

### 3. Patienten und Methoden

#### 3.1. Charakteristika aller Patienten der randomisierten Phase III-Studie

In einer multizentrischen randomisierten Phase III-Studie wurden 921 Patienten mit NSCLC im fortgeschrittenen Stadium IIIB oder IV mit einer Kombination von Paclitaxel und Carboplatin wöchentlich versus 3-wöchentlich als first-line Chemotherapie behandelt [67].

Alle 921 Patienten wurden randomisiert nach Arm A mit einer wöchentlichen Gabe von Carboplatin und Paclitaxel in den Dosierungen Carboplatin AUC 2 und Paclitaxel 100 mg/m<sup>2</sup> oder randomisiert nach Arm B mit einer 3-wöchentlichen Gabe von Carboplatin und Paclitaxel in den Dosierungen Carboplatin AUC 6 und Paclitaxel 200 mg/m<sup>2</sup> behandelt. Die Rekrutierung dieser Patienten erfolgte in einem Zeitraum von 1998 bis 2003 in 20 deutschen Zentren. Die Patientencharakteristik aller eingeschlossenen Patienten ist in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Patientencharakteristik der Gesamtpopulation

Merkmal	Ausprägungen	Therapie A (n=457)	Therapie B (n=464)	p-Wert
Alter ( $\bar{x} \pm s$ )		62.03 $\pm$ 8.02	61.26 $\pm$ 8.99	0.269
Gewicht ( $\bar{x} \pm s$ )		73.77 $\pm$ 14.08	72.79 $\pm$ 14.42	0.417
Größe ( $\bar{x} \pm s$ )		170.66 $\pm$ 8.06	171.58 $\pm$ 8.04	0.095
BMI ( $\bar{x} \pm s$ )		25.32 $\pm$ 4.49	24.68 $\pm$ 4.33	0.073
Geschlecht n (%)	Männlich	363 (79.4%)	383 (82.5%)	0.347
	Weiblich	89 (19.5%)	80 (17.2%)	
	keine Angabe	5 (1.1%)	1 (0.2%)	
ECOG n (%)	0	84 (18.4%)	85 (18.3%)	0.719
	1	332 (72.6%)	339 (73.1%)	
	2	26 (5.7%)	33 (7.1%)	
	keine Angabe	15 (3.3%)	7 (1.5%)	
Histologie n (%)	Plattenepithelkarzinom	194 (42.5%)	204 (44.0%)	0.680
	Adenokarzinom	178 (38.9%)	191 (41.2%)	
	großzelliges Karzinom	30 (6.6%)	25 (5.4%)	
	Undiff. Karzinom	55 (12.0%)	44 (9.5%)	
T n (%)	T1	18 (3.9%)	25 (5.4%)	0.652
	T2	97 (21.2%)	89 (19.2%)	
	T3	58 (12.7%)	61 (13.1%)	
	T4	242 (53.0%)	257 (55.4%)	
	Tx	23 (5.0%)	18 (3.9%)	
	keine Angabe	19 (4.2%)	14 (3.0%)	

N n (%)	N0	37 (8.1%)	46 (9.9%)	0.074
	N1	24 (5.3%)	14 (3.0%)	
	N2	144 (31.5%)	129 (27.8%)	
	N3	208 (45.5%)	245 (52.8%)	
	keine Angabe	44 (9.6%)	30 (6.5%)	
M n (%)	M0	119 (26.0%)	119 (25.6%)	0.670
	M1	315 (68.9%)	336 (72.4%)	
	keine Angabe	23 (5.0%)	9 (1.9%)	
OP n (%)	Ja	46 (10.1%)	62 (13.4%)	0.152
	Nein	394 (86.2%)	395 (85.1%)	
	keine Angabe	17 (3.7%)	7 (1.5%)	
Strahlentherapie n (%)	ja	41 (9.0%)	36 (7.8%)	0.453
	Nein	399 (87.3%)	419 (90.3%)	
	keine Angabe	17 (3.7%)	9 (1.9%)	

### 3.2. Chemotherapeutika der randomisierten Phase III-Studie

#### 3.2.1. Carboplatin

Carboplatin (1,1-cyclobutandicarboxyloplatin) ist ein Platinderivat aus der Reihe der Schwermetallkomplexe. Es wirkt antineoplastisch. Es bindet kovalent an der DNA, und es entstehen Verknüpfungen innerhalb eines DNA-Stranges und zwischen benachbarten DNA-Strängen, so genannte Platin-DNA-Addukte. Dadurch kommt es zur Hemmung der DNA-Reparatur-Enzyme und zur Induktion der Zellapoptose [21, 65].

Nach der intravenösen Verabreichung von Carboplatin als Kurzzeitinfusion (< 1 Stunde) fällt der Plasmaspiegel biphasisch exponentiell ab. Die Halbwertszeit beträgt initial 3-6 Stunden und terminal 5 Tage.

Die pharmakokinetischen Parameter am ersten Tag der Verabreichung sind weitgehend identisch mit denen an den Tagen 2-5. Die Plasmaproteinbindung von Carboplatin beträgt nach 4 Stunden 20-25% und nach 24 Stunden > 90%. Carboplatin wird vorwiegend renal eliminiert.

Zahlreiche Nebenwirkungen können unter der Therapie mit Carboplatin auftreten. Dazu zählen reversible Einschränkung der Knochenmarkfunktion, Infektionen und Blutungen, Myelosuppression, Nierenfunktionsstörungen, Hyperurikämien, Hörstörungen (15%), Polyneuropathien (6%), Sehstörungen bis zur Erblindung, reversibler Anstieg der Leberfunktionsparameter, Übelkeit und Erbrechen (50%), Diarrhoe (6%), Obstipation

(4%), allergische Reaktionen (2%) sowie selten Alopezie, Schüttelfrost, Fieber, Mukositis, Asthenie, Geschmacksveränderungen, Hypersensitivitätsreaktionen mit Bronchospasmus, kardiovaskuläre Manifestationen und zerebrovaskuläre Ausfälle.

Ein spezifisches Antidot steht bei Intoxikationen nicht zur Verfügung.

Eine genauere Dosierung kann anhand der Calvert Formel, die die Nierenfunktion mit berücksichtigt, errechnet werden:

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

Für Personen mit maximal reduzierter GFR ist die Anwendung dieser Formel nicht zulässig.

Die angestrebte AUC für Carboplatin sollte der klinischen Situation angepasst werden. Im Allgemeinen wird für eine Monotherapie eine AUC von 5-7,5 mg/ml x min und für eine Polychemotherapie eine AUC von 4-6 mg/ml x min verwendet [21, 65].

### **3.2.2. Paclitaxel**

Paclitaxel (Handelsname: Taxol) ist ein Zytostatikum der Firma Bristol-Myers Squibb. Es ist einer der beiden Vertreter der Taxane. Der Wirkstoff wurde aus der pazifischen Eibe (*Taxus brevifolia*) isoliert. Heute wird Paclitaxel partialsynthetisch hergestellt [21, 65].

Es weist nur eine sehr geringe Wasserlöslichkeit auf. Zur Infusion dienen daher Lösungen in Cremophor EL/ Ethanol (1:1).

Die Taxane binden auf Grund ihrer Epoxidstruktur kovalent an die  $\beta$ -Untereinheit von Tubulin, inhibieren den Abbau der Mikrotubuli und verhindert die Depolymerisation. Die Zellteilung wird in der Metaphase gestoppt. Eine Resistenz beruht auf einer Mutation des Tubulin-Gens beziehungsweise der verstärkten Synthese des P170-Glycoproteins (multidrug resistance). Paclitaxel wirkt schwächer als Docetaxel.

Paclitaxel wird hauptsächlich in der Leber über Cytochrom P450 Isoenzyme CYP2C8 und 3A4 metabolisiert. Renal werden weniger als 10% unverändert ausgeschieden. Die Halbwertszeiten betragen 0,2h, 2h, 20h. Hauptmetaboliten sind Hydroxyverbindungen wie 6 Alpha-Hydroxy-Paclitaxel. Etwa 71% werden biliär und intestinal ausgeschieden. Die Metabolisierungsgeschwindigkeit von Paclitaxel nimmt durch Sättigung der Leberenzyme mit steigender Dosis ab. Auch bei Lebermetastasen erfolgt die Paclitaxel-Metabolisierung langsamer.

Zahlreiche Nebenwirkungen können unter dem Einsatz von Paclitaxel auftreten. Dazu zählen Alopezie (bei allen Patienten), Knochenmarksuppression, periphere Neuropathien (50%), schwere Überempfindlichkeitsreaktionen, Arthralgie und Myalgie (60%), der Anstieg von Leberfunktionsparametern, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Mukositis schwerer Natur, Obstruktion in Darmbereichen mit Perforation, kardiovaskuläre Reaktion (Hypotonie und Bradykardie), Thrombose im Mesenterium mit ischämischer Kolitis, Müdigkeit, Kopfschmerz sowie Geschmacksverlust [21, 31, 65].

### **3.3. Auswertungskriterien der erfassten Patienten mit second-line Therapieoptionen**

Das erste Auswertungsziel bestand in der Definition der entsprechenden second-line Therapie. Von den 921 randomisierten Patienten der Phase III-Studie konnte in der Dokumentation von 529 Patienten eine Aussage zur Durchführung einer second-line Therapie oder keiner second-line Therapie erhalten werden. Für Patienten mit einer second-line Chemotherapie wurde die Art der second-line Chemotherapie als Mono- oder Kombinationstherapie erfasst. Entsprechend der Therapiemodalitäten wurden die Remissionsraten und das Überleben vom Therapiezeitpunkt der first-line Therapie sowie das 1- und 2-Jahresüberleben ebenfalls vom Therapiezeitpunkt der first-line Therapie analysiert.

Die Daten wurden abhängig von den Therapiearmen der wöchentlichen sowie der 3-wöchentlichen first-line Therapie aufgearbeitet sowie auch als Gesamtdaten analysiert, da in Anbetracht des vergleichbaren medianen Überlebens und 1-Jahresüberlebens sowie der vergleichbaren Remissionsraten in der first-line Therapie dieses Vorgehen als möglich erscheint. Außerdem wurde der Einfluss des Tumorstadiums und des Patienten-Perfomancestatus (ECOG) auf das Überleben analysiert.

Der Leistungszustand der Patienten wurde anhand des ECOG-Index ermittelt (siehe Anlage 1) [71].

Für die Bewertung des Therapieerfolges bei Tumorerkrankungen wurde die Einteilung der WHO aus dem Jahre 1979 angewendet, in welcher das Ausmaß der Tumorrückbildung, die Remissionsdauer, die Überlebenszeit und die Toxizität der Therapie beurteilt werden [86]. Zur Beurteilung des Therapieerfolges bei palliativem Therapieansatz dienen die Zeitpunkte vor dem 4. Therapiezyklus sowie 4 Wochen nach dem 6. Zyklus. Bezüglich des Ausmaßes

des Ansprechens der Therapie beschreibt man den Tumorstatus in 5 verschiedenen Kategorien [70,71]:

- complete remission (CR):  
Vollständige Rückbildung aller messbaren beziehungsweise nicht messbaren, aber evaluierbaren Tumorbefunde, dokumentiert durch zwei, mindestens vier Wochen auseinanderliegende Kontrolluntersuchungen.
- partial remission (PR):  
Größenabnahme aller messbaren Tumorbefunde (Produkt der zwei größten Tumordurchmesser) um 50% oder mehr für mindestens vier Wochen, ohne Neuauftreten von Tumormanifestationen und ohne Progression irgendeines Befundes (bei linearer Messung eindimensional messbarer Läsionen mindestens 50% Größenreduktion).
- no change (NC):  
Keine Größenänderung der Tumorparameter für mindestens vier Wochen oder eine Größenabnahme um weniger als 50% oder eine Größenzunahme um weniger als 25%.
- progressive disease (PD):  
Größenzunahme um mehr als 25% in einer der Tumormanifestationen oder Neuauftreten von Tumorläsionen.

### **3.4. Statistische Methoden**

Die statistische Auswertung erfolgte mit EXCEL und mit dem Statistikprogramm SPSS.

Es erfolgte eine deskriptive Auswertung der Patientencharakteristik (Alter, Geschlecht, ECOG-Status der Patienten, Tumorstadien sowie Therapiemodalität).

Im Hinblick auf die erzielten Remissionsraten wurden die entsprechenden 95%-Vertrauensbereiche ermittelt; die Betrachtung der Überlebenszeit und des progressionsfreien Intervalls erfolgte zunächst univariabel mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode [1].