

Die Chemotherapie des nicht kleinzelligen Bronchuskarzinoms

Eine sinnvolle Behandlung?

A. R. Casty, D. C. Betticher

Einleitung

Im 19. Jahrhundert war das Bronchuskarzinom eine seltene Krankheit, seltener als eine akute myeloische Leukämie. So kann man in den Medizin-Geschichtsbüchern die Worte vom damaligen Chefarzt der medizinischen Klinik in Edinburgh, Dr. John Hughes Benett, nachlesen: «This is the only case of cancer of the lung which I have met with, so I presume the disease rarely attacks this organ in Scotland», und heute ist Schottland weltweit die Region mit der höchsten Bronchuskarzinominzidenz (109/100 000/Jahr). In Nordamerika hat die Bronchuskarzinominzidenz sogar diejenige des Mammakarzinoms bei Frauen übertroffen. Die Zunahme dieser Inzidenz während den letzten Jahrzehnten ist hauptsächlich auf den Nikotinkonsum zurückzuführen. In der Schweiz sterben im Schnitt 7 Patienten täglich an den Folgen eines Bronchuskarzinoms (Bundesamt für Statistik, Dezember 2000, persönliche Mitteilung). Die Prognose ist nach Diagnosestellung in den meisten Fällen sehr schlecht mit einem 1-Jahres-Überleben von 10–20%. Sie hängt vom Ausbreitungsgrad des Tumors, d.h. vom Stadium ab (Stadiumeinteilung siehe Tab. 1). Nachdem bei einem Patienten bronchoskopisch (Histologie) oder mittels Sputumuntersuchungen (Zytologie) ein Bronchuskarzinom diagnostiziert worden ist, wird das Stadium aufgrund weiterer Untersuchungen festgelegt. Diese umfassen eine Computertomographie des Thorax und des Abdomens, eine Skelettszintigraphie, evtl. eine Mediastinoskopie und bei neurologischer Symptomatik eine Schädel-CT/MRI-Untersuchung. 70–80% der Patienten gehören zu den inoperablen Stadien IIIB und IV, bei welchen die Therapie einen palliativen Charakter besitzt. Ein kuratives Potential besteht in den Stadien I-IIIa mit 30–60% 3-Jahres-Überleben [1].

Behandlung des metastasierenden nicht kleinzelligen Bronchuskarzinoms (NSCLC) im Stadium IV

Es handelt sich hierbei um eine Systemerkrankung mit Fernmetastasen, bei welcher die Therapie in palliativer Absicht verabreicht wird. Nebst lokaler Behandlung mittels Radiotherapie oder in speziellen Fällen mittels Resektion, spielt die Chemotherapie eine sehr wichtige Rolle bei der Linderung der vom Tumor ausgelösten Beschwerden. Für Cisplatin, als wichtigster Vertreter der zytostatischen Medikamente, konnten Meta-Analysen aus den Jahren 1993 und 1995 einen bescheidenen Überlebensvorteil von etwa 8 Wochen zeigen, verglichen mit alleiniger supportiver Therapie [2, 3]. Kombinationen der Cisplatintherapie mit Medikamenten wie Etoposid, Mitomycin C oder Vinblastin führten nur zu geringfügig besseren Resultaten [4]. Ihre Ansprechraten (>50% Abnahme des Tumolvolumens) war mit 30–45% zwar besser, ein längeres Überleben konnte aber verglichen mit der Cisplatin-Monotherapie nicht belegt werden. Erst seit der Entwicklung der «neuen» Zytostatika wie Vinorelbine, Paclitaxel, Docetaxel und Gemcitabine anfangs der 90er Jahre, die als Monotherapie eine >15prozentige Ansprechwahrscheinlichkeit in Phase-II-Studien besitzen, kam neue Hoffnung bei der Behandlung des NSCLC auf (Tab. 2). Die Kombinationstherapie Cisplatin mit einem der neuen Zytostatika führte zu einer statistisch signifikanten Verlängerung des Überlebens um 4–8 Wochen, wenn mit einer Monotherapie mit Cisplatin verglichen wurde [5].

Aufgrund dieser bescheidenen Resultate darf man sich aber die Frage stellen, inwiefern eine solche Therapie mit einem medianen Überlebensgewinn von 2–4 Monaten sinnvoll ist. Die Lebensqualität (Linderung der Beschwerden) ist in dieser Situation der wichtigste Parameter und wurde in zahlreichen Studien untersucht [6–8]. Beschwerden wie Husten, Hämoptyse und Schmerzen nehmen unter Chemotherapie in 40–80% der Patienten ab. Die Hälfte der Patienten leiden deutlich weniger an Müdigkeit, und das Körpergewicht nimmt zu. In einer gross angelegten europäischen Studie mit 161 Patienten, in welcher Gemcitabine als Monotherapie verabreicht wurde, findet sich eine Verbesserung des Allgemeinzustandes und des Körpergewichtes, eine Verminderung der Analgetikaeinnahme, des Hustens, der Dyspnoe und der Asthenie in der Mehrzahl der Patienten [9]. Auch bei betagten Patienten wurde die Bedeutung einer Monotherapie mit Vinorelbine untersucht. Diese Therapie wird einerseits sehr gut toleriert, und andererseits führt sie zu einer Verbesserung der Lebensqualität [10]. Die wichtigsten randomisierten Studien mit Le-

Institut für Medizinische
Onkologie, Inselspital,
Universität Bern

Korrespondenz:
D. Betticher
Institut für Med. Onkologie
Universität Bern, Inselspital
CH-3010 Bern

E-mail: daniel.betticher@insel.ch

bensqualitätsuntersuchungen sind in Tab. 3 aufgelistet [23, 28–31]. Sie belegen, dass sich die Lebensqualität durch Gabe einer Chemotherapie verglichen mit dem «Best Supportive Care»-Arm verbessert.

Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC unter einer Cisplatin-haltigen Chemotherapie verursachen weniger Kosten verglichen mit einer Patientengruppe, die rein supportiv behandelt

werden. Dieses Resultat fanden kanadische Kliniker, indem sie Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC in Chemotherapie + «best supportive care» oder alleiniger «best supportive care» (Schmerzbehandlung, Radiotherapie, Transfusionen usw.) randomisierten und die gesamten verursachten medizinischen Kosten auflisteten [11]. Die Gesamtkosten inkl. Chemotherapiekosten der Patienten im Chemotherapiearm waren geringer als die Kosten der Kontrollgruppe (Abb. 1). Dieses Resultat ist ein hartes Argument, dass Patienten im Chemotherapiearm dank besserer Symptomkontrolle weniger häufig hospitalisiert wurden und somit weniger Kosten verursachten. Es würde den Rahmen dieser Übersicht sprengen, weitere Artikel zur Kosteneffizienz zu besprechen; der daran interessierte Leser sei auf die entsprechende Literatur verwiesen [12–14].

Basierend auf diesen Daten darf die Chemotherapie heute bezüglich Verbesserung der Lebensqualität und Linderung der Symptome als wirksame, allgemein gut verträgliche und kosteneffiziente Standardbehandlung des NSCLC im fortgeschrittenen Stadiums betrachtet werden [12, 15]. Ist dies für alle Patienten gültig, oder gibt es Subgruppen, die besonders von der Behandlung profitieren? Da sowohl Prognose als auch Therapieverträglichkeit vom Allgemeinzustand bei Therapieaufnahme abhängen, sollte eine Chemotherapie nur bei Patienten mit einem guten Allgemeinzustand eingeleitet werden. Die Dauer der Chemotherapiebehandlung bzw. Anzahl Zyklen hängt vom zu erwartenden Nutzen ab. In der Regel kann bereits nach 2–3 Zyklen ein Therapieansprechen/-versagen beurteilt werden. Falls nach 2–3 Zyklen eine Progredienz festgestellt wird, sollte die weitere Behandlung sistiert werden. Es ist nämlich nicht zu erwarten, dass in dieser Situation die Chemotherapie bezüglich Verbesserung der Lebensqualität wirksam wäre. Nach

Tabelle 1. Stadiumeinteilung [1].

Stadieneinteilung				3-Jahres-Überleben (%)
Stadium IA	T1	N0	M0	71
Stadium IB	T2	N0	M0	46
Stadium IIA	T1	N1	M0	38
Stadium IIB	T2	N1	M0	33
	T3	N0	M0	
Stadium IIIA	T1-3	N2	M0	18
	T3	N1	M0	
Stadium IIIB	T4	N0-2	M0	7
	TX	N3	M0	
Stadium IV	TX	NX	M1	2

Tumor	
T1	Tumor ≤3 cm, oder endobronchialer Tumor
T2	Tumor in Neben- oder Hauptbronchus, aber >2cm von Carina entfernt, Infiltration der viszerale Pleura, Atelektase eines Lungenlappens.
T3	Infiltration Thoraxwand, Diaphragma, mediastinale Pleura, parietales Perikard, Tumor in Hauptbronchus <2 cm von Carina entfernt, Begleitatelektase einer Lunge.
T4	Infiltration Mediastinum, Herz, grosse Gefässe, Trachea, Ösophagus, Wirbelkörper, Carina, ipsilateraler maligner Pleuraerguss.

Lymphknoten	
N1	ipsilaterale, hiläre Metastasen
N2	ipsilaterale mediastinale, subkarinäre Metastasen
N3	kontralaterale mediastinale, supraklavikuläre und Skalenus-Metastasen.

Abbildung 1. Zusammenstellung der Kosten bei Patienten mit Chemotherapie und «Best Supportive Care» (BSC) versus alleiniger BSC (\$: kanadische Dollar) [11].

Randomisation		
	"Best Supportive Care"	Chemotherapie mit Cisplatin + Adriamycin + Cyclophosphamid + BSC
Kosten:		
Chemotherapie:	-	1941 \$
Hospitalisation:	7235 \$	4472 \$
Ambulante Pflege:	992 \$	1042 \$
Radiotherapie:	366 \$	189 \$
Total Kosten	8594 \$	7645 \$
		+ 8 Wochen verlängertes Ueberleben

Tabelle 2.
Ansprechraten der wichtigsten zytostatischen Therapien
([4, 5] und aus Referenzen zitiert in diesen Übersichtsarbeiten, 27).

Behandlung	Ansprechrate	Medianes Überleben (Monate)
Keine Chemotherapie (Best Supportive Care)	–	1–4
Monotherapie		
Cisplatin	15–30%	6–8
Gemcitabine	20%	7–9
Taxane (Paclitaxel, Docetaxel)	10–25%	6–10
Vinorelbine	14–29%	7–8
Kombinations-Chemotherapie		
Mitomycin C + Vinblastin + Cisplatin	30–45%	8
Cisplatin + Vinorelbine	26–43%	8–10
Randomisierte ECOG-Studie 1594*		
– Cisplatin + Gemcitabine (n = 288)	21%	8,1
– Cisplatin + Docetaxel (n = 293)	17%	7,4
– Cisplatin + Paclitaxel (n = 292)	21%	8,1
– Carboplatin + Paclitaxel (n = 290)	15%	8,3

* Die Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) untersuchte in einer gross angelegten randomisierten Studie die Wirksamkeit von 4 gängigen Kombinations-Chemotherapien bei 1163 Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC [27].

einer 4–6monatigen Therapie sollte ebenfalls die zytostatische Behandlung sistiert werden, es gibt nämlich heute keine Hinweise für eine palliative Aktivität einer Erhaltungstherapie. In selektionierten Fällen, insbesondere bei Patienten mit einem guten Allgemeinzustand, kann eine Zweitlinien-Behandlung bei Rezidiv mit Docetaxel mit einem Ansprechen in etwa 20% der Fälle versucht werden [16].

Die kombinierte Behandlung beim lokal fortgeschrittenen NSCLC

Stadium IIIA. Ein lokal fortgeschrittenes NSCLC mit befallenen ipsilateralen mediastinalen Lymphknoten (Stadium IIIA) ist technisch wohl radikal resezierbar, in 60–70% leiden aber die Patienten einige Monate nach alleiniger Resektion an Fernmetastasen. Aus diesem Grunde wurde die Bedeutung einer ergänzend zur Operation postoperativen, adjuvanten verabreichten Chemotherapie untersucht. Die Patienten tolerierten die Chemotherapie nach Thorakotomie schlecht, und nur in 60% der Fälle konnte die geplante Behandlung verabreicht werden [17]. Aus diesem Grunde wurden Chemotherapien präoperativ (neoadjuvant) verabreicht:

2 Studien [18–19] mussten vorzeitig geschlossen werden, da es ethisch nicht vertretbar war, weiterhin Patienten so zu behandeln; der Unterschied anlässlich einer Zwischenanalyse (d.h. nach Einschluss von 60 Patienten) war zugunsten des Chemotherapiearms statistisch signifikant besser. In Anbetracht der kleinen Patientenzahl ist aber die Aussagekraft dieser beiden Studien gering, so dass man dieses Konzept weiterhin in klinischen Protokollen untersuchen muss. Aufgrund weiterer Studien bestehen aber zur Zeit keine Zweifel, dass die alleinige Chirurgie beim lokal fortgeschrittenen NSCLC ohne Fernmetastasen eine ungenügende Behandlung darstellt, und dass die Resektion mit einer Chemotherapie kombiniert werden sollte. Diese Therapie scheint die Heilungsquote zu verbessern, aber eine genaue Angabe zum Typ der Chemotherapie kann zur Zeit nicht gemacht werden. Die perioperative Morbidität hängt von der Art der Chemotherapie ab. So treten nach 2–4 Zyklen Mitomycin C, Vindesin und Cisplatin Lungenprobleme wie ARDS und Bronchusstumpfsuffizienz relativ häufig (5–15% je nach Zentrum) auf [20]. Die Komplikationen müssen auf das Mitomycin C zurückgeführt werden. Auch die Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin führte zu einer beträchtlichen Komplikationsrate von etwa 11% [21]. Demgegenüber wird die Kombinationschemotherapie mit Docetaxel und Cisplatin, die im Rahmen einer SAKK-Studie (Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für klinische Krebsforschung) durchgeführt wurde, gut toleriert, und die bisherigen Resultate sind vielversprechend [22].

Stadium IIIB. Beim lokal fortgeschrittenen inoperablen NSCLC spielt die Chemotherapie eine wichtige Rolle, und es ist heute Standard, kombiniert zur Bestrahlung eine Chemotherapie mit Cisplatin oder Carboplatin alternierend oder konkomittierend zu verabreichen. Diese Zytostatika wirken einerseits unterstützend zur Radiotherapie («Radiosensitizer») und andererseits vermindern sie das Risiko von Fernmetastasen. Dadurch wird das Überleben median um 2 Monate verlängert und die globale Lebensqualität bei Verminderung von Husten, Dyspnoe und Schmerz wesentlich verbessert [23] (Tab. 3).

Chemotherapie in Kombination mit neuen Substanzen

Kinaseinhibitoren. Kinasen sind Proteine, die bei der Stimulation und Regulation der Zellproliferation eine wichtige Rolle spielen. So kann es in einigen Tumoren, wie NSCLC, zu einer gesteigerten Stimulation der sequentiellen Aktivierung von solchen Kinasen kommen.

Iressa, ein neues Medikament, hemmt die Kinasen-Kaskade, die durch den EGFR (epidermal growth factor receptor) ausgelöst wird, was zu einer Verminderung der Proliferationskapazität dieser Zellen führt. In Mäusexperimenten induzierte Iressa eine Volumen-Reduktion eines implantierten Tumors durch die spezifische Hemmung dieser Kinasen. *In vitro* wirkt Iressa synergistisch zur Behandlung von Cisplatin und Taxanen. Bei Bronchuskarzinom-Patienten nach Chemotherapie führte Iressa in 22% zu einer >50% Tumolvolumen-Reduktion (partielle Remission) und in 22% der Fälle zur Stabilisierung des Tumorleidens [24]. Insgesamt wird das Medikament recht gut toleriert. Nebenwirkungen wie Durchfall und Exantheme sind relativ selten. Zur Zeit wird diese vielversprechende Substanz im Rahmen klinischer Protokolle in Kombination mit Chemotherapie (Cisplatin/Gemcitabine; Carboplatin/Paclitaxel) geprüft.

HER-2-Antikörper. Etwa 30% der NSCLC-Karzinomzellen überexprimieren auf ihrer Oberfläche den HER-2-Rezeptor, der die Zellproliferation stimuliert. Herceptin (Trastuzumab), ein Antikörper zu diesem Rezeptor, hemmt dadurch – wie *In-vitro*-Versuche belegen – das Wachstum von Lungenkarzinom-Zellen, die diesen Rezeptor überexprimieren [25]. Zudem gibt es Hinweise, dass Paclitaxel und Platin einen additiv-synergistischen Effekt zur Aktivität des Herceptins haben. Herceptin wird, wie dies von Patientinnen mit Mammakarzinom bekannt ist, sehr gut toleriert. Nebenwirkungen

wie Myelotoxizität, Alopezie und Nausea treten nicht auf. Selten werden Kardiotoxizität, Hauterytheme sowie Fieberschübe beobachtet. Aus diesem Grunde wird im Rahmen eines SAKK-Protokolls das Herceptin mit Paclitaxel und Carboplatin kombiniert. Patienten mit einem fortgeschrittenen NSCLC (Stadium IIIB-IV) sollten bei Überexpression des Herzeptinrezeptors diesen Antikörper im Rahmen eines klinischen Protokolls zusammen mit der Chemotherapie Paclitaxel und Carboplatin erhalten.

Antiangiogenese. Sobald die Tumormasse die Grösse von etwa 1 mm³ erreicht hat, genügt der Nährstofftransport von der Umgebung per Diffusion nicht mehr aus. Es müssen Gefässe in den Tumor eindringen, damit Nährstoffe die malignen Zellen versorgen können. Diese Neubildung von Kapillaren erlaubt das Wachstum des Tumors. Kann die Weiterentwicklung des Tumors durch die Hemmung der Gefässneubildung (Antiangiogenese) erreicht werden? Die Angiogenese wird durch Wachstumsfaktoren wie der «vascular endothelial growth factor (VEGF)» und des «basic fibroblastic growth factor (BFGF)» reguliert. Die ersten klinischen Studien mit Inhibitoren zu diesen Faktoren sind vielversprechend [26], und Protokolle, welche die Kombinationen mit Chemotherapie prüfen, werden erwartet.

Gentherapie. 50–70% der NSCLC haben das p53-Gen mutiert, welches bei der Regulation der Proliferation und der Apoptose (des physiologischen Zelltodes) eine grosse Rolle spielt.

Tabelle 3. Randomisierte Studien, welche die Lebensqualität unter Best Supportiv Care (BSC) versus Chemotherapie + BSC verglichen (* Radiotherapie + BSC versus Chemotherapie + Radiotherapie + BSC) [23, 28–31].

Autor	Anzahl Patienten	Typ Chemotherapie	Stadium	Allgemeinzustand	Änderung im Chemotherapie-Arm verglichen mit BSC-Arm
Helsing et al. [28]	145	Carboplatin + Etoposid	IIIB: 9% IV: 91%	0: 17% 1: 47% 2: 36%	Linderung von Schmerz, Müdigkeit, Dyspnoe, Husten, Verbesserung der Lebensqualität (global) (p <0,05)
Anderson et al. [29]	300	Gemcitabine	III: 60% IV: 40%	0: 0% 1: 28% 2: 72%	Linderung von Schmerz, Husten, Müdigkeit (p <0,05)
Ranson et al. [30]	157	Paclitaxel	IIIB: 45% IV: 55%	0: 13% 1: 69% 2: 18%	Verbesserung der funktionellen Aktivität (p = 0,04)
Lung Cancer Italian Study Group [31]	161	Vinorelbine	IIIB: 27% IV: 73%	0: 18% 1: 47% 2: 36%	Verbesserung der kognitiven Funktion, Verminderung von Schmerz, Müdigkeit, Dyspnoe, Analgetikakonsum (p <0,05)
Cullen et al. [23]*	797	Mitomycin C + Ifosfamid + Cisplatin	lokal fortgeschritten IIIA+B	0: 33% 1: 46% 2: 21%	Verbesserung der globalen Lebensqualität und des Appetits, Verminderung von Husten, Dyspnoe, Schmerz, Angst (p <0,007)

Wie aktiv ist die Chemotherapie nach Korrektur der p53-Genmutation in den malignen Zellen? Man nimmt an, dass durch die Wiederherstellung des p53-Moleküls die Zellen nach Zytostatika eher absterben. Diese Hypothese wurde in einer kleinen Phase-II-Studie im MD Anderson, in Texas, untersucht [27]. Vorbehandelte Patienten (meistens refraktär nach Cisplatintherapie) mit einem NSCLC im Stadium IV erhielten in ihrem Tumor das Gen p53 injiziert und gleichzeitig eine intravenös verabreichte Cisplatintherapie. Bei allen Patienten kam es zu einer Stabilisierung des Tumors, und molekularbiologisch konnte nachgewiesen werden, dass einerseits das injizierte p53-Gen auch exprimiert wurde und andererseits dadurch die Häufigkeit der Apoptose zunahm. Weitere Entwicklungen in diesem Gebiet erforschen die Möglichkeit, das Medikament systemisch zusammen mit der Chemotherapie zu applizieren.

Zusammenfassung und Schlussbemerkung

Während den 80er bis anfangs der 90er Jahre war die Chemotherapie aufgrund ihrer geringen Wirksamkeit beim NSCLC in Verruf geraten. Heute, dank der Entwicklung der neuen Chemotherapiekombinationen, konnte belegt werden, dass die Lebensqualität unter Chemotherapie bei Verlängerung der Überlebenszeit gebessert wird. Deshalb sollte bei einem Patienten in rechtem Allgemeinzustand eine solche Behandlung eingeleitet werden, mit dem Ziel, seine Beschwerden zu lindern [12, 15]. Zudem spielt die Chemotherapie auch bei lokal fortgeschrittenen, aber resezierbaren NSCLC eine wichtigere Rolle. Vor Einleitung einer Chemotherapie sollte aber immer die Möglichkeit eines Einschlusses in ein klinisches Studien-Protokoll evaluiert werden. Der Fortschritt ist klein und langsam, aber vorhanden und beständig, so dass wir die Hoffnung auf eine länger dauernde Remission oder gar Heilung eines fortgeschrittenen Bronchuskarzinoms nicht aufgeben dürfen. In diesem Sinne zitieren wir die provokative Aussage eines engen Beraters des US-Präsidenten Kennedy, Bernhard M. Baruch, der behauptet hat: «There are no such things incurables, there are only things for which man has not found a cure».

Referenzen

- Mountain CF. Revisions in the International System for staging lung cancer. *Chest* 1997;111:1710-7.
- Souquet PJ, Chauvin F, Boissel JP, Cellerino R, Cormier Y, Ganz PA, et al. Polychemotherapy in advanced non small cell lung cancer: a meta-analysis. *Lancet* 1993;342:19-21.
- Stewart LA, Pignon JP. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. *Br Med J* 1995;311:899-909.
- Ginsberg RJ, Vokes EE, Raben A. Non small cell lung cancer. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 5th ed. New York: Raven Press; 1997. p. 858-911.
- Schiller JH. Chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer. In: Pass HI, Mitchell JB, Johnson DH, Turrisi AT, Minna JD, eds. *Lung Cancer: Principles and Practice*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott; 2000. p. 889-902.
- Ellis PA, Smith IE, Hardy JR, Nicolson MC, Talbot DC, Ashley SE, Priest K. Symptom relief with MVP (mitomycin C, vinblastine and cisplatin) chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer* 1995;71:366-70.
- Osoba D, Rusthoven JJ, Turnbull KA, Evans WK, Shepherd FA. Combination chemotherapy with bleomycin, etoposide, and cisplatin in metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1985;3:1478-85.
- Fernandez C, Rossel R, Abad-Esteve A, Monras P, Moreno I, Serichol M, Roviralta M, et al. Quality of life during chemotherapy in non-small cell lung cancer patients. *Acta Oncol* 1989;28:29-33.
- Gatzemeier U, Shepherd FA, Le Chevalier T, Weynants P, Cottier B, Groen HJ, et al. Activity of gemcitabine in patients with non-small cell lung cancer: a multicentre, extended phase II study. *Eur J Cancer* 1996;32A:243-8.
- Gridelli C, Perrone F, Gallo C, De Marinis F, Ianniello G, Cigolari S, et al. Vinorelbine is well tolerated and active in the treatment of elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. A two-stage phase II study. *Eur J Cancer* 1997; 33:392-7.
- Jaakkimainen L, Goodwin PJ, Pater J, Warde P, Murray N, Rapp E, et al. Counting the costs of chemotherapy in a National Cancer Institute of Canada randomized trial in non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1990;8:1301-9.
- Berthelot JM, Will BP, Evans WK, Coyle D, Earle CC, Bordeleau L. Decision framework for chemotherapeutic interventions for metastatic non-small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1321-9.
- Goodwin PJ, Sepherd FA. Economic issues in lung cancer: a review. *J Clin Oncol* 1998;16:3900-12.
- Evans W. K. Cost-effectiveness of paclitaxel plus cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer* 1999;80:815-82.
- ASCO guidelines. Clinical Practice guidelines for the treatment of unresectable non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:2996-3018.
- Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, Mattson K, Gralla R, O'Rourke M, et al. 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* 2000;18:2095-103.
- Albain KS, Pass HI. Induction therapy for locally advanced non-small cell lung cancer. In: Pass HI, Mitchell JB, Johnson DH, Turrisi AT, Minna JD, eds. *Lung Cancer: Principles and Practice*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott; 2000. p. 798-820.
- Rosell R, Gomez-Codina J, Camps C, Maestre J, Padille J, Canto A, et al. A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1994;330:153-8.

- 19 Roth JA, Fossella F, Komaki R, Ryan MB, Putnam JB Jr, Lee JS, et al. A randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86(9):673-80.
- 20 Martini N, Kris MG, Flehinger BJ, Gralla RJ, Bains MS, Burt ME, et al. Preoperative chemotherapy for stage IIIa (N2) lung cancer: the Sloan-Kettering experience with 136 patients. *Ann Thorac Surg* 1993;55:1365-73.
- 21 Roberts JR, Devore RF, Carbone DP, Winkler CF, Choy H, Slovis BS, et al. Neoadjuvant chemotherapy increases perioperative complications in patients undergoing resection for NSCLC. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999;18:465a.
- 22 Betticher DC, Hsu Schmitz SF, Gauthier Y, von Briel C, Roth A, Spiliopoulos A, et al. Neoadjuvant therapy with docetaxel (TAX) and cisplatin (CIS) in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC), stage IIIA, N2 is highly active with few toxicities. *Lung Cancer* 2000; 29(Suppl. 1):99.
- 23 Cullen MH, Billingham LJ, Woodroffe CM, Chetiyawardana AD, Gower NH, Joshi R, et al. Mitomycin, ifosfamide, and cisplatin in unresectable non-small-cell lung cancer: effects on survival and quality of life. *J Clin Oncol* 1999;17: 3188-94.
- 24 Ferry D, Hammond L, Ranson M, Kris M, Miller V, Murray P, et al. Interim oral ZD 1839 (Iressa), a novel epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor (Egfr-Tki), shows evidence of good tolerability and activity: final results from a phase I study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19:5E. Lung adeno-carcinoma. *Ann Thorac Surg* 1996;62:1454-9.
- 25 Sledge G, Miller K, Novotny W, Gaudreault J, Ash M, Colbleigh M. A phase II trial of single-agent rhuMab VEGF (recombinant humanized monoclonal antibody to vascular endothelial cell growth factor) in patients with relapsed metastatic breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000;19:5c.
- 26 Swisher SG, Roth JA, Nemunaitis J, Lawrence DD, Kemp BL, Carrasco CH, et al. Adenovirus-mediated p53 gene transfer in advanced non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:763-7.
- 27 Schiller JH, Harrington D, Sandler A, Belani C, Langer C, Krook J, et al. A randomised phase III trial of four chemotherapy regimens in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000;19:2.
- 28 Helsing M, Bergman B, Thaning L, Hero U. Quality of life and survival in patients with advanced non-small cell lung cancer receiving supportive care plus chemotherapy with carboplatin and etoposide or supportive care only. A multicentre randomised phase III trial. Joint Lung Cancer Study Group. *Eur J Cancer* 1998;34:1036-44.
- 29 Anderson H, Hopwood P, Stephens RJ, Thatcher N, Cottier B, Nicholson M, et al. Gemcitabine plus best supportive care (BSC) vs BSC in inoperable non-small cell lung cancer – a randomized trial with quality of life as the primary outcome. UK NSCLC Gemcitabine Group. *Non-Small Cell Lung Cancer. Br J Cancer* 2000;83:447-53.
- 30 Ranson M, Davidson N, Nicolson M, Falk S, Carmichael J, Lopez P, et al. Randomized trial of paclitaxel plus supportive care versus supportive care for patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1074-80.
- 31 The Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study Group. Effects of vinorelbine on quality of life and survival of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. The Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study Group. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:66-72.