

Aus der Abteilung für Onkologie und Hämatologie  
der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin des Universitäts-Klinikums  
Hamburg-Eppendorf  
Direktor: Prof. Dr. D. K. Hossfeld

Gemcitabin und Vinorelbin  
in der Therapie von Patienten mit metastasiertem, nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom;  
Evaluation der Effektivität und Toxizität  
sowie der prognostischen Wertigkeit des VEGF-Serumspiegels

Dissertation  
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg  
vorgelegt von

Alexander Niestroy  
aus  
Braunschweig

Hamburg 2001

Angenommen von dem Fachbereich Medizin  
der Universität Hamburg am: 30.10.2001

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereiches

Medizin der Universität Hamburg

Dekan: Prof. Dr. C. Wagener

Referent: Prof. Dr. D.K. Hossfeld

Koreferent: -----

Letzte mündl. Prüfung: 28.02.2002

# Inhaltsverzeichnis

<b>I.</b>	<b><u>Einleitung</u></b>	<b>5</b>
<b>II.</b>	<b><u>Material und Methoden</u></b>	<b>9</b>
1	Studie	9
1.1	Datenerfassung	9
1.2	Studienkriterien	9
1.2.1	Einschlußkriterien	9
1.2.2	Ausschlußkriterien	10
1.3	Anzahl der Zyklen	11
1.4	Dosis und Verabreichungsart	11
1.5	Dosisanpassung	11
1.5.1	Dosisanpassung innerhalb eines Zyklus	11
1.5.2	Dosisanpassung vor jedem neuen Zyklus	13
1.6	Begleittherapie	13
1.7	Wirksamkeit	14
1.7.1	Meßgrößen zur Beurteilung der Wirksamkeit	14
1.7.2	Wirksamkeitskriterien	15
1.8	Klinische Laboruntersuchungen	16
1.9	Studienabbruch	17
1.10	Eignung für die Analyse	17
1.11	Statistische Verfahren	17

2	Serologische Untersuchung	18
	<b><u>Ergebnisse</u></b>	<b>20</b>
1	Angaben zum Patientenkollektiv	20
1.1	Anzahl und Zeitraum	20
1.2	Teilnehmende Kliniken	20
1.3	Patientencharakteristika	21
1.3.1	Alter	21
1.3.2	Geschlecht	22
1.3.3	Raucher-/ Nichtraucherstatus	22
1.3.4	Vorerkrankungen	23
1.3.4.1	Lungenerkrankungen	24
1.3.4.2	Herz-Kreislauf-Erkrankungen	24
1.3.4.3	Gastrointestinale Erkrankungen	24
1.3.4.4	Endokrinologische Erkrankungen	24
1.3.4.5	Hämatologische/Onkologische Erkrankungen	24
1.3.4.6	Neurologische Erkrankungen	25
1.3.4.7	Nephrologische Erkrankungen	25
1.3.5	Vortherapie	25
1.3.6	Histologie	25
1.3.6.1	Histologischer Typ in Beziehung zur Altersverteilung	26
1.3.7	Differenzierungsgrad	27
1.3.7.1	Differenzierungsgrad in Bezug zur Histologie	27
1.3.8	Tumorstadium	28
1.3.9	Karnofsky-Index	28

1.3.10	Metastasenlokalisation	28
2	Therapie	29
2.1	Therapiezyklenzahl / Chemotherapieeinzelgaben	29
2.2	Toxizitäten	30
2.2.1	Hämatologische Toxizitäten	30
2.2.1.1	Zyklusbezogene hämatologische Toxizitäten	30
2.2.1.2	Patientenbezogene hämatologische Toxizitäten	31
2.2.2	Nicht-hämatologische Toxizitäten	31
2.3	Therapieansprechen	32
2.3.1	Tumoransprechraten	32
2.3.1.1	Tumoransprechen in Beziehung zum histologischen Typ	33
2.3.2	Mediane Überlebenszeit	35
2.3.3	1-Jahres-Überlebensrate	36
2.3.4	Progressionsfreie Zeit	37
2.4	Therapie nach Studienende	38
2.4.1	Strahlentherapie	38
2.4.2	Chirurgie	38
2.4.3	Chemotherapie	38
3.	Serologie	40
<b>IV.</b>	<b><u>Diskussion</u></b>	<b>43</b>

<b>V.</b>	<b><u>Zusammenfassung</u></b>	<b>50</b>
<b>V.</b>	<b><u>Anhang</u></b>	<b>52</b>
<b>VI.</b>	<b><u>Literaturverzeichnis</u></b>	<b>61</b>

## I. Einleitung

Das Bronchialkarzinom ist bei Männern - sowohl in den USA als auch in Deutschland - der am häufigsten zum Tode führende maligne Tumor. Bei den Frauen steht in Deutschland das Bronchialkarzinom noch hinter dem Mammakarzinom und dem Kolonkarzinom in der Statistik der durch Malignome bedingten Todesursachen. Aufgrund der zunehmenden Erkrankungshäufigkeit ist jedoch damit zu rechnen, daß in den kommenden Jahren - wie heute schon in den USA - auch in Deutschland das Bronchialkarzinom die häufigste malignombedingte Todesursache bei Frauen sein wird. Insgesamt sterben in Deutschland jährlich über 45000 Personen an den Folgen eines Bronchialkarzinoms.

Der Häufigkeitsgipfel des Bronchialkarzinoms liegt zwischen dem 45. und dem 65. Lebensjahr. Die Prognose der Patienten mit einem Bronchialkarzinom ist schlecht. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt zwischen 8 und 13%.

Histologisch unterscheidet man das nicht-kleinzellige (75-80%) von dem kleinzelligen Bronchialkarzinom. Beim nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC) werden das Plattenepithelkarzinom, das Adenokarzinom und das großzellige Karzinom unterschieden. Das nicht-kleinzellige ist im Vergleich zum kleinzelligen Bronchialkarzinom durch eine langsamere Tumorpherationsrate, eine niedrigere Tumorverdopplungszeit, eine spätere Metastasierungstendenz und eine mäßigere Chemosensibilität gekennzeichnet.

Bei Diagnosestellung besteht bei über 1/3 der Patienten mit einem NSCLC ein primär fernmetastasiertes Stadium (Stadium IV). In diesem Tumorstadium gibt es zur Zeit keinen kurativen Therapieansatz, die Therapie hat hier nur einen palliativen Charakter mit dem Ziel der Lebensverlängerung und der Lebensqualitätsverbesserung.

Eine Standardchemotherapie gibt es für Patienten in diesem Stadium bisher nicht. Die mediane Überlebenszeit im fernmetastasierten Stadium liegt zwischen 3 und 6 Monaten (29).

Die Ergebnisse mit Zytostatika der 1. Generation sind ernüchternd. Nur 5 Substanzen (Ifosfamid, Cisplatin, Vindesin, Vinblastin, Mitomycin C) weisen eine höhere Remissionsrate als 15 Prozent auf (97). Hinsichtlich Remissionsrate und Remissionsdauer ist die Kombinationschemotherapie der Monotherapie überlegen (19,45). Die

Kombinationstherapie erbrachte in randomisierten Studien Remissionsraten zwischen 10 und 30 Prozent. Hierbei handelte es sich vor allem um platinhaltige Kombinationen.

Aufschluß darüber, ob die Chemotherapie zu einer Lebensverlängerung führt, erbrachten 10 randomisierte Studien, welche Chemotherapie versus "Best supportive care" (optimale symptomatische Therapie) untersuchten (28, 33, 34, 43, 70, 90, 101, 126, 127, 152). In allen 10 Studien wurde ein kleiner Überlebensvorteil und eine bessere Symptomkontrolle für die chemotherapierten Patienten festgestellt, wobei der Unterschied in 6 Studien (28, 33, 43, 101, 126, 127) signifikant war. Insbesondere während der ersten 6 Monate wurde ein Rückgang der Mortalität und eine Steigerung der Lebensqualität für die chemotherapierten Patienten beobachtet (79).

Die mediane Überlebenszeit konnte von 16 bis 17 auf 28 bis 35 Wochen verlängert und die 1-Jahres-Überlebensrate von 10 auf 20 Prozent verdoppelt werden.

Eine Analyse der Einzelsubstanzen zeigte, daß Alkylanzien, wie z.B. Cyclophosphamid, keinen, Vinca-Alkaloide oder Etoposid einen kleinen, aber nicht signifikanten, und nur Cisplatin einen signifikanten Vorteil im Vergleich zu "Best supportive care" zeigten (118).

Häufig mußte jedoch für den kleinen Überlebensvorteil und/oder eine bessere Symptomkontrolle eine hohe Toxizität in Kauf genommen werden. Der Suche nach neuen aktiven und gleichzeitig besser verträglichen Substanzen zur Optimierung der Therapie beim nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom erlangte bei dieser Datenlage eine besondere Bedeutung.

Mit dem Vinca-Alkaloid Vinorelbin (Navelbine®), dem Antimetaboliten Gemcitabin (Gemzar®), den Taxanen Paclitaxel (Taxol®) und Docetaxel (Taxotere®), den Topoisomerase-I-Inhibitoren Irinotecan (Campto®) und Topotecan (Hycamtin®) sowie dem Benzotriazinderivat Tirapazamine stehen seit Anfang der 90iger Jahre neue aktive Zytostatika für die Therapie des metastasierten nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC) zur Verfügung.

Von diesen Substanzen haben insbesondere Vinorelbin, Gemcitabin, Paclitaxel und Docetaxel das therapeutische Spektrum erweitert.

In der Monotherapie wurden in Phase II-Studien Remissionsraten von ca. 15 bis 30 Prozent, mediane Überlebenszeiten zwischen 6 und 13 Monaten und 1-Jahres-Überlebensraten von bis über 30 Prozent erzielt (1, 35, 49, 65, 67, 71, 72, 115).

In der Kombinationstherapie mit Platinderivaten wurden Remissionsraten in Phase II-Studien zwischen 25 und 60 Prozent erreicht. Die medianen Überlebenszeiten lagen

zwischen 8 und 15 Monaten und die 1-Jahres-Überlebensraten über 30 Prozent (bis 60 Prozent) (2, 46, 95, 99, 124).

Da es bis heute keine Standardchemotherapie für das fernmetastasierte Tumorstadium gibt, kommt der Suche nach einer wirksamen und gleichzeitig gut verträglichen Chemotherapie, die möglichst ambulant gegeben werden kann, weiterhin größte Priorität zu.

Aus diesem Grunde wurde im Rahmen einer Phase II-Studie, welche von der Abteilung für Onkologie und Hämatologie der Klinik und Poliklinik des Universitäts-Klinikums Hamburg-Eppendorf initiiert wurde, die Kombination der beiden Zytostatika Gemcitabin und Vinorelbin untersucht.

Das Nucleosidanalogue Gemcitabin (2'2'-Difluorodeoxycytidin) ist ein neuer Pyrimidin-Antimetabolit, der intrazellulär durch Phosphorylierung in aktive Metaboliten umgewandelt wird. Der Wirkmechanismus besteht in dem Einbau des Gemcitabin-Triphosphates in die DNA. Dies führt zu einer Hemmung der DNA-Synthese. Nach dem Einbau des Gemcitabin-Triphosphates wird ein zusätzliches natürliches Deoxynukleotid dem wachsenden DNA-Strang zugeführt, wodurch Gemcitabin vor DNA-Repair-Vorgängen geschützt wird.

Vinorelbin (5'-Nor-anhydrovinblastin) ist ein aus pflanzlichen Vorstufen halbsynthetisch hergestelltes Zytostatikum aus der Gruppe der Vinca-Alkaloide. Es hemmt die intrazelluläre Tubulinsynthese und arretiert so die Zelle in der Metaphase.

Die Angiogenese spielt eine wichtige Rolle bei dem Tumorwachstum sowie bei dem Metastasierungsprozeß. Einer der wichtigsten angiogenetischen Faktoren ist der vascular endothelial growth factor (VEGF). Der vascular endothelial growth factor, auch bekannt als vascular permeability factor (VPF) oder vasculotropin ist ein heparinbindendes Glykoprotein mit einem Molekulargewicht von 34-42 kDa. Vier Isoformen (VEGF 121, VEGF 165, VEGF 189, VEGF 206) konnten isoliert werden. VEGF hat hochspezifisch für Endothelzellen potente angiogene, mitogene und die Gefäßpermeabilität steigernde Aktivität.

In normalem Gewebe wurde VEGF-Expression unter anderem in aktivierten Makrophagen (52), Zellen des Glomerulums beziehungsweise Mesangiums der Niere (25, 84), sowie glatten Muskelzellen (54) gefunden.

VEGF wird aber auch von einer Vielzahl von Tumorzellen gebildet. Verschiedene Studien zeigten eine VEGF mRNA-Expression bei Nieren- (26), Mamma- (27), Kolon- (141), Ösophagus- (86), Magen- (108), hepatozellulären (139), Ovar- (3) und Bronchial-Karzinomen (110, 120, 146, 147).

Eine Überexpression von VEGF korrelierte negativ mit der Prognose bei Patienten mit einem Mammakarzinom, mit einem Magenkarzinom und mit einem Plattenepithelkarzinom der Lunge (108, 144, 148).

Ziel dieser Arbeit ist, anhand der durchgeführten Phase II-Studie zu untersuchen,

- welche Effektivität die Kombinationschemotherapie Gemcitabin und Vinorelbin beim metastasierten, nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom aufweist. Hierzu sollen die mediane Überlebenszeit, die 1-Jahres-Überlebensrate und die Remissionsrate bestimmt werden.
- in welcher Häufigkeit hämatologische und nicht-hämatologische Nebenwirkungen bei der Kombinationschemotherapie Gemcitabin und Vinorelbin auftreten
- ob es eine Korrelation zwischen dem VEGF-Serumspiegel vor Therapiebeginn und dem Ansprechen auf die Chemotherapie und dem Gesamtüberleben gibt.

## II. Material und Methoden

### 1 Studie

#### 1.1 Datenerfassung

Im Zeitraum von Dezember 1997 bis November 1998 wurden 70 Patienten in eine offene, nichtrandomisierte, multizentrische Phase II-Studie mit Gemcitabin und Vinorelbin beim metastasierten, nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom Stadium IIIB und IV eingeschlossen.

Die Therapie wurde sowohl stationär als auch ambulant durchgeführt.

Die Nachbeobachtungszeit betrug mindestens 1 Jahr.

Die Dokumentation erfolgte für alle Patienten mittels standardisierter Dokumentationsbögen (Case Report Form (CRF)).

Die Toxizitätsbeurteilung erfolgte nach den WHO-Empfehlungen zur Einstufung akuter und subakuter toxischer Wirkungen.

#### 1.2 Studienkriterien

##### 1.2.1 Einschlußkriterien

Für die Studie bestanden folgende Einschlußkriterien:

- Histologische oder zytologische Diagnose eines nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms im Stadium IIIB oder IV (siehe Anhang 1 und 2). Der Tumor war inoperabel und eine Radiotherapie nicht indiziert.
- Kein vorheriges Chemotherapieregime.
- Vorherige Radiotherapie war erlaubt, solange der bestrahlte Bezirk nicht die einzig meßbare Läsion war.
- Performance-Status von 70 oder höher auf der Karnofsky-Skala (siehe Anhang 4).
- Meßbarer Tumor, definiert als zweidimensional meßbare Gewebeeränderung, dokumentiert mit Sonographie, Röntgen-Thorax in zwei Ebenen, CT und/oder MRT.
- Die als meßbare Krankheit dienenden Gewebeeränderungen mußten eine Größe von mindestens 1 cm x 1cm aufweisen.

- Geschätzte Lebenserwartung von mindestens 12 Wochen.
- Patienten-Compliance und geographische Nähe, die eine übliche Nachbeobachtung ermöglichen.
- Ausreichende Knochenmarkreserve: Neutrophile > 2,0/nl,  
Thrombozytenzahl >100/nl.
- Einwilligungserklärung des Patienten.
- Alter 18-75 Jahre.

### 1.2.2 Ausschlußkriterien

Für die Studie bestanden folgende Ausschlußkriterien:

- Aktive Infektion (nach Einschätzung des Prüfers).
- Fehlende histologische oder zytologische Diagnosesicherung.
- Unzureichende Leberfunktion (Bilirubin >1,5 mal über Normbereich); GOT und GPT um mehr als das Dreifache der Norm (bei Patienten mit bekannter Lebermetastasierung konnten GOT und GPT bis um das Fünffache über der Norm erhöht sein).
- Unzureichende Nierenfunktion (Kreatinin >1,5 mal über der Norm).
- Unzureichende hämatopoetische Situation (siehe Einschlusskriterien).
- Schwangerschaft.
- Stillzeit.
- Schwere systemische Tumorkomplikation, die eine akute Intervention benötigten.
- Manifeste Polyneuropathie.
- Weitere primäre maligne Erkrankung (außer In-situ-Carcinom der Cervix oder adäquat behandeltes Basalzellkarzinom der Haut oder kurativ geheilte Karzinome mit mindestens 5 Jahren krankheitsfreiem Intervall)
- Symptomatische Hirnmetastasen.
- Herzinfarkt in der Anamnese.
- Koronare Herzkrankheit ab Schweregrad III und höher nach Canadian Cardiology Society.
- Herzrhythmusstörungen ab Schweregrad IIIB und höher nach Lown-Klassifikation.
- Herzinsuffizienz vom Schweregrad NYHA III und höher.

### 1.3 Anzahl der Zyklen

Im Rahmen der Studie wurden maximal 8 Zyklen der Kombinationstherapie Gemcitabin und Vinorelbin verabreicht.

### 1.4 Dosis und Verabreichungsart

Die Patienten wurden nach folgendem Dosierungsschema therapiert:

- Gemcitabin 1000 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche wurde an den Tagen 1, 8 und 15 mit Therapiepause am Tag 22 als 30-60 minütige Infusion i.v. verabreicht. Wiederholung Tag 29.
- Vinorelbin 30 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche wurde an den Tagen 1, 8 und 15 als 10-15 minütige Kurzinfusion i. v. verabreicht. Vinorelbin wurde eine Stunde nach Abschluß der Gemcitabininfusion gegeben.

Nach der Vinorelbininfusion erfolgte die Infusion von mindestens 100 ml einer 0,9 %igen NaCl-Lösung, um einer Venenreizung beziehungsweise Venenentzündung vorzubeugen.

Am Tag 29 begann der jeweils nächste Zyklus.

Eine Dosisescalation war in dieser Phase II-Studie nicht vorgesehen.

### 1.5 Dosisanpassung

#### 1.5.1 Dosisanpassung innerhalb eines Zyklus

Dosisanpassungen innerhalb eines Zyklus wurden nach den in Tabelle 1, 2 und Tabelle 3 aufgeführten Richtlinien durchgeführt. Als Basis dafür dienten wöchentliche Bestimmungen der Neutrophilenzahl, der Thrombozytenzahl (Blutbild am Therapietag) sowie die klinische Beurteilung nichthämatologischer toxischer Erscheinungen.

Tab. 1 Hämatologische Toxizität

Neutrophile 10 <sup>9</sup> /L	Thrombozyten 10 <sup>9</sup> /L	Vinorelbin-Dosis	Gemcitabin-Dosis
> 1,5	>100	100 %	100 %
1,0 - 1,5	75 - 100	50 %	50%
<0,99	<75	Pause	Pause

Tab. 2 Nichthämatologische Toxizität

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

(a) Die Entscheidung hierzu hing von der Art der nichthämatologischen Toxizität sowie davon ab, welches medizinische Vorgehen nach Ansicht des Arztes/Prüfers am sinnvollsten war.

Tab. 3 Neurologische Toxizität

WHO-Grad	Prozent der Gesamtdosis Vinorelbin
0 - 2	100
3	50 oder Pause (a)
4	Abbruch

(a) Die Entscheidung hierzu hing davon ab, welches medizinische Vorgehen nach Ansicht des Arztes/Prüfers am sinnvollsten war.

### 1.5.2 Dosisanpassung vor jedem neuen Zyklus

Vor Beginn jedes neuen Zyklus mußten die nachfolgenden Kriterien erfüllt sein:

Neutrophilenzahl (ANZ)	> 2,0 x 10 <sup>9</sup> /l
Thrombozytenzahl	> 100 x 10 <sup>9</sup> /l
WHO-Toxizitäten (außer Alopezie)	< Grad III

Waren die oben genannten Kriterien zum planmäßigen Zeitpunkt des neuen Zyklus nicht erfüllt, so wurde so lange eine Therapiepause eingelegt, bis o.g. Kriterien erfüllt waren. Bei 1-wöchiger Verzögerung wurde die Ausgangsdosis genommen, bei 2-wöchiger Verzögerung erfolgte eine Dosisreduktion von Gemcitabin und Vinorelbin auf jeweils 75% der Ausgangsdosis und bei 3-wöchiger Verzögerung erfolgte ein Abbruch der Behandlung. Traten innerhalb eines Zyklus eine Thrombozytopenie WHO Grad IV, eine Neutropenie WHO Grad IV, eine Neurotoxizität WHO Grad III oder eine andere nichthämatologische Toxizität WHO Grad III auf, so war der nächste Zyklus mit 75 % der Ausgangsdosis zu beginnen. Bei Auftreten einer nichthämatologischen Toxizität WHO Grad IV erfolgte ein Studienabbruch.

### 1.6 Begleittherapie

Während der Teilnahme an der Studie war keine andere Chemotherapie, Immuntherapie, Hormontherapie (außer Kontrazeptiva und Steroiden), Radiotherapie oder der Einsatz anderer Prüfsubstanzen erlaubt. Erforderte eine Krankheitsprogression eine andere spezifische antitumoröse Behandlung, mußte der Patient vorzeitig aus der Studie ausgeschlossen werden. Wurden die Schmerzen aufgrund einer bestehenden Gewebeeränderung stärker und existierten keine anderen objektiv meßbaren Veränderungen, die auf eine Krankheitsprogression hindeuteten, konnte eine lokale palliative Strahlenbehandlung eingeleitet werden, ohne daß der Patient aus der Studie ausscheiden mußte, allerdings nur unter der Voraussetzung, daß mindestens 1 Woche vor und nach der Strahlentherapie keine Chemotherapie gegeben wurde und daß die anderen meßbaren Gewebebezirke weiterhin kontrolliert wurden. In diesem Fall wurde der bestrahlte Gewebebezirk nicht als Gebiet meßbarer Erkrankung betrachtet. War für eine zweite bestehende Gewebeeränderung eine Strahlenbehandlung erforderlich, galt dies als Krankheitsprogression.

## 1.7 Wirksamkeit

### 1.7.1 Meßgrößen zur Beurteilung der Wirksamkeit

Vor Aufnahme des Patienten in die Studie wurde anhand folgender Methoden der Krankheitsstatus jedes einzelnen Patienten beurteilt:

- Anamnese und körperliche Untersuchung einschließlich Messung von Körpergröße und Körpergewicht.
- Beurteilung des Performance-Status (Karnofsky-Skala).
- Tumormessung palpabler oder visuell erkennbarer Gewebeveränderungen.
- Thorax-Röntgenbild in 2 Ebenen.
- Messung der Tumorindikatorläsion zur Verlaufskontrolle mit CT oder Sonographie oder MRT etc.
- EKG.
- Ausfüllen des Fragebogens zur Lebensqualität (Spitzer-Index) durch den Patienten.
- Ausfüllen der Lung Cancer Symptoms Scala.

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

#### 1. Vor jeder Gemcitabin/Vinorelbin-Gabe:

- Messung des Körpergewichts.

#### 2. Vor jedem Therapiezyklus:

- Kurzanamnese und körperliche Untersuchung einschließlich Tumormessung der Gewebeläsionen, die bereits anhand der körperlichen Untersuchung meßbar waren.
- Ausfüllen des Fragebogens zur Lebensqualität (Spitzer-Index) durch den Patienten vor der chemotherapeutischen Behandlung und der Besprechung weiterer Untersuchungen mit dem Patienten.
- Ausfüllen der Lung Cancer Symptoms Scala.
- Thorax-Röntgenbild.
- EKG.

3. Alle 2 Therapiezyklen:

- Bildgebende radiologische Untersuchungen (Sonographie oder CT oder MRT etc.), welche die Tumorindikatorläsion des jeweiligen Patienten zur Darstellung brachten.

#### 1.7.2 Wirksamkeitskriterien

Die Meßbarkeit eines Tumors wurde wie folgt definiert:

1. Zweidimensional meßbar - Alle Tumormessungen wurden in Zentimeter angegeben, wobei ein Lineal oder Zirkel verwendet wurde. Dabei wurden die größte Tumorausdehnung und der zu dieser Linie senkrecht verlaufende größte Durchmesser bestimmt.
2. Nicht meßbar - Folgende Befunde galten als nicht meßbar:
  - eindimensional meßbare Krankheit.
  - Gewebeläsionen in zuvor bestrahlten Bezirken.
  - Aszites.
  - Pleuraergüsse.
  - blastäre oder gemischtzellige Knochenmetastasen.
  - Palpable, aber nicht meßbare abdominelle Tumoren.

Dieselben zur Bestimmung des ursprünglichen Krankheitsstatus des jeweiligen Patienten benutzten Bewertungsmethoden wurden während des gesamten Krankheitsverlaufs zur Beurteilung der Wirksamkeit verwendet. Zur Beurteilung wurden die folgenden WHO-Kriterien (151) herangezogen:

**Komplette Remission (CR):** Verschwinden des vorhandenen Tumors, Nachweis anhand zweier Kontrollen im Abstand von mindestens 4 Wochen.

**Partielle Remission (PR):** Mindestens 50%ige Verkleinerung der Gesamttumorgröße jener Läsionen, die zur Beurteilung des Therapieeffekts gemessen wurden; der Nachweis erfolgte anhand zweier Kontrollen im Abstand von mindestens 4 Wochen. Außerdem durften keine neuen Gewebeveränderungen entstanden und keine Anzeichen für eine Progression bereits bestehender Gewebeveränderungen vorhanden sein.

**Stable disease (SD):** Es war weder eine 50%ige Verkleinerung der Gesamttumorgröße noch eine 25%ige Größenzunahme einer oder mehrerer meßbarer Gewebeläsionen nachweisbar.

**Progression disease (PD):** Zunahme der Größe mindestens einer meßbaren Gewebeläsion um mindestens 25% oder Nachweis neuer Gewebeläsionen.

Die Dauer der partiellen bzw. kompletten Remission war definiert als Zeitraum ab dokumentiertem Beginn der partiellen bzw. kompletten Remission bis zum Zeitpunkt, an dem die Krankheitsprogression erstmalig beobachtet wurde. Die Überlebenszeit war definiert als Zeitraum ab Gabe der ersten Dosis bis zum Todeszeitpunkt.

## 1.8 Klinische Laboruntersuchungen

A.) Vor Aufnahme wurde der Krankheitsstatus jedes einzelnen Patienten mit Hilfe folgender Untersuchungen beurteilt:

- Blutbild und Differential-Blutbild.
- Blutchemie: Bilirubin, alkalische Phosphatase,  $\gamma$ -GT, GOT, GPT, Kreatinin, Elektrolyte und LDH.
- Bestimmung des Angiogenesefaktors VEGF.
- Urinuntersuchung: Stix.
- Vitalzeichen (Blutdruck, Pulsfrequenz und Temperatur).

B.) Während der Therapie wurden folgende Untersuchungen durchgeführt:

1. An den Tagen der Chemotherapie:

- Blutbild und Differential-Blutbild.

C.) Zu Beginn jedes neuen Therapiezyklus

- Laboruntersuchungen und Urinuntersuchung (wie vor Therapiebeginn).
- Vitalzeichen (Messung von Blutdruck, Pulsfrequenz und Temperatur) an den Therapietagen.
- Toxizitätsbeurteilung anhand der WHO-Skala am Ende jedes Zyklus (siehe Anhang 3).

## 1.9 Studienabbruch

In folgenden Fällen wurde ein Patient von der weiteren Teilnahme an der Studie ausgeschlossen:

- Krankheitsprogression.
- Wunsch des Patienten.
- Wenn durch die Zytostatika inakzeptable toxische Nebenwirkungen ausgelöst wurden.
- Bei Eintritt einer Schwangerschaft oder unzureichendem Kontrazeptionsschutz (nur bei konzeptionsfähigen Patientinnen).

## 1.10 Eignung für die Analyse

Alle Patienten, die zumindest eine Dosis Gemcitabin oder Vinorelbin erhalten hatten, wurden für die Beurteilung der Arzneimittelsicherheit berücksichtigt.

Alle aufgenommenen Patienten, die die folgenden Kriterien erfüllten, wurden bezüglich der Wirksamkeit beurteilt.

- Histologische oder zytologische Diagnose eines nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms Stadium IIIB oder IV.
- Vorhandensein einer zweidimensional meßbaren Krankheit.
- Behandlung mit mindestens einem Zyklus Chemotherapie.

## 1.11 Statistische Verfahren

(Institut für Mathematik und Datenverarbeitung in der Medizin des Universitätskrankenhauses Hamburg-Eppendorf unter der Leitung von Prof. Dr. J Berger).

Die Ansprechrate, die Überlebenszeiten sowie die Toxizitäten wurden mittels einer Intent-to-treat-Analyse ermittelt.

Die Kaplan-Meier Methode (91) wurde zur Ermittlung des medianen Überlebens sowie des progressionsfreien Intervalls (d.h. die Zeit vom Behandlungsbeginn bis zum Zeitpunkt des dokumentierten Progresses der Erkrankung) eingesetzt.

Die prognostische Wertigkeit des VEGF wurde mittels Cox-Regressionsanalyse (44) bestimmt.

## 2. Serologische Untersuchung

Das Patientenblut wurde bei 3600 Umdrehungen/Minute sechs Minuten lang zentrifugiert. Anschließend wurde das Serum abpipettiert.

Mittels ELISA-Technik wurde der Serumspiegel des Angiogenesefaktors VEGF vor Therapiebeginn sowie im Therapieverlauf ermittelt.

Es wurde der human VEGF-ELISA (Quantikine®) von R&D Systems (Inc. Minneapolis, USA) verwendet.

Vor der Durchführung des ELISA wurden alle verwendeten Reagenzien auf Raumtemperatur erwärmt und die folgenden Lösungen vorbereitet:

- Puffer: Es wurden 20 ml des Pufferkonzentrates mit 480 ml destilliertem Wasser verdünnt, um 500 ml Puffer für den Waschvorgang zu erhalten.
- Standardlösung: 2000 pg des VEGF-Standards wurden in 1 ml der Kalibratorverdünnungsflüssigkeit (RD6U) gelöst und 15 Minuten stehen gelassen. Somit ergab sich eine Konzentration von 2000 pg/ml für die Standardlösung.

Ebenfalls verwendete Reagenzien, die nicht vorbereitet werden mußten, waren:

- VEGF-Konjugat: 21 ml eines mit Konservierungsmitteln versehenen, polyklonalen Antikörpers gegen VEGF, konjugiert mit Meerrettich-Peroxidase
- Stop-Lösung: 6 ml einer 2 N Schwefelsäure.
- Kalibratorverdünnungsflüssigkeit (RD6U): 21 ml eines mit Konservierungsmitteln versehenen Tierserums.
- Probenverdünnungsmittel (RD1W): 11 ml einer mit Konservierungsmitteln versehenen, gepufferten Proteinbase.

Mit Hilfe der Standardlösung wurde nun eine Verdünnungsreihe erstellt. In sieben von acht Polypropylen-Röhrchen wurde 500 µl der Kalibratorverdünnungsflüssigkeit (RD6U) pipettiert. Daraufhin wurde in eins der sieben Röhrchen 500 µl Standardlösung gegeben, der Inhalt gemischt und 500 µl davon in das nächste Röhrchen übertragen. Diese Prozedur wurde mehrmals wiederholt und ergab somit Konzentrationen von 1000 pg/ml, 500 pg/ml, 250 pg/ml, 125 pg/ml, 62,5 pg/ml und 31,2 pg/ml. Das siebte Röhrchen, nur mit der Kalibratorverdünnungsflüssigkeit (RD6U) versehen, diente als niedrigster Standard mit einer Konzentration von 0 pg/ml. Das achte Polypropylen-Röhrchen enthielt unverdünnte

Standardlösung und diente als höchster Standard der Verdünnungsreihe mit einer Konzentration von 2000 pg/ml.

Die Untersuchung der Proben begann mit der Pipettierung von 100 µl Probenverdünnungsmittel (RDIW) in die mit monoklonalen Antikörpern beschichteten Löcher der Platte.

Anschließend wurden 200 µl Standardlösung beziehungsweise 200 µl Serum hinzugefügt. Die Platte wurde mit einer Folie bedeckt und 2 Stunden bei Raumtemperatur inkubiert. Dann wurde die Flüssigkeit entfernt und jedes Loch dreimal mit je 400 µl Puffer gewaschen. Es folgte wiederum die Entfernung der Flüssigkeit. Es folgte die Zugabe von 200 µl VEGF-Konjugat. Erneut wurde die Platte mit einer Folie bedeckt und 2 Stunden bei Raumtemperatur inkubiert. Es wiederholte sich der zuvor beschriebene, dreimalige Waschvorgang mit je 400 µl Puffer; die verbliebene Flüssigkeit wurde entfernt. Dann wurden 200 µl Substrat-Lösung in jedes Loch gegeben. Die Substrat-Lösung war zuvor aus zwei gleichvolumigen Farbreagenzien hergestellt worden. Nach Zugabe der Substrat-Lösung wurde das Gemisch für 25 Minuten inkubiert. Anschließend wurden 50 µl Stop-Lösung hinzugefügt und die optische Dichte jedes Loches innerhalb von 30 Minuten bei 450 nm bestimmt.

### III. Ergebnisse

#### 1 Angaben zum Patientenkollektiv

##### 1.1 Anzahl und Zeitraum

Im Zeitraum von Dezember 1997 bis November 1998 wurden 70 Patienten mit einem metastasierten, nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom Stadium IIIB oder IV in eine offene, nichtrandomisierte, multizentrische Phase II-Studie mit Gemcitabin und Vinorelbin eingeschlossen.

##### 1.2 Teilnehmende Kliniken/Praxen

Die 70 Patienten verteilten sich dabei auf die folgenden Krankenhäuser:

Tab. 4 Kliniken/Praxen und deren Patientenzahl

Zentrum	Patientenzahl
Franziskus-Hospital, Flensburg Medizinische Klinik	9
Krankenhaus Merheim, Köln Lungenklinik	9
Theresienkrankenhaus, Mannheim Pneumologie/Innere Medizin 2	6
Lungenklinik , Chemnitz	6
Universitätsklinik, Lübeck Pneumologie/2. Medizinische Klinik	5
Kreiskrankenhaus Hofheim/Taunus Medizinische Klinik 3	4
Krankenhaus Rosenheim 2. Medizinische Klinik	4
Allgemeines Krankenhaus Celle Abteilung für Pneumologie	3

Universitätsklinik, Bochum Medizinische Klinik	2
Allgemeines Krankenhaus St. Georg, Hamburg 1. Medizinische Abteilung	2
Praxis Dr. Hoffmann, Norderstedt Onkologische Schwerpunktpraxis	2
Allgemeines Krankenhaus Barmbek, Hamburg Abteilung für Onkologie	2
Allgemeines Krankenhaus Harburg, Hamburg Lungenabteilung	1
Praxis Dr. Goldmann, Lüneburg Onkologische Schwerpunktpraxis	1
Praxis Dres. Zeller/Verpoort, Hamburg Onkologische Schwerpunktpraxis	1
Universitäts-Krankenhaus Eppendorf Abteilung für Onkologie und Hämatologie/ Praxis Dr. Drescher, Hamburg Onkologische Schwerpunktpraxis	13

### 1.3 Patientencharakteristika

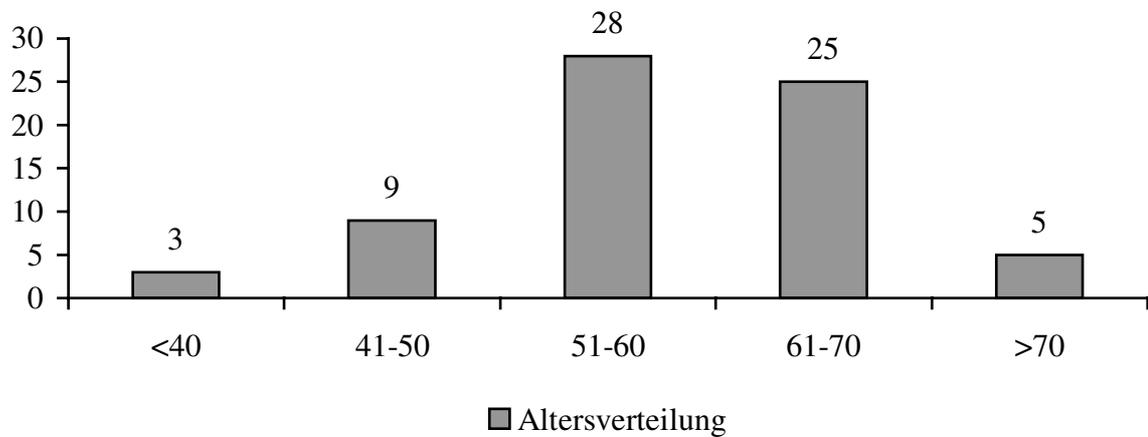
#### 1.3.1 Alter

Das mediane Alter des gesamten Patientenkollektivs (n=70) betrug 59 Jahre. Weibliche Patienten der Studie hatten ein medianes Alter von 63 Jahren, männliche Patienten von 58 Jahren.

Der jüngste Patient war 38 Jahre alt, der älteste 74 Jahre alt. 6 Patienten waren 70 Jahre oder älter.

Der Altersgipfel lag zwischen dem 51-60sten Lebensjahr. 53 Patienten (76%) des Studienkollektivs erkrankten während dieses Lebensabschnittes (siehe Fig. 1).

Fig.1 Altersverteilung



### 1.3.2 Geschlecht

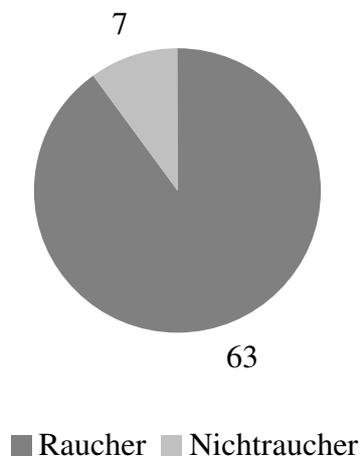
Von den 70 Studienpatienten waren 55 Männer (79%) und 15 Frauen (21%).

### 1.3.3 Raucher-/ Nichtraucher-Status

Eine Untersuchung des Nikotinkonsums bei den Patienten der Studie zeigte, daß 63 Patienten (90%) Raucher (inklusive ehemalige Raucher) und 7 Patienten (10%) Nichtraucher waren (siehe Fig. 2). Innerhalb der Gruppe der Raucher hatten 17 Patienten (27%) das Rauchen im Verlauf ihres Lebens aufgegeben.

Die Mehrzahl der Patienten (25 Patienten (40%)) gab an, einen Nikotinkonsum von 40 bis 60 packyears gehabt zu haben (Min. 2,5 / Max.100 packyears).

Fig.2 Nikotinkonsumverteilung



#### 1.3.4 Vorerkrankungen

Die am häufigsten genannten Vorerkrankungen des Patientenkollektivs waren Lungenerkrankungen (43%). An zweiter Position lagen Herz-Kreislauf-Erkrankungen (31%), gefolgt von gastrointestinalen Erkrankungen (23%), endokrinologischen Erkrankungen (14%), onkologischen Erkrankungen (10%), neurologischen Erkrankungen (6%), nephrologischen Erkrankungen (4%) und Infektionserkrankungen (1%).

Tab. 5 Vorerkrankungen

	n	%
• Lungenerkrankungen	30	43
• Herz-Kreislaufkrankungen	24	34
• Gastrointestinale Erkrankungen	16	23
• Endokrine Erkrankungen	10	14
• Andere onkologische Erkrankungen	7	10
• Neurologische Erkrankungen	4	6
• Nephrologische Erkrankungen	3	4

#### 1.3.4.1 Lungenerkrankungen

Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung bzw. das Lungenemphysem (27 Patienten (39%)) waren die am häufigsten genannte Lungenerkrankung. 2 Patienten (3%) hatten eine Pneumonie und 1 Patient (1%) eine Pleuritis in der Vorgeschichte.

#### 1.3.4.2 Herz-Kreislauf-Erkrankungen

Die am häufigsten vorkommende Erkrankung des Herz-Kreislauf-Systems war der arterielle Hypertonus (14 Patienten (20%)).

Eine koronare Herzkrankheit hatten 6 Patienten (9%). Jeweils 1 Patient gab als Vorerkrankung eine Endokarditis, eine arterielle Hypotonie, Herzrhythmusstörungen und eine Phlebothrombose an.

#### 1.3.4.3 Gastrointestinale Erkrankungen

16 Patienten (23%) des Studienkollektivs (n=70) hatten eine gastrointestinale Vorerkrankung.

6 Patienten (38%) gaben Ulcera ventriculi/duodeni an, 3 Patienten (19%) eine Gastritis und jeweils 1 Patient (6%) eine Colitis ulcerosa, eine Pankreatitis, eine Cholezystolithiasis, ein Colonadenom, Colonpolypen, Divertikel und einen Reizmagen.

#### 1.3.4.4 Endokrinologische Erkrankungen

Von 10 Patienten (14%), die eine endokrinologische Erkrankung angaben, hatten 6 Patienten (9%) einen Diabetes mellitus, 3 Patienten (4%) eine Struma diffusa bzw. nodosa und 1 Patient (1%) Gicht.

#### 1.3.4.5 Hämatologisch/onkologische Erkrankungen

7 Patienten (10%) des Studienkollektivs (n=70) hatten eine andere onkologische Erkrankung in der Vorgeschichte. 2 Patientinnen (3%) gaben an, ein Cervix-Karzinom gehabt zu haben und je 1 Patient/in (1%) hatte einen M. Bowen der Haut, ein Mamma-Karzinom, ein Aderhautmelanom und ein Colon-Karzinom.

#### 1.3.4.6 Neurologische Erkrankungen

Die von 4 Patienten (6%) angegebenen neurologischen Erkrankungen gliederten sich in Facialispareesen (2 Patienten (3%)), Encephalitis (1 Patient (1%)), Apoplex (1Patient (1%)) und Taubheit (1Patient (1%)).

#### 1.3.4.7 Nephrologische Erkrankungen

3 Patienten (4%) hatten eine nephrologische Erkrankung. 1 Patient (1%) hatte eine Nephrolithiasis, 1 Patient (1%) eine Pyonephrose und 1 Patient (1%) eine Niereninsuffizienz unklarer Genese im Stadium der kompensierten Retention.

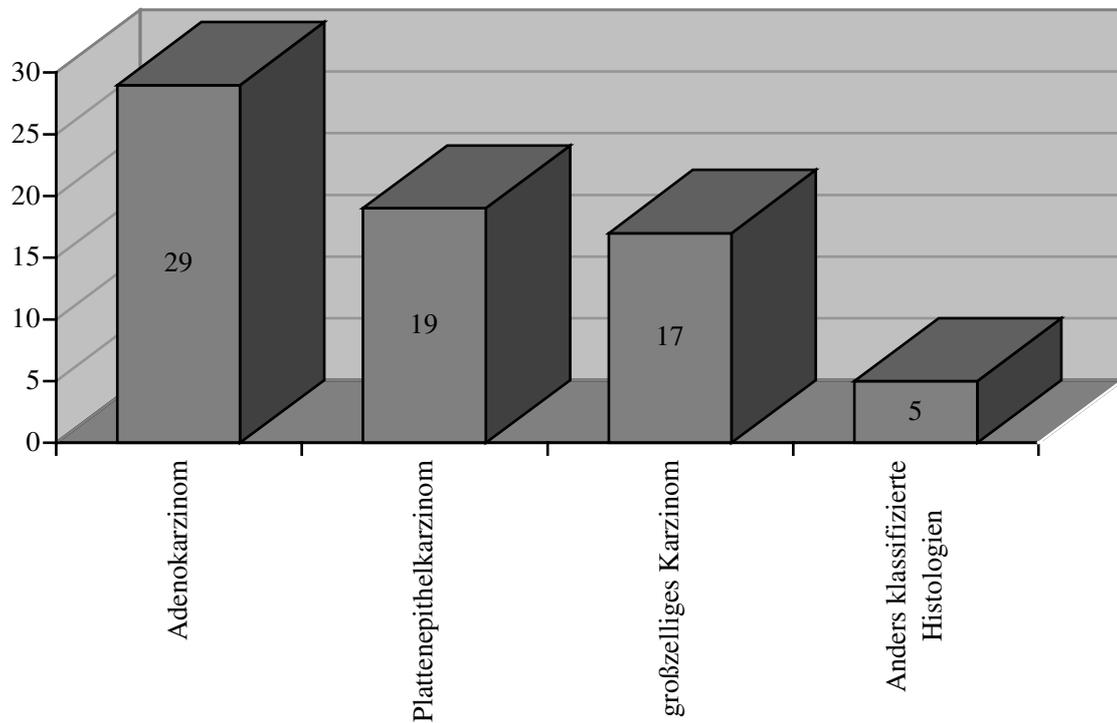
#### 1.3.5 Vortherapie

3 Patienten (4%) hatten vor Studieneinschluß eine Strahlentherapie erhalten, davon 2 Patienten (3%) eine Bestrahlung des Mediastinums beziehungsweise der Lunge sowie 2 Patienten (3%) eine Neurokraniumbestrahlung  
Eine Lungenoperation war bei 12 Patienten (17%) vorgenommen worden.

#### 1.3.6 Histologie

Bei den meisten Patienten (29 Patienten (41,4%)) lag ein Adenokarzinom vor, gefolgt vom Plattenepithelkarzinom, das bei 19 Patienten (27,1%) diagnostiziert wurde. 17 Patienten (25,8%) hatten ein großzelliges Karzinom. Bei 5 Patienten (7,5%) wurde ein mittelgroßzelliges Karzinom (2 Patienten (2,9%)) beziehungsweise ein gemischtzelliges Karzinom (1 Patient (1,4%)) diagnostiziert (siehe Fig. 3)

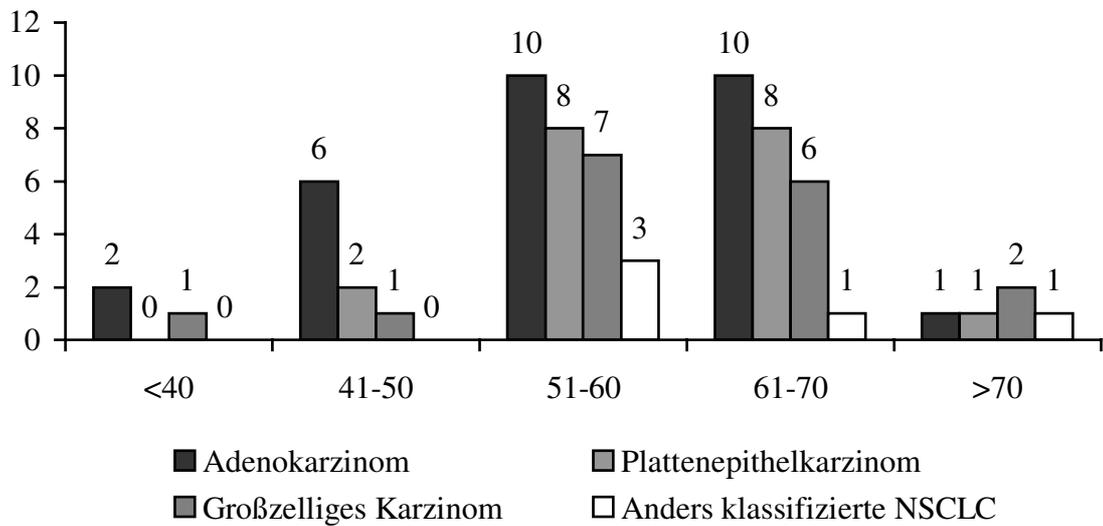
Fig. 3 Histologieverteilung



#### 1.3.6.1 Histologischer Typ in Bezug zur Altersverteilung

Patienten mit Plattenepithelkarzinom hatten ein medianes Alter von 61 Jahren (42-72). Für Patienten mit einem großzelligem Karzinom lag dieses bei 60 Jahren (39-71). Die Patientengruppe, bei der ein Adenokarzinom diagnostiziert wurde, hatte ein medianes Alter von 58 Jahren (38-71). Ein medianes Alter von 55 Jahren (51-74) ergab sich für Patienten mit anders klassifiziertem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom.

Fig. 4 Histologiebezogene Altersverteilung



### 1.3.7 Differenzierungsgrad

23 Patienten (32,9%) hatten ein schlecht differenziertes, 23 Patienten (32,9%) ein mäßig differenziertes, 8 Patienten (11,4%) ein undifferenziertes und 1 Patient (1,4%) ein gut differenziertes Karzinom.

Bei 15 Patienten (21,4%) war kein Differenzierungsgrad angegeben worden.

#### 1.3.7.1 Differenzierungsgrad in Bezug zur Histologie

12 Patienten (41%) mit diagnostiziertem Adenokarzinom hatten einen schlecht differenzierten Tumor und 8 Patienten (28%) einen mäßig differenzierten Tumor. Bei 9 Patienten (31%) war keine Angabe zur Differenzierung gemacht worden.

Die vorherrschende Differenzierung innerhalb der Patientengruppe mit Plattenepithelkarzinom war das mäßig differenzierte Karzinom (12 Patienten (63%)). Eine schlechte Differenzierung des Primärtumors war bei 4 Patienten (21%) nachweisbar.

7 Patienten (41%) mit einem großzelligen Karzinom hatten einen undifferenzierten Tumor, 6 Patienten einen schlecht differenzierten Tumor.

### 1.3.8 Tumorstadium

Von den 70 an der Studie teilnehmenden Patienten hatten 59 Patienten (84,3%) ein Tumorstadium IV und 11 Patienten (15,7%) ein Tumorstadium III B.

### 1.3.9 Karnofsky-Index

Der mediane Karnofsky-Index betrug 80%. Knapp 2/3 der Patienten hatten einen Karnofsky-Index von 70 oder 80% (siehe Tab. 6).

Tab. 6 Verteilung des Karnofsky-Index

Karnofsky-Index	Patientenzahl
100%	9 (12,9%)
90%	16 (22,9%)
80%	26 (37,1%)
70%	19 (27,1%)

### 1.3.10 Metastasenlokalisation

Am häufigsten waren Lymphknoten- und Lungenmetastasen (50% bzw. 47% der Patienten) nachweisbar. Hirnmetastasen waren vergleichsweise selten (siehe Tab. 7).

Tab. 7 Metastasenlokalisation

<u>Metastasenlokalisation</u>	<u>Patientenanzahl</u>
• Lymphknoten	35 (50%)
• Lunge	33 (47%)
• Knochen	19 (27%)
• Nebennieren	15 (21%)
• Leber	13 (19%)
• Pleura	9 (13%)
• Gehirn	4 ( 6%)

## 2. Therapie

### 2.1 Therapiezyklenzahl/Chemotherapieeinzelgaben

Insgesamt wurden 229 Therapiezyklen Gemcitabin und Vinorelbin verabreicht.

Die durchschnittliche Zyklusanzahl pro Patient betrug 3 Zyklen (min. 1, max. 8). Innerhalb der 229 verabreichten Zyklen mußten 32 Dosisanpassungen (13,9%) und 71 Therapieverschiebungen (31%) vorgenommen werden. 8 Therapietage (3,5%) fielen aus.

Die Anzahl der Chemotherapieeinzelgaben betrug 686. Dabei wurde in 4,7% eine Dosisanpassung vorgenommen, in 10,3% erfolgte eine Verschiebung des Chemotherapietages und in 1,2 % fiel der Chemotherapietag aus.

Bei 8 Patienten (11,4%) mußte eine Dosisreduktion beider zytostatischer Substanzen auf 75 % der Ausgangsdosis vorgenommen werden.

5 Patienten hatten aus folgenden Gründen keinen kompletten 1. Zyklus erhalten:

- Patient 1: Tag 1 des 1. Zyklus erhalten, dann verstorben im Rahmen einer Tumorkachexie/Pneumonie.
- Patient 2: Tag 1+8 des 1. Zyklus erhalten, dann verstorben im Rahmen einer cerebralen Blutung bei hämorrhagischer Diathese bei diffuser Lebermetastasierung.
- Patient 3: Tag 1+8 des 1. Zyklus erhalten, dann verstorben im Rahmen einer Lungenembolie bei tiefer Beinvenenthrombose.
- Patient 4: Tag 1 des 1. Zyklus erhalten, dann Therapieabbruch bei Bilirubinanstieg bei diffuser Lebermetastasierung.
- Patient 5: Tag 1+8 des 1. Zyklus erhalten, dann weitere Therapie abgelehnt.

7 Patienten hatten mindestens einen kompletten Therapiezyklus erhalten, verstarben jedoch vor der 1. Tumormessung aus folgenden Gründen:

- Patient 1: 1. Zyklus erhalten, dann verstorben im Rahmen einer fulminanten Lungenembolie.
- Patient 2: 1. Zyklus erhalten, dann verstorben im Rahmen einer Fremdkörperingestion.
- Patient 3: 1. Zyklus erhalten, dann verstorben im Rahmen einer Tumorblutung.
- Patient 4: 1. Zyklus und Tag 1 des 2. Zyklus erhalten, dann verstorben im Rahmen einer Hypercalcämie/Tumorkachexie.

- Patient 5: 1. Zyklus erhalten, dann verstorben im Rahmen einer Hypercalcämie.
- Patient 6: 1. Zyklus und Tag 1 des 2. Zyklus erhalten, dann verstorben im Rahmen einer gastrointestinalen Blutung.
- Patient 7: 1. Zyklus erhalten, dann verstorben im Rahmen eines Lungenabzesses.

## 2.2 Toxizitäten

### 2.2.1 Hämatologische Toxizitäten

Bei den hämatologischen Toxizitäten wurde zwischen Leukopenie, Anämie und Thrombozytopenie unterschieden und innerhalb dieser je nach Ausprägung zwischen Grad 1, Grad 2, Grad 3 und Grad 4 (WHO-Toxizitäten; siehe Anhang 3).

Insgesamt gesehen waren die hämatologischen Toxizitäten mild.

#### 2.2.1.1 Zyklusbezogene hämatologische Toxizitäten

Eine Leukopenie vom WHO-Grad 3/4 war bei 41 (18%) von 229 Zyklen, eine Anämie vom WHO-Grad 3/4 bei 3 Zyklen (1%) und eine Thrombozytopenie WHO-Grad 3/4 bei 7 Zyklen (3%) nachweisbar (siehe Tab. 8).

Tab. 8 Hämatologische Toxizitäten (bezogen auf 229 Zyklen)

	<u>WHO-Grad 1</u>		<u>WHO-Grad 2</u>		<u>WHO-Grad 3</u>		<u>WHO-Grad 4</u>	
	n	%	n	%	n	%	n	%
• Leukopenie	35	15	28	12	28	12	13	6
• Anämie	73	32	19	8	2	1	1	0,5
• Thrombozytopenie	17	7	18	8	5	2	2	1

### 2.2.1.2 Patientenbezogene hämatologische Toxizität

Bei 28 Patienten (40%) trat eine Leukopenie vom WHO-Grad 3/4, bei 3 Patienten (4%) eine Anämie vom WHO-Grad 3/4 sowie bei 7 Patienten (10%) eine Thrombozytopenie vom WHO-Grad 3/4 auf (siehe Tab. 9).

Tab. 9 Hämatologische Toxizitäten bezogen auf das Patientenkollektiv (n=70)

	<u>WHO-Grad 1</u>		<u>WHO-Grad 2</u>		<u>WHO-Grad 3</u>		<u>WHO-Grad 4</u>	
	n	%	n	%	n	%	n	%
• Leukopenie	10	14	21	30	22	31	8	11
• Anämie	29	41	11	16	2	3	1	1
• Thrombozytopenie	8	11	9	13	5	7	2	3

### 2.2.2 Nicht-Hämatologische Toxizitäten

Die häufigste relevante, nicht-hämatologische Toxizität war die Phlebitis. 19 Patienten (27%) entwickelten eine Phlebitis vom WHO-Grad 2/3.

Übelkeit und Erbrechen vom WHO-Grad 2/3 traten bei 15 Patienten (21%) auf und waren mit Metoclopramid beherrschbar. HT3- Antagonisten wurden nicht gebraucht.

Bei 6 Patienten (9%) war eine Neurotoxizität vom WHO-Grad 2/3 nachweisbar. Die Neurotoxizität war reversibel und nicht-kumulativ. Eine Toxizität vom WHO-Grad 4 wurde bei 1 Patienten (1%) in Form einer schwerstgradigen Obstipation beobachtet.

Nur 1 Patient (1%) hatte relevanten Haarausfall (siehe Tab. 10).

Tab. 10 Nicht-Hämatologische Toxizität

	<u>WHO-Grad 1</u>		<u>WHO-Grad 2</u>		<u>WHO-Grad 3</u>		<u>WHO-Grad 4</u>	
	<u>n</u>	<u>%</u>	<u>n</u>	<u>%</u>	<u>n</u>	<u>%</u>	<u>n</u>	<u>%</u>
• Phlebitis	12	17	14	20	5	7	0	0
• Neurotoxizität	8	11	2	3	4	6	0	0
• Stomatitis	3	4	3	4	3	4	0	0
• Obstipation	5	7	0	0	2	3	1	1
• Übelkeit/Erbrechen	19	27	5	11	7	10	0	0
• Transaminasenanstieg	9	13	3	7	1	1	0	0
• Alopezie	24	34	5	7	1	1	0	0
• Hautausschlag	9	13	3	4	1	1	0	0
• Fatigue-Syndrom	22	31	7	10	1	1	0	0

## 2.3 Therapieansprechen

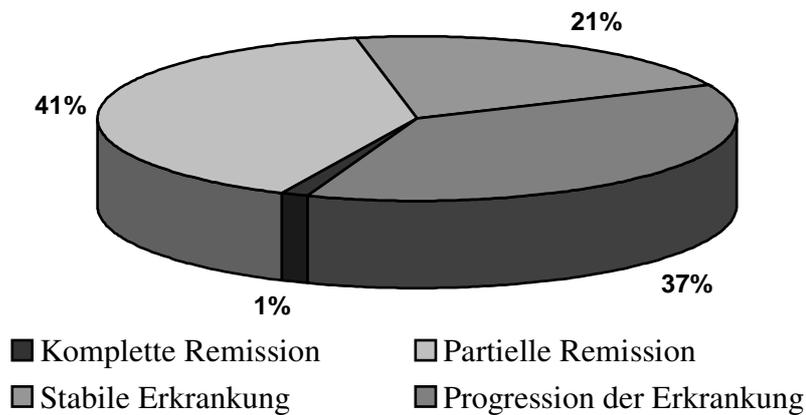
### 2.3.1 Tumoransprechraten

Bei 1 Patienten (1%) war eine komplette Remission (CR), bei 28 (40%) Patienten eine partielle Remission (PR), bei 15 (21,4%) Patienten eine stabile Erkrankung (SD) und bei 14 Patienten (20%) eine Progression der Erkrankung (PD) nachweisbar (siehe Fig 5).

Nach der Intent to treat Analyse betrug die Overall-Response-Rate 41,4% (29 von 70; 95% Konfidenz-Intervall 29.77-53.83).

Lässt man jene Patienten unberücksichtigt, die keinen vollen Zyklus erhalten haben bzw. vor der ersten Tumormessung verstorben sind, so ergibt sich eine Overall-Responserate betrug 50% (29 von 58; Konfidenz-Intervall 36.58-63.42).

Fig. 5 Therapieansprechen (Intent to treat-Analyse)



### 2.3.1.1 Tumoransprechen in Bezug zum histologischen Typ

Die einzige komplette Remission (CR), die in dieser Studie erzielt wurde, war einem großzelligen Karzinom zuzuordnen.

Innerhalb der 28 partiellen Remissionen (PR) entfielen 16 (57%) auf das Adenokarzinom, 5 (18%) auf das Plattenepithelkarzinom, 5 (18%) auf das großzellige Karzinom und 2 (7%) auf anders klassifizierte Histologien.

Der Status „stabile Erkrankung“ (SD) lag am häufigsten beim Plattenepithelkarzinom vor (8 (53%)), gefolgt von großzelligem Karzinom (4 (27%)) und Adenokarzinom (3 (20%)).

Eine Progression der Erkrankung (PD) zeigte sich bei 7 Patienten (50%) mit Adenokarzinomen, 3 Patienten (21%) mit Plattenepithelkarzinomen, 2 Patienten (14%) mit großzelligen Karzinomen und 2 Patienten (14%) mit anders klassifizierten NSCLCs.

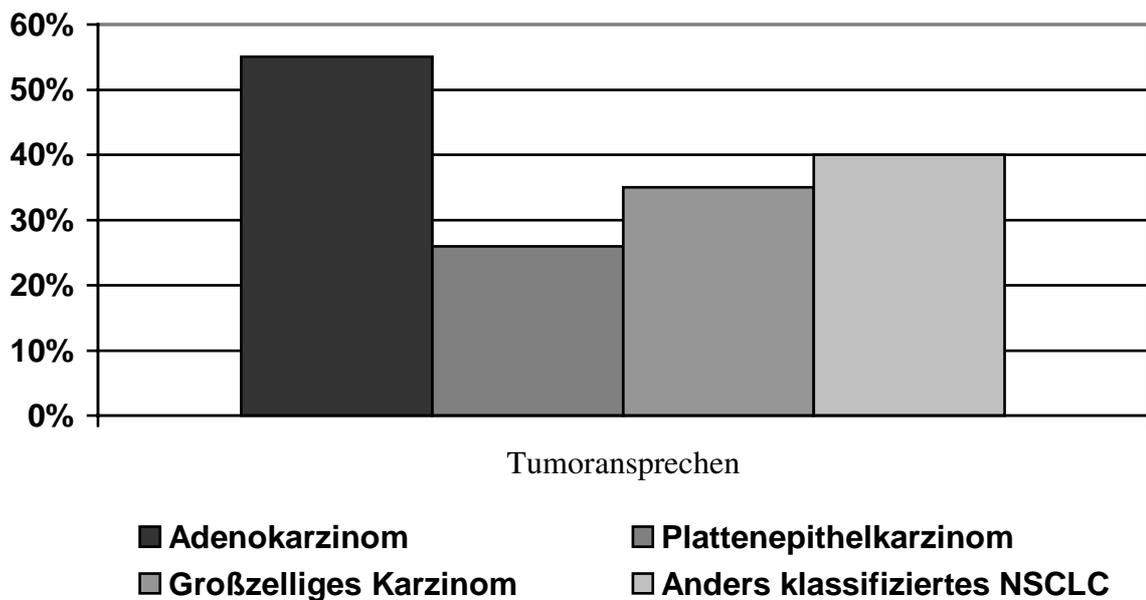
Von den 12 nicht beurteilbaren Patienten hatten 5 Patienten (42%) ein großzelliges Karzinom, jeweils 3 Patienten (25%) ein Adeno- beziehungsweise Plattenepithelkarzinom und 1 Patient (8%) ein anders klassifiziertes NSCLC (siehe Tab. 11).

Tab. 11 Tumoransprechen in Beziehung zur Histologie

<u>Histologie</u>	<u>Tumoransprechen</u>				
	CR(n=1)	PR(n=28)	SD(n=15)	PD(n=14)	n.b.(n=12)
Adenokarzinom	0 (0%)	16(55%)	3(20%)	7(50%)	3(25%)
Plattenepithelkarzinom	0 (0%)	5(18%)	8(53%)	3(21%)	3(25%)
Großzelliges Karzinom	1(100%)	5(18%)	4(27%)	2(14%)	5(42%)
Andere klassifizierte					
NSCLC	0 (0%)	2( 7%)	0( 0%)	2(14%)	1( 8%)

Mit einer Ansprechrate von 55% lag das Adenokarzinom (16 von 29 Patienten) vor dem großzelligen Karzinom mit 35% (6 von 17 Patienten), gefolgt vom Plattenepithelkarzinom mit 26% (5 von 19 Patienten). Die anders klassifizierte NSCLC zeigten eine Ansprechrate von 40% (siehe Fig. 6).

Fig. 6 Histologiebezogenes Tumoransprechen



Am häufigsten waren Remissionen (CR oder PR) bei Patienten mit einem undifferenzierten Karzinom nachweisbar (63%). Bei Patienten mit einem schlecht differenzierten Karzinom war in 46% eine objektive Remission zu beobachten. Dieses war hingegen bei Patienten mit einem mäßig differenzierten Karzinom nur in 30% der Fall.

Von den 11 Patienten mit Stadium IIIB wurde in 5 Fällen (45%) eine partielle Remission (PR), in einem Fall (9%) eine Stabilität der Erkrankung (SD) und in je 4 Fällen (36%) eine Progression beobachtet.

Innerhalb der Patientengruppe mit Stadium IV hatte ein Patient (2%) eine komplette Remission, 22 Patienten (37%) eine partielle Remission (PR), 14 Patienten (24%) eine stabile Erkrankung (SD) und 22 Patienten (37%) eine Progression der Erkrankung.

Patienten mit einem Karnofsky-Index von 90% oder 100% hatten eine höhere Tumorsprechrate als Patienten mit einem Karnofsky-Index von 70% oder 80%.

Tab. 12 Bezug des Tumoransprechens zum Karnofsky-Index.

<u>Karnofsky-Index</u>	<u>Tumoransprechen</u>			
	<u>CR</u>	<u>PR</u>	<u>SD</u>	<u>PD</u>
70	1(5%)	4(21%)	2(11%)	12(63%)
80	0(0%)	9(35%)	8(31%)	9(35%)
90	0(0%)	8(50%)	5(31%)	3(19%)
100	0(0%)	7(78%)	0( 0%)	2(22%)

### 2.3.2 Mediane Überlebenszeit

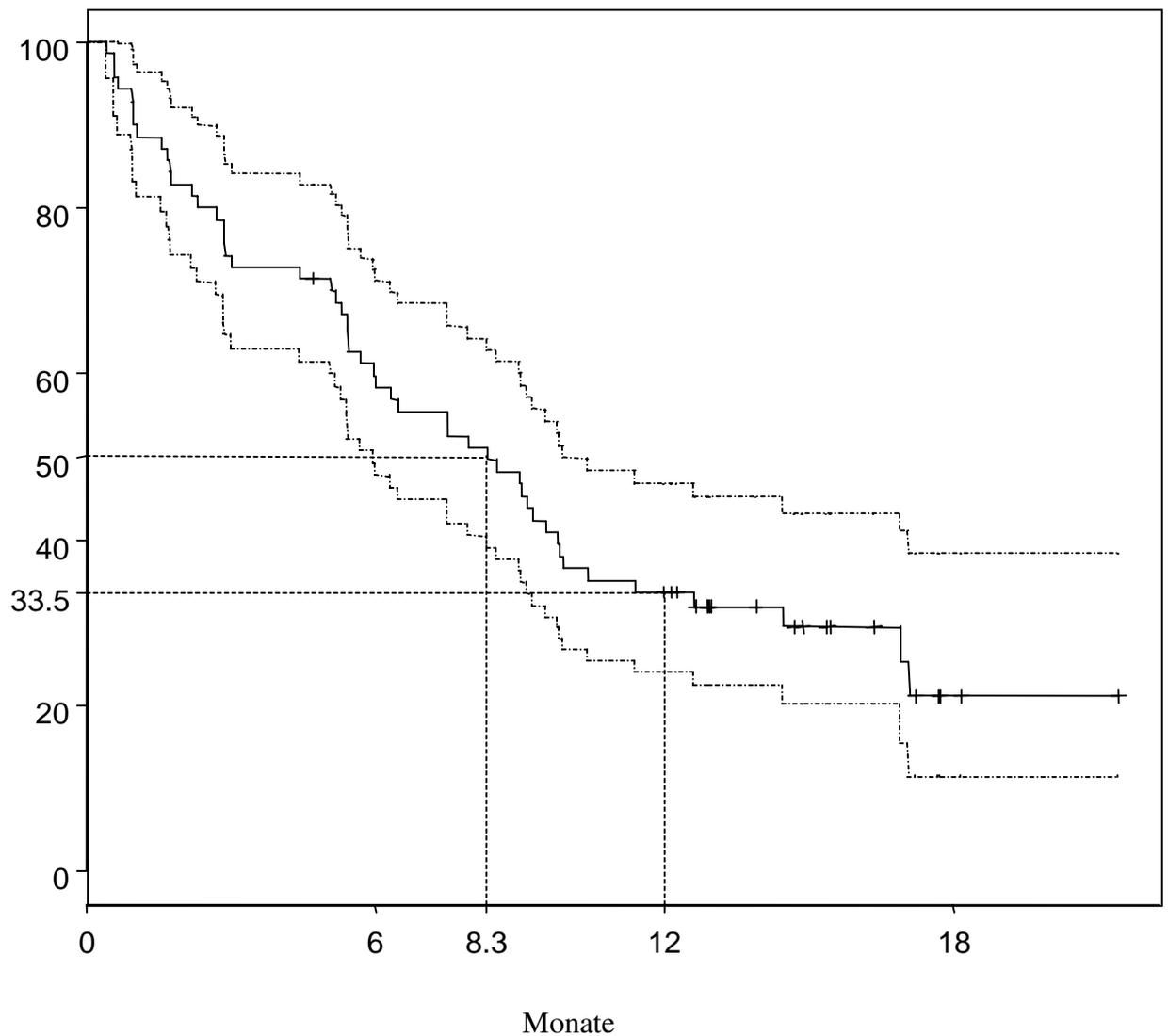
Betrachtet man das gesamte Patientenkollektiv (n=70), so ergibt sich eine mediane Überlebenszeit von 8,3 Monaten (95% Konfidenz-Intervall 6.0-9.9 Monate) (siehe Fig.7).

### 2.3.3 1-Jahres-Überlebensrate

Die 1-Jahres-Überlebensrate für das gesamte Patientenkollektiv betrug 33,5% (95% Konfidenz-Intervall 24.0%-46.8%) (siehe Fig. 7).

Fig. 7 Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben (n=70)

Gesamtüberleben (%)

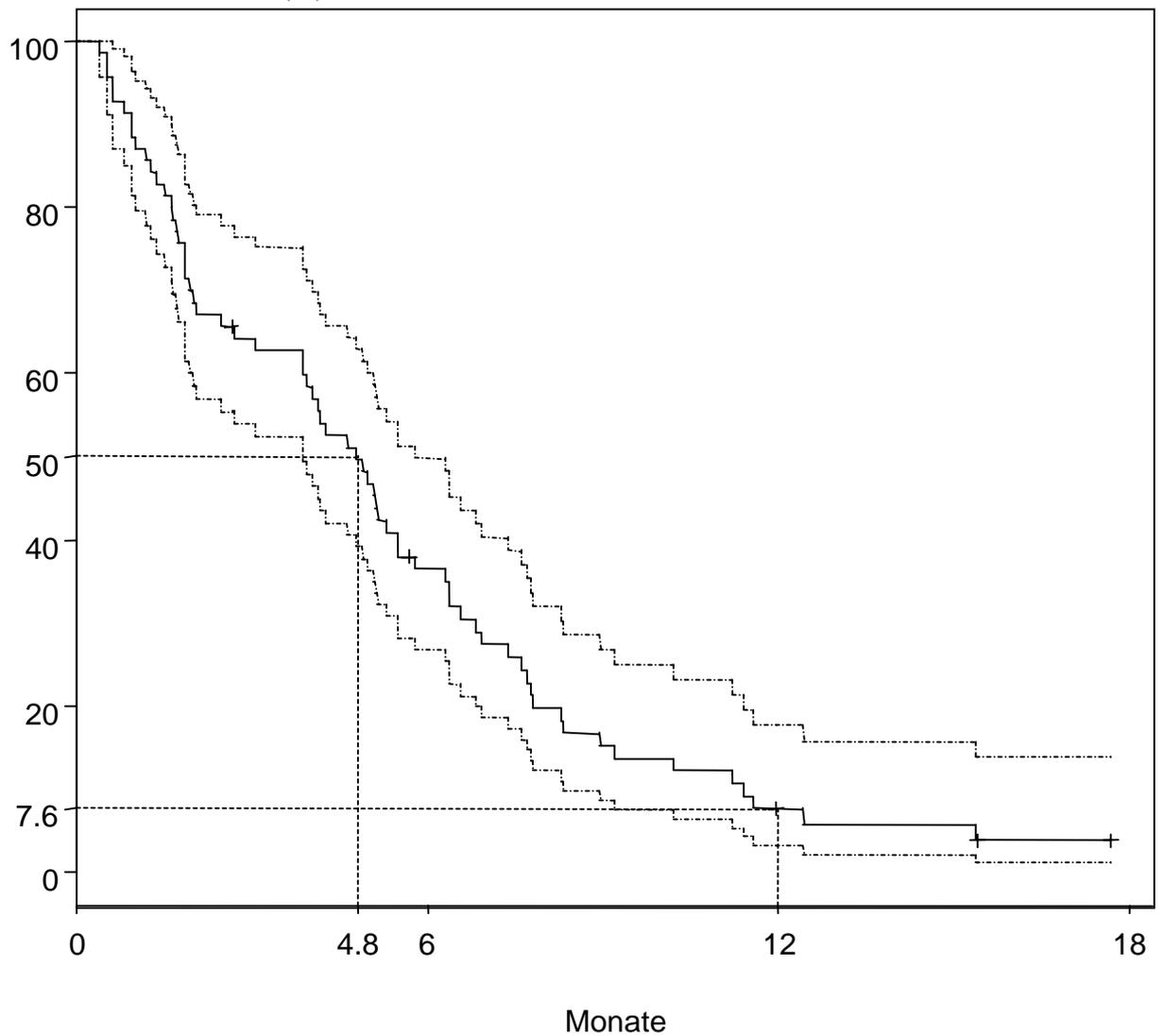


### 2.3.4 Progressionsfreie Zeit

Die progressionsfreie Zeit betrug 4,6 Monate ( 95% Konfidenz-Intervall 3,9-5,9 Monate)  
(siehe Fig.8).

Fig. 8 Kaplan-Meier-Kurve für das progressionsfreie Überleben (%)

Progressionsfreies Überleben (%)



## 2.4 Therapie nach Studienende

8 Patienten (11%) wurden nach Studienende bestrahlt, 2 Patienten (3%) unterzogen sich einer Operation und 12 Patienten (17%) erhielten nach Ende der Studienmedikation eine weitere Chemotherapie.

### 2.4.1 Strahlentherapie

Bei 7 Patienten erfolgte die Radiatio perkutan, bei 1 Patienten intraluminal (After-loading-Therapie). Bei 2 Patienten wurden der Primärtumor und das Mediastinum, bei 2 Patienten der Knochen (Brustwirbelsäule) und bei 2 Patienten das Neurocranium bestrahlt. Bei 1 Patienten wurde keine Angabe zur Lokalisation der Radiotherapie angegeben.

### 2.4.2 Chirurgie

Bei 1 Patienten wurde eine Spaltung eines Lungenabszesses durchgeführt, bei einem weiteren Patienten eine cerebrale Metastase entfernt.

### 2.4.3 Chemotherapie

4 der 12 Patienten erhielten nach Studientherapieende eine Monochemotherapie, davon 3 Patienten eine Gemcitabin-Monotherapie und 1 Patient eine Vinorelbin-Monotherapie.

8 der 12 Patienten erhielten nach Studienende eine Kombinationstherapie. 2 Patienten erhielten eine Cisplatin/Etoposid-Kombinationstherapie und 6 Patienten eine Carboplatin/Docetaxel-Kombinationstherapie (siehe Tab. 13).

Tab. 13 Chemotherapie nach Studienende

<u>Art der Chemotherapie</u>	<u>n</u>	<u>%</u>	<u>Zyklenanzahl</u>	<u>Therapieerfolg</u>
Gemcitabin	3	4%	1	nicht angegeben
			3	PR
			3	PD
Vinorelbin	1	1%	7	SD
Cisplatin/Etoposid	2	3%	nicht angegeben	nicht angegeben
			3	PD
Carboplatin/Docetaxel	6	9%	1	nicht beurteilbar
			1	SD
			1	PD
			4	SD
			4	SD
			4	SD

### 3. Serologie

46 vor Chemotherapiebeginn und 27 nach 2 Therapiezyklen gewonnene Serumproben wurden mittels ELISA-Technik bezüglich der Konzentration des Angiogenesefaktors VEGF untersucht.

35 (76,1%) der 46 vor Chemotherapie gewonnenen Serumproben stammten von Männern, 11 Serumproben (23,9%) von Frauen.

Das mediane Alter der 46 Patienten betrug 62 Jahre (min.: 39; max.:74).

19 Patienten (41,3%) hatten ein Adenokarzinom, 16 Patienten (34,8%) ein großzelliges Karzinom und 11 Patienten (23,9%) ein Plattenepithelkarzinom.

Bei 18 Patienten (39,1%) wurde ein Karnofsky-Index von 80% bestimmt. Jeweils 10 Patienten (21,7%) hatten einen Karnofsky-Index von 70% bzw. 90%. 8 Patienten hatten einen Karnofsky-Index von 100%.

Bei dem Großteil der 46 Patienten, nämlich bei 87% (40 Patienten), wurde ein Stadium IV festgestellt. Lediglich 6 Patienten (13%) hatten ein Stadium IIIB.

Im Verlauf der Chemotherapie erreichte einer (2,2%) der 46 Patienten eine komplette Remission (CR). Bei 24 Patienten (52,2%) wurde eine partielle Remission (PR), bei 11 Patienten (23,9%) eine stabile Erkrankung (SD) und bei 10 Patienten (21,7%) eine Progression der Erkrankung festgestellt. Die Overall-Response-Rate bei diesen 46 untersuchten Patienten betrug 54,4%.

Der Median-Wert der VEGF-Konzentration aller 46 vor Therapiebeginn gewonnenen Serumproben betrug 1094,4 pg/ml.

Jene 25 Patienten, die im Verlauf der Chemotherapie eine komplette bzw. partielle Remission (CR+PR) erreichten, hatten einen Median-Wert von 1263 pg/m. Patienten, bei denen als maximales Tumoransprechen eine Stabilität der Erkrankung (SD) festgestellt wurde, hatten einen Median-Wert von 865,45 pg/ml.

Ähnlich hoch (969,62 pg/ml) lag der Median-Wert der Patienten mit einer Progression der Erkrankung (PD) (siehe Tab. 14, siehe Fig. 9).

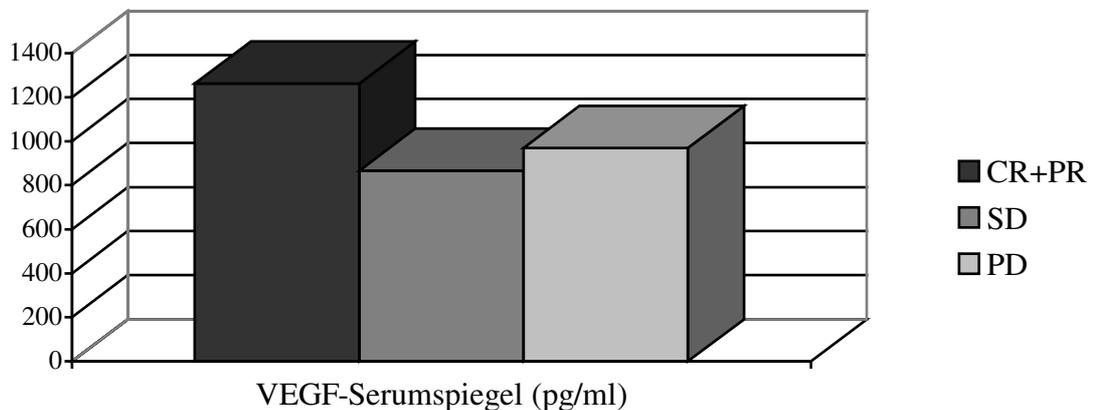
Tab. 14 Prätherapeutische VEGF-Serumspiegel in Bezug auf das unterschiedliche Ansprechverhalten auf die Chemotherapie (n=46).

	<u>VEGF (pg/ml)</u>			Mann-Whitney-U-Test
	Medianwert	Mittelwert	Standard-abweichung	
• CR <sup>1</sup> /PR <sup>2</sup>	1263	1560	± 1348	p= 0.32
• SD <sup>3</sup>	865	1268	± 1176	
• PD <sup>4</sup>	970	1182	± 931	

CR<sup>1</sup>= complete remission; PR<sup>2</sup>= partial remission; SD<sup>3</sup>= stable disease;

PD<sup>4</sup>=progressive disease

Fig. 9 Medianwerte des VEGF-Serumspiegels bezüglich des Tumoransprechens

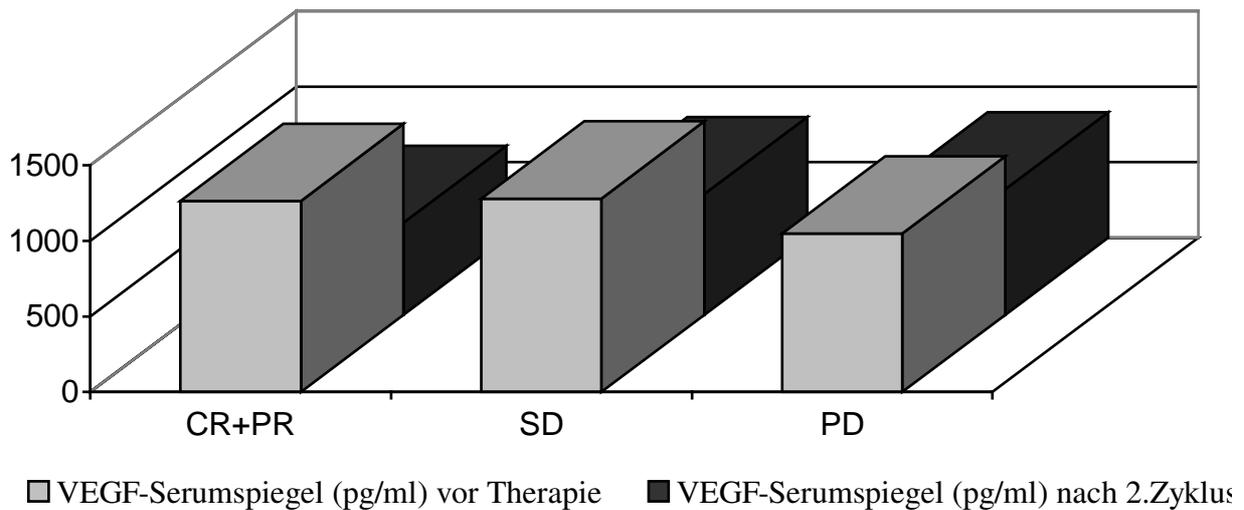


Bei jenen 27 Patienten, deren VEGF-Serumspiegel sowohl vor Chemotherapiebeginn als auch nach 2 Therapiezyklen ermittelt wurde, ergab sich folgende Konstellation:

Der Medianwert der VEGF-Serumkonzentrationen aller 27 Patienten fiel von 1262 pg/ml vor Chemotherapiebeginn auf 642 pg/ml nach 2 Therapiezyklen ab.

Dabei nahm der Medianwert der VEGF-Serumkonzentration jener Patienten, die eine komplette beziehungsweise partielle Remission (CR+PR) erzielten, von 1263 pg/ml auf 609 pg/ml, jener Patienten, die eine stabile Erkrankung (SD) hatten, von 1280 pg/ml auf 798 pg/ml und jener Patienten, bei denen es zu einer Progression der Erkrankung (PD) gekommen war, von 1049 pg/ml auf 831 pg/ml ab (siehe Fig. 10).

Fig. 10 Medianwerte des VEGF-Serumspiegels vor Chemotherapiebeginn und nach 2 Therapiezyklen



Statistisch ergab sich weder ein signifikanter Einfluss des VEGF-Serumspiegels auf das Ansprechen des Tumors (Mann-Whitney-Test;  $p=0,321$ ) noch auf das Gesamtüberleben in univariater Analyse (Cox-Regressionsanalyse;  $p=0,162$ ).

## IV. Diskussion

Das nicht-kleinzellige Bronchialkarzinom (NSCLC) ist zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bei über 75% der Patienten inoperabel, und somit ist die Prognose dieser Patienten schlecht. In den letzten beiden Jahrzehnten gab es große Anstrengungen, das Überleben von Patienten mit inoperablem NSCLC zu verbessern.

Dabei zeigten neue Zytostatika, wie Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel und Paclitaxel ermutigende Ergebnisse.

In mehreren Phase II-Studien mit Vinorelbin als Monotherapie beim fortgeschrittenen NSCLC wurden Remissionsraten zwischen 6% und 37% erzielt. In den größten Studien (über 100 Patienten) lag die Remissionsrate zwischen 12% und 31%. Die mittlere Gesamtansprechrate aller Monotherapiestudien betrug 20%, und die mediane Überlebenszeit lag zwischen 29 und 32 Wochen (11, 32, 39, 40, 47, 49, 50, 56, 67, 77, 98, 104, 105, 109, 121, 129, 145).

In 8 Phase II-Studien betrug die durchschnittliche Remissionsrate für eine Gemcitabin-Monotherapie 21%. Die mediane Überlebenszeit lag zwischen 7 und 11 Monaten (1, 5, 12, 63, 72, 116, 128, 137).

Remissionsraten zwischen 18% und 38% wurden mit einer Docetaxel-Monotherapie erzielt. Die mittlere Gesamtansprechrate betrug 25%. Die mediane Überlebenszeit reichte von 7 bis zu 13 Monaten (30, 35, 62, 65, 112, 113, 194).

Für Paclitaxel liegt die Remissionsrate in Phase II-Studien zwischen 10% und 42%, wobei die Remissionsrate von 42% in zwei Studien auf sehr kleinen Patientenkollektiven beruht. Soweit angegeben, betrug die mediane Überlebenszeit zwischen 24 und 40 Wochen (37, 67, 71, 102, 114, 115, 130, 143).

In dieser Phase-II-Studie wurde mit der Kombinationschemotherapie Gemcitabin plus Vinorelbin eine Tumoransprechrate von 41%, eine mediane Überlebenszeit von 8,3 Monaten und eine 1-Jahres-Überlebensrate von 33,5% ermittelt. Diese Ergebnisse sind mit denen anderer Phase-II-Studien (10, 15, 38, 53, 78, 82, 87, 96, 103, 106) vergleichbar. In diesen Studien mit Gemcitabin und Vinorelbin als Ersttherapie zeigten sich Tumoransprechraten von 19%-72%, mit einer durchschnittlichen Ansprechrate von 31% bei insgesamt 590 Patienten. Dies entspricht den Ergebnissen verschiedener Phase II-Studien mit platinhaltigen Kombinationstherapien. Bei Vinorelbin plus Cisplatin wurden

Tumoransprechraten von 28%-57% (4, 17, 22, 23, 24, 39, 42, 50, 74, 88, 93, 100, 136, 150), bei Gemcitabin plus Cisplatin Tumoransprechraten von 29-54% (2, 7, 46, 134, 140), bei Docetaxel plus Cisplatin Tumoransprechraten von 21%-47% (6, 13, 16) und bei Paclitaxel plus Cisplatin Tumoransprechraten von 31%-47% beobachtet (14, 94, 117, 124, 131).

Hierbei ist zu beachten, daß das Tumoransprechen von Tumorstadium und Performance-Status abhängig ist (41, 51, 81, 89). So läßt sich zum Teil die hohe Tumoransprechraten von Chen et al. (38) in ihrer Phase II-Studie mit Gemcitabin und Vinorelbin erklären und die im Vergleich dazu niedrigere Tumoransprechraten in dieser Studie und in der von Krajnik (96), die einen deutlich höheren Stadium IV-Anteil (84% beziehungsweise 83%) als Chen et al. (55%) hatten.

Chen et al. (38) stellten fest, daß die Histologie ein signifikanter Faktor in der Voraussage des Tumoransprechens auf die Therapie ist. Patienten mit einem Adenokarzinom in der Studie von Chen et al. (38) hatten eine Tumoransprechraten von 89%, wohingegen Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom lediglich eine Tumoransprechraten von 46% erreichten. In dieser Studie zeigten 55% der Patienten mit einem Adenokarzinom, 26% der Patienten mit Plattenepithelkarzinom und 35% der Patienten mit einem großzelligen Karzinom ein objektives Tumoransprechen auf die Therapie. Damit bestätigt sich die von Chen et al. (38) gefundene Tendenz, wenngleich nicht mit annähernd so hohen Tumoransprechraten.

Die mediane Überlebenszeit, die in den Phase-II-Studien mit der Kombinationschemotherapie Gemcitabin plus Vinorelbin ermittelt wurde, reichte von 7-13 Monate (im Durchschnitt 9 Monate) und die 1-Jahresüberlebensrate von 24%-49% (im Durchschnitt 37%) (10, 15, 38, 53, 78, 82, 87, 96, 103, 106).

Im Vergleich dazu wurde eine mediane Überlebenszeit von 22 bis 40 Wochen in Phase II-Studien mit der Kombinationstherapie Vinorelbin plus Cisplatin (4, 22, 23, 24, 42, 74, 88, 100, 136, 4) beziehungsweise von 8-15 Monaten bei der Kombinationstherapie Gemcitabin plus Cisplatin (7, 2, 46, 134, 140) gefunden. Die 1-Jahres-Überlebensrate lag zwischen 35% und 61% (2, 7, 46)

In randomisierten Phase III-Studien (31, 73, 93, 135) betrug die mediane Überlebenszeit 8-10 Monate und die 1-Jahres-Überlebensrate 33%-43%.

Mit einer Patientenzahl von 70 Patienten waren diese Studie und jene von Krajnik (96) mit 78 Patienten die beiden größten Phase-II-Studien mit der Kombinationschemotherapie Gemcitabin und Vinorelbin.

Bezüglich des Therapieschemas gab es leichte Unterschiede innerhalb der Phase-II-Studien mit Gemcitabin und Vinorelbin. Wie in dieser Studie, verabreichten einige Studiengruppen einen 4-wöchigen Zyklus, mit Gabe der beiden Zytostatika an den Tagen 1, 8 und 15 (38, 53, 80, 96) beziehungsweise an den Tagen 1 und 15 (87) mit einer Wiederholung am Tag 29, wohingegen andere Autoren einen 3-wöchigen Zyklus bevorzugten, mit Gabe der beiden Zytostatika an den Tagen 1 und 8 mit einer Wiederholung am Tag 22 (10, 15, 66, 103, 106).

Die Dosierungen variierten bei Gemcitabin zwischen 800 mg/m<sup>2</sup> und 1250 mg/m<sup>2</sup> sowie bei Vinorelbin zwischen 20 mg/m<sup>2</sup> und 35 mg/m<sup>2</sup>. Sowohl das 3-wöchige, als auch das 4-wöchige Therapieschema waren durchführbar und mit gleicher Aktivität ausgestattet, jedoch führte das Auftreten von Myelosuppression bei den meisten Patienten mit 4-wöchigem Zyklus dazu, daß nicht die volle Therapiedosis verabreicht werden konnte. Insbesondere die Therapie am Tag 15 mußte häufig verschoben werden. Deshalb scheint ein 3-wöchiger Zyklus mit Therapie an Tag 1 und 8 bezüglich der Dosisintensität günstiger zu sein.

Gridelli et al. (78) verglichen im Rahmen eines 3-wöchigen Therapieschemas vier verschiedene Dosierungen von Gemcitabin und Vinorelbin, um die optimale Dosis zu finden.

Sie beobachteten, daß das Therapieregime Gemcitabin 1200 mg/m<sup>2</sup> plus Vinorelbin 30 mg/m<sup>2</sup> aufgrund einer Neutropenie WHO-Grad 4 nicht durchführbar ist. Die Therapieregime Gemcitabin 1000 mg/m<sup>2</sup> plus Vinorelbin 25 mg/m<sup>2</sup>, Gemcitabin 1200 mg/m<sup>2</sup> plus Vinorelbin 25 mg/m<sup>2</sup> und Gemcitabin 1000 mg/m<sup>2</sup> plus Vinorelbin 30 mg/m<sup>2</sup> wurden gut vertragen und zeigten gleiche Antitumoraktivität, wobei die Kombination Gemcitabin 1000 mg/m<sup>2</sup> plus Vinorelbin 25 mg/m<sup>2</sup> die geringste Toxizität zeigte.

Auch die Reihenfolge der Gabe der beiden Zytostatika unterschied sich. In einigen Studien wurde zuerst Vinorelbin und dann Gemcitabin verabreicht, in anderen Studien verfolgte man die umgekehrte Reihenfolge. Die in dieser Studie gewählte Reihenfolge, Gemcitabin vor Vinorelbin, mag zu der vergleichsweise hohen Tumorausbrechrate beigetragen haben. Gemcitabin ist ein sog. pro-drug, welches intrazellulär in seine aktiven Metaboliten,

Gemcitabin-Diphosphate und Gemcitabin-Triphosphate, transformiert wird (125). Da der Einfluß der Vinca-Alkaloide auf diese Transformation nicht bekannt ist, wurde in dieser Studie Gemcitabin vor Vinorelbin verabreicht.

Die Hauptnebenwirkung der Kombinationschemotherapie mit Gemcitabin plus Vinorelbin war die Hämatotoxizität. Eine Leukozytopenie WHO-Grad 3-4 wurde in dieser Studie bei 44% der Patienten beobachtet. Dies ist ein im Vergleich zu anderen Phase-II-Studien mit Gemcitabin plus Vinorelbin hoher Anteil (min.: 4%; max.: 47,5%) (10, 15, 38, 53, 78, 82, 87, 96, 103, 106). Neutropenisches Fieber wurde in dieser Studie nicht registriert, ebensowenig wie therapiebedingte Todesfälle. In anderen Studien trat neutropenisches Fieber bei bis zu 9% der Patienten auf, und die Häufigkeit therapiebedingter Todesfälle lag bei bis zu 3% der Patienten (38, 80, 96, 103, 106).

Eine Thrombozytopenie WHO-Grad 3-4 und eine Anämie WHO-Grad 3-4 traten in dieser Studie bei 10% beziehungsweise 4% der Patienten auf. Dies stimmt mit den Ergebnissen anderer Studien (10, 15, 38, 53, 78, 82, 87, 96, 103, 106) überein, die eine Thrombozytopenie WHO-Grad 3-4 bei 2%-22% ihrer Patienten und eine Anämie WHO-Grad 3-4 bei 0%-20% ihrer Patienten beobachteten. Intensität und Häufigkeit bezüglich Neutropenie und Anämie sind mit jenen Ergebnissen vergleichbar, von denen in Monotherapiestudien mit Vinorelbin (39, 49, 69) berichtet wurde, jedoch geringfügig höher als in Monotherapiestudien mit Gemcitabin (1, 5, 72).

Die häufigste nicht-hämatologische Toxizität vom WHO-Grad 3-4, die im Verlauf dieser Studie beobachtet wurde, waren Übelkeit und Erbrechen. Sie trat bei 10% der Patienten auf. Während einige Studiengruppen (38, 106) weder Übelkeit noch Erbrechen vom WHO-Grad 3-4 beobachteten, bestätigten andere den in dieser Studie ermittelten Wert (96, 103). Die neurotoxischen Nebenwirkungen (WHO-Grad 3-4), die im Verlauf dieser Studie bei 6% der Patienten auftraten, waren reversibel und nicht kumulativ. In anderen Studien derselben Kombinationschemotherapie wurden ähnlich selten beziehungsweise gar nicht neurotoxische Nebenwirkungen beobachtet (10, 96, 103). Das sogenannte Fatigue-Syndrom, welches in dieser Studie bei 1% (WHO-Grad 3-4) der Patienten auftrat, zeigte sich in anderen Studien bei bis zu 19% (WHO-Grad 3-4) der Patienten (10, 38, 80, 96, 103). Phlebitiden wurden bei bis zu 7% des Patientenkollektivs beobachtet (10, 96, 106). Es empfiehlt sich daher die Benutzung großer Venen der Armbeuge oder bei schlechten Venenverhältnissen die Implantation eines Ports. Relevanter Haarausfall (WHO-Grad 3-4)

war, anderen publizierten Ergebnissen dieses Therapieregimes entsprechend, sehr selten (10, 80, 96, 103, 106). Die Häufigkeit beobachteter Obstipation (WHO-Grad 3-4) war vergleichbar mit den Ergebnissen anderer Studien (10, 103).

Im Vergleich zu Studienergebnissen der Vinorelbin-Monotherapie zeigten sich bezüglich Übelkeit/Erbrechen, Neurotoxizität und Obstipation vergleichbare Daten (39, 49, 69). Eine Alopezie WHO-Grad 3 wurde mit 11,5% beziehungsweise 14,4% allerdings deutlich öfter registriert (39, 49).

Die Ergebnisse verschiedener Gemcitabin-Monotherapien (1, 5, 72) bezüglich der nicht-hämatologischen Toxizitäten entsprechen den Ergebnissen der Kombinationschemotherapie mit Gemcitabin und Vinorelbin.

Insgesamt wurde die Kombinationschemotherapie mit Gemcitabin plus Vinorelbin als wirksam und gut verträglich beschrieben. Dies wird selbst von Studiengruppen bestätigt, deren Patientenkollektiv zu einem Großteil beziehungsweise ausschließlich aus älteren Patienten bestand (15, 53, 66). Als Zweitlinien-Chemotherapie zeigte sie unterschiedliche Wirksamkeit (Ansprechraten von 18% bzw. 6%) bei günstigem Nebenwirkungsprofil (80, 83).

Die Ergebnisse der Phase II-Studien mit Gemcitabin und Vinorelbin waren mit denen von cisplatinhaltigen Kombinationstherapien vergleichbar, jedoch zeigte sich für Gemcitabin und Vinorelbin ein günstigeres Nebenwirkungsprofil.

Zur Prüfung des Stellenwerts von Cisplatin in der Ära der neuen und gut verträglichen Zytostatika ist die Durchführung von randomisierten Phase III-Studien unbedingt notwendig.

Die Angiogenese ist ein komplexer, vielschrittiger Prozeß der Bildung neuer Blutgefäße aus dem bestehenden Gefäßbett heraus. Dieser Prozeß wird von angiogenen Faktoren kontrolliert, die einen oder mehrere jener Schritte regulieren (18). Normalerweise unterliegt die Angiogenese der Kontrolle von Inhibitoren und angiogenen Faktoren und wird nur vorübergehend während der Reproduktion, Entwicklung und Wundheilung beobachtet (64). Diese Kontrolle geht bei malignen Tumoren verloren, da die Aufrechterhaltung einer tumoreigenen Angiogenese für dessen Wachstum jenseits von 1 mm<sup>3</sup> essentiell ist (20, 58).

Zu den angiogenen Faktoren werden der basic fibroblast growth factor (bFGF), der tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) und der vascular endothelial growth factor (VEGF) gezählt, die u.a. durch Tumorzellen und tumor-aktivierte Makrophagen freigesetzt werden (9, 18, 57).

Verschiedene Studien haben gezeigt, daß es zu einer VEGF mRNA-Expression bei einer Reihe von Tumoren, wie zum Beispiel bei Nieren- (26), Mamma- (27, 154), Kolon- (141), Ösophagus- (86), Magen- (108), hepatozellulären (139), Ovar- (3) und Bronchial-Karzinomen kommt (110, 120, 146, 147).

Ferrari et al. (55), Imoto et al. (85) und Takigawa et al. (142) berichten von erhöhten VEGF-Serumspiegeln bei Patienten mit NSCLC, wobei Ferrari et al. (55) und Imoto et al. (85) eine signifikante Assoziation zwischen Höhe des Serumspiegels und T-Stadiums beobachtet haben. Ferrari et al. (55) beschreiben weiterhin signifikant erhöhte Serumspiegel bei Patienten mit Lymphknoten- und Fernmetastasen, was jedoch von Imoto et al. (85) nicht bestätigt wird. Takigawa et al. (142) und Brattström et al. (21) sahen keinerlei Beziehung des VEGF-Serumspiegels zu T-Stadium beziehungsweise Fernmetastasen.

In zahlreichen Studien konnte ein Zusammenhang zwischen der VEGF-Expression und der Neovaskularisation, gemessen anhand der Mikrogefäß-Dichte, und einer schlechten Prognose gezeigt werden (59, 75, 110, 122, 141, 146, 147).

Bezüglich der Korrelation von Mikrogefäß-Dichte und Prognose finden sich widersprüchliche Angaben in der Literatur. Während Mattern et al. (111), Macchiarini et al. (107), Yamazaki et al. (153), Ohta et al. (120), Giatromanolaki et al. (75) und Fonatanini et al. (59) eine Korrelation von Mikrogefäß-Dichte und schlechter Prognose

beschreiben, konnten Apolinario et al. (8), Chandrachud et al. (36) und Pezzella et al. (123) diesen Zusammenhang nicht nachweisen.

Der Zusammenhang von VEGF-Expression und schlechter Prognose wird ebenfalls unterschiedlich bewertet. Einige Autoren berichten von einer signifikanten negativen Korrelation beim Bronchialkarzinom (59, 60, 61, 76, 85, 119, 120, 122, 147, 155), andere Autoren bestreiten dies (21, 48).

Wenige Daten sind über den prognostischen Wert des VEGF-Serumspiegels in der Literatur verfügbar. Salven et al. (132) stellten fest, daß ein hoher VEGF-Serumspiegel vor Therapiebeginn mit einer schlechte Prognose bei Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphomen assoziiert ist. In einer weiteren Studie bei Patienten mit kleinzelligem Bronchialkarzinom (SCLC) bestätigten sich die zuvor gefundenen Ergebnisse (133). Ein hoher VEGF-Serumspiegel vor Therapiebeginn ging mit schlechtem Therapieansprechen und kürzerem Überleben einher.

Dies widerspricht den in dieser Studie gefundenen Ergebnissen. Es zeigte sich weder ein signifikanter Einfluß des VEGF-Serumspiegels vor Therapiebeginn auf das Ansprechen des Tumors noch auf das Gesamtüberleben. Dies steht im Einklang zu den Ergebnissen Imotos et al. (85) und Brattströms et al. (21).

Aufgrund der wenigen Daten und widersprüchlichen Ergebnisse bezüglich der prognostischen Aussagekraft des VEGF-Serumspiegels sind weitere Studien vonnöten.

## VI. Zusammenfassung

Im Zeitraum von Dezember 1997 bis November 1998 wurden 70 Patienten in eine offene nicht-randomisierte, multizentrische Phase II-Studie mit Gemcitabin und Vinorelbin beim metastasierten, nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom im Stadium IIIB oder IV eingeschlossen. Keiner der Patienten hatte zuvor eine Chemotherapie erhalten.

Ziel dieser Arbeit war es, sowohl die Effektivität (anhand der medianen Überlebenszeit, der 1-Jahres-Überlebensrate, des progressionsfreien Intervalls und der Remissionsrate), als auch die Häufigkeit hämatologischer und nicht-hämatologischer Nebenwirkungen der Kombinationschemotherapie zu untersuchen und diese mit Studien anderer Kombinationschemotherapien zu vergleichen.

Desweiteren wurde mittels Serumproben überprüft, ob es eine Korrelation zwischen dem VEGF-Serumspiegel vor Therapiebeginn und dem Ansprechen auf die Chemotherapie nach 2 Zyklen und dem Gesamtüberleben gab.

Die Patienten wurden nach folgendem Schema behandelt:

Gemcitabin 1000 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche und Vinorelbin 30 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche an den Tagen 1, 8 und 15 im Rahmen eines 4-wöchigen Zyklus. Im Rahmen der Studie waren maximal 8 Zyklen vorgesehen.

Von den insgesamt 70 Patienten (55 Männer und 15 Frauen) mit einem medianen Alter von 63 Jahren und einem medianen Karnofsky-Index von 80 % waren 11 Patienten im Stadium IIIB und 59 Patienten im Stadium IV.

Nach der Intent-to-treat Analyse betrug die Overall-Responserate 41,4% mit einem Anteil von 1,4% kompletten Remissionen (CR) und 40% partiellen Remissionen (PR).

Im Stadium IIIB zeigte sich eine Gesamtansprechrates von 45% (alles partielle Remissionen) und im Stadium IV eine Gesamtansprechrates von 39% (2% komplette Remissionen und 37% partielle Remissionen).

Für das gesamte Patientenkollektiv ergab sich eine mediane Überlebenszeit von 8,3 Monaten und eine 1-Jahresüberlebensrate von 33,5%. Die mediane Zeit bis zur Progression betrug 4,6 Monate.

Die Nebenwirkungen der Kombinationschemotherapie waren milde und gut beherrschbar. Therapiebedingte Todesfälle traten nicht auf. Die häufigste hämatologische Toxizität war die Leukopenie. Bei 40% der Patienten trat eine Leukopenie vom WHO-Grad 3-4 auf. Das Auftreten von neutropenischem Fieber wurde nicht beobachtet.

Die nicht-hämatologischen Nebenwirkungen waren sehr mild ausgeprägt. Nur 1 Patient hatte relevanten Haarausfall. 10% der Patienten hatte Übelkeit und Erbrechen vom WHO-Grad 3, welches sich jedoch mit Metoclopramid gut beherrschen ließ

Insgesamt kann die Kombinationschemotherapie mit Gemcitabin plus Vinorelbin als effektiv angesehen werden, mit Tumoransprechraten und 1-Jahresüberlebensraten, die denen platinhaltiger Therapieregime vergleichbar sind, ohne deren Nebenwirkungen zu besitzen.

Gerade das günstige Nebenwirkungsprofil hat sich in Studien mit älterem Patientenkollektiv bewährt. Ob die Kombinationstherapie aus Gemcitabin und Vinorelbin platinhaltige Chemotherapien überflüssig machen kann, muß noch in randomisierten Phase III-Studien geprüft werden.

Der Medianwert des VEGF-Serumspiegels aller 27 Patienten lag vor Beginn der Chemotherapie bei 1262 pg/ml. Nach 2 Therapiezyklen fiel er auf 642 pg/ml.

Der Medianwert der VEGF-Serumkonzentration jener Patienten, die eine komplette beziehungsweise partielle Remission (CR+PR) erzielten, fiel von 1263 pg/ml auf 609 pg/ml, jener Patienten, die eine stabile Erkrankung (SD) hatten, von 1280 pg/ml auf 798 pg/ml und jener Patienten, bei denen es zu einer Progression der Erkrankung (PD) ermittelt wurde, von 1049 pg/ml auf 831 pg/ml.

Der Einfluß des VEGF-Serumspiegels vor Therapiebeginn hatte weder auf das Ansprechen des Tumors noch auf das Überleben einen statistisch signifikanten Einfluß.

## **Anhang 1: TNM, klinische Klassifikation maligner Lungentumoren (138)**

### **T Primärtumor**

- TX Primärtumor kann nicht beurteilt werden; oder Nachweis von malignen Zellen im Sputum oder bei Bronchialspülungen, jedoch Tumor weder radiologisch noch bronchoskopisch sichtbar.
- T0 Kein Anhalt für Primärtumor.
- Tis Carcinoma in situ.
- T1 Tumor 3 cm oder weniger in größter Ausdehnung, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, kein bronchoskopischer Nachweis einer Infiltration proximal eines Lappenbronchus (Hauptbronchus frei).
- T2 Tumor mit wenigstens einem der folgenden Kennzeichen hinsichtlich Größe oder Ausbreitung:
- Tumor mehr als 3 cm in größter Ausdehnung,
  - Tumor mit Befall des Hauptbronchus, 2 cm oder weiter distal der Carina,
  - Tumor infiltriert viszerale Pleura,
  - assoziierte Atelektase oder obstruktive Entzündung bis zum Hilus, aber nicht der ganzen Lunge.
- T3 Tumor jeder Größe mit direkter Infiltration einer der folgenden Strukturen: Brustwand (einschließlich der Sulcus-superior-Tumoren), Zwerchfell, mediastinale Pleura, parietales Perikard; oder Tumor im Hauptbronchus weniger als 2 cm distal der Carina, aber Carina selbst nicht befallen; oder Tumor mit Atelektase oder obstruktiver Entzündung der ganzen Lunge.
- T4 Tumor jeder Größe mit Infiltration einer der folgenden Strukturen: Mediastinum, Herz, große Gefäße, Trachea, Ösophagus, Wirbelkörper, Carina; vom Primärtumor getrennte Tumorherde im gleichen Lappen; oder Tumor mit malignem Pleuraerguß.

**N     Regionäre Lymphknoten**

NX    Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden.

N0    Keine regionären Lymphknotenmetastasen.

N1    Metastase(n) in ipsilateralen peribronchialen und/oder ipsilateralen Hiluslymphknoten (einschließlich eines Befalls durch direkte Ausbreitung des Primärtumors in intrapulmonale Lymphknoten).

N2    Metastasen in ipsilateralen mediastinalen und/oder subcarinalen Lymphknoten.

N3    Metastasen in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen Hilus-, ipsi. Oder kontralateralen Skalenus- oder supraklavikulären Lymphknoten.

**M     Fernmetastasen**

MX    Fernmetastasen können nicht beurteilt werden.

M0    keine Fernmetastasen.

M1    Fernmetastasen, einschließlich vom Primärtumor getrennter Tumorherde in einem anderen Lungenlappen (ipsilateral oder kontralateral).

**Anhang 2: Stadieneinteilung des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms**  
**(138).**

<b>Stadium</b>	<b>TNM</b>
0	T in situ
I	T1 N0 M0 T2 N0 M0
II	T1 N1 M0 T2 N1 M0
IIIA	T1 N2 M0 T2 N2 M0 T3 N0,1,2 M0
IIIB	jedes T N3 M0 T4 jedes N M0
IV	jedes T jedes N M1

### Anhang 3:

#### WHO-Empfehlungen zur Einstufung akuter und subakuter toxischer Wirkungen (151)

Hämatologisch	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Hämoglobin					
g/100ml	11.0	9.5-10.9	8.0-9.4	6.5-7.9	<6.5
g/l	110	95-109	80-94	65-79	<65
mmol/l	6.8	5.8-6.7	4.95-5.8	4.0-4.9	<4.0
Leukozyten					
10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	4.0	3.0-3.9	2.0-2.9	1.0-1.9	<1.0
Granulozyten					
10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	2.0	1.5-1.9	1.0-1.4	0.5-0.9	<0.5
Thrombozyten					
10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	100	75-99	50-74	25-49	<25
Blutung	fehlt	Petechien	Leichter Blutverlust	Starker Blutverlust	Schwächerer Blutverlust

## WHO-Empfehlungen zur Einstufung akuter und subakuter toxischer Wirkungen

<b>Gastrointestinal</b>	<b>Grad 0</b>	<b>Grad 1</b>	<b>Grad 2</b>	<b>Grad 3</b>	<b>Grad 4</b>
Bilirubin	1.25 x N <sup>a</sup>	1.26-2.5 x N <sup>a</sup>	2.6-5 x N <sup>a</sup>	5.1-10 x N <sup>a</sup>	>10 x N <sup>a</sup>
Transaminasen (AST/ALT)	1.25 x N <sup>a</sup>	1.26-2.5 x N <sup>a</sup>	2.6-5 x N <sup>a</sup>	5.1-10 x N <sup>a</sup>	>10 x N <sup>a</sup>
Alkal. Phosphatase	1.25 x N <sup>a</sup>	1.26-2.5 x N <sup>a</sup>	2.6-5 x N <sup>a</sup>	5.1-10 x N <sup>a</sup>	>10 x N <sup>a</sup>
Oral	Fehlt	Wundsein/Erythem	Erythem/Ulzera; Kann feste Speisen essen	Ulzera; kann nur Flüssiges zu sich nehmen	Alimentation unmöglich
Übelkeit/Erbrechen	Fehlt	Übelkeit	Vorübergehendes Erbrechen	Therapiebedürftiges Erbrechen	Therapieresistäres Erbrechen
Diarrhoe	Fehlt	Vorübergehend, <2 Tage	Tolerabel, jedoch >2 Tage	Intolerabel Therapiebedürftig	Hämorrhagische Dehydratation

## WHO-Empfehlung zur Einstufung akuter und subakuter toxischer Wirkungen

	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
<b>Renal</b>					
Blutharnstoff oder Serumkreatinin	1.11 x N <sup>a</sup>	1.26-2.5 x N <sup>a</sup>	2.6-5 x N <sup>a</sup>	5-10 x N <sup>a</sup>	>10 x N <sup>a</sup>
Proteinurie	fehlt	1+	2-3+	4+	
Hämaturie	fehlt	<0,3 g%	0.3-1.0 g%	>1.0 g%	Nephrotisches Syndrom
	fehlt	<3 g/l	3-10 g/l	>10 g/l	
	fehlt	mikroskopisch	stark	stark mit Gerinnsel	
<b>Pulmonal</b>	fehlt	Leichte Symptome	Belastungsdyspnoe	Ruhedyspnoe	Bettruhe erforderlich
<b>Arzneimittelfieber</b>	fehlt	Fieber <38°C	Fieber 38-40°C	Fieber >40°C	Fieber+Blutdruckabfall
<b>Allergie</b>	fehlt	Ödem	Bronchospasmus; Keine parenterale Therapie nötig	Bronchospasmus; Parenterale Therapie nötig	Anaphylaxie
<b>Haut</b>	fehlt	Erythem	Trockene Abschilferung, Bläschenbildung, Juckreiz	Feuchte Desquamation Ulzeration	Exfoliative Dermatitis, Nekrose erfordert chirurgische Intervention
<b>Haar</b>	fehlt	Minimaler Haarausfall	Mäßige, fleckige Alopezie	Komplette Alopezie, jedoch reversibel	Nichtreversible Alopezie

## WHO-Empfehlungen zur Einstufung akuter und subakuter 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 Inektion mit Blutdruckabfall
<b>Herz</b>					
Herzrhythmus	Fehlt	Sinutachykardie >110 in Ruhe	Unifokale PVC, Vorhoffarrhythmie	Multifokale PVC	Kammertachykardie
Herzfunktion	Fehlt	asymptomatisch, jedoch anomale kardiale Zeichen	Transitorische symptomatische Funktionsstörung; Keine Therapie erforderlich	Symptomatische Funktionsstörung, auf Therapie ansprechend	Symptomatische therapieresistente Funktionsstörung
Perikarditis	Fehlt	asymptomatischer Erguß	Symptomatisch; Keine Punktion erforderlich	Tamponade; Punktion erforderlich	Tamponade: Operation erforderlich

## WHO-Empfehlungen zur Einstufung akuter und subakuter toxischer Wirkungen

	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
<b>Neurotoxizität</b>					
Bewußtsein	Wach	Vorübergehende Lethargie	Somnolenz <50% des Wachseins	Somnolenz >50% des Wachseins	Koma
Peripher	Fehlt	Parästhesien und/oder Abschwächte Sehnenreflexe	starke Parästhesien und/oder leichtes Schwächegefühl	intolerable Parästhesien und/oder deutlicher motorischer Ausfall	Paralyse
Obstipation <sup>1</sup>	Fehlt	Leicht	mäßig	Geblähter Bauch	Geblähter Bauch und Erbrechen
<b>Schmerz<sup>2</sup></b>	Fehlt	Leicht	Mäßig	Schwer	therapierefraktär

<sup>1</sup> hierzu zählt nicht Obstipation infolge Narkotika

<sup>2</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.

#### **Anhang 4: Beurteilung des Allgemeinzustandes von Tumorpatienten (92)**

Karnofsky-Index	Allgemeinzustand
100%	Normalzustand, keine Beschwerden, keine manifeste Erkrankung
90%	Normale Leistungsfähigkeit, minimale Krankheitssymptome
80%	Normale Leistungsfähigkeit nur mit Anstrengung, geringe Krankheitssymptome
70%	Eingeschränkte Leistungsfähigkeit, arbeitsunfähig, kann sich selbst versorgen
60%	Eingeschränkte Leistungsfähigkeit, braucht gelegentlich fremde Hilfe
50%	Eingeschränkte Leistungsfähigkeit, braucht krankenschwägerische und häufig ärztliche Betreuung, nicht dauernd bettlägerig
40%	Patient bettlägerig, braucht spezielle Pflege
30%	Patient ist schwerkrank, Krankenhauspflege ist notwendig
20%	Patient ist schwerkrank, Krankenhauspflege und supportive Therapie erforderlich
10%	Patient ist moribund, Krankheit schreitet rasch fort

## VI. Literaturverzeichnis

1. Abratt RP, Bezwoda WR, Falkson G, et al.: Efficacy and safety profile of gemcitabine in non-small-cell lung cancer: a phase II study. *J Clin Oncol* , 12, 1535-1540, 1994.
2. Abratt RP, Bezwoda WR, Goedhals L et al.: Weekly gemcitabine with monthly cisplatin: Effective chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 15 (2): 744-749, 1997.
3. Abu-Jawdeh GM, Faix JD, Brown LF et al.: Strong expression of vascular permeability factor (vascular endothelial growth factor) and its receptors in ovarian borderline and malignant neoplasms. *Lab Invest* 74: 1105-15, 1996.
4. Adam Z, Kolek V, Rozanek P et al.: Combined treatment with navelbine and cisplatin in patients suffering from inoperable non-small-cell lung cancer (NSCLC). 5<sup>th</sup> Int Congr Anti-Cancer Chemother: 263 (Abstract 607), 1995.
5. Anderson H, Lund B, Bach F et al.: Single-agent activity of weekly gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer: a phase II study. *J Clin Oncol* 12:1821-1826, 1994.
6. Androulakis N, Dimopoulos AM, Kourousis C et al.: First-line treatment of advanced non-small cell lung cancer with docetaxel and cisplatin: a multicenter phase II study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 16: 461 (Abstract 1655), 1997.
7. Anton A, Carrato A, Gonzales Larriba JL et al.: Phase II activity of gemcitabine in combination with cisplatin in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 15: 380 (Abstract 1134), 1996.
8. Apolinario RM, van der Valk P, Giaccone G et al.: Prognostic value of the expression of p53, bcl-2, and bax oncoproteins, and neovascularisation in patients with radically resected non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 15: 2456-66, 1997.
9. Baille CT, Winslet MC, Bradley NJ et al.: Tumour vasculature – a potential therapeutic target. *Br J Cancer* 72, 257-67, 1995.

10. Bajetta E, Chiara Stani S, De Candis D, et al.: Gemcitabine plus vinorelbine as first-line chemotherapy in advanced non-small-cell lung carcinoma, a phase II trial. *Cancer* 89 (4), 763-8, 2000.
11. Balbiani L, Coppola F, Blajmann O et al.: Navelbine vs navelbine plus cisplatin in non-small-cell lung cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 12: 352 (Abstract 1185), 1993.
12. Begbie SD, Hui R, Levi JA et al.: Initial experience with gemcitabine for non-small cell lung cancer (NSCLC) in Australia. *Proc Am Soc Clin Oncol* 14: 378 (Abstract 1172), 1995.
13. Belani CP, Bonomi P, Dobbs T et al.: Multicenter phase II trial of docetaxel and cisplatin combination in patients with non-small cell lung cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 16: 462 (Abstract 1660), 1997.
14. Belli L, LeChevalier T, Gottfried M et al.: Phase I/II trial of paclitaxel and cisplatin in previously untreated advanced non-small cell lung cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 85: Abstract 1058, 1995.
15. Beretta GD, Michetti G, Belometti MO, et al.: Gemcitabine plus vinorelbine in elderly or unfit patients with non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer* 83 (5), 573-6, 2000.
16. Berille J, Le Chevalier T, Zalcberg JR et al.: Overview on Taxotere-cisplatin combination in non-small cell lung cancer. *Ann Oncol* 7 (Suppl 5): 90 (Abstract 427), 1996.
17. Berthaud P, Le Chevalier T, Ruffie P et al.: Phase I-II study of vinorelbine (navelbine) plus cisplatin in advanced non-smal-cell lung cancer. *Eur J Cancer* 28A: 1863-5, 1992.
18. Bicknell R, Harris AL et al.: Novel growth regulatory factors and tumor angiogenesis. *Eur J Cancer* 27: 781-85, 1991.

19. Bonomi PD, Finkelstein DM, Ruckdeschel JC et al.: Combination chemotherapy versus single agent followed by combination chemotherapy in stage IV non-small-cell lung cancer: A study of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 7:1602-13, 1989.
20. Borgstrom P, Hillan KJ, Sciramaro P et al.: Complete inhibition of angiogenesis and growth of microtumors by anti-vascular endothelial growth factor neutralising antibody- novel concepts of angiostatic therapy from intravital videomicroscopy. *Cancer Res.* 56 (17):4032-39, 1996.
21. Brattström D, Bergqvist M, Wagenius G et al.: Basic fibroblast growth factor and vascular endothelial growth factor in sera from non-small cell lung cancer patients. *Anticancer Res* 18: 1123-28, 1998.
22. Bretti S, Gorzegno G, La Ciura P et al.: Cisplatin and vinorelbin combination chemotherapy in stage III-IV non-small-cell lung cancer (NSCLC): A multicenter phase II trial. *Ann Oncol* 5 (Suppl 8): 153 (Abstract 765), 1994.
23. Bretti S, Berutti A, Gorzegno G et al.: Multicenter phase II trial of intermediate dose cisplatin and vinorelbine in inoperable non-small-cell lung cancer patients. *Lung Cancer* 14: 353-60, 1996.
24. Brooks BJ, Gralla RJ, McGraw HJ et al.: Cisplatin+vinorelbine combination chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer. Testing the efficacy of a regimen designed to reduce toxicity and increase dose-intensity. *Proc Am Soc Clin Oncol* 13, 348 (Abstract 1162), 1994.
25. Brown LF, Berse B, Rosen S et al.: Vascular permeability factor mRNA and protein expression in human kidney. *Kidney-Int* 42 (6): 1457-61, 1992.
26. Brown LF, Berse B, Senger DR et al.: Increased expression of vascular permeability factor (vascular endothelial growth factor) and its receptors in kidney and bladder carcinomas. *Am J Pathol* 143: 1255-62, 1993.

27. Brown LF, Berse B, Senger DR et al.: Increased expression of vascular permeability factor (vascular endothelial growth factor) and its receptors in breast carcinoma. *Hum Pathol* 26: 86-91, 1995.
28. Buccheri G, Ferigno D, Rosso A et al.: Further evidence in favour of chemotherapy for inoperable non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 6: 87-98, 1990.
29. Bulzbruck H, Bopp R, Drings P et al.: New aspects in the staging of lung cancer. *Cancer* 70: 1102-10, 1992.
30. Burris H, Eckhardt J, Fields S et al.: Phase II trials of Taxotere in patients with non-small cell lung cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 12: 335, 1993.
31. Cardenal F, Lopez-Cabrerizo MP, Anton A et al.: Randomized phase III study of gemcitabine-cisplatin versus etoposide-cisplatin in the treatment of locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 17, 12-18, 1999.
32. Carrato A, Rosell R, Artal A et al.: Preliminary results of a phase II trial of biweekly vinorelbine as a single agent in non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 13: 338 (Abstract 1125), 1994.
33. Cartei G, Cartei F, Cantone A et al.: Cisplatin-cyclophosphamide-mitomycin combination chemotherapy with supportive care versus supportive care alone for treatment of metastatic non-small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 85: 794-800, 1993.
34. Cellerino R, Tummarello, Guidi F et al.: A randomized trial of alternating combination chemotherapy versus best supportive care in advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 9: 1453-61, 1991.
35. Cerny T, Kaplan S, Pavlidis N et al.: Docetaxel is active in non-small cell lung cancer: a phase II trial of the EORTC early clinical trials group (LCTG). *Br J Cancer* 70: 384-87, 1994.

36. Chandrachud LM, Pendleton N, Schor AM et al.: Relationship between vascularity, age and survival in non-small cell lung cancer. *Br J Cancer* 76: 1367-75, 1997.
37. Chang A, Kim K, Glick J et al.: Phase II study of Taxol, merbarone, piroxantrone in stage IV NSCLC: the ECOG results. *J Natl Cancer Institut* 85: 388-94, 1993.
38. Chen YM, Perng RP, Yang KY, et al.: A multicenter phase II trial of vinorelbine plus gemcitabine in previously untreated inoperable (stage IIIB/IV) non-small-cell lung cancer. *Chest* 117: 1583-1589, 2000.
39. Le Chevalier T, Brisingand D, Douillard JY, et al.: Randomized Study of Vinorelbine and Cisplatin versus Vinorelbine alone in advanced non-small cell Lung Cancer: results of a European multicenter trial including 612 patients. *J Clin Oncol* 12: 360-367, 1994.
40. Cigolari S, Lucariello A, Schiavone M et al.: Chemotherapy of non-small cell lung carcinoma: Navelbine+cisplatin versus navelbine alone - our experience. *Proc 5<sup>th</sup> int Congr Anti-Cancer Chemother*: 141 (Abstract O 505), 1995.
41. Cojean I, LeChevalier T et al.: Chemotherapy of stage IIIB and IV non-small cell lung cancer. Symposium article. *Ann Oncol* 6 (Suppl 3), 41-44, 1995.
42. Coppola F, Capo A, Van Knoten M et al.: Phase II study: Navelbine plus cisplatin in non-operable non-small cell lung cancer (NSCLC) stage IIIB-IV. *Ann Oncol* 5 (Suppl 8), 158 (Abstract 792), 1994.
43. Cormier Y, Bergeron D, La Forge J et al.: Benefits of polychemotherapy in advanced non-small cell bronchiogenic carcinoma. *Cancer* 50: 845-49, 1982.
44. Cox DR: Regression models and life tables (with discussion). *J R Stat Soc* 34: 187-220, 1972.
45. Crino L, Tonato M, Darwish S et al.: A randomized trial of three cisplatin-containing regimens in advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): a study of the Umbrian Lung Cancer Group. *Cancer Chemother Pharmacol* 26: 52-6, 1990.

46. Crino L, Scagliotti G, Marangolo M et al.: Cisplatin-gemcitabine combination in advanced non-small cell lung cancer: a phase II study. *J Clin Oncol* 15 (1): 297-303, 1997.
47. Crivellari d, Veronesi A, Sacco C et al.: Phase II Study of vinorelbine in 50 patients with non-small-cel lung cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 13: 335 (Abstract 1192), 1994.
48. Decaussin M, Sartelet H, Brambilla E et al.: Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and its two receptors (VEGF-R1-Flt1 and VEGF-R2-FLK1/KDR) in non-small cell lung carcinomas (NSCLCs): correlation with angiogenesis and survival. *J Pathol* 188 (4): 369-77, 1999.
49. Depierre A, Lemarie E, Dabouis G, et al.: A phase II study of Navelbine (Vinorelbine) in the treatment of non-small cell lung cancer. *Am J Clin Oncol (CCT)* 14 (2): 115-119, 1991.
50. Depierre A, Chastang C, Quoix E et al.: Vinorelbine versus vinorelbine plus cisplatin in advanced non-small cell lung cancer: a randomized trial. *Ann Oncol* 5: 37-42, 1994.
51. Donnadiou N, Paesmans M, Sculier JP et al.: Chemotherapy of non-small cell lung cancer according to disease extent: a meta-analysis of the literature. *Lung Cancer* 7, 243-252, 1991.
52. Fava RA, Olsen NJ, Brown LF et al.: Vascular permeabilit factor / endothelial growth factor (VPF / VEGF): accumulation and expression in human synovial fluids and rheumatoid synovial tissue. *J Exp Med* 180 (1): 341-6, 1994.
53. Feliu J, Lopez Gomez L, Madronal C, et al.: Gemcitabine plus vinorelbine in non-small cell lung carcinoma patients age 70 years or older or patients who cannot receive cisplatin. *Oncopaz Cooperative Group. Cancer* 86 (8): 1463-9, 1999.
54. Ferrara N, Winer J, Burton T et al.: Aortic smooth muscle cells express and secrete vascular endothelial growth factor. *Growth Factors* 5 (2): 141-8, 1991.

55. Ferrari G and Scagliotti GV: Serum and urinary vascular endothelial growth factor levels in non-small cell lung cancer patients. *Eur J Cancer* 32A (13): 2368-9, 1996.
56. Fernandez O, Bruno S, Mickiewicz et al.: Randomized prospective comparison of navelbine and cisplatin versus navelbine alone in patients with inoperable non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Cancer Res Clin Oncol* 116 (Suppl Part 1):119 (Abstract B1.137.39), 1990.
57. Folkman J et al.: Angiogenesis factors. *Science* 235: 442-7, 1987.
58. Folkman J et al.: What is the evidence that tumours are angiogenesis dependent ? *J Natl Cancer Inst* 82: 4-6, 1990.
59. Fontanini G, Lucchi M, Bevilacqua G et al.: Angiogenesis is a prognostic indicator of survival in non-small cell lung carcinoma: a prospective study. *J Natl Cancer Inst* 89: 881-6, 1997.
60. Fontanini G, Vignati S, Bevilacqua G et al.: Vascular endothelial growth factor is associated with neovascularisation and influences progression of non-small cell lung carcinoma. *Clin Cancer Res* 3, 861-5, 1999.
61. Fontanini G, Boldrini L, Bevilacqua G et al.: Expression of vascular endothelial growth factor mRNA in non-small cell lung cancer. *Br J Cancer* 79 (2), 363-69, 1999.
62. Fossella FV, Lee JS, Murphy WK et al.: Phase II study of docetaxel for recurrent or metastatic non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 12 (6):1238-44, 1994.
63. Fossella FV, Lippmann SM, Tarassoff P et al.: Phase I/II study of gemcitabine, an active agent for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 14: 371 (Abstract 1144), 1995.
64. Fox SB, Gatter KC, Harris AL et al.: Tumor angiogenesis: review article. *J of Pathology* 179: 232-37, 1996.

65. Francis PA, Rigas JR, Kris JR et al.: Phase II trial of docetaxel in patients with stage III and IV non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 12: 1232-37, 1994.
66. Frasci G, Lorusso V, Panza N et al.: Gemcitabine and vinorelbine versus vinorelbine alone in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 18 (13): 2529-36, 2000.
67. Furuse K, Kubuto K, Kawahara M et al.: A phase II study of vinorelbine, a new derivate of vinca alkaloid, for previously untreated non-small cell lung cancer. *Lung cancer* 11 (5-6), 385-91, 1994.
68. Furuse K, Naka N, Ariyoshi Y et al.: Phase II study of three-hour infusion of paclitaxel in patients with previously untreated non-small cell lung cancer (NSCLC). *Eur J Cancer* 31: Abstract 1072, 1995.
69. Furuse K, Fukuoka M, Kuba M et al.: Randomized study of vinorelbine (VRB) versus vindesine (VDS) in previously untreated stage IIIB or IV non-small cell lung cancer (NSCLC). *Annals of Oncology* 7: 815-820.1996.
70. Ganz PA, Figlin RA, Haskell CM et al.: Supportive care versus supportive care and combination chemotherapy in metastatic non-small cell lung cancer: does chemotherapy make a difference ? *Cancer* 63: 1271-78, 1989.
71. Gatzemeier U, Heckmayr M, Neuhauss R et al.: Phase II study with paclitaxel for the treatment of advanced inoperable non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 12 (Suppl 2): 101-6, 1995.
72. Gatzemeier U, Shepherd FA, Le Chevalier T, et al.: Activity of gemcitabine in patients with non-small cell lung cancer: a multicentre, extended phase II study. *Eur J Cancer*, Vol. 32A, No. 2, 243-248, 1996.
73. Gatzemeier U, Rosell R, Betticher D et al.: Randomized Pan-European trial comparing paclitaxel (TAX)-carboplatin (CAR) versus paclitaxel-cisplatin (CIS) in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Eur J Cancer* 35 (Suppl 4): Abstr 973, 1999.

74. Gebbia V, Caruso M, Valenza R et al.: Vinorelbine plus cisplatin for the treatment of stage IIIB and IV in non-small cell lung carcinoma. *Anticancer Res* 14: 1247-9, 1994.
75. Giatromanolaki A, Koukourakis MI, Gatter KC et al.: Prognostic value of angiogenesis in operable non-small cell lung cancer. *J Pathol* 179: 80-88, 1996.
76. Giatromanolaki A, Koukourakis MI, Gatter KC et al.: Vascular endothelial growth factor, wild-type p53 and angiogenesis in early operable non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 4: 3017-24, 1998.
77. Gorbunova V, Garin A, Lichinitser M et al.: Phase II study of i.v. in patients with previously untreated non-small cell lung cancer: a multicenter trial, Russia. *Proc 5<sup>th</sup> Int Congr Anti-Cancer Chemother*: 224 (Abstract P 339), 1995.
78. Gridelli C, Frontini L, Perrone F, et al.: Gemcitabine plus vinorelbine in advanced non-small cell lung cancer: a phase II study of three different doses. *Br J Cancer* 83 (6): 707-14, 2000.
79. Grilli R, Oxmann AD, Julian JA et al.: Chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer: how much benefit is enough ? *J Clin Oncol* 11: 1866-72, 1993.
80. Hainsworth JD, Burris HA, Litchy S et al.: Gemcitabine and vinorelbine in the second-line treatment of non-small-cell lung carcinoma patients: a minnie pearl cancer research network phase II trial. *Cancer* 88 (6): 1353-8, 2000.
81. Haraf DJ, Devine S, Ihde DC et al.: The evolving role of systematic therapy in carcinoma of the lung. *Semin Oncol* 19 (Suppl 11), 72-87, 1992.
82. Herbst RS, Lilenbaum R et al.: Gemcitabine and vinorelbine combinations in the treatment of non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 26 (5 Suppl 16): 67-70, 1999.
83. Herrero CC, Martinez EN, Jaime AB et al.: Second-line treatment with gemcitabine and vinorelbine in non-small cell lung cancer (NSCLC) cisplatin failures: a pilot study. *Lung cancer* 27 (1): 47-53, 2000.

84. Iijima K, Yoshikawa N, Nakamura H et al.: Human mesangial cells and peripheral blood mononuclear cells produce vascular permeability factor. *Kidney Int* 44 (5): 959-66, 1993.
85. Imoto H, Osaki T, Yasumoto K et al.: Vascular endothelial growth factor expression in non-small cell lung cancer: prognostic significance in squamous cell carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 115 (5): 1007-14, 1998.
86. Inoue K, Ozeki Y, Tanaka S et al.: Vascular endothelial growth factor expression in primary esophageal squamous cell carcinoma. Association with angiogenesis and tumor progression. *Cancer* 79: 206-13, 1997.
87. Isokangas OP, Knuutila A, Halme M, et al.: Phase II study of vinorelbine and gemcitabine for inoperable stage IIIB-IV non-small-cell lung cancer. *Annals of Oncology* 10: 1059-1063, 1999.
88. Jacoulet P, Dubiez A, Depierre A et al.: One-week versus 3-weeks intervals in the administration of cisplatin in combination with vinorelbine: a randomized study in non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 11, 301 (Abstract 1013), 1992.
89. Johnson DJ et al.: Chemotherapy for unresectable non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 17 (Suppl 7), 22-29, 1990.
90. Kaasa S, Lund E, Thorud E et al.: Symptomatic treatment versus combination chemotherapy for patients with extensive non-small cell lung cancer. *Cancer* 67: 2443-7, 1991.
91. Kaplan E, Meier P: Nonparametric estimation for incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 53: 457-81, 1958.
92. Karnofsky DA, Abelmann WH, Craver LF, Burchenal JH: The use of nitrogen mustards in the palliative treatment of carcinoma. With particular reference to bronchiogenic carcinoma. *Cancer* 1: 634-56, 1948.

93. Kelly K, Crowley J, Bunn PA et al.: A randomized phase III-trial of paclitaxel plus carboplatin versus vinorelbine plus cisplatin in untreated advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a Southwest Oncology Group (SWOG) Trial. *Proc ASCO* 18: A1777, 1999.
94. Klastersky J, Sculier JP et al.: Dose-finding study of paclitaxel plus cisplatin in patients with non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 12 (Suppl 2): 117-25, 1995.
95. Kosmidis P, Mylonakis N, Fountzilas G et al.: Paclitaxel and carboplatin in inoperable non-small cell lung cancer. *Sem Oncol* 23: 68-70, 1996.
96. Krajnik G, Mohn-Staudner A, Thaler J et al.: Vinorelbine-Gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): An AASLC phase II trial. *Annals of Oncology* 11: 993-998, 2000.
97. Kris M et al.: An analysis of 134 phase II trials in non-small cell lung cancer. Toronto. Canada; 4: 39 (Abstract), 1985.
98. Kusunoki Y, Furuse K, Yamori S et al.: Randomized phase II study of vinorelbine vs vindesine in previously untreated non-small cell lung cancer (NSCLC): Final results. *Proc Am Soc Clin Oncol* 14: 353 (Abstract 1071), 1995.
99. Langer CJ, Leighton JC, Comis RL et al.: Paclitaxel and carboplatin in combination in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: a phase II toxicity, response, and survival analysis. *J Clin Oncol* 13: 1680-1870, 1995.
100. Lebeau B, Clavier J, Kleisbauer JP et al.: Phase II study of navelbine-cisplatin in non-small-cell lung cancer. Pierre Fabre Oncologie (ED). Navelbine (vinorelbine). Update and new trends. Montrouge: John Libbey Eurotext Ltd: 141-145, 1991.
100. Leung WT, Shiu WCT, Pang JCK et al.: Combined chemotherapy and radiotherapy versus best supportive care in the treatment of inoperable non-small cell lung cancer. *Oncology* 49: 321-6, 1992.

101. Leutz M, Schlimmer P, Zell L et al.: Wirksamkeit und Hämatotoxizität einer Paclitaxel-Monotherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC). *Pneumologie* 51: 62-65, 1997.
102. Lilenbaum R, Cano R, Schwartz M, et al.: Gemcitabine and vinorelbine in advanced non-small cell lung cancer, a phase II study. *Cancer* 88 (3): 557-62, 2000.
103. Lonardi F, Pavanato G, Jirillo A et al.: Vinorelbine as single agent chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer patients. *Proc Am Soc Clin Oncol* 13: 338 (Abstract 1123), 1994.
104. Lorusso V, Pezzella G, Catino AM et al.: Results of a clinical multicentric randomized phase II study of non-small cell lung cancer treated with vinorelbine-cisplatin versus vinorelbine alone. *Int J Oncol* 6 (1): 65-68, 1995.
105. Lorusso V, Carpagnano F, Frasci G, et al.: Phase I/II study of Gemcitabine plus Vinorelbine as first-line chemotherapy of non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 18 (2): 405-411, 2000.
106. Macchiarini P, Fontanini G, Angeletti CA et al.: Relation of neovascularisation to metastasis of non-small cell lung cancer. *Lancet* 340: 145-6, 1992.
107. Maeda K, Chung YS, Ogawa Y et al.: Prognostic value of vascular endothelial growth factor expression in gastric carcinoma. *Cancer* 77: 858-63, 1996.
108. Masotti A, Zannini G, Poggi R et al.: Vinorelbine monotherapy in non-small cell lung cancer: Experience in patients with low performance status. *Monaldi Arch Chest Dis* 49 (3), 197-200, 1994.
109. Mattern J, Koomagi R and Volm M et al.: Vascular endothelial growth factor expression and angiogenesis in non-small cell lung carcinomas. *Int J Oncol* 6: 1059-62, 1995.

110. Mattern J, Koomagi R and Volm M et al.: Association of vascular endothelial growth factor expression with intratumoral microvessel density and tumour cell proliferation in human epidermoid lung carcinoma. *Br J Cancer* 73 (7), 931-4, 1996.
111. Mattson K, Le Chevalier T, Bosquee L et al.: Interim results of a phase II study of docetaxel (Taxotere) in unresectable non-small cell lung cancer (NSCLC) on 204 chemotherapy naive or pretreated patients. *The European Journal of cancer* Vol. 33 (Suppl 8): 229 (Abstract 1036), 1997.
112. Miller VA, Rigas R, Kile R et al.: Phase II trial of docetaxel given at a dose of 75 mg/m<sup>2</sup> with prednisone premedication in non-small cell lung cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 13: 364, 1994.
113. Millward MJ, Bishop JF, Friedlander M et al.: Phase II trial of a 3-hour infusion of paclitaxel in previously untreated patients with advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 14 (1): 142-8, 1996.
114. Murphy WK, Fossella FV, Winn RJ et al.: A phase II study of Taxol in patients with untreated advanced non-small cell lung cancer. *J Natl Cancer Institut* 85: 384-88, 1993.
115. Nakai Y, Takada M, Yokoyama P et al.: Results of phase II-studies of gemcitabine in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) in Japan. *Cooperative Study Group of Gemcitabine for NSCLC In Japan. Lung Cancer* 11 (Suppl 1); 120 (Abstract 460), 1994.
116. Niederle N, Heider A, von Pawel J et al.: Phase II study of paclitaxel and cisplatin in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 16: 476 (Abstract 1716), 1997.
117. Non-small Cell Cancer Collaborative Group: Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomized clinical trials. *BMJ* 311: 899-909, 1995.

118. O'Byrne KJ, Koukourakis MI, Harris AL et al.: Vascular endothelial growth factor, platelet-derived endothelial cell growth factor and angiogenesis in non-small cell lung cancer. *Br J Cancer* 82 (8): 1427-32, 2000.
119. Ohta Y, Watanabe Y, Sasaki T et al.: Vascular endothelial growth factor-121 mRNA expression and neomicrovessel density in primary lung cancer. *Oncology reports* 3 (4): 713-17, 1996.
120. O'Rourke M, Crawford J, Schiller J et al.: Survival advantage for patients with stage IV NSCLC treated with single agent navelbine in a randomized controlled trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 12: 343 (Abstract 1148), 1993.
121. Oshika Y, Nakamura M, Ueyama Y et al.: Expression of cell-associated isoform of vascular endothelial growth factor 189 and its prognostic relevance in non-small cell lung cancer. *Int J Oncol* 12: 541-44, 1998.
122. Pezzella F, Pastorino U, Rilke F et al.: Non-small cell lung carcinoma tumor growth without morphological evidence of neo-angiogenesis. *Am J Pathol* 151: 1417-23, 1997.
123. Pirker R, Krajnik G, Zöchbauer S et al.: Paclitaxel-cisplatin in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Ann Oncol* 6, 833-5, 1995.
124. Plunkett W, Huang P, Xu Y-Z et al.: Gemcitabine: metabolism, mechanisms of action, and self potentiation. *Semin Oncol* 22 (Suppl 11), 3-11, 1995.
125. Quoix E, Dietemann A, Charbonneau J et al.: La chimiotherapie comportant due cisplatine-est elle utile dans le cancer bronchique non microcellulaire au stade IV ? Resultats d'un etude randomisee. *Bull Cancer* 78: 341-46, 1991.
126. Rapp E, Pater JL, Willan A et al.: Chemotherapy can prolong survival in patients with advanced non-small cell lung cancer-report of a Canadian multicenter randomized trial. *J Clin Oncol* 6: 633-41, 1988.

127. Richards F, White D, Muss B et al.: Phase I trial of gemcitabine (2', 2'-difluorodeoxycytidine) (G) over 30 minutes in patients (pts) with non-small-cell lung cancer (NSCLC). Proc Am Soc Clin Oncol 13: 344 (Abstract 1147), 1997.
128. Rinaldi M, Della Giulia M, Entura I et al.: Vinorelbine as single agent in the treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). Proc Am Soc Clin Oncol 13: 360 (Abstract 1212), 1994.
129. Rossell R, Gonzales-Larriba JL, Alberola V et al.: Three-hour infusion of single-agent paclitaxel in the treatment of non-small cell lung cancer. 5<sup>th</sup> International Congress on Anti-Cancer Chemotherapy, Paris 1995.
130. Rowinsky EK, Chaudhry V, Forastiere AA et al.: Phase I and pharmacologic study of paclitaxel and cisplatin with granulocyte colony-stimulating factor: Neuromuscular toxicity is dose-limiting. J Clin Oncol 11 (10): 2010-20, 1993.
131. Salven P, Teerenhovi L, Joensuu H et al.: High pre-treatment serum level of vascular endothelial growth factor (VEGF) is associated with poor outcome in Non-Hodgkin's lymphoma. Blood 90: 3167-72, 1997.
132. Salven P, Routsalainen T, Joensuu H et al.: High pre-treatment serum level of vascular endothelial growth factor (VEGF) is associated with poor outcome in small cell lung cancer. Int J Cancer 79: 144-46, 1998.
133. Sandler AB, Ansari R, McClean J et al.: A Hoosier Oncology Group phase II-study of gemcitabine plus cisplatin in non-small cell lung cancer (NSCLC). Proc Am Soc Clin Oncol 14: 357 (Abstract 1089), 1995.
134. Sandler AB, Nemunaitis J, Denham C et al.: Phase III trial of gemcitabine plus cisplatin versus cisplatin alone in patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. J Clin Oncol 18, 122-30, 2000.

135. Scagliotti GV, De Marinis F, Rimoldi R et al.: Schedule modification of vinorelbin in the combination with cisplatin as a consequence of severe toxicity in advanced non-small cell lung cancer. *Proc IASLC 11 (Suppl 1): 124 (Abstract 474), 1994.*
136. Shepherd FA et al.: Phase II trials of single-agent activity of gemcitabine in patients with advanced non-small cell lung cancer: An overview. *Anti-Cancer Drugs 6 (Suppl 6): 19-26, 1995.*
137. Sobin LH, Wittekind, eds: *UICC-TNM classification of malignant tumours. 5<sup>th</sup> edition, New York, Wiley&Sons 1997.*
138. Suzuki K, Hayashi N, Kamada T et al.: Expression of vascular permeability factor / vascular endothelial growth factor in human hepatocellular carcinoma. *Cancer Res 56: 3004-9, 1996.*
139. Steward WP, Dunlop DJ, Cameron C et al.: Gemcitabine combined with cisplatin in non-small cell lung cancer (NSCLC): a phase I/II study. *Eur J Cancer 31A (Suppl 5): 225 (Abstract 1081), 1995.*
140. Takahashi Y, Kitadai Y, Ellis LM et al.: Expression of vascular endothelial growth factor and its receptors, KDR, correlates with vascularity, metastasis, and proliferation in human colon cancer. *Cancer Res 55: 3964-68, 1995.*
141. Takigawa N, Segawa Y, Eguchi K et al.: Elevated vascular endothelial growth factor levels in sera of patients with lung cancer. *Anticancer Res 18 (2B): 1251-4, 1998.*
142. Tester W, Cohn J, Desai A et al.: Phase II study of short infusion paclitaxel in patients with stage IV non-small cell lung cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol 14: Abstract 1189, 1995.*
143. Tol M, Hoshina S, Takayanagi T et al.: Association of vascular endothelial growth factor expression with tumor angiogenesis and early relapse in primary breast cancer. *Jpn J Cancer Res 85: 1045-49, 1994.*

144. Vokes EE, Rosenberg RK, Jahanzeb M et al.: Multicenter phase II study of weekly oral vinorelbine for stage IV non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 13 (3), 637-44, 1995.
145. Volm M, Koomagi R, Mattern J et al.: Vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor in primary lung carcinomas and the incidence of metastasis. *Int J Oncol* 9: 711-14, 1996.
146. Volm M, Koomagi R, Mattern J et al.: Interrelationships between microvessel density, expression of VEGF and resistance to doxorubicin of non-small cell lung carcinoma. *Anticancer Res* 16: 213-18, 1996.
147. Volm M, Koomagi R, Mattern J et al.: Prognostic value of vascular endothelial growth factor and its receptor Flt-1 in squamous cell lung cancer. *Int J Cancer* 74: 64-68, 1997
148. Watanabe K, Yokoyama A, Furuse K et al.: Phase II trial of docetaxel in previously untreated non-small cell lung cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 13: Abstract 1095, 1994.
149. Westeel W, Jacoulet P, Breton JL et al.: Phase II-study of alternating doses of vinorelbine in combination with cisplatin for non-small cell lung cancer (NSCLC): A disappointing experience. *Lung Cancer* 16: 61-73, 1996.
150. World Health Organization (WHO): WHO-handbook for reporting results of cancer treatment. WHO Offset Publication No. 48, Geneva.
151. Woods RL, Williams CJ, Levi J et al.: A randomized trial of cisplatin and vindesine versus supportive care only in advanced non-small cell lung cancer. *Br J Cancer* 61: 608-11, 1990.
152. Yamazaki K, Abe S, Isobe H et al.: Tumor angiogenesis in human lung adenocarcinoma. *Cancer* 74 (8): 2245-50, 1994.
153. Yoshiji H, Gomez DE, Shibuya M and Thorgeirsson UP: Expression of vascular endothelial growth factor, its receptors, and other angiogenic growth factors in human breast cancer. *Cancer Res* 56: 2013-16., 1996.

154. Yuan A, Yu CJ, Yang PC et al.: Correlation of total VEGF mRNA and protein expression with histologic type, tumor angiogenesis, patient survival and timing relapse in non-small cell lung cancer. *Int J Cancer* 89 (6): 475-83, (Abstract), 2000.

### Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Professor Dr. D.K. Hossfeld für die Überlassung des Themas und hilfreiche Begleitung bei der Fertigstellung der Arbeit.

Desweiteren danke ich Herrn Professor Dr. J. Berger für die Hilfe bei der statistischen Auswertung der Daten.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. H.-E. Laack für die Betreuung während der Bearbeitung des Themas.

## Lebenslauf

Name	Alexander Niestroy
Geburtsdatum	8. September 1975
Geburtsort	Braunschweig
Eltern	Wilfried Erich Niestroy und Barbara Helene Niestroy, geb. John
Staatsangehörigkeit	Deutsch
Schulzeit	1981-1985: Grundschule in Niederbachem 1985-1994: Konrad-Adenauer-Gymnasium in Bad Godesberg mit Erlangung der Allgemeinen Hochschulreife im Mai 1994.
Studienbeginn	Sommersemester 1995 mit dem Studienfach Human- Medizin an der Universität in Bonn. Seit dem Sommersemester 1997 Studium an der Uni- versität in Hamburg.
Ärztliche Vorprüfung	März 1997
Ärztliche Prüfung	I. Abschnitt März 1998 II. Abschnitt August 2000 III. Abschnitt Herbst 2001