

Isolierte Thoraxperfusion mit Chemofiltration (ITP-F) beim fortgeschrittenen und vorbehandelten nicht klein- zelligen Bronchialkarzinom

Karl R. Aigner und Emir Selak

- 32.1 Einleitung – 404
- 32.2 Technik der isolierten Thoraxperfusion
mit Chemofiltration – 404
- 32.3 Pharmakokinetik und Pharmakodynamik – 405
- 32.4 Patienten und Methoden – 407
- 32.5 Ergebnisse – 407
- 32.6 Toxizität und Nebenwirkungen – 408
- 32.7 Diskussion – 409
- 32.8 Zusammenfassung – 410

- Literatur – 410



32.1 Einleitung

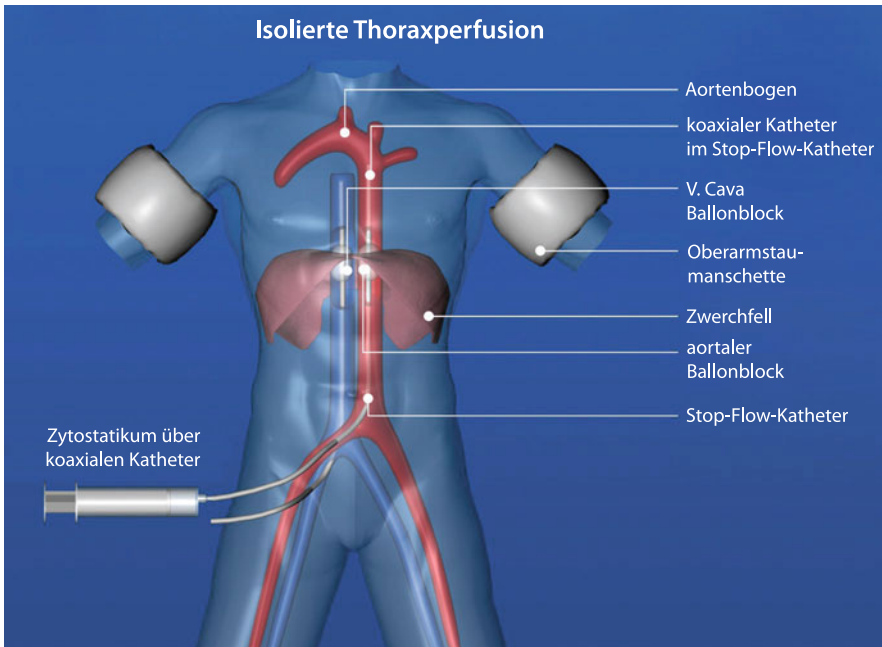
Das Bronchialkarzinom ist die häufigste Krebs-todesursache beim Mann. Jährlich sterben etwa 500.000 Patienten in der nördlichen Hemisphäre an Lungenkrebs, weltweit sind es über eine Million. Der Anteil des nicht kleinzelligen Karzinoms (NS-CLC) liegt bei 80% aller Patienten mit Bronchialkarzinom. Zum Zeitpunkt der ersten Symptome und der Diagnose ist die Erkrankung schon meist weit fortgeschritten, und nur etwa 30% der Patienten sind noch operabel. Bei diesen liegt die Lebenserwartung bei etwa 43%. Die überwiegende Zahl der Patienten ist einer radikalen Operation oder Strahlentherapie nicht mehr zugänglich. Die Lebenserwartung hat sich im Laufe der Jahre kaum geändert. Sie liegt nach wie vor bei etwa 8–10 Monaten, gleich welche systemischen Chemotherapien eingesetzt wurden: platinbasierte Therapien mit oder ohne zusätzliche Zytostatikakombinationen oder zielgerichtete Substanzen. Außer einiger kleiner Veränderungen bezüglich der Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (PFS) von einigen wenigen Monaten wurde ein eindrucksvoller Fortschritt in der Gesamtüberlebenszeit nicht erzielt.

Eine Lebensverlängerung von wenigen Monaten wurde mit dosisintensiverer oder Langzeitchemotherapie zwar erreicht, ging jedoch mit nicht akzeptabler Toxizität einher und bewirkte eine erhebliche Verschlechterung der Lebensqualität [1–4].

Um mit einer weniger kostenintensiven Therapie als der derzeit verfügbaren das Leben zu verlängern und die Lebensqualität zu verbessern, setzen wir eine Technik ein, welche durch segmentale vasculäre Isolation des Brustkorbs eine sehr hohe lokale Zytostatikaexposition erreicht und gleichzeitig toxische Nebenwirkungen mit extrakorporaler Zytostatikafiltration reduziert oder verhindert.

32.2 Technik der isolierten Thoraxperfusion mit Chemofiltration

Zur isolierten Thoraxperfusion mit Chemofiltration (ITP-F) wird in Allgemeinnarkose ein arterieller und ein venöser dreilumiger Stop-Flow-Ballonkatheter über die A. und V. femoralis in der Leiste eingeführt und damit die Aorta und Vena cava direkt unter dem Zwerchfell geblockt (■ Abb. 32.1). Zur Isolierung des Kopf-Hals-Thorax-Bereiches werden



■ Abb. 32.1 Schema der isolierten Thoraxperfusion. (Aus [21]; mit freundl. Genehmigung)



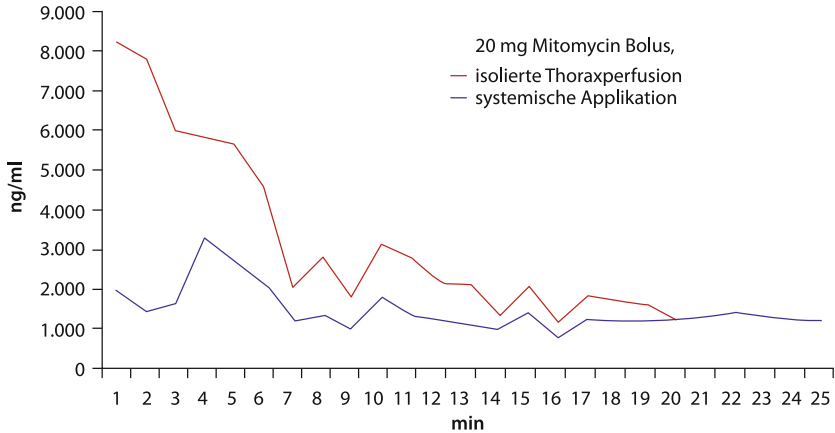
■ **Abb. 32.2** Chemofiltration

zusätzlich zwei Blutdruckmanschetten an den Oberarmen angelegt. Die Chemotherapeutika werden durch den koaxialen Katheterkanal, der in die Spitze des Aortenkatheters mündet, mit hohem Druck gegen den aortalen Blutstrom pulsatil injiziert. Das Chemotherapeutikum kann alternativ indikationsabhängig auch durch den koaxialen Kanal des V.-cava-Ballonkatheters injiziert werden. Dabei werden jedoch die durch Bronchial- oder Intercostalarterien versorgten Areale, wie zentral sitzende Karzinome oder Pleuramesotheliome und -metastasen, nicht in derselben hohen Konzentration initial durchflutet. Nach 15-minütiger Isolationszeit werden alle Blockaden, Ballonkatheter und Blutdruckmanschetten entblockt und die arteriovenöse Chemofiltration durch die beiden größerlumigen Kanäle der Stop-Flow-Katheter über mediane 40 Minuten bei einer maximalen Flussrate von 500 ml pro Minute weitergeführt. Auf diese Weise werden die systemische Zytostatikaexposition und damit auch die systemische Toxizität wesentlich reduziert. Es vermindert auch klinisch relevante Toxizität, welche durch eventuelle vaskuläre Lecks in den systemischen Kreislauf während der 15-minütigen Isolationsphase entstanden sein könnten (■ Abb. 32.2). Am Ende der Chemofiltration werden die beiden Katheter entfernt und die A. und V. femoralis fortlaufend genäht.

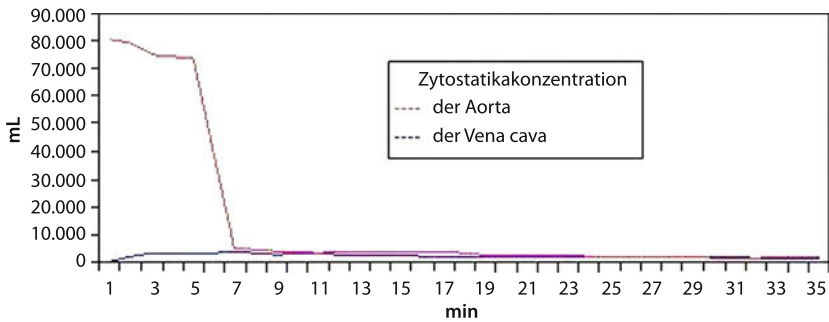
32.3 Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

Bei der regionalen Chemotherapie generell und somit auch bei der Anwendung zur Behandlung des Bronchialkarzinoms gibt es zwei wesentliche Grundsätze zur Erzielung einer höheren Zytostatikaexposition, verglichen mit systemischer Chemotherapie. Das erste Prinzip ist die Anwendung eines isolierten Perfusionskreislaufs, um eine maximale Zytostatikakonzentration im Zielgebiet zu erreichen. Dabei hat der sogenannte »first pass uptake«, die initiale Passage des Chemotherapeutikums durch das Tumorbett und seine Umgebung, die ganz entscheidende Bedeutung. Das zweite Prinzip ist die Manipulation der arteriellen Blutflussrate und der Infusionszeit.

Bei der isolierten Perfusion im geschlossenen System entsteht durch die Reduktion des zirkulierenden Blutvolumens eine Erhöhung der Zytostatikaspiegel und damit der Zytostatikakonzentration. Bei der isolierten Chemotherapie des Thorax – als theoretisches Modell – bewirkt eine Reduzierung des Perfusionsblutvolumens auf ein Drittel bis ein Viertel des Körperblutvolumens einen Anstieg der Zytostatikakonzentration um den Faktor 3 oder 4 im perfundierten Gebiet. ■ Abb. 32.3 zeigt die unterschiedlichen Mitomycin-Plasmaspiegel, wenn die gleiche Dosis von 20 mg als intravenöser syste-



■ **Abb. 32.3** Mytomycin-Plasmaspiegel bei isolierter Thoraxperfusion mit Chemofiltration und nach intravenöser, systemischer Applikation

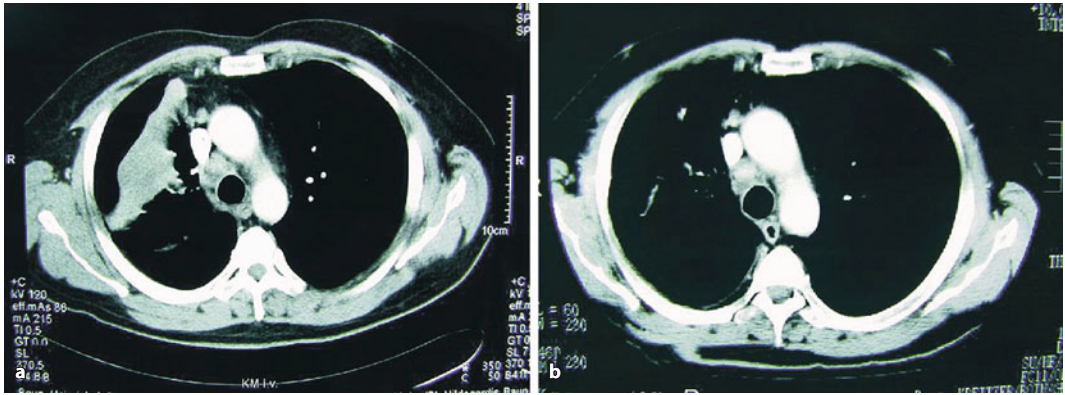


■ **Abb. 32.4** Intraaortale pulsatile Infusion von 80 mg Cisplatin über fünf Minuten

mischer Bolus oder intraaortale Bolusinfusion verabreicht wird. Diese Therapie wurde demselben Patienten erst intravenös als systemische Chemotherapie, beim zweiten Zyklus aortal bei der isolierten Thoraxperfusion verabreicht. Die Zytostatikaspiegel sind im isolierten Kreislauf analog der reduzierten Blutvolumina, 3- bis 4-mal höher als im gesamten systemischen Kreislauf. Etwa 6 Minuten nach der Injektion ist der arteriovenöse Konzentrationsvorteil bereits auf nur noch die doppelte Konzentration reduziert, wohl bedingt durch die höhere Aufnahme im Gewebe aufgrund der hohen arteriellen Konzentration bei der ersten Passage durch Tumor- und umgebendes Gewebe. Nach 20 Minuten haben sich beide Spiegel einander angeglichen. Dabei ist zu bemerken, dass die Chemofiltration 15 Minuten nach der Injektion gestartet wurde,

nachdem sämtliche Blockaden entblockt und die Isolation aufgehoben war.

Eine manuelle pulsatile Injektion durch den koaxialen Kanal des Stop-Flow-Katheters erzeugt Spitzenkonzentrationen von Cisplatin von 75.000–80.000 ng/ml in der Aorta. Die simultan in der V. cava gemessenen Konzentrationen liegen zwischen nur 1.000 und 3.000 ng/ml maximal. Dies bedeutet bezüglich des »first pass effects« (■ **Abb. 32.4**) eine 20- bis max. 80-fache Exposition in dieser Phase. Eine 5- bis 7-minütige Anflusphase bei höchster Konzentration ist ausreichend für ein gutes Tumoransprechen.



▣ **Abb. 32.5** (a) CT vor isolierter Thoraxperfusion mit Chemofiltration; (b) CT vier Wochen nach isolierter Thoraxperfusion mit Chemofiltration

32.4 Patienten und Methoden

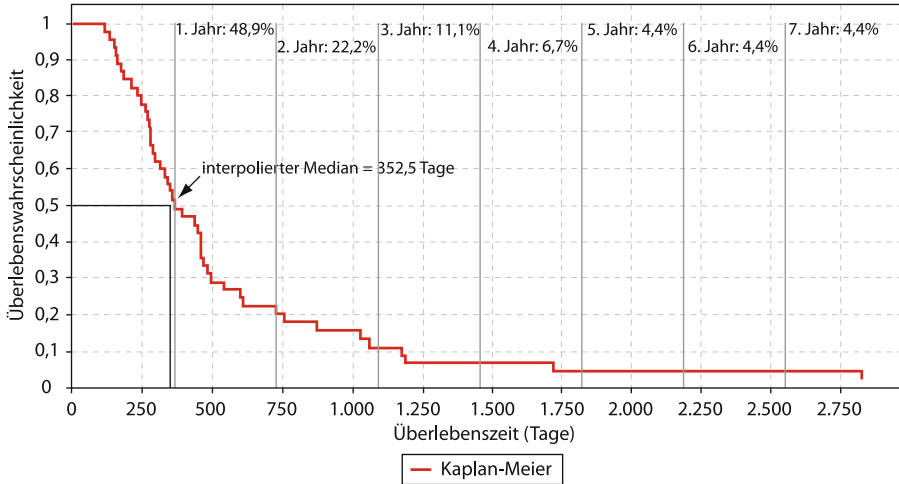
64 Patienten mit nicht kleinzelligem Bronchialkarzinom, darunter 84% in Progression nach systemischer platinbasierter Chemotherapie oder Radiochemotherapie, erhielten eine isolierte thorakale Perfusion mit Chemofiltration [5]. 19 Patienten waren im UICC-Stadium III und 45 Patienten im UICC-Stadium IV.

Die Behandlung bestand aus vier Zyklen isolierter Thoraxperfusion in jeweils vierwöchigen Abständen. Eine Dreierkombination aus Cisplatin, Adriamycin und Mitomycin wurde als pulsatile Bolusinjektion durch den Zentralkanal des arteriellen Ballonkatheters gegen den aortalen Blutstrom appliziert. Die Infusionszeit betrug 3–5 Minuten. Die Standarddosis bei einem 70 kg schweren Patienten waren 100 mg Cisplatin, 50 mg Adriamycin und 20–30 mg Mitomycin. Die Chemotherapeutika wurden in die verminderten Blutvolumina der Thoraxregion appliziert, welche etwa ein Drittel bis ein Viertel des Gesamtkörperblutvolumens betragen. Insofern sind die erzielten Zytostatikakonzentrationen durch die erniedrigten Blutvolumina entsprechend erhöht. Die Gesamtexpositionszeit, wie auch die völlige Isolation des hypoxischen unteren Körperteils, betrug 15 Minuten. Die mittlere Chemofiltrationszeit umfasste 40 Minuten. Zur Verlaufskontrolle wurde nach dem ersten, dritten und letzten Therapiezyklus ein CT angefertigt. Patienten, welche innerhalb von vier Wochen nach der ersten Behandlung kein deutliches Tumoransprechen auf die The-

rapie gezeigt hatten, erhielten im zweiten Zyklus ein geändertes Therapieschema, meist nach den Ergebnissen einer Chemosensitivitätstestung. Zeigte sich auch nach zwei Therapien trotz Anwendung einer geänderten Zytostatikakombination keine nennenswerte klinische Response, so wurde die Behandlung eingestellt. Wurde jedoch nach jeder Therapie ein zunehmendes Schrumpfen des Primärtumors oder der Metastasen und eine Verbesserung der respiratorischen Parameter verzeichnet, so wurde die Therapie mit insgesamt vier Zyklen durchgeführt, in Ausnahmefällen auch bis zu sechs Zyklen.

32.5 Ergebnisse

Die Qualität des Ansprechens war überwiegend, bei 56% der Patienten, als partielle Remission dokumentiert. Wohl aufgrund der fortgeschrittenen Fälle im klinischen Stadium 4 mit meist sehr ausgedehnter Tumorinvasion lag die Rate der Komplettremissionen bei 8% (▣ Tab. 32.1). Die Gesamtansprechrate (CR und PR) lag bei 64% mit 28% unveränderter Befunde (stable disease) und 8% progredienter Tumoren auch nach regionalen Therapien. 5 Patienten hatten eine Komplettremission (8%). Diese wurde bereits nach der ersten oder zweiten isolierten Thoraxperfusion diagnostiziert (▣ Abb. 32.5). Die Gesamtüberlebensrate war einer der Endpunkte der Studie. Bei den 45 Patienten im Stadium 4 lag die 1-Jahres-Überlebensrate bei 48,9%, 2 Jahre 22,2% und 3 Jahre 11,1% (▣ Abb.



■ **Abb. 32.6** Kaplan-Meier-Überlebenskurve (n = 45 Patienten; NSCLC-Stadium IV)

32.6). Ein im Vergleich mit den Überlebensdaten des American Joint Committee on Cancer (AJCC) [7] ist in ■ Tab. 32.2 dargestellt.

32.6 Toxizität und Nebenwirkungen

Die hämatologische Toxizität war mit WHO-Grad 1 oder 2 gering ausgeprägt. Übelkeit und Erbrechen traten selten auf, nur einige wenige Patienten berichteten über leichte Übelkeit. Hier bestand eine

eindeutige Korrelation zur Intensität und dem Verlauf der posttherapeutischen Chemofiltration. In einer früheren Studie war beobachtet worden, dass Patienten, die ohne Chemofiltration therapiert worden waren, auch ähnliche Nebenwirkungen wie nach einer systemischen Chemotherapie hatten. Der Krankenhausaufenthalt lag postoperativ bei 10–12 Tagen, wohingegen Patienten nach Chemofiltration über keine relevanten Nebenwirkungen berichteten und nicht länger als 3–5 postoperative Tage stationär behandelt wurden.

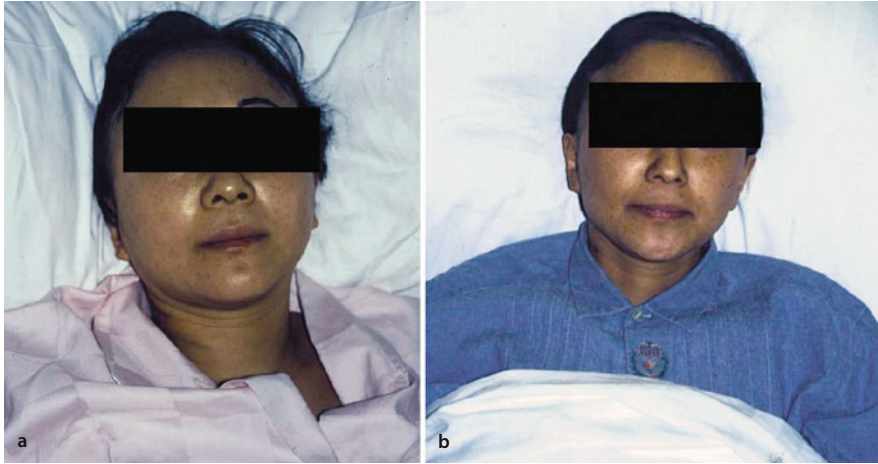
Da bei der isolierten Thoraxperfusion auch die Kopf-Hals-Region in das Therapieareal eingeschlossen ist, tritt durch die Therapie bei mehr als 95% der Patienten eine Alopezie trotz Kühlung des behaarten Kopfes mit einer Kühlkappe auf. Das Auftreten von chemotherapiebedingten Schleimhautirritationen wird durch das Einbringen einer Eisblase in die Mundhöhle während der Perfusionsdauer verhindert. Ein regelmäßig auftretendes Gesichtssödem (■ Abb. 32.7) aufgrund der lokal hohen arteriellen Zytostatikakonzentration und -expositi-

■ **Tab. 32.1** Ansprechraten nach vier Zyklen isolierter Thoraxperfusion

Kategorie	Anteil	Gesamt
CR (Komplettremission)	8%	Gesamt: 64%
PR (partielle Remission)	56%	
SD (stable disease)	28%	
PD (Progression)	8%	

■ **Tab. 32.2** Überlebenszeiten ITP-F, verglichen mit Cancer Data Base (AJCC 2002) NSCLC-Stadium IV

Überlebenszeit	1 Jahr	2 Jahre	3 Jahre	4 Jahre	5 Jahre
ITP-F	48,9%	22,2%	11,1%	6,7%	4,4%
AJCC	16,9%	5,8%	3,1%	2,1%	1,6%



■ **Abb. 32.7** (a) Gesichtssödem direkt nach isolierter Thoraxperfusion; (b) Komplette Rückbildung des Ödems zwei Tage nach isolierter Thoraxperfusion

on während der arteriellen Infusionsdauer hat keinerlei Auswirkungen auf die Lebensqualität und ist nach 2–3 Tagen wieder völlig abgeklungen. Patienten mit präoperativ grenzwertig kompensierten respiratorischen Parametern bedürfen während der ersten 2–3 postoperativen Tage aufgrund eines leichten interstitiellen Ödems einer geringen Sauerstoffsubstitution von 2–3 Litern pro Minute. Nach 2–3 Tagen ist diese Symptomatik völlig abgeklungen, die Atemfunktion meist gegenüber der präoperativen Situation verbessert.

Müdigkeit und Abgeschlagenheit – Fatigue – wurden nicht beobachtet, außer in Fällen, in denen die isolierte Thoraxperfusion zu einer raschen Tumornekrose innerhalb weniger Tage geführt hatte. Grad-4-Toxizität oder febrile Neutropenie trat niemals auf. Leichte Erhöhungen der Leberenzyme und des Serumkreatinins resultieren von der 15-minütigen Hypoxie der Abdominalorgane während der Ballonblockade von Aorta und Vena cava und sind in der Regel innerhalb von acht Tagen wieder abgeklungen. Anhaltender Nieren- oder Leberschaden wurde nicht beobachtet.

32.7 Diskussion

In der vorliegenden Studie zeigte sich, dass eine substantielle Erhöhung der lokalen Zytostatikaexposition die Ansprechraten und auch die Überlebenszeit

verlängern kann. Die Lebensqualität als zweiter wichtiger Endpunkt der Studie wurde durch die Chemofiltration mit Reduktion der residualen Zytostatikabelastung im systemischen Kreislauf eindrucksvoll verbessert. Es gab keine unerwünschten behandlungsbedingten Nebenwirkungen, wie sie normalerweise nach dosisintensivierter Chemotherapie beobachtet werden. Die Überlebenszeit selbst wurde bislang mit systemischen Therapien nicht wesentlich beeinflusst, allenfalls wird meist als Surrogatparameter die progressionsfreie Überlebenszeit (PFS) um einige wenige Monate (etwa 1–2) verlängert, was klinisch unbedeutend ist. Verbesserungen der Überlebenszeit wurden vorwiegend bei lokal begrenzten Tumoren erzielt, und diese Zugewinne an Überlebenszeit sind mehr oder weniger das Ergebnis besserer chirurgischer Techniken im Allgemeinen und der besser planbaren Chirurgie von Lungentumoren aufgrund ständig weiterentwickelter Techniken und Möglichkeiten der präoperativen Bildgebung [6].

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie wurden mit den relativen Überlebensraten von Patienten mit nicht kleinzelligem Bronchialkarzinom, welche in den USA von 1992 bis 1993 diagnostiziert worden waren, verglichen [7]. Die 1-Jahres-Überlebensraten von 44.410 Patienten mit NSCLC im Stadium IV lagen bei 16,9%, nach isolierter Thoraxperfusion bei 48,9%. Die 2-Jahres-Überlebensrate betrug nur noch 5,8%, verglichen mit 22,2% nach

isolierter Thoraxperfusion, und 3,1% nach drei Jahren gegenüber 11,1% nach isolierter Thoraxperfusion. Natürlich können mehr als 44.000 Patienten, die einen repräsentativen Querschnitt bilden, nur schwer mit 64 Patienten in einer kleinen Studie verglichen werden. Jedoch vermitteln diese 44.000 Patienten verlässliche stadienbezogene Überlebensraten, welche sich bislang, trotz aller therapeutischen Bemühungen, nicht wesentlich geändert haben [3, 4, 8–16].

Eine nicht randomisierte Studie, wie die vorliegende, kann per se keine Überlebensvorteile beweisen. Was trotzdem für einen Überlebensvorteil spricht, ist die negative Selektion von fast ausschließlich mit Chemo- oder Radiochemotherapie vorbehandelten Patienten in weit fortgeschrittener Progression mit großer Tumorlast und unbehandelt ganz kurzer Lebenserwartung von wenigen Wochen bis Monaten. Solche Patienten in eine randomisierte Studie systemische versus regionale Chemotherapie einzubringen ist kaum bis gar nicht möglich, da sie eine weitere systemische Therapie nicht mehr tolerieren oder auch dazu gar nicht einwilligen. Insofern dient der individuelle Patient mit therapiereisistentem Tumor, in dieser Konstellation, wenn er sich einer isolierten Perfusontechnik mit Chemofiltration unterzieht, als seine eigene Kontrolle.

32.8 Zusammenfassung

Die regionale Chemotherapie in Form der isolierten Thoraxperfusion mit Chemofiltration bietet den Vorteil, dass eine hohe Zytostatikaexposition auf das Zielgebiet des Primärtumors und seiner Lymphabflussgebiete angewandt werden kann, ohne eine kollaterale Toxizität am gesamten Organismus zu verursachen. Die Chemofiltration ist ein wesentlicher Bestandteil dieses Konzeptes [17–20]. Durch diese Kombination der isolierten Perfusion mit Reduzierung der systemischen Zytostatikabelastung können Tumore effektiv behandelt werden, ohne die Lebensqualität des Patienten zu beeinträchtigen.

Ein weiterer wichtiger Gesichtspunkt ist die Zytostatikaexposition. »Regionale Chemotherapie« ist nicht gleich regionale Chemotherapie und kann in verschiedenen mehr oder weniger wirksamen Mo-

difikationen angewandt werden. Es hat sich gezeigt, dass die Kurzzeit-Bolusinfusion über 5–7 Minuten bei 15-minütiger isolierter Perfusion eine hohe Aufnahme in Tumorgewebe bewirkt, was in der Konsequenz den tumortoxischen Effekt erhöht. Die restliche Zytostatikabelastung im systemischen Kreislauf wird durch die nachfolgende Chemofiltration wirksam reduziert.

Was trotz fehlender randomisierter Phase-III-Studie für die regionale Chemotherapie spricht, ist, dass ein hoher Prozentsatz der Patienten mit einer geringen Lebenserwartung und in Tumorprogression nach Radiochemotherapie oder Chemotherapie ganz eindeutig von der isolierten Thoraxperfusion profitiert. Zieht man in Betracht, dass ein Patient mit nicht kleinzelligem Bronchialkarzinom zur Zeit der Diagnose eine 1-Jahres-Lebenserwartung von +/-43% hat und, nachdem er nach intensiver Vorbehandlung mit Operation, Chemo- und Radiotherapie wieder in Tumorprogression mit einer stark reduzierten Leistungsfähigkeit und minimaler Lebenserwartung von einigen wenigen Wochen ist, nach isolierter Thoraxperfusion wieder eine 46%ige Chance hat, ein Jahr zu überleben, kann daraus geschlossen werden, dass die isolierte Thoraxperfusion tatsächlich effektiv ist. Trotzdem sollten diese Daten in einer kontrollierten Phase-III-Studie eruiert werden, wobei Patienten im UICC-Stadium IV oder IIIb ohne Vorbehandlung systemisch versus regional eingebracht werden, mit den ganz wesentlichen Studienendpunkten des Gesamtüberlebens und der Lebensqualität.

Literatur

1. Ando Masahiko, Okamoto Isamu, Yamamoto Nobuyuki, Takeda Koji, Tamura Kenji, Seto Takashi, Ariyoshi Yutaka, and Fukuoka Masahiro: Predictive Factors for Interstitial Lung Disease, Antitumor Response, and Survival in Non-Small-Cell Lung Cancer Patients Treated With Gefinitib. *J Clin Oncol* 24:2549–2556, 2006.
2. Hapani Sanjaykumar, Chu David, Wu Shenhong: Risk of gastrointestinal perforation in patients with cancer treated with Bevacizumab: a meta-analysis. *Lancet Oncol* 2009;10:559–568.
3. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group: Chemotherapy in non-small cell lung cancer: A meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomized clinical trials. *BMJ* 311:899–909, 1995.

4. Soon Yu Yang, Stockler Martin R., Askie Lisa M., and Boyer Michael J.: Duration of Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *J Clin Oncol* 27:3277–3283, 2009 by American Society of Clinical Oncology.
5. Aigner KR, Selak E: Isolated Thoracic Perfusion as Induction Chemotherapy for Non-Small-Cell Lung Cancer. Submitted for publication.
6. Woodward Rebecca M., Brown Martin L., Stewart Susan T., Cronin Kathleen A., Cutler David M.: The Value of Medical Interventions for Lung Cancer in the Elderly. Results from SEER-CMHSF. DOI 10.1002/cncr.23058. Published online 22 October 2007 in Wiley InterScience (www.interscience.wiley.com).
7. American Joint Committee on Cancer (AJCC) Cancer Staging Handbook Sixth Edition, Eds.: Frederick L. Greene, David L. Page, Irvin D. Fleming, April G. Fritz, Charles M. Balch, Daniel G. Haller, Monica Morrow. 2002 Springer New York Berlin Heidelberg pp 191–202.
8. Fidias PM, Dakhil SR, Lyss AP, et al: Phase III study of immediate compared with delayed docetaxel after front-line therapy with gemcitabine plus carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 27:591–598, 2009.
9. Johnson David H., Fehrenbacher Louis, Novotny William F., Herbst Roy S., Nemunaitis John J., Jablons David M., Langer J. Corey, DeVore III Russell F., Gaudreault Jacques, Damico Lisa A., Holmgren Eric, and Kabbinavar Fairouz. Randomized Phase II Trial Comparing Bevacizumab Plus Carboplatin and Paclitaxel With Carboplatin and Paclitaxel Alone in Previously Untreated Locally Advanced or Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 22:2184–2191, 2004 by American Society of Clinical Oncology.
10. Mok Tony S.K., Wu Yi-Long, Yu Chong-Jen, Thou Caicun, Chen Yuh-Min, Zhang Li, Ignacio Jorge, Liao Meilin, Srimuninnimit Vichien, Boyer Michael J., Chua-Tan Marina, Sriuranpong Virote, Sudoyo Aru W., Jin Kate, Johnston Michael, Chui Winsome, and Lee Jin-Soo.: Randomized, Placebo-Controlled, Phase II Study of Sequential Erlotinib and Chemotherapy As First-Line Treatment for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 27:5080–5087, 2009 by American Society of Clinical Oncology.
11. Nasser Hanna, Paul A. Bunn Jr, Corey Langer, et al: Randomized Phase III Trial Comparing Irinotecan/Cisplatin With Etoposide/Cisplatin in Patients With Previously Untreated Extensive-Stage Disease Small-Cell-Lung Cancer. *J Clin Oncol* 24:2038–2043, 2006.
12. Niho Seiji, Kubota Kaoru, Goto Koichi, Yoh Kiyotaka, Ohmatsu Hironobu, Kakinuma Ryutaro, Saijo Nagahiro, and Nishiwaki Yutaka: First-Line Single Agent Treatment With Gefitinib in Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Phase II Study. *J Clin Oncol* 24:64–69, 2006 by American Society of Clinical Oncology.
13. Riely Gregory J., Rizvi Naiyer A., Kris Mark G., Milton Daniel T., Solit David B., Rosen Neal, Sentruk Emir, Azzoli Christopher G., Brahmer Julie R., Sirotnak Francis M., Seshan Venkatraman E., Fogle Margaret, Ginsberg Michelle, Miller Vincent A., and Erludin Charles M.: Randomized Phase II Study of Pulse Erlotinib Before or After Carboplatin and Paclitaxel in Current or Former Smokers With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 27:264–270, 2009 by American Society of Clinical Oncology.
14. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al: Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 26:3543–3551, 2008.
15. Socinski MA, Stinchcombe TE: Duration of first line chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: Less is more in the era of effective subsequent therapies. *J Clin Oncol* 25:5155–5157, 2007.
16. Stinchcombe TE, Socinski MA: Treatment paradigms for advanced stage non-small cell lung cancer in the era of multiple lines of therapy. *J Thorac Oncol* 4:243–250, 2009.
17. Aigner KR, Müller H, Walter H et al. Drug filtration in high-dose regional chemotherapy. Eds: Aigner KR et al. *Contrib Oncol* 1988; 29: 261–280.
18. Aigner KR, Tonn JC, Hechtel R, Seuffer R. Die intraarterielle Zytostatikatherapie mit venöser Filtration im halboffenen System. *Onkologie* 1983; 6 (2): 2–4.
19. Muchmore JH, Aigner KR, Beg MH. Regional Chemotherapy for Advanced Intraabdominal and Pelvic Cancer in: *Cancer of the Colon, Rectum and Anus*. Eds: Cohen AM, Winawer SJ, Friedman MA, Günderson LL. 1995; 881–889.
20. Tonn JC. Die portocavale Hämofiltration bei der isolierten Perfusion der Leber. In: *Hrg. Aigner KR, Beitr. Onkol.* 1985; 21: 108–116.

