

M. Reck¹
J. von Pawel²
C. Nimmermann²
G. Groth¹
U. Gatzemeier¹

Tirapazamine, Cisplatin und Gemcitabine beim fortgeschrittenen nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom – eine Phase II-Studie

Phase II-Trial of Tirapazamine in Combination with Cisplatin and Gemcitabine in Patients with Advanced Non-Small-Cell-Lung-Cancer (NSCLC)

Zusammenfassung

Trotz Fortschritte in der Chemotherapie des fortgeschrittenen und metastasierten nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC) ist die Prognose mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 2–5% denkbar schlecht. Aufgrund des hohen Anteils von hypoxischen Zellen in soliden Tumoren bietet der Einsatz von Substanzen mit Wirksamkeit im hypoxischen Milieu wie dem Benzotriazinderivat Tirapazamine (SR 259075) eine Möglichkeit, die Resultate zu verbessern. Wir behandelten 45 Patienten mit einem fortgeschrittenen oder metastasierten nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom (Stadium IIIb: 20 Patienten), (Stadium IV: 25 Patienten) mit der Kombination Tirapazamine 330 mg/m² (Tag 1), Cisplatin 75 mg/m² (Tag 1), Gemcitabine 1250 mg/m² (Tag 1 und 8) alle 3 Wochen. Bei einer Ansprechrate von 40% beobachteten wir ein medianes progressionsfreies Überleben von 6,7 Monaten (4,8–8,1 Monate) und ein medianes Überleben von 8,1 Monaten (7,5–12,5 Monate) mit einer 1-Jahres-Überlebensrate von 35%. Die hämatologische und nicht-hämatologische Toxizität war moderat (Neutropenie CTC Grad 3 und 4: 20%, Thrombopenie CTC Grad 3 und 4: 16%, Übelkeit und Erbrechen CTC Grad 3: 5%). Die Kombination von Cisplatin/Gemcitabine mit Tirapazamine war gut durchführbar und zeigte vergleichbare Ergebnisse zur kombinierten Chemotherapie beim NSCLC. Die Ergebnisse einer anschließenden Phase III-Studie zur Bewertung des Stellenwertes des Tirapazamine stehen aus.

Abstract

Despite improvements in chemotherapy of advanced and metastatic Non-Small-Cell-Lung-Cancer (NSCLC) the prognosis of these patients still remains poor with a 5-year-survival of 2 to 5%. Due to the high level of hypoxic cells in solid tumors agents with activity in hypoxic milieu as the Benzotriazine compound Tirapazamine (SR 259075) might improve the therapeutic results. We treated 45 patients with advanced or metastatic Non-Small-Cell-Lung-Cancer (stage IIIb: 20 patients, stage IV: 25 patients) with the combination TPZ 330 mg/m² (day 1), Cisplatin 75 mg/m² (day 1) and Gemcitabine 1250 mg/m² (day 1 and 8) every 3 weeks. With a response rate of 40% median progression free survival was 6.7 months (4.8–8.1 months) and median survival was 8.1 months (7.5–12.5 months), (1-year-survival: 35%). Hematologic and non-hematologic toxicity was moderate (neutropenia CTC grade 3 and 4: 20%, thrombocytopenia CTC grade 3 and 4: 16%, nausea and vomiting CTC 3: 5%). Treatment of advanced and metastatic NSCLC with TPZ in combination with Gemcitabine/Cisplatin was well feasible and showed results recording to currently published data. The results of a following phase III-trial are awaited.

Institutsangaben

¹Onkologischer Schwerpunkt, Krankenhaus Großhansdorf, Großhansdorf (Leitung: Dr. U. Gatzemeier)
²Onkologische Abteilung, Asklepios Kliniken Gauting, München (Leitung: Dr. von Pawel)

Anmerkung

Diese Studie wurde unterstützt von der Firma Sanofi Synthelabo Deutschland.

Danksagung

Für die Erstellung des Manuskriptes danken wir Fr. Waltraud Krumm.

Korrespondenzadresse

Dr. Martin Reck · Onkologischer Schwerpunkt, Krankenhaus Großhansdorf · Wöhrendamm 80 · 22927 Großhansdorf · E-mail: dr.martin.reck@web.de

Eingang: 13. Juli 2004 · **Annahme:** 4. August 2004

Bibliografie

Pneumologie 2004; 58: 845–849 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
DOI 10.1055/s-2004-830056
ISSN 0934-8387

Einleitung

Mit einer Rate von mehr als 30 000 Neuerkrankungen pro Jahr allein in Deutschland und steigender Tendenz gewinnt das Bronchialkarzinom unter den Tumorerkrankungen zunehmend an Bedeutung [1]. In über 80% der Fälle handelt es sich dabei um ein nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCLC) [2]. Zum Zeitpunkt der Diagnose ist die Erkrankung bei mehr als 66% der Patienten bedingt durch lokal fortgeschrittenes oder durch metastatisches Wachstum nicht mehr einem kurativen, chirurgischen Eingriff zugänglich [3].

Nachdem die Wirksamkeit einer Cisplatin-gestützten Chemotherapie auf Überleben und tumorbedingte Beschwerden bestätigt worden war [4], wurden in den letzten Jahren eine ganze Reihe von neuen Kombinationen mit den Wirkstoffen Vinorelbine, Gemcitabine, Irinotecan und Topotecan, Docetaxel und Paclitaxel evaluiert. Große vergleichende Studien zeigten keine wesentlichen Unterschiede im Bezug auf Ansprechen und Überleben mit Ansprechraten zwischen 15 und 32% und 1-Jahres-Überlebensraten zwischen 31 und 43% [5–8]. Trotz des Fortschritts in der Therapie des fortgeschrittenen NSCLC bleibt die Prognose dieser Patienten eingeschränkt und die Entwicklung neuer therapeutischer Ansätze ist dringend erforderlich.

Ein Problem in der Chemotherapie und der Strahlentherapie von soliden Tumoren stellt die Präsenz hypoxischer Zellen in größeren Tumorarealen dar. Circa 12 bis 35% der Tumorzellen in menschlichen Tumoren sind hypoxisch oder überwiegend hypoxisch und damit weitaus resistenter gegenüber einer Strahlentherapie aber auch einer Chemotherapie als normal oxygenierte Zellen [9–14]. Eine spezifische Zerstörung von hypoxischen Tumorzellen und damit auch eine Manipulation der hypoxisch bedingten Tumorresistenz durch selektiv wirksame Medikamente könnte die Wirksamkeit einer Chemo- oder Strahlentherapie deutlich verbessern.

Tirapazamine (SR 259075), ein Benzotriazinderivat, gehört neben den Chinonen (Mitomycin C, B 09) und den Metronidazolen (Misonidazol, RSU 1069) zu einer Gruppe von Wirkstoffen, die über einen Reduktionsmechanismus eine selektive Zytotoxizität im hypoxischen Milieu entwickeln, die verstärkt wird durch das saure Milieu, welches in hypoxischen Tumorzellen vorherrscht [15–20]. Neben einer zytotoxischen Wirkung als Monotherapie an Modelltumoren und im Tiermodell konnte für das Tirapazamine (TPZ) sowohl eine synergistische wie teilweise auch eine additive Wirksamkeit in Kombination mit diversen Zytostatika unter anderem mit Cisplatin gezeigt werden [15, 21–24]. Nachdem die optimale Dosis für Cisplatin und Tirapazamine bestimmt werden konnte, wurde die Effektivität der Kombination Cisplatin/Tirapazamine bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC bestätigt. Als charakteristische Nebenwirkungen für das TPZ fanden sich ein reversibler Hörverlust, Muskelkrämpfe, Sehstörungen, Übelkeit und Erbrechen sowie ein Fatigue-Syndrom [25–28]. In einer nachfolgenden Phase III-Studie konnte sogar ein statistisch signifikanter Vorteil für Ansprechen und Überleben zugunsten der Kombination Cisplatin/Tirapazamine versus Cisplatin gezeigt werden [29].

Die Rationale für unsere Studie war die Prüfung der Durchführbarkeit und Wirksamkeit einer Kombinationsbehandlung von Gemcitabine/Cisplatin, einer mittlerweile etablierten Chemotherapie beim NSCLC [5, 7], mit Tirapazamine.

Material und Methoden

Ein- und Ausschlusskriterien

Die Einschlusskriterien für diese Studie umfassten ein histologisch oder zytologisch nachgewiesenes NSCLC im Stadium IIIb oder IV ohne ZNS-Metastasen. Neben einem ausreichenden Allgemeinzustand entsprechend einem Karnofsky-Status von mindestens 70% waren eine ausreichende Nieren-, Leber- und Knochenmarksfunktion gefordert sowie eine ausreichende Kontrazeption während und bis zu 3 Monaten nach der Therapie. Vor Einschluss musste der Patient sein Einverständnis durch eine schriftliche Einwilligung dokumentieren. Im Falle einer Zweitumorerkrankung, einer schwerwiegenden kardialen oder anderweitigen Begleiterkrankung sowie einer Vortherapie des Bronchialkarzinoms kam eine Teilnahme nicht in Betracht.

Behandlung

Vor Behandlungsbeginn erfolgte eine Evaluation der Tumorerkrankung durch Röntgen-Thorax, TCT, CCT, Oberbauch-Sonographie und gegebenenfalls ergänzenden Untersuchungen wie Knochenzintigraphie oder Kernspintomographie. Eine regelmäßige Beurteilung des Tumoransprechens wurde alle 2 Zyklen mittels TCT durchgeführt. Die Überwachung der Laborwerte erfolgte durch wöchentliche Blutbild- und Differenzialblutbildkontrollen sowie regelmäßige Kontrollen der Leber- und Retentionsparameter sowie der Serumelektrolyte. Eine Beurteilung der Toxizität erfolgte anhand der Common Toxicity Scale (Version 2) [30]. Darüber hinaus wurden in regelmäßigen klinischen Visiten mögliche Nebenwirkungen erfasst.

In einem Phase I-Teil erfolgte die Bestimmung der optimalen Dosierung, wobei als Dosis limitierende Toxizitäten Fatigue, Diarrhoe, Phlebitiden, Kopfschmerzen, Thrombopenien und schwere Infektionen beobachtet wurden [31]. Dementsprechend wurden die Patienten in unserer Studie mit 330 mg/m² KOF Tirapazamine (Sanofi Synthelabo Berlin) i.v. Tag 1, Cisplatin 75 mg/m² KOF i.v. (Tag 1) und Gemcitabine 1250 mg/m² KOF i.v. (Tag 1 und 8) behandelt. Eine Wiederholung des Kurses erfolgte am Tag 21 bis zu einer Zahl von maximal 8 Zyklen.

Ansprechen

Der primäre Endpunkt unserer Studie war die Bestimmung des Ansprechens. Eine komplette Remission lag vor bei vollständiger Regredienz sämtlicher tumorbedingten Läsionen, bestätigt durch eine Kontrolluntersuchung mindestens 4 Wochen später. Die Kriterien für eine Teilremission (PR) umfassten eine mindestens 50%ige Größenabnahme des messbaren Tumors im größten Durchmesser. Eine geringere Größenabnahme bis hin zu einer Größenzunahme von maximal 25% entsprach einem No Change (NC), wobei eine Größenzunahme von über 25% als Progress (PD) eingeordnet wurde.

Statistik

Neben Ansprechen als primärem Endpunkt waren das progressionsfreie Überleben, das Gesamtüberleben und die Remissionsdauer als sekundäre Endpunkte definiert.

Alle Patienten, die mindestens einen Zyklus Chemotherapie erhalten hatten, waren auswertbar für Toxizität und Ansprechen. Die Auswertung von demografischen Daten erfolgte anhand der üblichen statistischen Instrumente wie Median, Minimum und Maximum sowie Standardabweichungen.

Zur Beurteilung des Tumoransprechens wurde eine Null-Hypothese von $\leq 30\%$ definiert, d.h. bei einer Remissionsrate $\leq 30\%$ unter den ersten 19 Patienten wäre die Studie abgebrochen worden. Im anderen Fall sollte eine Rekrutierung bis zur geplanten Patientenzahl von 39 Patienten im Phase II-Teil erfolgen. Eine Darstellung der Überlebensdaten und der Daten fürs progressionsfreie Überleben erfolgte anhand der Kaplan-Meier-Methode.

Ergebnisse

Patientencharakteristika

Von 04/02 bis 07/02 wurden insgesamt 45 Patienten (13 Frauen/32 Männer) aus zwei Zentren eingeschlossen. Bei 20 Patienten befand sich die Erkrankung im Stadium IIIb und bei 25 Patienten im Stadium IV. Das mediane Alter lag bei 62 Jahren (24 bis 75 Jahren) und 58% der Patienten hatten einen Allgemeinzustand entsprechend einem Karnofsky-Status von 90 bis 100% vor Therapiebeginn. Bei 16 Patienten (35,6%) lag ein Adenokarzinom vor, bei 10 Patienten (22,2%) ein Plattenepithelkarzinom und bei 19 Patienten (42,2%) ein großzelliges oder anderes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom. Die mediane Anzahl der gegebenen Zyklen betrug 4 (1–6), und die mediane relative Dosisintensität (DI) für TPZ lag bei 96,4% (76,5 bis 102,5%) (Tab. 1).

Toxizität

Die hämatologische Toxizität war moderat mit einer Neutropenie CTC Grad 3/4 bei 20% der Patienten und einer Thrombopenie CTC Grad 3/4 bei 16% der Patienten (Tab. 2). Schwere nicht-hämatologische Nebenwirkungen wurden selten beobachtet mit

Tab. 1 Patientencharakteristika

Patienten	45
Alter (median)	62 J (24–75)
Geschlecht (M/F)	32/13 (71/29%)
KF 90–100%	26 (57,8%)
KF 70–80%	13 (28,9%)
KF n. a.	6 (13,3%)
Vorbehandlung Operation	7 (15,6%)
Vorbehandlung Radiatio	1 (02,2%)
Stadium IIIb	20 (44,4%)
Stadium IV	25 (55,6%)
Histologie	
Adenokarzinom	16 (35,6%)
Plattenepithelkarzinom	10 (22,2%)
großzelliges Karzinom	15 (33,3%)
andere	4 (8,9%)

Tab. 2 Hämatologische/Nicht-hämatologische Toxizität

	n = Patientenzahl (% der Patienten)			
	CTC 1	CTC 2	CTC 3	CTC 4
Leukopenie	1 (2)	4 (9)	5 (11)	1 (2)
Neutropenie	0	4 (9)	8 (18)	1 (2)
Anämie	1 (2)	9 (20)	6 (13)	0
Thrombopenie	1 (2)	6 (13)	3 (7)	4 (9)
Übelkeit	11 (24)	20 (44)	2 (4)	0
Erbrechen	7 (16)	13 (29)	3 (7)	0
Fatigue	7 (16)	14 (31)	1 (2)	0
Diarrhoe	12 (27)	9 (20)	1 (2)	0
Muskelkrämpfe	6 (13)	8 (18)	0	0
Myalgien	2 (4)	3 (7)	2 (4)	0
Hörverlust	3 (7)	2 (4)	1 (2)	0
lokale Nebenwirkungen	6 (13)	1 (2)	0	0

CTC = Common Toxicity Criteria

Übelkeit und Erbrechen CTC Grad 3/4 bei 4,4% und 6,7% der Patienten sowie Diarrhoe und Fatigue bei jeweils 2,2% der Patienten. Schwere „Tirapazamine-typische“ Nebenwirkungen wurden selten beobachtet. Bei einem Patienten kam es zu einem ausgeprägten jedoch reversiblen Hörverlust und bei einer Reihe von Patienten wurden leichte bis mittelgradige Muskelkrämpfe verzeichnet. Relativ häufig trat ein Fatigue-Syndrom auf (CTC Grad 1: 15,6% der Patienten CTC Grad 2: 31,1% der Patienten), welches allerdings sicherlich nicht nur durch TPZ, sondern auch durch die Chemotherapie, insbesondere das Cisplatin, und die Grunderkrankung mit induziert wurde (Tab. 2).

Ansprechen und Überleben

Bei fehlenden kompletten Remissionen wurde bei 18 Patienten eine bestätigte Teilremission beobachtet, welches einer Ansprechrate von 40% entspricht. Die Tumorkontrollrate lag bei 84,4%. Bei drei Patienten war der Tumor unter der Therapie progressiv und bei vier Patienten konnte keine Remission bestimmt werden. Das mediane progressionsfreie Überleben lag bei 6,7 Monaten (95% CI und 4,8–8,1 Monate) und das mediane Überleben bei 8,1 Monaten (95% CI, 7,5–12,5 Monate) mit einem 1-Jahres-Überleben von 35% (Tab. 3, Tab. 4, Abb. 1).

Diskussion

Mit einer Ansprechrate von 40% und einem medianen Überleben von 8,1 Monaten sowie einer 1-Jahres-Überlebensrate von 35% zeigte sich in unserer Phase II-Studie eine ermutigende Aktivität der Kombination TPZ mit Gemcitabine/Cisplatin, die am oberen Rand der bisher publizierten Daten zur Chemotherapie des fortgeschrittenen/metastasierten NSCLC lag [5–8], wobei selbstverständlich ein Vergleich von Phase II- mit Phase III-Daten nur einen Eindruck vermitteln kann. Auch die Verträglichkeit war im Allgemeinen gut, wobei durch die Einführung des TPZ eine Reihe von neuen Nebenwirkungen wie der Hörverlust, intermittierende Sehstörungen, Muskelkrämpfe, lokale Nebenwirkungen am Injektionsarm und möglicherweise ein verstärktes Fatigue-Syndrom hinzugekommen sind. Als Konsequenz aus unserer Phase

Tab. 3 Tumoransprechen

Remission (n = Patientenzahl [% der Patienten])	
CR	
PR	18 (40 %)
NC	20 (44,4%)
PD	3 (6,7%)
n. a.	4 (8,9%)

Tab. 4 Überleben und progressionsfreies Überleben

Überleben	
medianes progressionsfreies Überleben	6,7 Monate (4,8 – 8,1 Monate)
medianes Überleben	8,1 Monate (7,5 – 12,5 Monate)
1-Jahres-Überleben	35%

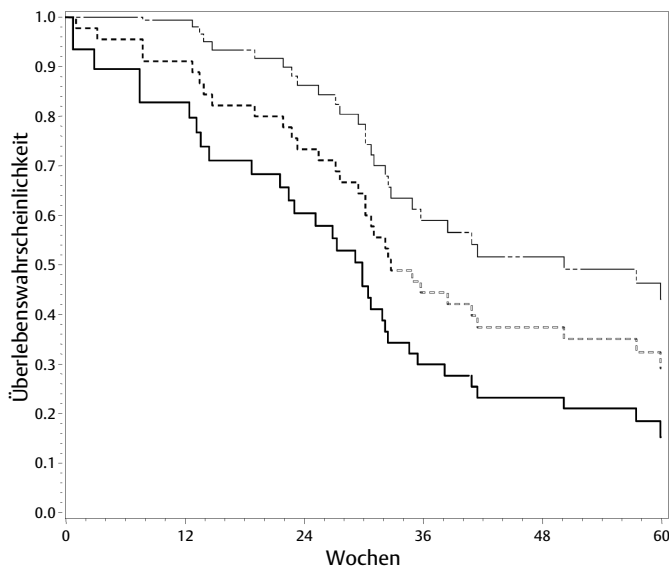


Abb. 1 Gesamtüberleben und 75% Konfidenzintervall

II-Studie wurde eine randomisierte Phase III-Studie konzipiert, wobei als Chemotherapie-Regimen statt Cisplatin/Gemcitabine die Kombination Cisplatin/Vinorelbine gewählt wurde. Die Ergebnisse dieser Phase III-Studie liegen bislang noch nicht vor.

Es sind jedoch in den letzten Jahren zwei Phase III-Studien publiziert worden, in denen der Stellenwert des TPZ überprüft wurde.

In der CATAPULT II-Studie wurde die Kombination TPZ/Cisplatin mit Cisplatin/Etoposid verglichen. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Armen, wobei Ansprechen und Überleben im Trend günstiger für die Kombination Cisplatin/Etoposid waren (Remissionsrate Cisplatin/Etoposid versus Cispla-

tin/Tirapazamine: 19% versus 15,3%, medianes Überleben Cisplatin/Etoposid versus Cisplatin/Tirapazamine: 7,8 Monate versus 6,7 Monate). Die nicht-hämatologische Toxizität mit Übelkeit und Erbrechen, Muskelkrämpfen, Fatigue-Syndrom und Hörverlust war deutlich erhöht im TPZ-Arm [32].

Eine weitere Phase III-Studie untersuchte die Kombination TPZ, Paclitaxel, Carboplatin (TPC) versus Paclitaxel und Carboplatin (PC). Diese Studie wurde vorzeitig beendet, da sich in einer Zwischenanalyse der erwartete Überlebenszuwachs für den TPZ-Arm nicht bestätigte (medianes Überleben TPC versus PC7 versus 9 Monate). Bedingt durch Toxizität erfolgte signifikant häufiger ein Therapieabbruch im TPC-Arm und eine geplante Dosiseskala-tion des TPZ von 260 auf 330 mg/m² KOF konnte bei 44% der Patienten im TPC-Arm aus Toxizitätsgründen nicht durchgeführt werden [33].

Zusammenfassend stellt die Therapie hypoxischer Tumorzellen durch bioreduktive Substanzen ein äußerst interessantes Konzept dar, wobei anhand der vorliegenden Daten eine Verbesserung der therapeutischen Ergebnisse beim NSCLC durch das Tirapazamine bislang nicht gezeigt werden konnte. Etwas anders sieht die Situation bei den Kopf-/Halstumoren aus, wo es Hinweise gibt, dass möglicherweise der Einsatz des TPZ zu einer Verbesserung des rezidivfreien und Gesamtüberlebens führt, wobei diese Daten noch in Phase III-Studien bestätigt werden müssen [34].

Literatur

- 1 Globocan-2000. www-dep.iarc.fr/globocan/globocan.html
- 2 Matthews MJ, Gordon PR. Morphology of Pulmonary and Pleural Malignancies. In: Strauss MJ (Hrsg.). Lung Cancer: Clinical Diagnosis and Treatment. New York: Grune und Stratton, 1977: 49 – 69
- 3 Ginsberg RJ, Goldberg M, Waters PE. Surgery in Non-Small-Cell-Lung-Cancer. In: Roth JA, Ruckdeschel JC, Weisenburger TH (Hrsg.). Thoracic Oncology (Edition 2). Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1995: 124 – 146
- 4 Non-Small-Cell-Lung-Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small-cell-lung cancer: Meta-Analysis using updated data on individual patients from 52 randomized clinical trials. Br Med J 1995; 311: 899 – 909
- 5 Stephens J, Fairlamb D, Gower N et al. The Big Lung Trial (BLT): Determining the value of Cisplatin-based chemotherapy for all patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). Preliminary results in the supportive care setting. Proc Am Soc Clin Oncol 2002; 21: Abstr. 1161
- 6 Schiller JH, Harrington D, Bellany CP et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2002; 346: 92 – 98
- 7 Kelly K, Crawley J, Bunn Jr PA et al. Randomized phase III trial of Paclitaxel plus Carboplatin versus Vinorelbine plus Cisplatin in the treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer: A Southwest Oncology Group Trial. J Clin Oncol 2001; 19: 3210 – 3218
- 8 Scagliotti GV, DeMarinis F, Rinaldi M et al. Phase III randomized trial comparing three platinum-based doublets in advanced non-small cell lung cancer. J Clin Oncol 2002; 20: 4285 – 4291
- 9 Denekamp J, Fowler JF, Dische S. The proportion of hypoxic cells in a human tumor. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1977; 2: 1227 – 1228
- 10 Moulder JE, Rockwell S. Tumor Hypoxia: Its impact on cancer therapy. Cancer Metast Rev 1987; 5: 313 – 341
- 11 Vaupel PW, Hockel M. Oxygenation status of human tumors: A reappraisal using computerized pO₂ histography. In: Vaupel PW, Kelleher DK, Gunderoth M (Hrsg.). Tumor Oxygenation. New York: Gustav Fischer, 1995: 220 – 232

- ¹² Gatenby RA, Coia LA, Richter MP et al. Oxygen tension in human tumors: In vivo mapping using CT-guided probes. *Radiology* 1985; 156: 211–214
- ¹³ Chaplin DJ, Durand RE, Olive PL. Acute Hypoxia in Tumors: Implications for modifiers of radiation effects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986; 12: 1279–1282
- ¹⁴ Brown JM. Tumor Hypoxia, Drug Resistance and Metastases. *J Natl Cancer Inst* 1990; 82: 338–339
- ¹⁵ Zeman EM, Brown JM, Lemon MJ et al. SR-4233: A new bioreductive agent with high selective toxicity for hypoxic mammalian cells. *Int J Radiat Oncology Biol Phys* 1986; 12: 1239–1242
- ¹⁶ Baker MA, Zeman EM, Hirst VK et al. Metabolism of SR-4233 by Chinese Hamster Ovary Cells: basis of selective hypoxic cells and toxicity. *Cancer Res* 1988; 48: 5947–5952
- ¹⁷ Cahill A, White INH. Reductive Metabolism of 3-Amino-1,2,4-Benzotriazine-1,4-Dioxide (SR-4233) and the induction of unscheduled DNA-Synthesis in red and human derived cell lines. *Carcinogenesis* 1990; 11: 1407–1411
- ¹⁸ Keohane A, Godden J, Stratford IJ et al. The effects of three bioreductive drugs (Mitomycin C, RSU-1069 and SR-4233) on cell lines selected for their sensitivity to Mitomycin C or ionizing radiation. *Br J Cancer* 1990; 61: 722–726
- ¹⁹ Tocher JH, Virk NS, Edwards DE. DNA-Damaging effects and Voltametric Studies on the hypoxic cytotoxin 3-Amino-1,2,4-Benzotriazine-1,4-Dioxide, SR-4233, as a function of pH. *Biochem Pharmacol* 1990; 40: 1405–1410
- ²⁰ Herman TS, Teicher BA, Coleman CN. Interaction of SR-4233 with Hyperthermia and Radiation in the FSaIIc Murine Fibrosarcoma Tumor System in vitro and in vivo. *Cancer Res* 1990; 50: 5055–5059
- ²¹ Brown JM. SR-4233 (Tirapazamine): A new anticancer drug exploration hypoxia in solid tumor. *Br J Cancer* 1993; 67: 1163–1170
- ²² Holden SA, Teicher BA, Ara G et al. Enhancement of alkylating agent activity by SR-4233 in the FSaIIc Murine Sarcoma. *J Natl Cancer Inst* 1992; 84: 187–193
- ²³ Dorie MJ, Brown JM. Potentiation of the anti-cancer effect of Cisplatin by the hypoxic Cytotoxin Tirapazamine. In: Vaupel PW, Kelleher DK, Gunderoth M (Hrsg.). *Tumor Oxygenation*. Stuttgart: Gustav Fischer Verlag, 1995: 125–135
- ²⁴ Siemann DW, Hinchman CA. Potentiation of Cisplatin activity by the bioreductive agent Tirapazamine. *Radiother Oncol* 1998; 47: 215–220
- ²⁵ Rodriguez GI, Cathcart DM, Devin JA et al. A Phase I/II Dose Escalation Study of intravenously administered Tirapazamine in combination with Cisplatin, in subjects with non-small cell lung cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1996; 15: Abstract 1144
- ²⁶ Treat J, Belani C, Johnson E et al. A phase II multicentre study of intravenously administered Tirapazamine plus Cisplatin in subjects with non-small cell lung cancer: A phase I/II study amended for phase II investigational sites. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998; 17: Abstract 472a
- ²⁷ Miller VA, Ng KK et al. A phase II study of the combination of the novel bioreductive agent Tirapazamine with Cisplatin in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Ann Oncol* 1997; 8: 1269–1271
- ²⁸ Treat J, Johnson E, Langer C et al. Tirapazamine with Cisplatin in patients with advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3524–3527
- ²⁹ Pawel J von, Römeling R von, Gatzemeier U et al. Tirapazamine plus Cisplatin versus Cisplatin in advanced non-small cell lung cancer: A report of the international CATAPULT I study group. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1351–1359
- ³⁰ National Cancer Institute. Cancer Therapy Evaluation Programmes. Common Toxicity Criteria-Version 2.0. <http://ctep.cancer.gov/reporting/ctc.html>
- ³¹ Nimmermann C, Pawel J von, Gatzemeier U. Phase I trial of Tirapazamine in combination with Cisplatin and Gemcitabine in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: Abstract 1335
- ³² Shephard F, Koschel G, Pawel J von et al. Comparison of Tirazole (Tirapazamine) and Cisplatin versus Etoposide and Cisplatin in advanced non-small cell lung cancer: Final results of the international Phase III CATAPULT II Trial. *Lung Cancer* 2000; 29 Suppl 1: 28
- ³³ Williamsen SK, Crowley JJ, Lara PN et al. S0003: Paclitaxel/Carboplatin (PC) versus PC and Tirapazamine (PCT) in advanced non-small cell lung cancer. A phase III Southwest Oncology Group (SWOG) Trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003: Abstract 2502
- ³⁴ Rischin D, Peters L, Smith J et al. Preliminary Results Of TROG 98.02-A randomized phase II study of 5-Fluoruracil, Cisplatin and radiation versus Tirapazamine, Cisplatin and Radiation for advanced Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003: Abstract 1992