

II. Lebensverlängerung durch Chemotherapie fortgeschrittener Karzinome? Direkte und indirekte Evidenz

Tabelle 3a/b gibt – nach Studienformen geordnet – einen Überblick über die Existenz direkter und indirekter Evidenz für eine lebensverlängernde Wirkung der Chemotherapie bei einigen wichtigen Tumorlokalisationen. Zur Erläuterung der Tabelle sei angemerkt, daß die Symbole + oder (+) als Existenzaussagen zu verstehen sind: Sie besagen nicht, daß die zytostatische Therapie generell eine günstige Wirkung auf die Lebenserwartung der Patienten ausübt, sondern daß dies für mindestens ein Regime festgestellt wurde. Umgekehrt sagen Minuszeichen natürlich nur etwas über die bisher geprüften Schemata aus. Aus den erörterten Gründen wurde Evidenz aus historischen Vergleichen nur dann vermerkt, wenn sie negativ ist, d. h. wenn Vergleiche von Therapiekohorten aus verschiedenen Zeiträumen den Schluß nahelegen, die Einführung und Weiterentwicklung der Chemotherapie habe die Überlebenszeit nicht merklich beeinflußt (vgl. hierzu auch die in *Tabelle 4a-d* aufgeführten Statistiken).

Tabelle 3a Direkte Evidenz zur Frage der lebensverlängernden Wirkung der systemischen Chemotherapie fortgeschrittener Karzinome

Lokalisation	ChT + X vs. X allein (X belieb. Beh.) ⁽¹⁾	Studientyp sofortige vs. verzög. ChT.	Vgl. unterschd. aggressiver Regimes ⁽²⁾
Lunge, kleinzellig	+	0	unklar
Lunge, nicht-kleinzellig	(+)	-	-
Kolon/Rektum	0	unklar	-
Magen	-	0	-
Pankreas	-	0	-
Blase	0	0	-
Mamma	-	(-)	-
Ovar	0	0	(+) ⁽³⁾
Cervix u.	0	0	-
Endometrium	0	0	0

Erläuterungen: 0 : Evidenz dieses Typs existiert nicht
 + bzw. - : Evidenz insgesamt deutlich positiv bzw. negativ
 (+) bzw. (-) : Evidenz unklar; eher positiv bzw. negativ.
 Bei (+) allenfalls geringer Effekt

⁽¹⁾ Ohne Vergleiche von Chemo- plus Strahlentherapie mit alleiniger Strahlentherapie bei lokal fortgeschrittener Erkrankung (s. hierfür den Text).

⁽²⁾ Gemeint sind Studien des dritten in Tab. 2 genannten Typs.

⁽³⁾ Dosis-Intensivierungen haben allerdings keine eindeutige Lebensverlängerung gezeigt.

Tabelle 3b Indirekte Evidenz zur Frage der lebensverlängernden Wirkung systemischer Chemotherapie fortgeschrittener Karzinome

Lokalisation	Random. Vergleiche unterschiedl. Regimes ⁽¹⁾	Nichtrandomisierte Vergleiche
Lunge, kleinzellig	+	
Lunge, nicht-kleinzellig	(-)	-
Kolon/ Rektum	-	-
Magen	-	-
Pankreas	-	-
Blase	-	-
Mamma	(-)	-
Ovar	(+)	
Cervix uteri	-	
Endometrium	-	

⁽¹⁾ Ohne Vergleiche des dritten in Tab. 2 genannten Typs

Im folgenden sollen für jede Lokalisation die Aussagen der Tabellen in knapper Form substantiiert werden.

Kleinzelliges Bronchialkarzinom

Kleinzellige Bronchialkarzinome machen etwa 20% aller neu diagnostizierten Bronchialkarzinome aus (Rankin, 1986). Infolge ihrer frühzeitigen Metastasierung und des raschen Tumorwachstums haben sie eine extrem schlechte Prognose und führen, wenn die Krankheit sich über einen Hemithorax hinaus ausgebreitet hat (»extensive disease«) fast unweigerlich innerhalb von weniger als 5 Jahren zum Tode; bei Seifter und Ihde (1988) ist eine aus 6 Studien zusammengefaßte 5-Jahres-Überlebensrate von rund 1,4% angegeben.

Die lebensverlängernde Wirkung zytostatischer Therapie beim nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom gilt als etabliert. Allerdings lehrt eine nähere Betrachtung, daß die Evidenz für diesen Effekt aus randomisierten klinischen Studien wenig eindrucksvoll ist. Es scheinen lediglich zwei ältere Studien zu existieren, in denen eine chemotherapierte Gruppe mit unbehandelten Kontrollen verglichen wurde¹¹.

Beide Studien sind aus heutiger Sicht nicht ganz überzeugend: Die frühe Studie von Green et al. (1969) zerfällt in 7 Protokolle, die in einer Kooperation von 16 Hospitälern durchgeführt wurden. Zwei Teilresultate sind hier von

¹¹ Einen weiteren Stützfeiler für die positive Einschätzung zytostatischer Therapie beim kleinzelligen Bronchialkarzinom bilden einige kleine, in den siebziger Jahren publizierte Studien, in denen sich ein Überlebensvorteil für eine adjuvante Therapie nach Resektion des Primärtumors mit kurativer Intention ergab (s. Ihde et al., 1993). Wie Johnson (1993) bemerkt, stammt der größte Teil unseres Wissens über die Therapie des kleinzelligen Bronchialkarzinoms aus der Zeit vor 1980.

Interesse: Beim Vergleich von 57 mit Cyclophosphamid behandelten Patienten mit 87 Kontrollen – alle Patienten wiesen »extensive disease« auf – ergab sich für den Chemotherapie-Arm eine signifikant ($p < 0,0005$) bessere Prognose mit medianen Überlebenszeiten von 4,5 versus 1,5 Monaten. Einen geringfügigen (nicht signifikanten) Vorteil erhielt man auch beim Vergleich von Mustargen ($n = 70$) mit Placebo ($n = 127$). Allerdings sind diese Ergebnisse nicht leicht zu beurteilen, denn sie kamen dadurch zustande, daß Untergruppen verschiedener Protokolle zusammengefaßt wurden, was eine strenge Vergleichbarkeit von vornherein ausschließt.

In der kleinen dreiarmigen randomisierten Studie von Kokron et al. (1982) wurde bei 52 auswertbaren inoperablen Patienten (22 mit limited und 30 mit extensive disease) Ifosfamid (in 6 Wochen kumulativ $9,5\text{g}/\text{m}^2$; $n = 20$) mit Ifosfamid + CCNU ($60\text{ mg}/\text{m}^2$; $n = 19$) und einer nur symptomatisch behandelten Kontrollgruppe aus 13 (!) Patienten verglichen. Die Kontrollgruppe wurde wegen ungünstiger Resultate vorzeitig abgeschlossen. Beide Chemotherapieschemata führten zu signifikant ($p < 0,01$) längerem Überleben als die Kontrolle (die medianen Überlebenszeiten betragen rund 4,5, 4,7 bzw. 2,0 Monate), doch zeigte, wie die Autoren schreiben, die Kontrollgruppe in der Endauswertung »gewisse Vorteile bezüglich Lebensqualität durch Wegfall der Zytostatika-Nebenwirkungen und etwas kürzere Dauer der pflege- und alkaloidbedürftigen terminalen Phase der Erkrankung«. Der vorzeitige Abbruch der Kontrollgruppe in Verbindung mit offenbar ungeplanten Zwischenauswertungen dürfte außerdem zu einer erheblichen Überschätzung der wahren Effekte geführt haben (vgl. zu dieser Problematik die Untersuchungen von Hughes u. Pocock, 1989).

Tabelle 4 Entwicklung von relativen Krebsüberlebensraten (in %) aus vier verschiedenen Erhebungen

4a) 2-Jahres-Überlebensraten des SEER-Programms
(Ries et al., 1983)

	Rate im Diagnosezeitraum	
	1973	1978
Bronchus/Lunge	16	19
Kolon	57	61
Mamma	86	88
Corpus uteri	88	90

4b) 5-Jahres-Überlebensraten in Schottland
(Cancer Statistics Group, 1982)

	Diagnosezeitraum			
	1960-64		1970-73	
	m	w	m	w
Lunge	7	5	10	9
Kolon	27	29	33	36
Magen	9	8	11	10
Pankreas	4	4	7	6
Blase	47	32	54	46
Mamma		52		59
Ovar		25		28
Cervix uteri		45		58
Corpus uteri		67		71

4c) 3-Jahres-Überlebensraten in Norwegen
(The Cancer Registry of Norway, 1980)

		Diagnosezeitraum			
		1968-71		1972-75	
		m	w	m	w
Lunge	ges.	12	16	10	12
	fernmet.	2	3	1	3
Kolon	ges.	40	44	44	45
	fernmet.	7	8	7	9
Magen	ges.	16	14	17	16
	fernmet.	2	2	3	4
Pankreas	ges.	2	3	2	4
	fernmet.	1	2	1	1
Blase	ges.	48	42	49	41
	fernmet.	8	9	7	0 ⁽¹⁾
Mamma	ges.		74		77
	Stad. IV		6		17
Ovar	ges.		40		42
	Stad. IV		16		17
Cervix uteri	ges.		73		77
	Stad. IV		6		17
Corpus uteri	ges.		74		81
	Stad. IV		18		29

⁽¹⁾ Keine Fälle registriert

4d) 5-Jahres-Überlebensraten (in %) bei weißen Einwohnern in den USA
(Boring et al., 1992)

	Diagnosezeitraum		
	1970-73	1974-76	1979-84
Bronchus/Lunge	10	12	13
Kolon	49	50	54
Magen	13	14	16
Pankreas	2	3	3
Blase	61	73	77
Mamma	68	74	75
Ovar	36	36	37
Cervix uteri	64	69	67
Corpus uteri	81	89	83

Von Bedeutung ist darüber hinaus die Studie von Bleehen et al. (1989), in der eine Kombinationstherapie (ECMV, $n = 76$) mit einer den Ärzten freigestellten, hauptsächlich symptomatischen Therapie ($n = 75$) verglichen wurde. In dieser zweiten Gruppe kam, zumeist innerhalb von zwei Wochen nach Aufnahme in die Studie, bei 68 der 75 Patienten eine Monochemo- und/oder Radiotherapie zum Einsatz (Chemotherapie allein: $n = 13$, Radiotherapie allein: $n = 32$, Chemo- + Strahlentherapie: $n = 23$). Für die sofortige Behandlung mit ECMV ergab sich eine hochsignifikant längere Überlebensdauer ($p < 0,001$), die medianen Überlebensdauern betragen 32 vs. 16 Wochen. Allerdings ging die ECMV-Therapie mit höherer Toxizität und nach Einschätzung der Patienten mit deutlich schlechterer Lebensqualität einher.

Ebenfalls zur positiven direkten Evidenz zu rechnen sind die zahlreichen Studien (zum Beleg mögen die von 8 Malik (1986) zusammengestellten randomisierten Studien genügen), die einhellig gezeigt haben, daß bei Patienten mit limited disease die Kombination von Chemotherapie mit Radiotherapie der Strahlenbehandlung allein überlegen ist. Es gibt Hinweise darauf (s. den von Bleehen (1988) vorgenommenen Review mehrerer Studien), daß die simultane oder alternierende Verabreichung von Chemotherapie und Radiotherapie der sequentiellen Administration überlegen ist.

Unklar ist, ob hochdosierte Zytostatika-Regimes Vorteile gegenüber Standarddosen erbringen. Zahlreiche Nullresultate ergaben sich beim Vergleich ganz unterschiedlicher Schemata (z. B. Mehta u. Vogl, 1982; Lowenbraun et al., 1984; O'Donnell et al., 1985; Figueredo et al., 1985; Ihde et al., 1987; Johnson et al., 1987; Ihde et al., 1994). Ein positives Resultat wurde in einer älteren Arbeit von Cohen et al. (1977) beim Vergleich einer Standarddosis mit einer Niedrigdosierung von Cyclophosphamid, Methotrexat und CCNU erzielt, jedoch waren die Patientenzahlen in dieser Studie sehr klein (32, davon 27 mit extensive disease), und zudem konnte der Überlebenszeitvorteil (im Median 10,5 versus 5 Monate) später nicht reproduziert werden. Ebenfalls ein signifikant ($p = 0,02$) positives Resultat ergab sich in einer kürzlich publizierten Studie (Arriagada et al., 1993), in der bei insgesamt 105 Patienten mit limited disease eine höhere initiale Dosierung von Cyclophosphamid und Cisplatin (300 mg/m^2 bzw. 100 mg/m^2) mit einer niedrigeren Dosierung dieser Substanzen (225 bzw. 80 mg/m^2) verglichen wurde. Dabei wurden allerdings Unterschiede in den Überlebenskurven erst nach mehr als 12 Monaten erkennbar.

Enttäuschend sind hingegen die bisherigen Studien zur »späten Intensivierung« der Chemotherapie verlaufen, bei der die Therapie nach Abschluß eines Standardschemas so bald wie möglich und so lange wie möglich intensiviert wird (vgl. Johnson, 1993; Ihde et al., 1993). Die insgesamt wenig beeindruckenden Resultate aus randomisierten Dosis-Wirkungs-Studien können nicht durch die Ergebnisse von »Dosis-Intensitäts-Analysen« abgeschwächt werden, die auf Zusammenstellungen unterschiedlicher Studien basieren (Klasa et al., 1987, 1991) und die aus den im ersten Kapitel diskutierten Gründen nahezu ohne Aussagekraft sind.

Heterogen sind die Befunde aus Vergleichen von Monotherapie mit Zytostatika-Kombinationen. Zwar gilt es heute unter Onkologen als ausgemacht, daß

die Kombinationstherapie der Monotherapie überlegen ist (s. z. B. Johnson, 1993), doch wird man bei genauerem Hinschauen feststellen, daß sich die höheren Responderaten, die man mit einem aggressiveren Vorgehen erzielt, keineswegs immer in verlängerten Überlebenszeiten widerspiegeln. Bis heute sind mindestens 7 randomisierte Vergleiche von Mono- mit Kombinationstherapien durchgeführt worden (vgl. die Übersichtsarbeiten von Malik (1986) und Ihde et al. (1993) sowie die Studie von Ettinger et al. (1992)). In der Mehrzahl der Studien wurde kein auffälliger Unterschied gefunden. Überlebenszeitvorteile für die Kombinationstherapie ergaben sich in zwei älteren Studien (Lowenbraun et al., 1979; Evans et al., 1984), doch waren dies die kleinsten und am schlechtesten konzipierten. So umfaßte die Studie von Evans et al. insgesamt nur 39 Patienten (es handelte sich durchweg um chemotherapeutisch vorbehandelte Patienten), die sich noch dazu ungleich auf die Therapiearme verteilten (14 vs. 25). Der von Lowenbraun et al. gefundene Unterschied basierte auf nur 34 Patienten im Monotherapie-Arm (davon 12 mit extensive disease). Darüber hinaus war die Studie nur teilweise randomisiert, und zu allem Überfluß verletzte die Auswertung auch noch das intention-to-treat-Prinzip: 13% der Patienten im Monotherapie-Arm und 17%, d. h. immerhin 43, der Patienten im Kombinationstherapie-Arm wurden als »nicht auswertbar« oder als »Protokollverletzungen« von der Analyse ausgeschlossen.

Bemerkenswert ist hingegen eine Studie von Harris et al. (1987b), in der man fand, daß die Überlebensdauer unter einer milden, oralen, außerhalb des Krankenhauses durchgeführten Chemotherapie (Chlorambucil plus Procarbazine plus Prednisolone) sich nicht signifikant von der einer i. v. verabreichten, intensiveren Therapie mit Doxorubicin, Vincristin, VP-16 plus Ifosfamid nebst dem Antidot Mesna unterschied.

Klastersky (1995) kommt in seiner Bestandsaufnahme zu folgendem Schluß: »Many different chemotherapy regimens have been tried recently in attempts to improve results by increasing dose intensity. These efforts have failed, including autologous bone marrow transplantation and the use of granulocytic-macrophage colony-stimulating factors to allow for more aggressive regimens. No major advances have occurred in the treatment of SCLC with chemotherapy by either increasing doses or recombining existing agents.«

Eher enttäuschend sind die Resultate randomisierter Studien der »Erhaltungstherapie. Ein positiver Befund ergab sich in einer Studie von Einhorn et al. (1988), in denen die Patienten bei partieller oder kompletter Remission nach Induktionstherapie (Chemotherapie oder Chemotherapie + Strahlentherapie) zufällig einer Gruppe ohne weitere Behandlung oder einer Gruppe mit weiterer Chemotherapie zugewiesen wurden und in der sich ein signifikanter Überlebenszeitgewinn für den Arm mit Erhaltungstherapie zeigte. Dem stehen jedoch mehrere neuere Studien mit Nullresultaten gegenüber (z. B. Splinter et al., 1988; Spiro et al., 1989; Bleehen et al., 1989; Ettinger et al., 1990). So wurde z. B. in der Studie der EORTC (Splinter, 1988) ein signifikanter Vorteil der Konsolidierungstherapie (Cyclophosphamid + Doxorubicin + VP16 bei 115 Patienten mit CR nach Induktionstherapie) nur bezüglich der Remissionsdauer gefunden. Die Studie von Ettinger et al. (1990) ergab für Patienten mit extensive

disease lediglich einen marginalen Überlebenzeitvorteil für die Erhaltungstherapie nach vollständiger Response im Vergleich zum Verzicht auf weitere Therapie, jedoch auf Kosten einer erheblich höheren Komplikationsrate unter der Erhaltungstherapie.

Da man bei kleinzelligen Bronchialkarzinomen über direkte Evidenz für lebensverlängernde Wirkungen verfügt, könnte man sich die Erörterung der indirekten Evidenz ersparen. Es gibt aber einige Aspekte, die Erwähnung verdienen. In mindestens 19 randomisierten Studien wurden alternierende Schemata mit einem simultanen Einsatz der Zytostatika verglichen. Alternierende Regimes basieren – wie die Kombinationstherapie auch – auf der Vorstellung, durch Einsatz verschiedener Zytostatika die Resistenzentwicklung von Tumorzellen zu umgehen (bzw. in diesem Fall: sie möglichst lange hinauszuzögern), sind aber u. U. weniger toxisch als die simultane Verabreichung mehrerer Zytostatika. Die Ergebnisse dieser Studien sind widersprüchlich. Zwar wurde in einigen Studien ein statistisch signifikanter Vorteil für die alternierende Therapie festgestellt, doch handelte es sich allenfalls um sehr geringfügige Effekte (z. B. Havemann et al., 1987; Pedersen et al., 1987; Ettinger et al., 1990, mit weiteren Nachweisen; siehe auch die Überblicke in Malik (1986), Seifert und Ihde (1988) sowie Johnson (1993)). In diesem Zusammenhang ist eine kürzlich publizierte randomisierte Studie von Interesse (Milroy, 1993), in der das Hinzufügen von Verapamil – einer Substanz, die in vitro die Zytostatika-Sensitivität von resistenten Tumorzellen partiell wiederherstellt – zur Kombinationschemotherapie keinen Vorteil in den Responderaten oder in der Überlebensdauer der Patienten ergab.

Erwähnenswert sind schließlich die Vergleiche von Chemotherapie mit großflächiger Strahlentherapie (Halbkörperbestrahlung). Vier randomisierte Studien scheinen zu dieser Frage bisher durchgeführt worden zu sein. Ihre Ergebnisse sind unklar. Die drei früheren von ihnen deuten darauf hin, daß mit dieser Form der Strahlentherapie mindestens die gleiche Wirkung wie mit einer Chemotherapie zu erzielen ist (Laing et al., 1975a; Woods et al., 1981; Urtasun et al., 1982). Hervorzuheben ist die erste dieser Studien, in der 68 Patienten, die Mehrzahl von ihnen mit einer auf den Thorax/Hals-Bereich beschränkten Tumormanifestation, zum Zeitpunkt der Primärdiagnose entweder einer Kombinationstherapie mit Mustargen + Vinblastin + Procarbazine + Prednisolon ($n = 31$) oder einer Halbkörperbestrahlung ($n = 37$) mit einer kumulativen Dosis von 3500 oder 3000 rad, verteilt auf 20 bzw. 12 Fraktionen über 25 Tage, zugeteilt wurden. Die Gruppen waren hinsichtlich der prognostischen Faktoren gut balanciert. Für die Strahlentherapie ergab sich eine deutlich längere mediane Überlebenszeit als für die Chemotherapie (218 vs. 87 Tage), und zwar auch in jeder betrachteten Altersgruppe; die Unterschiede zwischen den Überlebenskurven waren hochsignifikant ($p < 0,003$). Darüber hinaus war die Chemotherapie mit stärkeren Nebenwirkungen verbunden als die Radiotherapie, und sie führte nur eine geringere Linderung der tumorbedingten Beschwerden herbei. Diese Resultate stehen im Kontrast zu einer randomisierten Studie (Hüttner et al, 1990), in der bei Patienten mit extensive disease eine Kombinationschemotherapie sowohl mit einer Halbkörperbestrahlung als auch mit einer lokalen Strahlen-

therapie verglichen wurde. Dabei ergab sich für die Chemotherapie eine signifikante Überlegenheit in bezug auf die Lebensdauer. Kritisch anzumerken ist allerdings, daß in der Auswertung dieser Studie 15 von 114 randomisierten Patienten von der Auswertung ausgeschlossen wurden.

Insgesamt ist festzustellen, daß die lebensverlängernde Wirkung zytostatischer Chemotherapie beim kleinzelligen Bronchialkarzinom recht gut etabliert erscheint. Manches deutet jedoch darauf hin, daß dieselbe Wirkung auch mit einer weniger toxischen Therapie als der heute üblichen erreicht werden kann. Im übrigen sind die Erfolge keineswegs durchschlagend, und die Abwägung zwischen den Nebenwirkungen der Therapie und ihren eher bescheidenen Ergebnissen stellt sich stets von neuem. George et al. (1986) schreiben mit Recht: »With only modest CR rates, ineffective long-term palliation, and few disease-free survivors beyond 2 to 3 years, no treatment can be considered as standard for patients with limited stage small cell lung cancer.« Für Patienten mit extensive disease gilt diese Aussage in besonderem Maße.