

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin II des Universitätsklinikums  
Halle an der Martin-Luther-Universität Halle/Wittenberg  
(Direktor: Professor Dr. med. habil. M. Girndt)  
und  
der Klinik für Innere Medizin II des Krankenhaus  
Martha-Maria Halle-Dörlau GmbH (Chefarzt:  
Priv.-Doz. Dr. med. habil. W. Schütte)

**Gemcitabin und Carboplatin beim fortgeschrittenen  
nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom Auswertung  
klinischer Phase II-Studien**

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

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

von: Gert-Christof Linke  
geboren am: 18.7.1957 in Halle/Saale

Betreuer: Priv.-Doz. Dr. med. habil. W. Schütte

Gutachter/Gutachterin: PD Dr. Wolfgang Schütte Halle/S  
PD Dr. Karin Jordan Halle/S  
Prof. Dr. Jens Schreiber Magdeburg

Datum der Verteidigung: 3.7.2012

## **Referat und bibliographische Beschreibung**

Hintergrund: In der Behandlung des nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms im Stadium IIIB und IV stellt eine platinhaltige Zweifachkombination mit einer aktuellen Substanz wie z.B. Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel, Vinorelbine oder Pemetrexed die Standardbehandlung dar. Eine eindeutige Überlegenheit einer der Kombinationspartner konnte nicht belegt werden. Mit diesen Kombinationen werden 1-Jahres-Überlebensraten von 30–40 % und mediane Überlebensraten zwischen 8 und 12 Monaten erreicht.

Methoden: Im Rahmen einer klinischen Phase-II-Studie wurden Patienten, die im Stadium IIIB und IV an einem nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom erkrankt waren, mit einer Kombination von Gemcitabine und Carboplatin behandelt. Den Ergebnissen wurden drei zeitlich davor erhobenen Patientengruppen aus ebenfalls nicht randomisierten Studien gegenübergestellt. Diese Patienten wurden mit Paclitaxel-Monotherapie, Paclitaxel-Carboplat-Therapie und Taxotere-Carboplat-Therapie behandelt. Die vier Gruppen umfassten insgesamt 118 Patienten.

Ergebnisse: An der Phase-II-Studie mit Gemcitabin und Carboplatin nahmen 47 % Stadium IIIB- und 53 % Stadium IV-Patienten teil. Die Ansprechrate betrug 40 %, komplette Remission 7 %, partielle Remission 33 %, stable disease 30 %, Progression 30 %. Die 1-Jahres-Überlebensrate betrug 45,5 %, die mediane Überlebenszeit 51 Wochen. Nicht hämatologische toxische Wirkungen waren nur geringgradig, insgesamt war die Behandlung gut verträglich und praktikabel.

Ein Vergleich mit den oben genannten Vorläufer-Studien ergab ähnliche Ergebnisse in Ansprechrate, Überleben und Toxizität. Das entspricht den Ergebnissen in der Literatur.

Schlussfolgerung: Die Kombination Gemcitabin und Carboplatin ist eine wirksame und sehr gut verträgliche Kombination die damit ihren Stellenwert in der Behandlung des NSCLC bestätigt. Sie ist damit geeignet als Basiskombination für eine Weiterentwicklung in Verbindung mit modernen Targettherapeutika.

Linke, Gert-Christof: Gemcitabin und Carboplatin beim fortgeschrittenen nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom, Auswertung klinischer Phase II-Studien  
Halle, Univ., Med. Fak., Diss., 58 Seiten, 2011

<b>Inhaltsverzeichnis</b>		<b>Seite</b>
1	Einleitung und Problemstellung	1
2	Theoretischer Hintergrund	2
2.1	Gemcitabin als neues Zytostatikum	7
2.2	Pharmakologische Eigenschaften und Nebenwirkungen von Gemcitabin	10
2.3	Pharmakologische und toxikologische Eigenschaften von Carboplatin	12
3	Patienten und Methodik	13
3.1	Studienpopulation	13
3.1.1	Ausschlusskriterien	18
3.1.2	Charakterisierung der Patientengruppe mit kombinierter Gemcitabin- und Carboplatin-Therapie	18
3.2	Dosierung und Anwendung	19
3.2.1	Medikamente und Zubehör	19
3.2.2	Wahl der Dosis und Verabreichungsart	20
3.2.3	Begleittherapie	20
3.2.4	Dosismodifikation	21
3.3	Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit	22
3.3.1	Wirksamkeit	22
3.3.2	Sicherheit - Überwachung der Patienten während der Therapie	24
3.4	Statistische Methoden	26
4	Ergebnisse	27
4.1	Ergebnisse der Gemcitabin-Carboplatin-Therapie	27
4.1.1	Dosismodifikation und Behandlungsdauer	27
4.1.2	Toxizität	28
4.1.3	Remissionsraten und Überlebenszeiten	30
4.1.4	Einflussgrößen	31
4.2	Ergebnisse der Paclitaxel-Monotherapie	37
4.2.1	Toxizität	37
4.2.2.	Remissionsraten und Überlebenszeiten	37
4.3	Ergebnisse der Paclitaxel-Carboplatin-Studie	38
4.3.1	Toxizität	38
4.3.2	Remissionsraten und Überlebenszeiten	39

4.4	Ergebnisse der Taxotere-Carboplatin-Studie	39
4.4.1	Toxizität	40
4.4.2	Remissionsraten und Überlebenszeiten	40
4.5	Vergleichende Betrachtung der vier Studien	40
4.5.1	Patientencharakteristik	41
4.5.2	Toxizität	42
4.5.3	Remissionsraten und Überlebenszeiten	43
5	Diskussion	44
5.1	Phase-II-Studie Gemcitabin/Carboplatin	44
5.1.1	Praktikabilität und Toxizität	44
5.1.2	Ansprechen und Überleben	46
5.1.3	Beurteilung	46
5.2	Diskussion des Vergleichs mit früheren Studien	47
6	Zusammenfassung	49
7	Literaturverzeichnis	50
8	Thesen	57

## 1 Einleitung und Problemstellung

Das Bronchialkarzinom stellt mit seiner zunehmenden Inzidenz ein wachsendes Problem für das Gesundheitssystem dar. Bessere Kenntnisse über Ätiologie und Verlauf der Erkrankung stehen der unverändert ungünstigen Prognose des Krankheitsverlaufes gegenüber.

In der Praxis durchzusetzende Früherkennungsmethoden existieren bisher nicht.

Das nichtkleinzellige Bronchialkarzinom hat in den letzten sieben Jahrzehnten bei Männern ständig an Häufigkeit zugenommen. In den letzten Jahren nimmt die Inzidenz des NSCLC auch bei Frauen zu. Primär präventive Maßnahmen werden in der Gesellschaft wenig akzeptiert. Wesentliche Bedeutung bei der Entstehung des Bronchialkarzinoms kommt dem inhalativen Rauchen von Zigaretten zu. Das Bronchialkarzinom tritt überwiegend jenseits des vierzigsten Lebensjahres auf [3, 19].

Das Risiko eines Rauchers am Bronchialkarzinom zu erkranken, ist abhängig von der Anzahl der gerauchten Zigaretten, bis zu dreissigmal so hoch, wie das eines Nichtraucher [32].

In den Vereinigten Staaten von Amerika konnte nachgewiesen werden, dass die Häufigkeit des Bronchialkarzinoms der Raucherprävalenz in einem Abstand von 30 Jahren proportional folgt [62].

Auch bei Frauen ließ sich in dieser Arbeit der direkte Zusammenhang zwischen Raucherprävalenz und Inzidenz des Bronchialkarzinoms nachweisen [62, 63].

Auch die berufliche Exposition mit karzinogenen Stoffen erhöht das Risiko, am Bronchialkarzinom zu erkranken. Gesichert ist ein Kausalzusammenhang mit Asbest, Arsen, Chromverbindungen, Dichlordiäthylsulfid, Ether, ionisierenden Stoffen, Nickel und polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen. Die durch die genannten Faktoren induzierten Bronchialkarzinome nehmen aber aufgrund der ständig verbesserten Arbeitsplatzbedingungen kontinuierlich ab und spielen nur noch eine untergeordnete Rolle. Rauchen stellt für alle beruflich bedingten Expositionen aber einen Verstärkereffekt in der Karzinogenese dar [20, 26, 62].

Die Mehrheit der Patienten, bei denen ein Bronchialkarzinom diagnostiziert wird, ist einer kurativen Behandlung nicht mehr zugänglich, somit nimmt die zytostatische Behandlung eine wichtige Rolle bei der Therapie unter palliativer Zielsetzung ein [18]. Allgemein etablierte Standardtherapieschemata gibt es bisher nicht [15].

Zurzeit findet eine kontroverse Diskussion über die Chemotherapie des NSCLC statt, eine zytostatische Behandlung wird im Rahmen klinischer Studien empfohlen. Die Chemotherapie des NSCLC stützt sich auf Ergebnisse aus kontrollierten Studien der sechs als aktiv einzustufende Substanzen der ersten Generation. Diese sind: Vindesin,

Ifosfamid, Cisplatin, Carboplatin, Etoposid und Mitomycin-C[1, 5, 10, 33]. Mit ihnen lassen sich Remissionsraten zwischen 13 und 19 % erreichen. In der Regel werden Remissionsdauern zwischen zwei und vier Monaten angegeben. Aufgrund des nur geringen Überlebensvorteils chemotherapierter Patienten sollte das zytostatische Schema vor allem auch Toxizitätsfragen berücksichtigen. Zurzeit werden Zweierkombinationen mit guter Verträglichkeit, die auch ambulant verabreicht werden können, aggressiven Zweier- und Dreierkombinationen vorgezogen. Ein nach Möglichkeit ambulantes Behandlungsregime bietet Aussicht auf eine verbesserte Lebensqualität während der Therapie, diese hat unter dem ohnehin palliativen Behandlungsansatz größte Bedeutung.

In den Jahren 1998 - 1999 wurden in der II. Medizinischen Klinik, Krankenhaus Martha-Maria Halle- Dörlau in einer Phase-II-Studie 30 Patienten mit Gemcitabin und Carboplatin behandelt, bei allen bestand ein fortgeschrittenes NSCLC, Stadium IIIB und IV.

In zeitlich davor erfolgten Studien wurden Patientengruppen mit der gleichen Erkrankung mit anderen Chemotherapieschemata behandelt (Paclitaxel Monotherapie - n = 28, Paclitaxel-Carboplat-Therapie - n = 30, Taxotere-Carboplat-Therapie - n = 30 [56].

In dieser Phase-II-Studie soll die Effizienz der Kombinationsbehandlung mit Gemcitabin und Carboplatin analysiert und die Behandlungsergebnisse mit den o.g. anderen Chemotherapieschemata verglichen werden. Primäres Studienziel ist die Untersuchung von Ausmaß und Dauer der Remission, der Überlebenszeit und des Grades der Toxizität.

## **2 Theoretischer Hintergrund**

Das Bronchialkarzinom ist das häufigste Malignom des Mannes und das zweithäufigste Karzinom der Frau [19]. 45 000 Menschen erkranken jährlich in der Bundesrepublik Deutschland am Bronchialkarzinom.

Die Inzidenz wird mit weltweit 1,04 Millionen, die Mortalität mit 921 000 Fällen pro Jahr angegeben [36]. Im Vergleich der Daten der 80er Jahre ist eine Zunahme der Inzidenz um 16 % festzustellen [34].

Durch den Anstieg der Inzidenz, vor allem auch beim weiblichen Geschlecht, verschiebt sich das Verhältnis immer mehr zu Lasten der Frauen. Besonders in Nordeuropa und in Nordamerika steigt der Anteil der weiblichen Bevölkerung an [36].

Die Diagnose Bronchialkarzinom wird häufig erst spät gestellt. Grund dafür, dass Frühdiagnosen selten sind, ist das Fehlen adäquater Screeningmethoden. Untersuchungen, in denen ein Screening durch Sputumdiagnostik und konventionelles Röntgen versucht wurde, erbrachten keinen Überlebensvorteil für die untersuchte

Gruppe [24]. Erfolgsaussichten als effizientes Screening könnte die low dosis Spiral-Computertomographie haben [22]. Frühsymptome, die in der Regel vorhanden sind, werden oft als Begleiterscheinungen des Rauchens im Rahmen einer chronischen Bronchitis fehlgedeutet. Etwa 5 % der Patienten werden zufällig und symptomlos entdeckt. Pathognomonisch für das Bronchialkarzinom sind Husten, Dyspnoe, Fieber, Gewichtsverlust, Leistungsminderung und Hämoptysen. Zum Zeitpunkt der Diagnose ist bereits etwa die Hälfte der Bronchialkarzinome nicht mehr operabel, weitere 12 % lassen sich bei der Operation nicht mehr rezidieren. Trotz verbesserter diagnostischer Möglichkeiten liegt die 5-Jahre-Überlebensrate seit Jahrzehnten nahezu unverändert bei nur ca. 5 % [15, 19]. Ungefähr 75 % der Bronchialkarzinome werden histologisch dem nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom zugeordnet. Es werden Plattenepithelkarzinome, Adenokarzinome und großzellige Karzinome unterschieden.

In den letzten Jahren fallen Verschiebungen im Histologieverhältnis auf. Kleinzellige Bronchialkarzinome haben zugenommen, bei den nicht kleinzelligen Bronchialkarzinomen nimmt der Anteil der Plattenepithelkarzinome ab und der Anteil der Adenokarzinome stark zu [56, 57]. Eine wesentliche Voraussetzung für eine leitliniengerechte Behandlung der Patienten mit NSCLC ist die Festlegung des Stadiums der Erkrankung. Dabei unterscheidet man die Stadien I – IV. Die Definition des Stadiums hängt von der Tumorgroße, der Lymphknotenbefallsituation und der Fernmetastasierung ab (Tab.1, Tab.2, Tab.3, Tab.4). Für die Festlegung des Stadiums sind eine Reihe bildgebender Verfahren derzeit Standard. Für die Beurteilung der Tumorausdehnung sind die konventionelle Röntgendiagnostik und die Computertomographie maßgeblich. Von wesentlicher Bedeutung ist dabei die Beurteilung der Größe des Tumors und dessen Infiltration in umgebende Strukturen wie Brustwand oder Mediastinum. Das CT erreicht hinsichtlich der Tumorbeurteilung eine Sensitivität von 54 – 83 % und eine Spezifität von 85 %. Es besteht das Risiko eines overstaging [41]. Für die Definition der Lymphknotensituation wird vor allem die Computertomographie angewendet, dabei kann aber nur von einer Sensitivität von 80 % und einer Spezifität von 50 % ausgegangen werden [41, 54].

Die Magnetresonanztomographie ist hinsichtlich der Beurteilung von Infiltration von Wirbeln oder anderen Thoraxwandstrukturen der Computertomographie überlegen, sie erreicht eine Sensitivität von 85 – 100 % [35]. Eine deutliche diagnostische Verbesserung, insbesondere bei der Detektion von Lymphomen und Metastasen, stellt die Positronenemissionstomographie (PET) dar [4, 37, 48, 54, 55, 60]. Sie steht aufgrund ökonomischer Probleme im deutschen Gesundheitswesen noch nicht prinzipiell zur Verfügung. Sie erreicht bezüglich der N-Situation eine mittlere Sensitivität von 83 % und eine mittlere Spezifität von 78 % [25, 37]. Die jetzt neu eingesetzten Geräte, die die PET

und Spiral-CT verbinden, werden voraussichtlich eine deutliche Verbesserung von Spezifität und Sensitivität ermöglichen. Der Grad der Metastasierung wird nach Untersuchung der wesentlichen bekannten Metastasenlokalisationsstellen wie Gehirn, Knochen, Nebennieren, Lunge, Leber und Pleura definiert. In den lokalisierten Stadien I und II ist entsprechend den Leitlinien derzeit die Operation als Therapiemaßnahme empfohlen [59]. Allerdings gibt es Hinweise darauf, dass eine adjuvante oder neoadjuvante Chemotherapie sinnvoll sein könnte [11]. Dabei scheint bei dem heutigen Erkenntnisstand die neoadjuvante Therapie einer adjuvanten Therapie überlegen zu sein. Im Stadium IIIA ist als Standardtherapie die Operation mit anschließender Radiatio der Tumorregion und des Mediastinums empfohlen. Durch diese Behandlung können in diesem Stadium Überlebensraten zwischen 10 und 20 % erreicht werden. Selbst bei erfolgreicher Tumorsektion beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate beim NSCLC insgesamt nur 41 % [58]. Für das Stadium IIIA sind Konzepte in Erprobung, bei der eine Chemotherapie oder Radiochemotherapie der Operation vorgeschaltet wird. Als Basis dafür ist unter anderem eine Arbeit von Rossel et al. 1994 zu nennen, bei der mit einer neoadjuvanten Chemotherapie deutlich bessere Überlebensraten erreicht werden können [44]. Diese Studie umfasste nur eine kleine Patientenzahl und wurden deshalb kritisch bewertet. Bemerkenswert ist aber, dass die Studie aus ethischen Gründen abgebrochen wurden, da der Überlebensvorteil der präoperativ chemotherapierten Patienten deutlich war. Im Stadium IIIB stellt die Radiochemotherapie die häufigste angewendete Therapie dar. Damit werden Überlebensraten von 0 bis 10 % erreicht. Eine generelle Empfehlung dieser Therapieform existiert aber nicht. In diesem Stadium wird durch eine Intensivierung der Konzepte versucht, die Überlebenschancen zu verbessern. Dabei ist die Radiochemotherapie mit anschließender Operation als experimentelle Therapieoption zu nennen. Eberhard et al. konnten Patienten, die vollständig reseziert wurden, mit dieser Methode eine 5-Jahres-Überlebensrate von 44 % ermöglichen [12, 13]. Zu dieser Problemstellung laufen zurzeit randomisierte Studien in Essen, Münster und Bad Berka. Die Ergebnisse werden in den nächsten Jahren erwartet. Voraussetzung für eine suffiziente Strahlentherapie sind neue Konzepte wie 3-D-Bestrahlungsplanung und die Durchführung der Radiatio mit Hochvoltgeräten und in ausreichender Dosierung (z.B. mindestens 60 Gy am Mediastinum) [39, 40]. Die Überlegenheit einer palliativen Chemotherapie gegenüber best supportive care konnte in einer Metaanalyse 1995 eindeutig belegt werden, sodass hier mit einem Evidenzlevel A diese Therapieform als Standard angesehen werden kann [33]. Mit dieser palliativen Chemotherapie sind allerdings keine Heilungen möglich. 5-Jahres-Überlebensraten stellen eine Rarität dar. In Anbetracht des palliativen Ansatzes ist besonders auf die Verbesserung der Lebensqualität zu achten und eine Symptomkontrolle erscheint besonders wichtig.

Allerdings ist auch die Verlängerung der Überlebenszeit ein wesentliches Therapieziel, das auch von den Patienten deutlich gewünscht wird [53]. Danach akzeptieren für eine Lebensverlängerung von drei Monaten etwa 40 % eine Chemotherapie, die als mild eingeschätzt werden kann, während bei einer als schwer eingeschätzten Chemotherapie 25 % der Patienten diese für eine Lebensverlängerung von drei Monaten wünschen. Wenn eine Chance auf Lebensverlängerung von 6 oder 12 Monaten besteht, nimmt der Prozentsatz an Patienten noch deutlich zu.

Untersuchungen zur Prognose der Chemotherapie zeigen im Stadium IIIB und IV des NSCLC, dass ein guter Allgemeinzustand, nicht erhöhte Serum-LDH und fehlende Gewichtsabnahme längeres Überleben ermöglichen [1, 7, 42, ].

Dass die Chemotherapie im Stadium IIIB und IV des NSCLC als Basis der Behandlung angesehen werden muss, ist aufgrund der Arbeit von Steward et al. 1995 belegt [33]. Als Chemotherapeutika wurden bis in die 90er Jahre Substanzen wie Cisplatin, Carboplatin, Mitomycin, Ifosfamid und Vindesin verwendet. Dann kamen eine Reihe sogenannter neuer Substanzen hinzu, z. B. Paclitaxel, Docetaxel, Gemcitabin, Vinorelbin, Topotecan und Irinotecan. Mit diesen Substanzen erschlossen sich neue Therapiemöglichkeiten. Die gängigen älteren Kombinationen waren Cisplatin/Etoposide, Carboplatin/Etoposide, Cisplatin/Vindesin oder die in Deutschland sehr verbreitete Dreifachkombination Mitomycin/Ifosfamid/Cisplatin.

In den Jahren 1996 und 2000 konnten Bonomi et al. zeigen, dass eine Kombination aus Cisplatin-Paclitaxel einer älteren Kombination aus Cisplatin Etoposide überlegen ist [5, 6]. Während mit der alten Kombination eine Remissionsrate von 12,0 % und ein medianes Überleben von 7,6 Monaten und ein 1-Jahres-Überleben von 31,0 % erreicht werden konnte, erreichte die neue Kombination Cisplatin-Paclitaxel eine Remissionsrate von 28,0 % und eine mediane Überlebenszeit von 10 Monaten, das Einjahres-Überleben lag im Mittel bei 40,0 %. Die Verbesserung der Remissionsrate war signifikant nachweisbar ( $p < 0,05$ ). Der Vorteil einer neuen Kombination gegenüber einer alten Kombination konnte im Jahr 2002 ebenso von Rudd et al. mit einer Kombination Gemcitabin-Carboplatin versus Mitomycin-E/Ifosfamid/Cisplatin nachgewiesen werden [47]. Es ließ sich ein signifikant besseres medianes Überleben von 10,2 vs. 6,9 Monaten erreichen. Das Einjahres-Überleben ließ sich signifikant von 28,0 auf 38,0 % verbessern. Außerdem waren in dieser Arbeit die Nebenwirkungen in Bezug auf Alopecie, Übelkeit, Erbrechen und Obstipation signifikant günstiger. Während bei der alten Kombination die Therapie bei 98,0 % der Patienten stationär durchgeführt wurde, konnte die Behandlung im neuen Schema bei 86,0 % der Patienten ambulant erfolgen. Die Kombination Cisplatin/Paclitaxel wurde aufgrund der Arbeit von Bonomi et al. als Basis für eine große vierarmige multizentrische Studie von Schiller et al. genommen [6, 50]. Dabei wurde die

Kombination Cisplatin-Paclitaxel gegen die Kombination Cisplatin-Gemcitabin, Cisplatin-Dozetaxel und Carboplatin-Paclitaxel geprüft [50]. Die Remissionsraten sowie das mediane Überleben und 1-Jahres-Überleben waren in allen vier Armen etwa vergleichbar, wobei eine günstigere Situation für die Kombination Paclitaxel-Carboplatin in Bezug auf die Toxizität gefunden wurde, weshalb die Kombination Carboplatin-Paclitaxel von der ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) als Referenzkombination für weitere Studien empfohlen wurde. In weiteren Arbeiten von Kelly et al. 2001 konnte gezeigt werden, dass die Kombination Vinorelbin-Cisplatin mit der Kombination Paclitaxel-Carboplatin in Bezug auf Remissionsraten, medianes Überleben und Ein- und 2-Jahres-Überleben vergleichbar ist [23]. Allerdings ist hier ebenso wie in der Schillerarbeit eine günstigere Toxizität für die Kombination Paclitaxel-Carboplatin gefunden worden. In einer großen randomisierten Studie von Belani und Fossella, die von Rodriguez et al. 2001 auf dem ASCO (American Society of Clinical Oncology) vorgestellt wurde, wurden die Kombinationen Docetaxel-Cisplatin vs. Vinorelbine-Cisplatin und Docetaxel-Carboplatin verglichen [43]. Dabei konnte ein signifikant günstigeres 2-Jahres-Überleben für Docetaxel-Cisplatin gegenüber den anderen Kombinationen gefunden werden. Ganz besonders bemerkenswert war an dieser Arbeit, dass es fortlaufende Untersuchungen der Lebensqualität gab, die eine signifikant günstigere Situation für die Kombination mit Docetaxel vs. der Vinorelbine-Kombination gezeigt haben. Innerhalb dieser beiden Kombinationen bestand dann noch ein Vorteil für die Kombination Docetaxel-Carboplatin.

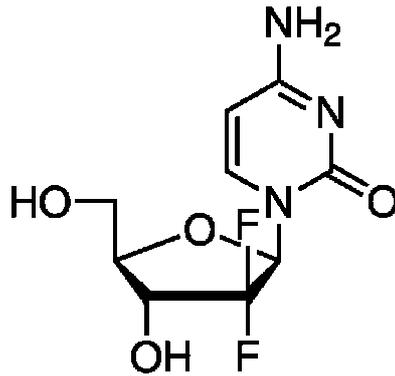
In Anbetracht der Überlegenheit der neuen Substanzen gegenüber den alten Substanzen stellte sich die Frage, ob eine Monotherapie einer neuen Substanz möglicherweise als ausreichend angesehen werden kann, oder ob die Kombination mit Platin gefordert werden muss. Dazu sind auf dem ASCO 2002 drei Arbeiten vorgestellt worden, die alle gezeigt haben, dass die Kombination mit Platin der Monotherapie der neuen Substanz überlegen ist (Lilienbaum et al. 2002 [27], Sederholm et al. 2002 [51], Georgeolias et al. 2002 [16]). Als weitere Optionen zur Verbesserung der Therapieergebnisse stellt sich die Frage, ob eine Dreifachkombination einer Zweifachkombination überlegen ist. Aufgrund der Arbeit von Alberola et al. ASCO 2001 muss man postulieren, dass es für eine Dreifachkombination keinen Vorteil gegenüber einer Zweifachkombination gibt [2]. Deswegen ist die allgemeine Empfehlung für die Chemotherapie des NSCLC Stadium IIIB und IV eine Zweifachkombination mit einer neuen Substanz. Nun stellt sich die Frage, welcher Kombinationspartner für die neue Substanz zu empfehlen ist. Hierbei sind als wesentliche Säulen Carboplatin oder Cisplatin zu nennen [49]. Jelic et al. 2001 konnten in einer Kombination mit Mitomycin und Vindesin signifikant besseres Überleben für Carboplatin vs. Cisplatin feststellen [21]. In einer Arbeit von Mazzanti et al. ASCO

2001 konnte eine Gleichwertigkeit der Kombination Gemcitabin-Cisplatin vs. Gemcitabin-Carboplatin in einer randomisierten Phase-II-Studie gefunden werden [30]. Rossel et al. publizierten eine Arbeit, in der Paclitaxel entweder mit Cisplatin oder mit Carboplatin appliziert wurde [45]. In dieser großen randomisierten Phase-III-Studie mit über 300 Patienten in jedem Arm konnte eine gleiche Remissionsrate, ein vergleichbares medianes, ein vergleichbares Ein- und Zweijahresüberleben gefunden werden. Im Trend ergab sich eine etwas günstigere Situation für die Cisplatin-Kombination. Die Toxizität und Lebensqualität wurden als vergleichbar eingeschätzt. Das ist ein überraschender Befund. Maibach et al. prüften die Chemotherapiebelastung von Patienten [29]. Dabei konnten sie feststellen, dass als wesentliche Belastungsfaktoren Übelkeit und Erbrechen genannt wurden, die die allgemeine Behandlungsbelastung widerspiegeln. Die Belastungssituation Übelkeit und Erbrechen ist in Kombination mit Cisplatin signifikant häufiger als in Kombination mit Carboplatin zu finden [29, 31]. Aufgrund dieser Arbeit konnte ein Vorteil für Carboplatin festgestellt werden. Aufgrund der Tatsache, dass eine Zweifachkombination mit einer neuen Substanz allgemein empfohlen wird und dass Carboplatin als Kombinationspartner für eine neue Substanz wegen der deutlich besseren Verträglichkeit, der günstigeren ambulanten Applizierbarkeit und der zeitlich besseren Gabemodalität (keine Überwässerung nötig) einen Vorteil gegenüber Cisplatin bietet, wurde in der vorliegenden Phase-II-Studie die Kombination Gemcitabin und Carboplatin auf ihre Praktikabilität überprüft.

## **2.1 Gemcitabin als neues Zytostatikum**

Gemcitabin ist ein neues Zytostatikum, das im November 1995 in Deutschland zur Therapie des fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms zugelassen wurde. Es wird von der Firma Lilly unter dem Handelsnamen Gemzar zur Verfügung gestellt. In anderen europäischen Ländern, den USA und Südafrika wurde es schon vorher registriert und zur Behandlung des NSCLC eingesetzt. Eine vielversprechende Aktivität zeigte Gemcitabin auch bei der Behandlung des Ovarial- und Mammakarzinoms [14].

Gemcitabinhydrochlorid - 2-Desoxy-2,2-difluorocytidinmonochlorid (chemische Formel siehe Abb.1) hat eine relative Molekülmasse von 299,66 Dalton. Gemcitabin ist eine leichte Säure und in wässrigem Milieu gut löslich. Die Trockensubstanz ist als Salz chemisch-, temperatur- und lichtstabil.



**Abb. 1: Chemische Formel Gemcitabin**

Mit Gemzar steht das lyophilisierte Produkt mit einer Gemcitabin-Äquivalenzdosis von 200 oder 1000 mg zur Verfügung. Es wird bei Raumtemperatur gelagert und kann nach Auflösung in NaCl 0,9 % 24 Stunden lang angewendet werden. Im Umgang mit der Substanz gelten die allgemeinen für Zytostatika üblichen Regeln.

Gemcitabin wird nach intrazellulärer Aufnahme zu aktivem Mono-, Di- und Triphosphat metabolisiert und zu über 90 % innerhalb einer Woche als inaktives Derivat über den Urin ausgeschieden. Es besteht bei wöchentlicher Verabreichung somit keine Akkumulationsgefahr. Die Plasmahalbwertszeit variiert unabhängig vom Alter der Patienten zwischen 11 und 57 Minuten. Die Plasmaclearance infolge Abbaus durch die Cytidineaminase liegt bei 46,2 l/h/m<sup>2</sup> für Frauen und bei 66,8 l/h/m<sup>2</sup> für Männer.

Gemcitabin wird nach Phosphorylierung durch die Desoxycytidinkinase als Gemcitabintriphosphat kompetitiv zu Desoxycytidintriphosphat in die DNS eingebaut (Abb.2).



Gemcitabintriphosphat wird durch die Hemmung der Ribonucleotidreduktase erklärt. Die Hemmung führt zu einer verminderten Synthese von dCTP. Da dCTP seinerseits die Desoxycitidinkinase inhibiert, wird diese Hemmwirkung verringert und dadurch die Aktivität des geschwindigkeitsbestimmenden Enzyms für die Umwandlung von Gemcitabin in das aktive Gemcitabintriphosphat erhöht (Abb.3) [52].

Gemcitabindi- und -triphosphat hemmen direkt die durch dCTP vermittelte Aktivierung der Desoxycitidineaminase, wodurch Abbau und Ausscheidung von Gemcitabin als Urinderivat verringert werden [52].

Gemcitabintriphosphat hemmt außerdem die CTP-Synthese und damit die Bildung von Cytidin aus Urinderivaten. Dadurch wird nicht nur der DNS-Aufbau sondern auch die RNS-Synthese beeinträchtigt [52].

## **2.2 Pharmakologische Eigenschaften und Nebenwirkungen von Gemcitabin**

Für den neuen Pyrimidin-Antimetaboliten Gemcitabin wurde bei NSCLC-Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung ein objektives Ansprechen bei etwa 20 % der Patienten durch fünf große multizentrische Phase-II-Studien abgesichert. Unter den Respondern wurden fünf dokumentierte komplette Remissionen gesehen, dies unterstreicht die Wirksamkeit von Gemcitabin bei dieser Tumorentität. In den fünf klinischen Studien, durchgeführt in Europa, Kanada, USA und Südafrika, wurden 473 NSCLC-Patienten eingeschlossen. Alle Ansprechraten von Gemcitabin bei NSCLC wurden durch einen unabhängigen Review-Prozess (Oncology Review Board - ORB) in Europa und den USA validiert. Dabei wurden die Daten von Patienten, die von einem Studienzentrum als Responder betrachtet wurden, dem ORB eingereicht. Hier wurden sie hinsichtlich Ansprechen und Auswertbarkeit analysiert und dann entweder bestätigt oder infrage gestellt. Durch dieses Vorgehen wurde Einheitlichkeit und Objektivität gewährleistet. In den vier größten Studien (JHAX, E004, E018, E016) wurden 388 auswertbare Patienten mit Gemcitabin behandelt. Es wurden Dosierungen zwischen 1000 bis 1250 mg/m<sup>2</sup> appliziert. Die Ansprechraten lagen bei ca. 20 % (20 %, 23 %, 20 %, 20 %).

Bei der Gabe von Gemcitabin treten Nebenwirkungen auf, das Auftreten und der Schweregrad sind dosisabhängig und variieren individuell [52].

Knochenmark: Die Myelosuppression ist normalerweise gering, es treten Anämie, Leukopenie und Thrombopenie auf, Dosisreduktionen sind aufgrund dieser Nebenwirkungen nur selten erforderlich [52].

Gastrointestinaltrakt: Bei ca. einem Drittel der Patienten treten Übelkeit und Erbrechen auf. Diese unerwünschten Wirkungen sind meist leicht und entsprechen dem WHO Grad 1 und 2. Bei etwa 20 % der Patienten kamen in den klinischen Studien Standard-Antiemetika zur Anwendung, somit entsprachen die Nebenwirkungen bei diesem Patientenanteil den WHO Graden 3 und 4 [52].

Herz und Kreislauf: Es bestehen keine Hinweise auf kardiotoxische Wirkungen des Gemcitabin [52].

Respirationstrakt: Vorübergehende Bronchospasmen traten bei unter 1 % der Patienten auf [52].

Leber: In den klinischen Studien kam es bei 59 % der Patienten zu einem Anstieg der SGPT-Werte (WHO Grad 1 und 2), bei nur 9 % der Patienten entsprach die Zunahme Grad 3 und 4. Auch für andere Leberenzyme wurden Zunahmen berichtet. In Einzelfällen führte die hepatotoxische Wirkung zum Abbruch der Gemcitabinbehandlung [52].

Niere: Bei ca. 50 % der Patienten wurden in den Studien schwache klinisch nicht relevante Proteinurie und Hämaturie dokumentiert. Normalerweise trat keine Erhöhung des Serumkreatinins oder des Blutharnstoffes auf. Einige wenige Fälle von Nierenversagen waren ätiologisch unklar [52].

Haut und Hautanhangsgebilde: Bei etwa 25 % der Patienten werden geringgradige, nicht dosislimitierende Hautrötungen festgestellt, in 10 % der Fälle mit Juckreiz. Hautreaktionen mit Abschuppungen, Blasenbildung oder Ulzerationen entsprechend WHO Grad 3 und stellen die Ausnahme dar. Eine gering ausgeprägte Alopezie trat bei 13 % der Behandelten auf, bei ca. 3 % der Patienten entsprach der Haarausfall WHO Grad 3 – 4 [52].

### 2.3 Pharmakologische und toxikologische Eigenschaften von Carboplatin

Als Derivat des Cisplatin ist Carboplatin Cis-Diamin (1,1cyclobutan-dicarboxylato)-platin (chemische Formel siehe Abb.4), ein Zytostatikum aus der Reihe der Schwermetallkomplexe. Die zytostatische Wirkung des Carboplatin beruht auf der Eigenschaft dieses Stoffes, durch Hydrolyse elektrophile Wasserkomplexe zu bilden. Diese reagieren mit nukleophilen Zentren anderer Moleküle und führen dabei zu Quervernetzungen unter den DNA-Strängen, die deren räumliche Struktur verändern [9, 61].

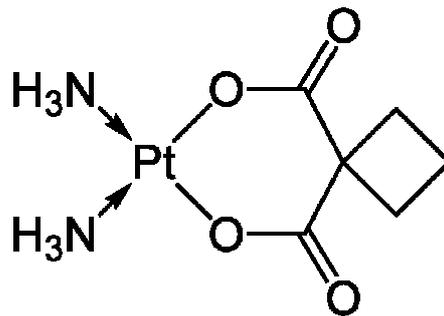


Abb.4: Chemische Struktur von Carboplatin [61]

Die Halbwertszeit der im Plasma nach Gabe von Carboplatin nachweisbaren Verbindungen mit Antitumoreigenschaften, unverändertes Carboplatin und filtrierbares Platin (Carboplatin plus nichtproteingebundenen Metaboliten) ist deutlich länger als bei Cisplatin. Sie beträgt für filtrierbares Platin 6 Stunden und Platin 24 bis 40 Stunden.

Carboplatin wird überwiegend renal eliminiert. Nach 24 Stunden sind ca. 60 – 80 % der verabreichten Dosis über die Nieren ausgeschieden. Die Ausscheidung des Carboplatin ist von der glomerulären Filtrationsrate abhängig. Bei Patienten mit einer verminderten glomerulären Filtrationsrate, muss die Dosis des verabreichten Carboplatin der eingeschränkten Nierenfunktion angepasst werden [9, 61].

In der präklinischen Testung wirkte Carboplatin in Tierversuchen erbgutverändernd, kanzerogen, embryotoxisch und teratogen. Bei der Behandlung von Patienten mit Carboplatin wird vor allem die Myelosuppression dosislimitierend wirksam. Bei ca. 30 % der Patienten sinkt die Thrombozytenzahl unter 50000  $\mu\text{l}$ , bei ca. 20 % finden sich nur noch Werte von weniger als 2000  $\mu\text{l}$ . Die Rückbildung des myelosuppressiven Effektes erfolgt in der Regel nach 10 - 28 Tagen. Wenn eine verzögerte Restitution stattfindet, sollte mit dem nächsten Zyklus erst bei Thrombozytenwerten von über 100000  $\mu\text{l}$  und Leukozytenwerten von mehr als 4000  $\mu\text{l}$  begonnen werden. Auch die Myelosuppression ist von der Nierenfunktion abhängig. Bei ca. 15 % der Patienten unter

Carboplatinbehandlung, bei denen nicht für eine forcierte Diurese gesorgt ist, treten reversible Nierenfunktionsstörungen mit einem Anstieg des Serumkreatinins auf. Nierenfunktionsstörungen, die zu einer Abnahme der Kreatininclearance unter 60 ml/min führen, erfordern eine Anpassung der Dosis an die verminderte glomeruläre Filtrationsrate. Bei einer Einschränkung der Nierenfunktion, die zu einer Verminderung der glomerulären Filtrationsrate unter 30 ml/min führt, ist eine weitere Gabe von Carboplatin kontraindiziert [28, 56].

Die Behandlung mit Carboplatin kann zu Einschränkungen des Hörvermögens führen, bei 15 % im Hochfrequenzbereich, bei nur ca. 1 % auch im Sprechbereich (< 4000 Hz). Ursächlich für die Hörstörungen scheint ein auftretender Tinnitus zu sein [30].

Bei ca. 6 % der Patienten können polyneuropathische Symptome auftreten, meist in Form von Kribbelparästhesien, Taubheitsgefühl und Abnahme der tiefen Sehnenreflexe. In einzelnen Fällen sind Neuritiden des Nervus opticus aufgetreten und haben zu Sehstörungen bis hin zur Erblindung geführt [30].

Etwa ein Drittel der behandelten Patienten zeigen einen Anstieg der Leberenzyme. Die in der Regel auch unter Fortführung der Therapie reversible Einschränkung der Leberfunktion fällt häufiger durch einen Anstieg der alkalischen Phosphatase als durch Veränderungen der GOT und GPT auf [30]. Bei ca. einem Viertel der Patienten tritt während der Behandlung Übelkeit auf, bei 53 % davon auch in Verbindung mit Erbrechen, 16 % mussten medikamentös antiemetisch behandelt werden. Die prophylaktische Gabe von Antiemetika war häufig erfolgreich. Diarrhoe und Obstipation traten bei 4 - 6 % der Patienten auf [30]. Allergische Reaktionen sind selten und wurden nur bei 2 % der Patienten dokumentiert. Nur in einzelnen Fällen war eine antiallergische Behandlung mit Glucokortikoiden oder Adrenalin erforderlich [30]. Nebenwirkungen wie Alopecie, Fieber, Schüttelfrost, Mukositis und Störungen des Geschmacks und des Riechvermögens traten nur bei bis zu 2 % der Patienten auf. Ätiologisch unklar sind einige in Zusammenhang mit der Carboplatinbehandlung aufgetretene Hirninfarkte [30].

### **3 Patienten und Methodik**

#### **3.1 Studienpopulation**

An der Studie nahmen Patienten teil, die nach adäquater Aufklärung über das Wesen der Studie freiwillig ihr Einverständnis dokumentierten. Patienten konnten nur an der Studie teilnehmen, wenn sie alle im folgenden Text erläuterten Voraussetzungen erfüllten. Bei allen teilnehmenden Patienten bestand die histologisch oder zytologisch abgesicherte

Diagnose eines nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms. Bedingung war eine fortgeschrittene Erkrankung im Stadium IIIB oder IV. Der Tumor sollte in kurativer Hinsicht inoperabel und auch einer Strahlentherapie nicht mehr erfolgsversprechend zugänglich sein. Die Stadieneinteilung erfolgte gemäss dem American Joint Committee on Cancer (Tab.1 - 4).

**Tab.1: American Joint Committee on Cancer Staging-Kriterien für das Bronchialkarzinom**

### Stadieneinteilung

<b>Okkult</b>	<b>TX</b>	<b>N0</b>	<b>M0</b>
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
Stadium II	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
Stadium IIIA	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N0	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
Stadium IIIB	Alle T	N3	M0
	T4	Alle N	M0
Stadium IV	Alle T	Alle N	M1

**Tab.2: American Joint Committee on Cancer Staging-Kriterien für das Bronchialkarzinom**

**Primärtumor (T):**

TX	Primärtumor nicht beurteilbar oder Tumornachweis durch Vorhandensein maligner Zellen in Sputum oder Bronchiallavage, röntgenologisch oder bronchoskopisch jedoch nicht darstellbar
T0	Primärtumor nicht nachweisbar
Tis	Carcinoma in situ
T1	Größte Tumorausdehnung 3 cm oder weniger, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura ohne bronchoskopische Hinweise auf Ausdehnung über Lobärbronchus hinaus (d.h. kein Befall des Hauptbronchus) <sup>a)</sup>
T2	Tumor mit folgender Größe oder Ausdehnung: Größte Ausdehnung mehr als 3 cm Beteiligung des Hauptbronchus, 2 cm oder mehr distal der Carina Befall der viszeralen Pleura Atelektasen oder obstruktive Pneumonitis mit Ausdehnung in die Hilusregion, jedoch keine Beteiligung der gesamten Lunge
T3	Tumor jeglicher Größe mit direktem Befall folgender Strukturen: Thoraxwand (einschließlich Sulcus-superior-Tumoren), Zwerchfell, mediastinale Pleura oder parietales Perikard; oder Tumorbefall des Hauptbronchus weniger als 2 cm distal der Carina, jedoch ohne Beteiligung der Carina; oder Atelektasen oder obstruktive Pneumonitis der gesamten Lunge
T4	Tumor jeglicher Größe mit Befall folgender Strukturen: Mediastinum, Herz, große Gefäße, Trachea, Ösophagus, Wirbelkörper, Carina; oder Tumor mit malignem Pleuraerguss <sup>b</sup>

<sup>a)</sup> Dieser seltene, oberflächlich wachsende Tumor jeglicher Größe, Wachstum normalerweise auf die Bronchialwand beschränkt bleibt, der sich aber bis proximal des Hauptbronchus ausdehnen kann, wird auch mit T1 klassifiziert.

<sup>b)</sup> Die meisten mit Bronchialkarzinomen einhergehenden Pleuraergüsse sind tumorbedingt. Bei einigen Patienten ergibt die mehrfache zytopathologische Untersuchung der Pleuraflüssigkeit allerdings Tumornegativität. In diesen Fällen enthält die Flüssigkeit kein Blut und stellt kein Exsudat dar. Wird aufgrund dieser Befunde sowie der klinischen Beurteilung entschieden, dass der Erguss nicht tumorbedingt ist, sollte der Erguss nicht als Staging-Instrument verwendet und der Patient als T1, T2 oder T3 klassifiziert werden.

**Tab.3: American Joint Committee on Cancer Staging-Kriterien für das Bronchialkarzinom**

**Regionale Lymphknoten(N):**

NX	Regionale Lymphknoten nicht beurteilbar
N0	Keine Metastasierung regionaler Lymphknoten
N1	Metastasierung eines/mehrerer ipsilateraler peribronchialer und/oder ipsilateralerhilärer Lymphknoten, einschließlich direkter Befall
N2	Metastasierung eines/mehrerer ipsilateraler mediastinaler und/oder subcranialer Lymphknoten
N3	Metastasierung eines/mehrerer kontralateraler mediastinaler, kontralateraler hilärer, ipsilateraler oder kontralateraler Skalenus oder supraklavikulärer Lymphknoten

**Tab.4: Fernmetastasierung (M)**

MX	Vorhandensein von Fernmetastasen nicht beurteilbar
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Die Patienten sollten vorher noch keiner Chemotherapie unterzogen worden sein. Eine vorher erfolgte Radiotherapie war möglich, unter der Voraussetzung, dass der bestrahlte Bezirk nicht die einzige messbare Läsion war. Die Strahlentherapie sollte jedoch mindestens vier Wochen vor Aufnahme in die Studie beendet worden sein. Generell sollte im Zeitraum von vier Wochen vor Rekrutierung in die Studie keine andere Krebsbehandlung erfolgt sein. Eine weitere Voraussetzung zur Teilnahme an der Studie war eine festgelegte allgemeine Konstitution der Patienten. Der Performance-Status sollte entsprechend der Karnofsky-Skala mindestens einen Wert von 60 oder mehr erreichen (Tab.5).

Tab.5: Performance-Status nach Karnofsky

Aktivitätsstatus	Punkt	Beschreibung
Normale Aktivität	100	Normal, ohne jegliche Beschwerden oder Zeichen von Krankheit
	90	Fähig zu normaler Tätigkeit, jedoch geringe Krankheitszeichen oder -symptome vorhanden
	80	Fähig zu normaler Tätigkeit, jedoch nur unter Anstrengung; Zeichen und Symptome der Krankheit stärker ausgeprägt
Selbstversorgung	70	Fähig zur Selbstversorgung, jedoch arbeitsunfähig und nicht in der Lage, normale Tätigkeiten auszuführen
	60	Kann die meisten Arbeiten selbst ausführen, benötigt allerdings gelegentlich Hilfe
	50	Hilfe in beträchtlichem Umfang erforderlich, außerdem häufig ärztliche Versorgung nötig; Selbstversorgung in gewissem Umfang noch möglich
Behinderung	40	Behindert, benötigt Spezialbehandlung und Hilfe
	30	Schwer behindert, stationäre Behandlung erforderlich, Tod infolge Krankheit jedoch nicht unmittelbar bevorstehend
	20	Schwerstkrank, supportive Behandlung, stationäre Versorgung erforderlich
	10	Tod unmittelbar bevorstehend
	0	Tod

Die Größe des Tumors, sollte definiert als zweidimensionale Gewebsveränderung, mindestens eine Größe von 1 cm x 1 cm haben. Eine Dokumentation der Tumorgöße durch konventionelle Röntgendiagnostik, Sonographie, Computertomographie und oder Magnetresonanztomographie war gefordert.

Die Lebenserwartung der teilnehmenden Patienten sollte bei Beginn der Behandlung geschätzt mindestens noch 12 Wochen betragen.

Die Patienten sollten eine ausreichende Compliance haben. Es wurde darauf geachtet, dass eine realistische geographische Nähe eine übliche Nachbeobachtung ermöglicht.

Aufgrund der zu erwartenden myelosuppressiven Wirkung der Behandlung wurden nur Patienten aufgenommen, die eine ausreichende Knochenmarkreserve hatten. Voraussetzung war eine Leukozytenzahl  $\geq 3,5 \times 10^9/l$ , Thrombozytenzahl  $\geq 100 \times 10^9/l$ , Hämoglobin  $\geq 80$  g/l.

Es waren alle männlichen und weiblichen Patienten ab dem 18. Lebensjahr mit ausreichendem biologischem Alter zugelassen.

### **3.1.1. Ausschlusskriterien**

Alle Patienten bei denen eines der im folgenden Text genannten Kriterien zutrifft, wurden von der Studie ausgeschlossen. Zum Ausschluss führten bestehende aktive Infektionen. Es durfte keine unzureichende Leberfunktion vorliegen, der Bilirubinwert durfte das 1,5fache der Norm nicht überschreiten, Alanintransaminase (ALT) und Aspartattransaminase (AST) sollten nicht um mehr als das Dreifache angestiegen sein. Lediglich bei Patienten mit nachgewiesener Lebermetastasierung war eine Erhöhung von ALT und AST auf bis zum fünffachen Wert erlaubt. Ausschlusskriterium war auch eine Niereninsuffizienz, der Kreatininwert durfte nicht mehr als das 1,5fache der Norm erreichen. Der Serumkalziumspiegel durfte nicht oberhalb der Norm liegen. Nicht aufgenommen werden konnten Patienten mit schweren systemischen Tumorkomplikationen, die eine akute Intervention benötigten. Es durften keine anderen malignen Erkrankungen bestehen, Ausnahme waren nur In-situ-Cervixkarzinome und adäquat behandelte Basalzellkarzinome der Haut. Auszuschließen waren Schwangere und stillende Frauen.

### **3.1.2 Charakterisierung der Patientengruppe mit kombinierter Gemcitabin- und Carboplatin-Therapie**

Im Zeitraum vom Mai 1999 bis Mai 2000 wurden insgesamt 30 Patienten mit NSCLC in einer Phase-II-Studie unter einem palliativen Chemotherapieansatz mit Gemcitabin  $1000 \text{ mg/m}^2$  und Carboplatin  $300 \text{ mg/m}^2$  behandelt. Es wurden maximal sechs Zyklen verabreicht. Die Charakterisierung und Zusammensetzung der behandelten Patienten ist in Tabelle 6 dokumentiert.

Tab.6: Patientencharakteristik

Zahl der Patienten	30		
Geschlecht:	weiblich	5	17%
	männlich	25	83%
Performance	Grad 0	12	40%
Status nach ECOG	Grad 1	12	40%
	Grad 2	6	20%
Histologie	Adenokarzinom	14	47%
	Plattenepithelkarzinom	6	20%
	Großzelliges Karzinom	9	30%
	Alveolarzellkarzinom	1	3%
Stadium	IIIB	14	47%
	IV <sup>a</sup>	16	53%

<sup>a</sup> Metastasen: Leber: 4, Knochen: 9, Pulmo: 3, Nebennieren: 2

## 3.2 Dosierung und Anwendung

### 3.2.1 Medikamente und Zubehör

Gemcitabin steht als lyophilisiertes Pulver in sterilen Fläschchen mit 200 mg oder 1 g Gemcitabin als Hydrochloridsalz (als freie Base) mit Mannitol und Natriumacetat zur Verfügung. Das Lyophilisat sollte unter 30°C gelagert werden. Die Trockensubstanz wird mit physiologischer Kochsalzlösung in dem Fläschchen so aufgelöst, dass idealerweise eine Lösung von 10 mg/ml oder weniger entsteht. Für die 200 mg- und die 1 g-Fläschchen sollte die Konzentration nicht mehr als 40 mg/ml betragen. Mit physiologischer Kochsalzlösung wird eine entsprechende Arzneimittelmenge hergestellt und als Dauerinfusion über einen Zeitraum von 30 Minuten verabreicht. Nach Auflösung der Substanz sollte sie bei Raumtemperatur gelagert und innerhalb von 24 Stunden verbraucht werden.

Carboplatin steht als Lösung mit 50 mg in 5 ml Infusionslösung, mit 150 mg in 15 ml Infusionslösung und mit 450 mg in 45 ml Infusionslösung zur Verfügung. Carboplatin-Infusionslösung wird als i.v. Kurzzeitinfusion über 15 - 60 Minuten verabreicht. Die Infusionslösung kann mit 5 %iger Glukoselösung oder 0,9 %iger NaCl-Lösung bis zu

einer Endkonzentration von 0,5 mg/ml weiter verdünnt werden. Die Infusionslösungen sind bei Raumtemperatur 8 Stunden, im Kühlschrank bis zu 24 Stunden stabil. Carboplatin enthält keine Konservierungsstoffe. Die Lösung sollte deshalb nach Überschreiten dieses Zeitraumes nicht mehr angewendet werden. Weiterhin soll Carboplatin nicht mit aluminiumhaltigen Infusionsbestecken, Spritzen oder Injektionsnadeln verabreicht werden, da theoretisch dadurch die antineoplastische Wirkung herabgesetzt werden kann.

### **3.2.2 Wahl der Dosis und Verabreichungsart**

Gemcitabin 1000 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche wurde in den Tagen 1, 8 und 15 mit Therapiepause am Tag 22 als 30 - 60-minütige Infusion intravenös verabreicht.

Carboplatin wurde am Tag 1 in einer Dosierung von 300 mg/m<sup>2</sup> in einem Abstand von mindestens 3 Stunden nach Gemcitabininfusion gegeben. Wiederholung am Tag 21.

### **3.2.3 Begleittherapie**

Während der Teilnahme an der Studie waren keine andere Chemotherapie, Immuntherapie, Hormontherapie (außer Kontrazeptiva und Substitutionsbehandlung mit Steroiden), Radiotherapie oder andere Prüfsubstanzen erlaubt.

Nahmen die Schmerzen des Patienten aufgrund einer bestehenden Gewebsveränderung zu und existierten keine anderen objektiv messbaren Veränderungen, die auf eine Krankheitsprogression hinwiesen, war eine lokale palliative Radiotherapie erlaubt, ohne dass der Patient aus der Studie ausscheiden musste. Voraussetzung war, dass die anderen messbaren Gewebebezirke weiterhin kontrolliert werden. In diesen Fällen wurde die bestrahlte Region nicht als Gebiet messbarer Erkrankung betrachtet. War für eine zweite bestehende Geweberegion eine Radiatio erforderlich, galt das als Progression der Erkrankung.

Die Patienten erhielten jede erforderliche bzw. erdenkliche supportive Therapie. Bei anhaltender Knochenmarkdepression war die Gabe von Wachstumsfaktoren erlaubt.

### 3.2.4 Dosismodifikation

Es wurden Dosisanpassungen innerhalb eines Zyklus nach den in den Tabellen aufgeführten Richtlinien durchgeführt. Als Basis dienten die Bestimmungen der Leukozytenzahl und der Thrombozytenzahl (Blutentnahme am Therapietag) sowie die klinische Beurteilung nichthämatologischer toxischer Erscheinungen (Tabellen 7 und 8).

Tab. 7: Hämatologische Toxizität

Gesamtleukozyten (x 10 <sup>9</sup> /l)	Thrombozyten (x 10 <sup>9</sup> /l)	Prozent der Gesamtdosis (jedes Therapiepartners)
> 2                    und 1,0 - 1,99            oder	> 75 50 - 74	100 50
< 1,0                    oder	< 50	Abbruch

Tab.8: Nichthämatologische Toxizität

WHO-Grad	Prozent der Gesamtdosis (jedes Therapiepartners)
0 - 2 (und Grad 3 Übelkeit/Erbrechen und Haarausfall)	100
3 (außer Übelkeit/Erbrechen und Haarausfall)	50 oder Abbruch
4	Abbruch

Die Entscheidung hängt ab von der Art der nichthämatologischen Toxizität sowie davon, welches medizinische Vorgehen nach Ansicht des Arztes am sinnvollsten ist

### 3.3 Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit

Tab.9: Abbildung Studienplan, Kontrolle der Wirksamkeit

Zyklus	0	1				2				3
Tag		1	8	15	22	29	36	43	50	57
<b>Aktivität</b>										
Einwilligungserklärung	X									
Gemcitabin-Therapie (A)		X	X	X	R	X	X	X	R	X
Carboplatin-Therapie (A)		X				X				X
Körperliche Untersuchung	X					X				X
Klinische Anamnese	X					X				X
Körpergewicht	X					X				X
Körpergröße	X									
Tumormessung	X					X				X
Performance-Status	X					X				X
Röntgen/Szintigraphie										
Röntgen Thorax	X					X				X
Entsprechende radiologische Untersuchungen										
Vitalzeichen	X					X				X
Chemie	X					X				X
Hämatologie	X	X	X	X		X	X	X		X
Urinuntersuchung	X									
WHO-Toxizitäts-Grading						X				X

#### 3.3.1 Wirksamkeit

Innerhalb einer Woche vor Rekrutierung in die Studie wurde anhand folgender Methoden der Krankheitsstatus jedes einzelnen Patienten bestimmt. Es erfolgten eine medizinische Anamnese und körperliche Untersuchung, es wurden Körpergröße und Gewicht bestimmt.

Der Performancestatus wurde der Karnofskyskala entsprechend zugeordnet. Es erfolgte eine Tumormessung palpabler oder visuell erkennbarer Gewebsveränderungen. Von allen Patienten wurde ein konventionelles Thorax-Röntgenbild angefertigt.

Innerhalb von zwei Wochen vor Aufnahme in die Studie wurde der Patient einer der folgenden bildgebenden Untersuchungen unterzogen, entweder zur Tumormessung oder, falls klinische oder Labordaten darauf hinwiesen, zur Untersuchung eines oder mehrerer erkrankter Gewebebezirke, die mit anderen Verfahren nicht beurteilbar sind:

- Computertomographie,
- Kernspintomographie,
- Szintigramm,
- Sonographie.

Zu den angegebenen Zeitpunkten wurde während der Studie bei jedem Patienten die Wirksamkeit der Behandlung mit folgenden Methoden untersucht:

Vor jeder Gemcitabin/Carboplatin-Gabe: Messung des Körpergewichts, Beurteilung des Performance-Status.

Vor jedem Therapiezyklus: Medizinische Kurzanamnese, körperliche Untersuchung mit Beurteilung der Tumorgöße, soweit bei der körperlichen Untersuchung möglich.

Vor jedem weiteren Therapiezyklus: Thorax-Röntgenbild, andere bildgebende Verfahren, die geeignet waren, die Erkrankung des jeweiligen Patienten darzustellen (Tabelle 9).

Die Messbarkeit eines Tumors wurde folgendermaßen definiert:

Zweidimensional messbar: Alle Tumormessungen wurden in Zentimetern angegeben, zur Messung wurden Lineal und Zirkel verwendet. Es wurde jeweils die größte Tumorausdehnung bestimmt.

Nicht messbar: Folgende Befunde galten als nicht messbar: Eindimensional messbare Krankheit, Gewebsveränderungen in vorher bestrahlten Regionen, Aszites, Pleuraergüsse, osteoblastische- oder gemischtzellige ossäre Filiae, palpable, aber nicht größenbestimmbare abdominale Tumore.

Während der gesamten Studie wurden die gleichen Bewertungsmethoden, die ursprünglich zur Anwendung kamen beibehalten. Zur Beurteilung des Status kamen die WHO-Kriterien zur Anwendung:

Komplette Remission (CR): Verschwinden des vorhandenen Tumors, Nachweis anhand zweier Kontrollen im Abstand von mindestens vier Wochen.

Partielle Remission (PR): Mindestens 50 %ige Verkleinerung der Gesamttumorgöße jener Läsionen, die zur Beurteilung des Therapieeffekts gemessen wurden; der Nachweis erfolgt anhand zweier Kontrollen im Abstand von mindestens vier Wochen. Außerdem dürfen keine neuen Gewebsveränderungen entstanden und keine Anzeichen für eine Progression bereits bestehender Gewebsveränderungen vorhanden sein.

Stable disease (SD): Es ist weder eine 50 %ige Verkleinerung der Tumorgröße noch eine 25 %ige Größenzunahme einer oder mehrerer messbarer Gewebeläsionen nachweisbar.

Progression (PD): Zunahme der Größe mindestens einer messbaren Gewebeläsion um mindesten 25 % oder Entstehung neuer Gewebeläsionen.

Die Dauer der partiellen Remission wurde definiert als Zeitraum ab der ersten Gabe von Gemcitabin/Carboplatin bis zum Zeitpunkt des dokumentierten Beginns der Progression. Die Dauer der kompletten Remission ist definiert als Zeitraum ab dokumentiertem Beginn der Remission bis zum Zeitpunkt, an dem die Krankheitsprogression erstmalig beobachtet wurde. Die Überlebenszeit ist der Zeitraum zwischen erster Gabe der Kombinationstherapie bis zum Todeszeitpunkt.

### **3.3.2 Sicherheit - Überwachung der Patienten während der Therapie**

Innerhalb von zwei Wochen vor der Rekrutierung wurde der Krankheitsstatus der Patienten mit Hilfe folgender Untersuchungen beurteilt:

- Blutbild (Hämoglobin, Erythrozyten, Leukozyten, Thrombozyten),
- Blutchemie (Bilirubin, alkalische Phosphatase, ALT, AST, Kreatinin),
- Urinuntersuchung (dipstick),
- Vitalzeichen ( Blutdruck, Pulsfrequenz, Körpertemperatur).

Während der Therapie wurden folgende Untersuchungen durchgeführt:

An den Tagen der Chemotherapie: Anzahl der pro Tag erforderlichen Transfusions-einheiten, Blutbild (Hämoglobin, Erythrozyten, Leukozyten, Thrombozyten)

Zu Beginn jedes neuen Therapie-Zyklus: Blutchemische Tests und Urinuntersuchung, Vitalzeichen (Messung von Blutdruck, Pulsfrequenz, Körpertemperatur)

Am Ende des Zyklus: Toxizitätsbeurteilung anhand der WHO-Skala (WHO-Einstufung siehe Tabelle 10 und Tabelle 11).

**Tab.10: WHO-Empfehlungen zu Einstufung akuter und subakuter cardiologisch toxischer Wirkungen**

	<b>Grad 0</b>	<b>Grad 1</b>	<b>Grad 2</b>	<b>Grad 3</b>	<b>Grad 4</b>
<b>Infektion (Ort)</b>	fehlt	leichte Infektion	mäßige Infektion	schwere Infektion	schwere Infektion mit Blutdruckabfall
<b>Herz</b> Herz- rhythmus	fehlt fehlt	Sinus- tachykardie > 110 in Ruhe	unifokale PVC, Vorhof- arrhythmie	multifokale PVC	Kammer- tachykardie
Herz- funktion	fehlt	asympt., jedoch anomale kardiale Zeichen	transitorische sympt. Funktions- störung; Therapie nicht erforderlich	sympt. Funktions- störung, auf Therapie ansprechend	sympt. Therapie- refraktäre Funktions- störung
Perikarditis	fehlt	asympt. Erguss	sympt.; Punktion nicht erforderlich	Tamponade; Punktion erforderlich	Tamponade; Operation erforderlich

**Tab.11: WHO-Empfehlungen zu Einstufung akuter und subakuter neurologisch toxischer Wirkungen**

	<b>Grad 0</b>	<b>Grad 1</b>	<b>Grad 2</b>	<b>Grad 3</b>	<b>Grad 4</b>
<b>Neurotoxizität</b>					
Bewusstsein	wach	vorübergehende Lethargie	Somnolenz < 50 % des Wachseins	Somnolenz > 50 % des Wachseins	Koma
Peripher	fehlt	Parästhesien und/oder abgeschwächte Sehnenreflexe	starke Parästhesien und/oder leichtes Schwächegefühl	intolerable Parästhesien und/oder deutlicher Ausfall	Paralyse
Obstipation <sup>a</sup>	fehlt	leicht	mäßig	geblähter Bauch	geblähter Bauch und Erbrechen
<b>Schmerz<sup>b</sup></b>	fehlt	leicht	mäßig	schwer	Therapie-refraktär

<sup>a</sup> Hierzu zählt nicht die Obstipation infolge Narkotika.

<sup>b</sup> Schmerz – nur therapiebedingter Schmerz berücksichtigt, nicht krankheitsbedingter Schmerz. Der Einsatz von Narkotika kann für das Schmerz-Grading sinnvoll sein, dies hängt allerdings von der Toleranzschwelle des einzelnen Patienten ab.

### 3.4 Statistische Methoden

Die Datenbasis bestand aus der in dieser Arbeit dargestellten Studie, die mit zeitlich vorher durchgeführten und ausgewerteten Studien verglichen wurde.

1. Paclitaxel-Monotherapie n = 28
2. Paclitaxel-Carboplatin-Therapie n = 30
3. Taxotere-Carboplatin-Therapie n = 30

Als Endpunkte wurden jeweils die Überlebenszeit (und der Überlebens-Performance-Status) sowie die progressionsfreie Zeit (und der Progressionsstatus) erfasst. Neben der Art der Chemotherapie wurden als potentielle prognostische Faktoren das Alter, das Geschlecht, der Performancestatus nach WHO-ECOG-Klassifikation sowie Stadium der Krankheit und Histologie einbezogen.

Die Aufgabe bestand in der Darstellung der Prognose und der Bewertung der Prognosefaktoren in der Therapiegruppe Gemcitabin/Carboplatin sowie in der Bewertung des Therapieeffekts im Vergleich zwischen den vier oben genannten Therapiegruppen.

Als statistische Methoden kamen die Kaplan-Meier-Schätzung, der univariate Logrank-Test, die Bewertung des eigenständigen Anteils der einzelnen Prognosefaktoren mittels Cox-Regression, die univariate Modellierung des Therapieeffekts mittels Cox-Regression bei Adjustierung bezüglich des Einflusses der prognostischen Faktoren zur Anwendung. Alle Rechnungen wurden mit SPSS 11.5 durchgeführt.

Der Therapievergleich wird unter dem Vorbehalt möglicher unbekannter verzerrender Effekte zwischen den Therapiegruppen, die bei nicht randomisierten Studien nicht ausgeschlossen werden können, durchgeführt.

## **4. Ergebnisse**

### **4.1 Ergebnisse der Gemcitabin-Carboplatin-Therapie**

In einer Phase-II-Studie wurden 30 Patienten mit einer Kombination von Gemcitabin (1000 mg/m<sup>2</sup>), Tag 1 und 8, und Carboplatin (300 mg/m<sup>2</sup>), Tag 1 und Wiederholung Tag 21, behandelt.

Alle 30 Patienten waren, entsprechend dem Studiendesign, in Hinblick auf die Toxizität und die Beurteilung der Remission und Überlebenszeit auswertbar.

#### **4.1.1 Dosismodifikation und Behandlungsdauer**

Es wurden in der Studie insgesamt 120 Zyklen bei 30 Patienten verabreicht, durchschnittlich 4 Zyklen pro Patient. Zwei Patienten erhielten nur einen Zyklus, vier Patienten nur zwei Behandlungen, zehn Patienten drei, vier Patienten fünf und zehn Patienten sechs Zyklen.

#### 4.1.2 Toxizität

Es wurden die hämatologisch toxischen Wirkungen und die nicht hämatologische Toxizität dokumentiert.

##### Hämatologische Toxizität:

Bei einem Teil unserer Patienten ließ sich eine myelosuppressive Wirkung der Behandlung nachweisen. Wir sahen bei 40,0 % der Patienten eine Leukopenie, bei 13,3 % Grad I, bei 13,3 % Grad II, bei 6,6 % Grad III, bei 6,6 % Grad IV. Thrombopenien wurden bei 44,3 % der Patienten festgestellt, bei 20,0 % Grad I, 3,3 % Grad II, 6,6 % Grad III, 13,3 % Grad IV. Eine Anämie stellte sich bei 54,0 % unserer Patienten ein, nur bei 10,0 % entsprach sie Grad III, bei 6,6 % Grad IV. 26,6 % hatten eine Anämie Grad I, 10,0 % Grad II.

##### Nichthämatologische Toxizität:

Es wurden folgende nichthämatologischen toxischen Wirkungen registriert und ebenfalls der WHO-Gradeinteilung zugeordnet: Übelkeit/Erbrechen, Haarausfall, Diarrhoe, Obstipation, Mundschleimhautreizung, Schmerzen, neurotoxische Symptome. Übelkeit und Erbrechen traten nur in den Schweregraden I und II auf, 53,3 % Grad I und 13,3 % Grad II. Haarausfall wurde bei 40,0 % der Patienten nur im Grad I beobachtet, schwerwiegende Alopecie trat nicht auf. Diarrhoen kamen ebenfalls nur in leichter Form vor, sie entsprachen bei 16,6 % Grad I. Obstipationen wurden in den Graden I und II konstatiert, 23,3 % Grad I, 3,3 % Grad II. Eine Reizung der Mundschleimhäute bestand im Grad I bei 6,6 % und im Grad III bei 3,3 % der Patienten. Schmerzen wurden von 33,3 % der Patienten angegeben, 26,6 % Grad I, 6,6 % Grad II. Eine neurotoxische Wirkung der Therapie war nur bei 3,3 % der Patienten vorhanden. Auch Fieber wurde bei den Patienten dokumentiert. Eine erhöhte Körpertemperatur trat bei 23,3 % der Behandelten auf. Schweregrad IV kam nicht vor, jeweils 10,0 % entsprachen Grad I und II, 3,3 % Grad III.

Die Art der Toxizität und die Schweregrade werden in Tabelle 12 und Tabelle 13, bezogen auf Patienten-Anzahl und Anzahl der Zyklen, dargestellt.

Tab.12: Toxizität bezogen auf Patienten-Anzahl

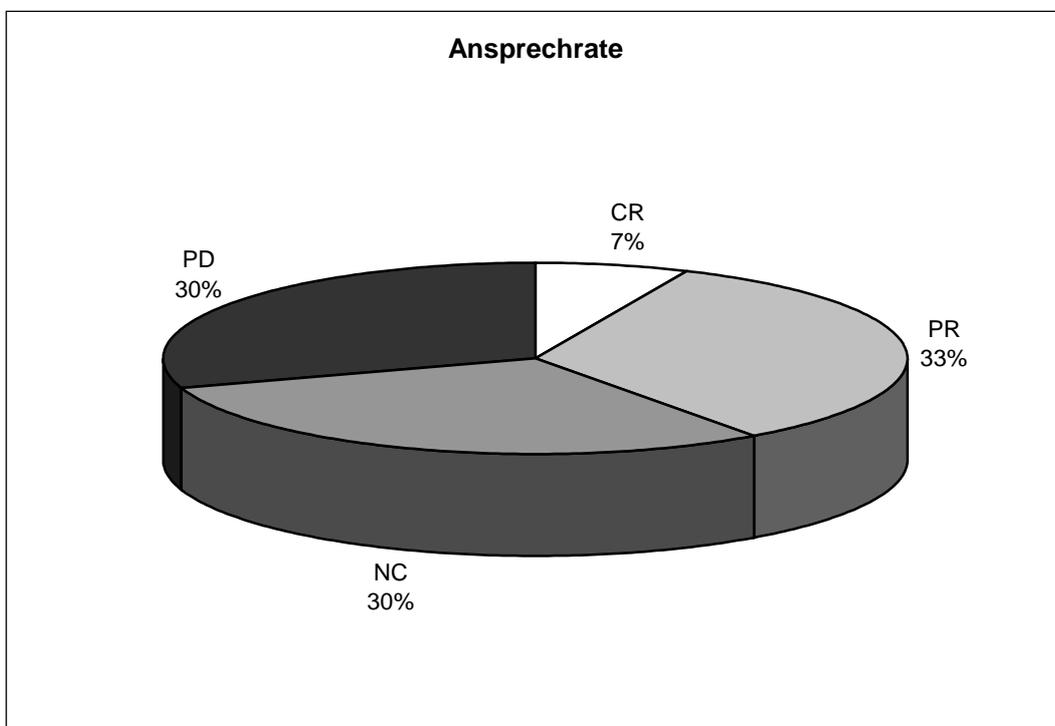
WHO-Grad/Toxizität	0	I	II	III	IV
<u>Hämatologisch</u>					
Leukozytopenie	18	4	4	2	2
Thrombozytopenie	17	6	1	2	4
Anämie	14	8	3	3	2
<u>Nichthämatologisch</u>					
Erbrechen	10	16	4	0	0
Haarausfall	18	12	0	0	0
Diarrhoe	25	5	0	0	0
Obstipation	22	7	1	0	0
Mucositis	27	2	0	1	0
Schmerzen	18	8	2	0	2
Neurotoxizität	29	1	0	0	0
Fieber	23	3	3	1	0

Tab.13: Toxizität bezogen auf Anzahl der Zyklen

WHO-Grad/Toxizität	0	I	II	III	IV
<u>Hämatologisch</u>					
Leukozytopenie	94	8	7	6	5
Thrombozytopenie	99	7	4	3	7
Anämie	86	21	5	5	3
<u>Nichthämatologisch</u>					
Erbrechen	88	23	9	0	0
Haarausfall	100	20	0	0	0
Diarrhoe	114	6	0	0	0
Obstipation	110	8	2	0	0
Mucositis	115	4	0	1	0
Schmerzen	105	10	2	0	3
Neurotoxizität	116	4	0	0	0
Fieber	113	3	3	1	0

#### 4.1.3 Remissionsraten und Überlebenszeiten

Die Gesamtansprechrates betrug bei der kombinierten Behandlung mit Gemcitabin und Carboplatin 40,0 %. Bei zwei Patienten wurde unter der Behandlung eine komplette Remission festgestellt, entsprechend 7,0 % der Patienten. Eine partielle Remission erfolgte bei 10 Patienten, dies entspricht 33,0 % der Patienten. Neun Patienten zeigten keine messbaren Veränderungen ihrer Tumorerkrankung und entsprachen damit der Gruppe der „stable disease“, entsprechend 30,0 % der Patienten. Bei neun Patienten trat eine messbare Progression des Tumors unter der Behandlung auf, entsprechend 30,0 % unserer Patienten.



CR (komplette Remission): 2 ( 7 %)	PR (partielle Remission): 10 (33 %)
NC (no change): 9 (30 %)	PD (progressiv disease): 9 (30 %)

**Abb.5: Ansprechrates der kombinierten Behandlung mit Gemcitabin und Carboplatin**

Das progressionsfreie Intervall lag bei den Patienten zwischen einem Monat und 20 Monaten. Die mediane Überlebenszeit betrug 12 Monate. Der Konfidenzintervall lag bei durchschnittlich 7,17 Monaten. Die 1-Jahres-Überlebensrate entsprach bei einem Standardfehler von 9,3 % - 45,5 %.

#### 4.1.4 Einflussgrößen

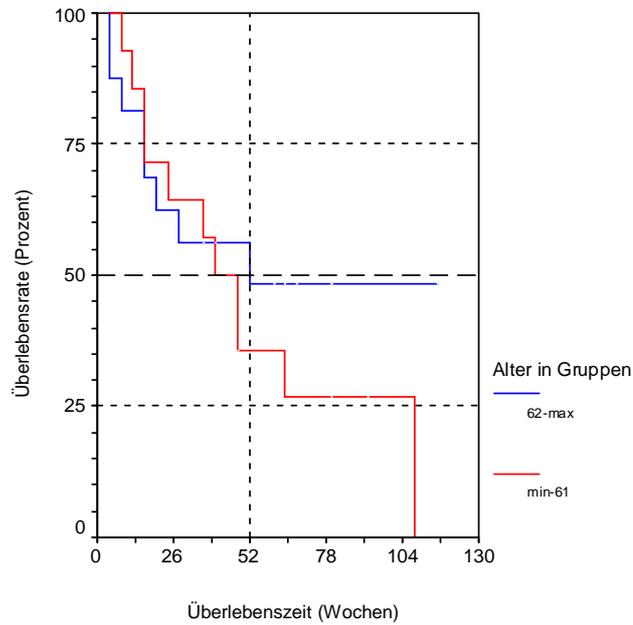
Als potentielle prognostische Faktoren wurden für die Überlebenszeit Alter, Geschlecht, Allgemeinzustand und Stadium der Erkrankung und die Histologie herangezogen. Mit der Cox-Regression wurden die folgenden multivariablen Überlebenszeit-Kurven erstellt (Abb.6, Abb.7, Abb.8, Abb.9, Abb.10).

In Bezug auf das Alter der Patienten ließ sich keine signifikante Abhängigkeit zur Prognose unter unserer Behandlung nachweisen (Abb.6). Auch Geschlecht und Histologie des Tumors hatten keinen signifikanten Einfluss auf den Krankheitsverlauf unter der Behandlung mit Gemcitabin und Carboplatin (Abb.7, Abb.10). Abb.9 zeigt die signifikante Abhängigkeit des Krankheitsverlaufes vom Tumorstadium. Abb.8 dokumentiert den signifikanten Zusammenhang von Allgemeinzustand der Patienten und Überlebenszeit.

Altersgruppen: Gruppe 1  $\leq 61$  Jahre, Gruppe 2  $> 61$  Jahre

Logrank p-Wert:  $p = 0,3746$

Kaplan-Meier-Darstellung der Überlebenskurven



Cox-PH-Regression (HR = 1,495;  $p = 0,388$ )

Graph. Darstellung

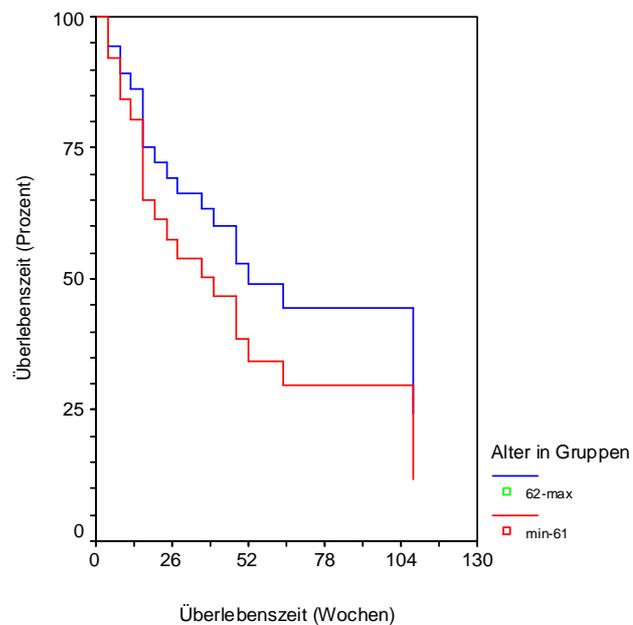
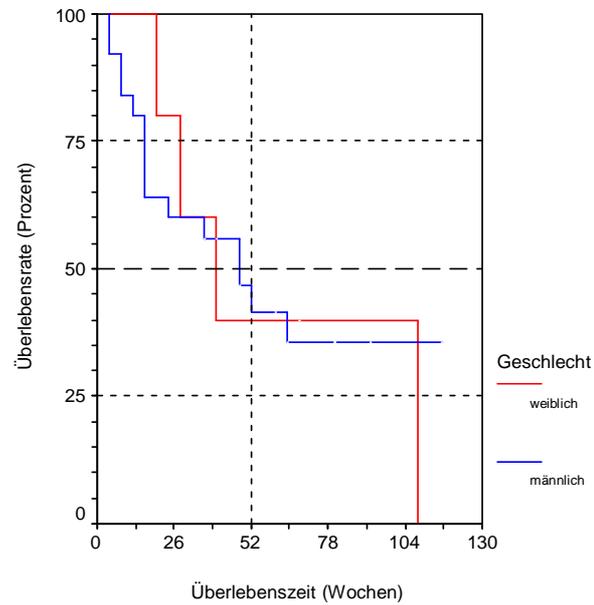


Abb.6: Kaplan-Meier-Schätzung Prognosefaktor Alter

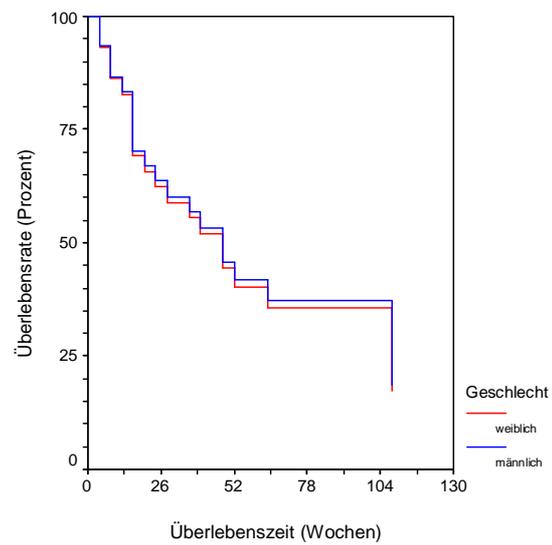
Logrank p-Wert:  $p = 0,9413$

Kaplan-Meier-Darstellung der Überlebenskurven



Cox-PH-Regression (HR = 0,960;  $p = 0,942$ )

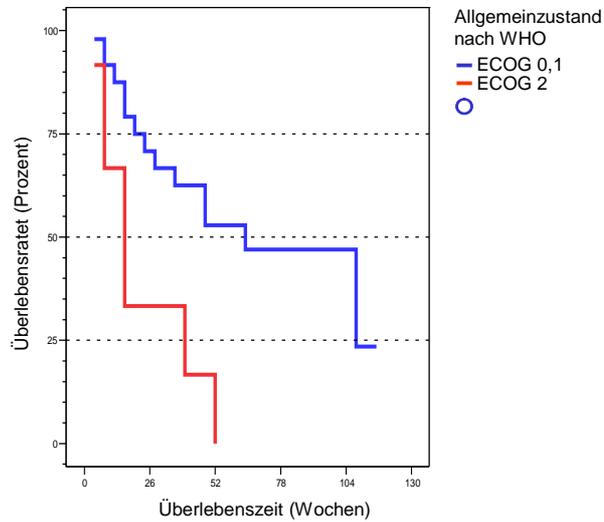
Graph. Darstellung



**Abb.7: Kaplan-Meier-Schätzung Prognosefaktor Geschlecht**

Logrank p-Wert:  $p = 0,9413$

Kaplan-Meier-Darstellung der Überlebenskurven



Cox-PH-Regression (HR = 0,960;  $p = 0,942$ )

Graph. Darstellung

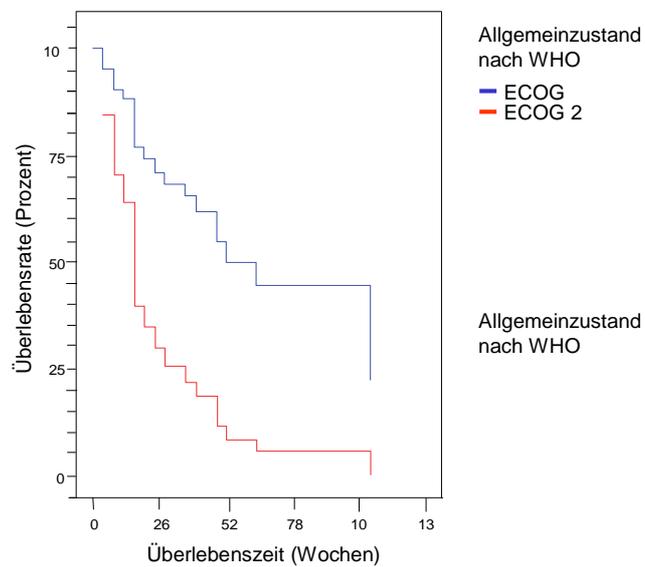
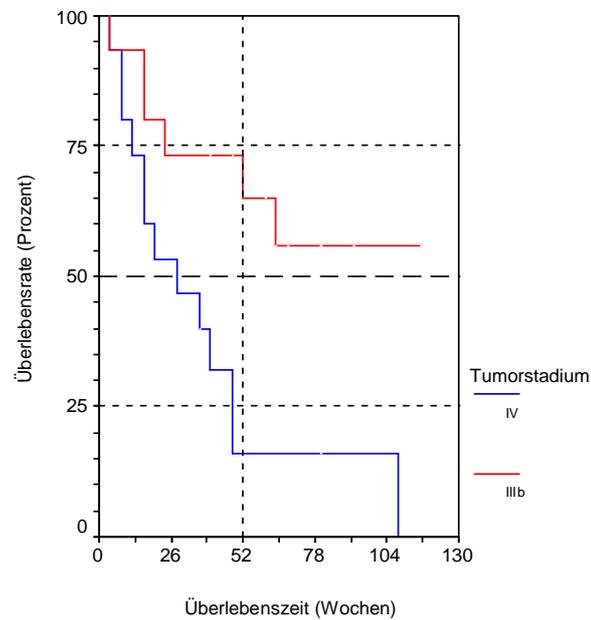


Abb.8: Kaplan-Meier-Schätzung Prognosefaktor Allgemeinzustand

Logrank p-Wert:  $p = 0,0091$

Kaplan-Meier-Darstellung der Überlebenskurven



Cox-PH-Regression (HR = 3,392;  $p = 0,016$ )

Graph. Darstellung

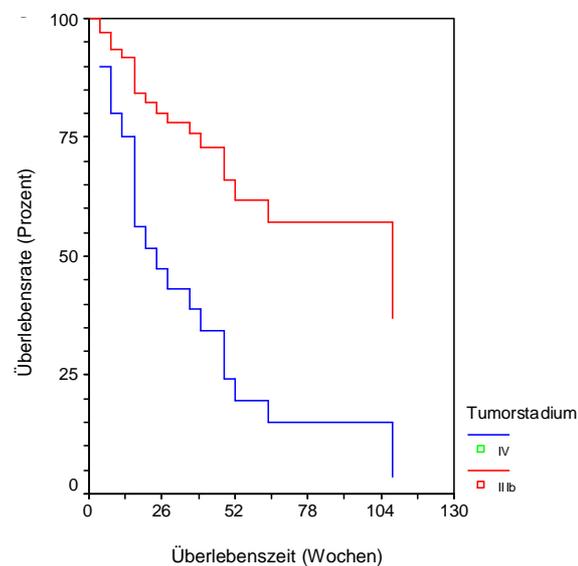
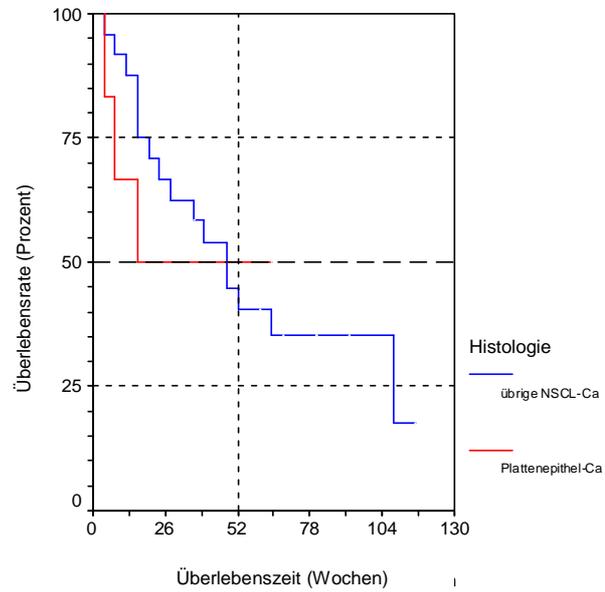


Abb.9: Kaplan-Meier-Schätzung Prognosefaktor Stadium

Logrank p-Wert:  $p = 0,9174$

Kaplan-Meier-Darstellung der Überlebenskurven



Cox-PH-Regression (HR = 0,919;  $p = 0,938$ )

Graph. Darstellung

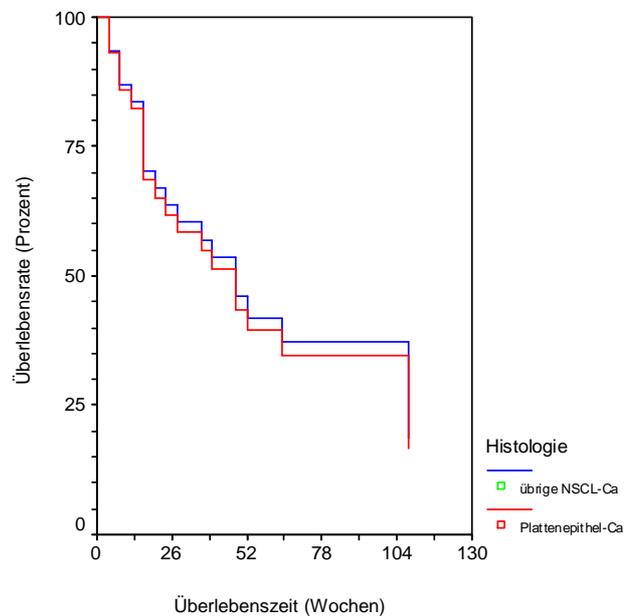


Abb.10: Kaplan-Meier-Schätzung Prognosefaktor Histologie

## 4.2 Ergebnisse der Paclitaxel-Monotherapie

In einer sequentiell monozentrischen Studie wurden 28 Patienten behandelt. Sie wurden mit 200 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche Paclitaxel im Abstand von 28 Tagen therapiert. Alle Patienten waren hinsichtlich Toxizität und Remissionsraten auswertbar.

### 4.2.1 Toxizität

Hämatologische Toxizität: Die Myelosuppression war insgesamt gering ausgeprägt. 32 % entwickelten eine Leukopenie, keiner eine vom Grad III oder IV. 21,4 % entsprachen Grad I, 10,7 % Grad II. Thrombopenien wurden nur Grad I entsprechend, bei 7,1 % der Patienten festgestellt. Zytostatisch bedingte Anämien traten nicht auf.

Nicht hämatologische Toxizität: Häufigste toxische Wirkung waren Parästhesien und Myalgien. Die Neuropathie entsprach in 7,1 % der Fälle Grad III, in 46,4 % Grad II und 28,6 % bestanden noch leichte polyneuropathische Symptome, entsprechend Grad I. Myalgien in Form schwerer Muskelschmerzen beeinträchtigten das Befinden von 10,7 % der Patienten, 28,7 % entsprachen Grad II, 7,1 % entwickelten nur leichte Myalgien und waren Grad I zuzuordnen. Myalgien Grad II wurden erst nach dem 2. Behandlungszyklus beobachtet. Schwere Muskelschmerzen, entsprechend Grad III, traten erst nach der 3. Behandlung oder später auf. Gastrointestinale Symptome wurden in Form von Obstipation dokumentiert, je ein Patient litt unter Obstipation Grad I, II und III. Ca. 25,0 % der Patienten klagten über Übelkeit (Grad I), bei 17,9 % trat auch Erbrechen hinzu (Grad II). Fieber entwickelten 14,2 % der Patienten. Die Fieberepisoden wurden als nicht neutropenisch eingestuft, nur ein Patient, bei dem Temperaturen von bis zu 38,5°C bestanden, hatte gleichzeitig eine leichte Leukopenie Grad I. Neben vereinzelt dermatologischen Symptomen trat bei allen Patienten eine Alopecie Grad III auf (vollständig, aber reversibel).

### 4.2.2 Remissionsraten und Überlebenszeiten

Die Ansprechrate betrug bei der Paclitaxelmonotherapie 32,1 %. Komplette Remissionen kamen nicht vor. Partielle Remission trat bei 32,1 % der Patienten auf, bei 42,9 % der Patienten war die Erkrankung stabil. Bei 25,0 % der Behandelten kam es unter Therapie

zu einer Progression. Das progressionsfreie Intervall betrug durchschnittlich 27,3 Wochen und lag in der Studie zwischen 4 und 67 Wochen.

Die mediane Überlebenszeit der monotherapeutisch mit Paclitaxel behandelten Patienten betrug im Mittel 58 Wochen. Die Einjahresüberlebensrate betrug 53,6 %.

### 4.3 Ergebnisse der Paclitaxel-Carboplatin-Studie

Insgesamt wurden in der sequentiell monozentrischen Studie 30 Patienten behandelt. Es wurde 200 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche Paclitaxel und Carboplatin entsprechend AUC 5 mg/ml x min im Abstand von 28 Tagen behandelt. Alle 30 Patienten waren auswertbar.

#### 4.3.1 Toxizität

Hämatologische Toxizität: Etwa zwei Drittel der behandelten Patienten zeigten unter der Behandlung eine Myelosuppression. Nur in 6,7 % der Fälle entsprach die Leukopenie dem Grad III WHO und Grad IV. In einem Fall war die Leukopenie Anlass zur Dosisreduktion. Die Leukopenien Grad III und IV wurden mit Granulozyten-Koloniestimulierenden Faktoren behandelt. Thrombopenien und Anämien wurden unter der Behandlung mit Paclitaxel und Carboplatin nicht beobachtet.

Nichthämatologische Toxizität: Myalgien und polyneuropathische Symptome waren neben der Myelosuppression die häufigsten Nebenwirkungen. Eine Neuropathie vom Grad IV wurde bei einem Patienten festgestellt (3,3 %), vom WHO-Grad III bei 6,7 % und in den geringeren Ausprägungen Grad II 33,3 % und Grad I bei 26,7 % der Patienten. Myalgien traten bis Grad III auf (Grad III 10,7 %, Grad II 33,3 %, Grad I 30,0 %). Die Wirkung schien kumulativ zu sein, Grad II- Myalgien traten erstmals nach dem zweiten Zyklus auf, Grad III wurde erst nach Verabreichung des dritten oder eines späteren Zyklus beobachtet. Gastrointestinale Nebenwirkungen fielen mild aus. Nur zwei Patienten klagten über eine Obstipation Grad I bzw. II. Übelkeit und Erbrechen Grad I traten bei fünf Patienten auf (16,7 %), bei einem Patienten Grad II. Ein Patient entwickelte eine leichte Gastritis, ein Patient eine leichte Diarrhoe. 10,0 % der Patienten gaben Appetitlosigkeit an. Fieber entsprechend WHO Grad I trat bei 10,0 %, Grad II-Fieber bei einem Patienten auf. Von den fiebernden Patienten waren zu diesem Zeitpunkt nur zwei leicht leukopenisch (WHO-Grad I).

Ein Patient entwickelte unter Therapie (nach dem 4. Zyklus) eine Myokarditis. Ein weiterer Patient erlitt nach dem 2. Zyklus einen Hinterwandinfarkt. Kardiale Vorerkrankungen waren nicht bekannt. Es bestand kein Kausalzusammenhang zur Studienmedikation. Bei dem Patient bestand zudem eine Tumorprogression, der Patient verließ die Studie. Bei einem Patienten trat nach dem 2. Zyklus eine 5 Tage andauernde Hämaturie auf. Anamnestisch war bei diesem Patient eine einmalige Hämaturie vorbekannt. Der Patient erhielt für den 3. Zyklus 400 mg Mesna (2-Merkaptoethansulfonat) i.v. Bei allen Patienten trat eine vollständige aber reversible Alopecie auf.

#### **4.3.2 Remissionsraten und Überlebenszeiten**

Die Hälfte der Patienten zeigte unter der kombinierten Behandlung mit Paclitaxel und Carboplatin eine Remission ihrer Erkrankung. Davon waren zwei komplette Remissionen (6,7 %) nach zwei bzw. drei Zyklen. 43,3 % der Patienten zeigten eine partielle Remission. 23,3 % der Patienten entsprachen einer „stable disease“. Eine Progression der Erkrankung erlitten trotz Therapie 26,7 % der Patienten. Das progressionsfreie Intervall lag bei den Patienten dieser Studie bei durchschnittlich 24,6 Wochen, (3 - 53 Wochen). Vier Patienten zeigten bis zum Abschluss der Studie keine Progression. Die mediane Überlebenszeit der Therapie lag bei 41 Wochen.

#### **4.4 Ergebnisse der Taxotere-Carboplatin-Studie**

Taxotere zeigt beim nicht kleinzelligen Bronchialkarzinom eine vielversprechende Monoaktivität. In einer Phase-II-Studie wurde die Toxizität und das Ansprechen einer Kombinationstherapie von Docetaxel und Carboplatin als first-line Therapie bei Patienten mit NSCLC im Stadium IIIB und IV an 30 Patienten untersucht. Es wurden 90 mg/m<sup>2</sup> Docetaxel, gefolgt von Carboplatin, entsprechend AUC 5 am Tag 1 alle 21 Tage verabreicht. Die Therapie erfolgte unter ambulanten Bedingungen.

#### 4.4.1 Toxizität

Hämatologische Toxizität: Unter der Therapie traten als Zeichen der Myelosuppression Leukozytopenien und Thrombozytopenien auf. Eine Leukozytopenie Grad III WHO wurde bei 60,0 % der behandelten Patienten dokumentiert, Grad IV noch bei 16,6 %. Thrombozytopenien kamen überwiegend in den leichteren Formen Grad I und II vor, eine schwerere Thrombozytopenie Grad III trat lediglich bei einem Patienten auf (3,3 %). Anämien wurden nicht beobachtet.

Nichthämatologische Toxizität: Hervorzuheben ist das Fehlen der gefürchteten schweren neurotoxischen Nebenwirkungen bei dieser Therapieform, sie traten nicht auf. Bei der Hälfte der Patienten wurden leichtere Formen der Neurotoxizität, entsprechend Schweregrad I und II, beschrieben. Auch Übelkeit und Erbrechen, Obstipation und Diarrhoe wurden nicht in schwererer Form beobachtet. Bei 63,3 % traten Übelkeit und Erbrechen entsprechend Grad I und II WHO, bei 53,3 % Obstipation Grad I und II und bei 23,3 % Durchfall im Schweregrad I und II auf. Eine Alopecie war obligatorisch.

#### 4.4.2 Remissionsraten und Überlebenszeiten

Die kombinierte Therapie mit Docetaxel und Carboplatin erreichte eine Ansprechrate von 30,0 %. Bei neun Patienten trat eine objektive Remission des fortgeschrittenen NSCLC ein. Zwei Patienten zeigten eine komplette Remission (6,7 %), sieben Patienten erlebten eine partielle Remission (23,3 %). Vierzehn Patienten zeigten unter der Therapie eine stabile Erkrankung (46,0 %). Eine messbare Progression des Bronchialkarzinoms betraf in der Studie sieben Patienten (23,3 %). Das progressionsfreie Intervall lag zwischen 6 und 70 Wochen; im Mittel 24 Wochen. Die mediane Überlebenszeit der Patienten betrug 57 Wochen, die 1-Jahres-Überlebensrate entsprach 56,0 %.

#### 4.5 Vergleichende Betrachtung der vier Studien

- Gemcitabin-Carboplatin-Therapie
- Paclitaxel-Monotherapie
- Paclitaxel-Carboplatin-Therapie
- Taxotere-Carboplatin-Therapie

#### 4.5.1 Patientencharakteristik

Insgesamt wurden in den vier Studien 118 Patienten behandelt, jeweils 30 Patienten in den Kombinationstherapien, 28 Patienten in der Monotherapie mit Paclitaxel. Ein deskriptiver Vergleich aller vier Studien erscheint aufgrund der Patientencharakteristik und der Therapievoraussetzungen gerechtfertigt.

Tab. 14: Patientencharakteristik aller vier verglichenen Studien

Therapie	Paclitaxel- Monotherapie  N=28	Paclitaxel- Carboplatin- Therapie  N=30	Taxotere- Carboplat- Therapie  N=30	Cemcitabine/ Carboplatin  N=30
<b>Alter</b> der Patienten (median)	61,4 J.	61,9 J.		62,3 J.
<b>Geschlecht:</b>				
weiblich	17,9 %	10,0 %	10,0 %	17,0 %
männlich	82,1 %	90,0 %	90,0 %	83,0 %
<b>Allgemeinzustand:</b>				
WHO-Grad 0	10,7 %	13,3 %	30,0 %	40,0 %
WHO-Grad I	64,3 %	43,3 %	67,0 %	40,0 %
WHO-Grad II	25,0 %	43,3 %	3,0 %	20,0 %
<b>Stadium:</b>				
IIIB	35,7 %	46,7 %	23,0 %	47,0 %
VI	64,3 %	53,3 %	77,0 %	53,0 %
<b>Histologie:</b>				
Plattenepithelkarzinom	50,0 %	46,7 %	53,0 %	20,0 %
Adenokarzinom	17,9 %	20,0 %	17,0 %	47,0 %
Alveolarzellkarzinom	7,1 %	0 %	0 %	3,0 %
Großzelliges Karzinom	3,6 %	10,0 %	10,0 %	30,0 %
Undiff. Nklz. Karzinom	17,8 %	23,3 %	20,0 %	0 %

Patientencharakteristik aller vier Studien:

Ein unzulässiger Unterschied in den genannten Therapie Voraussetzungen fand sich nicht, nicht auszuschließen sind andere, nicht in die Betrachtung einbezogene Faktoren. Unbekannte verzerrende Faktoren sind möglich. Randomisierte Studien können zu weiterreichenden Ergebnissen führen. Ein deskriptiver Vergleich der Studien erscheint aber sinnvoll (Zusammenstellung der Patientencharakteristik in Tab.14).

**4.5.2 Toxizität**

Tab. 15: Toxizitätsprofil der verglichenen Studien

<b>Nebenwirkungen Grad III + VI</b>	<b>Paclitaxel- Monotherapie  N=28</b>	<b>Paclitaxel- Carboplat- Therapie  N=30</b>	<b>Taxotere- Carboplat- Therapie  N=30</b>	<b>Cemcitabine/ Carbolatin  N=30</b>
Leukozytopenie	0	4 / 13,0 %	23 / 77,0 %	4 / 13,0 %
Thrombozytopenie	0	0	1 / 3,0 %	6 / 20,0 %
Infektion/Fieber	1 / 3,6 %	0	0	1 / 3,0 %
Neurotoxizität	2 / 7,1 %	3 / 10,0 %	0	0
Übelkeit/Erbrechen	0	0	0	0
Obstipation	1 / 3,6 %	0	0	0
Diarrhoe	0	0	0	0
Alopecie	28 / 100,0 %	30 / 100,0 %	30 / 100,0 %	30 / 100,0 %

In Tabelle 15 sind die Toxizitätsprofile der vier verglichenen Studien zusammengestellt. Der Vergleich der vier nicht randomisierten Studien kann nur orientierend sein. Die hämatologische Toxizität ist mit etwa 20,0 % Grad III/IV Thrombozytopenien bei Gemcitabin/Carboplatin, ungünstiger als bei den taxanhaltigen Kombinationen mit Carboplatin sowie auch bei der Taxan-Monotherapie. Bei den nichthämatologischen Toxizitäten finden sich unter der Therapie mit Paclitaxel-Carboplatin bei 10,0 % der Patienten eine Neurotoxizität der Schweregrade III/IV. Auch bei der Monotherapie mit Paclitaxel leiden 7,0 % unter den neurotoxischen Symptomen Grad III/IV. Bei der von uns untersuchten Kombination Gemcitabin-Carboplatin und bei der Kombinationsbehandlung mit Docetaxel-Carboplatin traten keine schweren neurotoxischen Symptome auf. Bei den

anderen Arten der Toxizität ließen sich keine Unterschiede zwischen den einzelnen Behandlungskonzepten erkennen.

#### 4.5.3 Remissionsraten und Überlebenszeiten

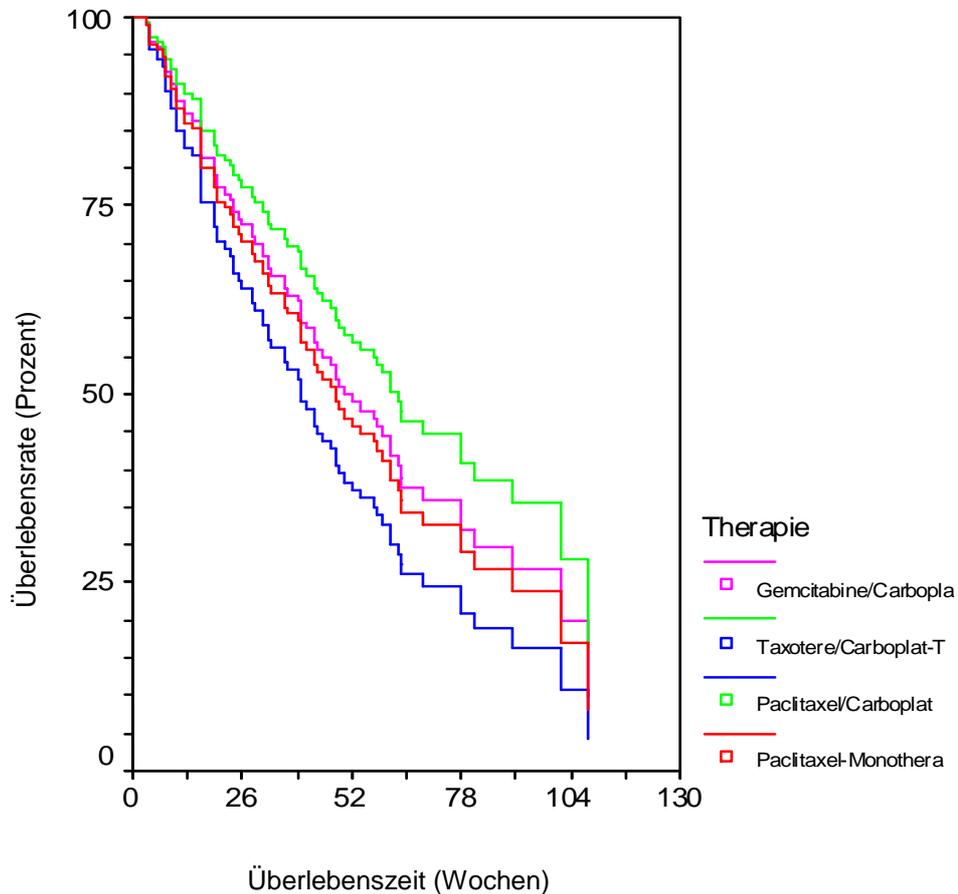


Abb. 12: Überlebenszeiten der Patienten in den vier verglichenen Studien

Abbildung 12 zeigt im Vergleich die Überlebenszeiten der vier Studien. Der orientierende Vergleich der Studien in Bezug auf die Remissionsraten ergab mit 32,1 % in der Paclitaxelmonotherapie, 50,0 % in der Paclitaxel-Carboplatin-Therapie, 30,0 % in der Docetaxel-Carboplatin-Therapie und mit 40,0 % in der Gemcitabin-Carboplatin-Therapie vergleichbare Ergebnisse ohne signifikante Unterschiede. Das mediane Überleben der Patienten mit 58, 41, 57, 51 Wochen und das 1-Jahres-Überleben mit 53,6 %, 60,0 %, 56,0 %, 45,5 % waren ebenfalls nicht signifikant unterschiedlich.

## **5 Diskussion**

### **5.1 Phase-II-Studie Gemcitabin-Carboplatin**

In einer monozentrischen Phase-II-Studie wurden von Mai 1999 bis Mai 2000 successive, nicht selektioniert, 30 Patienten mit nicht kleinzelligem Bronchialkarzinom im Stadium IIIB und IV in diese Studie aufgenommen.

Damit kann man bei diesen Patienten von einer unselektionierten Patientengruppe sprechen, die in einem überschaubaren Zeitraum rekrutiert wurde. Der Anteil von 17,0 % Frauen und 83,0 % Männern entspricht der Relation, wie sie in Europa zu erwarten ist und damit auch in europäischen Studien zur Darstellung kommt. Damit entspricht die Relation auch den in den Jahren vorher durchgeführten Promotionen von Sucker, S. 1997 und Bork, I. 2003 [56, 8].

47,0 % der Patienten haben ein Stadium IIIB und 53,0 % ein Stadium IV. Damit ist die Verteilung dieser Patienten vergleichbar denen von Crino et al. 1997 [10]. In der Arbeit von Mazzanti et al. 2003 sind insgesamt 40,0 % der Patienten im Stadium IIIB und 60,0 % im Stadium IV, wobei in dem Gemcitabin-Carboplatin-Arm 38,0 % der Patienten im Stadium IIIB und 62,0 % im Stadium IV sind [30]. Auch in Bezug auf den Leistungszustand sind die Patienten denen in der Literatur vergleichbar, Mazzanti et al. berichten von 83,0 % mit ECOG 0 und I und 17,0 % mit ECOG II [30]. Crino et al. haben in ihre Studie nur Patienten mit ECOG 0 und I eingeschlossen. In der von Schiller et al. 2002 publizierten Arbeit, in der vier Chemotherapie-Kombinationen verglichen wurden, ist ebenfalls eine Kombination Gemcitabin mit Platin, und zwar Cisplatin, dokumentiert [50]. In dieser Arbeit ist der Anteil der Stadium-IIIB-Patienten mit etwa 20,0 % etwas niedriger als in der hier beschriebenen Studie. Dies gilt es bei dem Vergleich der Ergebnisse zu beachten.

#### **5.1.1 Praktikabilität und Toxizität**

In der vorliegenden Studie konnten die Patienten mit Gemcitabin und Carboplatin durchgängig ambulant behandelt werden. Therapiebedingte stationäre Aufnahmen waren nicht nötig. Als wesentliche Grad-III/IV-Toxizitäten waren Leukozytopenie, Thrombozytopenie und Anämie festzustellen. Bei einem Patienten trat neutropenisches Fieber Grad III auf. In der Studie von Crino, der Gemcitabin mit Cisplatin kombiniert hat, traten Grad-III/IV-Toxizitäten in Bezug auf die Neutrophilen bei 36,0 % der Patienten,

unter Bezug auf die Thrombozyten bei 52,0 % der Patienten auf [10]. In der Studie von Mazzanti et al. 2003 wurde die Kombination Gemcitabin-Cisplatin mit der Kombination Gemcitabin-Carboplatin, die auch in dieser Studie angewendet wurde, verglichen [30]. Dabei fanden sich Grad-III/IV-Toxizitäten in Bezug auf die Neutropenie bei 20,0 % der Patienten und in Bezug auf die Thrombozytopenie bei 17,0 % der Patienten. Im Gemcitabin-Carboplatin-Arm war bei 17,0 % eine Neutropenie und bei 15,0 % eine Thrombozytopenie zu finden.

Damit kann man sagen, dass in Bezug auf die hämatologische Toxizität die 20,0 %ige Thrombozytopenie durchaus vergleichbar mit den anderen Studien ist, wobei bei Crino et al. deutlich höhere Toxizitäten zu verzeichnen waren [10, 31]. Die nicht hämatologischen Toxizitäten sind in dieser Studie zu vernachlässigen. Bei einem Patienten trat eine Grad III Mucositis auf und bei zwei Patienten Schmerzen. Die ganz besonders gefürchteten neurotoxischen Nebenwirkungen Grad III/IV sind bei keinem der Patienten festzustellen gewesen. In der Mazzanti-Arbeit fand sich ebenfalls im Carboplatin-Gemcitabin-Arm keine neurologische Grad-III/IV-Toxizität und im Gemcitabin-Cisplatin-Arm war diese bei zwei Patienten festzustellen [30].

Damit kann man sagen, dass die Toxizität, bis auf die Thrombozytopenie, die bei 20,0 % der Patienten auftraten, kein Problem darstellt. Besonders zu erwähnen ist, dass bei keinem der Patienten in Bezug auf Erbrechen und Übelkeit eine Grad-III/IV-Toxizität festzustellen war. Entsprechend der Arbeit von Maibach et al. 2002 gelten besonders diese beiden Toxizitäten als wesentlich für das Belastungsempfinden der Patienten bei einer Chemotherapie [29]. In dieser Arbeit wird beschrieben, dass Patienten, die eine carboplatinhaltige Chemotherapie erhalten, in Bezug auf Übelkeit und Erbrechen eine deutlich bessere Situation haben und aus diesem Grunde die Chemotherapie deutlich weniger belastend empfinden als eine cisplatinhaltige Chemotherapie.

In der Arbeit von Crino et al., der die Kombination Gemcitabin-Cisplatin geprüft hat, fand sich immerhin eine Grad-III/IV-Toxizität in Bezug auf Übelkeit sowie Erbrechen bei 27,0 % der Patienten [10]. Bei Mazzanti et al. konnte ebenfalls eine signifikant geringere Toxizität in Bezug auf Übelkeit und Erbrechen zugunsten des Carboplatin-Arms gefunden werden [30].

Somit dürfte die Kombination Gemcitabin mit Carboplatin als deutlich verträglicher als die Kombination Gemcitabin-Cisplatin eingestuft werden.

### 5.1.2 Ansprechen und Überleben

In der vorliegenden Arbeit konnte eine Remissionsrate von 40,0 % gefunden werden, wobei bei zwei Patienten (7,0 %) eine komplette Remission zu verzeichnen war. Weitere 30,0 % profitierten von der Therapie, in dem sich der Tumor nicht weiter veränderte, eine no change Situation eingetreten war.

30,0 % der Patienten waren auch unter der Therapie mit Gemcitabin und Carboplatin progredient.

Crino et al. berichten in der Kombination mit Cisplatin von einer allgemeinen Remissionsrate von 54,0 %, eine Progression trat hier bei 19,0 % der Patienten auf [10]. Bei Mazzanti et al. ergab sich in der Gemcitabin-Cisplatin-Kombination eine Remissionsrate von 41,9 % und im Gemcitabin-Carboplatin-Arm eine Remissionsrate von 31,0 % [30]. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant, wobei hier im Trend schon eine etwas geringere Remissionsrate für die Gemcitabin-Carboplatin-Kombination zu verzeichnen war. In Bezug auf das mediane Überleben war allerdings mit 10,4 Monaten in der Gemcitabin-Cisplatin- und 10,8 Monaten in der Gemcitabin-Carboplatin-Kombination keinerlei Unterschied mehr festzustellen. Ebenso waren die 1-Jahres-Überlebensrate mit 42,0 % und 43,0 % vergleichbar. Damit sind diese Ergebnisse auch mit denen in unserer Studie gefundenen 1-Jahres-Überlebensrate von 45,0 % und der medianen Überlebenszeit von 12 Monaten vergleichbar.

Die von Schiller et al. publizierten Daten für die Kombination Gemcitabin-Cisplatin sind mit einer Remissionsrate von 18,0 % und einem 1-Jahres-Überleben von etwa 20,0 % und einem medianen Überleben von 8,6 Monaten als deutlich schlechter einzustufen [50]. Hier muss allerdings berücksichtigt werden, dass die Patienten zu einem höheren Teil ein Tumorstadium IV aufwiesen.

### 5.1.3 Beurteilung

Die hier vorliegenden Toxizitäts- und Überlebensdaten sind vergleichbar mit denen von Crino et al. und Mazzanti et al. [10, 30]. Die geringere Toxizität in der Gemcitabin-Carboplatin Arbeit, die von Mazzanti et al. in einer randomisierten Studie 2003 publiziert wurden, lassen sich in unserer Untersuchung ebenfalls finden [30].

Die etwas schlechteren Ergebnisse der Gemcitabin-Kombination in der von Schiller et al. publizierten Arbeit sind mit hoher Wahrscheinlichkeit auf den höheren Anteil der Stadium-IV-Patienten in dieser Gesamtstudie zurückzuführen [50]. Die vergleichbaren anderen Arme mit Paclitaxel und Carboplatin sowie Paclitaxel und Cisplatin und Docetaxel und

Cisplatin liefern ebenfalls schlechtere Daten als in vergleichbaren anderen randomisierten Studien.

Deswegen kann man sagen, dass die in unserer Phase-II-Studie gewonnenen Ergebnisse die Kombination Gemcitabin-Carboplatin als eine sehr praktikable und ausgesprochen gut verträgliche Kombination erscheinen lassen.

## **5.2 Diskussion des Vergleichs mit früheren Studien**

Zur Prüfung von Wirksamkeit, Toxizität und Praktikabilität der Applikation der neuen Substanzen in Kombination mit Platin, sind vor dieser Studie drei Studien mit vergleichbarem Studiendesign an der Martin-Luther-Universität durchgeführt worden.

In der ersten Studie ist eine Paclitaxel-Monotherapie appliziert worden. In der zweiten Studie ist eine Kombination von Taxol mit Carboplatin und in der Dritten eine Kombination von Docetaxel mit Carboplatin verabreicht worden. Das Studiendesign dieser Untersuchung entspricht dem Studiendesign der in den Jahren vorher durchgeführten Studien. Damit besteht die Möglichkeit, diese vier hintereinander durchgeführten Phase-II-Studien in gewissem Maße zu vergleichen. Es ist selbstverständlich klar, dass das kein Ersatz für eine randomisierte Phase-III-Studie sein kann. Trotzdem erscheint es unter Vorbehalt möglich, mit einer multivarianten Analyse zumindest partielle Schlüsse zu ziehen.

In Bezug auf die hämatologische Toxizität muss man sagen, dass die Kombination Gemcitabin-Carboplatin mit etwa 20,0 % Grad-III/IV-Thrombozytopenien hier eine deutlich ungünstigere Kombination darstellt, als die taxanhaltigen Kombinationen mit Carboplatin sowie auch die Taxol-Monotherapie. Andererseits finden sich bei den nicht hämatologischen Toxizitäten mit der Therapie Paclitaxel-Carboplatin bei 10,0 % der Patienten Schweregrad III/IV-Neurotoxizitäten und unter der Paclitaxel-Monotherapie bei 7,0 % der Patienten. Die Kombination Docetaxel-Carboplatin zeigte ebenfalls keine schwere Neurotoxizität. Bei den anderen Toxizitäten ließen sich keine Unterschiede zwischen den einzelnen Therapie-Kombinationen sowie der Monotherapie finden. Die Remissionsraten waren mit 32,1 % in der Paclitaxel-Monotherapie, mit 50,0 % in der Paclitaxel-Carboplatin-Therapie, mit 30,0 % in der Docetaxel-Carboplatin-Therapie und mit 40,0 % in der Gemcitabin-Carboplatin-Therapie vergleichbar. Ebenso sind in Bezug auf das mediane Überleben mit 58, 41, 57, 51 Wochen und des 1-Jahres-Überlebens mit 53,6 %, 60,0 %, 56,0 %, 45,5 % keine signifikanten Unterschiede festzustellen. Aufgrund dieser Daten kann man bei allen vier Studien von vergleichbaren Therapiekonzepten sprechen. In der von Schiller et al. publizierten Arbeit wurden Gemcitabin-Cisplatin mit

Docetaxel-Cisplatin, Paclitaxel-Cisplatin und Paclitaxel-Carboplatin verglichen [50]. Auch hier konnte keine Kombination als günstiger dargestellt werden. In Bezug auf die hämatologische Toxizität fand sich auch in dieser Arbeit ein gewisser Vorteil für die paclitaxelhaltigen Kombinationen, wobei auch hier in Bezug auf die Neurotoxizität die Kombination Gemcitabin-Cisplatin am besten abschnitt.

Die Remissionsraten, Überlebensraten und das 1-Jahres-Überleben waren bei den genannten neuen Substanzen in der Kombination mit Cisplatin und Carboplatin absolut vergleichbar. Ebenso fanden Mazzanti et. al. in ihrer Studie keinen Unterschied in Bezug auf das mediane und 1-Jahres-Überleben zwischen der Kombination Gemcitabin-Cisplatin und Gemcitabin-Carboplatin [30]. Für die beiden anderen neuen Substanzen Paclitaxel und Docetaxel gibt es inzwischen auch vergleichende Untersuchungen mit Cisplatin und Carboplatin. Dabei konnten Kelly et al. einen geringen Vorteil für die Kombination Paclitaxel-Cisplatin gegenüber Paclitaxel-Carboplatin finden, der allerdings nicht signifikant war [24]. Die Toxizität und die Therapiebelastung waren in beiden Armen vergleichbar. In einer multivariaten Analyse aller vier hier verglichenen Studien konnte ebenfalls kein Unterschied zwischen den einzelnen Armen gefunden werden, und die Kombination Gemcitabin-Carboplatin war den anderen Kombinationen vergleichbar.

Deswegen kann man möglicherweise schlussfolgern, dass aufgrund der vergleichbaren Daten, zumindest für die Kombination Gemcitabin-Carboplatin, kein Unterschied zu einer Kombination mit Cisplatin besteht. Außerdem sprechen die Ergebnisse dafür, dass eine Kombination Gemcitabin-Carboplatin den anderen Kombinationen der neuen Substanzen mit Carboplatin absolut vergleichbar ist.

Diese Ergebnisse stehen auch im Einklang mit den von Scagliotti et al. 2002 berichteten Daten, der in einer randomisierten Phase-III-Studie die Kombinationen Gemcitabin-Cisplatin versus Paclitaxel-Carboplatin versus Vinorelbin-Cisplatin verglichen hat und auch hier in Bezug auf Ansprechen, Toxizitäten und Überleben keine Unterschiede finden konnte [49]. Scagliotti et. al. ziehen daraus die Schlussfolgerung, dass die Chemotherapie bei Patienten mit nicht kleinzelligem Bronchial-Karzinom ein therapeutisches Plateau erreicht hat, bei denen die modernen Chemotherapeutika, in Kombination mit Cisplatin oder Carboplatin, alle vergleichbare Ergebnisse erzielen. Man kann deshalb sagen, dass die Kombination Gemcitabin-Carboplatin ebenfalls eine sehr praktikable und gut verträgliche Behandlung darstellt und von den Patienten im Stadium IIIB und IV mit nicht kleinzelligem Bronchial-Karzinom für die palliative Chemotherapie empfohlen werden kann.

## 6 Zusammenfassung

Das NSCLC stellt ein großes gesundheitliches Problem in unserer Gesellschaft dar. Aufgrund dessen, dass zum Diagnosezeitpunkt oft schon ein fortgeschrittenes Stadium der Erkrankung vorliegt, kommt der palliativen Chemotherapie zur Lebensverlängerung und Symptomkontrolle eine bedeutende Rolle zu.

1999 und 2000 wurde an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg eine klinisch orientierte Phase-II-Studie, in der NSCLC-Patienten im Stadium IIIB und IV mit Gemcitabin und Carboplatin behandelt wurden, durchgeführt.

Die Ergebnisse wurden drei zeitlich davor erhobenen Patientengruppen aus ebenfalls nicht randomisierten Studien gegenübergestellt.

1. Paclitaxel-Monotherapie n = 28
2. Paclitaxel-Carboplatin-Therapie n = 30
3. Taxotere-Carboplatin-Therapie n = 30

An der Phase-II-Studie mit Gemcitabin-Carboplatin nahmen 47,0 % Stadium IIIB und 53,0 % Stadium IV Patienten teil. Die Ansprechrate betrug 40,0 %, komplette Remission 7,0 %, partielle Remission 33,0 %, stable disease 30,0 %, Progression 30,0 %.

Die 1-Jahres-Überlebensrate betrug 45,5 %, die mediane Überlebenszeit 51 Wochen. Nicht hämatologische toxische Wirkungen waren nur geringgradig, insgesamt hatte die Behandlung eine gute Verträglichkeit und Praktikabilität.

Im Vergleich mit den oben genannten Studien ergeben sich soweit eingeschränkt möglich, ähnliche Ergebnisse in Ansprechrate, Überleben und Toxizität, dies entspricht auch den Ergebnissen aus der Literatur. Die Verifizierung und Differenzierung des anscheinend erreichten Plateaus bei der chemotherapeutischen Behandlung des NSCLC sollte durch weitere randomisierte Studien erfolgen.

## 7 Literaturverzeichnis

1. Albain KS, Crowley JJ, Le Blanc MN, Livingston RB: Survival determinants in extensive non-small cell lung cancer: The Southwest Oncology Group experience. *J Clin Oncol* 9 (1991) 1618-1626
2. Alberola V, Camps C, Provencia M, Isla D, Rosell R, Vadell C, Bover I, Ruiz Casado A, Azagro P, Jimenez U, Gonzalez-Larriba JL, Cardenal F, Artal A, Carrato A, Morales S, Sanchez JJ: 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
3. Aumiller J, Zorn H: Nachrichten von der 32. Jahrestagung der American Society of Clinical Oncology (ASCO) in Philadelphia *MMW* 7 (1996) 10-11
4. Berlangieri SU, Scott AM, Knught SR, Fitt GJ, Hennessy OF, Tochon-Danguy HJ, Clarke CP, McKay WJ: F-18 fluorodesoxyglucose positron emission tomography in the non-invasive staging of non-small cell lung cancer. *Eur J Cardio thorac Surg* 16 (1999) 25-30
5. Bonomi PD, Kim K, Chang A, Johnson D. Phase III trial comparing etoposide (E) cisplatin (C) versus Taxol (T) with Cisplatin-G-CSF (G) versus Taxol –Cisplatin in advanced non-small cell lung cancer. An Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 15 (1996) A 382
6. Bonomi P, Kim KM, Fairclough D, Cella D, Kugler J, Rowinsky E, Jiroutek M, Johnson D. Comparison of survival and quality of live in advanced non-small-cell lung cancer. Patients treated with two dose levels of Paclitaxel combined with Cisplatin versus Etoposide with Cisplatin: Results of an Eastern Cooperative Oncology Group Trial. *J Clin Oncol* 18 (2000) 623–631
7. Borges M, Sculier JP, Paesmans M, Richez M, Bureau G, Dabouis G, Lecompte J, Michel J, Van Cutsem O, Schmerber J, Giner V, Berchier MC, Sergysels R, Mommen P, Klastersky J: Prognostic factors for response to chemotherapy containing platinum derivatives in patients with unresectable non-small cell lung cancer. (NSCLC). *Lung Cancer* 16 (1996) 21-33

8. Bork I: Phase II-Studie zur Behandlung des nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms im Stadium IIIb und IV mit der Kombination Docetaxel und Carboplatin. Dissertation 2003 Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
9. Canetta R, Goodlow J, Smaldone L: Pharmacologic characteristics of Carboplatin: clinical experience. In: Bunn PA (Ed): Carboplatin (JM8). Current perspectives and future directions. Saunders Co., Philadelphia, 1990, S. 19-38
10. Crino G, Scagliotti G, Marangolo M, Figoli F, Clerici F, De Marinis F, Salvati F, Cruciani G, Dogliotti L, Pucci F, Paccagnella A, Adamo V, Altavilla G, Incoronato P, Tripetti M, Mosconi AM, Santucci A, Sorbolini S, Oliva C, Tonato M: Cisplatin Gemcitabine combination in advanced non-small-cell lung cancer: A Phase II Study. *J Clin Oncol* 15 (1997) 297-303
11. Depierre A, Milleron B, Moro-Sibilot D, Chevret S, Quoix E, Lebeau B, Braun D, Breton JL, Lemarie E, Gouva S, Paillet N, French Thoracic Cooperative Group: Preoperative chemotherapy followed by surgery compared with primary surgery in resectable stage I (except T1 N0), II, and IIIa non small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 20 (2002) 247-53
12. Eberhard W, Wilke H, Achterath W, Seeber S. Die Chemotherapie des nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms. In: Seeber S, Niederth S (Hrsg.): Interdisziplinäre Therapie des Bronchialkarzinoms. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokio, 1995, S. 75-94
13. Eberhard W, Stamatis G, Stuschke M, Wilke H, Müller MR: Prognostically orientated multimodally treatment including surgery for selected patients of small-cell lung cancer patients stages Ib to IIIb: Long term results of a phase II trial. *Brit J Cancer* 81 (1999) 1206-1212
14. Edelmann MJ. Past, present, and future of gemcitabine and Carboplatin regimens in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 38 (2002) 37-43
15. Endres P: Checkliste Pneumologie. 2. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 1991, S. 120-131
16. Georgeolias V, Papadakis E, Alexopoulos A, Staoridimis E, Bania E, Rapti A, Grigoratori T, Kousoumis C, Kakolyris S, Samomis G. Docetaxel plus Gemcitabine Chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: A preliminary analysis of

- a multicentre randomized phase II. trial. Proc Am Soc Clin Oncol 18 (1999) A 1778
17. Guhlmann A, Storck M, Kotzerke J, Moog F, Sunder-Plassmann L, Reske SN: Lymph node staging in non-small cell lung cancer: evaluation bei FDG positron emission tomography (PET). Thorax 52 (1997) 438-441
  18. Gupta NC, Gräber GM, Bishop HA: Comparative efficacy of positron emission tomography with fluorode-soxyglucose in evaluation of small (< 1 cm) intermediate (1 to 3 cm) and large (> 3 cm) lymph node lesions. Chest 117 (2000) 773-778
  19. Horch R, Krönung G: Das Bronchialkarzinom. 2. Auflage, R. G. Fischer Verlag, Frankfurt, 1992, S. 11-14, 19-21
  20. Jäger D, Bauer X: Berufsbedingte bronchopulmonale Erkrankungen. In: Nolte D. (Hrsg.): Manuale Pneumologum Dustria, Deisenhofen. I / 17: 1-35
  21. Jelic S, Mitrovic L, Radosavljevic D, Elezar E, Babovic N, Kovcin V, Tomasevic Z, Kovcevic S, Gavrilovic D, Radulovic S: Survival advantage for carboplatin substituting cisplatin in combination with vindesin and mitomycin C for stage IIIb and IV Squamous-cell bronchogenic carcinoma: A randomized phase III study. Lung Cancer 34 (2001) 1-13
  22. Kaneko M, Eguchi K, Ohmatsu H, Kakinuma R, Naruke T, Suemasu K: Peripheral lung cancer: Screening and ditection with low dose spiral CT versus radiography. Radiology 201 (1996) 798-802
  23. Kelly K, Crowley J, Bunn PA, Presant CA, Grevstad PK, Moinpour CM, Ramsey SD, Wozniak AJ, Weiss GR, Moore DF, Israel VK, Livigston RB, Gandara DR: Randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin versus vinorelbine plus cisplatin in the treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer: A southwest Oncology Group trial. J Clin Oncol 19 (2001) 3210-3218
  24. Kennedy TC, Miller Y, Prindiville S: Screening for lung cancer revisted and the role of sputum cytology and fluorescense bronchoscopy in a high risk group. Chest 117 (2000) 725-795

25. Kernstine KH, Stanfort W, Mullan BF, Rossi N, Thompson BH, Bushnell DL, Mc Laughlin KH, Kern JH: PET, CT and MRI with Combindex for mediastinal staging in non small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 68 (1999) 1022-1028
26. Law MR, Hackshaw A: Environmental tobacco smoke. *British Medical Bulletin* 52 (1996) 22-34
27. Lilienbaum RC, Herndon J, List M, Desch C, Watson D, Holland J, Weeks JC, Green MR. Cancer and Leukemia Group B Chicago Single-Agent (SA) versus Combination Chemotherapy (CC) in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): A CALGB Randomized Of Efficacy, Quality Of Life (QOL) And Cost-Effectiveness. *Proc Am Soc Clin Oncol* 20 (2001) A2
28. Magnani P, Carretta A, Rizzo G, Fazio F, Vanzulli A, Lucignani G, Zannini P, Messa C, Gilardi MC, Del Maschio A: FDG PET and spiral CT fusion for mediastinal lymph node assessment of non-small cell lung cancer patients. *J Cardiovasc surg* 40 (1999) 741-748
29. Maibach R, Bernhard J, Thürlimann B, Sessa C, Apro MS, Patients estimation of overall treatment burden: why not ask t obvious? *J Clin Oncol* 20 (2002) 65-72
30. Mazzanti P, Masscesi C, Rocchi MBL, Mattioli R, Lippe P, Trivisonne R, Buzzi F, De Signoribus G, Tuveri G, Rossi G, Di Lullo I, Sturba F, Morale D, Catanzani S, Pilone A, Bonsignori M, Batelli T. Randomized, multicenter, phase II study of gemcitabine plus cisplatin versus gemcitabine plus carboplatin in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 41 (2003) 81-89
31. Mc Keage MJ: Comparative adverse effect profiles of platinum drugs. *Drug safety* 13 (1995) 228-244
32. Nawack D, Magnussen H, Rüdiger HW: Exposition und Disposition in der Genese des Bronchialkarzinoms. *Pneumologie* 43 (1989) 135-146
33. Non-small cell Lung Cancer Colaborative Group: Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a metaanalysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *BMJ* 311 (1995) 899-909
34. Olsen JH: Epidemiology of lung cancer. *Eur Respir Mon* 11 (1995) 1-17

35. Padovani B, Noroux J, Sekrik L, Chanelat S, Sedat J, Rotomondo C, Richelune H, Serra J: Chest wall invasion by bronchogenic Carcinoma: evaluation with MR imaging. *Radiology* 187 (1993) 33-38
36. Parkin M, Pisani P, Ferlay J: Global cancer statistics. *Cancer J Clin* 49 (1999) 33-64
37. Patz EF, Lowe VJ, Goodman PC, Herndon J: Thoracic nodal staging with PET imaging with FDG in patients with bronchogenic carcinoma. *Chest* 108 (1995) 1617-1621
38. Perez CA, Bauer M, Edelsten S, Gillespie BW, Birch R: Impact of tumor control on survival in carcinoma of the lung treated with irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 12 (1986) 539-547
39. Perez JE, Tomajo R, Brown GS, Concanonnon JP, Rotman M: Impact of irradiation technique and tumor control and survival of patients with unresectable non oat cell carcinoma of the lung: Report by the Radiation Therapy Oncology Group. *Cancer* 50 (1982) 1091-1099
40. Plunkett W, Huang P, Searcy E, Gandhi V. Gemcitabine: Preclinical Pharmacology and Mechanisms of Action. *Seminars in Oncology* 23 (1996) 3-15
41. Ratto G, Piacenza G, Frola C, Misante F, Serrano R, Gina R, Salio M, Jacovoni P, Rovida S: Chest wall involvement by lung Cancer: Computed sonography detection and results of operation. *Ann Thorac Surg* 51 (1991) 182-188
42. Ray P; Quantin X; Grenier J; Pujol JL: Predictive factors of tumor response and prognostic factors of survival during lung cancer chemotherapy. *Cancer Detect Prev* 22 (1998) 293-304
43. Rodriguez J, Pawel von J, Pluzanska A, Gorbounova V, Fossela F, Kaukel E, Mattson K, Millward M, Kim Y, Gamza F, Berille J, Belani C. Multicenter randomized Phase III study of Docetaxel / Cisplatin or Docetaxel / Carboplatin versus Vinorelbine / Cisplatin in advanced and metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 20 (2001) A 1252
44. Rosell R, Gomez Codina J, Camps C, Maestre J, Padille J, Canto A, Mate JL, Li S, Roig J: A randomised trial comparing perioperative chemotherapy plus surgery

- with surgery alone in patients with non-small sell lung cancer. *N Engl J Med* 330 (1994) 153-158
45. 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 trail comparing paclitaxel/carboplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a cooperative multinational trail. *Ann Oncol* 10 (2002) 1539-49
  46. Rourke TJ: Phase I clinical trial of gemcitabine as an intravenous Bolus on 5 consecutive days. *Eur J Cancer* 30A (1994) 417-418
  47. Rudd RM, Gower NH, James LE, Gregory W, Eisen T, Lee SM, Harper PG, Spiro SG: Phase III randomised comparison of gemcitabine and carboplatin (GC) with mitomycin, ifosfamide and cisplatin (MIP) in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 21 (2002) A1164
  48. Sazon DA, Santiago SM, Soo Hoo GW, Khonsary A, Brown C, Mandelkern M, Bland W, Williams AJ: Fluorodesoxyglucose-positron emisstion tomography in the detection and staging of lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med* 153 (1996) 417-421
  49. Scagliotti GV, De Marinis F, Rinaldi M, Crino L, Gridelli C, Ricci S, Matano E, Boni C, Marangolo M, Failla G, Altavilla G, Adamo V, Ceribelli A, Clerici M, Di Costanzo M, 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
  50. Schiller JH, Harrington D, Belani C, Langer C, Sandler A, Krook J, Zhu J, Johnson DH. Comparison of four chemotherapy regimes for advanced non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). *N Engl J Med* 346 (2002) 92-98
  51. Sederholm C: Gemcitabine (G) compared with gemcitabine plus carboplatin (G) in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a phase III study by the Swedish Lung Cancer Study Group (SLUSG). *Proc Am Soc Clin Oncol* 21 (2002) A 1162
  52. Semsek D, Unger C: Gemcitabin ein neues Zytostatikum. *Krankenhauspharmazie* (1996) 225-229

53. Slevin ML, Stubbs L, Plant HJ, Wilson P, Gregory M, Armes PJ, Downer SM: Attitudes to chemotherapy: Comparing views of patient with cancer with those of doctors, nurses and general public. *Brit Med J* 300 (1990) 1458-1460
54. Steinert HC, Hauser M, Allemann F, Engel H, Berthold T, Schulthess GK, Weder W: Non-small cell lung cancer: nodal staging with FDG PET versus CT with korrelative lymph node mapping and sampling. *Radiology* 202 (1997) 441-446
55. Stockel MPM, Bakker PFA, Heine R, Schlösser NJJ, Lammers JWJ, Van Rijk PP: Staging of lymph nodes with FDG dual headed PET in patients with non small cell lung cancer. *Nucl Med Comm* 20 (1999) 1001-1007
56. Sucker S: Paclitaxel und Paclitaxel / Carboplatin beim fortgeschrittenen nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom, Auswertung klinischer Phase II-Studien. Dissertation 1997 Martin-Luther-Universität- Halle-Wittenberg
57. Thun M, Lally C, Flamery J, Calle E, Heath C: Cigarette smoking and changes in the histopatology of the cancer. *Natl Cancer inst* 89 (1997) 1580-1586
58. Travis WD, Travis LB, Devesa SS: Lung cancer. *Cancer* 75 (1995) 191-202
59. van Rens MTM, de la Riviere AB, Elbers HRJ, van den Bosch JMM: Prognostic assessment of 2 631 patients who underwent pulmonary resection for non-small cell lung cancer, stage I, II and IIIa. *Chest* 117 (2000) 374-379
60. Vansteenkiste JF, Stroobants SG, Leyn PR, Dupont PJ, Verschakelen JA, Nackaerts KL, Mortelmans LA: Mediastinal lymph node staging with FDG PET scan in patients with potentially operable Non-small cell lung cancer. *Chest* 112 (1997) 1480-1486
61. Vijgh van der W: Clinical pharmacokinetics of carboplatin. *Cli Pharmacokinet.* 21 (1991) 242-261
62. Weiss W: Cigarette smoking and lung cancer trends. *Chest* 111 (1997) 114-116
63. Winter M: Bronchialkarzinom ist Tumor mit der höchsten Inzidenz. *Ärztezeitung* 113 (1996) 12

## 8 Thesen

1. Das Bronchialkarzinom hat eine zunehmende Inzidenz, es stellt heute nach dem Mamma-Karzinom das zweithäufigste Karzinom der Frau und das häufigste Karzinom des Mannes dar.
2. Etwa 80 % der ca. 45 000 in Deutschland am Bronchialkarzinom erkrankenden Patienten leiden unter einem nicht kleinzelligen Bronchialkarzinom. Trotz bekannt schlechter Chemotherapiesensibilität gilt eine Verbesserung des medianen Überlebens und 1-Jahres-Überlebens in den Stadien IIIB und IV durch Chemotherapie auch bei diesen histologischen Formen als gesichert.
3. In den 1990er Jahren galt die Behandlung mit Carboplatin und Cisplatin als Chemotherapie der Wahl. Es wurden Überlebensraten von 8 - 10 Monaten erreicht die 1-Jahres-Überlebensrate lag bei 30,0 - 50,0 %.
4. Ebenfalls in den 1990er Jahren wurden neue Zytostatika erprobt, zu ihnen gehört, neben den Taxanen, Vinorelbin, Topotecan und Irinotecan, auch Gemcitabin. In Studien konnte eine höhere Wirksamkeit dieser neuen Substanzen nachgewiesen werden.
5. Es ist bekannt, dass die Kombination der neuen Substanzen mit Carboplatin den alten Behandlungskonzepten in Bezug auf Wirksamkeit, Toxizität und Praktikabilität überlegen ist.
6. In unterschiedlichen Kombinationen stellte sich Carboplatin als weniger toxisch und nebenwirkungsärmer bei der Behandlung des nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms gegenüber Cisplatin dar.
7. Durch die vorliegende Arbeit wurde eine Phase-II-Studie ausgewertet, in der 25 Männer und fünf Frauen mit einer Kombination aus Gemcitabin und Carboplatin behandelt wurden. Alle waren an einem nicht kleinzelligen Bronchialkarzinom Stadium IIIB (47,0 %) und IV (53,0 %) erkrankt. Histologie: Adenokarzinom 47,0 %, Plattenepithelkarzinom 20,0 %, großzelliges Karzinom 30,0 %, Alveolarkarzinom 3,0 %.
8. Zu Therapiebeginn entsprachen 40,0 % der Patienten einem Performance-Status 0 nach ECOG, 40,0 % Status I und 20,0 % Status II.

9. Die Kombination Gemcitabin/Carboplatin zeigte eine gute Wirksamkeit. Zwei Patienten (7,0 %) erreichten eine komplette Remission, zehn Patienten (33,0 %) entsprachen einer partiellen Remission.
10. Bei neun behandelten Patienten (30,0 %) trat keine messbare Änderung der Erkrankung auf, neun Patienten (30,0 %) erlitten auch unter der Therapie eine Progression.
11. Die mediane Überlebenszeit betrug bei den Patienten 12 Monate. Die 1-Jahres-Überlebensrate lag bei 45,5 %.
12. Bei der kombinierten Behandlung mit Gemcitabin und Carboplatin traten bei sechzehn Patienten eine hämatologische Grad-III- und Grad-IV-Toxizität auf, wie Leukozytopenie, Thrombozytopenie und Anämie.
13. Die nicht-hämatologische Toxizität ist insgesamt als günstig einzustufen, insbesondere die gefürchtete Neurotoxizität und die gastroenterologische Toxizität traten nicht in den Schweregraden III und IV auf.
14. Die Ergebnisse der Arbeit weisen nach, dass eine Therapie mit Gemcitabin und Carboplatin eine geeignete und ambulant praktikable Behandlung des nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms darstellt.
15. Die Gegenüberstellung der Studienergebnisse mit drei in vergleichbarem Studiendesign an der gleichen Einrichtung zeitlich vorab gelaufenen Studien (Paclitaxel-Monotherapie, Paclitaxel-Carboplatin-Therapie und Docetaxel-Carboplatin-Therapie), erfolgte zur Orientierung. Im Ansprechen und Überleben zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Das nichthämatologische Toxizitätsprofil ist für die geprüfte Kombination günstiger. Ein wissenschaftlicher Vergleich ist nicht möglich.
16. Eine Verifizierung und weitere Differenzierung des bei der chemotherapeutischen Behandlung des nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms erreichten Plateaus, bleibt zukünftigen randomisierten Studien vorbehalten.

Gert-Christof Linke  
Silcherstrasse 10  
45657 Recklinghausen

Familienstand: verheiratet  
Staatsangehörigkeit: deutsch  
Geburtsdatum: 18. Juli 1957  
Geburtsort: Halle an der Saale

1964 bis 1976	Schul Ausbildung
1976	Reifeprüfung an der Thomas-Müntzer-Schule Halle
1976-1977	„Praktisches Jahr“ an der Orthopädischen Universitätsklinik Halle
1977-1983	Studium der Medizin an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
1983-1985	Arzt im Medizinischen Dienst der Nationalen Volksarmee
1985-1989	Assistenzarzt an der Radiologischen Universitätsklinik Halle
1989-1992	Arzt in der Radiologischen Klinik des Knappschafts-Kranken- hauses Recklinghausen
1992	Facharztprüfung Radiologie
1992	Erteilung der Fachkunde für Radiologie, Nuklearmedizin und Strahlentherapie
Seit 1992	niedergelassener Radiologe in Gladbeck in Westfalen

Recklinghausen, 11.05.2011

## **Selbstständigkeitserklärung**

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe.

Die aus Quellen übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet.

Ich versichere, dass ich für die inhaltliche Erstellung der Arbeit keine entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- und Beratungsdiensten in Anspruch genommen habe.

Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Die Arbeit wurde weder in Deutschland noch in einem anderen Land in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Recklinghausen, 11.05.2011

## **Danksagung**

Ich bedanke mich herzlich bei Herrn Professor Dr. med. Bernd Osten für die freundliche Überlassung des Dissertationsthemas.

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. med. Wolfgang Schütte für seine Beratung und Betreuung.

Vielen Dank Herrn Professor Dr. rer. nat. Johannes Haerting für die Hilfe und Beratung bei der statistischen Aufarbeitung.

Recklinghausen, 11.05.2011