

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin II (Direktor: Prof. Dr. med. habil. B. Osten) der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg und der Klinik für Innere Medizin II (Chefarzt Dr. med. W. Schütte) des Städtischen Krankenhauses Martha-Maria Halle-Dörlau



**Chemotherapie des fortgeschrittenen nichtkleinzelligen
Bronchialkarzinoms mit Paclitaxel (Taxol®) und Carboplatin
(Carboplat®): Wöchentliche versus 3-wöchentliche Behandlung.**

Zwischenauswertung einer randomisierten, prospektiven, multizentrischen
Phase-III-Studie.

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin (Dr. med.)

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

von Tabea Elisabeth Appel
geboren am 12. Juni 1971 in Berlin

Datum der öffentlichen Verteidigung: 26.04.2005

Gutachter:

1. Prof. Dr. med. B. Osten
2. Prof. Dr. med. D. Ukena
3. Prof. Dr. med. H. Neef

urn:nbn:de:gbv:3-000009063

[<http://nbn-resolving.de/urn/resolver.pl?urn=nbn%3Ade%3Agbv%3A3-000009063>]

Referat und bibliographische Beschreibung

Hintergrund: Ziel dieser Studie war es, die Wirksamkeit und Verträglichkeit der Kombination Paclitaxel und Carboplatin beim fortgeschrittenen nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom in wöchentlicher und dreiwöchentlicher Gabe zu vergleichen. Darüber hinaus sollte herausgefunden werden, ob es zwischen den Therapiearmen einen Unterschied in Bezug auf das Überleben und das progressionsfreie Intervall gibt.

Patienten und Methoden: Die von mir vorgestellte Studie wurde als kontrollierte, prospektive, randomisierte, multizentrische Phase-III-Studie konzipiert. Patienten mit nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom im Stadium IIIB oder IV ohne bisherige Chemotherapie erhielten entweder zwölfmal wöchentlich Paclitaxel 100 mg/m² und Carboplatin AUC 2 mit einer zwischenzeitlichen Therapiepause von 2 Wochen oder sechsmal dreiwöchentlich Paclitaxel 200 mg/m² und Carboplatin AUC 6.

Ergebnisse: Der Zwischenauswertung lagen die Daten von 320 auswertbaren Patienten zugrunde. In Bezug auf die demographischen Daten waren beide Behandlungsgruppen ausgewogen. Nach Ausschluß der Patienten ohne beurteilbares Ansprechen fand sich im wöchentlichen Therapiearm eine Remissionsrate von 37.9% und im dreiwöchentlichen Therapiearm von 37.1%. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant. Die geschätzte mediane Überlebenszeit betrug im experimentellen Therapiearm 8.2 Monate, im Standardarm 8.6 Monate und zeigte keinen signifikanten Unterschied. Das geschätzte progressionsfreie Intervall betrug bei der wöchentlichen Therapie 4.6 Monate, bei der dreiwöchentlichen Therapie 6 Monate. Auch dieser Unterschied war nicht signifikant.

Bezüglich der hämatologischen Toxizität fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Bei der nichthämatologischen Toxizität zeigte sich beim Sensorium ein signifikanter Unterschied. Während im wöchentlichen Therapiearm nur 49% der Patienten eine periphere Polyneuropathie aufwiesen, waren es im dreiwöchentlichen 67% (p=0.0005).

Schlußfolgerung: Mit dieser Studie konnte gezeigt werden, daß beide Therapiearme in Bezug auf das Ansprechen und das Überleben vergleichbar sind. Hinsichtlich der Nebenwirkungen ist für Patienten mit vorbestehender Neuropathie eventuell eine wöchentliche Applikation günstiger.

Appel, Tabea: Chemotherapie des fortgeschrittenen nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms mit Paclitaxel (Taxol®) und Carboplatin (Carboplat®): Wöchentliche versus dreiwöchentliche Behandlung. Zwischenauswertung einer randomisierten, prospektiven, multizentrischen Phase-III-Studie. Halle, Univ., Med. Fak., Diss., 53 Seiten, 2004

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

Abb.	Abbildung
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AP	Alkalische Phosphatase
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AUC	area under the curve
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
bzgl.	bezüglich
ca.	circa
CR	complete remission = komplette Remission
CT	Computertomographie
CCT	cerebrale Computertomographie
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EORTC	Europaen Organisation for the Research and Treatment of Cancer
FDG	Fluorodesoxyglukose
geb.	geboren
GGT	Gamma-Glutamyl-Transferase
INN	international nonproprietary name
Kap.	Kapitel
lat.	lateinisch
LDH	Laktatdehydrogenase
NC	no change = stabile Erkrankung
NCI-CTC	National Cancer Institute - Common Toxicity Criteria
NNR	Nebennierenrinde
NSCLC	non-small cell lung cancer
o. g.	oben genannt
PD	progressive disease = Progreß
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PNP	periphere Neuropathie
PR	partial remission = Partielle Remission
SGOT	Serum-Glutamat-Oxalazetat-Transaminase
SGPT	Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase
Tab.	Tabelle
TNM	tumor, node, metastasis = Primärtumor, Lymphknotenmetastasen, Fernmetastasen
WHO	World Health Organisation
z. B.	zum Beispiel

1	EINLEITUNG	1
1.1	Das Bronchialkarzinom	1
1.1.1	Epidemiologie und Ätiologie des Bronchialkarzinoms	1
1.1.2	Histologie	1
1.1.3	Klinische Symptome	2
1.1.4	Diagnostik	2
1.2	Therapieprinzipien des nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC)	5
1.2.1	Operationsindikationen	5
1.2.2	Indikationen zur Strahlentherapie	7
1.2.3	Chemotherapie	8
1.3	Chemotherapie im Stadium IIIB und IV	8
1.3.1	First line-Therapie	8
1.3.2	Second line-Therapie	12
1.4	Paclitaxel	13
1.4.1	Geschichte	13
1.4.2	Wirkmechanismus	13
1.4.3	Klinische Studien bei unterschiedlichen Tumorentitäten	14
1.4.4	Klinische Wirksamkeit beim nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom	14
1.5	Carboplatin	15
2	METHODIK	16
2.1	Fragestellung	16
2.2	Studiendesign	16
2.2.1	Patientenselektion	16
2.2.2	Behandlungsplan	16
2.2.3	Infusionsdauer	17
2.3	Studiendurchführung	17
2.3.1	Einschlußkriterien	17
2.3.2	Ausschlußkriterien	18
2.3.3	Initiale und abschließende Diagnostik	18
2.3.4	Randomisierung	19
2.3.5	Zwischenuntersuchung	19
2.3.6	Therapieverschiebung	19
2.3.7	Begleittherapie	19

2.3.8	Therapiedauer	20
2.3.9	Fortführung der Therapie	20
2.3.10	Vorzeitiges Therapieende	20
2.3.11	Nachbeobachtung	21
2.3.12	Patienteninformation	21
2.4	Beurteilungskriterien	21
2.4.1	Wirksamkeit	21
2.4.2	Verträglichkeit	22
2.4.3	Lebensqualität	22
2.5	Datenerhebung und statistische Auswertung	22
2.5.1	Datenerfassung und –verarbeitung	22
2.5.2	Fragestellungen	22
2.5.3	Fallzahlkalkulation	22
2.5.4	Auswertungskategorien der Patienten	24
2.5.5	Statistische Verfahren	24
2.5.6	Zeitplan, Zwischenauswertungen	25
3	ERGEBNISSE	26
3.1	Studienablauf	26
3.1.1	Zentren	26
3.1.2	Dokumentation	26
3.1.3	Datenerfassung	26
3.1.4	Auswertung	26
3.2	Demographische Daten	27
3.2.1	Geschlecht	27
3.2.2	Alter	27
3.2.3	Allgemeinzustand	28
3.2.4	Stadium	28
3.2.5	Histologie	29
3.2.6	Metastasenlokalisierung	29
3.3	Tumoransprechen	30
3.4	Überleben und progressionsfreies Überleben	31
3.4.1	Medianes Überleben	31
3.4.2	Progressionsfreies Intervall	33

3.5	Toxizität	34
3.5.1	Hämatologische Toxizität	34
3.5.2	Nichthämatologische Toxizität	35
4	DISKUSSION	37
4.1	Diskussion des Studienablaufes	37
4.2	Diskussion der demographischen Daten	37
4.3	Diskussion der Wirksamkeit	38
4.4	Diskussion der Toxizität	39
4.4.1	Hämatologische Toxizität	39
4.4.2	Nichthämatologische Toxizität	40
5	SCHLUßFOLGERUNGEN	41
6	ZUSAMMENFASSUNG	42
7	LITERATURVERZEICHNIS	43
8	ANLAGEN	52
8.1	Tabellen – und Abbildungsverzeichnis	52
9	THESEN	53

1 Einleitung

1.1 Das Bronchialkarzinom

1.1.1 Epidemiologie und Ätiologie des Bronchialkarzinoms

Das Bronchialkarzinom ist weltweit der häufigste Tumor des Mannes und steht bei der Frau in Deutschland nach dem Mammakarzinom und dem Dickdarmkarzinom an dritter Stelle der Tumorerkrankungen [112].

Über einen Zeitraum von 1955 bis 1994 zeigte die Sterberate an Lungenkrebs bei Männern in der Europäischen Union seit 1988 einen leicht rückläufigen Trend. Bei den Frauen stieg dagegen die Mortalität stetig an [63]. Setzt sich diese Tendenz fort, so könnte das Bronchialkarzinom an die zweite Stelle bei den Karzinomen der Frau rücken.

Hauptursache für das Entstehen eines Bronchialkarzinoms ist mit 85% das inhalative Rauchen. 8% der Krebstodesfälle werden durch überwiegend berufsbedingte pulmotrope Karzinogene wie Asbest und Uran hervorgerufen, 5% werden durch Luftverschmutzung und 2% durch andere Faktoren verursacht [102].

Das Risiko für das Auftreten eines Bronchialkarzinoms ist bei männlichen Rauchern 22-mal und bei weiblichen Rauchern zwölfmal so hoch wie bei Nichtrauchern [110].

Auch Passivrauchen erhöht das Lungenkrebsrisiko. Dazu wurde in Deutschland eine große multizentrische Studie durchgeführt, die eine 1.5-fache Erhöhung des Lungenkrebsrisikos bei starker Rauchexposition im Kindesalter, in der Freizeit und am Arbeitsplatz ergab [24].

Von den berufsbedingten Karzinogenen hat Asbest die größte Bedeutung. Dabei ist das Risiko, nach Asbestexposition an einem Bronchialkarzinom zu erkranken, für Nichtraucher eher gering. Dagegen bedeutet das Zusammentreffen von Asbestexposition und langjährigem Rauchen eine Erhöhung des Karzinomrisikos auf das 90-fache im Vergleich zu einer nicht-rauchenden Normalpopulation. Die Latenzzeit zwischen Exposition und Tumormanifestation liegt im Mittel bei 25 Jahren [93].

1.1.2 Histologie

Die histologische Klassifikation der Lungenkarzinome erfolgt entsprechend der WHO in differenzierte und undifferenzierte Karzinome [117]. Differenzierte Karzinome sind das Plattenepithelkarzinom, das Adenokarzinom und kombinierte adenosquamöse Karzinome. Zu den undifferenzierten Karzinomen gehören das kleinzellige Karzinom und das großzellige Karzinom.

1.1.3 Klinische Symptome

Die Bandbreite der klinischen Symptome beim Bronchialkarzinom reicht von fehlenden klinischen Anzeichen über Husten, Hämoptysen, Luftnot, Fieber, Heiserkeit, Knochenschmerzen, Gewichtsverlust und Anorexie bis hin zu Verwirrheitszuständen, Kopfschmerzen und Ataxie je nach Lokalisation des Primärtumors und seiner Metastasen [42].

Paraneoplastische Syndrome treten im Zusammenhang mit malignen Tumoren auf und finden sich auch beim Bronchialkarzinom. Sie werden durch vom Tumor freigesetzte Hormone oder hormonähnliche Substanzen hervorgerufen. Man unterscheidet beim Bronchialkarzinom vier Gruppen von paraneoplastischen Syndromen, nämlich endokrine, neurologische, hämatologische und dermatologische [3].

1.1.4 Diagnostik

Standard in der Diagnostik sind laut den ASCO-Guidelines von 1997 bei Patienten ohne Hinweis auf einen extrathorakalen Tumor ein Röntgenthorax und ein Thorax-CT [8]. Dabei sollten mediastinale Lymphknoten, die im Thorax-CT einen Durchmesser von mehr als 1 cm aufweisen, biopsiert werden. Knochenszintigraphie und Schädel-CT sind nicht routinemäßig, sondern nur bei klinischem Verdacht auf entsprechende Metastasen anzuwenden. Weist ein ansonsten potentiell operabler Patient röntgenologisch isolierte Tumoren an Leber und Niere auf, sollten diese histologisch abgeklärt werden.

Um das Bronchialkarzinom möglichst frühzeitig zu erkennen, gab es schon länger die Überlegung, eine Vorsorgeuntersuchung bei Hochrisikopatienten durchzuführen. Drei große amerikanische Studien in den siebziger Jahren und eine spätere tschechoslowakische Studie nutzen dazu Röntgenthorax und Sputumzytologie [31,53,59,71]. Es zeigte sich keine Reduktion der Mortalität des Bronchialkarzinoms.

Kaneko und Henschke zeigten mit ihren Untersuchungen die Überlegenheit der Spiralcomputertomographie gegenüber dem Röntgen beim Screening [46,50]. Damit begann eine Diskussion um den Einsatz der Computertomographie als Screeningmethode.

Seit Mitte der neunziger Jahre wird die Wertigkeit der Positronen-Emissions-Tomographie beim initialen Staging des Bronchialkarzinoms und im Verlauf der Krankheit diskutiert. Im Gegensatz zu den bisherigen bildgebenden Verfahren nutzt die PET den Tumorstoffwechsel und spezifische pathophysiologische Prinzipien zum Nachweis von Tumorlokalisierung und Ausdehnung aus. Bei Malignomzellen ist die aerobe und anaerobe Glykolyse erheblich gesteigert. Radiopharmakon der Wahl in der Onkologie ist deshalb Flourodesoxyglukose [91].

Bei der Differenzierung zwischen einer N2- und N3-Situation (siehe Tab. 2) ist die Positronen-Emissions-Tomographie der Computertomographie überlegen [7,65]. Zur Zeit ist die PET demnach die genaueste nichtinvasive Methode für die Stadieneinteilung des Bronchialkarzinoms [30]. Die Anzahl notwendiger Mediastinoskopien kann dadurch reduziert werden [54]. Viele Autoren halten daher eine Kombination von CT und PET bei der Abgrenzung der Stadien für äußerst sinnvoll [22].

Für die Prognose, sowohl zur Therapieplanung als auch aus Gründen der Qualitätssicherung, ist eine genaue Einteilung hinsichtlich der Ausbreitung des Tumors und seiner Histologie notwendig. Lediglich bei Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung sowie schlechtem Allgemeinzustand, bei denen nur noch supportive Therapiemaßnahmen in Frage kommen, sollten aufwendigere Untersuchungen wegen einer fehlenden therapeutischen Konsequenz unterbleiben.

Die histologische Klassifikation richtet sich nach der von der WHO vorgeschlagenen Einteilung, die im wesentlichen zwischen epidermoiden, kleinzelligen, adenoiden und großzelligen Karzinomen unterscheidet [117].

Tabelle 1: Histologische Klassifikation der Bronchialkarzinome nach WHO

1.	Plattenepithelkarzinom (epidermoides Karzinom)	Variante: Spindelzell- (Plattenepithel-)Karzinom
2.	Kleinzellige Karzinome	- Haferzellkarzinom - intermediärer Typ - kombiniertes Haferzellkarzinom
3.	Adenokarzinom	- azinäres Adenokarzinom - papilläres Adenokarzinom - bronchiolo-alveoläres Karzinom - solides Karzinom mit Schleimbildung
4.	Großzelliges Karzinom	Varianten: riesenzelliges Karzinom, hellzelliges Karzinom
5.	Adenosquamöses Karzinom	
6.	Pleomorphes sarkomatoides Karzinom	
7.	Karzinoid	
8.	Tumoren der Bronchusdrüsen	- adenoidzystisches Karzinom - mukoepidermoides Karzinom und sonstige
9.	Andere	

Für die Klinik bedeutsam ist die Unterteilung in kleinzellige Karzinome und nichtkleinzellige

Karzinome. Zu den nichtkleinzelligen Bronchialkarzinomen gehören das Plattenepithelkarzinom, das Adenokarzinom und das großzellige Karzinom. Nach dem Differenzierungsgrad werden hoch differenzierte, mäßig differenzierte und schlecht differenzierte Karzinome unterschieden.

Über Jahrzehnte hinweg wurden viele unterschiedliche Klassifikationssysteme hinsichtlich der Tumorausbreitung verwendet. Das von Mountain 1986 vorgeschlagene und 1997 revidierte Klassifikationssystem findet heute weltweit Anwendung [72,73].

Tabelle 2: Klinische TNM-Klassifikation nach Mountain (1997)

TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden oder Nachweis von malignen Zellen im Sputum oder bei Bronchialspülungen, jedoch Tumor weder radiologisch noch bronchoskopisch sichtbar
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor 3 cm oder weniger in größter Ausdehnung, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, kein bronchoskopischer Nachweis einer Infiltration proximal eines Lappenbronchus
T2	Tumor größer als 3 cm oder Tumor mit Befall des Hauptbronchus 2 cm oder weiter distal der Carina oder Tumor mit Befall der viszeralen Pleura oder tumorassoziierte Atelektase oder mit obstruktiver Entzündung bis zum Hilus, aber nicht der ganzen Lunge
T3	Tumor jeder Größe mit direkter Infiltration der Brustwand, des Zwerchfells, der mediastinalen Pleura, des parietalen Perikards oder aber Tumor im Hauptbronchus weniger als 2 cm distal der Carina, aber Carina selbst nicht befallen oder Tumor mit Atelektase oder mit obstruktiver Entzündung der ganzen Lunge
T4	Tumor jeglicher Größe mit Infiltration von Mediastinum, Herz, großen Gefäßen, Trachea, Ösophagus, Wirbelkörper, Carina oder Tumor mit malignem Pleuraerguß; pulmonale Metastasen im gleichen Lappen
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in ipsilateralen peribronchialen Lymphknoten und/oder in ipsilateralen Hiluslymphknoten einschließlich einer direkten Ausbreitung des Primärtumors
N2	Metastasen in ipsilateralen mediastinalen und/oder subcarinalen Lymphknoten
N3	Metastasen in kontralateralen mediastinalen oder kontralateralen Hiluslymphknoten; ipsi- oder kontralateralen Skalenuslymphknoten oder in supraclavikulären Lymphknoten
MX	Das Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen, auch Metastasen in einem anderen Lungenlappen

T Primärtumor, N regionäre Lymphknoten, M Fernmetastasen

Tabelle 3: Spezifizierung von M1

Lunge	PUL	Knochenmark	MAR
Knochen	OSS	Pleura	PLE
Leber	HEP	Peritoneum	PER
Hirn	BRA	Nebeniere	ADR
Lymphknoten	LYM	Haut	SKI
Andere Organe	OTH		

Tabelle 4: Stadiengruppierung

Stadium	Primärtumor	Lymphknoten	Fernmetastasen
0	CIS		
	T1	N0	M0
IA	T2	N0	M0
IB	T1	N1	M0
IIA	T2	N1	M0
IIB	T3	N0	M0
	T3	N1	M0
IIIA	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N2	M0
IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
	T1	N3	M0
	T2	N3	M0
	T3	N3	M0
	T4	N3	M0
IV	jedes T	jedes N	M1

1.2 Therapieprinzipien des nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC)

1.2.1 Operationsindikationen

In einer retrospektiven Studie untersuchte McGarry das Überleben von Patienten mit einem frühen Stadium eines nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms abhängig von der Therapie. Patienten im Stadium I und II ohne Therapie hatten ein medianes Überleben von 14 Monaten, mit alleiniger Strahlentherapie von 20 Monaten und bei primärer Operation von 46 Monaten

[70]. Diese Ergebnisse unterstreichen anschaulich, daß die Standardtherapie für die frühen Stadien des nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms die Operation ist, bei medizinischer oder technischer Inoperabilität oder Verweigerung des Patienten eine kurative Strahlentherapie angestrebt werden sollte.

Für die Stadien I und II und in ausgewählten Fällen des Stadiums IIIA besteht die Indikation zur Operation, sofern eine komplette Resektion möglich ist [121].

Im Stadium III ist die Operation oft Teil eines multimodalen Behandlungskonzeptes [67].

Immer mehr Autoren befürworten im Zusammenhang mit der Resektion des Primärtumors die routinemäßige Anwendung einer kompletten mediastinalen Lymphadenektomie. So spricht sich auch Passlick dafür aus, weil dadurch das Überleben von Patienten ohne lokoregionales Frührezidiv erhöht werden kann [78]. Solange man nicht in der Lage ist, diese Patientengruppe schon vorher eindeutig zu identifizieren, tritt er für die radikale Lymphadenektomie als Routinemaßnahme ein. Wu und Mitarbeiter wiesen in einer randomisierten Studie nach, daß die systematische Lymphknotendisektion der probeweisen Lymphknotenentnahme eindeutig überlegen ist und zu einem verlängerten Überleben führt [125].

Auf die Bedeutung einer neoadjuvanten oder adjuvanten Chemotherapie bzw. Bestrahlung beim nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom wird in den entsprechenden Kapiteln näher eingegangen.

Was die chirurgische Behandlung von Metastasen angeht, gibt es die meisten Veröffentlichungen zu isolierten Nebennieren- und Hirnmetastasen.

Bendinelli zeigte mit seiner Arbeit, daß die laparoskopische Adrenalektomie ein gutes diagnostisches und therapeutisches Mittel bei isolierter NNR-Vergrößerung ist [12]. Bei einer retrospektiven Untersuchung von Patientenfällen mit metachronen isolierten NNR-Metastasen durch Abdel-Raheem bei ursprünglich operablen Bronchialkarzinom zeigte eine Kombination von Adrenalektomie plus Chemotherapie bessere Ergebnisse als eine alleinige Chemotherapie [2].

Granone plädierte mit seiner Untersuchung für eine chirurgische Behandlung solitärer Hirnmetastasen nach Resektion des Primärtumors als Therapie der Wahl bis zum Stadium T3 N2, wenn sonst keine weiteren Fernmetastasen vorhanden sind [41]. Die Ergebnisse von Chidel zeigten, daß eine gute lokale Kontrolle durch die Kombination von Ganzhirnbestrahlung mit Resektion oder stereotaktischer Bestrahlung erreicht werden kann [71].

Einen international anerkannten Konsens gibt es in der Diskussion um die chirurgische

Behandlung von Metastasen zum jetzigen Zeitpunkt nicht.

1.2.2 Indikationen zur Strahlentherapie

Für die Stadien I und II zeigte Zierhut bei einer medianen Bestrahlungsdosis von 60 Gy/2 Gy pro Tag/5 Tage pro Woche ein medianes Überleben von 20 Monaten in einem Beobachtungszeitraum von 20 Jahren [126]. Gauden wendete sich dem gleichen Patientenkollektiv zu. Von 1985 bis 1992 wurden 347 Patienten untersucht. Bei ähnlicher Bestrahlungsdosis profitierten vor allen Dingen über 70 Jahre alte Patienten von der Therapie, indem sie ein medianes Überleben von 26 Monaten aufwiesen [38].

Patienten können selbst im Stadium IIIA noch einer kurativen Strahlentherapie zugeführt werden, wie die Veröffentlichung von Pergolizzi zeigt. Von 1994 bis 1999 untersuchte er 40 Patienten, die einer kombinierte Therapie nicht zugänglich waren. Es wurde ein medianes Überleben von 19 Monaten, eine 3-Jahres-Überlebensrate von 18% und eine 5-Jahres-Überlebensrate von 12% erreicht [80].

Wichtig ist die Erprobung neuer Techniken zur Dosisescalation bzw. neue Fraktionierungsmöglichkeiten, um die Prognose weiter zu verbessern [44,104].

Eine präoperative Strahlentherapie ist zur Zeit außerhalb definierter Studien nur beim Pancoast-Tumor indiziert. Im Stadium III ist laut Trakhtenberg die präoperative Bestrahlung in der Lage, die 5-Jahres-Überlebensrate gegenüber der alleinigen Operation von 16% auf 30% anzuheben [116]. Eine große deutsche Studie zum Vergleich einer kombinierten Radiochemotherapie mit einer alleinigen Chemotherapie vor Operation im Stadium III zeigte für die kombinierte Radiochemotherapie eine gute Ansprech- und Resektionsrate bei akzeptabler Toxizität auch für Patienten mit Stadium IIIB [114]. Die vergleichenden Überlebensdaten stehen noch aus.

Eine generelle Indikation zur postoperativen Strahlentherapie war laut vorhandener Studien und Metaanalysen bisher nicht gegeben und schien in den Stadien I und II eher von Nachteil [88]. In einer Veröffentlichung von Trodella wurde die adjuvante Strahlentherapie im Stadium I erneut untersucht [118]. Dabei zeigten rezidivfreies Überleben und das 5-Jahres-Überleben einen positiven Trend bei akzeptablen Nebenwirkungen durch die Bestrahlung.

Hofmann untersuchte in einer retrospektiven Studie Patienten, die unter kurativen Ansatz operiert wurden, hinsichtlich der mikroskopischen (R1) und makroskopischen (R2) Residualerkrankungen. Dabei kam er zu dem Schluß, daß Patienten mit mikroskopischer Residualerkrankung im Vergleich zu Patienten ohne Residualerkrankung ein vergleichbares

Überleben aufwiesen. Eine adjuvante Strahlentherapie zeigte keine Verbesserung des Überlebens. Patienten mit R2-Resektion sollten laut Hofmann einer palliativen Therapie zugeführt werden [47].

1.2.3 Chemotherapie

Anfang der neunziger Jahre des letzten Jahrhunderts war selbst im Stadium IV die Chemotherapie nicht allgemein anerkannt. Heute wird sie in diesem Stadium als Standard angesehen.

Im Stadium IIIA und im Stadium IIIB gibt es neuere Konzepte unter Einbeziehung der Chemotherapie. Einige Studien weisen darauf hin, daß eine prä- oder postoperative Chemotherapie im Stadium IIIA einen Überlebensvorteil für die Patienten bringt [94,95,97].

Laut einer Veröffentlichung von Pitz aus den Niederlanden war es bei 37% der untersuchten Patienten im Stadium IIIB nach Downstaging mittels präoperativer Chemotherapie möglich, eine radikale Resektion durchzuführen, die wiederum zu einem längeren Überleben führte [87].

Selbst für die frühen operablen Stadien I und II zeigen neuere Untersuchungen einen Überlebensvorteil bei präoperativer Chemotherapie [26]. Offensichtlich spielt die systemische Kontrolle damit nicht nur im Stadium IV eine Rolle, sondern ist auch in den frühen Stadien des Bronchialkarzinoms effektiv. Mutmaßlich besteht hierbei die Wirksamkeit in einer Kontrolle von möglichen Mikrometastasierungen sowie in einer Kontrolle der durch Operation induzierten Triggerung des Tumors [28,49,57].

1.3 Chemotherapie im Stadium IIIB und IV

1.3.1 First line-Therapie

Die Basis für die Behandlung des inoperablen Bronchialkarzinoms Stadium IIIB und IV bildet die Chemotherapie. Daß mit Hilfe einer Chemotherapie eine Verbesserung des Überlebens sowie eine bessere Lebensqualität erreicht werden kann, ist seit einer Metaanalyse der Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group erwiesen [75]. Dabei konnte gezeigt werden, daß mit Hilfe einer cisplatinhaltigen Chemotherapie im Vergleich zur ausschließlich supportiven Therapie das mediane Überleben von einem Monat auf 2,5 Monate und das 1-Jahres-Überleben von 5% auf 10% verbessert werden konnte. Laut den ASCO-Guidelines von 1997 ist eine platinhaltige Zweierkombination Standard [8].

Wirksame Substanzen für die Chemotherapie des nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms sind Cisplatin, Carboplatin, Etoposid, Vindesin, Mitomycin und Ifosfamid. Mit diesen

sogenannten älteren Substanzen können Monoaktivitäten von etwa 20% Remissionsrate erreicht werden [66].

Seit Anfang der neunziger Jahre des letzten Jahrhunderts gibt es eine Reihe neuerer Chemotherapeutika, die für die Behandlung des nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms zur Verfügung stehen. Dazu gehören die Taxane Paclitaxel und Docetaxel, das Antimetabolit Gemcitabin, das neue Vincaalkaloid Vinorelbin sowie die Topoisomerase-I-Hemmer Topotecan und Irinotecan. Mit diesen Substanzen sind bei besserem Nebenwirkungsspektrum Remissionsraten von 20% bis 30% zu erreichen [16,25,33,34,36,74,79].

Polychemotherapien, die auf Cisplatin basierten, waren Anfang der neunziger Jahre die favorisierte Therapieform. So galten die Kombinationen von Cisplatin mit Etoposid sowie Cisplatin mit Mitomycin und Ifosfamid als auch Cisplatin mit Mitomycin und Vindesin als bevorzugte Kombinationen [15,21].

Es lag daher nahe, auch die Kombination neuerer Substanzen mit Cisplatin zu prüfen. Unter anderem wurde die Kombination von Paclitaxel mit Cisplatin untersucht. Die erste dazu veröffentlichte Phase-I-Studie von Rowinsky zeigte die Wirksamkeit dieser Kombination bei soliden Tumoren und ergab gleichzeitig eine Sequenzabhängigkeit der Nebenwirkungen. So kam es bei der Verabreichung von Cisplatin vor Paclitaxel zu schwereren Neutropenien. In weiteren Untersuchungen wurde deshalb Paclitaxel immer vor Cisplatin verabreicht [98].

Aufgrund vielversprechender Ergebnisse aus weiteren Phase-I,II-Studien, unter anderem von Pirker [85], wurden drei große multizentrische Phase-III-Studien initiiert.

In einer Studie von Gatzemeier wurde die Kombination Paclitaxel/Cisplatin mit einer höher dosierten Cisplatin-Monotherapie verglichen. Die Remissionsrate war mit 26% im Kombinationsarm signifikant höher als 17% im Cisplatinarm. Auch das mediane progressionsfreie Intervall war bei Paclitaxel/Cisplatin signifikant länger, während sich die mediane Überlebenszeit in beiden Studienarmen nicht signifikant unterschied. Neutropenie, periphere Neuropathie und Arthralgien/Myalgien traten unter der Kombinationstherapie häufiger auf. Übelkeit/Erbrechen und Ototoxizität kamen dagegen vermehrt unter der höher dosierten Cisplatinbehandlung vor. Die Patienten im Paclitaxel/Cisplatin-Arm gaben insgesamt eine bessere Lebensqualität an als die Patienten im Cisplatin-Arm [37].

In einer weiteren Phase-III-Studie verglich Giaccone die Kombination Paclitaxel/Cisplatin mit einem neueren Kombinationsregime Teniposid/Cisplatin. Die objektive Remissionsrate war bei der Kombination Paclitaxel/Cisplatin signifikant höher als bei Teniposid/Cisplatin. Die

übrigen Endpunkte unterschieden sich nicht signifikant [40].

Von Bonomi wurde eine Studie durchgeführt, bei der Etoposid/Cisplatin als bisheriger Standard gegen die Kombination von Paclitaxel/Cisplatin mit Paclitaxel in zwei unterschiedlichen Dosierungen geprüft wurde. In dieser großen randomisierten Studie war ein Überlebensvorteil für die Kombination Cisplatin/Paclitaxel festzustellen. Zwischen den beiden Dosisleveln gab es keinen signifikanten Unterschied. Paclitaxel in einer Dosierung von 135 mg/m^2 in Kombination mit Cisplatin wurde als Standardkombination für weitere Untersuchungen favorisiert [14].

Bereits Ende der achtziger Jahre hatte die EORTC festgestellt, daß die Kombination Carboplatin/Etoposid beim fortgeschrittenen NSCLC genauso wirksam, aber erheblich besser verträglich ist als Cisplatin/Etoposid [55]. Darüber hinaus läßt sich Carboplatin einfacher als Cisplatin anwenden.

In seiner Phase-II-Studie konnte Langer zeigen, daß die Kombination von Paclitaxel mit Carboplatin sehr gute Remissionsraten aufweist, ein sehr gutes 1-Jahres-Überleben hat und ausgesprochen verträglich ist [61].

In einer großen randomisierten vierarmigen Studie prüfte Schiller die Standardkombination Cisplatin/Paclitaxel gegen Cisplatin/Gemcitabin, Cisplatin/Docetaxel und aufgrund der hervorragenden Daten der Langer-Arbeit auch noch gegen Carboplatin/Paclitaxel. Dabei wurden in allen vier Armen vergleichbare Remissionsraten, ein vergleichbares medianes Überleben sowie ein vergleichbares 1-Jahres-Überleben erzielt. Es läßt sich schlußfolgern, daß diese Kombinationen gleichwertig sind und jede eine Therapieoption darstellt. In Bezug auf die Toxizität schnitt in dieser vierarmigen randomisierten Studie die Kombination von Paclitaxel mit Carboplatin am besten ab [107].

Die Diskussion, ob Carboplatin oder Cisplatin der bessere Kombinationspartner für Paclitaxel ist, könnte durch die von Rosell 2002 veröffentlichte Studie neu entfacht werden. Bei dieser multizentrischen Phase-III-Studie zeigte sich bei gleichem Ansprechen und vergleichbarer Toxizität der Arme, ein signifikant längeres medianes Überleben im Paclitaxel/Cisplatin-Arm. Die Autoren empfehlen daher die Kombination von Paclitaxel mit Cisplatin als erste Therapieoption beim fortgeschrittenen NSCLC [96].

In einer Studie von Scagliotti wurde gegenüber den etablierten Kombinationen Gemcitabin/Cisplatin sowie Paclitaxel/Carboplatin alternativ die Kombination Vinorelbin und Cisplatin geprüft [105]. Auch hier wurden vergleichbare Ergebnisse erzielt. Somit stellt die

Kombination Vinorelbin und Cisplatin ebenfalls eine mögliche Variante für die Primärtherapie des nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms dar.

Eine von Rodriguez durchgeführte Studie mit Docetaxel/Cisplatin, Vinorelbin/Cisplatin versus Docetaxel/Carboplatin zeigte ebenfalls vergleichbare Ergebnisse in Bezug auf das 1-Jahres-Überleben sowie in Bezug auf das mediane Überleben [92]. Allerdings wurde in dieser Studie auch das 2-Jahres-Überleben geprüft. Hierbei fand sich ein signifikanter Vorteil für die Kombination Docetaxel/Cisplatin. So könnten bei vergleichbarer Wirksamkeit der einzelnen Chemotherapiekombinationen Unterschiede in Bezug auf das Langzeitüberleben von Interesse sein.

In weiteren Studien wurde geprüft, ob Dreifachkombinationen möglicherweise Zweifachkombinationen überlegen sind. Bisher ließ sich allerdings kein Vorteil von Dreifachkombinationen gegenüber Zweifachkombinationen sowohl hinsichtlich des Überlebens als auch des Tumoransprechens feststellen [6,86].

Eine weitere Überlegung bestand darin, die bisherigen platinhaltigen Kombinationen gegen platinfreie Kombinationen zu prüfen. Es wurde angenommen, daß platinfreie Kombinationen bei gleicher Wirksamkeit eventuell günstiger in ihrem Toxizitätsprofil wären. In einer Arbeit von van Meerbeck, bei der Gemcitabin/Cisplatin versus Paclitaxel/Cisplatin versus Paclitaxel/Gemcitabin geprüft wurden, fand sich eine Vergleichbarkeit aller drei Arme, wobei im Trend bei der platinfreien Kombination schlechtere Überlebensdaten zu finden waren [120]. Der Vergleich von Paclitaxel/Carboplatin mit Gemcitabin/Paclitaxel bei Kosmidis bestätigte die Ergebnisse [58]. Deshalb stellen nach wie vor platinfreie Kombinationen bei entsprechender Kontraindikation gegen Platinsubstanzen eine Therapieoption dar. Insgesamt sollten sie jedoch mit Zurückhaltung genutzt werden.

Neben der Frage nach der Kombination stellt sich immer wieder die Frage nach der Anzahl der Applikationen. Smith zeigte, daß die Gabe von sechs Zyklen einer Kombination von Mitomycin, Vinblastin und Cisplatin keinen wesentlichen Vorteil gegenüber der Verabreichung von drei Zyklen ergab [111]. Zum jetzigen Zeitpunkt ist allerdings der empirische Standard von sechs Zyklen einer Chemotherapie aller drei oder vier Wochen als gültig anzusehen.

Außer der Anzahl sind auch die Applikationsrhythmen von Interesse. Ziel dabei ist, eine bessere Verträglichkeit bei höherer Dosisdichte zu erreichen. Dadurch wiederum erhofft man sich höhere Remissionsraten und ein längeres Überleben der Patienten. Es gibt eine Reihe von Publikationen, bei denen eine wöchentliche Zytostatikaapplikation untersucht wurde

[5,56,64]. In einer Phase-II-Studie von Ukena stellte sich eine dosisintensive wöchentliche Gabe der Kombination Paclitaxel/Carboplatin als hochwirksam heraus [119].

Shepherd zeigte mit einer retrospektiven Untersuchung von sechs Studien, daß der Zyklustag, an welchem Cisplatin verabreicht wird, sowohl die Toxizität als auch die Medikamentenfreisetzung beeinflußt. In einem 28-tägigen Zyklus, bei dem man Gemcitabin am Tag 1, 8 und 15 verabreichte, wurde mit einer Cisplatinapplikation am Tag 2 oder 15 der beste therapeutische Index erzielt [108].

In einer Arbeit von Belani wurden zwei in Dosierung und Wiederholung unterschiedliche wöchentliche Gaben von Paclitaxel und Carboplatin gegen eine wöchentlichen Gabe von Paclitaxel in Kombination mit einer dreiwöchentlichen Gabe von Carboplatin geprüft. In dieser Studie fand sich ein signifikanter Vorteil für die wöchentliche Applikation von Paclitaxel in Zusammenhang mit der dreiwöchentliche Applikation von Carboplatin [11].

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß sich die First line-Therapie des nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms in den letzten Jahren mit Hilfe neuer Therapiekombinationen in Bezug auf das Gesamtüberleben als auch auf das mediane Überleben zunehmend verbessert hat. Besonders hervorzuheben ist, daß die meisten Chemotherapien ambulant durchführbar sind und deutlich geringere Nebenwirkungen aufweisen.

Die genannten Fakten zeigen dabei auch, daß die Kombination von Paclitaxel und Carboplatin beim nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom sehr wirksam ist. Darüber hinaus läßt sie sich eventuell durch eine Änderung des Applikationsrhythmus weiter optimieren.

Nach den Ergebnissen der von Schiller publizierten und schon zuvor zitierten vierarmigen Studie hatte die ECOG die dreiwöchentliche Gabe von Paclitaxel/Carboplatin als Standardregime für weitere Untersuchungen festgelegt [107]. Die zuvor dargestellten Untersuchungen zum Applikationsrhythmus waren der Anlaß dazu, die standardisierte dreiwöchentliche Gabe von Paclitaxel und Carboplatin gegen eine modifizierte wöchentliche Gabe zu prüfen.

1.3.2 Second line-Therapie

Aufgrund der positiven Erfahrungen in der First line-Therapie des nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms gerät die Second line-Therapie immer mehr in den Blickpunkt. In einer Reihe von Phase-II-Studien schien Docetaxel für die Second line-Therapie besonders vielversprechend zu sein [10]. Daraufhin wurden zwei große randomisierte dreiarmlige Studien konzipiert, die im Frühjahr 2000 publiziert wurden.

In einer Studie von Shepherd wurde Docetaxel 100 mg/m² dreiwöchentlich gegen Docetaxel

75 mg/m² dreiwöchentlich gegen alleinige supportive Therapie geprüft. Es zeigte sich ein signifikanter Vorteil von Docetaxel in einer Dosierung von 75 mg/m² gegenüber allein supportiven Maßnahmen. Diese Dosierung war auch der höheren Dosierung von 100 mg/m² überlegen, so daß die Autoren Docetaxel 75 mg/m² alle drei Wochen empfahlen [109].

In einer zweiten Studie konnten Fossella etwa gleiche Resultate erzielen. Dabei wurde wiederum Docetaxel 100 mg/m² alle drei Wochen gegen Docetaxel 75 mg/m² alle drei Wochen gegen entweder Vinorelbin oder Ifosfamid, vermeintlich nicht so wirkungsvolle Zytostatika für die Second line-Therapie des Bronchialkarzinoms, geprüft. Auch in dieser Studie zeigte sich ein signifikanter Vorteil für Docetaxel 75 mg/m² dreiwöchentlich [32].

So ergeben zwei gut durchgeführte randomisierte Studien, daß Docetaxel in dieser Dosierung und bei diesem Applikationsrhythmus anderen Therapieformen überlegen ist. Damit ist zur Zeit Docetaxel in der Second line-Therapie für Patienten im entsprechenden Allgemeinzustand als Standard anzusehen.

1.4 Paclitaxel

1.4.1 Geschichte

Paclitaxel ist die erste organische Verbindung mit einem Taxan-Ring, die sich als antineoplastisch wirksam erwiesen hat [29].

Der Wirkstoff von Taxol® (INN: Paclitaxel) wurde im Jahre 1967 aus der Rinde der pazifischen Eibe, lat. *Taxus brevifolia*, isoliert. Bei der weiteren Erforschung stieß man zunächst auf große Probleme. Zum einen war es nicht möglich, den Wirkstoff in größeren Mengen zu isolieren, zum anderen war aufgrund der sehr geringen Wasserlöslichkeit von Paclitaxel die Entwicklung einer klinisch anwendbaren galenischen Formulierung schwierig [23,27].

Heute wird Paclitaxel aus einer Vorstufe, die aus Nadeln und Ästen anderer Eibenarten isoliert wird, semisynthetisch hergestellt [9].

1971 gelang es Wani und Wall, die Strukturformel von Paclitaxel zu identifizieren und die zytotoxische Wirkung gegen verschiedene murine Tumoren nachzuweisen [124].

1.4.2 Wirkmechanismus

Erst 1979 wurde der eigentliche Wirkmechanismus von Paclitaxel aufgeklärt und zuerst von Horwitz beschrieben [48]. Paclitaxel bindet spezifisch und reversibel an die Mikrotubuli und weniger an die Tubulindimere [77]. Paclitaxel ist die erste bekannte zytotoxische Substanz, die eine Bildung von anomalen Mikrotubuli fördert und zu einer Stabilisierung der gebildeten

Mikrotubuli führt [68,106].

Obwohl diese morphologischen Veränderungen darauf hinweisen, daß Paclitaxel entscheidende Funktionen der Mikrotubuli beeinträchtigt, ist der genaue Mechanismus, der zum Zelltod führt, weiterhin unklar.

1.4.3 Klinische Studien bei unterschiedlichen Tumorentitäten

Seit 1984 wurden klinische Phase-I-Studien mit Paclitaxel in verschiedenen Dosierungen durchgeführt [99]. In der Mehrzahl der Fälle trat die Neutropenie als dosislimitierende Toxizität auf. Das Ausmaß der Neurotoxizität nahm im allgemeinen mit der Therapiedauer zu. Eine Entzündung der Schleimhäute erwies sich als dosislimitierender Faktor bei Patienten mit Leukämie. Allerdings waren die verwendeten Dosen an Paclitaxel bei diesen Patienten höher als bei Patienten mit soliden Tumoren [100].

Neben der intravenösen Anwendung gibt es Untersuchungen zur intraperitonealen Anwendung bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom [69].

Einige klinische Studien untersuchten die Kombination von Paclitaxel mit einer Radiotherapie [18,45]. Schon in vorklinischen Studien zeigte Paclitaxel bei unterschiedlichsten Karzinomzellen ein vielversprechendes strahlensensibilisierendes Potential [113,115].

Bei einer Kombinationstherapie von Paclitaxel mit Cisplatin war die Neutropenie die dosislimitierende Nebenwirkung. Die Schwere der Neutropenie war allerdings sequenzabhängig [98]. Wurde Paclitaxel nach Cisplatin verabreicht, war die Neutropenie signifikant schwerer als in umgekehrter Reihenfolge. Die Kombination Cisplatin/Paclitaxel war nicht nur myelotoxischer, sondern zeigte auch eine geringere zytotoxische Aktivität bei In-vitro-Studien im Vergleich zur Kombination Paclitaxel/Cisplatin oder bei gleichzeitiger Applikation beider Substanzen [19]. Eine mögliche Ursache für diese Interaktion ist die Hemmung von Cytochrom-P450-abhängigen Enzymen durch Cisplatin, wodurch möglicherweise der Abbau von Paclitaxel verzögert wird [62,101].

1.4.4 Klinische Wirksamkeit beim nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom

Paclitaxel gehört zu den Zytostatika mit der höchsten Monoaktivität beim fortgeschrittenen nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom. In zahlreichen Phase-II-Studien lagen die Remissionsraten bei nicht vorbehandelten Patienten zwischen 19% und 56%, die 1-Jahres-Überlebensraten zwischen 35% und 53% [4,16,35,74,90].

In Phase-II-Studien wurde Paclitaxel zunächst als 24-Stunden-Infusion mit einer Dosierung

von 200 mg/m² bzw. 250 mg/m² alle drei Wochen verabreicht. In einer Studie von Chang kam es bei 20.8% der Patienten zu einer Remission, die mediane Überlebenszeit betrug 24.1 Wochen und das 1-Jahres-Überleben 41.7%. In der Untersuchung von Murphy zeigte sich ein Ansprechen von 24%. Dosislimitierende Toxizität war die Neutropenie teilweise in Verbindung mit einer neutropenischer Sepsis [16,74].

Die Behandlung mit kürzer dauernden Paclitaxel-Infusionen ist offenbar ebenso wirksam, aber deutlich weniger myelotoxisch als eine 24-Stunden-Infusion, wie eine Studie von Ranson zeigte. 21 Patienten wurde Paclitaxel 200 mg/m² als 3-Stunden-Infusion in einem dreiwöchentlichen Intervall verabreicht. Die Gesamtremissionsrate betrug 19%, die mediane Überlebenszeit 11.7 Monate und das 1-Jahres-Überleben 43%. Dabei kam es lediglich bei zwei von 21 Patienten zu einer kurzzeitigen Neutropenie Grad 4 [90].

Ähnlich günstig waren die Ergebnisse in der deutschen Studie von Gatzemeier [35]. Hierbei erhielten 50 Patienten Paclitaxel in einer Dosierung von 225 mg/m² als 3-Stunden-Infusion alle drei Wochen. Die Remissionsrate betrug 24%, die mediane Überlebenszeit 10 Monate und das 1-Jahres-Überleben 35%. Es kam nur bei 2% der Patienten zu einer Leukopenie Grad 3 und 4.

Sehr gute Ergebnisse zeigte auch die wöchentliche Applikation von Paclitaxel. Dabei wurden 175 mg/m² Paclitaxel über drei Stunden wöchentlich verabreicht. Bei 56% kam es zu einer partiellen Remission, die durchschnittlich 6.5 Monate anhielt, das 1-Jahres-Überleben betrug 53%. Trotz hoher Dosisintensität war das wöchentliche Applikationsschema erstaunlich gut verträglich. Dosislimitierend war im ersten Zyklus vor allem die Neutropenie, während in den Folgezyklen eher eine Neuropathie zu einer Dosismodifikation zwang [4].

Die Möglichkeiten der Kombination von Paclitaxel mit anderen Chemotherapeutika wurde bereits im Kapitel 1.3. unter 1.3.1. abgehandelt.

1.5 Carboplatin

Carboplatin ist im Vergleich zum Paclitaxel wesentlich länger bekannt und deutlich mehr in der Zytostatikatherapie etabliert, so dass ich beim Carboplatin auf genauere Ausführungen verzichte.

2 Methodik

2.1 Fragestellung

Bei Patienten mit fortgeschrittenem nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom wurde eine kombinierte Chemotherapie mit Paclitaxel und Carboplatin durchgeführt. Die Wirksamkeit und die Verträglichkeit dieser Zytostatikakombination sollte bei wöchentlicher und dreiwöchentlicher Applikation verglichen werden.

Darüber hinaus sollte herausgefunden werden, ob es zwischen den Patientengruppen einen Unterschied in Bezug auf die Überlebenszeit und das progressionsfreie Intervall gibt.

2.2 Studiendesign

Es handelte sich um eine kontrollierte, prospektive, randomisierte, multizentrische Phase-III-Studie, die mit folgenden Zentren gestartet wurde: Universitätsklinik des Saarlandes Homburg, Krankenanstalten Mutterhaus der Borromäerinnen Trier, Städtisches Krankenhaus Martha-Maria Halle-Dölau gGmbH Halle und St. Johannes-Hospital Duisburg.

2.2.1 Patientenselektion

Eingeschlossen wurden Patienten mit histologisch oder zytologisch gesicherten nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom im fortgeschrittenem Stadium. Ausgenommen waren Patienten mit zerebralen Metastasen. Die Patienten durften vorher keine Chemotherapie erhalten haben.

2.2.2 Behandlungsplan

Die Chemotherapie wurde mit Paclitaxel und Carboplatin durchgeführt. Es wurden zwei Behandlungsarme gebildet.

Der Behandlungsarm A bestand aus zwei Therapieblöcken mit jeweils sechs Wochen wöchentlicher Therapie und einer zwischenzeitlichen Therapiepause von zwei Wochen. Die Patienten erhielten dabei Paclitaxel in einer Dosierung von 100 mg/m² und Carboplatin in einer Dosierung von AUC 2.

Im Behandlungsarm B wurden sechs Chemotherapiekurse im dreiwöchentlichem Abstand durchgeführt. Die Paclitaxeldosis betrug hierbei 200 mg/m² und die Carboplatindosis AUC 6.

Die in beiden Behandlungsarmen applizierten Wirkstoffmengen (kumulative Dosis) waren im Falle des Paclitaxel identisch. Die bei wöchentlicher Therapie applizierte kumulative Carboplatindosis war um ein Drittel geringer als diejenige bei dreiwöchentlicher Therapie.

Arm A: wöchentliche Behandlung		
Paclitaxel	100 mg/m ²	Tag 1
Carboplatin	AUC 2	Tag 1
q 7 d		
6 Zyklen - 2 Wochen Pause - 6 Zyklen		
Arm B: dreiwöchentliche Behandlung		
Paclitaxel	200 mg/m ²	Tag 1
Carboplatin	AUC 6	Tag 1
q 21 d		
6 Zyklen		

Abbildung 1: Behandlungsschema

2.2.3 Infusionsdauer

In beiden Therapiearmen erfolgte die intravenöse Infusion von Paclitaxel in einem Zeitraum von 180 Minuten gefolgt von der Carboplatininfusion mit einer Dauer von 30-60 Minuten.

2.3 Studiendurchführung

2.3.1 Einschlußkriterien

Eingeschlossen wurden Patienten, die folgende Kriterien erfüllten:

- histologisch oder zytologisch gesichertes nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom im Tumorstadium IIIB/IV mit Ausnahme einer zerebralen Metastasierung
- rezidierte Patienten nach vorangegangener Operation und/oder Bestrahlung mit einem Abstand zur Strahlentherapie von mindestens sechs Monaten
- vorherige Afterloadingtherapie war möglich und auch als interventionelle Therapie erlaubt
- Lebensalter maximal 75 Jahre
- Karnofsky-Index von mindestens 70%
- Lebenserwartung von mindestens 12 Wochen

- mittels bildgebender Verfahren zweidimensional meßbare Tumorausdehnung
- ausreichende hämatologische, renale und hepatische Funktion
 - Neutrophile Granulozyten = 1500/ μ l
 - Leukozyten = 4000/ μ l
 - Thrombozyten = 100 000/ μ l
 - Gesamtbilirubin = 1.25-fache des oberen Normwertes
 - Kreatinin = 1.5-fache des oberen Normwertes
 - Kreatinin-Clearance = 60 ml/min
 - Transaminasen (GOT, GPT, γ -GT) = 3-fache des oberen Normwertes (bei tumorbedingter Erhöhung)

2.3.2 Ausschlußkriterien

Für die Studie nicht zugelassen waren Patienten, die folgende Kriterien aufwiesen

- eingeschränkte Geschäftsfähigkeit
- mangelnde Kooperation und/oder Compliance
- schwangere oder stillende Patientinnen
- Frauen im gebärfähigen Alter ohne sichere Kontrazeption während der Behandlung
- nichtkompensierte Herzinsuffizienz oder Myokardinfarkt während der letzten sechs Monate
- HIV-Infektion
- frühere oder aktuelle andere neoplastische Erkrankung mit Ausnahme eines kurativ behandelten Hautkarzinoms (außer Melanom) oder eines Basalioms oder eines Carcinomas in situ der Cervix
- vorbestehende motorische oder sensorische Nervenschädigung größer Grad 2 der WHO-Klassifikation
- hormonelle zytostatische Therapie während der Studienperiode
- suspekta oder nachgewiesene Hirnmetastasierung
- vorherige Chemotherapie

2.3.3 Initiale und abschließende Diagnostik

Innerhalb eines Zeitraumes von 14 Tagen vor Beginn der Chemotherapie sowie vier Wochen nach Abschluß der Chemotherapie wurden folgende Untersuchungen durchgeführt:

- Labordiagnostik: BSG, Blutbild mit Differentialblutbild, Elektrolyte, Bilirubin, Kreatinin, Harnsäure, SGOT, SGPT, AP, γ -GT, LDH

- Röntgenthorax in zwei Ebenen
- CT-Thorax
- CCT (fakultativ)
- Knochenszintigraphie (fakultativ)
- Oberbauchsonographie
- Bronchoskopie
- Lungenfunktion, arterielle Blutgase

2.3.4 Randomisierung

Nach Überprüfung der Ein- und Ausschlußkriterien wurden die Patienten im Studiensekretariat gemeldet und entsprechend der Randomisierungslisten einem Behandlungsarm zugeordnet.

2.3.5 Zwischenuntersuchung

Eine Zwischenuntersuchung erfolgte bei der wöchentlichen Therapie vor dem zweiten Therapieblock und bei der dreiwöchentlichen Therapie vor dem dritten Therapiezyklus.

Wurde eine eindeutige Krankheitsprogression festgestellt, erfolgte der Studienabbruch für den betroffenen Patienten. Das weitere therapeutische Vorgehen wurde dann individuell festgelegt.

2.3.6 Therapieverschiebung

Im Behandlungsarm A waren für die Fortführung der Therapie eine Neutrophilenzahl von mindestens 1000/ μ l und eine Thrombozytenzahl von mindestens 100 000/ μ l erforderlich. Wegen zu niedriger Neutrophilen- oder Thrombozytenzahlen war eine Therapieverschiebung um zunächst drei Tage, dann um weitere zwei Tage, höchstens jedoch um eine Woche statthaft.

Im Arm B waren für die Fortführung der Therapie eine Neutrophilenzahl von mindestens 1500/ μ l und eine Thrombozytenzahl von mindestens 100 000/ μ l erforderlich. Eine Therapieverschiebung um maximal eine Woche war auch hier zulässig.

2.3.7 Begleittherapie

Eine Stunde vor Infusion von Paclitaxel erhielten die Patienten im wöchentlichen Therapiearm 10 mg Dexamethason intravenös, im dreiwöchentlichen Intervall 20 mg Dexamethason intravenös, 30 Minuten vor Infusion 2 mg Clemastin und 50 mg Ranitidin intravenös, um den Paclitaxel-bedingten Überempfindlichkeitsreaktionen vorzubeugen.

Vor der Carboplatininfusion erhielten die Patienten 100 mg Alizaprid oder einen anderen Dopamin-Antagonisten zur antiemetischen Prophylaxe. Alternativ konnten auch andere Antiemetika wie z. B. Serotonin-Antagonisten eingesetzt werden.

Jede weitere Begleitmedikation mußte einschließlich des Verordnungsgrundes, der Dosierung und der Therapiedauer im Protokoll vermerkt werden. Es erfolgte keine Gabe von Zytoprotektiva.

Die Gabe von Filgastrim war erlaubt, mußte allerdings dokumentiert werden. Eine prophylaktische Gabe war nicht zulässig. Die Gabe von Filgastrim wurde im Falle einer febrilen Neutropenie empfohlen.

2.3.8 Therapiedauer

Die Therapiedauer betrug 14 Wochen im Behandlungsarm A und 18 Wochen im Behandlungsarm B.

2.3.9 Fortführung der Therapie

Bei einer Tumorprogression wurde das weitere therapeutische Vorgehen individuell festgelegt. Auch das weitere Vorgehen bei Ansprechen der Therapie im Sinne einer kompletten oder partiellen Remission wurde individuell festgelegt.

Eine Fortführung der Therapie war möglich, sowohl mit der initialen Paclitaxel/Carboplatin-Kombination als auch mit alternativen Therapieschemata. Grundsätzlich wurden alle Therapiezyklen dokumentiert.

2.3.10 Vorzeitiges Therapieende

Die Therapie konnte in folgenden Fällen vorzeitig beendet werden:

- bei entsprechendem Patientenwunsch
- bei Tumorprogression
- bei Therapieaufschub um mehr als acht Tage
- bei irreversiblen und reversiblen Toxizitäten Grad 3 und 4 (Ausnahme Alopezie Grad 3-4; Erbrechen > Grad 3; Muskel- und Skelettschmerzen Grad 3)
- bei Verschlechterung des Allgemeinzustandes (Karnofsky-Index von 40% und kleiner)
- bei interkurrenten schweren Erkrankungen anderer Organsysteme.

2.3.11 Nachbeobachtung

Die Nachbeobachtung diente der Erfassung von Spätnebenwirkungen, der frühzeitigen Erfassung von Rezidiven, der Bestimmung des rezidivfreien Überlebens und der Gesamtüberlebenszeit. Die ambulanten Kontrolluntersuchungen sollten im ersten Jahr vierteljährlich, im zweiten Jahr alle vier Monate und dann halbjährlich durchgeführt werden. Weiterführende diagnostische Untersuchungen wurden indikationsabhängig initiiert. Eine Rezidivbehandlung wurde entsprechend der klinischen Notwendigkeit nach interdisziplinärer Absprache durchgeführt.

2.3.12 Patienteninformation

Die Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie setzte die Information des Patienten voraus. Diese erfolgte sowohl mündlich als auch schriftlich. Die Information bezog sich auf Wesen, Bedeutung und Tragweite der Studie, die Rechte des Patienten bei der Teilnahme an der Studie sowie therapeutische Alternativen. Die Patienten wurden darauf hingewiesen, daß ihre Krankheitsdaten im Rahmen der klinischen Prüfung ohne Namensnennung zur wissenschaftlichen Auswertung genutzt werden. Die Aufklärung umfaßte folgende Punkte:

- die Art der Erkrankung
- die zu Verfügung stehenden Therapiemöglichkeiten
- Art und Ziele der klinischen Prüfung
- die zu erwartenden Wirkungen und Nebenwirkungen
- den Versicherungsschutz für den Fall einer Schädigung
- die Wahrung der Vorschriften über die ärztliche Schweigepflicht und den Datenschutz
- die Möglichkeit der Prüfung personenbezogener Daten durch die Behörden oder ordnungsgemäß autorisierte Personen
- Speicherung der Daten in anonymer Form.

2.4 Beurteilungskriterien

2.4.1 Wirksamkeit

Der primäre Zielparamester war der Wirksamkeitsvergleich der beiden Therapiemodalitäten.

Die Evaluierung der Wirksamkeit erfolgt durch onkologische Zielgrößen:

- a) Tumorsprechen laut WHO-Kriterien, zweidimensional [123]:

Komplette Remission (CR): Verschwinden aller meßbaren Tumorparameter über mindestens 4 Wochen

Partielle Remission (PR): Reduktion aller meßbaren Tumorparameter um 50% über mindestens 4 Wochen ohne Auftreten neuer Metastasen

No change (NC): Weniger als 25%-ige Zu- oder Abnahme der Tumormasse für länger als 3 Monate

Progression (PD): mehr als 25%-ige Zunahme der Tumormasse

b) Zeit nach CR/PR/NC bis zur Progression (progressionsfreies Intervall)

c) medianes Überleben

2.4.2 Verträglichkeit

Die Verträglichkeit sollte anhand der WHO-Kriterien vor jeder Behandlung durch den betreuenden Arzt erfaßt werden.

2.4.3 Lebensqualität

Die Patienten beurteilten in dreiwöchigen Abständen anhand eines standardisierten Fragebogens (QLQ-C30) der EORTC ihre Lebensqualität.

2.5 Datenerhebung und statistische Auswertung

2.5.1 Datenerfassung und –verarbeitung

Die Daten wurden zentral in einer Datenbank erfaßt und ausgewertet.

2.5.2 Fragestellungen

Primärer Endpunkt dieser Studie war der Wirksamkeitsvergleich beider Therapiemodalitäten.

Die Evaluierung der Wirksamkeit erfolgte durch folgende onkologische Zielgrößen:

- Tumoransprechen
- medianes Überleben
- progressionsfreies Intervall

Sekundärer Endpunkt war eine Vergleich der Verträglichkeit beider Therapiearme. Als Maß für die Toxizität sollte hierzu primär die gemittelte Anzahl von Nebenwirkungen vom NCI-Grad 2-4 pro Zyklus herangezogen werden.

2.5.3 Fallzahlkalkulation

Die gemäß den vorliegenden Daten von Bonomi unter der Standardapplikation von Paclitaxel und Carboplatin zu erwartenden Remissionsrate lag um 50% [13].

Um bei einem Vergleich der Studienarme eine geringere Wirksamkeit der wöchentlichen

Therapie mit einer Remissionsrate von z. B. 40% im Vergleich zu den angenommenen 50% unter der Standardtherapie ausschließen zu können, wäre in einem Design mit fixer Fallzahl eine Rekrutierung von 285 auswertbaren Patienten pro Therapiearm (d. h. insgesamt 570 Patienten) erforderlich gewesen.

Diese Kalkulation basierte auf folgenden Rahmenbedingungen:

1. Das Risiko, bei tatsächlich fehlender therapeutischen Äquivalenz der wöchentlichen Applikation diese fälschlicherweise zu behaupten (α -Fehler), beträgt 5%.
2. Die Erfolgsrate, eine tatsächlich vorliegende Äquivalenz zum Standard zu erkennen, beträgt 75% (Power, $1-\beta$ -Fehler).
3. Auswertbarkeit aller Patienten bezüglich der Remissionrate.

Die nachfolgende Tabelle zeigt die erforderliche Fallzahl bzw. die Power der Studie bei verschiedenen angenommenen Äquivalenzmargen.

Tabelle 5: Fallzahl bei verschiedenen Äquivalenzmarken

Remissionsrate dreiwöchentlich	Remissionsrate Wöchentlich	Fallzahl pro Arm	Power
50	35	128	75%
50	40	285	75%
50	35	146	80%
50	40	324	80%
50	40	100	36%

Geht man zusätzlich davon aus, daß 10% der Patienten nicht auswertbar sind, erhöht sich die Fallzahl auf ca. 310 Patienten pro Therapiearm. Somit hätten insgesamt ca. 620 Patienten in die Studie rekrutiert werden müssen.

Die angegebenen Patientenzahlen beziehen sich auf ein Design mit fixer Fallzahl. Sie dienen deshalb nur als Anhaltspunkt für die erforderliche Fallzahl in der vorliegenden Studie, da es sich hierbei um ein gruppensequentielles Design handelte, bei dem Zwischenauswertungen und ein vorzeitiger Studienabbruch erlaubt waren. Demzufolge hätte die benötigte Fallzahl auch deutlich geringer ausfallen können.

Für den Vergleich der Toxizität ergab sich bei 620 Patienten ebenfalls eine ausreichende Aussagekraft für die Studie.

2.5.4 Auswertungskategorien der Patienten

Patienten, bei denen ein grober Verstoß gegen die Aufnahmekriterien vorlag, sollten von der statistischen Analyse ausgeschlossen werden. Über diese Fälle sollte lediglich kasuistisch berichtet werden.

Alle übrigen Patienten sollten im Sinne einer Intention-to-treat-Analyse in die Bewertung des primären Wirksamkeitskriteriums einfließen. In eine weitere Analyse (According-to-Protokoll) sollten nur diejenigen Patienten einbezogen werden, die mindestens zwei Therapiezyklen gemäß Protokoll durchlaufen hatten.

Alle Patienten, die mindestens eine Applikation der protokollgerechten Therapie erhalten hatten, waren bezüglich der Toxizität auswertbar.

2.5.5 Statistische Verfahren

Die das primäre Studienziel betreffenden Kriterien sollten konfirmativ analysiert werden, wobei ein Niveau von global $p = 0.05$ als signifikant angesehen wurde.

Die Analyse aller übriger Parameter sollte deskriptiv bzw. explorativ erfolgen. Die unten aufgeführten statistischen Methoden sind üblicherweise für die bei derartigen Studien zu erwartenden Daten und Verteilungen geeignet.

Zunächst sollten die demographischen und prognostischen Ausgangsdaten auf Homogenität zwischen den Behandlungsgruppen überprüft werden. Falls größere Unterschiede bei prognostisch relevanten Variablen bestanden hätten, hätte die statistische Analyse modifiziert werden müssen, um eine bestmögliche Vergleichbarkeit der Gruppen zu gewährleisten.

Bezüglich der Remissions-, Progressions- bzw. Mortalitätsraten sowie der Häufigkeit von Nebenwirkungen sollten zum Vergleich je nach Ausprägungsart und Umfang Fisher's Exact Test, der χ^2 -Test oder der Mantel-Haenszel-Test zur Anwendung kommen.

Ereignisbezogene Daten, wie das mediane Überleben und das progressionsfreie Intervall, sollten nach der Life-Table-Methode von Kaplan und Meier dargestellt und mit dem Logrank-Test verglichen werden [51]. Falls die dem Peto-Logrank-Test zugrunde liegende Annahme des Proportional Hazard nicht erfüllt gewesen wäre, hätte Gehan's Generalisierung des Wilcoxon-Rangsummentests auf zensierte Daten herangezogen werden müssen und zwar vorzugsweise in ihrer Modifikation durch Peto und Prentice. Im Bedarfsfalle sollten prognostische Schichten berücksichtigt werden [39,81,82,83,89]. Für die univariate Betrachtung prognostischer Faktoren sollten die o. g. Methoden entsprechend zur Anwendung

kommen. Bei einer ggf. durchzuführenden multivariaten Analyse sollten geeignete Regressionsmodelle wie z. B. das Proportional Hazard Regression Model verwendet werden [20].

2.5.6 Zeitplan, Zwischenauswertungen

Bei Langzeitstudien mit hoher Fallzahl sollten aus ethischen Gründen Zwischenauswertungen möglich sein, die ggf. zu einem vorzeitigen Abbruch der Rekrutierung führen [84]. Grundlage für die Zwischenauswertungen ist dabei ein gruppensequentielles Design. Dieses verwendet die *a error spending function* nach Lan-DeMets [60]. Als *use function* wird hierbei die von O'Brien und Fleming 1979 formulierte Richtlinie für Abbruchgrenzen festgelegt [76]. Das Design ist dabei so ausgelegt, daß bei den Zwischenauswertungen wegen vorzeitig erwiesener Äquivalenz der Therapien (Differenz unter 10%) oder aber wegen erwiesener Überlegenheit der Standardtherapie ein Abbruch möglich ist. Um den Gesamtfehler erster Art mit 5% einzuhalten, werden die Abbruchgrenzen bei der jeweiligen Zwischenauswertung mit entsprechender Software berechnet. Aufgrund dieses Designs ist es erstens möglich, beliebig viele Zwischenauswertungen unabhängig von zeitlichen Vorgaben und Rekrutierungszahlen durchzuführen. Zweitens führt dieses Vorgehen dazu, daß die für eine Schlußfolgerung tatsächlich benötigte Studiendauer bzw. Fallzahl gegenüber dem Design mit fixer Fallzahl, wie schon oben aufgeführt, reduziert sein kann.

3 Ergebnisse

3.1 Studienablauf

3.1.1 Zentren

Die Studie wurde 1998 mit den in Kapitel 2 genannten Zentren begonnen. Im Laufe der Zeit kamen weitere 33 Zentren hinzu, unter anderem die Lungenklinik Lostau, das Carl-Thieme-Klinikum Cottbus, die Universitätsklinik Magdeburg, die Universitätskliniken Ulm, die Medizinische Universitätspoliklinik Bonn, die Lungenklinik Köln-Merheim und die Lungenfachklinik Immenhausen. Es gab Zentren, die lediglich einen Patienten randomisierten und ein Zentrum, welches über 250 Patienten rekrutierte.

3.1.2 Dokumentation

Die Dokumentation erfolgte durch die Prüfarzte der Zentren.

3.1.3 Datenerfassung

Die ausgefüllten Dokumentationsunterlagen wurden an das Studiensekretariat geschickt. Hier wurden die Daten in eine Datenbank aufgenommen.

3.1.4 Auswertung

Die statistische Analyse wurde mit Unterstützung der WiSP Wissenschaftlicher Service Pharma GmbH in Langenfeld erstellt.

Die erste Zwischenauswertung erfolgte vier Jahre nach Beginn der Rekrutierung und beruhte auf den Daten von 320 Patienten. Davon wurden 158 Patienten wöchentlich, 162 Patienten dreiwöchentlich behandelt. Der mindeste Nachbeobachtungszeitraum betrug ein Jahr. Bis auf wenige Ausnahmen bei einzelnen Anamneseparametern und nicht beurteilbarem Ansprechen bei 24 Patienten lagen vollständige Angaben vor (Tab. 6).

Tabelle 6: Datenstand zum Zeitpunkt der Zwischenauswertung

Anzahl Patienten auswertbar bzgl.:	wöchentlich	dreiwöchentlich	Gesamt
Baseline	158	162	320
Ansprechen *	158	162	320
Zeit bis zum Progreß/Tod	158	162	320
Toxizität	158	162	320

* Davon war bei 24 Patienten das Ansprechen nicht beurteilbar.

3.2 Demographische Daten

3.2.1 Geschlecht

Ca. 25% der Patienten waren weiblich und entsprechend ca. 75% der Patienten männlich (Tab. 7).

Tabelle 7: Geschlecht der untersuchten Patienten

	wöchentlich	dreiwöchentlich	Gesamt
N	158	161	319*
Weiblich	40 (25%)	33 (20%)	73 (23%)
Männlich	118 (75%)	128 (80%)	246 (77%)

* Bei einem Patienten wurde das Geschlecht mit 3 codiert.

3.2.2 Alter

Das Alter der Patienten betrug im Mittel 61 Jahre und war zwischen den Behandlungsarmen ausgeglichen (Tab. 8, Abb. 2). Einige Patienten überschritten die ursprüngliche Altersgrenze des Protokolls von 75 Jahren.

Tabelle 8: Altersverteilung der untersuchten Patienten

	wöchentlich	dreiwöchentlich	Gesamt
N	158	162	320
Mittelwert \pm SD	60.3 \pm 8.1	61.6 \pm 8.5	61 \pm 8.3
Median	61	62	62
Quartile	55 - 66	57.2 - 68	56 - 67
Range	41 - 77	32 - 78	32 - 78
30 - 39 Jahre	-	3 (2%)	3 (1%)
40 - 49 Jahre	18 (11%)	12 (7%)	30 (9%)
50 - 59 Jahre	51 (32%)	43 (27%)	94 (29%)
60 - 69 Jahre	72 (46%)	73 (45%)	145 (45%)
70 - 79 Jahre	17 (11%)	31 (19%)	48 (15%)

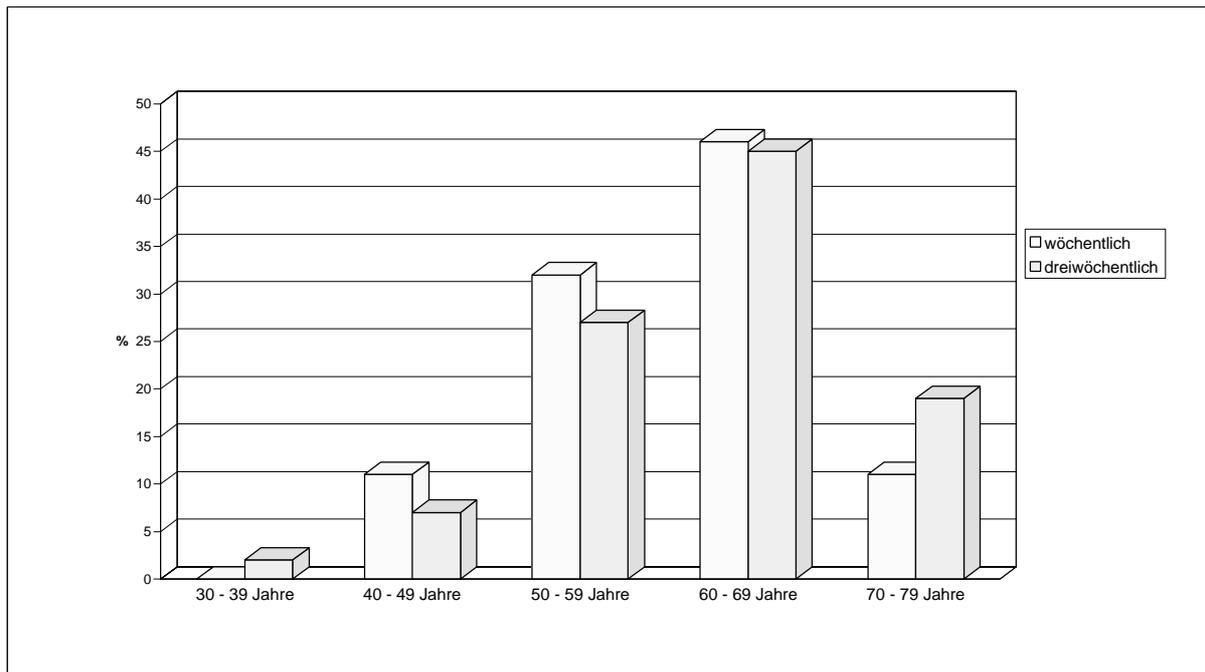


Abbildung 2: Altersverteilung der untersuchten Patienten

3.2.3 Allgemeinzustand

Der größte Teil der Patienten wies einen Allgemeinzustand von ECOG 1 auf (Tab. 9). Bezüglich des Allgemeinzustandes waren die Therapiegruppen ausgeglichen.

Tabelle 9: Allgemeinzustand (ECOG) der untersuchten Patienten

	wöchentlich	dreiwöchentlich	Gesamt
n	153	160	313*
0	35 (23%)	38 (24%)	73 (23%)
1	107 (70%)	107 (67%)	214 (68%)
2	11 (7%)	15 (9%)	26 (8%)

* Bei 7 Patienten ist der Allgemeinzustand nicht erfasst worden

3.2.4 Stadium

Nach den TNM-Angaben der Patienten wurde eine Stadienzuweisung gemäß AJCC vorgenommen (Tab. 10). Es zeigten 75% der Patienten ein Stadium IV, 25% ein Stadium IIIB. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht signifikant.

Tabelle 10: Stadium (AJCC) der Erkrankung bei Erstdiagnose

	wöchentlich	dreiwöchentlich	Gesamt
n	158	162	320
IIIB	41 (26%)	38 (23%)	79 (25%)
IV	117 (74%)	124 (77%)	241 (75%)

3.2.5 Histologie

Die Hälfte der Patienten wies ein Plattenepithelkarzinom auf. Es folgten die Adenokarzinome mit 43%. Großzellige Karzinome gab es 8% (Tab. 11). In der Gruppe der wöchentlichen Behandlung waren Plattenepithelkarzinome etwas seltener als in der Vergleichsgruppe. Der Unterschied war allerdings nicht signifikant.

Tabelle 11: Histologie des Bronchialkarzinoms

	wöchentlich	dreiwöchentlich	Gesamt
n	158	162	320
Plattenepithelkarzinom	70 (44%)	87 (54%)	157 (49%)
Adenokarzinom	75 (47%)	63 (39%)	138 (43%)
Großzelliges Karzinom	13 (8%)	12 (7%)	25 (8%)

3.2.6 Metastasenlokalisierung

Angaben zu den einzelnen Lokalisationen der Fernmetastasen lagen von 188 Patienten vor. Tabelle 12 zeigt die Häufigkeit verschiedener Lokalisationen auf. Mehrfachnennungen waren möglich. Es wurden bis zu fünf Kombinationen angegeben. Am häufigsten traten Metastasen in Lunge, Leber und Knochen auf. Die Unterschiede zwischen den Therapiearmen waren dabei nicht signifikant.

Tabelle 12: Patienten mit Metastasen (Mehrfachnennung bei Lokalisation möglich)

	wöchentlich	dreiwöchentlich	Gesamt
Patienten mit Metastasen	117	124	241
Lokalisation nicht angegeben	28(24%)	25(20%)	53(22%)
Lokalisation angegeben	89 (76%)	99 (80%)	188 (78%)

Tabelle 13: Metastasenlokalisationen (Mehrfachnennung)

	wöchentlich	dreiwöchentlich	Gesamt
Anzahl Lokalisationen	125	143	268
Haut	2 (1%)	3 (2%)	5 (2%)
Knochenmark	1 (1%)	-	1 (0%)
Leber	22 (18%)	21 (15%)	43 (16%)
Lunge	36 (29%)	49 (34%)	85 (32%)
Lymphknoten	8 (6%)	14 (10%)	22 (8%)
Milz	1 (1%)	2 (1%)	3 (1%)
Nebenniere	17 (14%)	16 (11%)	33 (12%)
Pankreas	1 (1%)	1 (1%)	2 (1%)
Perikard	2 (1%)	2 (1%)	4 (2%)
Pleura	5 (4%)	3 (2%)	8 (3%)
Skelett	27 (22%)	26 (18%)	53 (20%)
Sonstige	3 (2%)	6 (4%)	9 (3%)

3.3 Tumoransprechen

Das Ansprechen im Sinne von *best response* in den beiden Behandlungsarmen ist in Tabelle 14 und Abbildung 3 dargestellt. 103 Patienten hatten eine partielle und acht Patienten eine komplette Remission. Bei 90 Patienten konnte die Erkrankung stabil gehalten werden. Die Remissionsrate (CR+PR) betrug 35%.

Tabelle 14: Ansprechen des Tumors auf die Therapie

	wöchentlich	dreiwöchentlich	Gesamt
n	158	162	320
CR	5 (3%)	3 (2%)	8 (3%)
PR	50 (32%)	53 (33%)	103 (32%)
CR+PR	55 (35%)	56 (35%)	111 (35%)
NC	47 (30%)	43 (26%)	90 (28%)
PD	43 (27%)	52 (32%)	95 (30%)
n. b.	13 (8%)	11 (7%)	24 (8%)

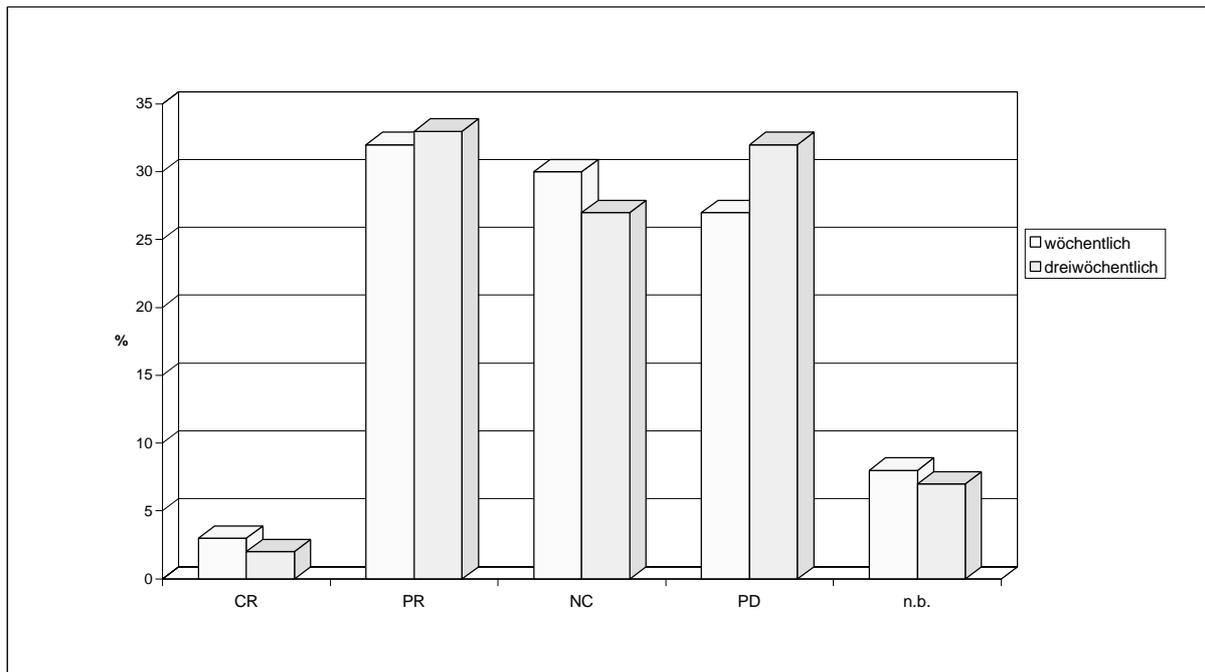


Abbildung 3: Ansprechen des Tumors auf die Therapie

Nachdem 24 Patienten ohne beurteilbares Ansprechen aus dem Kollektiv ausgeschlossen wurden, ergab sich eine Remissionsrate von 37.9% (95%-Konfidenzintervall: 30%-46%) für die Patienten mit wöchentlicher Behandlung und 37.1% (95%-Konfidenzintervall: 29%-45%) im Standardarm (Fisher's Exact Test, einseitig: $p = 0.49$). Damit zeigte sich eine Differenz der Remissionsraten von +0.8% mit einer unteren Grenze des 95%-Konfidenzintervalls (einseitig) von -8.8%. Eine der Planung der Studie auf Äquivalenz bzgl. therapeutischer Effektivität zugrundeliegende Unterlegenheit des experimentiellen Armes von 10% konnte dementsprechend signifikant ausgeschlossen werden (Hauck-Anderson-Test: $p = 0.032$).

3.4 Überleben und progressionsfreies Überleben

3.4.1 Medianes Überleben

Die mediane Überlebenszeit im Gesamtkollektiv betrug 8.5 Monate. Abbildung 4 zeigt die Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben.

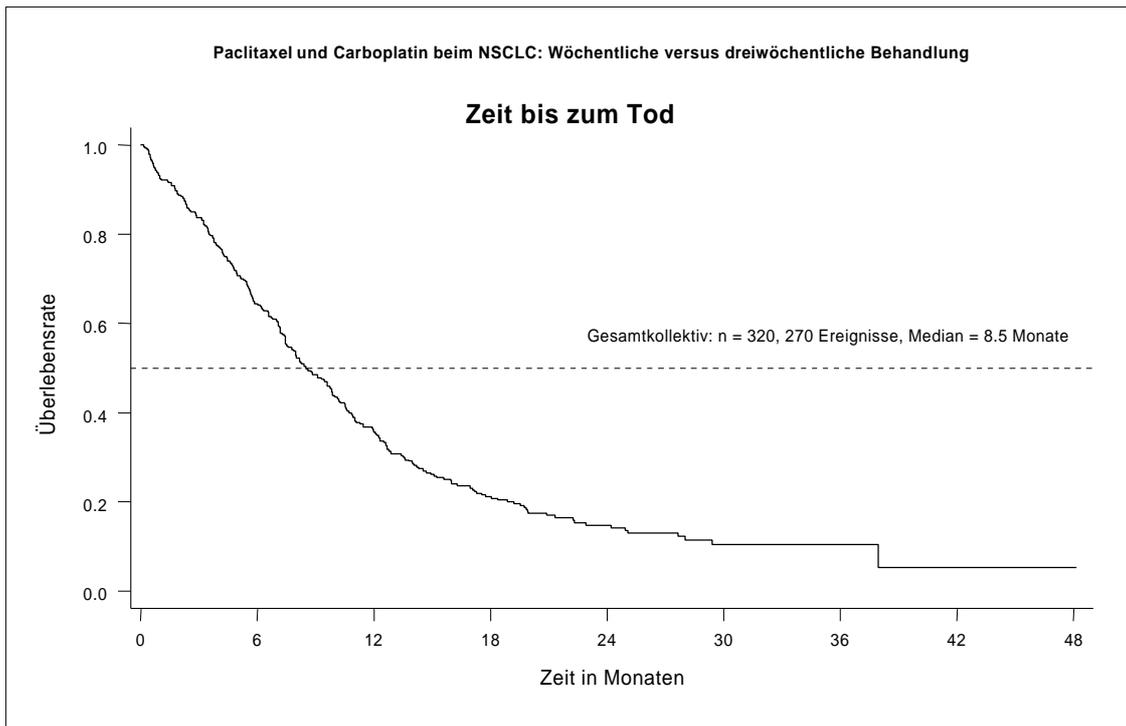


Abbildung 4: Überleben im Gesamtkollektiv

Die geschätzte mediane Überlebenszeit betrug im wöchentlichen Arm 8.2 Monate, im Standardarm 8.6 Monate (Abb. 5). Zwischen den Therapiearmen zeigte sich kein signifikanter Unterschied (Logrank-Test: $p=0.82$).

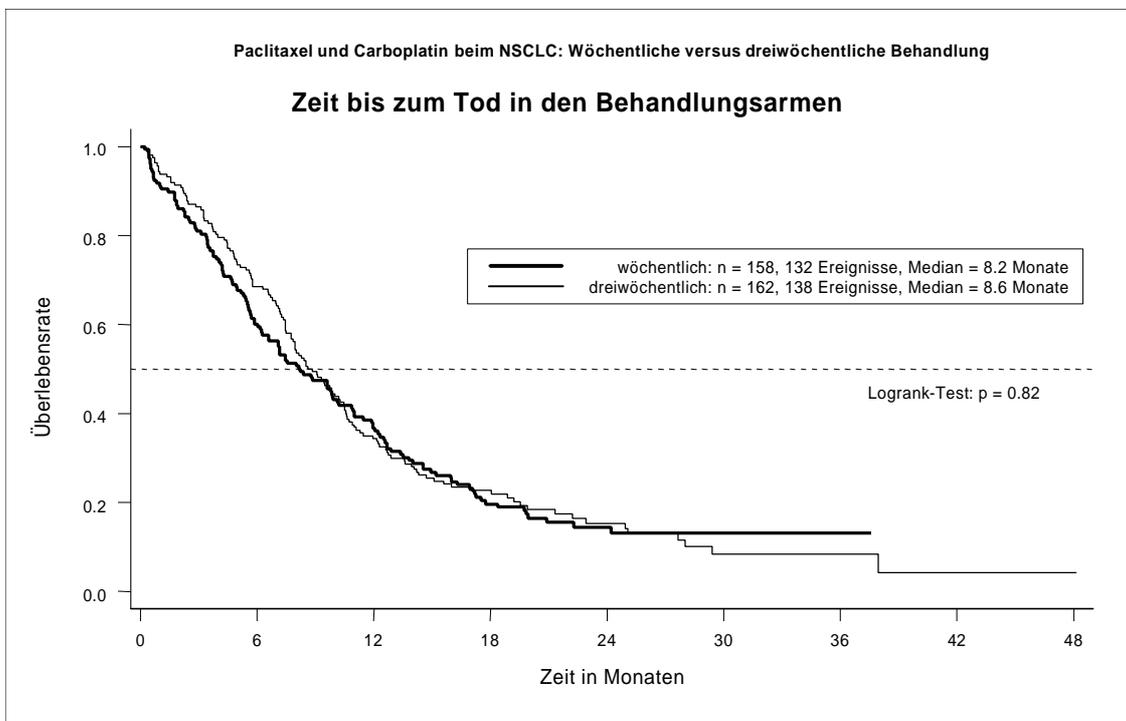


Abbildung 5: Überleben nach Behandlungsarmen

3.4.2 Progressionsfreies Intervall

Abbildung 6 zeigt das progressionsfreie Intervall für das Gesamtkollektiv. Bei 305 der 320 Patienten war bereits ein Progreß eingetreten. Die geschätzte mediane Zeit bis zum Progreß betrug 5 Monate.

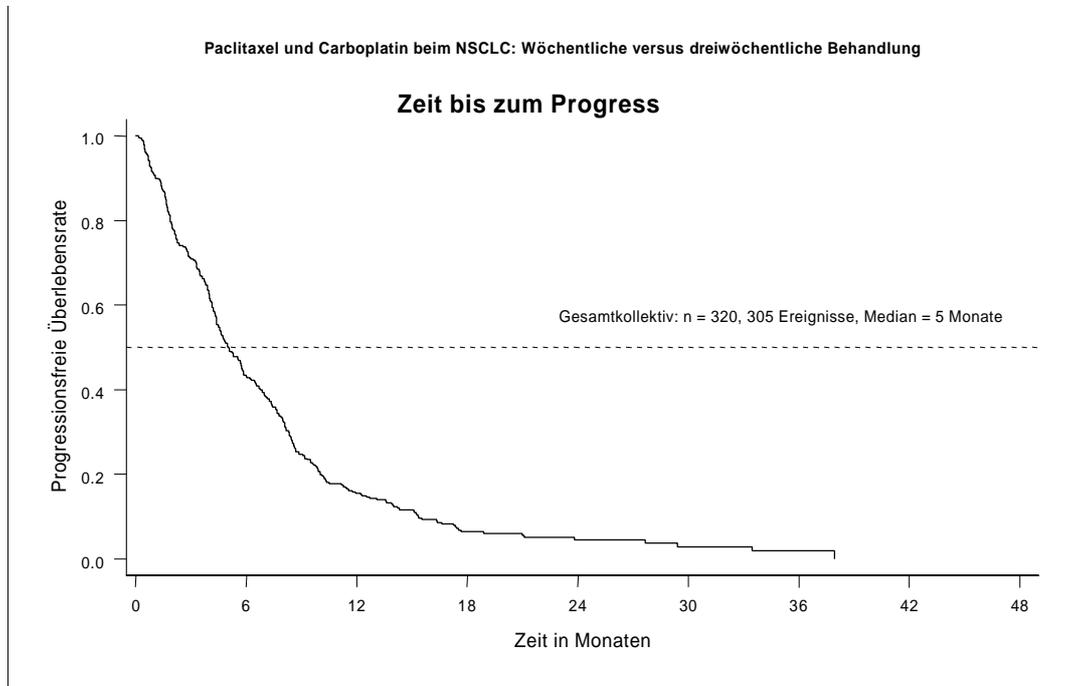


Abbildung 6: Progressionsfreies Intervall im Gesamtkollektiv

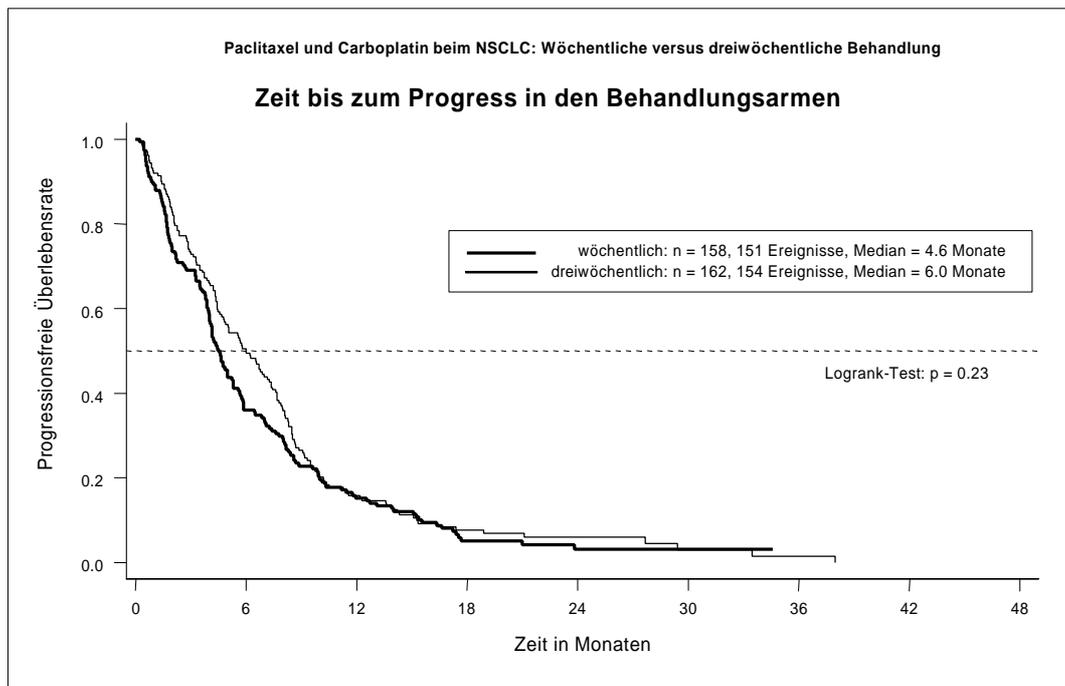


Abbildung 7: Progressionsfreies Intervall in den Behandlungsarmen

Der Vergleich der Therapiearme schien einen leichten Vorteil für die dreiwöchentliche Behandlung mit einem medianen progressionsfreien Intervall von 6 Monaten versus 4.6 Monaten zu zeigen (Abb. 7). Der Unterschied war jedoch nicht signifikant (Logrank-Test: $p=0.23$).

3.5 Toxizität

3.5.1 Hämatologische Toxizität

In Tabelle 15 sind die Häufigkeiten einzelner hämatologischer Toxizitäten nach NCI-Grad aufgelistet. Dabei wurde zu jedem Patienten jeweils nur der maximale Grad unter Therapie gewertet. Eine übersichtliche Darstellung wird in Abbildung 8 gezeigt.

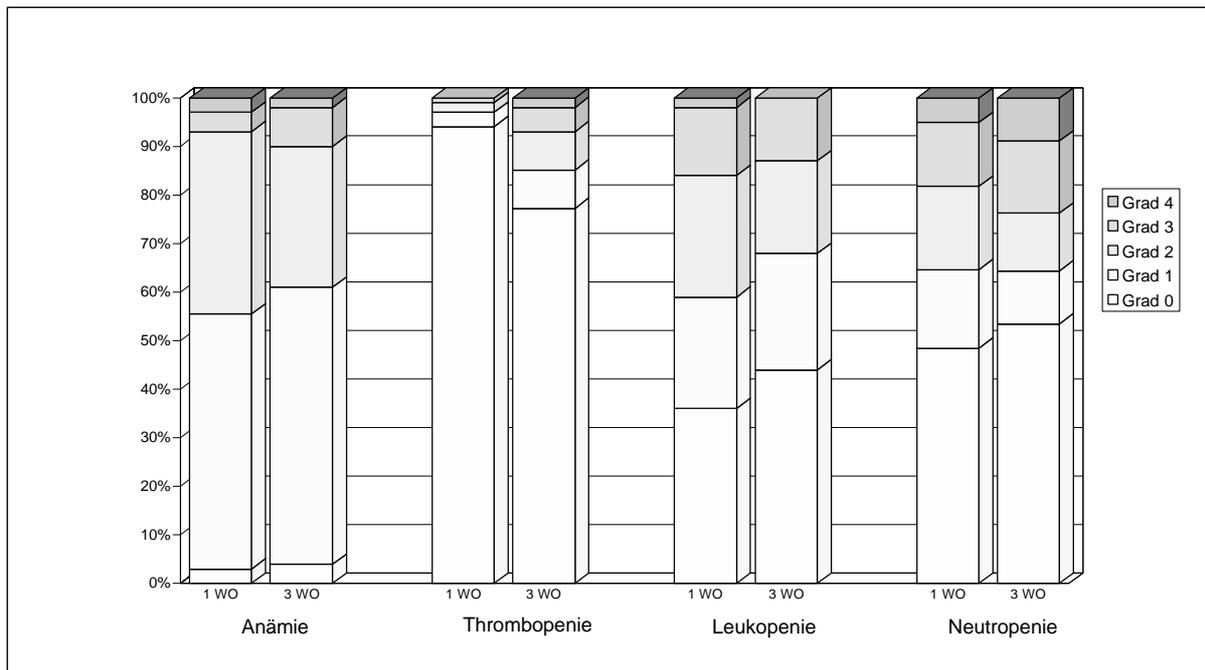


Abbildung 8: Hämatologische Toxizitäten (Maximum pro Patient) nach NCI-Grad

Tabelle 15: Hämatologische Toxizitäten nach NCI-Grad

Toxizität	wöchentlich						dreiwöchentlich					
	n	0	1	2	3	4	n	0	1	2	3	4
Anämie	157	4 (3%)	83 (53%)	59 (38%)	7 (4%)	4 (3%)	160	6 (4%)	91 (57%)	46 (29%)	13 (8%)	4 (2%)
Thrombopenie	156	148 (95%)	4 (3%)	3 (2%)	1 (1%)	-	160	125 (78%)	12 (8%)	12 (8%)	8 (5%)	3 (2%)
Leukopenie	157	57 (36%)	36 (23%)	39 (25%)	22 (14%)	3 (2%)	159	70 (44%)	38 (24%)	31 (19%)	20 (13%)	-
Neutropenie	149	72 (48%)	24 (16%)	26 (17%)	20 (13%)	7 (5%)	149	80 (54%)	16 (11%)	18 (12%)	22 (15%)	13 (9%)

Fast alle Patienten zeigten unter der Therapie eine Anämie (97%), jedoch meist nur Grad 1 oder 2. Ungefähr bei jedem fünften Patienten trat eine Leuko- oder Neutropenie Grad 3 und 4 auf. Thrombopenien waren selten, jedoch im Standardarm häufiger als bei der wöchentlichen Behandlung. Bei den übrigen hämatologischen Toxizitäten zeigten sich kaum Unterschiede bzw. sogar geringfügige Vorteile für die konventionelle Therapie. Die aufgeführten Unterschiede waren jedoch alle nicht signifikant.

3.5.2 Nichthämatologische Toxizität

Die häufigsten nichthämatologischen Toxizitäten waren neben der Alopezie Dyspnoe, Schmerzen, sensorischen Störungen und Übelkeit (Tab. 16, Abb. 9 und 10).

Tabelle 16: Nichthämatologische Toxizitäten nach NCI-Grad

Toxizität	wöchentlich (n=158)					dreiwöchentlich (n=162)				
	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
Übelkeit	85 (54%)	26 (16%)	40 (25%)	7 (4%)	-	86 (53%)	29 (18%)	42 (26%)	5 (3%)	-
Erbrechen	119 (75%)	17 (11%)	21 (13%)	-	1 (1%)	125 (77%)	15 (9%)	22 (14%)	-	-
Diarrhöe	124 (78%)	12 (8%)	16 (10%)	4 (3%)	2 (1%)	138 (85%)	16 (10%)	7 (4%)	-	1 (1%)
Sensorium	81 (51%)	35 (22%)	40 (25%)	2 (1%)	-	53 (33%)	46 (28%)	52 (32%)	11 (7%)	-
Schmerzen	78 (49%)	27 (17%)	42 (27%)	8 (5%)	3 (2%)	58 (36%)	33 (20%)	54 (33%)	16 (10%)	1 (1%)
Bewußtsein	149 (94%)	7 (4%)	1 (1%)	-	1 (1%)	152 (94%)	6 (4%)	3 (2%)	1 (1%)	-
Fieber	130 (82%)	13 (8%)	15 (9%)	-	-	132 (81%)	13 (8%)	16 (10%)	1 (1%)	-
Infektion	100 (63%)	22 (14%)	25 (16%)	11 (7%)	-	114 (70%)	14 (9%)	27 (17%)	6 (4%)	1 (1%)
Myalgie	157 (99%)	-	1 (1%)	-	-	161 (99%)	1 (1%)	-	-	-
Dyspnoe	100 (63%)	7 (4%)	44 (28%)	4 (3%)	3 (2%)	89 (55%)	8 (5%)	52 (32%)	12 (7%)	1 (1%)
Hämoptysen	145 (92%)	6 (4%)	6 (4%)	1 (1%)	-	154 (95%)	4 (2%)	4 (2%)	-	-
Alopezie	21 (13%)	32 (20%)	105 (66%)	-	-	12 (7%)	16 (10%)	133 (82%)	1 (1%)	-

Ein bemerkenswerter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zeichnete sich beim Sensorium ab. Während im wöchentlichen Behandlungsarm 49% der Patienten eine periphere Neurotoxizität aufwiesen, waren es im Standardarm 67%, die auch öfter eine

Beeinträchtigung höheren Gradesangaben. Der Vergleich zwischen den Gruppen zeigte einen signifikanten Unterschied (Mantel-Haenszel-Test: $p=0.0005$).

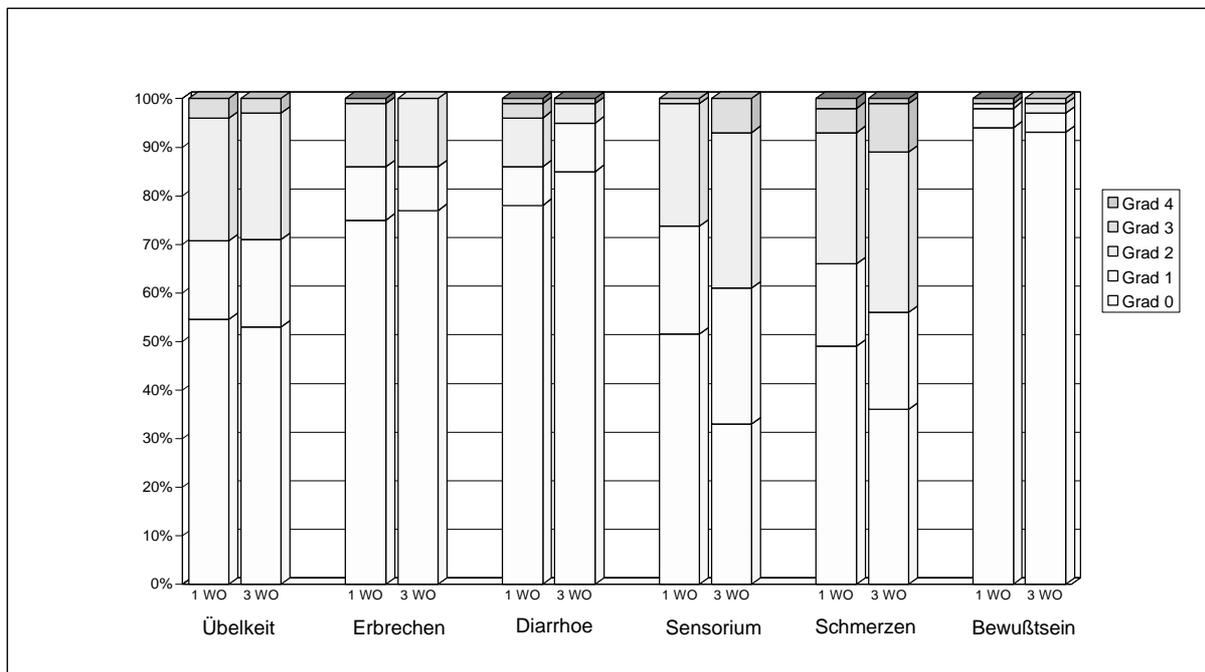


Abbildung 9: Nichthämatologische Toxizitäten (Teil 1, Maximum pro Patient) nach NCI-Grad

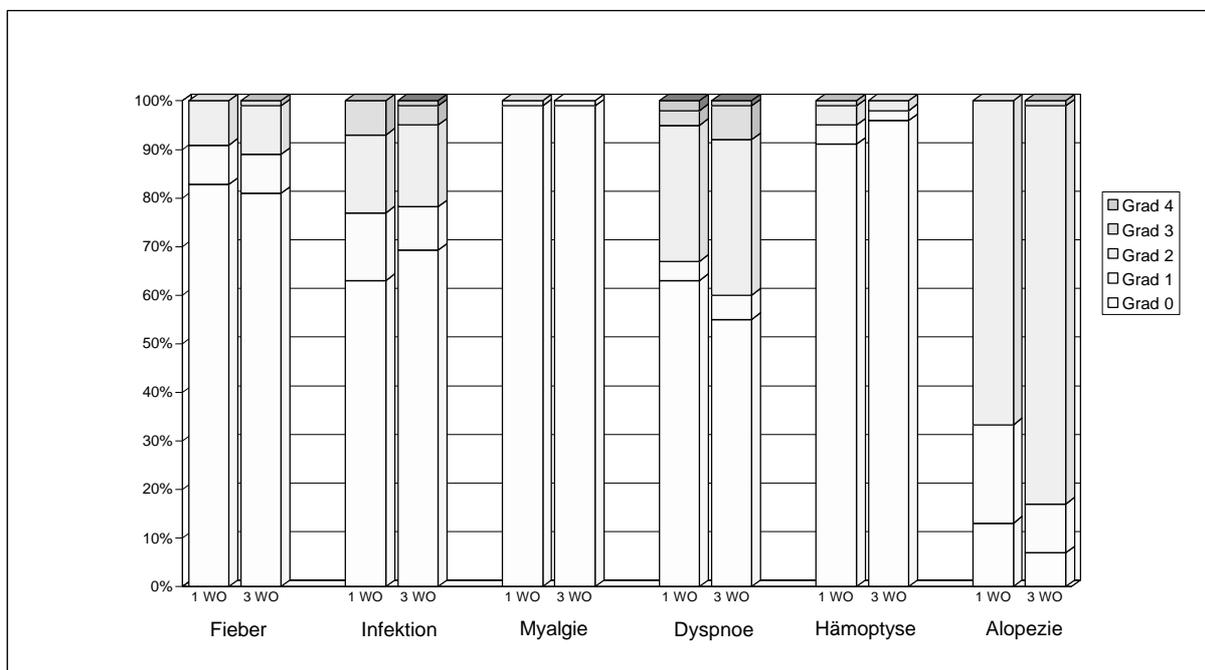


Abbildung 10: Nichthämatologische Toxizitäten (Teil 2, Maximum pro Patient) nach NCI-Grad

4 Diskussion

4.1 Diskussion des Studienablaufes

Vergleicht man einzelne von mir in der Einleitung zitierte Phase-III-Studien hinsichtlich des zeitlichen Ablaufes und der Patientenzahl mit unserer Studie ergibt sich folgendes Bild: Van Merbeck schloß in zwei Jahren 480 Patienten ein [120]. Bonomi untersuchte innerhalb eines Jahres und Alberola/Scagliotti innerhalb von zwei Jahren je ca. 600 Patienten [6,14,105]. Rodriguez rekrutierte in anderthalb Jahren 1220 Patienten und Schiller in knapp drei Jahren 1207 Patienten [92,107]. Wir rekrutierten 800 Patienten in einem Zeitraum von fünf Jahren. Damit lagen wir hinsichtlich der Patientenzahl im Mittelfeld bei längster Laufzeit.

4.2 Diskussion der demographischen Daten

In Bezug auf die demographischen Daten waren beide Behandlungsarme unserer Studie ausgeglichen. Der Anteil weiblicher Patienten von 25% im wöchentlichen sowie 20% im dreiwöchentlichen Arm mit einem Gesamtanteil von 23% entsprach dem Anteil an Frauen in anderen europäischen Studien, allerdings mit einem leichten Aufwärtstrend. So fanden sich bei Kosmidis 12% Frauen und bei Rosell 17% [58,96]. Dagegen war in der amerikanischen Studie von Schiller ein Anteil von 40% weiblicher Patienten zu verzeichnen, was die unterschiedliche epidemiologische Situation zwischen Amerika und Deutschland widerspiegelt [107].

Das mediane Alter lag mit 62 Jahren im Rahmen der oben zitierten Studien.

Es scheint allerdings so zu sein, daß Geschlecht und Alter keine wesentlichen Prognoseparameter darstellen. Dagegen haben der Allgemeinzustand der Patienten und das Tumorstadium einen großen Einfluß auf den Verlauf der Erkrankung.

Der Allgemeinzustand der Patienten beider Therapiearme unserer Studie unterschied sich statistisch nicht. In der Gesamtpopulation hatten 23% einen ECOG von 0, 68% einen ECOG von 1 und 26% einen ECOG von 2. In der Studie von Kosmidis hatten 53% der Patienten einen ECOG von 0, 33% einen ECOG von 1 und 14% einen ECOG von 2 [58]. Damit zeigten sie einen besseren Allgemeinzustand als unsere Patienten. Bei Rosell dagegen hatten 16% der Patienten einen ECOG von 0, 66% einen ECOG von 1 und 17% einen ECOG von 2 [96]. Der Allgemeinzustand seiner Patienten lag damit dem unserer Patienten deutlich näher. Auch der Allgemeinzustand der Patienten in der Studie von Schiller war mit dem unserer Patienten vergleichbar, so hatten 30% der Patienten einen ECOG von 0, 64% der Patienten einen ECOG von 1 und 16% der Patienten einen ECOG von 2 [107].

Als weiterer wesentlicher Prognosefaktor ist das Tumorstadium zu nennen. Dabei fand sich zwischen den Therapiearmen unserer Studie wiederum eine ausbalancierte Situation. Insgesamt hatten 25% der Patienten ein Stadium IIIB und 75% der Patienten ein Stadium IV. In der Studie von Schiller war der Anteil der Patienten im Stadium IIIB mit etwa 15% etwas geringer [107]. Bei Rosell fanden sich 32% der Patienten im Stadium IIIB und 68% im Stadium IV [96]. Bei Kosmidis hatten 10% der Patienten ein Stadium IIIA, 29% ein Stadium IIIB und 61% ein Stadium IV [58]. Damit hatten die Patienten in der Arbeit von Schiller eher ein höheres Tumorstadium, während sie in den Arbeiten von Rosell ein niedrigeres Stadium zeigten.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß sich die Patienten beider Therapiearme unserer Studie bezüglich Allgemeinzustand und Stadium nicht unterschieden und die Ergebnisse insgesamt im Rahmen anderer bekannter Publikationen lagen, wobei in der amerikanischen Studie von Schiller die Ausgangssituation der Patienten insgesamt schlechter war als in den anderen europäischen Studien.

Bei der Verteilung der histologischen Befunde zeigte sich das übliche Bild. Die Hälfte der Patienten wies ein Plattenepithelkarzinom auf. Die zweitgrößte Gruppe waren die Patienten mit Adenokarzinom, die mit 43% sogar noch etwas häufiger vertreten waren als in anderen Studien. Großzellige Karzinome gab es dagegen mit 8% eher selten.

4.3 Diskussion der Wirksamkeit

Mit einer Remissionsrate (CR+PR) von 35% liegt das Ergebnis etwas über den Remissionsraten anderer Studien zur platinhaltigen Kombinationstherapie des nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms. So betrug die Remissionsrate bei Bonomi in den beiden Paclitaxel-Armen 27.7% und 25.3% [14]. Bei Schiller fand sich insgesamt eine Ansprechrate von 19%, es gab keine signifikanten Unterschiede im Ansprechen zwischen den vier Armen [107]. Bei Scagliotti betrug die Remissionsraten in den drei Armen ohne signifikanten Unterschied zwischen 30% und 32% [105]. Auch in der von Rosell 2002 veröffentlichten Studie fanden sich im Ansprechen keine signifikanten Unterschiede. Die Remissionsrate bei Paclitaxel/Carboplatin-Arm betrug 25%, die im Paclitaxel/Cisplatin-Arm 28% [96].

Das Ergebnis bleibt jedoch weit unter den erwarteten 50% der Planungsphase auf der Grundlage der frühen Studie von Bonomi [13].

Zwischen den Therapiegruppen zeigte sich kein relevanter Unterschied. Eine der Planung der Studie auf Äquivalenz bzgl. therapeutischer Effektivität zugrundeliegende Unterlegenheit des

experimentellen Arms von 10% konnte signifikant ausgeschlossen werden.

Die mediane Überlebenszeit im Gesamtkollektiv betrug 8.5 Monate. Dies entsprach den Ergebnissen ähnlicher in der letzten Jahren publizierter Studien: Bonomi in beiden Paclitaxel-Armen: 9.9 Monate; Sandler für Gemcitabin/Cisplatin: 9.1 Monate; Rosell für Paclitaxel/Carboplatin: 8.5 Monate, für Paclitaxel/Cisplatin signifikant länger mit 9.8 Monaten [14,96,103].

Zwischen den Therapiearmen zeigte sich kein signifikanter Unterschied. Die geschätzte mediane Überlebenszeit betrug im wöchentlichen Arm 8.2 Monate, im Standardarm 8.6 Monate.

Das mediane progressionsfreie Intervall von 5 Monaten ist vergleichbar mit den Ergebnissen anderer Studien, so z. B. bei Bonomi für Paclitaxel/Cisplatin low-dose und high-dose 4.4 und 4.8 Monate; bei Sandler für Gemcitabin/Cisplatin 5.6 Monate; bei Schiller für Paclitaxel/Cisplatin 3.4 Monate, allerdings für Gemcitabin/Cisplatin signifikant länger mit 4.2 Monaten [14,103,107].

Der Unterschied zwischen den Therapiearmen zu Gunsten der dreiwöchentlichen Therapie war nicht signifikant und läßt sich vielleicht dadurch erklären, daß die Patienten in der Gruppe mit wöchentlicher Therapie häufiger vom Arzt gesehen wurden, damit öfter ein Anlaß zur symptombedingten Diagnostik bestand und entsprechend ein Progreß oder Rezidiv früher diagnostiziert werden konnte.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß es in der von uns vorgelegten Zwischenauswertung in Bezug auf das Ansprechen keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Armen gab. Ebenso waren das mediane Überleben und das progressionsfreie Intervall vergleichbar.

4.4 Diskussion der Toxizität

Neben dem Ansprechen und Überleben war die Analyse der Toxizität ein weiteres wesentliches Studienziel.

4.4.1 Hämatologische Toxizität

Bei der hämatologischen Toxizität gab in Bezug auf Anämie, Leukopenie und Neutropenie keine wesentlichen Differenzen zwischen den Therapiearmen. Allerdings fand sich bei der Thrombozytopenie im dreiwöchentlichen Arm eine deutliche, aber nicht signifikant höhere Toxizität.

Eine Thrombopenie Grad 3 und 4 wurde in der Rosell-Studie bei der Kombination von

Paclitaxel mit Carboplatin häufiger gefunden als bei der Kombination von Paclitaxel mit Cisplatin [96].

4.4.2 Nichthämatologische Toxizität

In Bezug auf die nichthämatologische Toxizität konnte einzig beim Sensorium, unter das sich auch die Neuropathie subsumieren läßt, und bei den Schmerzen ein Trend zu höheren Toxizitäten Grad 3 und 4 im dreiwöchentlichen Therapiearm gefunden werden. Damit ist das Nebenwirkungsprofil in beiden Armen ausgesprochen moderat.

Dieses steht in Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Schiller, die bei einem Vergleich von Carboplatin/Paclitaxel versus Cisplatin/Docetaxel versus Cisplatin/Paclitaxel versus Cisplatin/Gemcitabin für die Kombination Carboplatin/Paclitaxel einen signifikanten Vorteil im Nebenwirkungsspektrum zeigten [107].

Ganz besonders in Bezug auf die Übelkeit und das Erbrechen, zweier Nebenwirkungen, die von den Patienten als besonders entscheidend für die Verträglichkeit einer Chemotherapie angesehen werden, fanden sich in unserer Studie mit 4% bzw. 1% Grad 3 und 4 Toxizitäten im Vergleich zu Schiller mit 9% bzw. 8% Grad 3 und 4 Toxizitäten ähnlich gute Ergebnisse. In der Rosell-Studie zeigte sich bezüglich der Übelkeit und des Erbrechens eine bessere Verträglichkeit der Kombination Paclitaxel/Carboplatin gegenüber der Kombination Paclitaxel/Cisplatin [1,96,107].

Auf Grund unserer Ergebnisse läßt sich ein Vorteil der wöchentlichen versus der dreiwöchentlichen Therapie in Bezug auf die Neuropathie feststellen, wobei die Toxizitätsdaten insgesamt mit den Arbeiten von Schiller, Rosell und Kosmidis vergleichbar sind und die Therapie mit Paclitaxel/Carboplatin als außerordentlich verträglich eingeschätzt werden darf [58,96,107].

5 Schlußfolgerungen

In der hier vorgelegten Zwischenauswertung war in Bezug auf das Tumoransprechen kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Therapiearmen zu finden. Ebenso waren das mediane Überleben und das progressionsfreie Intervall vergleichbar. Die Toxizitätssituation stellte sich bei der wöchentlichen Gabe etwas günstiger dar. Es wurde beim Sensorium als auch beim Schmerz ein Trend hin zu höheren Toxizitäten im dreiwöchentlichen Arm gefunden. Anhand dieser Ergebnisse der Zwischenauswertung läßt sich schlußfolgern, daß für Patienten mit vorbestehender Neuropathie eventuell eine wöchentliche Applikation günstiger ist. Ansonsten kann entsprechend den Gegebenheiten eine wöchentliche als auch eine dreiwöchentliche Therapie angeboten werden. Die Ergebnisse der Endauswertung bleiben dabei abzuwarten.

Die sehr guten Ergebnisse von Belani lassen sich zum Zeitpunkt der Zwischenauswertung dieser Studie nicht belegen [11]. Eine mögliche Ursache dafür könnte sein, daß Belani in einem vierwöchentlichen Zyklus die Paclitaxel-Dosis dreimal wöchentlich verabreicht hat, dagegen die Platindosis fest am Tag 1 bestehen ließ. Zur Klärung dieser Frage sind weiterführende Studien notwendig.

6 Zusammenfassung

In einer Arbeit von Bonomi wurde erstmals gezeigt, daß beim fortgeschrittenen nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom die Kombination Paclitaxel/Cisplatin der bis dahin üblichen Kombination Cisplatin/Etoposid signifikant überlegen war [14]. Daraufhin wurde von Schiller eine große vierarmige Studie durchgeführt, bei der die Kombinationen Cisplatin/Paclitaxel, Cisplatin/Gemcitabine, Cisplatin/Docetaxel und Carboplatin/Paclitaxel eine vergleichbare Aktivität aufwiesen [107]. Dabei zeigte die Kombination Paclitaxel/Carboplatin jedoch ein signifikant besseres Nebenwirkungsspektrum. Auf Grundlage dieser Daten entschied die ECOG die Kombination Carboplatin/Paclitaxel für weiterführende Studien als Referenzkombination zu empfehlen.

Die Fragestellung der von mir vorgestellten Studie bestand nun darin, ob durch eine wöchentliche Gabe beider Substanzen mit einer daraus resultierenden höheren Dosisdichte ein besseres Ansprechen und eine günstigere Toxizitätssituation als bei der standardmäßigen dreiwöchentlichen Gabe erreicht werden kann.

In der Zwischenauswertung konnte gezeigt werden, daß in Bezug auf das Ansprechen kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Therapiearmen zu finden war. Ebenso war das mediane Überleben und das progressionsfreie Intervall vergleichbar. Die Toxizitätssituation stellte sich bei der wöchentlichen Gabe etwas günstiger dar. Es wurde beim Sensorium als auch beim Schmerz ein Trend zu höheren Toxizitäten im Standardarm gefunden. Anhand dieser Ergebnisse der Zwischenauswertung kann man schlußfolgern, daß für Patienten mit vorbestehender Neuropathie eine wöchentliche Applikation günstiger sein könnte. Die Endauswertung der Studie bleibt dabei abzuwarten.

7 Literaturverzeichnis

1. **Aapro MS**, Thuerlimann B, Sessa C, De Pree C, Bernhard J, Maibach R: A randomized double-blind trial to compare the clinical efficacy of granisetron with metoclopramide, both combined with dexamethasone in the prophylaxis of chemotherapy-induced delayed emesis. *Ann Oncol* 14 (2003) 291-297
2. **Abdel-Raheem MM**, Potti A, Becker WK, Saberi A, Scilley BS, Mehdi SA: Late adrenal metastasis in operable non-small-cell lung carcinoma. *Am J Clin Oncol* 25 (2002) 81-83
3. **Agarwala SS**: Paraneoplastic syndromes. Clinical practice guidelines for the treatment of unresectable non-small-cell lung cancer. *Med Clin North Am* 80 (1996) 173-184
4. **Akerley W**, Choy H, Safran H, Sikov W, Rege V, Sambandam S, Wittels E: Weekly paclitaxel in patients with advanced lung cancer: preliminary data from a phase II trial. *Semin Oncol* 24 (1997) S12-10-S12-13
5. **Akerley W** 3rd: Paclitaxel in advanced non-small cell lung cancer: an alternative high-dose weekly schedule. *Chest* 117 (2000) 152S-155S
6. **Alberola V**, Camps C, Provencia M, Isla D, Rosell R, Vadell C, Bover I, Ruiz Casado A, Azagra P, Jiménez U, González-Larriba, Cardenal F, Artal A, Carrato A, Morales S, Sánchez J: Cisplatin/gemcitabine (CG) vs cisplatin/gemcitabine/vinorelbine (CGV) vs sequential doublets of gemcitabine/vinorelbine followed by ifosfamide/vinorelbine (GV/IV) in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 20 (2001) A 1229
7. **Albes JM**, Dohmen BM, Schott U, Schulen E, Wehrmann M, Ziemer G: Value of positron emission tomography for lung cancer staging. *Eur J Surg Oncol* 28 (2002) 55-62
8. **American Society of Clinical Oncology**: Clinical practice guidelines for the treatment of unresectable non-small-cell lung cancer. Adopted on May 16, 1997 by the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 15 (1997) 2996-3018
9. **Appendino G**, Gariboldi P, Gabette B et al.: Four new taxanes from needles of *Taxus baccata*. *Fitoterapia* 64 (1993) 47-51
10. **Belani CP**: Single agents in the second-line treatment of non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 25 (1998) 10-14.
11. **Belani CP**, Barstis J, Perry MC, La Rocca RV, Nattam SR, Rinaldi D, Clark R, Mills GM: Multicenter, randomized trial for stage IIIB or IV non-small-cell lung cancer using weekly paclitaxel and carboplatin followed by maintenance weekly paclitaxel or observation. *J Clin Oncol* 21 (2003) 2933-2939
12. **Bandinelli C**, Lucchi M, Bucciatti P, Iaconi P, Angelletti CA, Miccoli P: Adrenal masses in non-small cell lung carcinoma patients: is there any role for laparoscopic procedures? *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 8 (1998) 119-124
13. **Bonomi PD**, Finkelstein DM, Ruckdeschel JC, Blum RH, Green MD, Mason B, Hahn R, Tormey DC, Harris J, Comis R: 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* 7 (1989) 1602-1613
14. **Bonomi P**, Kim K, Fairclough D, Cella D, Kugler J, Rowinsky E, Jiroutek M, Johnson

- D: Comparison of survival und quality of life in advanced non-small-cell lung cancer patients treated with two dose levels of paclitaxel combined with cisplatin versus etoposid with cisplatin: results of an Eastern Cooperative Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 18 (2000) 623-631
15. **Bunn PA Jr:** The expanding role of cispaltin in the treatment of non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 16 (1989) 10-21
 16. **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* 85 (1993) 388-394
 17. **Chidel MA,** Suh JH, Geskovich JF, Kupelian PA, Barnett GH: Treatment outcome for patients with primary nonsmall-cell lung cancer and synchronous brain metastasis. *Radiat Oncol Investig* 7 (1999) 313-319
 18. **Choy H,** Rodriguez F, Koester S, Hilsenbeck S, Von Hoff DD: Investigation of taxol as a potential radiation sensitizer. *Cancer* 71 (1993) 3774-7378
 19. **Citardi MJ,** Rowinsky EK, Schaefer KL et al.: Sequence-dependent cytotoxicity between cisplatin (C) and the antimicrotubule agent taxol (T) and vincristin (v). *Proc Am Assoc Cancer Res* 31 (1990) A 410
 20. **Cox DR:** Regression models and life tables. *J R Stat Soc (B)* 34 (1972) 187
 21. **Crino L:** Chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. The experience of Italian Cooperative Groups. *Ann Oncol* 6 (1995) S45-S47
 22. **D'Amico TA,** Wong TZ, Harpole DH, Brown SD, Coleman RF: Impact of computed tomography-positron emission tomography fusion in staging patients with thoracic malignancies. *Ann Thorac Surg* 74 (2002) 160-163; discussion 163
 23. **Denis JN,** Greene AE: A highly efficient approach to natural taxol. *J Am Chem Soc* 110 (1988) 5917-5919
 24. **Denson KW:** Re: Multicenter case-control study of exposure to environmental tobacco smoke and lung cancer in Europe. *J Natl Cancer Inst* 91 (1999) 803-804
 25. **Depierre A,** Lemarie E, Dabouis G, Garnier G, Jacoulet P, Dalphin JC: A phase II study of Navelbine (vinorelbine) in the treatment of non-small-cell lung cancer. *Am J Clin Oncol* 14 (1991) 115-119
 26. **Depierre A,** Milleron B, Moro-Sibilot D, Chevret S, Quoix E, Lebeau B, Braun D, Breton JL, Lemarie E, Gouva S, Paillot N, Brechot JM, Janicot H, Lebas FX, Terrioux P, Clavier J, Foucher P, monchatre M, Coetmeur D, Level MC, Leclerc P, Blanchon F, Rodier JM, Thiberville L, Villeneuve A, Westeel V, Chastang C: Preoperative chemotherapy followed by surgery compared with primary surgery in resectable stage I (except T1N0), II, and IIIa non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 20 (2002) 247-253
 27. **Deutsch HM,** Glinski JA, Hernandez M, Haugwitz RD, Narayanan VL, Suffness M, Zakow LH: Synthesis of congeners and prodrugs. 3 Water-soluble prodrugs of taxol with potent antitumor activity. *J Med Chem* 32 (1989) 788-792.
 28. **Dong Q,** Huang J, Zhou Y, Li L, Bao G, Feng J, Sha H: Hematogenous dissemination of lung cancer cells during surgery: quantitative detection by flow cytometry and prognostic significance. *Lung Cancer* 37 (2002) 293
 29. **Douros J,** Suffness M: New natural products of interest under development at the National Cancer Institute. *Cancer Chemother Pharmacol* 1 (1978) 91-100

30. **Eschman SM**, Friedel G, Paulsen F, Budach W, Harer-Mouline C, Dohmen BM, Bares R: FDG PET for staging of advanced non-small cell lung cancer prior to neoadjuvant radiochemotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 29 (2002) 804-808
31. **Fontana RS**, Sanderson DR, Woolner LB, Taylor WF, Miller WE, Muhm JR: Lung cancer screening: the Mayo program. *J Occup Med* 28 (1986) 746-750
32. **Fossella FV**, DeVore R, Kerr RN, Crawford J, Natale RR, Dunphy F, Kalman L, Miller V, lee JS, Moore M, Gandara D, Karp D, Vokes E, Kris M, Kim Y, Gamza F, Hammershaimb L: Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamid in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. *J Clin Oncol* 18 (2000) 2354-2362
33. **Francis PA**, Rigas JR, Kris MG, Pister KM, Orazem JP, Woolley KJ, Heelan RT: Phase II trial of docetaxel in patients with stage III or IV non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 12 (1994) 1232-1237
34. **Fukuoka M**, Niitani H, Suzuki A, Motomiya M, Hasegawa K, Nishhiwaki Y, Kuriyama T, Ariyoshi Y, Negoro S, Masuda N, et al.: A phase II study of CPT-11, a new derivative of camptothecin, for previously untreated non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 10 (1992) 16-20
35. **Gatzemeier U**, Heckmayer M, Neuhauss R, Schluter I, von Pawel J, Wagner H, Dreps A: Chemotherapy of advanced inoperable non-small cell lung cancer with paclitaxel: a phase II trial. *Semin Oncol* 22 (1995) 24-28
36. **Gatzemeier U**, Shepherd FA, Le Chevalier T, Weynants P, Cottier B, Groen HJ, Rosso R, Mattson K, Cortes-Funes H, Tonato M, Burkes RL, Gottfried M, Voi M: Activity of gemcitabine in patients with non-small cell lung cancer: a multicenter, extended phase II study. *Eur J Cancer* 32 (1996) 243-248
37. **Gatzemeier U**, von Pawel J, Gottfried M et al.: Phase III comparative study for high-dose cisplatin (HD-CIS) versus a combination of paclitaxel (TAX) and cisplatin (CIS) in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 17 (1998) A 1748
38. **Gauden SJ**, Tripcony L: The curative treatment by radiation therapy alone of Stage I non-small cell lung cancer in a geriatric population. *Lung Cancer* 32 (2001) 71-9
39. **Gehan E**: A generalized Wilcoxon test for comparing arbitrarily single censored samples. *Biometrika* 52 (1965) 203
40. **Giaccone G**, Splinter TAW, Debruyne C, Kho GS, Lianes P, van Zandwijk N, Pennucci MC, Scagliotti G, van Meerbeck J, van Hoesel Q, Curran D, Sahmoud T Postmus PE: Randomized study of paclitaxel-cisplatin versus cisplatin-teniposid in patients with advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 16 (1998) 2133-2141
41. **Granone P**, Margaritora S, D'Andrilli A, Cesario A, Kawamukai K, Meacci E. Non-small cell lung cancer with single brain metastasis: the role of surgical treatment. *Eur J Cardiothorac Surg* 20 (2001) 361-6
42. **Grippi MA**: Clinical aspects of lung cancer. *Semin Roentgenol* 25 (1990) 12-24
43. **Haybittle JL**: Significance testing in the comparison of survival curves from clinical trials of cancer treatment. *Rec Res Cancer Res* 111 (1988) 75
44. **Hayman JA**, Martel MK, Ten Haken RK, Normolle DP, Todd RF 3rd, Littles JF, Sullivan MA, Possert PW, Turrisi AT, Lichter AS: Dose escalation in non-small-cell

- lung cancer using three-dimensional conformal radiation therapy: update of a phase I trial. *J Clin Oncol* 19 (2001) 127-136
45. **Havemann K**, Wolf M, Merte H et al.: Dose-finding study of paclitaxel and simultaneous radiotherapy in stage III non-small cell lung cancer. Symposium: New directions in Anti-Cancer Chemotherapy, Paris (1995)
 46. **Henschke CI**, Yankelevitz DF, Libby DM, McCauley D, Pasmantier M, Altorki NK, Smith JP, Miettinen OS: Early lung cancer action project: annual screening using single-slice helical CT. *Ann N Y Acad Sci* 952 (2001) 124-134
 47. **Hofmann HS**, Taege C, Lautenschläger C, Neef H, Silber RE: Microscopic (R1) and macroscopic (R2) residual disease in patients with resected non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 21 (2002) 606-610
 48. **Horwitz SB**, Lothstein L, Manfredi JJ, Mellado W, Parness J, Roy SN, Schiff PB, Sorbara L, Zeheb R: Taxol: mechanisms of action and resistance. *Ann NY Acad Sci* 466 (1986) 733-44
 49. **Jia X**, Krasna MJ: Clinical significance of micrometastasis in lung and esophageal cancer: a new paradigm in thoracic oncology. *Ann Thorac Surg* 74 (2002) 278-284
 50. **Kaneko M**, Eguchi K, Ohmatsu H, Kakinuma R, Naruke T, Suemasu K, Moriyama N: Peripheral lung cancer: Screening and detection with low-dose spiral CT versus radiography. *Radiology* 201 (1996) 798-802
 51. **Kaplan EL**, Meier P: Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Ass* 53 (1958) 457
 52. **Karnofsky DA**. *Cancer* 1 (1948) 634
 53. **Kein Autor**: Screening (lung cancer). *Chest* 89 (1986) 324S-326S
 54. **Kernstine KH**, McLaughlin KA, Menda Y, Rossi NP, Kahn DJ, Bushnell DL, Graham MM, Brown CK, Madsen MT: Can FDG-PET reduce the need for mediastinoscopy in potentially resectable nonsmall cell lung cancer? *Ann Thorac Surg* 73 (2002) 394-401; discussion 401-402
 55. **Klastersky J**: Cisplatin and carboplatin in combination with etoposide as a treatment for non-small cell lung cancer: the experience of EORTC Lung Cancer Working Party. *Cancer Treat Rev* 15 (1988) 33-40
 56. **Kobayashi K**, Shinbara A, Kamimura M et al: Irinotecan (CPT-11) in combination with weekly administration of cisplatin (CDDP) for non-small-cell lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 42 (1998) 53-58
 57. **Kodama M**, Kodama T, Nishi Y, Totani R: Does surgical stress cause tumor metastasis? *Anticancer Res* 12 (1992) 1603-1616
 58. **Kosmidis P**, Mylonakis N, Nicolaidis C, Kalophones C, Samantas E, Boukovinas J, Fountzilas G, Skarlos D, Economopoulos T, Tsavdaridis D, Papakostas P, Bacoyiannis C, Dimopoulos M: Paclitaxel plus carboplatin versus gemcitabine plus paclitaxel in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 20 (2002) 3578-3585
 59. **Kubik A**, Parkin DM, Khat M, Erban J, Polak J, Adamec M: Lack of benefit from semi-annual screening for cancer of the lung: follow-up report of a randomized controlled trial on a population of high-risk males in Czechoslovakia. *Int J Cancer* 45 (1990) 26-33

60. **Lan KKG**, DeMets DL: Discrete sequential boundaries for group sequential trials. *Biometrika* 70 (1983) 659
61. **Langer C**, Leighton JC, Comis RL, O'Dwyer PJ, McAleer CA, Bonjo CA, Engstrom PF, Litwin S, Johnson S, Ozols RF: Paclitaxel by 24- or 1- hour infusion in combination with carboplatin in advanced non-small cell lung cancer: the Fox Chase Cancer Center experience. *Semin Oncol* 22 (1995) 18-29
62. **LeBlanc GA**, Sundseth SS, Weber GF, Waxman DJ: Platinum anticancer drugs modulate P-450 mRNA levels and differentially alter hepatic drug and steroid hormone metabolism in male and female rats. *Cancer Res* 52 (1992) 540-547
63. **Levi F**, Luccchini F, La Vecchia C, Negri E: Trends in mortality from cancer in the European Union, 1955-94. *Lancet* 354 (1999) 742-743
64. **Lippe P**, Tummarello D, Monterubbianesi MC, Silva RR, Giuliodori L, Mari D, Santo A, Pasini F, Cetto GL, Rossi D, Porfiri E, Cascinu S, Cellerino R: Weekly gemcitabine and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase II study. *Ann Oncol* 10 (1999) 217-221
65. **Lloyd C**, Silvestri GA: Mediastinal staging of non-small-cell lung cancer. *Cancer Control* 8 (2001) 311-317
66. **Machin D**, Stenning SP, Parmar MK, Fayers PM, Girling DJ, Stephens RJ, Stewart LA, Whaley JB: Thirty years of Medical Research Council randomized trials in solid tumours. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 9 (1997) 100-114
67. **Machtay M**, Glatstein E: Combined modality therapy for non-small cell lung carcinoma. *Cancer J* 8 (2002) S55-67
68. **Manfredi JJ**, Horwitz SB: Taxol: An antimetabolic agent with a new mechanism of action. *Pharmacol Ther* 25 (1984) 83-125
69. **Markman M**, Francis P, Rowinsky E, Hakes T, Reichmann B, Jones W, Lewis JL Jr, Rubin S, Curtin J, Barakat R, et al: Intraperitoneal Taxol (paclitaxel) in the management of ovarian cancer. *Ann Oncol* 5 (1994) S55-S58
70. **McGarry RC**, Song G, des Rosiers P, Timmerman R: Observation - only management of early stage, medically inoperable lung cancer: poor outcome. *Chest* 121 (2002) 1155-1158
71. **Melamed MR**, Flehinger BJ, Zaman MB, Heelan RT, Perchick WA, Martini N: Screening for early lung cancer. Results of the Memorial Sloan-Kettering study in New York. *Chest* 86 (1984) 44-53
72. **Mountain CF**: A new international staging system for lung cancer. *Chest* 89 (1986) 225S-233S
73. **Mountain CF**: Revision in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest* 111 (1997) 1710-1717
74. **Murphy WK**, Fossella FV, Winn RJ, Shin DM, Hynes HE, Gross HM, Davilla E, leimert J, Dhingra H, Raber MN, et al: Phase II study of taxol in patients with untreated advanced non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 85 (1993) 384-388
75. **Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group**: Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. *BMJ* 311 (1995) 899-909

76. **O'Brien PC**, Fleming TR: A multiple testing procedure for clinical trials. *Biometrics* 35 (1979) 549
77. **Parness J**, Horwitz SB: Taxol binds to polymerized tubulin in vitro. *J Cell Biol* 91 (1981) 479-487
78. **Passlick B**, Kubuschock B, Siemel W, Thetter O, Pantel K, Izbicki JR: Mediastinal lymphadenectomy in non-small cell lung cancer: effectiveness in patients with or without nodal micrometastases – results of a preliminary study. *Eur J Cardiothorac Surg* 21 (2002) 520-526
79. **Perez-Soler R**, Fossella FV, Glisson BS, Lee JS, Murphy WK, Shin DM, Kemp BL, Lee JJ, Kane J, Robinson RA, Lippman SM, Kurie JM, Huber MH, Raber MN, Hong WK: Phase II study of topotecan in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously untreated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 14 (1996) 503-513
80. **Pergolizzi S**, Santacaterina A, Renzis CD, Settineri N, Gaeta M, Frosina P, Russi EG, Altavilla G: Older people with non small cell lung cancer in clinical stage IIIA and co-morbid conditions. Is curative irradiation feasible? Final results of a prospective study. *Lung cancer* 37 (2002) 201-206
81. **Peto R**, Peto J: Asymptotically efficient rank in variation test procedures (with discussion). *J R Stat Soc A* 135 (1972) 185
82. **Peto R**, Pike MC, Armitage P, Breslow NE, Cox DR, Howard SV, Mantel N, McPherson K, Peto J, Smith PG: Design and analysis of clinical trials requiring prolonged observation of each patient. I. Introduction and design. *Br J Cancer* 34 (1976) 585-612.
83. **Peto R**, Pike MC, Armitage P, Breslow NE, Cox DR, Howard SV, Mantel NE, McPherson K, Peto J, Smith PG: Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient. II. analysis and examples. *Br J Cancer* 35 (1977) 1-39
84. **Piantadosi S**: Clinical trials – a methodologic perspective. John Wiley, New York, 1977, S. 230-269
85. **Pirker R**, Krajnik G; Zochbauer S, Malayeri R, Kneussl M, Huber H: Paclitaxel/cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Ann Oncol* 6 (1995) 833-835
86. **Pirker R**: Two- versus three-drug combinations in the chemotherapy of advanced non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 38 (2002) 53-55
87. **Pitz CC**, Maas KW, Van Swieten HA, de la Riviere AB, Hofman P, Schramel FM: Surgery as part of combined modality treatment in stage IIIB non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 74 (2002) 164-169
88. **PORT Meta-analysis Trialists Group**: Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. PORT Meta-analysis Trialists Group. *Lancet* 352 (1998) 257-263
89. **Prentice R**: Linear rank tests with right censored data. *Biometrika* 65 (1978) 167
90. **Ranson M**, Anderson H, Jayson G et al.: Single centre phase II trial of paclitaxel (Taxol) administered as a 3 hour infusion in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer* 18 (1997) Abstract 136

91. **Reske SN**, Bares R, Büll U, Guhlmann A, Moser E, Wannemacher MF: Klinische Wertigkeit der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) bei onkologischen Fragestellungen: Ergebnisse einer interdisziplinären Konsensuskonferenz. *Nuklearmedizin* 35 (1996) 42-52
92. **Rodriguez J**, Pawel J, Pluzanska A, Gorbounova V, Fosella F, Kaukel E, Mattson K, Millward M, Kim YS, Gamza F, Berille J, Belani CP: A multicenter, randomized phase III study of docetaxel + cisplatin (DC) and docetaxel + carboplatin (DCB) vs. vinorelbin + cisplatin (VC) in chemotherapy-naive patients with advanced and metastatic non-small cell lung cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 20 (2001) Abstract 1252
93. **Rösler JA**, Woitowitz H: Asbesteinwirkung am Arbeitsplatz und Sterblichkeit an bösartigen Tumoren in der Bundesrepublik Deutschland. *Schriftenreihe des Hauptverbandes der Gewerblichen Berufsgenossenschaften. Forschungsbericht Asbest VI*. 1993.
94. **Rosell R**, Maestre J, Font A, Moreno I, Molina F, Milla A, Gomez-Codina J, Camps C: A randomized trial of mitomycin/ifosfamide/cisplatin preoperative chemotherapy plus surgery versus surgery alone in stage IIIA non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 21 (1994) 28-33
95. **Rosell R**, Gomez-Codina J, Camps C, Javier Sanchez J, Maestre J, Padilla J, Canto A, Abad A, Roig J: Preresectional chemotherapy in stage IIIA non-small-cell lung cancer: a 7-year assessment of a randomized controlled trial. *Lung cancer*. 26 (1999) 7-14
96. **Rosell R**, Gatzemeier U, Betticher DC, Keppler U, Macha HN, Pirker R, Berthet P, Breau JL, Lianes P, Nicholson M, Ardizzoni A, Chemaissani A, Bogaerts J, Gallant G: Phase III randomised trial comparing paclitaxel/carboplatin with paclitaxel/cisplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a cooperative multinational trial. *Ann Oncol* 13 (2002) 1539-1549
97. **Roth JA**, Fosella F, Komaki R, Ryan MB, Putnam JB Jr, Lee JS, Dhingra H, De Caro L, Chasen M, McGavran M, et al: A randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 86 (1994) 673-680
98. **Rowinsky EK**, Gilbert MR, McGuire WP, Noe DA, Grochow LB, Forastiere AA, Ettinger DS, Lubejko BG, Clark B, Sartorius SE, et al: Sequences of taxol and cisplatin: a phase I and pharmacologic study. *J Clin Oncol* 9 (1991) 1692-1703
99. **Rowinsky EK**, Onetto N, Canetta RM, Arbuck SG: Taxol: the first of the taxanes, an important new class of antitumor agents. *Semin Oncol* 19 (1992) 646-662
100. **Rowinsky EK**, Eisenhauer EA, Chaudhry V, Arbuck SG, Donehauer RC: Clinical toxicities encountered with paclitaxel (Taxol): *Semin Oncol* 20 (1993) 1-15
101. **Roy SN**, Horwitz SB: A phosphoglycoprotein associated with taxol resistance in J774.2 cells. *Cancer Res* 45 (1985) 3856-3863
102. **Samet JM**: The epidemiology of lung cancer. *Chest* 103 (1993) 20S-29S
103. **Sandler AB**, Nemunaitis J, Denham C, von Pawel J, Cornier Y, Gatzemeier U, Mattson K, Manegold C, Palmer MC, Gregor A, Nguyen B, Niyikiza C, Einhorn LH: Phase III trial of gemcitabine plus cisplatin versus cisplatin alone in patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 18 (2000) 122-130
104. **Saunders M**, Dische S, Barrett A, Harvey A, Gibson D, Parmar M: Continuous hyperfractionated radiotherapy (CHART) versus conventional radiotherapy in non-

- small cell lung cancer: a randomised multicentre trial. CHART Steering Committee. *Lancet* 350 (1997) 161-165
105. **Scagliotti GV**, De Marinis F, Rinaldi M, Crinò L, Gridelli C, Ricci S, Matano E, Boni C, Marangolo M, Failla G, Altavilla G, Adamo V, Ceribelli A, Clerici M, Di Costanzo F, Frontini L, Tonato M: Phase III randomized trial comparing three platinum-based doublets in advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 20 (2002) 4285-4291
 106. **Schiff PB**, Horwitz SB: Taxol stabilizes microtubules in mouse fibroblast cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 77 (1980) 1561-1565
 107. **Schiller JH**, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, Zhu J, Johnson DH: Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non small cell lung cancer. *N Engl J Med* 346 (2002) 92-98
 108. **Shepherd FA**, Abratt R, Crino L, Green M, Sandler A, Steward W, Iglesias J, Anglin G: The influence of gemcitabine and cisplatin schedule on response and survival in advanced non-small cell lung cancer. *Lung cancer* 30 (2000) 117-125
 109. **Shepherd FA**, Dancey J, Ramlau R, Mattson K, Gralla R, O'Rourke M, Levitan N, Gressot L, Vincent M, Burkes R, Coughlin S, Kim Y, Berille J: Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 18 (2000) 2095-2103
 110. **Shopland DR**, Pechacek TF, Cullen JW: Toward a tobacco-free society. *Semin Oncol* 17 (1990) 402-412
 111. **Smith IE**, O'Brien ME, Talbot DC, Nicoloson MC, Mansi JL, Hickish TF, Norton A, Ashley S: Duration of chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: a randomized trial of three versus six courses of mitomycin, vinblastin, and cisplatin. *J Clin Oncol* 19 (2001) 1336-1343
 112. **Statistisches Bundesamt**. Todesursachenstatistik 1968 bis 1997. Zweigstelle Bonn. 1999
 113. **Steren A**, Sevin BU, Perras J, Angioli R, Nguyen H, Guerra L, Koechli O, Averette HE: Taxol sensitizes human ovarian cancer cells to radiation. *Gynecol Oncol* 48 (1993) 252-258
 114. **Thomas M**, Rube C, Semik M, Stepling H, Macha H, Deimling A, Klink F, Deppermann KM, Clemens M, Dornoff W, Weber W, Berdel WE: Randomized trial of chemotherapy (CT) and twice daily chemoradiation (hfRT/CT) versus chemotherapy (CT) alone before surgery in stage III non-small cell lung cancer (NSCLC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 18 (1999) A 1769
 115. **Tishler RB**, Geard CR, Hall EJ, Schiff PB: Taxol sensitizes human astrocytoma cells to radiation. *Cancer Res* 52 (1992) 3495-3497
 116. **Trakhtenberg AK**, Kiseleva ES, Pitskhelauri VG, Barchuk AS, Beisebaev AA, Glagolev AN, Zhiglov MA, Zakharchenkov AV, Zvekotkina LS, Kim IK, et al: Preoperative radiotherapy in the combined treatment of lung cancer patients. *Neoplasma* 35 (1988) 459-465
 117. **Travis WD** et al: Histological typing of lung and pleural Tumors. WHO, Springer 1999.
 118. **Trodella L**, Granone P, Valente S, Valentini V, Balducci M, Mantini G, Turriziani A,

- Margaritoria S, Cesario A, Ramella S, Corbo GM, D'Angelillo RM, Fontana A, Galetta D, Cellini N: Adjuvant radiotherapy in non-small cell lung cancer with pathological stage I: definitive results of a phase III randomized trial. *Radiother Oncol* 62 (2002) 11-19
119. **Ukena D**, Leutz M, Schlimmer P et al: Intensivierte Behandlung des nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC) im Stadium IV: Wöchentliche Chemotherapie mit Paclitaxel und Carboplatin. *Atemwegs – und Lungenkrankheiten* 23 (1997) 346-350
 120. **Van Meerbeck JP**, Smit EF, Lianes P, Schramel F, Lenz M, Debruyne C, Giaccone G: A EORTC randomized phase III trial of three chemotherapy regimens in advanced non-small cell lung cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 20 (2001) A 1228
 121. **Van Schil PE**: Surgery for non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 34 (2001) S127-S132
 122. **Von Pawel J**, Wagner H, Niederle N, Heider A, Koschel G, Hecker D, Hanske M: Phase II study of paclitaxel and cisplatin in patients with non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 23 (1996) 47-50
 123. **World Health Organization**: WHO handbook for reporting results of cancer treatment. Geneva (Switzerland) World Health Organization Offset Publication No. 48 (1979)
 124. **Wani MC**, Taylor HL, Wall ME, Coggon P, McPhail AT: Plant antitumor agents. VI. The isolation and structure of taxol, a novel antileukämik and antitumor agent from *Taxus brevifolia*. *J AM Chem Soc* 93 (1971) 2325-2327
 125. **Wu Y**, Huang Z, Wang S, Yang X, Ou W: A randomized trial of systematic nodal dissection in resectable non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 36 (2002) 1-6
 126. **Zierhut D**, Bettschneider C, Schubert K, van Kampen M, Wannemacher M: Radiation therapy of stage I and II non-small cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer* 34 (2001) S39-S43

8 Anlagen

8.1 Tabellen – und Abbildungsverzeichnis

Lfd. Nr.	Tabellentitel	Seite
Tab. 1	Histologische Klassifikation der Bronchialkarzinome nach WHO	3
Tab. 2	Klinische TNM-Klassifikation nach Mountain (1997)	4
Tab. 3	Spezifizierung von M1	5
Tab. 4	Stadiengruppierung	5
Tab. 5	Fallzahl bei verschiedenen Äquivalenzmarken	23
Tab. 6	Datenstand	26
Tab. 7	Geschlecht	27
Tab. 8	Altersverteilung	27
Tab. 9	Allgemeinzustand (ECOG)	28
Tab. 10	Stadium (AJCC)	29
Tab. 11	Histologie	29
Tab. 12	Metastasierungen (Mehrfachnennung)	29
Tab. 13	Metastasenlokalisationen (Mehrfachnennungen)	30
Tab. 14	Tumoransprechen	30
Tab. 15	Hämatologische Toxizitäten	34
Tab. 16	Nichthämatologische Toxizitäten	35

Lfd. Nr.	Abbildungstitel	Seite
Abb. 1	Behandlungsschema	17
Abb. 2	Altersverteilung	28
Abb. 3	Tumoransprechen	31
Abb. 4	Überleben Gesamtkollektiv	32
Abb. 5	Überleben nach Behandlungsarmen	32
Abb. 6	Progressionsfreies Intervall Gesamtkollektiv	33
Abb. 7	Progressionsfreies Intervall in den Behandlungsarmen	33
Abb. 8	Hämatologische Toxizitäten	34
Abb. 9	Nichthämatologische Toxizitäten (Teil 1)	36
Abb. 10	Nichthämatologische Toxizitäten (Teil 2)	36

9 Thesen

1. Das Bronchialkarzinom ist weltweit der häufigste Tumor des Mannes und steht bei der Frau an dritter Stelle.
2. Das therapeutische Vorgehen unterscheidet sich dabei abhängig davon, ob es sich um ein kleinzelliges oder nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom handelt.
3. Standard in der Therapie des fortgeschrittenen inoperablen nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms ist die Chemotherapie.
4. Seit Anfang der neunziger Jahre gibt es eine Reihe neuerer Chemotherapeutika, die für die Behandlung des nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms zu Verfügung stehen.
5. Zu den aktivsten und klinisch zur Zeit am besten evaluierten Substanzen gehört dabei das Taxan Paclitaxel.
6. Die Kombination von Paclitaxel mit dem Platinderivat Carboplatin weist sehr gute Remissionsraten auf, zeigt ein gutes 1-Jahres-Überleben und ist ausgesprochen verträglich.
7. Von der ECOG wurde die dreiwöchentliche Gabe von Paclitaxel/Carboplatin als Standardregime für weitere Untersuchungen festgelegt.
8. In der vorliegenden Studie wurde die dreiwöchentliche Gabe gegen eine modifizierte wöchentliche Gabe geprüft.
9. Ziel dabei war es, durch eine Änderung des Applikationsrhythmus und der daraus resultierenden höheren Dosisdichte die Therapie hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit zu optimieren.
10. Die vorliegende Zwischenauswertung beruht auf den Daten von 320 auswertbaren Patienten, die seit 1998 in diese Studie aufgenommen wurden.
11. In Bezug auf das Tumoransprechen fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Armen.
12. Ebenso waren das mediane und das progressionsfreie Überleben vergleichbar.
13. Die Toxizitätssituation stellt sich, was die Neuropathie angeht, etwas günstiger bei der wöchentlichen Gabe dar.
14. Damit kann man schlußfolgern, das für Patienten mit vorbestehender Neuropathie eventuell eine wöchentliche Applikation günstiger ist.
15. Ansonsten sind wöchentliche und dreiwöchentliche Gabe vergleichbar und können entsprechend den Gegebenheiten den Patienten angeboten werden.

Tabellarischer Lebenslauf

1. Persönliche Daten

Name	Tabea Appel
geb. am	12. Juni 1971 in Berlin
wohnhaft	Kröllwitzer Str. 42 in 06120 Halle

2. Ausbildung

1990	Abitur an der Erweiterten Oberschule „Geschwister Scholl“ Sangerhausen
1990 – 1991	einjähriges klinisches Vorpraktikum im Kreiskrankenhaus Sangerhausen
1991 – 1997	Studium der Humanmedizin an der Martin-Luther-Universität Halle- Wittenberg

3. Beruflicher Werdegang

1998 – 1999	Ärztin im Praktikum in der Klinik für Innere Medizin II im Städtischen Krankenhaus Martha-Maria Halle-Dörlau
Seit 1. Juli 1999	Assistenzärztin in der Klinik für Innere Medizin II im Städtischen Krankenhaus Martha-Maria Halle-Dörlau

Halle, den 30. August 2004

Selbständigkeitserklärung

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

Halle, den 30. August 2004

Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. B. Osten danke ich für die Ermöglichung der Promotion und die konstruktive Kritik bei der Durchsicht des Manuskriptes.

Herrn Chefarzt Dr. med. W. Schütte danke ich sowohl für die Überlassung des Promotions-themas als auch für die hilfreiche und unkomplizierte Zusammenarbeit während der Durchführung der Studie und der Fertigstellung der Arbeit.

Darüber hinaus danke ich allen denjenigen, die direkt und indirekt zum Gelingen der Arbeit beitrugen, indem sie mir durch ihren Rat und ihre Unterstützung behilflich waren.