltigen Regime in der

first-line-Therapie vorbehandelt, mit einer Dosierung von 100 mg/m^2 , Wiederholung alle 3 Wochen, 6 – 9 Zyklen, eine objektive Ansprechrates von 33 – 38 % bei den nicht vorbehandelten und 21 – 27 % bei den vorbehandelten Patienten erreichen. [81] In einer von ihm 1997 publizierten intent-to-treat Analyse präsentierte er die Daten von 160 eingeschlossenen Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC, die Docetaxel 100 mg/m^2 als 1h-Infusion alle drei Wochen erhielten. Eine komplette und partielle Remission wurden bei 27 % der Studienteilnehmer erzielt. Das mediane Überleben lag bei 9,2 Monaten und das 1-Jahres-Überleben bei 39%. [82] Fossella et al. erzielten 1995 von 42 auswertbaren Patienten, die in der Vorbehandlung nicht angesprochen haben, dennoch bei 21 % der Studienteilnehmer eine partielle Remission. Die Dosierung betrug 100 mg/m^2 mit Wiederholung alle 3 Wochen. Der überwiegende Anteil war mit 61 % Adenokarzinome, und 91 % der Patienten befanden sich im Stadium IV der Erkrankung. Das progressionsfreie Intervall lag bei 17 Wochen. Das mediane Überleben aller Patienten betrug 42 Wochen, im einzelnen 51 Wochen für das Adenokarzinom und 22 Wochen für die anderen nicht kleinzelligen Bronchialkarzinome. [31] Auch bei einer Dosierung von 75 mg/m^2 erreichten Miller et al. 1995 bei 20 chemotherapienaiven eingeschlossenen Patienten eine objektive Ansprechrates von 25 % und eine mediane Remissionsdauer von 9,1 Monaten. Das 1-Jahres-Überleben lag bei 71 %. Auffällig war die deutliche Regredienz der Symptome des Lungenkarzinoms. [70] Weitere Phase II-Studien erreichten mit einer Dosierung von 100 mg/m^2 im Stadium III b und IV des NSCLC ähnliche Ansprechrates, wie z.B. Francis et al. 1994 mit 38 % und medianer Remissionsdauer von 5,3 Monaten bei 29 auswertbaren Patienten nach Erstdiagnose. [32]

Docetaxel wurde ebenso in zahlreichen Studien in den verschiedensten Kombinationen geprüft. So wurden bei Georgoulas et al. in einer multizentrischen griechischen Studie Docetaxel-Cisplatin (Arm A) gegen Docetaxel-Gemcitabine (Arm B) randomisiert. Die Dosierung betrug in beiden Armen für Docetaxel 100 mg/m^2 , Cisplatin wurde mit 80 mg/m^2 und Gemcitabine mit 1100 mg/m^2 appliziert. Beide Therapiearme wurden zusätzlich mit G-CSF behandelt. Bei jeweils 132 und 114 auswertbaren Patienten zeigten sich vergleichbare objektive Ansprechrates mit 32 und 34 %. Ebenso vergleichbar waren die Toxizitäten mit 16 und 14 % febrilen Neutropenien. Das mediane Überleben lag bei 10 versus 9 Monaten. Das 1-Jahres-Überleben bei 42 versus 38 %. Die Responsedauer betrug 5 und 4 Monate. [35]

Mattson et al. verglichen 1997 verschiedene Studien mit unterschiedlichen Dosierungen und sequentiellen Applikationen von Docetaxel und Cisplatin. Dabei fand er bei einer Dosierung von 75 mg/m² Docetaxel und 75 – 100 mg/m² Cisplatin alle 3 Wochen eine Ansprechrate von 46 %. Dosislimitierend waren die reversiblen febrilen Neutropenien. [65] Eine europäische Studiengruppe verabreichte Docetaxel 100 mg/m² alternierend mit Cisplatin 120 mg/m² bei Patienten mit nicht vorbehandeltem und metastasiertem sowie nicht operablem nicht kleinzelligem Bronchialkarzinom versus Docetaxel allein. Im Kombinationsarm wurden Ansprechraten von 33 % bei 39 auswertbaren Patienten erreicht. Ein ähnliches Resultat erzielte der Therapiearm mit Docetaxel allein. [65] In einer zweiten Studie wurde die alternierende Gabe von Docetaxel (100 mg/m²) und der Kombination Cisplatin (100 mg/m²) mit Vindesine (30 mg/m²) geprüft. Es resultierte zwar eine höhere Ansprechrate von 49 %, jedoch auch eine höhere Toxizität, insbesondere die hämatologischen Nebenwirkungen betreffend, als in der ersten Studie. Bei einer dritten Behandlungsserie mit sequentieller Gabe von Docetaxel (100 mg/m²) und Cisplatin (120 mg/m²) mit Vindesine (3 mg/m²) wurde nur eine Ansprechrate von 30 % bei 25 auswertbaren Patienten erreicht. [65] Vergleichbare Resultate wurden auch von Le-Chevalier et al. 1999 publiziert mit der Kombination Docetaxel-Cisplatin. Die objektive Ansprechrate lag bei 47 eingeschlossenen Patienten bei 36 %. Auch das mediane Überleben mit 9 Monaten und die 1-Jahres-Überlebensrate waren ähnlich den in anderen Studien erhobenen Daten. [54]

Für die Kombinationstherapie Docetaxel-Carboplatin wurden in den letzten Jahren einige wesentlichen Phase II-Studien durchgeführt. So erzielten Belanie et al. 1997 nach einer Phase I-Studie mit einer Dosierung von Docetaxel 80 mg/m² und Carboplatin AUC 6 bei 33 auswertbaren Patienten eine Remissionsrate von 36 %. Das mediane Überleben lag bei 13,7 Monaten. Die Incidence von Grad III/IV-Neutropenien war mit 79 % und 3 % manifester Infektion hoch. Dennoch war die nicht hämatologische Toxizität niedriger als in der Kombination mit Cisplatin. [8] In der 2000 publizierten multizentrischen Phase II-Studie mit Docetaxel 80 mg/m² und Carboplatin AUC 6 mit Wiederholung alle drei Wochen erreichten Belanie et al. eine objektive Ansprechrate von 43 % (1 komplette und 11 partielle Remissionen) bei 28 auswertbaren Patienten. Die mittlere Dauer bis zur Progression betrug 5,5 Monate.

Die 1-Jahres-Überlebensrate lag bei respektablen 52 %. Hauptnebenwirkung war die hämatologische Toxizität, febrile Neutropenie Grad IV mit 7 % der applizierten Zyklen. Führend bei der nicht hämatologischen Toxizität war die Asthenie mit 24 % und Myalgie mit 12 % (ohne Grad III und IV der neurologischen Nebenwirkungen). [9] Zarogoulidis et al. präsentierte 2001 eine interessante Phase II-Studie zur Effektivität der Kombination von Docetaxel-Carboplatin. Seit 1996 wurden 123 inoperable Patienten mit einem histologisch gesicherten nicht kleinzelligen Bronchialkarzinom in die Studie eingeschlossen. Davon waren 120 Patienten auswertbar (108 Männer, 12 Frauen, Alter 58 +/- 8,3 Jahre). Bei 46 der Patienten wurde ein Plattenepithelkarzinom, bei 44 ein Adenokarzinom, bei 11 ein großzelliges Karzinom und bei 19 ein undifferenzierter Tumor gesichert. Im Median wurden 7 Zyklen Docetaxel mit 100 mg/m² als 2-Stunden-Infusion und Carboplatin AUC 6 als Kurzinfusion mit Wiederholung nach 28 Tagen verabreicht. Die Ansprechraten mit 4 % kompletter Remission, 40 % partieller Remission, 39 % stabiler Erkrankung und 15 % Progredienz sind respektabel. Die mittlere Zeit bis zum Progress lag bei 8 Monaten, das mediane Überleben bei 12 Monaten. Alle Patienten mit einem Ansprechen erhielten zwischen dem 6. und 8. Zyklus der Chemotherapie eine Radiatio bis 50 Gy in 4 Wochen. Patienten mit früher Progredienz wurden einer Radiotherapie zwischen dem 2. und 3. Zyklus zugeführt. Einige Patienten (5 %) mit einem initialen Stadium III b konnten kurativ operiert werden. Nach 3 Jahren lebten noch 5 % der primär nicht operablen Patienten. [107] Eine japanische retrospektive Analyse beinhaltet 60 Patienten mit einem fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Bronchialkarzinom, die mit Docetaxel 60 mg/m² und Carboplatin 200 bis 360 mg/m² (entspricht AUC 1,9 bis 6,1) mit Wiederholung am Tag 21 behandelt wurden. Bei 54 auswertbaren Patienten konnten 2 komplette und 18 partielle Remissionen (37 %) erhoben werden. Das mediane Überleben mit 12,8 Monaten und das 1-Jahres-Überleben mit 56,4 % sind ansprechend bei mildem Nebenwirkungsprofil. So wurden keine neurologischen Toxizitäten registriert. Das Ansprechen der Tumore war disproportional der gesteigerten Carboplatindosis. [5] Eine weitere, sehr interessante multizentrische Phase III-Studie wurde von Rodriguez et al. auf dem ASCO 2001 präsentiert mit 1220 Patienten zum Vergleich von Docetaxel-Cisplatin (Arm A), Docetaxel-Carboplatin (Arm B) versus Vinorelbine-Cisplatin (Arm C) im Stadium III b und IV des NSCLC. Die Dosierungen betragen für Docetaxel jeweils 75 mg/m², für Cisplatin im Arm A 75 mg/m² und im Arm C 100 mg/m², Carboplatin AUC 6 sowie für

Vinorelbine 25 mg/m². Die Therapie wurde im Abstand von drei Wochen für die docetaxelhaltigen Regime und vier Wochen für den vinorelbinhaltigen Therapiearm wiederholt. Alle drei randomisierten Patientengruppen waren vergleichbar in Alter, Karnofsky-Index, Metastasierung, histologischen Subtypen und vorheriger chirurgischer Intervention. Das mediane Überleben lag bei 10,9 : 9,1 und 10,0 Monaten, das 1-Jahres-Überleben bei 47 % : 38 % und 42 %. Nach 2 Jahren lebten noch 21 % : 16 % und 14 % der Patienten. Die Ergebnisse zeigen ein signifikant besseres Überleben des Therapiearmes Docetaxel/Cisplatin gegenüber den beiden anderen Therapieregimen, wobei mit der Behandlung von Vinorelbine/Cisplatin eine signifikant höhere Rate an gastrointestinalen Nebenwirkungen einschließlich einer Anämie nachgewiesen wurde. [46, 87]

Die aufgeführten Daten zeigen eine gute Wirksamkeit von Docetaxel bei der Behandlung des fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms in der ersten und zweiten Therapie.

4. Patienten und Methodik

4.1. Studiendesign

Es erfolgte eine Behandlung beim diagnostizierten nicht kleinzelligen Bronchialkarzinom Stadium III b und IV (histologisch oder zytologisch) als monozentrische nicht randomisierte klinische Phase II-Studie ohne vorherige Applikation einer Chemotherapie. Dabei wurden Docetaxel 90 mg/m² Körperoberfläche als Infusion über 1 Stunde und Carboplatin in einer absoluten Dosis von AUC 5 nach Calvert als 30 Minuten-Infusion am Tag 1 mit Wiederholung am Tag 21 verabreicht. [19] Es wurde eine maximale Gabe von 6 Wiederholungen im Studienprotokoll festgelegt.

Einschlusskriterien:

Es wurden Patienten in die Studien aufgenommen, die folgende Kriterien erfüllten:

- Gesichertes NSCLC (Stadium III b und IV).
- Patienten mit einer klinischen oder radiologisch messbaren Erkrankung, die durch klinische oder radiologische Untersuchungsverfahren (CT oder Röntgen) messbar ist. Die Läsionen sollten außerhalb eines vorherigen Bestrahlungsfeldes liegen. Alle Tumorlokalisationen wurden dokumentiert und im Verlauf beurteilt.
- Patienten im Alter von 18 bis 75 Jahren, bei Frauen im gebärfähigen Alter, Ausschluss einer Schwangerschaft mittels Beta-HCG-Nachweis im Urin innerhalb der letzten 7 Tage vor Beginn einer Behandlung.
- Allgemeinzustand nach Karnofsky mindestens 60 %, nach WHO (ECOG) Grad 0, I und II. [46, 105]
- Geschätzte Lebenserwartung von 12 Wochen und mehr.
- Patienten mit Knochenlokalisation wurden nur eingeschlossen, wenn zusätzlich messbare bzw. evaluierbare Läsionen nachweisbar waren.
- Des Weiteren angemessene renale, hepatologische, hämatologische und kardiale Funktionen, absolute Neutrophilenzahl über $2,0 \times 10^9/l$, Thrombozytenzahl über $100 \times 10^9/l$, Gesamt-Bilirubin $\leq 1,25$ obere Grenze des Normbereiches, Kreatinin $\leq 1,5$ der Grenze des oberen Normbereiches, ausgeglichenem

Elektrolythaushalt, unauffällige Befunde des peripheren Nervensystems, Vorliegen der Einverständniserklärung des Patienten, der willens und in der Lage ist, an den geplanten Maßnahmen teilzunehmen. [44]

Ausschlusskriterien

Patienten, die folgende Kriterien erfüllten, wurden nicht in die Studien aufgenommen:

- Vormalige oder bestehende Neoplasie außer dem NSCLC, ausgenommen nicht melanomatöse Hauttumoren und Carcinoma in situ der Cervix uteri.
- Vorherige Chemotherapie bei NSCLC, einschließlich intrapleuraler oder intraperitonealer Behandlung.
- Nachweis vor bestehender motorischen oder sensitiven Neurotoxizität Grad II gemäß der WHO und/oder unerträgliche Parästhesien mit Verlust der motorischen Funktion. [105]
- Aktive Infektion.
- Eine andere bestehende gravierende medizinische Beeinträchtigung, die die Fähigkeit des Patienten, die protokollgerechte Behandlung, beeinflussen könnte.
- Gleichzeitige Behandlung mit anderen antineoplastischen Substanzen, einschließlich einer Hormontherapie neben dieser Behandlung, sowie gleichzeitige Teilnahme an anderen pharmakologischen Studien.
- Kontraindikation gegen Docetaxel oder Carboplatin.
- Patientinnen ohne angemessene Kontrazeption und schwangere oder stillende Frauen.
- Hirnmetastasen.
- Knochenmetastasen, als alleinige messbare Läsion.
- Eingeschränkte Urteilsfähigkeit des Patienten.

4.2. Behandlungsplan

Nach erfolgter Prämedikation abends vor der Therapie 8 mg Dexamethason oral und 16 mg Dexamethason intravenös 30 min vor der Therapie wurden Docetaxel 90 mg/m² als 1 h-Infusion und Carboplatin in einer Dosierung, entsprechend AUC 5 nach Calvert, in einer 30- bis 60-minütigen Infusion verabreicht. Die Wiederholung der Behandlung erfolgte alle 21 Tage nach Erholung der hämatologischen Parameter. [19]

4.2.1. Darreichungsform und Art der Anwendung von Docetaxel und Carboplatin

Docetaxel, ein Medikament der Firma Rhone Poulenc Rorer, ist erhältlich als Durchstechflasche und enthält 80 mg Docetaxel (2 mg/ml gelöst in Polysorbat 80, entsprechend einer Wirkstoffmenge der viskösen Lösung von 40 mg/ml [wasserfrei]). Die entsprechende Prämixllösung (1 ml enthält 10 mg Docetaxel) ist über 8 h bei Raumtemperatur stabil und wurde innerhalb von 4 h nach Herstellung verabreicht. Das Medikament wurde unter aseptischen Bedingungen mit 0,9 %-iger NaCl verdünnt. Dabei sollte die Endkonzentration zwischen 0,3 und 0,9 mg/ml liegen. Die fertige Infusionslösung wurde innerhalb von 60 min infundiert. Docetaxel ist mit Infusionsbesteck aus PVC kompatibel. [28]

Carboplat ist ein Platinderivat aus der Reihe der Schwermetallkomplexe. Dieses Medikament der Firma Bristol-Myers Squibb ist in einer Dosierung von 50, 150 und 450 mg erhältlich und wurde mit einer 5 %-igen Glukoselösung bis zu einer Endkonzentration von 0,5 mg/ml verdünnt. Die Carboplatin-Infusionslösung ist bei Raumtemperatur über 8 h und bei 4 – 6 °C 6 Tage haltbar und wurde als Kurzzeitinfusion über 30 – 60 min infundiert. [16]

4.2.2. Dosismodifikation

Dosisstufe mg/m ²	-1	0
Docetaxel	75	90
Carboplatin	AUC 4	AUC 5

Eine Dosismodifikation erfolgte bei schweren hämatologischen oder nicht hämatologischen Toxizitäten. Eine nachfolgende Re-Eskalierung durfte nicht erfolgen. Indikation zur Dosismodifikation bezüglich hämatologischer Toxizität waren Leukozytenzahlen unter $0,5 \times 10^9/l$ über 7 Tage und/oder Temperaturen über $38^\circ C$ mit notwendiger intravenöser Antibiotikagabe, ein Thrombozytennadir unter $25 \times 10^9/l$ und/oder eine Substitution von Thrombozyten. Die nicht hämatologische Toxizität wurde nach WHO differenziert. [105]

Symptome ohne standardisierte Graduierung der Schwere wurden in vier Stufen eingeteilt:

- 1 schwach
- 2 mäßig
- 3 schwer
- 4 lebensbedrohlich

Gastrointestinal – schwere Mukositis mit und/oder Bläschen und Ulzera, Reduktion um eine Stufe.

Erbrechen und/oder Nausea Grad III, trotz adäquater Medikation anhaltend - Reduktion um eine Stufe. Wenn trotz Reduktion keine Besserung nach 2 Zyklen eintritt, Abbruch der Behandlung.

Neurologische Toxizität WHO Grad IV (Paralyse) - Abbruch der Behandlung. Bei WHO-Grad III (inoperable Parästhesien) - Reduktion um 1 Stufe, wenn nach 2 Zyklen reduzierter Dosis keine Besserung eintritt - Abbruch der Behandlung.

Flüssigkeitsretention Grad III - Abbruch der Behandlung.

Andere gravierende Organtoxizitäten WHO Grad II außer Übelkeit, Alopezie und Erbrechen bedingten ebenfalls einen Abbruch der Behandlung.

Eine Intervallverlängerung war bis zum Erreichen einer Neutrophilenzahl von $1,5 \times 10^9/l$, einer Thrombozytenzahl von mindestens $100 \times 10^9/l$ bis zum Tag 28 möglich. Trat keine Normalisierung ein, erfolgte Ausschluss bei der Behandlung. [105] Hypersensitivitätsreaktion, Hypotension therapiebedürftig, Angioödem, Bronchospasmus mit Notwendigkeit zur Bronchodilatation, generalisierte Ulzera bedeuteten eine sofortige Unterbrechung der Docetaxel-Infusion. Bei Auftreten von Hypersensitivitätsreaktionen wurde folgendes Schema empfohlen: Diphenylhydramin 50 mg i.v. (oder äquivalenter Wirkstoff), Adrenalin alle 5 bis 20 min bis zum Abklingen der Symptomatik. Intravenöse Flüssigkeitsgabe bei anhaltender Hypotonie trotz Adrenalingabe. Bei Stenose-Atmung (nicht adrenalinsensibel) Verabreichung von Salbutamol oder Analoga, Methylprednisolon 125 mg i.v. (oder äquivalente Präparate) zur Verhinderung protrahierter allergischer Manifestation. Bei signifikanter Hypersensitivitätsreaktion erfolgte Abbruch der Behandlung.

Eine Gabe von Antiemetika bei bekannter mäßiger emetogener Wirkung war nach Bedarf erlaubt. Des Weiteren war die Gabe von Medikamenten im Rahmen der palliativen Symptomatik erlaubt. Die Gabe von granulozytenstimulierenden Faktoren während des Studienzeitraums war ebenfalls möglich und wurde bei Leukozytenzahlen unter $1,0 \times 10^9/l$ angewendet. Eine prophylaktische Antibiotikatherapie wurde bei Leukozytenzahlen unter $1,0 \times 10^9/l$ durchgeführt.

4.3. Behandlungsdauer

Die Entscheidung zur Einleitung der Therapie erfolgte nach routinemäßiger Untersuchung und Beurteilung der Remission vor jedem Zyklus.

Bei Patienten mit Progression (PD) wurde ein vorzeitiger Abbruch der protokollgemäßen Medikation veranlasst.

Stabilisierung (SD) - Fortsetzung der Therapie bis zur Progredienz bei akzeptabler Toxizität (maximal 6 Zyklen).

Partielle Remission (PR) - Fortsetzung bis zum Progress oder schwerer Nebenwirkung (maximal 6 Zyklen).

Komplette Remission (CR) - Fortsetzung bis zum Auftreten nicht akzeptabler Toxizität (maximal 6 Zyklen).

Die weitere Behandlung nach Abschluss der 6 Zyklen Chemotherapie lag in der Entscheidung des behandelnden Arztes. Ein vorzeitiger Abbruch der Behandlung war notwendig bei nicht tolerabler Toxizität laut Abschnitt 4.2.2.

4.4. Klinische Untersuchungen

- a) Die Verantwortlichkeit über die Therapiedauer und die notwendigen Maßnahmen oblagen dem behandelnden Arzt. Vor Behandlungsbeginn wurden folgende Ausgangsdaten, einschließlich der Erfassung der Tumorlokalisierung in Größe und Ausdehnung, erhoben (maximal 2 Wochen vor Therapie).
- b) Anamnese (allgemein und krankheitsspezifisch): Größe, Gewicht, Allgemeinzustand nach Karnofsky oder WHO ECOG; klinische Untersuchung, einschließlich messbare Tumorlokalisationen, peripher neurologische Untersuchung [46, 105]
- c) Laboruntersuchung: Hämatologie, Bestimmung von Hb, Leukozytenzahl, Thrombozytenzahl, Differentialblutbild und Erythrozyten
- d) klinische Chemie: Bestimmung von Elektrolyten, Kreatinin, Harnstoff, Harnsäure, Transaminasen, Gerinnung und LDH
- e) bildgebende Verfahren: Röntgen Thorax in zwei Ebenen, Computertomografie des Thorax, Schädels und Abdomens oder MRT des Schädels, Sonografie Abdomen
- f) Elektrokardiogramm

Nach Applikation der Therapie wurde eine dreimal wöchentliche Blutbildkontrolle durch den Hausarzt empfohlen sowie die Kontrolle der Neutrophilenzahl und Fortsetzung der Kontrolle bis zur Normalisierung der Parameter. Nach Normalisierung wurde eine wöchentliche Blutbildkontrolle erforderlich. Vor jedem Zyklus wurden Nebenwirkungen erfasst, entsprechend den Kriterien der WHO. Über schwere Arzneimittelnebenwirkungen musste in entsprechender Form berichtet werden. Des Weiteren erfolgte eine Kontrolle der Parameter Hämatologie, Blutbild, Differentialblutbild, klinische Chemie, Elektrolyte, Kreatinin, Harnstoff, Harnsäure, Transaminasen und Bilirubin vor jedem Zyklus. Ein Elektrokardiogramm sowie eine klinische Untersuchung, einschließlich Erfassung des Gewichts mit Beurteilung der

Tumorremission und Beurteilung des Karnofsky-Index oder Allgemeinzustand nach WHO wurden vor jedem Zyklus erhoben. Des Weiteren wurde die Remission beurteilt mittels geeigneter Methoden (Röntgen Thorax in zwei Ebenen). Nach Abschluss der Behandlung erfolgte eine erneute Beurteilung der Remission, einschließlich klinischer Untersuchung, radiologischer Messverfahren, cerebralem CT oder MRT sowie einer Bronchoskopie. Wiederholungen der Kontrolluntersuchungen wurden jeweils im Abstand von höchstens 3 Monaten nach Ende der Chemotherapie weitergeführt.

4.5. Kriterien zur Bewertung der Therapie

- ▶ Bidimensional messbare Tumorkläsion.

Die Behandlung wurde unter Erfassung von Toxizität und unerwünschter Arzneimittelwirkung ausgewertet. Jeder der Patienten, der mindestens 2 Zyklen der Chemotherapie erhalten hatte, galt als auswertbarer Patient. Dabei entsprach eine

Komplette Remission (CR): dem Verschwinden aller Tumoranzeichen und diese musste bis zu 4 Wochen bestätigt werden.

Partielle Remission (PR): einer Abnahme der Tumorkgröße um 50 % oder mehr, Bestätigung nach 4 Wochen, ohne Auftreten neuer Läsionen.

Stable Disease (SD) : einer unveränderten Darstellung der Läsion über mindestens 4 Wochen, einschließlich einer Vergrößerung bis zu 25 % und einer Abnahme bis zu 25 %, ohne Auftreten neuer Läsionen.

Progredienz (PD): dem Auftreten neuer Läsionen oder Zunahme der Tumorkläsion um 25 % oder mehr.

Im Falle einer kompletten Remission wurde der Zeitpunkt vom Erfassen bis zum Nachweis einer Progredienz errechnet, das Anhalten einer partiellen Remission vom Zeitpunkt des Therapiebeginns bis zum Zeitpunkt einer Progression ermittelt.

Als progressionsfreies Intervall wurde der Zeitraum ermittelt vom Beginn der Therapie bis zum Nachweis einer Progredienz bei kompletter und partieller Remission sowie bei stable disease. [98]

► Nicht messbare, aber evaluierbare Erkrankung

Komplette Remission (CR): Vollständige Rückbildung aller nicht messbaren, aber evaluierbaren Tumorerkrankungen über mindestens 4 Wochen.

Partielle Remission (PR): Rückbildung sämtlicher evaluierbarer tumoröser Veränderungen um 50 % oder mehr für mindestens 4 Wochen ohne Auftreten von neuen Tumormanifestationen und ohne Progredienz einer Tumorerkrankung.

Stable Disease (SD): Keine Veränderung der Größe der Tumorerkrankung bis 25 %.

Progredienz (PD): Größenzunahme der Tumormanifestationen mehr als 25 % und Auftreten neuer Tumorerkrankungen.

Patienten mit nicht messbarer, aber evaluierbarer Erkrankung sollten bei der Auswertung mit der Dauer bis zur Progredienz und der Überlebenszeit erfasst werden, jedoch nicht bezüglich Remission.

4.5.1. Statistische Methoden

Für diese klinischen Studien erfolgte getrennt eine deskriptive klinische Auswertung der Patientencharakteristik (Erfassung Alter, Geschlecht, Allgemeinzustand, Histologie, Metastasierungslokalisation). Ebenso wurden Dosismodifikationen, Behandlungsdauer und Toxizität der Therapie analysiert. Als Endpunkt wurden Überlebenszeit, Überlebensstatus und die progressionsfreie Zeit erfasst. Für die erzielten Remissionsraten wurden die entsprechenden 95 % Vertrauensbereiche ermittelt. Als statistische Methoden kamen die Kaplan-Meier-Schätzung zur Bewertung des eigenständigen Anteils der Prognosefaktoren, die Coxregression, die univariate Modellierung des Therapieeffektes, die univariate Modellierung des Therapieeffektes mittels Coxregression sowie die multivariate Modellierung des Therapieeffektes mittels des Einflusses der Prognosefaktoren zur Anwendung. Abschließend erfolgte ein multivariater Vergleich der drei Studien hinsichtlich Therapievoraussetzungen, unerwünschter Arzneimittelwirkungen, progressionsfreier Intervalle und Überlebenszeiten.

5. Ergebnisse

5.1. Ergebnisse der Docetaxel-Carboplatin-Studie

5.1.1. Patientencharakteristik

Im Zeitraum von März 1996 bis März 1997 wurden 30 Patienten unselektiert in einer monozentrischen Phase II-Studie an unserer Einrichtung eingeschlossen. Alle 30 Patienten waren hinsichtlich Toxizität und Therapieansprechen auswertbar.

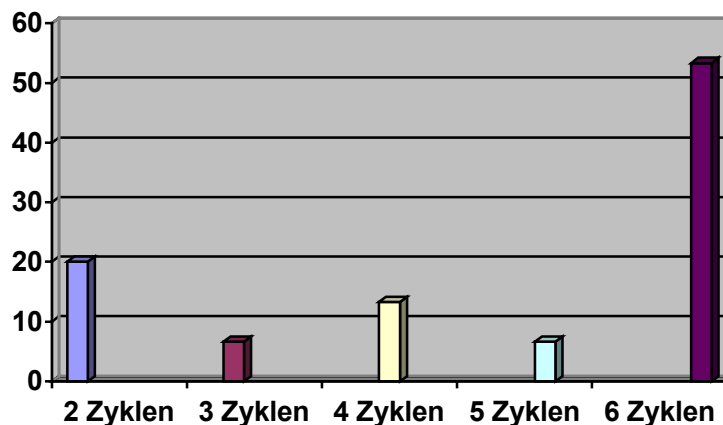
Tabelle 2 : Patientencharakteristik Docetaxel-Carboplatin

Anzahl der Patienten:	30		100 %
Geschlecht:	weiblich	3	10 %
	männlich	27	90 %
Alter:	< 62 Jahre	13	43,3 %
	> 62 Jahre	17	56,6 %
ECOG performance Status:	0	9	30 %
	1	20	67 %
	2	1	3 %
Histologie:	Adenokarzinom	5	17 %
	Plattenepithelkarzinom	16	53 %
	großzell. Karzinom	3	10 %
	undiff.nklz.Karzinom	6	20 %
Stadium:	III b	7	23 %
	IV	23	77 %
Metastasen:	Pulmo	8	27 %
	Hepar	11	37 %
	Os	2	7 %
	Nebenniere	5	17 %
	Muskel	1	3 %

5.1.2. Dosismodifikation und Behandlungsdauer

Insgesamt wurden 142 Zyklen bei 30 Patienten verabreicht. Durchschnittlich erhielt jeder Studienteilnehmer 4,73 Zyklen.

Abb.1 : Anzahl der verabreichten Zyklen Docetaxel-Carboplatin



Ein Patient erlitt nach der zweiten Therapie eine Tumorarrosionsblutung und verstarb nach 7 Wochen. Fünf weitere Patienten zeigten nach zwei Zyklen eine Progredienz der Tumorerkrankung. Davon erhielten drei Studienteilnehmer eine zweite Chemotherapie. Einer dieser so behandelten Patienten verstarb nach 16 Wochen. Die anderen zwei Patienten mussten bei Vena cava-Syndrom einer palliativen Radiatio zugeführt werden. Trotz Bestrahlung verstarb eine Patientin nach 19 Wochen. Bei einem Studienteilnehmer erfolgte der Abbruch der Therapie nach drei Zyklen Docetaxel/Carboplatin auf Grund einer Pneumonie. Drei Patienten zeigten nach vier Zyklen der Behandlung eine Progredienz des Bronchialkarzinoms. Ein weiterer Studienteilnehmer beendete die Chemotherapie nach vier Zyklen auf eigenen Wunsch bei stabiler Erkrankung. Wegen einer Aspergillus-Pneumonie wurde die Therapie bei einem weiteren Patienten nach 5 Zyklen abgebrochen. Alle anderen Patienten erhielten 6 Zyklen der Chemotherapie mit Docetaxel/Carboplatin. Dabei wurde der erste Zyklus unter stationären Bedingungen und alle weiteren Zyklen unter ambulanten Bedingungen verabreicht. Während dieser Behandlung waren insgesamt 11 Hospitalisierungen notwendig. Der Aufnahmegrund war bei fünf Patienten eine progrediente Dyspnoe mit Nachweis einer fortschreitenden Krebserkrankung. Ein

Studienteilnehmer wurde eingewiesen mit Fieber bis 38 °C und zunehmendem Husten, hier wurde eine Aspergillus-Pneumonie diagnostiziert. Ein Patient wurde zweimal stationär eingewiesen mit subfebrilen Temperaturen, axillär gemessen, jedoch ohne Nachweis einer Pneumonie oder Neutropenie Grad IV. Ein weiterer Hospitalisierungsgrund waren bei einem Studienteilnehmer Hämoptysen im Rahmen einer Therapie mit Phenprocoumon (Marcumar®). Der Quick-Wert lag bei 9 % (SI). Eine Verschlechterung des Allgemeinzustandes war bei zwei weiteren Patienten der Einweisungsgrund. Die Dauer der stationären Behandlung lag zwischen 3 und 14 Tagen. Der Studienteilnehmer mit der Aspergillus-Pneumonie musste 14 Tage stationär anbehandelt werden.

Eine Dosismodifikation war bei dieser Chemotherapie-Kombination nicht erforderlich.

5.1.3. Toxizität

► Hämatologische Toxizität (Tab. 3)

Unter der Therapie mit Docetaxel-Carboplatin waren bei 50 verabreichten Zyklen Neutropenien WHO-Grad III und IV (35,2 %) nachweisbar bei 23 Patienten (77 %). Davon lag der Anteil der Neutropenie, dem WHO-Grad IV entsprechend, nur bei 8 Zyklen (5,6 %) bei 5 Studienteilnehmern. Die Myelosuppression zeigte sich zwischen dem 8. bis 12. Tag des 2. bis 6. Zyklus. Nur bei einem Patienten war diese Nebenwirkung schon im 2. Zyklus zu erheben, alle anderen Studienteilnehmer zeigten diese Nebenwirkung zwischen dem 3. und 6. verabreichten Zyklus. Die Neutropenien wurden mit Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktoren therapiert. Eine Thrombozytopenie, dem WHO-Grad IV entsprechend, war nicht nachweisbar und eine, dem WHO-Grad III entsprechend, nur bei 2 Zyklen (1,4 %) bei einem Patienten im 5. und 6. Zyklus.

Anämien wurden bei der Behandlung mit Docetaxel-Carboplatin nicht beobachtet.

[105]

► Nichthämatologische Toxizität (Tab. 3)

Neben der Alopezie, die bei allen Studienteilnehmern nachweisbar war, bestanden die Hauptnebenwirkungen in Obstipation, peripherer Neurotoxizität, Nagelveränderungen, peripheren Ödemen, jedoch milderer Ausprägung, und Impotenz. So zeigten 14 Patienten eine Obstipation dem WHO-Grad I und 2 Patienten dem WHO-Grad II entsprechend. Parästhesien, dem WHO-Grad III und IV entsprechend, waren nicht zu erheben. Myalgien nach dem WHO-Grad II traten bei 7 Patienten auf. [105] Nagelveränderungen zeigten insgesamt 14 Studienteilnehmer. Davon 8 Patienten schwerer Ausprägung. Periphere Ödeme leichter und mittlerer Stärke wurden bei 17 (56,6 %) Studienteilnehmern erhoben. Davon bei 5 Patienten mittlerer Stärke und bei 12 Studienteilnehmer mit leichter Ausprägung. Die Libido betreffend gaben von 27 männlichen Studienteilnehmern 7 eine bestehende Impotentia coeundi schon vor Therapiebeginn an. 14 Patienten gaben bis zum Ende der Behandlung eine Impotenz an, bei 3 Patienten wurden Potenzstörungen eruiert und 1 Studienteilnehmer stellte keine Beeinflussung der Libido fest. Auffallend war bei der Befragung auch über das Ende der Therapie hinaus eine Reversibilität der Impotentia coeundi, dies wurde von 9 Patienten bestätigt. So persistierte diese Toxizität bei 6 Studienteilnehmern.

Gastrointestinale Nebenwirkungen in Form von Erbrechen und Übelkeit waren insgesamt moderat. So zeigte sich bei 8 Patienten diese Nebenwirkung dem WHO-Grad II und bei 11 Patienten dem WHO-Grad I entsprechend. Eine Diarrhoe wurde von 7 Patienten festgestellt. Bei 2 Studienteilnehmern war die Ausprägung dem WHO-Grad II und bei 5 Studienteilnehmern dem WHO-Grad I entsprechend. Eine weitere Nebenwirkung in Form von Ermüdungserscheinungen wurde von 22 Patienten angegeben, die dem Schweregrad nach WHO-Grad I und II entsprachen. Kardiale Toxizitäten waren unter der Therapie mit Docetaxel/Carboplatin nicht nachweisbar. [105]

Tabelle 3: Toxizität der Docetaxel-Carboplatin-Therapie

Nebenwirkung	Grad 0	Grad I	Grad II	Grad III	Grad IV
Leukozytopenie	1	1	5	18	5
Thrombozytopenie	13	10	6	1	0
Infektion	0	0	1	0	0
Neurotoxizität	15	11	4	0	0
Übelkeit/ Erbrechen	11	11	8	0	0
Obstipation	14	14	2	0	0
Diarrhoe	23	5	2	0	0
Alopezie	0	0	0	30	0

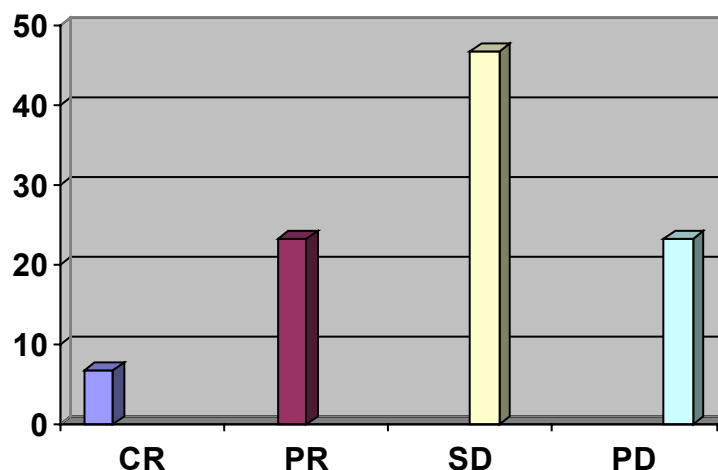
weitere Nebenwirkungen	leicht	mittel	schwer
Nagelveränderungen	8	14	8
Ödeme	12	5	0
Impotenz	1	5	14

7 Männer vorher impotent

5.1.4 Remissionsraten und Überlebenszeiten

Die Polychemotherapie mit Docetaxel/Carboplatin erreichte eine objektive Ansprechrate von 30 %, d.h. eine Remission wurde bei 9 Patienten mit einem fortgeschrittenen Bronchialkarzinom erzielt. Davon wurden zwei komplette Remissionen, 6,67 % entsprechend (95 % - Konfidenzintervall 0,82 – 22,7), und sieben partielle Remissionen, 23,33 % entsprechend (95 % - Konfidenzintervall 9,93 – 42,28), erreicht. 14 Patienten, 46 % entsprechend (95 % - Konfidenzintervall 28,34 – 65,67), zeigten eine stabile Erkrankung. Eine Progression des Leidens wurde bei 7 Studienteilnehmern, 23,33 % entsprechend, beobachtet.

Abb. 2: Ansprechen der Docetaxel-Carboplatin-Therapie

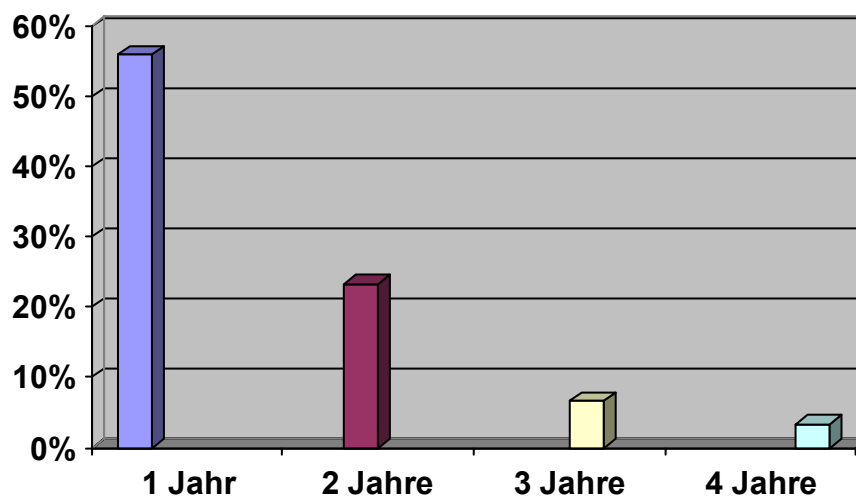


Das remissionsfreie Intervall lag zwischen 6 und 70 Wochen, durchschnittlich entsprach dies 24 Wochen bis zum Abschluss der Studie im November 1997. Bis dahin zeigte ein Patient noch keine Progredienz der malignen Erkrankung. In der Nachbeobachtung wurde eine Progression nach 81 Wochen festgestellt. Zu diesem Zeitpunkt waren 17 Patienten verstorben. Die mediane Überlebenszeit betrug 57 Wochen. Die 1-Jahres-Überlebensrate entsprach 56 %.

Im weiteren Verlauf entwickelten 3 Patienten cerebrale Filiae nach 33, 35 und 55 Wochen seit Therapiebeginn. Sechs ehemalige Studienteilnehmer erhielten im

weiteren Krankheitsverlauf eine palliative Radiatio des Mediastinums und der Tumorregion, ein Patient nach Stentimplantation endobronchial und drei Patienten nach einer Lasertherapie und ein anderer ehemaliger Studienteilnehmer nach einer zweiten Chemotherapie. Insgesamt erhielten 11 der noch lebenden Patienten im weiteren Krankheitsverlauf eine zweite Chemotherapie. Nach 2 Jahren lebten noch 6 (20 %), nach 3 Jahren noch 2 (6,6 %) und der letzte Patient verstarb nach 4 Jahren und 1 Monat an seiner malignen Erkrankung.

Abb. 3 : Gesamtüberleben Docetaxel-Carboplatin

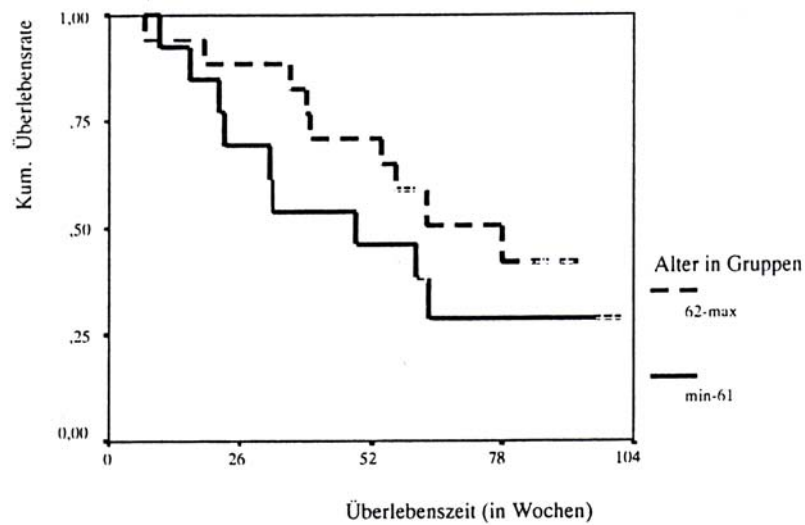


5.1.5. Einflussgrößen

Als mögliche Prognosefaktoren wurden Alter, Geschlecht, Allgemeinzustand (nach WHO-ECOG-Klassifikation), Stadium und Histologie mittels COX-Regression und Kaplan-Meier-Schätzung untersucht. [105]

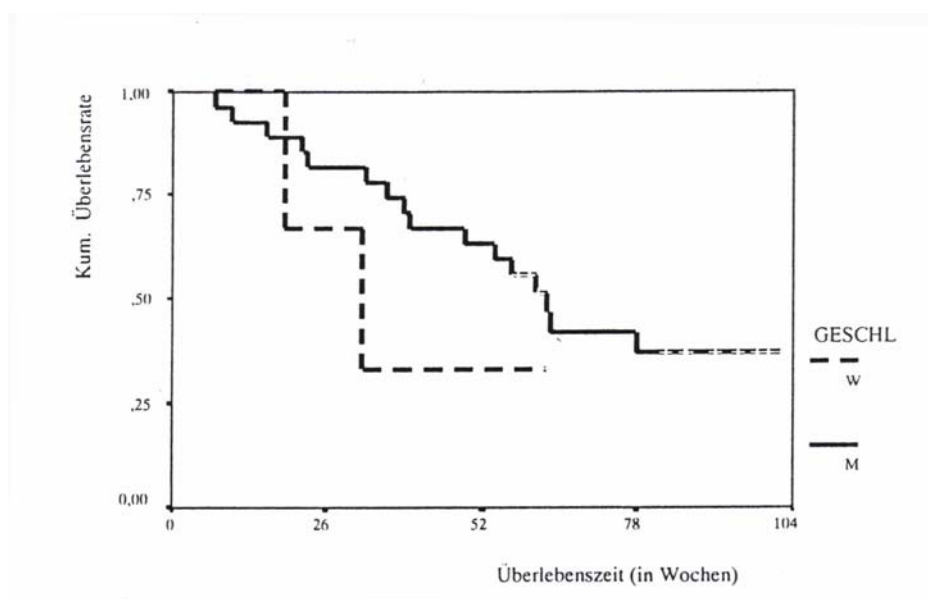
Patienten die zum Zeitpunkt des Therapiebeginns 62 Jahre oder älter waren (n=17) trugen im Vergleich zu jüngeren Studienteilnehmern ein nur gering erhöhtes Risiko mit 0,65 zu versterben. Die Irrtumswahrscheinlichkeit lag bei $p=0.3065$. Somit ist der Einfluss des Alters nicht signifikant.

Abb. 4: Überlebenszeit in Abhängigkeit vom Alter



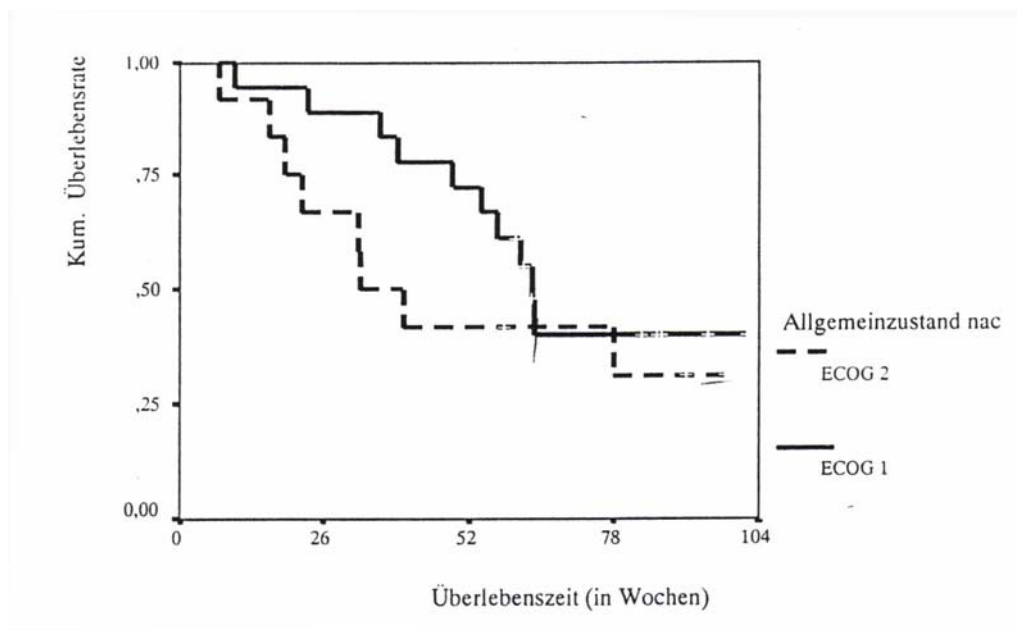
In Bezug auf das Geschlecht betrug die mediane Überlebenszeit für Männer (n=27) im Median 63 Wochen, für Frauen (n=3) 32 Wochen. Weibliche Studienteilnehmer zeigten mit 1,4 ein nur gering höheres Risiko zu versterben. Auch hier war der Einfluss des Geschlechts mit $p=0,4239$ nicht signifikant.

Abb. 5: Überlebenszeit in Abhängigkeit vom Geschlecht



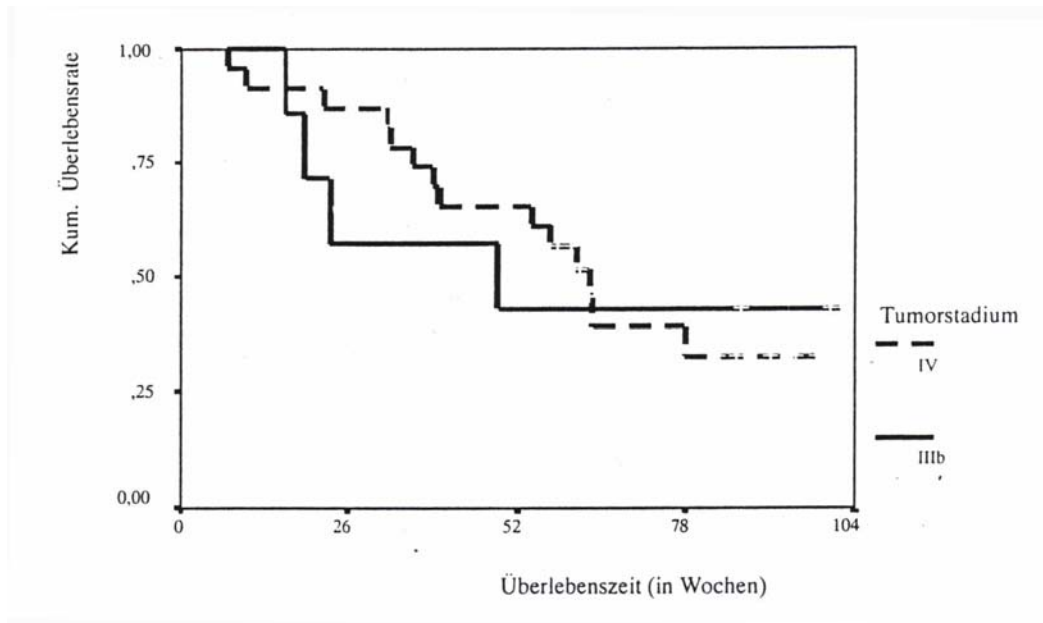
Patienten mit einem Allgemeinzustand, ECOG 1 (n=18) entsprechend, überlebten im Median 63 Wochen und Patienten mit einem Allgemeinzustand, ECOG 2 (n=12) entsprechend, überlebten im Median nur 32,5 Wochen. Für Patienten mit dem schlechteren Allgemeinzustand lag das relative Risiko eher zu versterben mit 1,62 nur gering höher. Die Irrtumswahrscheinlichkeit lag bei $p = 0,315$ und war nicht signifikant. [105]

Abb. 6: Überlebenszeit in Abhängigkeit vom Allgemeinzustand



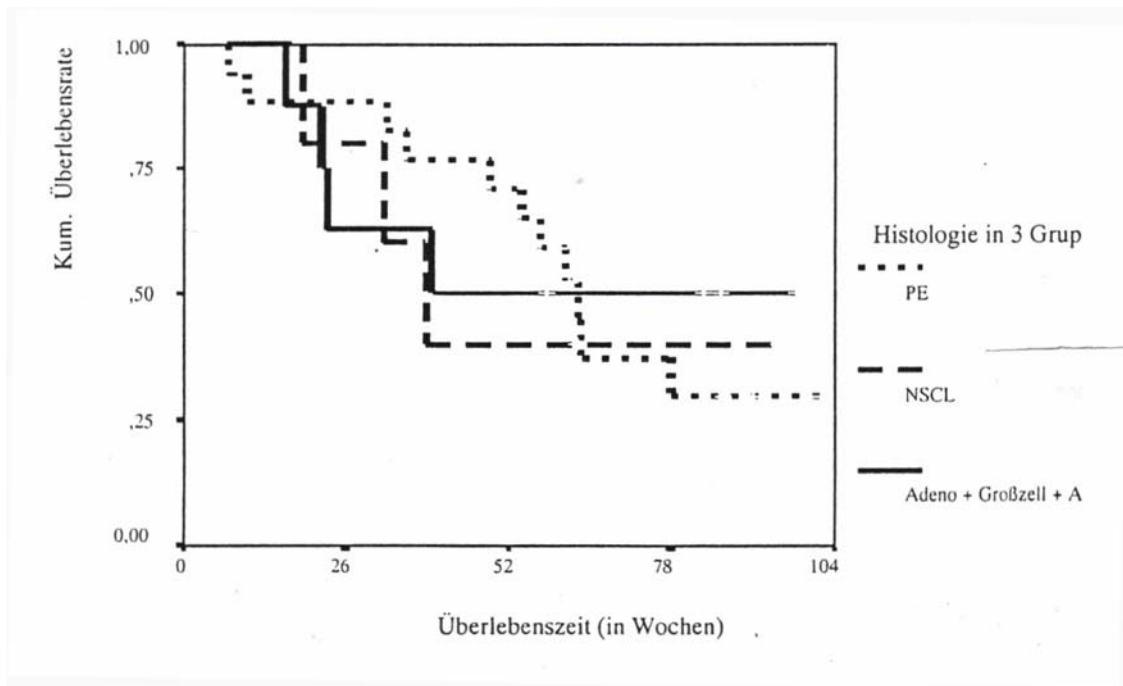
In Bezug auf das Stadium der Erkrankung zeigten sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede. Das mediane Überleben für Patienten mit einem Stadium III b (n=7) lag bei 49 Wochen und für Studienteilnehmer mit einem Stadium IV des Bronchialkarzinoms (n=23) bei 63 Wochen. Das relative Risiko für Patienten im Stadium IV eher zu versterben betrug 1,18 und war nur sehr gering erhöht. Die Irrtumswahrscheinlichkeit lag bei $p=0,955$ und ist somit nicht signifikant.

Abb. 7: Überlebenszeit in Abhängigkeit vom Stadium



Der mögliche Prognosefaktor der Histologie wurde in 3 Gruppen unterteilt. Eine Gruppe bildeten Patienten mit einem Adenokarzinom, einem großzellig anaplastischen Karzinom und einem Alveolarzellkarzinom (n=8), die zweite Gruppe entsprach Patienten mit einem nicht kleinzelligen Karzinom (n=5) und die dritte Gruppe enthielt Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom (n=17). Die medianen Überlebenszeiten für die jeweilige histologische Gruppe lagen bei 40, 39 und 63 Wochen. Patienten mit einem nicht kleinzelligem Bronchialkarzinom hatten im Vergleich zu Patienten mit einem Adeno-, großzelligem oder Alveolarzellkarzinom ein nur gering längeres Überleben mit 1,27. Auch für Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom zeigte sich im Vergleich zur ersten histologischen Gruppe nur ein gering längeres Überleben mit 1,30. Die Irrtumswahrscheinlichkeit mit $p = 0,9336$ zeigte ebenfalls keine Signifikanz.

Abb. 8: Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Histologie



Zusammenfassend ergab sich, dass die möglichen Prognosefaktoren Alter, Geschlecht, Allgemeinzustand, Stadium der Erkrankung und Histologie bei dieser Untersuchung keinen signifikanten Einfluss zeigten.

5.2. Vergleich mit früheren Phase II-Studien

In dem Zeitraum von Februar 1994 bis Juli 1995 wurden 28 Patienten in einer monozentrischen Phase II-Studie mit Paclitaxel 200 mg/m² und Wiederholung der Therapie am Tag 28 behandelt. Die Patientencharakteristik ist vergleichbar mit Patienten der Docetaxel-Carboplatin-Studie. Durchschnittlich wurden 4,96 Zyklen je Patient verabreicht. Grad III-Toxizitäten traten nur bei der Neurotoxizität bei 2 Patienten, mit einer Myalgie bei 3 Patienten, mit einer Obstipation bei 1 Studienteilnehmer und mit einer Alopezie bei allen 28 behandelten Erkrankten auf. Grad IV-Toxizitäten waren nicht nachweisbar.

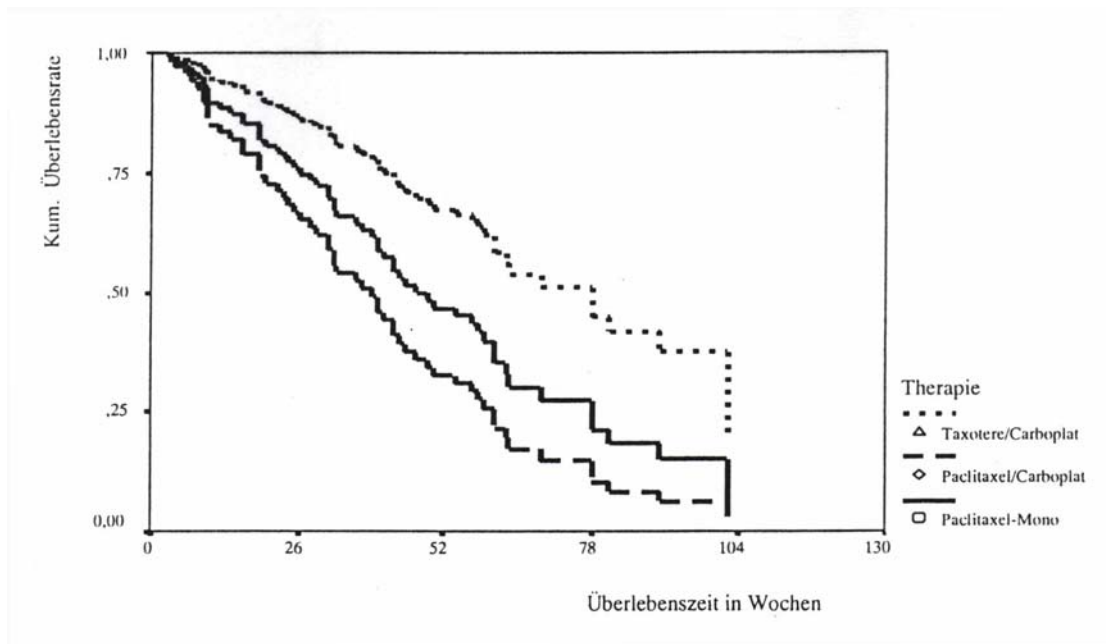
Komplette Remissionen wurden nicht erreicht. Eine partielle Remission zeigte sich bei 9 Patienten, 32,14 % entsprechend. Eine stabile Erkrankung wurde bei 12 Studienteilnehmern, 42,86 % entsprechend, nachgewiesen. 7 Patienten, 25,00 % entsprechend, erlitten eine progrediente Erkrankung. Die mediane Überlebenszeit

nach der Kaplan-Meier-Methode betrug 58 Wochen. Die 1-Jahres-Überlebensrate lag bei 53,6 %. [98]

Auch bei der von Februar 1995 bis März 1996 durchgeführten Phase II-Studie mit Paclitaxel-Carboplatin ist die Patientencharakteristik vergleichbar mit den beiden anderen Studien unserer Einrichtung. Hier wurden durchschnittlich 4,23 Zyklen je Studienteilnehmer appliziert. Grad III-Toxizitäten wurden nachgewiesen bei 2 Patienten mit einer Leukozytopenie, bei 2 Behandelten mit Neuropathie, bei 3 Patienten mit Myalgie und alle Patienten zeigten eine Alopezie. Toxizität vom Grad IV nach WHO zeigten 2 Patienten mit einer Leukozytopenie und 1 Patient mit einer Neuropathie. Komplette Remissionen wurden bei 2 Studienteilnehmern, 6,67 % entsprechend, nachgewiesen. Eine partielle Remission zeigten 13 Patienten, 43,33 % entsprechend. Keine Veränderung des Tumors im Sinne einer stabilen Erkrankung wurde bei 7 Behandelten erhoben, 23,33 % entsprechend. Das mediane Überleben lag bei 41 Wochen. Diese Therapie erzielte eine 1-Jahres-Überlebensrate von 60 %. [98, 105]

Selbstverständlich kann dieser Vergleich nur eingeschränkt erfolgen, da man Phase II-Studien unterschiedlicher Jahre nicht miteinander vergleichen sollte. Die Patientencharakteristiken zeigen jedoch, dass sich die Einschlussituation der drei Studienzeiträume nicht wesentlich verändert hat. Alle drei Studien waren auch in den Ein- und Ausschlusskriterien vergleichbar und der Einschluss erfolgte unselektiert, da keine kongruierenden Untersuchungen in der Durchführung waren.

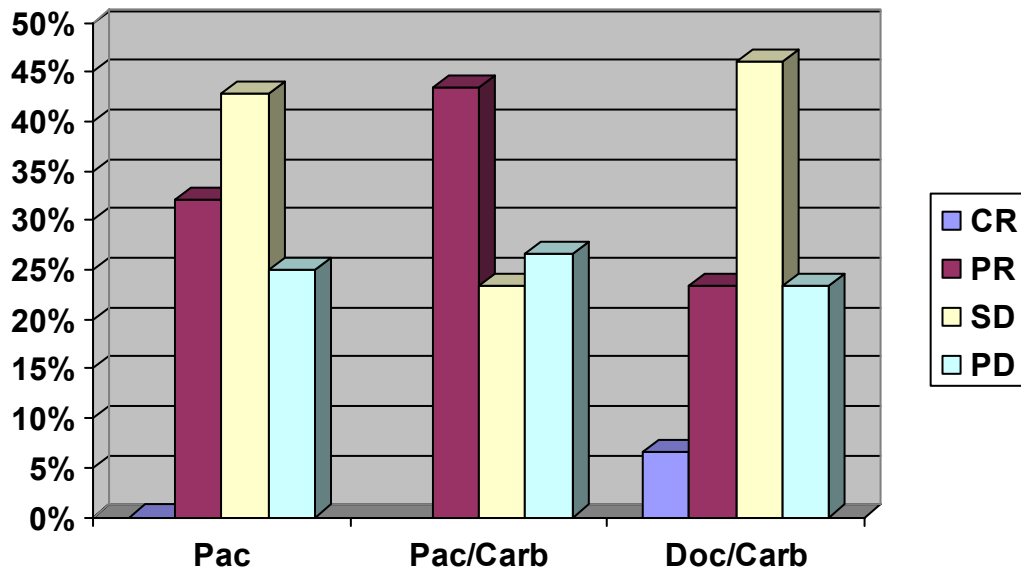
Abb. 9: Überlebenszeit der 3 Studien



Die Prognosestudie der Patienten mit einer Docetaxel-Carboplatin-Therapie ergab univariat keine statistische Signifikanz bezüglich Überlebenszeit. In der Bewertung des relativen Therapieeffektes zwischen den drei Therapiegruppen ergab sich bezüglich Überlebenszeit in der Kaplan-Meier-Darstellung kein signifikanter Therapieunterschied. Wenn die univariaten Therapieeffekte mittels Cox-Regression modelliert werden, wird der Unterschied zwischen Paclitaxel-Carboplatin und Docetaxel-Carboplatin tendenziell signifikant ($p = 0,05595$). Nach Adjustierung bezüglich der prognostischen Faktoren ergab sich ein signifikanter Therapieeffekt (Unterschied Paclitaxel-Carboplatin $p = 0,006$; momentanes RR = 2,85; 95 % - Konfidenzintervall 1,35 – 6,02). Der Unterschied Docetaxel-Carboplatin zu Paclitaxel-Mono-Therapie wird tendenziell signifikant ($p = 0,0660$).

Bei aller Vorsicht in der Interpretation von nicht randomisierten Therapiestudien scheint sich eine therapeutische Überlegenheit von Docetaxel-Carboplatin anzudeuten.

Abb. 10: Vergleich der 3 Studien im Ansprechen



Stellt man die objektiven Ansprechraten (komplette und partielle Remissionen) gegenüber, so ergeben sich für die Paclitaxel-Mono-Therapie 32,14 %, für die Paclitaxel-Carboplatin-Therapie 50 % und für die Docetaxel-Carboplatin-Therapie 30 %. Das Toxizitätsprofil aller Studien ist als moderat einzuschätzen mit einer nur sehr geringen Anzahl von Grad III-und Grad IV-Nebenwirkungen nach WHO, ausgenommen die Alopezie. [98,105]

Das Gesamtüberleben, bis zum Tod des letzten Behandelten nach 4 Jahren und 1 Monat, der Docetaxel-Carboplatin Studie erscheint respektabel, wenn man davon ausgeht, dass diese Patienten früher nicht behandelt wurden.

6. Diskussion

6.1. Diskussion der Daten

Die 1995 im BJ publizierte Metaanalyse zeigte, dass für Patienten im Stadium III b und IV des Bronchialkarzinoms eine Chemotherapie einen Überlebensvorteil ergibt. [74] Seit dieser Zeit wird die Frage nach den wirksamsten Substanzen diskutiert. Dabei waren Mitte der 90er Jahre häufig Kombinationen mit Cisplatin, Etoposid, Mitomycin, Vindesin, Ifosfamid oder Vinblastin in der Anwendung. Zum Ende der 90er Jahre etablierten sich neue Substanzen wie Paclitaxel, Docetaxel, Gemcitabine, Vinorelbin, Topotecan und Irinotecan bei der Behandlung des Bronchialkarzinoms. Eine Klärung zur Frage, ob die neuen Chemotherapeutika eine Verbesserung in der Behandlung des nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms mit sich bringen konnten, war notwendig. Außerdem musste eine Prüfung zur wirksamsten Therapie mit dem günstigsten Nebenwirkungsprofil erfolgen.

In einer Arbeit von Langer et al. konnte 1995 in einer Phase II-Studie eine deutliche Verlängerung des medianen Überlebens bei einer Kombinationsbehandlung mit Paclitaxel und Carboplatin gesehen werden. [51]

Die viel versprechende Monoaktivität der neuen Substanzen führte dann zu einer von Bonomi et al. 2000 publizierten Studie zum Vergleich von Cisplatin-Etoposid, einem so genannten älteren Standard, gegen Paclitaxel-Cisplatin. Dabei zeigte sich ein signifikanter Überlebensvorteil von 7,6 versus 10 Monaten im medianen Überleben und im 1-Jahres-Überleben 31 % versus 40 % für den höher dosierten Therapiearm mit Paclitaxel-Cisplatin. [13] Auf Grund dieser großen randomisierten Studie wurde in Amerika die Kombination Paclitaxel-Cisplatin als Vergleichsarm für weitere Studien angesehen.

In einer großen vierarmigen Studie der ECOG wurden von Schiller et al. 2002 die Kombination Paclitaxel-Cisplatin gegen die Kombinationen Gemcitabine-Cisplatin, Docetaxel-Cisplatin und Paclitaxel-Carboplatin verglichen. In diese Phase III- Studie wurden 1207 Patienten eingeschlossen. Dabei zeigte sich bei allen vier Therapieregimen kein Unterschied im medianen sowie im 1-Jahres-Überleben. Auch die Remissionsraten waren mit 15 – 21 % vergleichbar. In Bezug auf die Toxizität zeigte sich ein geringer, nicht signifikanter Vorteil für den Therapiearm mit Paclitaxel-Carboplatin. [90] Dieser Vorteil ist höchstwahrscheinlich auf den Einsatz von Carboplatin zurückzuführen und nicht auf die Therapie mit Paclitaxel, da auch die

Kombination Paclitaxel-Cisplatin in dieser Studie geprüft wurde. Die Anwendung von Carboplatin zeigt gegenüber Cisplatin ein günstigeres Toxizitätsprofil. [90] Daraus resultiert die Frage nach der vergleichbaren Wirkung von Cisplatin und Carboplatin. In einer Reihe von Studien wurde diese Frage geprüft. So konnten Jelic et al. 2001 im Vergleich von Mitomycin, Vindesin mit Cisplatin oder Carboplatin für den carboplatinhaltigen Therapiearm sogar ein signifikant besseres 1-Jahres-Überleben von 20 % versus 35 % bei vergleichbaren Remissionsraten erzielen. [43]

Mazzanti et al. präsentierte auf dem ECCO 2001 eine Phase II-Studie bei der Gemcitabin in der Kombination mit Cisplatin oder Carboplatin miteinander verglichen wurden. Es konnten bei dieser Studie eine identische Ansprechrate, medianes und auch 1-Jahres-Überleben ermittelt werden für beide Therapiearme. [68] Auf dem ASCO 2002 wurden diese Daten von Zatloukal et al. bestätigt. Bei dem Vergleich der Gemcitabin-Cisplatin- gegen Gemcitabin-Carboplatin-Therapie wurde eine Ansprechrate von 48 % versus 47 % gefunden. Die Zeit bis zur Progression war mit 5,6 versus 6,1 Monaten ebenfalls vergleichbar. Das mediane Überleben war auch hier mit 8,1 Monaten identisch. Außerdem konnte eindrucksvoll gezeigt werden, dass das Toxizitätsprofil für die carboplatinhaltige Therapie günstiger ist. Als wesentliche Nebenwirkung wird immer wieder die nicht hämatologische gastrointestinale Toxizität in Form von Übelkeit und Erbrechen bei cisplatinhaltigen Regimen genannt, die trotz intensiver supportiver Therapie nicht so gut zu beherrschen ist, wie bei einer carboplatinhaltigen Behandlung. [108] Ursächlich ist insbesondere die prolongierte emetische Wirkung bei Cisplatin. Diese Nebenwirkung hat für behandelte Patienten eine entscheidende Auswirkung auf das Allgemeinbefinden. Maibach et al. konnten 2002 in einem Vergleich unterschiedlicher Chemotherapien, die cisplatinhaltig sowie carboplatinhaltig waren und andere Kombinationen enthielten, diese Aussage bestätigen. Von Patienten wurde die Belastung einer Chemotherapie in Assoziation zu Übelkeit und Erbrechen definiert. Es konnte eindeutig eine wesentlich geringere chemotherapieassoziierte Belastung für die carboplatinhaltigen Behandlungen gezeigt werden. Hingegen gaben Patienten mit Cisplatin-Kombinationen wesentlich mehr emetische Nebenwirkungen an und schätzten die Belastung der Therapie deutlich höher ein. Patienten mit platinfreien Therapien lagen bei dieser Studie in Mittelfeld. [67]

Auch bei unseren Therapiekombinationen zeigte sich diese Problematik, sodass im Zeitraum von März 1996 bis Februar 1997 in unserer Einrichtung 30 Patienten in eine monozentrische Phase II-Studie zur Behandlung mit Docetaxel-Carboplatin eingeschlossen wurden. Es sollten Wirksamkeit und das Nebenwirkungsprofil geprüft werden. Dabei zeigten sich ein medianes Überleben von 57 Wochen und eine 1-Jahres-Überlebensrate von 56 %. Diese ermittelten Daten sind vergleichbar mit publizierten Phase II-Studien bei der Behandlung eines fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms der Stadien III b und IV mit Paclitaxel/Carboplatin oder Cisplatin, Docetaxel-Cisplatin oder Carboplatin. Die Toxizität der Docetaxel-Carboplatin-Therapie kann insgesamt als moderat eingestuft werden. Erwähnenswert ist außerdem, dass alle Zyklen der Therapien bis auf den 1. Zyklus ambulant appliziert wurden. Eine andere Nebenwirkung, die bei der Behandlung mit anderen Kombinationen nicht auftritt, sind Nagelveränderungen. Diese müssen beachtet werden, waren jedoch kein Anlass zum Therapieabbruch in dieser Phase II-Studie. Eine weitere Nebenwirkung, die bei vielen Studien nicht dokumentiert wurde, ist die Impotenz. In unserer Einrichtung wurde diese Toxizität regelmäßig hinterfragt. Einschränkend muss erwähnt werden, dass zu dieser Thematik keine vergleichbaren Untersuchungen publiziert wurden. Bei der Chemotherapie-Kombination zeigten 20 männliche Studienteilnehmer Potenzprobleme, d.h. 1 Mann zeigte keine Veränderung der Potenz, 7 Patienten gaben allerdings schon vor Therapiebeginn eine Einschränkung in diesem Bereich an. Somit lässt sich bei fast allen männlichen Studienteilnehmern diese Nebenwirkung erheben, wobei nicht geklärt werden konnte inwieweit diese Problematik im Zusammenhang mit der Grundkrankheit im Sinne einer psychischen und/oder körperlichen Belastungssituation steht, oder auf die Therapie zurückzuführen ist. Weitere Untersuchungen sind notwendig, um Potenzprobleme im Zusammenhang mit der applizierten Therapie zu erfassen, oder ob es sich um ein Symptom der Erkrankung handelt. Besonderes Augenmerk gewinnt diese Frage insbesondere bei neoadjuvanten und adjuvanten Therapieansätzen bei der Behandlung früherer Stadien des Bronchialkarzinoms in kurativer Intention. Sollten diese Therapien mit diesem Nebenwirkungsspektrum appliziert werden?

In einer von Rodriguez et al. auf dem ASCO 2001 vorgestellten randomisierten Phase III-Studie wurden die Kombinationen Docetaxel-Cisplatin gegen Docetaxel-Carboplatin und Vinorelbin-Carboplatin geprüft. Alle drei Therapieregime enthielten

mehr als 400 Patienten. Das mediane Überleben war mit 10,9 versus 9,1 versus 10,0 Monaten vergleichbar. Auch das 1-Jahres-Überleben zeigte mit 47 % versus 38 % versus 42 % keine signifikanten Unterschiede. Auch das 2-Jahres-Überleben wurde miterfasst. Hier konnte ein signifikanter Vorteil bei dem Docetaxel-Cisplatin-Therapiearm von 21 % versus 16 % bei Docetaxel-Carboplatin und 14 % der Behandlung mit Vinorelbin-Cisplatin gefunden werden. Das Toxizitätsprofil zeigte einen deutlichen Vorteil für das Docetaxel-Carboplatin-Regime gegenüber Docetaxel-Cisplatin, jedoch auch gegenüber Vinorelbin-Cisplatin. [87] Die daraus resultierende Frage ist, inwieweit handelt es sich um einen wirklichen Überlebensvorteil für den Docetaxel-Cisplatin-Therapiearm gegenüber Docetaxel-Carboplatin bei einem fortgeschrittenen Bronchialkarzinom. Die Ergebnisse stehen im Widerspruch zu den oben genannten Studien, bei denen eine vergleichbare Wirksamkeit zwischen Carboplatin und Cisplatin gefunden wurde. Weitere randomisierte Studien müssen Klarheit bringen.

Das 2-Jahres-Überleben in unserer eigenen Studie mit 23,3 % ist vergleichbar, wobei natürlich einschränkend erwähnt werden muss, dass Ergebnisse einer Phase II-Studie nur unter Vorbehalt mit den Ergebnissen einer Phase III-Studie verglichen werden können. Zusammenfassend kann durch die aufgeführten Studien eindeutig eine Wirksamkeit der Kombinationsbehandlung Docetaxel-Carboplatin belegt werden. Bei der Studie von Rodriguez et al. konnten außerdem viel versprechende 1- und 2-Jahres-Überlebensraten gezeigt werden. [87] Des Weiteren kann das Toxizitätsprofil für die Behandlung mit Docetaxel/Carboplatin als sehr günstig eingeschätzt werden.

6.2. Vergleich mit früheren Phase II-Studien

In einem weiteren Schritt wurden die Ergebnisse früher durchgeführter Phase II-Studien der gleichen Einrichtung verglichen.

Analog zur Docetaxel-Carboplatin-Studie erfolgte bei Patienten mit einem fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Bronchialkarzinom von Februar 1995 bis März 1996 bei 30 Patienten mit einem Stadium III b und IV eine Chemotherapie mit Paclitaxel/Carboplatin im Rahmen einer monozentrischen Phase II-Studie. [93] Dabei wurden Paclitaxel mit einer Dosierung von 175 mg/m² Körperoberfläche und

Carboplatin mit einer Dosierung AUC 6 entsprechend verabreicht. Die Wiederholung der Therapie erfolgte am Tag 21. Im Zeitraum von Februar 1994 bis Juli 1995 wurden 28 Patienten mit einem gesicherten nicht kleinzelligen Bronchialkarzinom der Stadien III b und IV in eine Studie zur Behandlung mit Paclitaxel eingeschlossen. Paclitaxel wurde mit einer Dosierung von 200 mg/m² Körperoberfläche verabreicht. Die Wiederholung erfolgte am Tag 28. Alle 3 Studienprotokolle sahen maximal 6 Zyklen vor. Ebenso waren die Ein- und Ausschlusskriterien sowie die Einschlusssituation in allen 3 Studien vergleichbar. [98] Selbstverständlich kann dieser Vergleich nur eingeschränkt erfolgen, da die Phase II-Studien in verschiedenen Jahren durchgeführt wurden. Als orientierende Untersuchung erscheint dieses Vorgehen dennoch möglich, da nicht davon ausgegangen werden muss, dass sich die Patientensituation sehr stark verändert hat in diesem Zeitraum.

Während der Studienzeiträume der 3 Studien befanden sich keine kongruierenden Untersuchungen in der Durchführung. Alle geeigneten Patienten wurden nach der Einverständniserklärung in die entsprechende Studie eingeschlossen.

Die univariate Bewertung des Therapieerfolges erfolgte mittels Kaplan-Meier-Schätzung, Logrank-Test und Cox-Regression. Außerdem wurde eine multivariate Analyse mit Adjustierung nach prognostischen Faktoren mittels Cox-Regression durchgeführt. In dieser multivariaten Analyse konnte ein Vorteil für die Kombination Docetaxel/Carboplatin versus Paclitaxel-Carboplatin versus Paclitaxel-Monotherapie gefunden werden. Neben der oben schon aufgeführten Einschränkung des Vergleiches von Phase II-Studien muss ein weiterer Aspekt erwähnt werden. Eine auf dem ASCO 2002 von Lilienbaum et al. vorgestellte multizentrische randomisierte Phase III-Studie zwischen der Kombination Paclitaxel-Carboplatin gegen die alleinige Behandlung mit Paclitaxel zeigte einen signifikanten Vorteil für den Kombinationsarm. [60] Auf Grund dieser Daten und zwei ähnlicher randomisierter Studien, die Gemcitabine versus Gemcitabine-Carboplatin und Cisplatin versus Cisplatin-Docetaxel verglichen haben und ebenfalls einen signifikanten Vorteil bei der Kombinationstherapie fanden, muss man davon ausgehen, dass eine Kombinationsbehandlung einer Monotherapie überlegen ist. [67, 68] Inwieweit die Ergebnisse, die einen gegenteiligen Effekt suggerieren, dass die Paclitaxel-Monotherapie gegen Paclitaxel-Carboplatin in Bezug auf Überleben vom Trend her etwas besser ist, hier eingeordnet werden können, muss offen bleiben. Für eine derartige Aussage sind doch die Anzahlen der Studienteilnehmer möglicherweise zu

klein. Aus diesem Grund muss festgestellt werden, dass die Phase II-Studie mit der Kombination Docetaxel-Carboplatin ambulant sehr gut durchführbar und vom Nebenwirkungsspektrum moderat zu bewerten ist. Vom Ansprechen ist diese Behandlung mit einer Paclitaxel-Carboplatin- und Paclitaxel-Mono-Therapie vergleichbar. Diese in der Phase II-Studie gefundenen Ergebnisse konnten inzwischen in randomisierten Phase III-Studien, wie oben aufgeführt, bestätigt werden.

7. Zusammenfassung

Das Bronchialkarzinom stellt bei Männern und bei Frauen eines der häufigsten Karzinome dar mit steigenden Erkrankungszahlen.

Es wird unterteilt in zwei histologische Gruppen, das kleinzellige und das nicht kleinzellige Bronchialkarzinom. Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose werden etwa 20 – 25 % als kleinzellige und etwa 75 – 80 % als nicht kleinzellige Bronchialkarzinome diagnostiziert. Dabei befinden sich bei Diagnosestellung bereits ein Drittel der Patienten mit nicht kleinzelligem Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium ohne kurative Therapieoptionen. Vor 1994 fand die Chemotherapie beim Stadium III b und IV des NSCLC kaum Anwendung.

In den letzten Jahren konnte gezeigt werden, dass im Stadium III b und IV des nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms eine zytostatische Therapie einer besten supportiven Therapie überlegen ist.

Aufgrund der noch immer schlechten Prognose des nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms im Stadium III b und IV wurde an unserer Einrichtung eine monozentrische Phase II-Studie Docetaxel-Carboplatin bei 30 Patienten durchgeführt, um zu prüfen, ob sich dieses Therapieregime hinsichtlich Nebenwirkungsspektrum und Überlebenszeit gegenüber vorher angewendeten Schemata signifikant unterscheidet. Deshalb erfolgte ein Vergleich mit früheren Phase II-Studien mit Paclitaxel bei 28 Patienten und mit Paclitaxel-Carboplatin bei 30 Patienten, auch wenn dieser Vergleich nur unter Vorbehalt geführt werden kann. [96] Die Docetaxel-Carboplatin-Behandlung erreichte bei 30 Patienten eine objektive Ansprechrates von 30 %. Das 1-Jahres-Überleben lag bei 56 %, das 2-Jahres-Überleben bei 23,3 %, das 3-Jahres-Überleben bei 6,6 % und das 4-Jahres-Überleben bei 3,3 %. Das Nebenwirkungsspektrum ist als sehr moderat einzuschätzen und diese Therapie ist in einer palliativen Situation ambulant sehr gut durchführbar.

Auch die beiden anderen Phase II-Studien zeigten vergleichbare Ansprechrates und 1-Jahres-Überlebenszeiten. In der multivariaten Analyse mit Adjustierung nach prognostischen Faktoren mittels Cox-Regression konnte ein Vorteil für die Kombination Docetaxel-Carboplatin gefunden werden. Diese Daten konnten auf dem ASCO 2001 in einer randomisierten Phase III-Studie von Rodriguez et al. bestätigt werden. [86] Die Frage zur Anwendung von Cisplatin oder Carboplatin scheint auf

Grund des günstigeren Nebenwirkungsprofils und der unproblematischen ambulanten Applikation von Carboplatin entschieden zu sein, es müssen jedoch weitere randomisierte Studien Klarheit bringen.

Literatur

1. ABDATA Stoffinformation Paclitaxel Mai 2001; 1; 3 – 8
2. American Society of Clinical oncology (ASCO). Clinical practice guidelines for the treatment of unresectable non-small cell lung cancer. J Clin Oncol. 1997; 15; 2996 – 3018
3. American Thoracic Society and European Thoracic Society. Pretreatment evaluation of non-small cell lung cancer. Am J Respir Crit Care Med. 1997 ; 156; 320 – 332
4. Azemar M, Unger C. Paclitaxel – Zytostatikum einer neuen Klasse. Arzneimittelh. 1994; 12; 267 – 268
5. Bando H, Miyata J, Sano T, Sumitomo M. Retrospective analysis of administration of a combination of docetaxel and carboplatin for advanced non small cell lung cancer. Anticancer Res., 2001; 21; 2107-2113
6. Becher H, Wahrendorf J. Passivrauchen und Lungenkrebsrisiko. Gegenwärtige epidemiologischer Erkenntnisstand und Abschätzung des Effektes in der Bundesrepublik Deutschland. 1994; Dtsch Ärztebl 48; A: 3352-3357
7. Belani C. Docetaxel in Combination with platinum-based regimes in non small cell lung cancer. Results and future developments. Semin oncol 26, 1999; 10; 15-18
8. Belani C. Use of Docetaxel and Carboplatin for patients with non-small cell lung cancer. Oncology. 1997; 11; 31-33
9. Belani CP, Einzig A, Bonomi P, Dobbs T, Capozzoli MJ, Earhart R, Cohen LJ, Luketich JD, Multicenter phase II trial of docetaxel in Patients with stage III b und IV non small cell lung cancer. Am Oncol., 2000; 11; 673-678

10. Belani CP, Lynel T. Docetaxel (Docetaxel) in combination with platinum in patients with non-small cell lung cancer: Trial Data and Implications for clinical management *Semin Oncol.*, 2001; 28; 10-14
11. Belli L, LeChevalier T, Gottfried M. Phase I und II trial of paclitaxel and cisplatin in previously untreated advanced non-small cell lung cancer. *Proc ASCO.* 1995; Abs. 1058
12. Bokemeyer C. Die individuelle, nierenfunktionsabhängige Dosierung von Carboplatin auf der Basis der AUC. *Onkologie*, 1996 *Dialog* 1 S. 1-6
13. Bonomi P, Kim KM, Fairclough D, Cella D, Kugler J, Rowinsky E, Jiroutek M, Johnson D. Comparison of Survival and Quality of Live in advanced Non-Small- Cell Lung Cancer. Patients treated with two Dose Levels of Paclitaxel Combined With Cisplatin Versus Etoposide With Cisplatin: Results of an Eastern cooperative Oncology Group Trial. *J Clin Oncol.* 2000; 18; 3; 623 – 631
14. Bonomi PD, Finkelstein DM, Ruckdeschel JC, Blum H, Green MD, Mason B. Combination chemotherapy versus single agents followed by combination chemotherapy in stage IV non-small cell lung cancer: A study of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol.* 1989; 7; 11; 1602 – 1613
15. Bonomi PD, Kim K, Chang A, Johnson D. Phase III trial comparing etoposide (E), cisplatin (C) versus Taxol (T) with cisplatin- G-CSF (G) versus Taxol-cisplatin in advanced non-small cell lung cancer. An Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) trial. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 1996 ; 15 ; 382
16. Bristol Arzneimittel GmbH, Carboplatin-Standartinfo für Krankenhausapotheker. Bristol Arzneimittel GmbH, München, 1994; S. 3-23

17. Bristol Arzneimittel GmbH. Carboplatin – Zytostatikum für Mono- und Polychemotherapie maligner Neoplasien. Bristol Arzneimittel GmbH München, 1992; S 25-26, 47-51
18. Bristol Arzneimittel GmbH: Taxol-Gebrauchsinformation und Fachinformation. Bristol Arzneimittel GmbH, München. 1995 ; 1 – 3
19. Calvert AH, Newell DR, Gumbrell LA, O'Reilly S, Burnell M, Boxall FE, Siddik ZH, Judson JR, Gore ME, Wiltshaw E. Carboplatin dosage: Prospektive evaluation of simple formula based on renal funktion. J Clin Oncol 7, 1989; 1748-1756
20. Carney DN. Chemotherapy in the management of patients with inoperable non-small cell lung cancer. Semin Oncol. 1996; 23;16; 71 – 75
21. Cartei G, Cartei F, Cantone A. Cisplatin, Cyclophosphamid, Mitomycin combination chemotherapy with supportive care versus best supportive care alone for metastatic treatment of Non-small cell lung cancer. J Nat Cancer Inst. 1993; 85; 794 – 800
22. Chang AY, Kim K, Glick J, Anderson T, Karp, D, Johnson D. Phase II study of Taxol, Merbarone, and Piroxantrone in stage IV non-small cell lung cancer: The Eastern Cooperative Oncology Group results. J Natl Cancer Inst. 1993; 85; 388 – 394
23. Cormier YD, Bergeron D, La Forge J. Benefits of polychemotherapy in advanced non-small cell bronchogenic carcinoma. Cancer. 1992; 50; 845 - 849

24. Crino LM, Clerici F, Figoli F, Carlini P, Ceci G, Cortesi e Carpi A, Santini A, Di Costanzo F, Boni C, Meacci M, Corgna E, Darwish S, Scarcella L, Cantucci A, Ballatori E, Tonato M. Chemotherapy of advanced non-small cell lung cancer: a comparison of three active regimes. A randomized trial of the Italian Oncology Group for Clinical Research (G.O.I.R.C.) *Ann Oncol.* 1995; 6; 347 – 353

25. Cullen MH, Billingham LJ, Woodroffe CM, Chetiyawarda AD, Gower NH, Joshi R, Ferry DR, Rudd RM, Spiro SG, Cook JE, Trask C, Besell E, Connolly CK, Tobias J, Souhami RL. Mitomycin, ifosfamide and cisplatin in non-small cell lung cancer (NSCLC) : 1. Results of a randomized trial in patients with extensive disease. *Lung Cancer.* 1997; 18; Suppl 1 ; 5; Abs 11

26. Denissenko MF, Pao A, Tang MS, Pfeifer GP. Preferential Formation of Benzo [a] pyrene Adducts at Lung Cancer Mutational Hotspots in P53. *Science.* 1996; 274; (5286) 430

27. Diaz JF, Andreu JM. Assembly of purified GDP-tubulin into microtubules induced by RP 56976 and paclitaxel : reversibility, ligand stoichiometry and competition. *Biochemistry* 1993; 32;(11) 2747 – 2755

28. Docetaxel. Investigator's Brochure. 30 November 1994

29. Doll R, Peto R . The causes of cancer: Quantitative estimates of avoidable risk of cancer in the United States today. *J Natl cancer Inst.* 1991; 66; 1191 - 1308

30. Eberhardt W, Wilke H, Achterrath W, Seeber S. Die Chemotherapie des nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms. In Seeber S, Niederle S (Hrsg.) *Interdisziplinäre Therapie des Bronchialkarzinoms.* Springer, Berlin Heidelberg New York Tokio, 1995; S. 75 – 94

31. Fossella FV, Lee JS, Shin DM, Calayag M, Huber M, Perez-Soler R, Murphy WK, Lippmann S, Benner S, Glisson B, Chasen M, Hong WK, Rober M. Phase II study of docetaxel for advanced or metastatic platinum – refractory non-small cell lung cancer. *J Clin. Oncol.* 1995; 13; 3; 645-651
32. Francis PA, Rigas JR, Kris MG, Pisters KMW, Orazem JP, Woolley KJ, Heelan RT. Phase II trial of docetaxel in patients with stage III and IV non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.*, 1994; 12 ; 6; 1232-1237
33. Gatzemeier U, Heckmayr H, Neuhauss R, Schluter I, Pawel JV, Wagner H, Dreps A. Phase II study with paclitaxel for the treatment of advanced inoperable non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer.* 1995; 12; Suppl 2; 101 – 106
34. Gatzemeier U, Heckmayr M, Hossfeld DK, et al. A randomized trial with mitomycin-C, ifosfamide versus mitomycin-C, vindesine versus cisplatin, etoposide in advanced non-small cell lung cancer. *Am J Clin Oncol.* 1991; 14; 5; 405 – 411
35. Georgoulas V, Papadakis E, Alexopoulos A, Stavridinis E, Bania E, Rapti A, Grigoraton T, Konroussis C, Kakolyris S, Samomis G. Docetaxel plus Cisplatin versus Docetaxel plus Gemcitabine Chemotherapy in advanced Non-Small Cell Lung Cancer : A preliminary analysis of a multicentre randomized phase II trial. *ASCO* 1999; Abs 1778
36. Hainsworth JD, Burris HA 3rd, Greco FA. Weekly administration of docetaxel (Docetaxel) : summary of clinical data. *Semin Oncol.* 1999; 26; Suppl. 10; 19 – 24
37. Harris JR, Lippmann ME, Veronesi U. Breast cancer (third of three parts). *N Engl. J Med.* 1992; 327: 473-480

38. Hennequin C, Giocanti N, Favaudon V. S-Phase specificity of cell killing by docetaxel (Docetaxel®) in syndromised HeLa cells. *Br J Cancer*. 1995; 71; 1194 – 1198
39. Horch R, Krönung G. *Das Bronchialkarzinom*. 2. Auflage, R.G. Fischer Verlag Frankfurt, 1992; S. 11 –14, 19 – 21
40. Huber MH, Murphy WK, Hong WK. Characterization of Taxol® cytotoxicity against human non-small cell lung cancer (NSCLC) all lines. *Proc Am Assoc Cancer Res*. 1993; 34; 349 Abs 2079
41. Ihde DC. Chemotherapy of lung cancer. *N Eng J Med*. 1992; 327; 1434 – 1441
42. Jedrychowski W, Becher H, Wahrendorf J, Basa-Cierpielek Z, Gomola G. Effect of tobacco smoking on various histologic types of lung cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 1992; 118; 276 – 282
43. Jelic S, Mitrovic L, Radosavljevic D, Elezar E, Babovic N, Kovcin V, Tomasevic Z, Kovacevic S, Gavrilovic D, Radulovic S. Survival advantage for carboplatin substituting cisplatin in combination with vindesin and mitomycin C for stage III b and IV squamous-cell bronchogenic carcinoma : a randomized phase III study. *Lung Cancer* 2001; 34; 1 – 13
44. Jelliffe RW. Creatinin clearance. Bedside estimate. *Ann Intern Med*. 1973; 79; 604-605
45. Joss PA, Brunner KW. Die Chemotherapie der nicht kleinzelligen Bronchialkarzinome. In : Seeber S, Niederle S (Hrsg.) *Interdisziplinäre Therapie des Bronchialkarzinoms*. 1985, Springer Verlag Berlin Heidelberg New York Tokio, S 75 – 94

46. Karnofsky D, Abelmann WH, Craver LF. The use of nitrogen mustards in the palliative treatment of carcinoma with particular reference to bronchogenic carcinoma. *Cancer* 1948, 1; 634 – 656
47. Klaasen U, Seeber S. Aktive Bereicherung der Behandlungsmöglichkeiten. *Onkol Transf.* 1994; 3; 3 – 4
48. Klaasen U. Dem alten Standard mindestens ebenbüdig: Taxol beim Mammakarzinom. *Med Trib Klinik Dialog.* 1994; 9; 8 – 11
49. Kosmidis P, Mylonakis N, Fountzilas G. Paclitaxel and carboplatin in inoperable non-small cell lung cancer. *Semin Oncol.* 1996; 23; Suppl 16; 68–70
50. Kris M, Cohen E, Gralla R. An analysis of 134 phase II trials in non-small cell lung cancer. *Proceedings of the IV world conference on lung cancer.* 1985; Toronto, Canada. 39
51. Langer CJ, Leighton JC, Comis RL, O'Dwyer PJ, McAleer CA, Bonjo CA, Engstrom PF, Litwin S, Ozols RF. Paclitaxel and carboplatin in combination in the treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): A phase II toxicity, response, and survival analysis. *J Clin Oncol.* 1995; 13; 1860 – 1870
52. Lavelle F, Bissery MC, Combeau C, Riou JF, Vrignaud P, Andre S. Preclinical evaluation of docetaxel (Docetaxel®). *Semin Oncol.* 1995; 22; Suppl 4; 3 – 16
53. Lavelle F, Fizames C, Gueritte-Vogelein F, Guenard D, Potier P. Experimental properties of RP 56976, a Taxol derivate. *Proc Am Assoc Cancer Res.* 1989; 30; 2254

54. Le Chevalier T, Berille J, Zalcberg JR, Millward MJ, Monnier A, Douillard JY, McKeage MJ, James R, Soulas F, Loret C, Bougon N, Bizzari JP, Overview of docetaxel (Docetaxel) / Cisplatin combination in non-small cell lung cancer. *Semin Oncol.* 1999; 26; Suppl 11; 8 – 13
55. Le Chevalier T, Brisgand D, Douillard JY, Pujol JL, Alberola V, Monnier A, Riviere A, Lianes P, Chomy P, Cigolari S. Randomized study of vinorelbine and cisplatin versus vindesine and cisplatin versus vinorelbine alone in advanced non-small cell lung cancer: Results of a European multicenter trial including 612 patients. *J Clin Oncol.* 1994; 12; 2; 360 – 367
56. Le Chevalier T. Chemotherapy for advanced NSCLC: will meta-analysis provide the answer ? *Chest* 1996; 109; 107s – 109s
57. Le Marchand L, Yoshizawa CN, Kolonel LN, Hankin JH, Goodman MT. Vegetable consumption and lung cancer risk: a population-based case control study in Hawaii. *J N C I.* 1989; 81; 1158 – 1164
58. Liebmann JE, Cook JA, Lipschultz C. Cytotoxic studies of paclitaxel (Taxol®) in human tumor cell lines. *Br J Cancer.* 1993; 68; 1104 – 1109
59. Lilenbaum RC, Green MR. Novel chemotherapeutic agents in the treatment of non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 1993; 11; 1391 – 1402
60. Lilenbaum RC, Herndon J, List M, Desch C, Watson D, Holland J, Weeks JC, Green MR, Cancer and Leukemia Group B Chicago. Single-Agent (SA) versus Combination Chemotherapy (CC) In Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): A CALGB randomized Of Efficacy, Quality Of Live (QOL), And Cost-Effectiveness. *ASCO 2002; Abs. 2*

61. Macha HN, Gatzemmer U, Betticher DC, Keppler U, Berthet P, Chemaissan A, Pirker R, Ardizzoni A, Gallant G, Douillard JY. Randomized multicenter trial comparing Paclitaxel(Tax)/Carboplatin (Car) versus Paclitaxel/Cisplatin (Cis) in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): results of a planned interim analysis. ASCO 1998; Abs. 1789

62. Manegold Ch, Drings P, Pawel J von, Ricci S, Dornoff W, Walree N van, Bokkel Huinink W ten, Chemaissani A, Stahel P, Bergmann B, Wagenius G, Sederholm C, Mattson K, Liippo K, Kellokumpu-Lehtinen P. A randomized study of gemcitabine monotherapy versus etoposide/cisplatin in the treatment of locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *Semin Oncol.* 1997; 25; 3; 8 – 17

63. Manfredi JJ, Horwitz SB. Taxol: an antimitotic agent with a new mechanism of action. *Pharm Ther.* 1984; 25; 83 – 125

64. Marlard M, Gaillard C, Sanderik GJ, Roberts S, Joannou P, Facchini V, Chapelle P, Frydman A. Kinetics, distribution, metabolism and excretion of radiolabelled Docetaxel (C¹⁴ RP 56976, docetaxel) in mice and dogs. *Proc Am Assoc cancer Res.* 1993; 34; 393

65. Mattson K, Saarinen A, Jekunen A. Combination treatment with docetaxel (Docetaxel) and platinum compounds for non-small cell lung cancer. *Semin Oncol.*, 1997; 24 (4 Suppl. 14) 5 – 8

66. Mauer. AM, Master GA, Havof DJ, Hoffmann PC; Watson SM, Golomb HM, Vokes EE. Phase I study of docetaxel with concomitant thoracic radiation therapy. *J Clin Oncol.* 1998; 16; 1; 159-164

67. Maibach R, Bernhard J, Thürlimann B, Sessa C, Aapro MS. Patients' estimation of overall treatment burden: why not ask the obvious? *J Clin Oncol.* 2002; 20; 65 - 72

68. Mazzanti P., Massacesi C., Mattioli R., Trivisonne R., Buzzi F. De Signoribus G., Tuveri G., Ross G., Di Lullo L., Bosignori M. Gemcitabine-cisplatin (GP) vs bencitabine-carboplatin (GC) in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a multicenter phase II randomized trial. *Eruoepan Journal of Cancer* 2001; 37 (6); Abs 172
69. Mc Vie JG. Non-small cell lung cancer: meta-analysis of efficacy of chemotherapy. *Semin Oncol.* 1996; 23; Suppl 7; 12 – 15
70. Miller VA, Rigas JR, Francis PA, Grant SC, Pisters KMW, Venkatraman ES, Wooley K, Heelan RT, Kris MG. Phase II trial of a 75 mg / m² dose of docetaxel with prednisone premedication for patients with advanced non-small cell lung cancer. *Cancer* 1995; 75, 4; 968-972
71. Mountain CF. Revision in the international system for staging lung cancer. *Chest.* 1997; 111; 1710 –1717
72. Müller KM, Junker K, Wiethège Th. Nicht kleinzellige Bronchialkarzinome. Morphologie, Tumorregression, Molekularpathologie. *Onkologe* 1995; 1; 429 – 440
73. Murphy WK, Fossella FV, Winn RJ, Shin DM, Hynes HE, Gross HM, Davilla E, Leimert J, Dhingra H, Raber MN. Phase II study of Taxol in patients with untreated advanced non-small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1993 ; 85; 384 – 388
74. Non Small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data an individual patients from 52 randomized clinical trials. *Br Med J.* 1995; 311; 899 – 909
75. Paccaly D, Sanderink GJ, Paccally-Moulin A. Docetaxel (RP 56976, Taxotere®). Human pharmacokinetics : technical summary. July 1994; Rhone-Poulenc Rorer

76. Parker SL, Tang T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics. *Cancer*. 1997; 47; 5 – 27
77. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Estimates of the world wide incidence of eighteen major cancer in 1985. *Int J Cancer*. 1993; 54; 594 – 606
78. Prinoth M, Overbeck P. Taxol® ein Zytostatikum der Neunziger Jahre. *Ärzte Zeitung* 1994; 98; 1 – 12
79. Produktmonographie Docetaxel®. 1995; 2. Auflage Rhone-Poulenc Rorer ; 1–2
80. Rapp E, Pater JI, William A. Chemotherapy can prolong survival in patients with advanced Non-small cell Lung Cancer- report of a canadian multicenter randomized trial. *J Clin Oncol*. 1988; 6; 633 – 641
81. Rigas JR. Docetaxel in Stage III and IV non-small cell lung cancer. *Eur. J. Cancer* 1995; 31 A Suppl. 4; 18-20
82. Rigas JR. Single-agent docetaxel in previously untreated non-small-cell lung cancer. *Oncology*.1997;11; Supp. 7; 17 - 21
83. Ringel J, Horwitz SB. Studies with RP56976 (Docetaxel): a semisynthetic analog of Taxol. *J Natl Cancer Inst*. 1991; 83; 288 – 291
84. Rion JF, Nandin A, Lavelle F. Effect of Docetaxel on murine and human tumor cell lines. *Biophys Res Commun*. 1992; 187; 164 – 170
85. Riondel J, Jarcot M, Picot F. Therapeutic response to Taxol® of six human tumors xenografted into nude mice. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1986; 17; 137 – 142
86. Riva A. Taxotere®. Docetaxel: RP 56976. Integrated summery. Advanced or metastatic breast cancer. July 1994 (RPR)

87. Rodriguez J, Pawel von J, Pluzanska A, Gorbounova V, Fosella F, Kaukel E, Mattson K, Millward M, Kim Y, Gamza F, Berille J, Belani C. Multicenter randomized Phase III study of Docetaxel + Cisplatin or Docetaxel + Carboplatin versus Vinorelbin + Cisplatin in advanced and metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. Proceeding of ASCO 2001; Vol. 20; A 1252
88. Ruckdeschel JC, Finkelstein DM, Ettinger DS, Creech RH, Mason BA, Joss RA, Vogl S. A randomized trial of the four most active regimes for metastatic non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 1986; 4; 14 – 22
89. Rusch V. Seminars in thoracic and cardiovascular Surgery. 1993; 5; 258 – 267
90. Schiller JH, Harrington D, Belani C, Langer C, Sandler A, Krook J, Zhu J, Johnson DH. Comparison of four chemotherapy regimes for advanced non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2002; 346; 92 – 98
91. Schiller JH, Harrington D, Sandler A, Belani C, Langer C, Krook J, Johnson DH. A Randomized Phase III Trial of Four Chemotherapy regimes in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). Proc Am Soc Clin Oncol. 2000; 19; 1 a
92. Schiller JH. Role of taxanes in lung-cancer chemotherapy. Cancer Invest. 1998; 16; 471 – 477
93. Schütte W, Bork I, Sucker S, Schädlich St. Phase II trial of Paclitaxel and Carboplatin as firstline treatment in advanced Non Small Cell Lung Cancer. 1996 ; ASCO
94. Schurig JR, Bradner WT. Small animal toxicology of cancer drugs, In: Hellmann K, Carter SK, eds. Fundamentals of cancer chemotherapy. New York: Mac Graw-Hill. 1987; 248 – 261

95. Slevin ML, Stubbs L, Plant IJ, Wilson P, Gregory WM, Armes PJ. Attitudes to chemotherapy: comparing views of patients with cancer these of doctors, nurses and general public. *Br Med J.* 1990; 300; 1458 – 1460
96. Souquet PJ, Chauvin F, Boissel JP, Cellerino R, Cormier Y, Ganz PA, Kaasa S, Pater JL, Quoix E, Rapp E. . Polychemotherapy in advanced non-small cell lung cancer : A meta-analysis. *Lancet.* 1993; 342; 19 – 21
97. Spencer CM, Faulds D. Paclitaxel. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic potential in the treatment of cancer. *Drugs.* 1994; 48; 794 – 847
98. Sucker S. Paclitaxel und Paclitaxel/Carboplatin beim fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Bronchialkarzinom. Promotionsarbeit 1997
99. Taniki T, Prajda N, Hata Y. Synergistic action of taxol and tiazofurin in human ovarian, pancreatic and lung carcinoma cells. *Proc Am Assoc Cancer Res.* 1993; 34; 297 Abs 1769
100. Thatcher N, Ranson M, Anderson H. Chemotherapy in non-small-cell lung cancer. *Eur Resp Mon.* 1995; 1; 269 – 305
101. The cytoskeleton and cellular movements: microtubules. In: Darnell J, Lodisk H, Baltimore D, eds. *Molecular cell biology.* New York: Scientific American Books, 1986; 771 – 813
102. Van Warmerdam LJC, Rodenhuis S, ten Bokkel Huinink WW, Maes RAA, Beijnen JH. The use of the Calvert formula to determine the optimal carboplatin dosage. *J Cancer Res Clin Oncol.* 1995 ;121; 478-486
103. Vokes EE, Mauer AM, Haraf DJ, Masters GA, Hoffmann PC, Golomb HM, Watson S. *Oncology.* 1997; 11; 7; 23 - 26

104. Weick JK, Crowley J, Natale RB. A randomised trial of five cisplatin – containing treatments in patients with metastatic non-small cell lung cancer: A South West Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 1991; 9; (7); 1157 – 1162
105. WHO – World Health Organisation Handbook of reporting results of cancer treatment. WHO-Offset Publikation, Geneva. 1979; 48; 12 – 30
106. Wozniak AJ, Crowley JJ, Balcerzak SP, Weiss GR, Laufman LR, Baker C H, Fisher RI, Barman SI, Taylor SA, Livingston RB. Randomized phase III trial of cisplatin (CDDP) versus CDDP plus Navelbine (NVB) in treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Report of Southwest Oncology Group study (SWOG-9308). *Proc Am Soc Clin Oncol.* 1996 ; 15 ; 374
107. Zarogoulidis K, Kontakiotis T, Hatziapostolau P, Fachantidou E, Delis D, Goutsikas J, Constantinidis TC, Athanasiadis A, Patakas D. A Phase II Study of docetaxel and carboplatin in the treatment of non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*, 2001, Jun; 32 (3) 281-287
108. Zatloukal P, Novakova L, Petruzelka L, Zemanova M, Kolek V, Grygarkova I, Sixtova D, Roubec J, Horenkova E, Kuta M, Havel L, Prusa P. Gemcitabine plus cisplatin (GCis) versus gemcitabine plus carboplatin (GCar) in patients with stage III B and IV non-small cell lung cancer (NSCLC): final results of Czech Lung Cancer Cooperative Group phase III randomized trial. *ASCO* 2002; Abs. 1225

Thesen

1. Das Bronchialkarzinom stellt mit steigenden Erkrankungszahlen bei Männern und bei Frauen eines der häufigsten Karzinome dar.
2. Etwa 75 – 80 % aller Bronchialkarzinome werden dem nicht kleinzelligen Bronchialkarzinom zugeordnet. Dieser histologische Typ gilt als wenig chemotherapiesensibel. Trotzdem konnte gezeigt werden, dass im Stadium III b und IV eine Chemotherapie einer alleinigen symptomatischen Behandlung in Bezug auf das mediane und 1-Jahres-Überleben überlegen ist.
3. In den 90er Jahren wurde eine platinhaltige Chemotherapie für die Behandlung des nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms, entsprechend der ASCO-Richtlinien, empfohlen. Mit dieser Therapie können mediane Überlebensraten von 8 bis 10 Monaten und 1-Jahres-Überlebensraten von 30 bis 50 % erreicht werden.
4. In dem Zeitraum von 1990 bis 1995 wurden neue Zytostatika entwickelt, die eine Aktivität in der Behandlung des Bronchialkarzinoms gezeigt haben. Dazu gehören die Taxolderivate Paclitaxel, Docetaxel sowie Gemcitabine, Vinorelbin, Topotecan und Irinotecan. Diese Medikamente erreichen bessere Ansprechraten und Überlebenszeiten und zeigen ein günstigeres Nebenwirkungsprofil.
5. Es konnte gezeigt werden, dass die neuen Substanzen in Kombination mit Platin den älteren Kombinationen in Bezug auf Überleben und Toxizität überlegen sind. Daraus resultiert als neuer Standard, eine der neuen Substanzen mit Platin zu kombinieren.
6. Bei vergleichbarer Wirksamkeit zwischen Cisplatin und Carboplatin in der Therapie des nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms, ist die Behandlung mit Carboplatin bei günstigerem Nebenwirkungsprofil zu empfehlen.

7. Aus diesem Grund wurde die Kombination Docetaxel-Carboplatin im Rahmen einer monozentrischen nicht randomisierten Phase II-Studie bei Patienten mit einem histologisch gesicherten nicht kleinzelligen Bronchialkarzinom im inoperablen Stadium III b und IV geprüft. Beteiligt waren 10 % Frauen und 90 % Männer. Zum Diagnosezeitpunkt entsprachen dem ECOG performance-Status 0 - 30 %, dem ECOG performance-Status 1 – 67 %, dem ECOG performance-Status 2 – 3 % der eingeschlossenen Patienten. Histologisch waren 17 % Adenokarzinome, 53 % Plattenepithelkarzinome, 10 % großzellige Karzinome und 20 % undifferenzierte nicht kleinzellige Karzinome nachweisbar. Diese Verteilung entsprach der zu erwartenden Häufigkeit der histologischen Typen des nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms.
8. In der vorgelegten Arbeit wurden neben der Erfassung der hämatologischen und nicht hämatologischen Toxizität Remissionsraten und Gesamt-Überlebenszeiten ausgewertet. Die Ergebnisse bestätigten die bisher publizierten Daten.
9. Eine hämatologische Grad III-Toxizität zeigte sich bei 18 Studienteilnehmern mit einer Leukozytopenie Grad III, bei 5 Patienten war eine Leukozytopenie Grad IV nachweisbar. Eine Thrombozytopenie Grad III war nur bei 1 Patienten und eine Thrombozytopenie Grad IV war nicht zu erheben. Die hämatologische Toxizität war allerdings bei 30 Patienten geringer als in den publizierten Daten.
10. Gastroenterologische Toxizitäten Grad III und IV waren nicht nachweisbar. Allerdings zeigten 8 Behandelte schwere Nagelveränderungen, die jedoch nicht Anlass zum Therapieabbruch gaben. Über eine mittelgradige Potenzstörung berichteten 5 Patienten und über schwere Störungen der Potenz berichteten 14 Studienteilnehmer. Diese Nebenwirkung wurde bisher in den Veröffentlichungen nicht erfasst und sollte bei jüngeren Patienten mit kurativem Therapieansatz im Rahmen einer neoadjuvanten Behandlung in den früheren Stadien Beachtung finden, da die jüngeren Patienten dies als Einschränkung der Lebensqualität empfinden.

11. Das Ergebnis unserer Phase II-Studie von Docetaxel in Kombination mit Carboplatin entsprach den zu erwartenden Resultaten. Die Ansprechraten mit 6,67 % kompletter Remission, 23,3 % partieller Remission, 46 % stabiler Erkrankung und 23,3 % progredienter Tumorerkrankung sind vielversprechend. Die Auswertung des Gesamt-Überlebens zeigte mit einer 1-Jahres-Überlebensrate von 56 %, einer 2-Jahres-Überlebensrate von 23,3 %, einer 3-Jahres-Überlebensrate von 6,6 % und einer 4-Jahres-Überlebensrate von 3,3 % respektable Ergebnisse. Das Langzeitüberleben entsprach nicht den vorherigen Erwartungen und zeigt, dass eine palliative Chemotherapie im Stadium III b und IV des nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms in jedem Erkrankungsfall in Erwägung gezogen werden sollte.
12. In dieser Arbeit konnte außerdem gezeigt werden, dass bei einem palliativen Therapieansatz die ambulante Applikation der Chemotherapie mit Docetaxel-Carboplatin einer stationären Behandlung vorzuziehen ist.
13. In einem weiteren Schritt wurde diese Phase II-Studie mit den früheren Phase II-Studien Paclitaxel und Paclitaxel-Carboplatin verglichen. Alle drei Studien sind mit vergleichbarem Design in der gleichen Einrichtung unter vergleichbaren Bedingungen durchgeführt worden. Selbstverständlich kann dies nur als orientierende Untersuchung gewertet werden, da verschiedene Phase II-Studien unterschiedlicher Jahre nicht miteinander verglichen werden sollten.
14. Hier zeigte sich, dass die Kombination Docetaxel-Carboplatin-, der Paclitaxel und der Paclitaxel-Carboplatin-Behandlung geringfügig überlegen ist. Inwieweit dieser Trend in einer randomisierten Studie darstellbar ist, bleibt abzuwarten. Zumindest kann festgestellt werden, dass die Kombination Docetaxel-Carboplatin nicht weniger effektiv ist, als der in den USA derzeitige Standard von Paclitaxel und Carboplatin.

Lebenslauf

Name: Bork
Vorname: Ines
geb.: 21.05.1962
Geburtsort: Klosterheide Kreis Neuruppin
Staatsbürgerschaft: BRD
Nationalität: deutsch
Familienstand: ledig

Eltern:
Vater: Bork, Herbert; geb. 13.09.1938;
Ingenieur für Hochbau bis 1995, Rentner
Mutter: Bork, Erika; geb. 08.04.1939; Finanzkauffrau bis 1993,
Rentnerin

Schulbildung: 1968 – 1972 POS J. Gagarin Halle-Neustadt
1972 – 1979 Kinder- und Jugendsportschule F. Engels
Abschluss 10. Klasse
1985 – 1987 Volkshochschule Halle-Neustadt
Abschluss Abitur

Berufsausbildung: 1980 – 1984 Medizinische Fachschule der
MLU Halle-Wittenberg
Abschluss Med. technische Assistentin
1989 – 1995 Studium der Medizin
Abschluss 3. Staatsexamen
1995 – 1997 Ärztin im Praktikum in der Inneren Medizin
im Klinikum Kröllwitz
1997 - Assistenzärztin in der Inneren Medizin im
Klinikum Kröllwitz

Arbeitsstellen: 2/80 – 8/80 Laborhilfe an der MLU Halle
1984 – 1989 MTA im Institut für Biochemie der
MLU Halle-Wittenberg
1995 - Medizinische Fakultät der
MLU Halle-Wittenberg in der Inneren Medizin
im Klinikum Kröllwitz

Selbstständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und nur unter Verwendung der angegebenen Quellen erstellt habe.

Außerdem erkläre ich, dass ich zu keinem Zeitpunkt diese Arbeit oder eine Arbeit zu einem anderen Thema an einer Medizinischen Fakultät zur Promotion eingereicht habe.

Die Ergebnisse dieser Arbeit wurden in Clin Drug Invest, 2001; 21 (3): 161-168 publiziert.

Halle, d. 21.05.2003

Danksagung

Ich möchte meinem Lehrer, Herrn Prof. Dr. med. Bernd Osten, für die Möglichkeit zur Anfertigung meiner Promotionsarbeit und die erwiesene Hilfe und Unterstützung sehr herzlich danken.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Chefarzt Dr. med. Wolfgang Schütte, Städtisches Krankenhaus Martha-Maria gGmbH Halle-Dörlau für die Übertragung meines Promotionsthemas sowie für die fachliche Unterstützung und Förderung meiner Arbeit.

Des Weiteren bedanke ich mich bei den Ärzten, Schwestern und Pflegern der Station 5 der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin II, den Ärzten und Mitarbeitern des Zentrallabors, den Ärzten und Mitarbeitern der Universitätsklinik und Poliklinik für Radiologie, den Mitarbeitern der Universitätsapotheke der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg sowie Frau Schütte und ihren Mitarbeitern aus der Paulus-Apotheke Halle für ihre Unterstützung.