

Aus der Abteilung Hämatologie und Onkologie  
(Prof. Dr. med. L. Trümper)  
im Zentrum Innere Medizin  
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

---

Mitomycin/Cisplatin oder Mitomycin/Vinorelbin und Erythropoetin als  
Therapie bei vorbehandelten Patienten mit Rezidiv eines NSCLC  
innerhalb des Bestrahlungsfeldes

INAUGURAL – DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizinischen Fakultät  
der Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Ingo Stenger

aus

Kassel

Göttingen 2010

Dekan:	Prof. Dr. med. C. Frömmel
I. Berichterstatter:	Prof. Dr. med. F. Griesinger
II. Berichterstatter/in:	Priv.-Doz. Dr. med. H. Vorwerk
III. Berichterstatter/in:	Prof. Dr. rer. nat. P. Virsik-Köpp
Tag der mündlichen Prüfung:	25.10.2010

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung.....</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Material und Methoden .....</b>	<b>6</b>
2.1	Studiendesign.....	6
2.2	Studienziele .....	6
2.3	Auswahl der Patienten.....	7
2.4	Behandlungsplan.....	8
2.5	Eingangs- und Verlaufuntersuchungen .....	10
2.6	Erfassung der Toxizität – unerwünschte Ereignisse .....	12
2.7	Erfassung der Lebensqualität .....	12
2.8	Erfassung der therapeutischen Effektivität .....	12
2.9	Datenerfassung und statistische Auswertung.....	14
<b>3</b>	<b>Ergebnisse.....</b>	<b>15</b>
3.1	Zusammensetzung des Patientenkollektivs.....	15
3.2	Behandlungsdaten.....	16
3.3	Toxizität und Sicherheit .....	16
3.3.1	Hämatotoxizität.....	17
3.3.2	Infektionen.....	17
3.3.3	Pulmonale Toxizität .....	18
3.3.4	Renale Toxizität.....	18
3.3.5	Gastrointestinale Toxizität .....	18
3.3.6	Hepatotoxizität.....	19
3.3.7	Kardiotoxizität .....	19
3.3.8	Neurotoxizität.....	19
3.3.9	Sonstige .....	20
3.4	Therapeutische Effektivität .....	20
3.5	Progressionsfreies Überleben .....	21
3.6	Gesamtüberleben .....	22
3.7	Zeit bis Therapieversagen .....	23
3.8	Hämoglobinverlauf.....	23
3.9	Lebensqualität .....	24

---

<b>4</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>25</b>
4.1	Toxizität .....	26
4.1.1	Hämatotoxizität.....	26
4.1.2	Infektionen.....	26
4.1.3	Pulmonale Toxizität .....	27
4.1.4	Renale Toxizität.....	28
4.1.5	Gastrointestinale Toxizität .....	28
4.1.6	Hepatotoxizität.....	28
4.1.7	Kardiotoxizität .....	29
4.1.8	Neurotoxizität.....	29
4.1.9	Sonstige .....	29
4.2	Therapeutische Effektivität .....	30
4.3	Progressionsfreies Überleben .....	30
4.4	Gesamtüberleben .....	31
4.5	Hämoglobinverlauf.....	31
4.6	Lebensqualität .....	32
4.7	Einordnung der Ergebnisse .....	32
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>34</b>
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>36</b>

## 1 Einleitung

Lungenkrebs ist mit 1,35 Millionen neuen Fällen im Jahr 2002 weltweit die häufigste Krebserkrankung (über 12% aller Neuerkrankungen). Daneben führt er mit 1,18 Millionen Toten die Statistik der tumorbedingten Todesfälle an (17,6%). Die höchste Inzidenz findet sich bei Männern in Nordamerika und Europa, die den Neuerkrankungsgipfel mittlerweile allerdings überschritten haben. Weltweit sind die geschätzten Fallzahlen seit 1985 insgesamt um 51% gestiegen, wobei erhöhte Zuwachsraten vor allem bei Frauen zu beobachten sind (+76% vs. +44% Männer) (Parkin et al. 2005). Bei Patienten in den USA zeigte sich, dass zum Zeitpunkt der Diagnosestellung in 16% ein lokales Tumorgeschehen und in 35% ein lokal fortgeschrittenes (zusätzlicher Befall von regionalen Lymphknoten) gefunden wird; bei 41% ist der Tumor bereits metastasiert (Ries et al. 2006); ähnliche Zahlen sind auch für Europa zu erwarten. In ungefähr 80 % der Fälle werden die Tumore histologisch als nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC) typisiert (Böcker et al. 2004). Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen, inoperablen NSCLC erhalten heute in der Regel eine kombinierte Radio-Chemotherapie. Aupérin et al. (2006) konnten in einer Metaanalyse mit 1764 Patienten aus neun randomisierten klinischen Studien zeigen, dass die kombinierte Gabe von platinhaltigen Chemotherapeutika zur Strahlentherapie im Gegensatz zur alleinigen Strahlentherapie im Bezug auf das Gesamtüberleben und das ereignisfreie Überleben moderat überlegen ist. Die Überlebensraten bleiben aber mit 25,4% nach 2 Jahren und 8,2% nach 5 Jahren gering und viele Patienten entwickeln Rezidive. Die Radiation-Therapy-Oncology-Group (RTOG) hat für das lokal fortgeschrittene NSCLC die Art und Weise des Therapieversagens nach einer kombinierten Radiochemotherapie untersucht (Byhardt et al. 1998). Dabei konnten bei 55% bis 71% der Betroffenen Rezidive im ehemaligen Strahlenfeld beobachtet werden (lokale Rezidive mit oder ohne Fernmetastasen). Therapierichtlinien existieren für diese Patientengruppe bisher nicht. Dabei stellen diese Rezidive für die Patienten und Ärzte ein großes Problem dar, weil sie sich relativ resistent gegenüber erneuter Therapie zeigen und nur wenige effektive therapeutische Optionen zur Verfügung stehen.

Ein zentraler Punkt in der Therapieresistenz maligner solider Tumore ist in Veränderungen des Mikromilieus und insbesondere in der daraus resultierenden

Hypoxie zu sehen. Bereits in den 50er Jahren wiesen Thomlinson und Gray (1955) darauf hin, dass hypoxische Areale in humanen Tumoren existieren, nachdem sie in histologischen Präparaten von Bronchialkarzinomen Nekrosezonen in typischen Abständen von ungefähr 150  $\mu\text{m}$  zu den versorgenden Blutgefäßen fanden. Sie postulierten, dass in diesem Abstand eine kritische Diffusionsstrecke für Sauerstoff überschritten ist und es infolge dessen zu Tumornekrosen gekommen ist. Darüber hinaus sahen sie die Voraussetzungen gegeben, dass wenige Zellschichten zwischen der Nekrosezone und dem versorgenden Gefäß auch unter stark hypoxischen Bedingungen vital bleiben könnten. Neben dieser diffusionsbedingten chronischen Hypoxie konnte auch in Arealen nah an Blutgefäßen, mit normalen Diffusionsstrecken, fluktuierende akute Hypoxie nachgewiesen werden, die vermutlich auf passagere Gefäßverschlüsse innerhalb des Tumors zurückzuführen sind (Chaplin et al. 1986). Ein weiterer wichtiger Faktor, der ein Sauerstoffdefizit verursachen oder ein bestehendes aggravieren kann, ist die tumor- oder therapiebedingte Anämie.

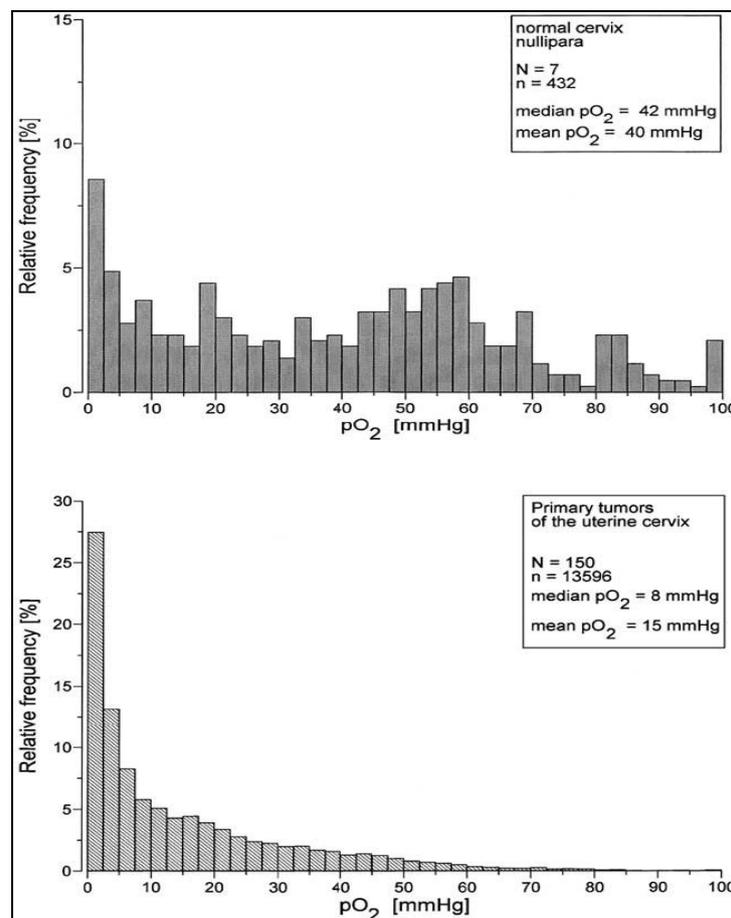
An Tumoren verschiedener Entität wurden mit Hilfe eines Eppendorf- $\text{pO}_2$ -Histographen, der als Referenzmethode zur Erfassung des Oxygenierungsstatus eines Tumors gilt, umfangreiche in-situ-Messungen durchgeführt. Am Beispiel des Zervixkarzinoms wurde bei 150 Patientinnen und 13596 Einzel-Messwerten ein mittlerer Sauerstoffpartialdruck von 8 mmHg registriert; 27,5% der Werte lagen unter 2,5 mmHg  $\text{pO}_2$  und 40,5% unter 5 mmHg  $\text{pO}_2$  (**siehe Abbildung 1**), im Vergleich zu gesundem Gewebe oder benignen Tumoren eine deutliche Verschiebung in hypoxische Bereiche (Vaupel et al. 2001).

Die in-situ-Messung des Oxygenierungsstatus von Bronchialkarzinomen gestaltet sich schwieriger und es liegen dafür nur wenige Daten in frühen Tumorstadien vor, die intraoperativ mit einer geringen Fallzahl ( $n=20$ ) gemessen worden sind. Bei einigen messtechnischen Besonderheiten, die sich durch die Beatmungssituation mit 50% Sauerstoffanteil und dem operationsbedingten Zusammenfall der betroffenen Lunge ergeben, sind die absolut gemessenen  $\text{O}_2$ -Partialdrücke weniger aussagekräftig, zeigen aber im Vergleich zum umliegenden gesunden Lungengewebe deutlich geringere  $\text{O}_2$ -Partialdrücke (Le et al. 2006).

Eine andere indirekte Methode zum Nachweis von hypoxischen Arealen in Tumoren ergibt sich aus den Ergebnissen von Wykoff et al. (2000), die nachgewiesen haben, dass es unter hypoxischen Bedingungen zu einer starken Expression der

Carboanhydrase Typ 9 (CA9) an der Oberfläche neoplastischer Zellen kommt. Immunhistochemische Untersuchungen an resezierten NSCLC von Patienten in operablen frühen Tumorstadien zeigten in 80% (Vermylen et al. 1999) und 82% (Swinson et al. 2003) und 47%, gültig für Plattenepithelkarzinome (Giatromanolaki et al. 2001), CA9-positive Präparate, wohingegen gesundes Lungengewebe konsequent negativ blieb.

**Abbildung 1:**



**Relative Häufigkeit der gemessenen O<sub>2</sub>-Partialdrücke in unverändertem Gewebe der Cervix uteri von Nullipara (obere Grafik) verglichen mit Gewebe aus lokal fortgeschrittenen Primärtumoren der Cervix uteri (FIGO IIb-IV, untere Grafik). Aus Vaupel et al. 2001, Seite 246**

Unter der Bedingung mangelnder Sauerstoffversorgung verändert sich das biologische Verhalten der Zellen; Genom-Instabilität, erhöhte Mutationsraten und die Selektion von Zellen mit geringerem apoptotischen Potential konnten nachgewiesen

werden (Brown 2002). Des Weiteren verändern sich die Proliferationsgeschwindigkeit und der Zellzyklus, so dass die Anzahl der Zellen, die sich in der G<sub>0</sub>-Phase befinden, erhöht ist. Weitere wichtige Effekte, die eine Therapieresistenz bedingen, sind in der reduzierten zytotoxischen Wirkung von direkt sauerstoffabhängiger DNA-Schädigung, wie sie vor allem bei dem Einsatz ionisierender Strahlung zum Tragen kommt, sowie in der reduzierten Anflutung, Verteilung und Akkumulation von Chemotherapeutika in Gebieten mit erhöhten Diffusionsstrecken und azidotischem Mikromilieu zu sehen (Vaupel et al. 2001). Den Nachweis, dass die Tumorphoxie einen unabhängigen prädiktiven Faktor für die lokoregionäre Tumorkontrolle und das Gesamtüberleben nach Radio- oder Radiochemotherapie darstellt, konnten Höckel et al. 1993 erbringen.

Stadler et al. (1998) konnten wiederum an lokal fortgeschrittenen Kopf- und Halstumoren zeigen, dass sich der Oxygenierungsstatus des Tumors während einer kombinierten Radiochemotherapie weiter verschlechtert. Es ist anzunehmen, dass sich durch die Therapie ein verstärkter Selektionsdruck ergibt, der Zellen mit Differenzierungsverlust und verringertem Apoptosepotential in den hypoxischen Arealen begünstigt, und somit die Tumorphoxie stabilisieren bzw. verstärken kann und aggressivere Subklone hervorbringt (Höckel und Vaupel 2001). Rezidive dieser Tumore im ehemaligen Strahlenfeld würden demnach einen noch schlechteren Oxygenierungsstatus aufweisen als der Primärtumor.

Vergleichende Messungen mit einem Eppendorf-pO<sub>2</sub>-Histogrammen zwischen Primärtumor und Rezidiv des Zervixkarzinoms konnten eine Verschiebung des Oxygenierungsstatus des Rezidivs hin zu verstärkter Hypoxie nachweisen (Höckel et al. 1998). Mittlere pO<sub>2</sub>-Werte in 53 Rezidiven waren signifikant niedriger als in 117 Primärtumoren vergleichbarer Größe (7,1 ± 1,1 mmHg vs. 12,1 ± 1,0 mmHg, p = 0.0013).

Vor diesem Hintergrund wurde für die vorliegende klinische Studie ein Zytostatikum gewählt, das besonders im hypoxischen Bereich wirksam ist. Mitomycin wird als Prototyp einer solchen Substanzklasse angesehen, so genannte bioreduktive Substanzen, die erst unter hypoxischen Bedingungen durch enzymatische Reduktion zur zytotoxischen Wirkform aktiviert werden (Spanswick et al. 1998). Teicher et al. (1990) konnten durch in-vivo-Versuche an Maus-Fibrosarkomen für Mitomycin einen

3,5-mal stärkeren zytotoxischen Effekt an hypoxischen Zellen als an normal oxygenierten Zellen nachweisen. Im Gegensatz dazu hatte die Mehrzahl der weiteren untersuchten Zytostatika einen stärkeren Effekt auf normal oxygenierte Zellen und geringen bis keinen auf hypoxische.

Wirksamkeit beim NSCLC konnte Mitomycin mehrfach in der Erstlinien-Therapie sowohl allein als auch in der Kombinationstherapie mit platinhaltigen Regimen beweisen und zeigt vergleichbare Ansprechraten zu anderen etablierten Therapien (Veeder et al. 1992, Spain 1993).

Zur Erfassung auch der Tumorareale mit normalem Oxygenierungsstatus wird Mitomycin entweder mit Vinorelbin oder mit Cisplatin kombiniert (für den Fall einer fehlenden Vortherapie mit Cisplatin). Vinorelbin wurde gewählt, da es als Vincaalkaloid der 3. Generation gute Wirksamkeit im NSCLC gezeigt hat und dabei, insbesondere auch nach Strahlentherapie, ein günstiges Nebenwirkungsprofil besitzt (Depierre et al. 1994).

Auch die Kombination Mitomycin/Vinorelbin konnte in einer kürzlich veröffentlichten Studie zur Zweitlinientherapie beim NSCLC eine Aktivität bei guter Verträglichkeit zeigen (Babiak et al. 2007).

Zur weiteren Optimierung des Ansprechens auf die Therapie soll eine bestmögliche Oxygenierung des Tumors während der Chemotherapie erreicht werden. Dazu erhalten anämische Patienten Erythropoetin bis zu dem Erreichen eines Hämoglobin-Zielbereichs von 12-13 g/dl. Nach einer Arbeit von Vaupel et al. (2005) sind der mittlere  $O_2$ -Partialdruck und der Anteil stark hypoxischer Regionen innerhalb des Tumors von der Hämoglobinkonzentration des Patienten abhängig. Die beste Oxygenierung konnte bei einem Hb-Wert zwischen 12-14 g/dl gemessen werden, wobei höhere Konzentrationen sogar zu einer schlechteren Sauerstoffversorgung geführt haben.

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Studiendesign**

Multizentrische prospektive klinische Studie der Phase II

### **2.2 Studienziele**

#### **Primärziele**

Primäres Ziel der Studie war die Bestimmung der Toxizität und der Durchführbarkeit einer Rezidivtherapie mit Mitomycin/Cisplatin oder Mitomycin/Vinorelbin und Erythropoetin bei Patienten mit einem Rezidiv eines NSCLC im Bestrahlungsfeld.

Dafür wurde die therapieassoziierte Toxizität bis 12 Monate nach Therapiebeginn erfasst. Im Einzelnen waren dies:

- Hämatotoxizität (Myelosuppression)
- Infektionen
- Renale Toxizität
- Pulmonale Toxizität
- Kardiotoxizität
- Hepatotoxizität
- Gastrointestinale Toxizität
- Neurotoxizität.

#### **Sekundärziele**

Sekundäres Ziel war die Bestimmung der Wirksamkeit der Behandlung anhand folgender Kriterien:

- Rate kompletter und partieller Remissionen
- Zeit bis zum Progress der Erkrankung
- Überleben
- Hämoglobin-Verlauf unter Therapie
- Lebensqualität.

### 2.3 Auswahl der Patienten

Patienten mit histologisch/zytologisch gesichertem NSCLC, die eine Radio- oder Radiochemotherapie erhalten haben und innerhalb des Bestrahlungsfeldes ein behandlungsbedürftiges Rezidiv entwickelten, konnten nach Aufklärung und schriftlicher Einverständniserklärung unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien in die Studie eingeschlossen werden.

#### **Einschlusskriterien:**

- histologisch/zytologisch gesichertes NSCLC
- Radio- oder radiochemotherapeutische Vorbehandlung
- Entwicklung eines behandlungsbedürftigen Rezidivs innerhalb des Bestrahlungsfeldes
- Alter über 18 Jahre
- ECOG Performance Status 0 - 2 (Oken et al. 1982)
- Bilirubin  $\leq$  1,5 mg/dl
- Ausreichende Knochenmarksreserve:
  - Leukozyten  $\geq$  3500/ $\mu$ l,
  - Thrombozyten  $\geq$  100000/ $\mu$ l
- Schriftliche Einwilligung zur Studienteilnahme.

#### **Ausschlusskriterien:**

- bronchioloalveoläres Karzinom
- mehr als zwei vorangegangene chemotherapeutische Behandlungen
- Vortherapie mit Mitomycin
- nicht beherrschte Infektion
- Gravidität oder Laktation
- Herzinsuffizienz NYHA III, IV
- Keine sichere Kontrazeption
- nicht beherrschte psychiatrische Erkrankung
- Teilnahme an einer anderen Therapiestudie
- Verdacht auf eine interstitielle Pneumonitis
- Einschränkung der Lungenfunktion: FEV1  $<$  1,2 l und pO<sub>2</sub>  $<$  60 mm Hg

- Einschränkung der Diffusionskapazität: DLCO/VA < 70%
- Patienten mit einer Gesamtstrahlendosis < 50 Gy
- Kardiovaskuläre Grunderkrankung
- Eisenmangelanämie
- Vitamin-B-12- oder Folsäuremangel
- alle Gegenanzeigen, die in einem autologen Blutspendeprogramm beachtet werden müssen
- Patienten, bei denen keine adäquate Thromboseprophylaxe durchgeführt werden kann
- Patienten mit bekannten Nieren- und Nebennierenerkrankungen
- Leberinsuffizienz
- Anämie  $\geq$  Grad 2 der WHO-Klassifikation ( Hb-Wert  $\leq$  8 g/dl)
- Patienten, die an einer Erythroblastopenie erkrankt sind
- bekannte Überempfindlichkeit gegen einen der Bestandteile von Epoetin alfa.

## 2.4 Behandlungsplan

In Abhängigkeit von ihrer Vortherapie erhielten die Patienten eine Chemotherapie bestehend entweder aus Mitomycin/Cisplatin oder Mitomycin/Vinorelbin.

Patienten, die in der Vortherapie nicht mehr als insgesamt  $120 \text{ mg/m}^2$  Cisplatin erhalten haben, sollten nach dem Therapieschema Mitomycin/Cisplatin behandelt werden. Patienten, die in der Vortherapie bereits mehr als insgesamt  $120 \text{ mg/m}^2$  Cisplatin erhalten haben, sollten nach dem Therapieschema Mitomycin/Vinorelbin behandelt werden.

### Therapieschema Mitomycin/Cisplatin

Ein Therapiezyklus umfasste 21 Tage, wobei die Behandlung innerhalb eines Zyklus nach folgendem Schema verlief:

Mitomycin:	$8 \text{ mg/m}^2$ als i.v. Bolus	Tag 1
Cisplatin:	$40 \text{ mg/m}^2$ als 3-Stunden-i.v.-Infusion	Tag 1 und 8

Tag 9 bis 21: Therapiefreies Intervall, Wiederholung des Zyklus an Tag 22.

### Therapieschema Mitomycin/Vinorelbin

Ein Therapiezyklus umfasste 21 Tage, wobei die Behandlung innerhalb eines Zyklus nach folgendem Schema verlief:

Mitomycin:	8 mg/m <sup>2</sup> als i.v. Bolus	Tag 1
Vinorelbin:	25 mg/m <sup>2</sup> i.v.	Tag 1 und 8

Tag 9 bis 21: Therapiefreies Intervall, Wiederholung des Zyklus an Tag 22.

Die Therapie wurde bis zum Komplettieren von 4 Zyklen fortgeführt. Bei einem Tumorprogress, beim Auftritt unakzeptabler Toxizität oder wenn Patient oder behandelnder Arzt sich gegen ein Fortsetzen der Therapie entschied, wurde die Therapie vorzeitig abgebrochen.

### Behandlungsmodifikation

Das therapiefreie Intervall wurde um 1 Woche verlängert, wenn der ANC (absolute neutrophile count)  $\leq 1000/\mu\text{l}$ , die Leukozytenzahl  $\leq 3500/\mu\text{l}$  oder die Thrombozytenzahl  $\leq 100.000/\mu\text{l}$  lag. Sind die Leukozyten  $\leq 2000/\mu\text{l}$  oder die Thrombozyten  $\leq 50.000/\mu\text{l}$  gefallen, erfolgte für den nächsten Zyklus eine Dosisreduktion um 25%. Bestanden die Symptome länger als drei Wochen, wurde die Therapie abgebrochen.

### Applikation und Begleittherapie

#### Mitomycin

Kortikosteroidprophylaxe: 100-250 mg Prednisolon i.v. in 50 ml NaCl 0,9% - eine Stunde vor der Mitomycin-Gabe

Mitomycin: 8 mg/m<sup>2</sup> als i.v. Bolus

#### Vinorelbin

Vinorelbin: 25 mg/m<sup>2</sup> i.v. gelöst in 100 ml NaCl 0,9% als Kurzinfusion über 6 bis 10 Minuten

Venenspülung: Anschließend Venenspülung mit 250 ml NaCl 0,9% über 30 Minuten

### Cisplatin

Prähydratation:	Etwa 2 bis 12 Stunden vor der Applikation von Cisplatin Prähydratation mit 0,5 bis 1 Liter NaCl 0,9% pro m <sup>2</sup> als i.v.-Infusion
Cisplatin:	40 mg/m <sup>2</sup> Cisplatin in 1 Liter NaCl 0,9% verdünnt als 3-Stunden-i.v.-Infusion
Posthydratation:	24 Stunden nach der Cisplatin-Gabe ausreichende Flüssigkeitszufuhr

Außer den hier genannten Medikamenten durften keine weiteren antineoplastisch wirksamen Substanzen verwendet werden.

### **Antiemese**

Zur Antiemese waren zusätzlich Odansetron und Dexamethason am Tag jeder Chemotherapie sowie am Folgetag vorgesehen.

### **Erythropoetin (Epoetin alfa)**

Mit Beginn der Therapie wurde ein Hämoglobin-Zielwert von 12-13 g/dl angestrebt. Dazu wurden bei einer Hb-Konzentration  $\leq 12$  g/dl einmal wöchentlich 40.000 I.E. Epoetin alfa subkutan appliziert. Stieg der Hb-Wert über 13 g/dl, wurde pausiert, bis der Hb-Wert wieder unter 12,5 g/dl fiel.

### **Transfusion von Erythrozytenkonzentraten**

Das Transfundieren von Erythrozytenkonzentraten war möglich, wenn es die klinische Symptomatik erforderte oder die Hb-Konzentration zu stark abfiel. Die Gabe von Epoetin alfa wurde für die Zeit nicht unterbrochen.

## **2.5 Eingangs- und Verlaufuntersuchungen**

Vor Beginn der Therapie, vor jedem folgendem Therapiezyklus, am Tag 28 und Tag 100 nach dem letzten Zyklus sowie im Nachsorgeprogramm wurden folgende Untersuchungen durchgeführt bzw. Parameter bestimmt:

- Anamnese mit körperlicher Untersuchung
- Erhebung des ECOG Performance Status (Oken et al. 1982)

- Blutbild mit Differentialblutbild (möglichst wöchentlich) und Retikulozytenzahl
- Klinische Chemie mit Elektrolyten, Kreatinin, Gesamteiweiß, Bilirubin, GOT, GPT, AP, Gamma-GT, LDH, (nur einmalig vor Therapiebeginn: Vit. B12, Ferritin, Folsäure und bei Bedarf ein Schwangerschaftstest)
- Lungenfunktion mit Erfassung der Diffusionskapazität (DLCO)
- EKG mit langem Streifen.

Weitere Untersuchungen erfolgten symptomorientiert.

Die Beurteilung der Tumormanifestation mittels Bildgebung erfolgte in der Eingangsuntersuchung, vor dem 3. Zyklus, am Tag 28 und Tag 100 nach dem letzten Zyklus.

### Follow-Up und Nachsorgeuntersuchungen

Ab Tag 100 (gerechnet ab Tag 1 des letzten Zyklus) erfolgte die Nachsorge zur Erfassung der Toxizität, einer Progression oder eines Rezidivs alle 3 Monate.

**Tabelle 1: Übersicht der Eingangs- und Verlaufsuntersuchungen**

	Eingangs- Untersuchung	Vor Zyklus			Tag 28 letzter Zyklus	Tag 100 letzter Zyklus	3- monatliche Nachsorge
		2	3	4			
Anamnese, körperliche Untersuchung	X	X	X	X	X	X	X
Performance Status	X	X	X	X	X	X	X
Labor	X	X	X	X	X	X	X
Lungenfunktion, DLCO	X	X	X	X	X	X	X
Erfassung der Toxizität		X	X	X	X	X	X
Lebensqualität FACT-An	X	X	X	X	X	X	
Erfassung der Tumormanifestation	X		X		X		X

## **2.6 Erfassung der Toxizität – unerwünschte Ereignisse**

Zur Evaluierung der Primärziele der Studie wurden die hämatologischen und nicht-hämatologischen Begleiteffekte der Therapie anhand der Common Toxicity Criteria (CTC) Version 2 (CTEP 1998) des National Cancer Institute erhoben und dokumentiert. Mit Hilfe dieser Kriterien werden die Begleiteffekte einer Tumorthherapie in standardisierter Terminologie benannt und nach ihrem Schweregrad in die Grade 0 (keine Symptome/Normbefund) bis 4 (starke/lebensbedrohliche Symptome) eingeteilt. Symptome oder Erkrankungen, die zum Tode des Patienten führen, sind als Grad 5 definiert.

## **2.7 Erfassung der Lebensqualität**

Die Lebensqualität wurde mit Hilfe der Functional-Assessment-of-Cancer-Therapy-Anaemia (FACT-An)-Fragebögen gemessen. Der FACT-An-Fragebogen beruht auf dem Functional-Assessment-of-Cancer-Therapy-General (FACT-G)-Bogen, mit dem die vier Dimensionen körperliches Wohlbefinden, familiäre und soziale Beziehungen, seelisches Wohlbefinden und Funktionsfähigkeit in 27 Items abgefragt werden. Ergänzt ist FACT-An-Bogen durch 13 Fragen zur therapie- und tumorbedingten Müdigkeit (Fatigue) und sieben Fragen zu Symptomen, die durch Anämie verursacht sind. Die Fragebögen sollten von den Patienten vor Beginn der Therapie, vor jedem Therapiezyklus und am Tag 28 nach dem letzten Zyklus beantwortet werden.

## **2.8 Erfassung der therapeutischen Effektivität**

Die Beurteilung der Effektivität erfolgte anhand der unten aufgeführten Kriterien, etabliert nach WHO-Kriterien, mittels CT- oder MRT-Untersuchungen. Mit Ausnahme neu aufgetretener Läsionen waren für die Beurteilung die in der Ersterhebung angegebenen messbaren Tumorkläsionen heranzuziehen, die mit dem in der Eingangsuntersuchung benutzten bildgebenden Verfahren dargestellt wurden.

**Remissionskriterien:**

- **Komplette Remission (CR):** Vollständige Rückbildung aller messbaren Tumormanifestationen, dokumentiert durch zwei mindestens vier Wochen auseinander liegende Kontrolluntersuchungen
- **Partielle Remission (PR):** Größenabnahme der Summe der Flächenmaße aller messbaren Tumorbefunde um >50% für mindestens 4 Wochen, ohne Neuauftreten von Tumormanifestationen und ohne Progression irgendeines Tumorbefundes
- **No Change (NC):** Reduktion der Flächenmaße aller messbarer Tumorbefunde für mindestens 4 Wochen um weniger als 50% oder Größenzunahme um <25%, ohne Auftreten neuer Metastasen
- **Progression (PD):** Auftreten neuer Tumorerkrankungen oder Zunahme der Flächenmaße eines oder aller Tumorbefunde um >25%.

Eine Progression der Erkrankung war in jedem Fall durch bildgebende Verfahren abzusichern. Die Durchführung weiterer bildgebender Untersuchungen erfolgte symptomorientiert.

**Definition von Ereigniszeiten:**

- **Progressionsfreie Überlebenszeit:** Zeit vom Therapiebeginn bis zur Progression
- **Zeit bis zum Therapieversagen:** Zeit vom Therapiebeginn bis zur Progression oder bis zum Therapieabbruch durch z.B. Toxizität, Patientenwunsch oder Entscheidung des behandelnden Arztes
- **Gesamtüberlebenszeit:** Zeit vom Therapiebeginn bis zum Tod.

## 2.9 Datenerfassung und statistische Auswertung

Alle studienrelevanten Daten wurden in anonymisierten Dokumentationsbögen eingetragen und anschließend mit dem Programm MS Excel 2002<sup>®</sup> (Microsoft, Berlin, Deutschland) in Tabellen übertragen. Die statistische Auswertung und grafische Darstellung erfolgte mit dem Statistikprogramm STATISTICA (StatSoft Inc., Tulsa, USA) Version 7.1.

Daten über die Überlebens- oder Ereigniszeiten wurden nach dem statistischen Modell von Kaplan und Meier berechnet.

Für die deskriptive Statistik wird folgende Schreibweise verwendet: Median, Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung, [Min – Max], [95%KI: untere - obere Grenze]. Alle Zahlen sind auf die erste Nachkommastelle gerundet.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Zusammensetzung des Patientenkollektivs

Im Zeitraum von Juli 2004 bis September 2007 wurden an vier Zentren insgesamt 15 Patienten rekrutiert (9 aus Göttingen, 3 aus Oldenburg, 2 aus Mainz, 1 aus Hamburg). Alle Patienten zeigten einen behandlungsbedürftigen Progress, der während oder nach einer Radio- oder Radiochemotherapie aufgetreten ist und im ehemaligen Strahlenfeld liegt. Die Basisdaten der Patienten sind in **Tabelle 2** zusammengefasst.

Charakteristik	Anzahl	%
Anzahl Patienten	15	
Geschlecht		
M	15	100,0
W	0	0,0
Alter, Jahre		
Median	65 [52-79]	
Stadium		
IIIB	5	33,3
IV	10	66,7
Performance Status		
0	4	26,7
1	8	53,3
2	3	20,0
Anzahl früherer Chemotherapien		
0	4	26,7
1	7	46,7
2	4	26,7
Platinhaltige Vorbehandlung	11	73,3
Bestes Ansprechen auf frühere Radio- oder Chemotherapie		
CR/PR	7	46,7
SD	4	26,7
PD	2	13,3
unbekannt	2	13,3
Mittlere Strahlendosis [min-max]	55,2 ± 10,2 [30-66]	
Histologie		
Adeno-Ca	5	33,3
Plattenepithel-Ca	9	60,0
Mischtumor	1	6,7

Alle Patienten hatten ein histologisch gesichertes NSCLC, wobei ein Patient einen Mischtumor mit Anteilen sowohl eines Plattenepithel- als auch eines Adeno-Ca zeigte. Die Vortherapie bei Erstdiagnose bestand aus einer lokalen Strahlentherapie mit einer mittleren Dosis von  $55,2 \pm 10,2$  Gy. Ein Patient war mit einer Gesamtdosis von 30 Gy im Bereich einer Thoraxwandmetastase bestrahlt. Bei elf Patienten war in der Primärtherapie mindestens ein platinhaltiger Chemotherapiezyklus appliziert worden, neun hatten Cisplatin, zwei Carboplatin erhalten. Vier Patienten waren zum Zeitpunkt der Rekrutierung nur strahlentherapeutisch behandelt. Für die Verlaufsbeurteilungen und das Objektivieren des Therapieerfolges lagen bei allen Patienten messbare oder beurteilbare Läsionen vor.

**Tabelle 2: Patienten-Charakteristika**

### 3.2 Behandlungsdaten

Die Kombination Mitomycin und Vinorelbin wurde 14 (93,3 %) Patienten verabreicht, nur 1 Patient (6,7%) erhielt Mitomycin und Cisplatin. Die mediane Zahl der applizierten Zyklen betrug zwei [1-6]. Nur ein Patient erhielt die volle Anzahl der geplanten vier Zyklen, ein weiterer wurde aufgrund des guten Ansprechens und der guten Verträglichkeit mit sechs Zyklen behandelt. Von 36 vollständig gegebenen Zyklen waren 3 (8,3%) auf 75% der Dosis reduziert, bei 8 Zyklen (22,2%) kam es zu einer Verlängerung des Therapieintervalls. Acht Patienten (53,3%) erhielten zumindest zeitweise Erythropoetin.

Gründe für einen vorzeitigen Therapieabbruch setzten sich wie folgt zusammen: Bei sieben Patienten (46,7%) war die Erkrankung trotz Therapie weiterhin progredient, drei Behandelte (20%) verstarben ohne objektiven Nachweis eines Progress. Bei einem Patienten (6,7%) verschlechterten sich tumorbedingte Symptome, so dass auf eine alternative Therapie gewechselt wurde. In einem Fall kam es zu starken Nebenwirkungen in Form von Übelkeit und Erbrechen und ein weiterer Patient lehnte eine Weiterbehandlung aufgrund subjektiv empfundener Nebenwirkungen ab.

### 3.3 Toxizität und Sicherheit

Primärziel der Studie war die Beurteilung der Sicherheit und die Rate an Komplikationen einer Rezidivtherapie mit Mitomycin/Vinorelbin bzw. Mitomycin/Cisplatin.

Besonderes Augemerck war hierbei auf das Auftreten von schwerwiegender Organtoxizität in Form einer interstitiellen Pneumonitis und eines hämolytisch-urämischen Syndroms im Zusammenhang mit der Gabe von Mitomycin gerichtet. Mit dieser zum Teil tödlich verlaufenden Organtoxizität muss laut Fachinformation bei bis zu 10% der Behandelten gerechnet werden. Wobei durch eine Prophylaxe mit Kortikosteroiden, wie sie in diesem Therapieschema vorgesehen war, die Inzidenz einer Pneumonitis deutlich gesenkt werden und bei ihrem Auftreten durch eine Steroidtherapie günstig beeinflusst werden kann (Castro et al. 1996).

Daneben wurden Daten zur Hämatotoxizität, Inzidenz von Infektionen und von gastrointestinalen Nebenwirkungen im Rahmen der klinischen Studie erhoben.

Im Folgenden werden, nach Organsystem getrennt, die im Zusammenhang mit der Therapie aufgetretenen unerwünschten Ereignisse beschrieben.

### 3.3.1 Hämatotoxizität

Eine Zusammenfassung der aufgetretenen Hämatotoxizität gibt **Tabelle 3** wieder. Neben dem Auftreten aller unerwünschter Ereignisse werden gesondert die schweren Formen, die Grad 3 und 4 der CTC-Skala des National Cancer Institut entsprechen, dargestellt.

**Tabelle 3: Zusammenfassung Hämatotoxizität**

Toxizität	alle Grade		Grad 3 und 4	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
Anämie	8	53,3	1	6,7
Leukopenie	11	73,3	4	26,7
Neutropenie	6	40,0	4	26,7
Thrombozytopenie	0	0,0	0	0,0

Das geringere Auftreten einer Neutropenie (40%) im Vergleich zu einer Leukopenie (73,3%) ist darauf zurückzuführen, dass bei den regelmäßigen Blutbilduntersuchungen zwischen den Zyklen in vielen Fällen kein Differentialblutbild mit Auszählung der Granulozyten vorlag. Die tatsächliche Häufigkeit einer schweren Leukopenie und Neutropenie liegt sicherlich über den gemessenen Werten, da der Zeitpunkt des tiefsten Abfalls in dem Messintervall nicht immer erfasst wurde.

### 3.3.2 Infektionen

Ein Patient wurde an Tag 22 des ersten Zyklus einer Mitomycin/Cisplatin-Kombination mit einer poststenotischen Pneumonie stationär aufgenommen, an der er neun Tage später verstarb. Eine Granulozytopenie war zum Zeitpunkt der Aufnahme im Krankenhaus nicht festzustellen, so dass eher nicht von einem therapiebedingten Todesfall auszugehen ist, sondern die Tumorprogression die poststenotische Pneumonie begünstigte. Es kann allerdings nicht ausgeschlossen werden, dass die Entstehung der Infektion durch eine, zu einem früheren Zeitpunkt vorliegende, Granulozytopenie begünstigt worden ist.

Daneben erlitten drei Patienten (20%) eine Infektion im Rahmen der Therapie. Zwei davon (13,3%) eine Grad-2-Infektion, ein Patient (6,7%) erlitt einen fieberhaften bronchopulmonalen Infekt bei Neutropenie (Grad 3), der sich aber nach kurzem Krankenhausaufenthalt vollständig erholte.

### 3.3.3 Pulmonale Toxizität

Ein Patient entwickelte nach drei Zyklen Mitomycin/Vinorelbin eine, am ehesten Mitomycin-induzierte, interstitielle Pneumonitis, an der er ca. zwei Wochen später verstarb. Die Diagnose konnte durch eine Obduktion gesichert werden. Er hatte bis dahin eine kumulative Dosis von 24 mg/m<sup>2</sup> Mitomycin erhalten.

Ein Patient (6,7%) zeigte eine Abnahme der Diffusionskapazität d.h. der DLCO und KCO (Grad-2-Diffusionsstörung). Bei zwei Patienten (13,3%) kam es im Verlauf der Therapie zu einer leichten Abnahme (Grad 1) sowohl der Vitalkapazität als auch der Diffusionskapazität. Im Rahmen eines bronchopulmonalen Infektes kam es zu einem registrierten Fall von Grad-3-Dyspnoe.

### 3.3.4 Renale Toxizität

In nur einem Fall erhöhte sich das Kreatinin unter der Therapie mit Mitomycin/Vinorelbin leicht über den Ausgangswert. Von 1,1 mg/dl stieg es auf 1,3 mg/dl, definiert als Grad-1-Toxizität. Das Auftreten eines hämolytisch-urämischen Syndroms mit Niereninsuffizienz, Thrombozytenabfall und einer mikroangiopathischen hämolytischen Anämie wurde nicht beobachtet.

### 3.3.5 Gastrointestinale Toxizität

Das Hauptproblem stellte die Übelkeit dar. Fälle von Stomatitis oder Ösophagitis wurden nicht beobachtet. Ein Patient litt während der ersten zwei Zyklen Mitomycin/Vinorelbin unter schlecht beherrschbarer Übelkeit und Inappetenz, so dass die Therapie nicht fortgesetzt worden ist. Eine Übersicht gibt **Tabelle 4**.

**Tabelle 4: Gastrointestinale Toxizität**

Toxizität	alle Grade		Grad 3 und 4	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
Übelkeit	3	20,0	1	6,7
Inappetenz	2	13,3	1	6,7
Obstipation	2	13,3	0	0,0
Flatulenz	1	6,7	0	0,0

### 3.3.6 Hepatotoxizität

Im Verlauf der Studie kam es nur zu einer isolierten Erhöhung der AST nach einem Zyklus (Grad 2), die bis zum nächsten Zyklus vollkommen reversibel war. Ein weiterer Patient zeigte ebenfalls nach zwei Zyklen eine isolierte Erhöhung der Gamma-GT (Grad 2), die ebenso rückläufig war.

### 3.3.7 Kardiotoxizität

Bei einem Patienten mit bekanntem WPW-Syndrom kam es im Verlauf des ersten Zyklus zu einer Reentrytachykardie (Grad 3), die zu einer Verschiebung innerhalb des Therapieablaufs führte. Die bereits im Vorfeld der Therapie wiederholt aufgetretenen Beschwerden lassen einen Therapiezusammenhang unwahrscheinlich erscheinen.

Ein Patient entwickelte im zweiten Zyklus Unterschenkelödeme ohne bekannte Ursache und ohne dass eine kardiogene Ursache nachgewiesen wurde (Grad 1). In einem Fall stürzte ein Patient im Rahmen einer vasovagalen Synkope (Grad 3).

### 3.3.8 Neurotoxizität

Abgesehen von einer leichten sensorischen Neuropathie (Grad 1), die bei einem Patienten (6,7%) im zweiten Zyklus Mitomycin/Vinorelbin auftrat, klagten zwei Behandelte (13,3%) über vermehrte Müdigkeit und Kraftlosigkeit im Alltag (Grad 2 Fatigue). Zweimal kam es zu einem passageren Schwindelgefühl (Grad 1 und 2).

### 3.3.9 Sonstige

Ein weiterer Patient verstarb ohne Hinweis auf einen Krankheitsprogress zwölf Tage nach der letzten Chemotherapie im dritten Zyklus plötzlich in seiner häuslichen Umgebung. Die Todesursache blieb unbekannt, so dass ein kausaler Zusammenhang zur Therapie nicht ausgeschlossen werden kann.

**Tabelle 5: Zusammenfassung Toxizität**

Toxizität	alle Grade		Grad 3 und 4		Grad 5	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
Anämie	8	53,3	1	6,7		
Leukopenie	11	73,3	4	26,7		
Neutropenie	6	40,0	4	26,7		
Infektion	4	26,7	1	6,7	1	6,7
Pulmonal	5	33,3	1	6,7	1	6,7
Renal	1	6,7	0	0,0		
Kardial	3	20,0	2	13,3		
Hepatisch	2	13,3	0	0,0		
Übelkeit	3	20,0	1	6,7		
Inappetenz	2	13,3	1	6,7		
Obstipation	2	13,3	0	0,0		
Flatulenz	1	6,7	0	0,0		
Neuropathie	1	6,7	0	0,0		
Schwindel	2	13,3	0	0,0		
Fatigue	2	13,3	0	0,0		
Nicht zugeordnet	1	6,7	0	0,0	1	6,7

### 3.4 Therapeutische Effektivität

Das objektive Ansprechen auf die Therapie konnte bei 14 Patienten beurteilt werden. Nicht beurteilt wurde der Tumorstatus bei einem Patienten, der nach dem ersten Zyklus an einer poststenotischen Pneumonie verstarb. Die Beurteilung der therapeutischen Effektivität erfolgt nach den WHO-Kriterien (**siehe 2.8**). Nach diesen Kriterien kam es in sechs Fällen (40%) [95%CI: 16,3%-67,7%] zu einer Stabilisierung der Erkrankung.

In einem Fall konnte nach den ersten zwei Zyklen eine partielle Remission beobachtet werden. Da der Patient die Therapie mit Mitomycin/Vinorelbin gut vertrug und auch nach vier Zyklen in partieller Remission blieb, wurde die Therapie auf sechs Zyklen erweitert. Im letzten Staging 28 Tage nach dem sechsten Zyklus zeigte

sich der Befund weitestgehend unverändert und bis zum aktuellen Zeitpunkt (knapp sechs Monate nach Therapiebeginn) ist es zu keinem Progress gekommen.

Dieser Patient war zum Beginn der Therapie nur strahlentherapeutisch vorbehandelt. Nach der Bestrahlung des Primärtumors und der Keilexzision einer intrapulmonalen Metastase 24 Monate zuvor war er in einer stabilen Krankheitsphase und zeigte sich zu Studienbeginn mit einem Rezidiv des Primärherdes im ehemaligen Strahlengebiet und mediastinalen Lymphknotenmetastasen.

Eine Zusammenfassung über das Ansprechen auf die Therapie gibt **Tabelle 6**.

### 3.5 Progressionsfreies Überleben

Zur Beurteilung des progressionsfreien Überlebens wurde das Zeitintervall von Therapiebeginn bis zum objektiven Nachweis eines Progresses oder bis zum Tod des Patienten gewertet. Die mediane progressionsfreie Überlebenszeit betrug 2,3 Monate [95%KI: 1,2 – 5,6 Monate]. Bei einem Patienten war der Zeitpunkt des Progress unbekannt, so dass der letzte objektive Nachweis ohne Progress als zensierte Beobachtung aufgenommen wurde. Auch zensiert wurde der Patient in partieller Remission (**siehe Abbildung 2**).

**Tabelle 6: Ansprechen**

	Anzahl	Prozent
Anzahl Patienten	15	
Ansprechen		
CR	---	
PR	1	6,7
SD	6	40
PD	7	46,7
NB	1	6,7

Abkürzungen: CR: Komplette Remission, PR: Partielle Remission, SD: Stabile Erkrankung, PD: Progrediente Erkrankung, NB: Nicht beurteilt.

**Tabelle 7: Überlebenszeiten**

Gesamtüberleben	
Median in Monaten	4,6
95%KI	3,42-6,54
Progressionsfreies Überleben	
Median in Monaten	2,3
95%KI	1,2-5,6

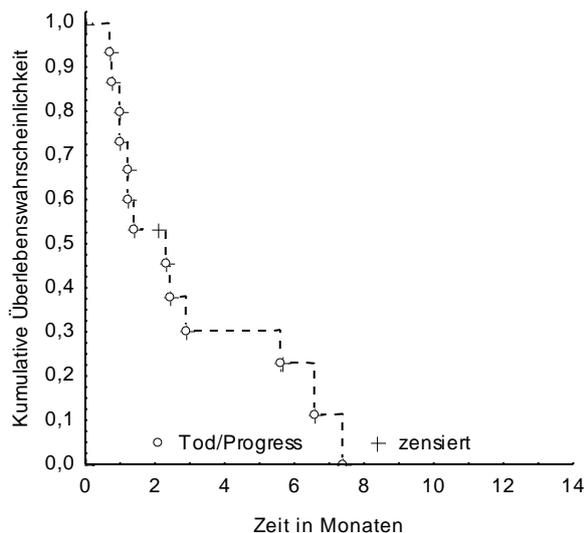
### 3.6 Gesamtüberleben

Die Überlebenszeit wurde als Zeitraum von Therapiebeginn bis zum Tod des Patienten bestimmt. Zwei Patienten waren zum Ende des Beobachtungszeitraums noch am Leben und wurden als zensierte Beobachtung in die Überlebensauswertung einbezogen. Für die restlichen Patienten war der Todestag bekannt.

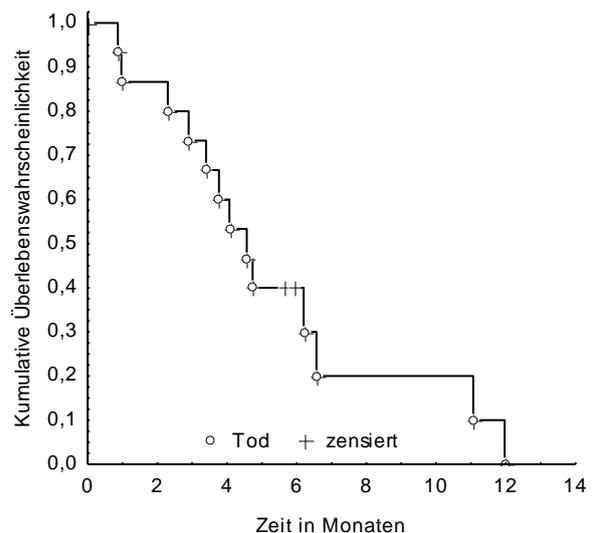
Zwei Patienten mit stabilisierter Erkrankung überlebten länger als 330 Tage nach Studienbeginn. Beide waren nach der vorangehenden Radiochemotherapie in partieller Remission und präsentierten sich zu Studienbeginn mit einem ECOG Performance Status von 0 bzw. 1.

Berücksichtigt werden muss, dass im Anschluss an die Studientherapie insgesamt acht Patienten eine Folgetherapie erhalten haben: Drei wurden mit Docetaxel, zwei mit Pemetrexed, einer mit Erlotinib, ein weiterer mit Gefitinib und ein Patient experimentell mit LBH 589 (Histondeacetylase-Inhibitor) behandelt. Die mediane Überlebenszeit betrug für alle Patienten 4,6 Monate [95%KI: 3,4 – 6,5 Monate] (siehe **Abbildung 3**).

**Abbildung 2: Progressionsfreies Überleben**



**Abbildung 3: Gesamtüberleben**



### 3.7 Zeit bis Therapieversagen

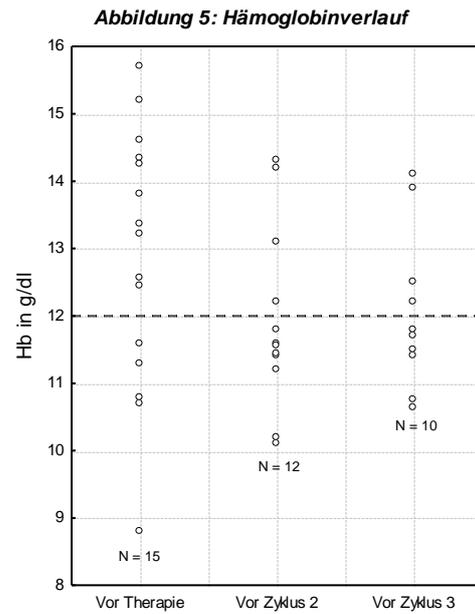
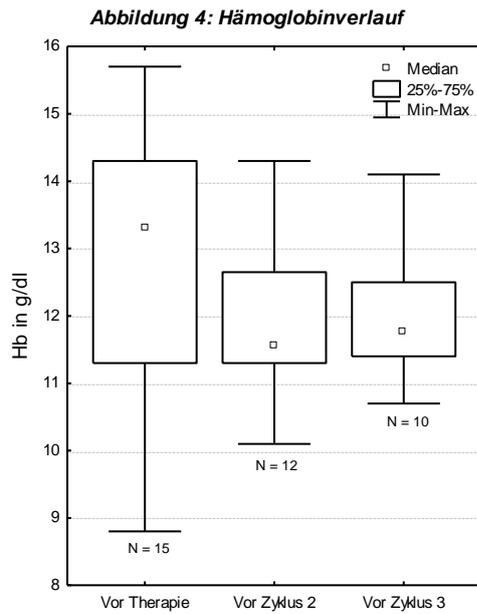
Die Zeit bis zum Therapieversagen (TTTF) war definiert als Zeit bis zum Abbruch der Studientherapie aus allen Gründen. Dies beinhaltete neben Progress oder Tod auch Patientenwunsch, Arztentscheidung, subjektive oder objektive inakzeptable Toxizität. Daraus ergab sich eine mediane TTTF von 1,5 Monaten [95%KI: 1,2 – 2,6].

### 3.8 Hämoglobinverlauf

Die gemessenen Hämoglobinwerte vor Therapiebeginn sowie vor dem zweiten und dritten Zyklus sind in **Abbildung 4 und 5** dargestellt. Da für die folgenden Zyklen nur wenige Messwerte vorlagen, sind sie hier nicht abgebildet.

Im Studiendesign war für die Patienten ein Hämoglobin-Zielbereich von 12-13 g/dl vorgesehen, der durch die Applikation von Erythropoetin erreicht werden sollte (**siehe 2.4**). Zu Beginn der Therapie zeigten fünf Patienten (33,3%) Hb-Werte kleiner als 12 g/dl. Alle Fünf sind mit Erythropoetin behandelt worden und zusätzlich bekamen zwei von ihnen (13,3%) je zwei Erythrozytenkonzentrate. Vor Beginn des zweiten Zyklus ist die mediane Hämoglobinkonzentration insgesamt gesunken und acht Patienten (66,7%) zeigten Werte kleiner als die vorgesehenen 12 g/dl. Davon wurden sieben mit Erythropoetin behandelt. Vor dem dritten Zyklus (bzw. 28 Tage nach dem zweiten Zyklus, für Patienten bei denen die Therapie abgebrochen wurde) scheint sich die Hämoglobinkonzentration zu stabilisieren, wobei sechs Patienten (60%) Werte unter 12 g/dl zeigten. Fünf wurden weiterhin mit Erythropoetin behandelt.

Die genaue Frequenz und die Dosis der verabreichten Menge Erythropoetin standen für die Auswertung nicht zur Verfügung.



### 3.9 Lebensqualität

Lebensqualitätsbögen wurden von 13 Patienten (86,6%) vor Beginn der Therapie beantwortet. Vor dem zweiten Zyklus wurden die Bögen von zehn Patienten (66,6%), vor dem dritten Zyklus von fünf Patienten (33,3%) beantwortet. Aufgrund der geringen Verfügbarkeit von Daten zur Verlaufsbeurteilung der Lebensqualität wurde auf eine weitere Auswertung verzichtet.

## 4 Diskussion

Platinhaltige kombinierte Radiochemotherapie ist mit moderater Überlegenheit gegenüber alleiniger Radiotherapie als Behandlungsoption für lokal fortgeschrittene Nicht-Kleinzellige Bronchialkarzinome (NSCLC) etabliert (Aupérin et al. 2006). Allerdings bleibt die Prognose mit einer 2- bzw. 5-Jahres-Überlebensrate von 25,4% bzw. 8,2% schlecht. Rezidive treten häufig auf, so dass vielen Betroffenen eine Zweitlinientherapie angeboten wird. Für dieses vorbehandelte Patientenkollektiv mit hohem Durchschnittsalter und vielen Begleiterkrankungen ist die Entwicklung von Therapiekonzepten eine große Herausforderung. Zumal neben der reinen Effektivität der Therapie auch der Verträglichkeit und dem Einfluss auf die Lebensqualität Rechnung getragen werden muss.

So konnten zwar in den letzten Jahren für die Substanzen Docetaxel (Shepherd et al. 2000), Erlotinib (Shepherd et al. 2005) und Pemetrexed (Hanna et al. 2004) Vorteile in der Therapie chemotherapeutisch vorbehandelter Patienten mit NSCLC gezeigt werden. Die große Gruppe der Patienten, die ein Rezidiv im Strahlenfeld entwickelt hat, wurde hier aber nicht näher untersucht.

In einer Literatursuche konnten ebenfalls keine Daten zur Therapie dieser Subgruppe gefunden werden.

Dabei zeigen die Daten der Radiation-Therapy-Oncology-Group (RTOG), dass bis zu 71% der radiochemotherapeutisch vorbehandelten Patienten im Verlauf Rezidive im Strahlenfeld entwickeln (Byhardt et al. 1998).

Unter der Vorstellung, dass Rezidive im ehemaligen Strahlenfeld große hypoxische Areale aufweisen und diese Hypoxie einen zentralen Faktor in der Resistenz gegenüber erneuter Chemotherapie darstellt (**siehe Einleitung**), wurde in dieser Studie für dieses Patientenkollektiv mit Mitomycin ein Zytostatikum gewählt, das seine Wirkung besonders im hypoxischen Milieu entfaltet (Spanswick et al. 1998 und Teicher et al. 1990). Zur Erfassung der Areale mit normalem Oxygenierungsstatus wurde Mitomycin entweder mit Vinorelbin oder Cisplatin kombiniert verabreicht.

## **4.1 Toxizität**

### **4.1.1 Hämatotoxizität**

Die Haupttoxizität gemessen anhand der NCI CTC-Kriterien war erwartungsgemäß das Auftreten von Leuko- und Neutropenien. Schwere Leukopenie und Neutropenie (Grad 3/4) wurde bei 26,7% der Patienten beobachtet. G-CSF wurden nicht appliziert.

Diese Werte sind vergleichbar mit der Studie von Babiak et al. (2007), in der bei 26,2% der Behandelten, die eine Rezidivtherapie mit Mitomycin und Vinorelbin erhalten haben, eine schwere Neutropenie beobachtet wurde.

In der second-line Therapie mit Pemetrexed oder Docetaxel wurden durch Hanna et al. (2004) schwere Neutropenien bei 5,3% bzw. 40,2% der Studienteilnehmer beobachtet. Somit zeigt die Gabe von Mitomycin/Vinorelbin respektable Werte.

Unter dem protokollgerechten Einsatz von Erythropoetin kam es darüber hinaus im Studienverlauf zu einer Stabilisierung der Hämoglobinkonzentration bei knapp unter 12 g/dl. Zwei Patienten erhielten aufgrund einer bereits bei Studienbeginn bestehenden Anämie Erythrozytenkonzentrate. Darüber hinaus mussten keine Konzentrate transfundiert werden. Nur einmal wurde eine Grad-3/4-Anämie registriert. Somit zeigte die Studienmedikation eine gut beherrschbare Hämatotoxizität.

### **4.1.2 Infektionen**

Infektionen können durch die immunsuppressive Wirkung von Chemotherapeutika häufig auftreten und lebensbedrohliches Ausmaß annehmen. Daneben ist die Gruppe der Bronchialkarzinompatienten aber auch durch ihre Grunderkrankung regelmäßig von bronchopulmonalen Infekten betroffen. In der großen Studie von Shepherd et al. (2000), in der mit platinhaltiger Chemotherapie vorbehandelte Patienten entweder für Docetaxel oder beste supportive Therapie randomisiert wurden, traten Infektionen bei 30,9% bzw. 21% der Patienten auf.

Im Rahmen unserer Studie kam es bei zwei Patienten (13,3%) zu milden Infektionen ohne Vorliegen einer Neutropenie. Nur in einem Fall (6,7%) trat ein

bronchopulmonaler Infekt in der neutropenischen Phase auf. Nach kurzer stationärer Therapie konnte der Patient aber vollständig erholt entlassen werden.

Ein Patient starb nach dem ersten Zyklus einer Mitomycin/Cisplatin-Kombination an einer poststenotischen Pneumonie. An Tag 22 des ersten Zyklus wurde er ohne Vorliegen einer Neutropenie stationär aufgenommen und verstarb neun Tage später in Folge der am ehesten durch eine Tumorprogression bedingten Pneumonie.

Insofern scheint das Auftreten von Infektionen durch die Studienmedikation beherrschbar.

### 4.1.3 Pulmonale Toxizität

Die pulmonale Toxizität von Mitomycin in Form einer interstitiellen Pneumonitis stellt eine der schwerwiegendsten Nebenwirkungen der Therapie dar. Laut Fachinformation soll diese Komplikation bei bis zu 10% der Behandelten beobachtet werden. In einer prospektiven Studie von Castro et al. (1996) konnte bei 5% der Patienten mit NSCLC, die entweder Mitomycin allein oder in einer Kombination mit Cisplatin und Vinblastin erhalten haben, eine interstitielle Pneumonitis beobachtet werden. Allerdings wurden die Patienten in dieser Studie mit hohen Dosen ohne Kortikosteroidprophylaxe behandelt. So wurden initial 20mg/m<sup>2</sup> und dann vierwöchentlich 15mg/m<sup>2</sup> Mitomycin verabreicht. In dem Studienarm, in dem die Kombinationstherapie vorgesehen war, wurden 10mg/m<sup>2</sup> Mitomycin gegeben. Im Gegensatz dazu wurden in unserer Studie dreiwöchentlich 8mg/m<sup>2</sup> Mitomycin appliziert und 100 – 250mg Prednisolon zur Prophylaxe gegeben. Mit Kortikosteroidprophylaxe soll die Komplikationsrate auf ca. 3,5% gesenkt werden (Castro et al. 1996).

Dennoch entwickelte ein Patient (entsprechend 6,7%) nach drei Zyklen Mitomycin/Vinorelbin und einer kumulativen Dosis von 24mg/m<sup>2</sup> Mitomycin eine interstitielle Pneumonitis mit tödlichem Ausgang. Eine Autopsie bestätigte post mortem die Diagnose. Ob nun für vorbestrahlte Patienten ein generell höheres Risiko besteht, eine Pneumonitis zu entwickeln, lässt sich anhand des kleinen Patientenkollektives nicht sagen. Vergleiche sind schwierig, da in der Studie von Castro et al. (1996) der Anteil der vorbestrahlten Patienten nicht angegeben ist. Bei Babiak et al. (2007) oder Wibmer et al. (2008) waren nur 12% bzw. 6% der

Patienten, die Mitomycin/Vinorelbin erhalten haben, strahlentherapeutisch vorbehandelt. Eine interstitielle Pneumonitis wurde bei ihnen nicht beobachtet.

Daneben wurde leichte pulmonale Toxizität bei 20% der Patienten in Form einer Abnahme der Diffusionskapazität und in einem Fall von Dyspnoe im Rahmen eines bronchopulmonalen Infekts beobachtet. Diese Ergebnisse lassen sich vergleichen mit einer Abnahme der Diffusionskapazität bei 28% der Patienten in der Studie von Castro et al. (1996).

#### **4.1.4 Renale Toxizität**

Mit nur einem gemessenen leichten Anstieg des Kreatinins unter der Therapie war die renale Toxizität vergleichbar gering mit den Studien von Shepherd et al. (2000), Shepherd et al. (2005) und Hanna et al. (2004).

#### **4.1.5 Gastrointestinale Toxizität**

Fälle von Stomatitis oder Ösophagitis wurden nicht beobachtet. Zwei leichtere Fälle von Übelkeit sind aufgetreten. Nur bei einem Patienten führte nicht beherrschbare Übelkeit und Erbrechen zu einem Abbruch der Therapie.

Damit erreicht die gastrointestinale Toxizität ähnliche Werte wie in der Best-Supportive-Care-Gruppe von Shepherd et al. (2000), in der bei 22% der Patienten Übelkeit und Erbrechen und in 5 % schwer beherrschbare Übelkeit und Erbrechen registriert wurden. Bezogen auf diese unerwünschten Wirkungen ist die Studienmedikation gut verträglich.

#### **4.1.6 Hepatotoxizität**

Mit zwei leichten und reversiblen Anstiegen der Leberenzyme spielt die hepatische Toxizität vergleichbar mit den Studien von Shepherd et al. (2000), Shepherd et al. (2005) und Hanna et al. (2004) eine untergeordnete Rolle.

#### **4.1.7 Kardiotoxizität**

Eine Reentrytachykardie trat im zeitlichen Zusammenhang mit der Therapie auf. Allerdings waren auch schon vor Therapiebeginn solche Episoden bei dem Patienten bekannt, so dass ein kausaler Zusammenhang unwahrscheinlich erscheint. Daneben ereignete sich bei einem Patienten ein Sturz, der anamnestisch am ehesten einer vasovagalen Synkope zuzuordnen war. Ob die Ursache hierfür in der Studienmedikation liegt, lässt sich schwer beurteilen.

Auch für die Unterschenkelödeme, die ein Patient nach dem zweiten Zyklus entwickelt hat, bleibt die Ursache letztlich unklar.

Abgesehen von diesen Fällen, die der Kardiotoxizität zugeordnet wurden, da sie im zeitlichen Zusammenhang mit der Therapie aufgetreten sind, wurden keine spezifischen kardialen Begleiteffekte beobachtet.

#### **4.1.8 Neurotoxizität**

Von besonderem Interesse ist die Fatigue (Müdigkeit, Erschöpfung, Kraftlosigkeit), die bei Tumorpatienten sowohl durch die Erkrankung selbst als auch durch die Behandlung bedingt sein kann und einen starken Einfluss auf die Lebensqualität hat. Über vermehrte Fatigue wurde von nur zwei Patienten (13,3%) geklagt. Dies scheint gering gegenüber ca. 50% registrierter Fälle sowohl in der Chemotherapiegruppe als auch der Best-Supportive-Care-Gruppe in der Studie von Shepherd et al. (2000).

Da die Anämie einen großen Einfluss auf die Fatigue hat, zeigt das durch den Einsatz von Erythropoetin vorgesehene Einhalten einer Hämoglobinkonzentration zwischen 12-13 g/dl hierdurch möglicherweise einen positiven Effekt auf die Lebensqualität. Auch ansonsten war die Neurotoxizität mit einer leichten sensorischen Neuropathie und zwei Patienten mit passagerem Schwindelgefühl gering.

#### **4.1.9 Sonstige**

Ein weiterer Patient verstarb ohne Hinweis auf einen Krankheitsprogress nach drei Zyklen plötzlich in seiner häuslichen Umgebung. Die Todesursache blieb unbekannt,

so dass ein kausaler Zusammenhang zur Therapie nicht ausgeschlossen werden kann.

#### 4.2 Therapeutische Effektivität

Mit einer partiellen Remission (PR) und sechs Fällen mit stabiler Erkrankung (SD), entsprechend 6,7% bzw. 40% der Behandelten, zeigt die Kombination Mitomycin/Vinorelbin Aktivität im NSCLC. Die Rate an *clinical benefit* (CR+PR+SD) lag damit bei knapp 47%.

Bessere Ansprechraten sind bei den Patienten zu beobachten, die ein längeres Intervall seit der letzten Therapie aufweisen. Allerdings erreichen die Daten keine Signifikanz. So war das mittlere Intervall seit der letzten Therapie für die Gruppe der Patienten mit PR und SD 19,6 Monate, hingegen war das mittlere Intervall seit der letzten Therapie bei Patienten mit PD 6,4 Monate ( $p=0,079$ ). Auch ein besserer Performance Status scheint mit einem besseren Ansprechen zu korrelieren. Aber auch hier lässt sich bei dem kleinen Patientenkollektiv keine Signifikanz nachweisen. Der Patient, bei dem eine PR beobachtet wurde, war zum Beginn der Therapiestudie chemotherapie-naiv. Dies begünstigt ein Ansprechen auf die Studientherapie.

Auch wenn sich das Patientenkollektiv durch die Art der Vorbehandlung unterscheidet, lassen sich die Werte insgesamt mit den Studien von Shepherd et al. (2000), Shepherd et al. (2005) und Hanna et al. (2004) vergleichen. Dort wurden Remissionen in 7,1% bis 9,1% beobachtet und die Rate für SD betrug zwischen 36,1% und 47,3%. Die Raten an *clinical benefit* liegen ebenfalls zwischen 45 % und 55,2 %.

#### 4.3 Progressionsfreies Überleben

Die mediane progressionsfreie Überlebenszeit (PFS) betrug 2,3 Monate [95%KI: 1,2 – 5,6 Monate]. Dieser eher enttäuschende Wert lässt sich allein schon aus der Tatsache erklären, dass weniger als die Hälfte der Patienten auf die Therapie mit einer PR oder SD reagiert hat. So fällt die Kaplan-Meier-Kurve durch die Registrierung eines Progresses sehr schnell auf weniger als 50%.

Ähnliche Ergebnisse wurden auch bei den oben genannten Studien von Shepherd et al. (2000), Shepherd et al. (2005) und Hanna et al. (2004) beobachtet. Diese weisen mediane PFS-Werte zwischen 2,2 und 2,9 Monaten auf.

#### 4.4 Gesamtüberleben

Die mediane Überlebenszeit (ÜLZ) betrug 4,6 Monate [95%KI: 3,4 – 6,5 Monate]. Damit bleibt die ÜLZ hinter den Erwartungen zurück. Vor allem wenn man berücksichtigt, dass in der Studie von Shepherd et al. (2000) der Best-Supportive-Care-Studienarm, in dem 100 Patienten eingeschlossen wurden, eine mediane ÜLZ von ebenfalls 4,6 Monaten zeigt. In den Basisdaten Performance Status, Alter, Anzahl früherer Chemotherapien unterscheiden sich die Patienten kaum von unserem Kollektiv.

In der Studie von Hanna et al. (2004) werden bei 50% radiotherapeutisch vorbehandelten Patienten, die zuvor nur ein Chemotherapieregime erhalten haben, mit Pemetrexed oder Docetaxel Überlebenszeiten im Gesamtkollektiv von 7,9 und 8,3 Monaten erreicht. Allerdings ist eine separate Auswertung der Patienten mit Rezidiven im ehemaligen Strahlenfeld des Primärtumors in keiner der Studien angegeben. Des Weiteren ist zu berücksichtigen, dass eine stattgehabte Strahlentherapie nicht unbedingt eine Bestrahlung des Primärtumors bedeutet, sondern auch z.B. eine Strahlentherapie einer isolierten ossären Metastase bedeuten kann. Für die Kombination Mitomycin/Vinorelbin konnte kürzlich für die second-line Therapie des NSCLC eine ÜLZ von 8,5 Monaten gezeigt werden. In dieser Studie waren nur ca. 12% der eingeschlossenen Patienten einer Strahlentherapie unterzogen worden (Babiak et al. 2007). Diese Ergebnisse unterstreichen die besondere Herausforderung in der Therapie von Patienten mit Rezidiven im Strahlenfeld und die Notwendigkeit, Therapiestrategien für sie zu entwickeln.

#### 4.5 Hämoglobinverlauf

Die angestrebte Hämoglobinkonzentration von 12-13 g/dl konnte nur für einen kleinen Teil der Patienten erreicht werden. Dennoch stabilisiert sich durch die zusätzliche Gabe von Erythropoetin der Hb im Verlauf bei knapp unter 12 g/dl (**siehe**

**Abb. 4 und 5).** Im Zusammenhang mit der niedrigen Rate an beobachteter Fatigue (**siehe 4.1.8**) lässt sich durch die frühzeitige Vermeidung einer auftretenden Anämie ein positiver Effekt auf die Lebensqualität postulieren.

Nach einem kürzlich veröffentlichten Review der Cochrane Collaboration (Bohlius et al. 2006), wonach der Einsatz von Erythropoetin oder Darbepoetin bei Tumorpatienten die Rate an thromboembolischen Ereignissen erhöht und einen möglichen negativen Einfluss auf das Tumoransprechen hat, ist der Nutzen dieser Substanzen für Folgestudien allerdings erneut kritisch zu bewerten.

#### **4.6 Lebensqualität**

Der Einfluss auf die Lebensqualität einer palliativen Chemotherapie muss, besonders bei Patienten mit geringer Lebenserwartung, neben den formalen Ergebnissen wie Ansprechen oder Überlebenszeiten in die Beurteilung des Therapieerfolges einfließen. In dieser Studie sollte der Einfluss mittels FACT-An-Fragebögen gemessen werden. Insbesondere auch die Anämie-assoziierte Auswirkung auf die Lebensqualität sollte hierbei abgebildet werden. Leider wurden die Bögen von nur fünf der elf Patienten (45%), die zumindest zwei Therapiezyklen erhalten haben, beantwortet. Daher stehen leider zu wenige Daten für eine aussagekräftige Auswertung zur Verfügung.

#### **4.7 Einordnung der Ergebnisse**

Das Primärziel dieser Phase-II-Studie war die Beurteilung der Toxizität und Durchführbarkeit einer Therapie mit Mitomycin/Cisplatin oder Mitomycin/Vinorelbin bei Patienten mit einem Rezidiv im Strahlenfeld. Diese Patientengruppe ist bisher nicht in Studien oder Subgruppenanalysen untersucht worden, so dass es bisher keine Therapierichtlinien in dieser Situation gibt. Die vorliegende Studie ist die erste klinische Studie, die sich ausschließlich an dieses Patientenkollektiv richtet.

Es konnte gezeigt werden, dass eine solche Therapie mit moderater Toxizität durchführbar ist. Auf das Auftreten von schwerwiegender pulmonaler Toxizität, in Form einer interstitiellen Pneumonitis, sollte aber geachtet und eine konsequente Kortikosteroidprophylaxe durchgeführt werden.

Da nur ein Patient die Kombination Mitomycin/Cisplatin erhalten hat, lässt sich die Aussage darauf allerdings nicht übertragen.

Dabei zeigten sich trotz vergleichbarer Ansprechraten und Raten für *clinical benefit* bei dem eingeschlossenen Patientenkollektiv geringere Überlebenszeiten als in anderen etablierten Zweitlinien-Therapiestudien.

Allerdings liegen Vergleichsdaten für das in unserer Studie eingeschlossene Patientenkollektiv nicht vor. Zusätzlich wurden in letzter Zeit mehrere Studien mit einer guten therapeutischen Effektivität für die Kombination Mitomycin/Vinorelbin publiziert, so dass weitere Studien mit dieser Kombination gerechtfertigt erscheinen.

Die Identifikation von Subgruppen, die von bestimmten Therapieverfahren besser profitieren, ist eine große Herausforderung und sollte weiter verfolgt werden.

Dafür könnte in einer Phase-III-Studie für Patienten mit Rezidiv eines NSCLC im Strahlenfeld oder in einer Subgruppenanalyse die Kombination Mitomycin/Vinorelbin gegenüber einer etablierten Therapie für Rezidive (Docetaxel, Pemetrexed, Erlotinib) oder gegenüber bestmöglicher supportiver Therapie verglichen werden. Gerade im Hinblick auf eine zunehmende Rolle einer individuell angepassten Therapie sollte eine solche Studie Stratifikationsmerkmale aufweisen, wie z.B. Vorbehandlung mit Radiotherapie vs. Radio-Chemotherapie, Früh- vs. Spätrezidive, sowie Performance Status 0 vs. 1.

## 5 Zusammenfassung

Das Bronchialkarzinom ist weltweit die häufigste zum Tode führende Krebserkrankung. Die leitliniengerechte Primärtherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen (NSCLC) der Stadien IIIA und IIIB besteht aus einer definitiven Radiochemotherapie, die Chemotherapie ist in der Regel platinhaltig. Die Überlebenszeiten sind allerdings niedrig und bis zu 71% der Patienten entwickeln ein Rezidiv, das im ehemaligen Strahlenfeld liegt. Eine erneute Behandlung dieser Patienten ist eine große Herausforderung. Allerdings ist diese Patientengruppe bisher nicht in Studien untersucht worden, so dass es bisher keine Therapierichtlinien in dieser Situation gibt. Die vorliegende Studie ist die erste klinische Studie, die sich ausschließlich an dieses Patientenkollektiv richtet.

Die Tumorphoxie stellt vermutlich einen zentralen Mechanismus in der Entstehung von Therapieresistenz maligner Tumore, insbesondere von Rezidivtumoren im Strahlenfeld dar. Daher wurde in der vorliegenden Phase-II-Studie eine Therapie mit Mitomycin gewählt, das unter hypoxischen Bedingungen besonders wirksam ist. Zur Erfassung von Arealen mit normalem Oxygenierungsstatus wurde als Kombinationspartner Cisplatin oder Vinorelbin, je nach Vorbehandlung, eingesetzt. Gleichzeitig wurde mit Erythropoetin versucht, die Tumorphoxie während der Therapie zu reduzieren.

15 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen. 14 davon haben 8mg/m<sup>2</sup> Mitomycin an D1 und 25mg/m<sup>2</sup> Vinorelbin an D1 und D8 eines 21-Tage-Zyklus erhalten. Ein Patient erhielt statt Vinorelbin 40mg/m<sup>2</sup> Cisplatin an D1 und D8. Erfasst wurden Toxizität, Ansprechen, Überlebenszeiten und der Hb-Verlauf.

Die mediane Anzahl von zwei Zyklen wurde verabreicht. Die beobachtete Grad-3/4-Toxizität bestand hauptsächlich aus Neutro- und Leukopenien und war insgesamt moderat. Ein Patient verstarb allerdings an einer Mitomycin-induzierten interstitiellen Pneumonitis. Ein Patient (6,7%) zeigte eine partielle Remission während der Therapie, eine stabilisierte Erkrankung wurde bei sechs Patienten (40%) beobachtet. Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 2,3 Monate [95%KI: 1,2 - 5,6], das mediane Gesamtüberleben 4,6 Monate [95%KI: 3,4 - 6,5]. Die Hämoglobinkonzentration stabilisierte sich über 11g/dl.

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass eine klinische Studie in diesem anspruchsvollen Patientenkollektiv möglich ist und dass die Kombinationstherapie mit

Mitomycin Aktivität in der Behandlung von im Strahlenfeld rezidierten NSCLC zeigte. Bei moderater Toxizität waren die Ansprechraten vergleichbar mit anderen Zweitlinientherapiestudien. Allerdings waren die Überlebenszeiten niedriger als in Studien mit nicht selektionierten Patienten. Zur Optimierung der Therapie für diese Patientengruppe sind weitere Studien mit Stratifizierung gemäß potentiellen prognostischen und prädiktiven Faktoren empfehlenswert.

## 6 Literaturverzeichnis

- Aupérin et al. 2006** = Aupérin A, Le Péchoux C, Pignon JP, Koning C, Jeremic B, Clamon G, Einhorn L, Ball D, Trovo MG, Groen HJM et al. (2006): Concomitant radio-chemotherapy based on platin compounds in patients with locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): A meta-analysis of individual data from 1764 patients. *Ann Oncol*, 17, 473–483
- Babiak et al. 2007** = Babiak A, Hetzel J, Godde F, König HH, Pietsch M, Hetzel M (2007): Mitomycin C and Vinorelbine for second-line chemotherapy in NSCLC - a phase II trial. *Br J Cancer*, 96, 1052-1056
- Böcker et al. 2004** = Böcker W, Denk H, Heitz PU: Pathologie. 3. Auflage; Urban & Fischer Verlag, München 2004
- Bohlius et al. 2006** = Bohlius J, Wilson J, Seidenfeld J, Piper M, Schwarzer G, Sandercock J, Trelle S, Weingart O, Bayliss S, Brunskill S et al. (2006): Erythropoietin or Darbepoetin for patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 3, Art. No.: CD003407
- Brown 2002** = Brown JM (2002): Tumor Microenvironment and the Response to Anticancer Therapy. *Cancer Biol Ther*, 1, 453-458
- Byhardt et al. 1998** = Byhardt RW, Scott C, Sause WT, Emami B, Komaki R, Fisher B, Lee JS, Lawton C (1998): Response, Toxicity, Failure Patterns, And Survival In Five Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) Trials Of Sequential And/Or Concurrent Chemotherapy And Radiotherapy For Locally Advanced Non–Small-Cell Carcinoma Of The Lung. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 42, 469-478
- Castro et al. 1996** = Castro M, Veeder MH, Mailliard JA, Tazelaar HD, Jett JR (1996): A prospective study of pulmonary function in patients receiving mitomycin. *Chest*, 109, 939-944

**Chaplin et al. 1986** = Chaplin DJ, Durand RE, Olive PE (1986): Acute hypoxia in tumors: implications for modifiers of radiation effects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 12, 1279-82

**CTEP 1998** = Cancer Therapy Evaluation Program (1998): Common Toxicity Criteria, Version 2.0. Website des National Cancer Institute. [http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic\\_applications/docs/ctcv20\\_4-30-992.pdf](http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcv20_4-30-992.pdf), veröffentlicht am 30.04.1999

**Depierre et al. 1994** = Depierre A, Chastang C, Quoix E, Lebeau B, Blanchon F, Paillot N, Lemarie E, Milleron B, Moro D, Clavier J (1994): Vinorelbine versus vinorelbine plus cisplatin in advanced non-small cell lung cancer: A randomized trial. *Ann Oncol*, 5, 37-42

**Giatromanolaki et al. 2001** = Giatromanolaki A, Koukourakis MI, Sivridis E, Pastorek J, Wykoff CC, Gatter KC, Harris AL (2001): Expression of Hypoxia-inducible Carbonic Anhydrase-9 Relates to Angiogenic Pathways and Independently to Poor Outcome in Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancer Res*, 61, 7992–7998

**Hanna et al. 2004** = Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, Pereira JR, De Marinis F, von Pawel J, Gatzemeier U, Tsao TC, Pless M, Muller T et al. (2004): Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol*, 22, 1589-97

**Höckel und Vaupel 2001** = Höckel M, Vaupel P (2001): Tumor hypoxia: definitions and current clinical, biological and molecular aspects. *J Natl Cancer Inst*, 93, 266-276

**Höckel et al. 1993** = Höckel M, Knoop C, Schlenger K, Vorndran B, Baußmann E, Mitze M, Knapstein PG, Vaupel P (1993): Intratumoral pO<sub>2</sub> predicts survival in advanced cancer of the uterine Cervix. *Radiother Oncol*, 26, 45-50

- Höckel et al. 1998** = Höckel M, Schlenger K, Höckel S, Aral B, Schäffer U, Vaupel P (1998): Tumor hypoxia in pelvic recurrences of cervical cancer. *Int J Cancer*, 79, 365-369
- Le et al. 2006** = Le QT, Chen E, Salim A, Cao H, Kong CS, Whyte R, Donington J, Cannon W, Wakelee H et al. (2006): An Evaluation of Tumor Oxygenation and Gene Expression in Patients with Early Stage Non-Small Cell Lung Cancers. *Clin Cancer Res*, 12, 1507-1514
- Oken et al. 1982** = Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP (1982): Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*, 5, 649-655
- Parkin et al. 2005** = Parkin DM, Bray F, Ferlay J and Pisani P (2005): Global Cancer Statistics, 2002. *CA Cancer J Clin*, 55, 74-108
- Ries et al. 2006** = Ries LAG, Melbert D, Krapcho M, Mariotto A, Miller BA, Feuer EJ, Clegg L, Horner MJ, Howlander N, Eisner MP, et al. (2006): SEER Cancer Statistics Review, 1975-2004, National Cancer Institute. Bethesda, MD, [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2004/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2004/), based on November 2006 SEER data submission, veröffentlicht 2007
- Shepherd et al. 2000** = Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, Mattson K, Gralla R, O'Rourke M, Levitan N, Gressot L, Vincent M, Burkes R, Coughlin S, Kim Y, Berille J. (2000): Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol*, 18, 2095-103
- Shepherd et al. 2005** = Shepherd FA, Pereira JR, Ciuleanu T, Tan EH, Hirsh V, Thongprasert S, Campos D, Maoleekoonpiroj S, Smylie M, Martins R, van Kooten M, Dediu M, Findlay B, Tu D, Johnston D, Bezjak A, Clark G, Santabárbara P, Seymour L (2005): Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 353, 123-32

- Spain 1993** = Spain RC (1993): The case for mitomycin in non-small cell lung cancer. *Oncology*, 50, 35-50
- Spanswick et al. 1998** = Spanswick VJ, Cummings J, Smyth JF (1998): Current Issues in the Enzymology of Mitomycin C Metabolic Activation. *Gen Pharmacol*, 31, 539-544
- Stadler et al. 1998** = Stadler P, Feldmann HJ, Creighton C, Kau R, Molls M (1998): Changes in tumor oxygenation during combined treatment with split-course radiotherapy and chemotherapy in patients with head and neck cancer. *Radiother Oncol*, 48, 157-164
- Swinson et al. 2003** = Swinson DEB, Jones JL, Richardson D, Wykoff CC, Turley H, Pastorek J, Taub N, Harris AL, O'Byrne KJ (2003): Carbonic Anhydrase IX Expression, a Novel Surrogate Marker of Tumor Hypoxia, Is Associated With a Poor Prognosis in Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*, 21, 473-482
- Teicher et al. 1990** = Teicher BA, Holden SA, Al-Achi A, Herman TS (1990): Classification of antineoplastic treatments by their differential toxicity toward putative oxygenated and hypoxic tumor subpopulations in vivo in the FSaIIc murine fibrosarcoma. *Cancer Res*, 50, 3339-44
- Thomlinson und Gray 1955** = Thomlinson RH, Gray LH (1955): The histological structure of some human lung cancers and the possible implications for radiotherapy. *Br J Cancer*, 9, 539-49
- Vaupel et al. 2001** = Vaupel P, Thews O, Hoekel M (2001): Treatment Resistance of Solid Tumors. *Med Oncol*, 18, 243-259
- Vaupel et al. 2005** = Vaupel P, Dunst J, Engert A, Fandrey J, Feyer P, Freund M, Jelkmann W (2005): Effects of Recombinant Human Erythropoietin (rHuEPO) on Tumor Control in Patients with Cancer-Induced Anemia. *Onkologie*, 28, 216-221

- Veeder et al. 1992** = Veeder MH, Jett JR, Su JQ, Mailliard JA, Foley JF, Dalton, RJ, Ezzell PS, Maerschke RF, Kardinal CG, Maksymiuk AW et al. (1992): A Phase III Trial of Mitomycin C Alone versus Mitomycin C, Vinblastine, and Cisplatin for Metastatic Squamous Cell Lung Carcinoma. *Cancer*, 70, 2281-2287
- Vermeylen et al. 1999** = Vermeylen P, Roufosse C, Burny A, Verhest A, Bosschaerts T, Pastorekova S, Ninane V, Sculier JP (1999): Carbonic anhydrase IX antigen differentiates between preneoplastic malignant lesions in non-small cell lung carcinoma. *Eur Respir J*, 14, 806-811
- Wibmer et al. 2008** = Wibmer T, Kropf C, Merk T, Schumann C, Hombach V, Krüger S (2008): Efficacy and safety of combination chemotherapy with mitomycin and vinorelbine for the treatment of advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*, 60, 231-239
- Wykoff et al. 2000** = Wykoff CC, Beasley NJP, Watson PH, Turner KJ, Pastorek J, Sibtain A, Wilson GD, Turley H, Talks KL, Maxwell PH et al (2000): Hypoxia-inducible Expression of Tumor-associated Carbonic Anhydrases. *Cancer Res*, 60, 7075-7083

## **Danksagung**

Besonders bedanken möchte ich mich bei Prof. Dr. med. F. Griesinger für die Überlassung dieser interessanten Studie, die gute Betreuung und zahlreiche Ideen und Vorschläge, die den Entstehungsprozess maßgeblich vorangebracht haben.

Dr. med. Tobias Overbeck danke ich für die Hilfe bei der Interpretation und Einordnung der gewonnenen Daten.

Daneben möchte ich Claudia Tomala für das Organisieren und Suchen von Patientenakten und vielen anderen, die an der Betreuung der Patienten und an der Gewinnung der Daten beteiligt waren, danken.

Dr. rer. nat. M. Pietsch gilt Dank für die technische Unterstützung und Hilfe bei der statistischen Auswertung.

## **Lebenslauf**

Ich wurde am 9.8.1980 als erster Sohn von Ruth-Annemarie und Ernst Stenger in Kassel geboren. Im Zeitraum zwischen 1986 und 1991 besuchte ich die Grundschule in Kaufungen. Nach Besuch des Friedrichsgymnasiums (Kassel) in den Jahren 1991 bis 2000 erlangte ich die allgemeine Hochschulreife.

Anschließend leistete ich meinen Wehrersatzdienst von 2000 bis 2001 bei dem Arbeiter-Samariter-Bund (ASB) in Baunatal ab und absolvierte die Ausbildung zum Rettungssanitäter. Im Bereich Rettungsdienst arbeitete ich beim ASB Bad Emstal von Anfang 2002 bis zum Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Georg-August Universität zu Göttingen im Herbst 2002.

Dort legte ich am 26.11.2008 den zweiten Abschnitt der ärztlichen Prüfung ab.

Seit dem 1.4.2009 bin ich als Assistenzarzt in Weiterbildung in der Klinik für Gastroenterologie des Klinikums Siloah in Hannover beschäftigt.