

Prinzipien der Chemotherapie

Grundlagen

V. Hess^a, B. Biedermann^b, G. Meier^a, R. Herrmann^a

Einleitung

Im Mittelpunkt jeder Tumorbehandlung steht ein Patient* in einer schwierigen Lebenssituation, der menschliche und fachliche Unterstützung von verschiedenen Bezugspersonen benötigt. Die antineoplastische Chemotherapie ist Bestandteil eines Gesamtbehandlungskonzeptes, an dem neben dem Onkologen immer auch andere Ärzte (Hausarzt, Strahlentherapeut, Chirurg usw.) beteiligt sind.

In drei Teilen sollen die Prinzipien der modernen onkologischen Therapie zusammengefasst werden.

Im ersten Teil dieser Übersichtsarbeit soll auf einige grundsätzliche Aspekte der Chemotherapie [1] eingegangen werden. Die Nebenwirkungen der Chemotherapie sind Thema des 2. Teiles. Mit den neueren Zytostatika und neuen Therapieansätzen in der Krebsbehandlung beschäftigt sich der 3. Teil.

Rückblick

Paul Ehrlich prägte das Wort «Chemotherapie» im Zusammenhang mit der **antiinfektösen** Therapie Ende des 19. Jahrhunderts. Erst im Laufe der 2. Hälfte des 20. Jahrhunderts kam es zum heute üblichen Sprachgebrauch, in dem das Wort «Chemotherapie» als Sammeltopf für alle – auch noch so unterschiedlichen – medikamentösen **antineoplastischen** Therapien gebraucht wird. Die ersten Erfahrungen mit Zytostatika stammen überwiegend aus Tierexperimenten aber auch von den Giftgas-einsätzen (Senfgase) in den beiden Weltkriegen. So wurden beispielsweise im 2. Weltkrieg bei amerikanischen Soldaten nach Senfgas-Exposition Knochenmarkshyplasien beobachtet, was zu Therapieversuchen mit diesem Agens bei Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen führte [2]. Als erste antineoplastische Chemotherapeutika wurden die Alkylantien eingesetzt. Ebenfalls in den 40er Jahren erkannte man die antineoplastische Wirkung von Folsäureantagonisten. 1948 beobachtete

Sydney Farber die erste Remission einer akuten lymphatischen Leukämie nach Verabreichung des Folsäureantagonistes Aminopterin [3]. Seit den 60er Jahren wurde klar, dass einige Formen von Leukämie, vor allem im Kindesalter, durch Chemotherapie allein geheilt werden können [4]. Der Aufbruchstimmung dieser Zeit und der Hoffnung, mit intensiver Forschung und neuen Medikamentenkombinationen über kurz oder lang alle Tumorerkrankungen medikamentös heilen zu können, folgte die Ernüchterung, dass sich Erfolge nur in kleinen Schritten einstellten und die Mehrzahl der disseminierten Tumorleiden unheilbar blieb. Dass mit sorgfältig durchgeführten Studien immer wieder signifikante Verbesserungen erreicht werden können, zeigt eindrücklich das nachfolgende Beispiel.

Beispiel 1: Kurative Chemotherapie bei disseminierten Keimzelltumoren

Vor der Einführung platinhaltiger Chemotherapien in den 70er Jahren konnte durch Chemotherapie bei 5–10% der Patienten mit disseminierten Keimzelltumoren der Hoden eine Heilung erreicht werden. In den ersten Studien mit platinhaltigen Therapien zeigte sich eine eindrückliche Verbesserung der Heilungsrate bis auf 60%. In den folgenden Jahrzehnten zeigte sich, dass Patienten, welche nach der initialen Therapie ein Rezidiv erlitten, durch eine zweite sog. Salvage-Chemotherapie bis zu 25% geheilt werden konnten. In der 1990 im Journal of Clinical Oncology publizierte Übersichtsarbeit ist diese Entwicklung, welche zur aktuellen Heilungsrate von 75% geführt hat, beschrieben.

Einhorn LH. Treatment of testicular cancer: a new and improved model. J Clin Oncol 1990;8:1777.

Chemotherapie: Wann und mit welchem Ziel?

Indikation und Behandlungsziel verschiedener Chemotherapien können ganz unterschiedlich – von «Heilung» bis zu «Schmerzlinderung» – sein. Wichtig ist, dass vor Behandlungsbeginn sowohl dem Patienten, seinem persönlichen Umfeld, wie auch allen Behandelnden das Ziel bewusst ist.

Unterschieden wird einerseits zwischen einer Chemotherapie mit kurativer oder palliativer Zielsetzung, andererseits zwischen einer Chemotherapie präoperativ (neoadjuvant), postoperativ (adjuvant) und im fortgeschrittenen Stadium.

^a Abteilung für Onkologie, Medizinische Universitätskliniken, Basel

^b Ergolzstrasse 44, CH-4414 Füllinsdorf

* Zur Vereinfachung ist im Text immer nur die maskuline Form ausgeschrieben, wobei selbstverständlich immer auch die weibliche Form gemeint ist.

Korrespondenz:
Dr. med. Viviane Hess
Abteilung für Onkologie
Medizinische Universitätskliniken
Kantonsspital
Petersgraben 4
CH-4031 Basel

rherrmann@uhbs.ch
praxis.biedermann@hin.ch

Die Chemotherapie mit kurativer Zielsetzung

Das Ziel einer kurativen Therapie ist die Heilung des Patienten von seiner malignen Erkrankung. Die Wahrscheinlichkeit, mit der man tatsächlich eine Heilung erreichen kann, ist abhängig vom Typ der Erkrankung, verschiedenen prognostischen Faktoren, wie z.B. dem Stadium und der Therapie. Seit den 60er Jahren weiss man, dass bestimmte Lymphome und Leukämien durch alleinige zytostatische Therapie geheilt werden können. Seit Ende der 70er Jahre ist dies auch etabliert für die Behandlung der Keimzell-Tumoren.

Beispiel 2: Kurative Chemotherapie beim disseminierten grosszelligen B-Zell-Lymphom

Bei Patienten mit einem neu diagnostizierten hochmalignen B-Zell-Lymphom in einem fortgeschrittenen Stadium (III oder IV) gilt heute eine anthrazyklinhaltige Kombinationschemotherapie (CHOP-Schema) in kurativer Absicht als Standardtherapie. Das Gesamtüberleben nach 3 Jahren betrug in der 1993 im New England Journal of Medicine publizierten Studie mit 900 Patienten 52%, 44% waren nach 3 Jahren krankheitsfrei.

Fisher RI, et al. N Engl J Med 1993;328:1002-6.

Bei anderen Tumoren, wie z.B. dem Anal-Karzinom oder dem Ösophagus-Karzinom, verbessert die Chemotherapie die Behandlungsaussichten der Bestrahlung, indem sie mit dieser kombiniert eingesetzt wird.

Beispiel 3: Kurative kombinierte Radiochemotherapie beim Ösophaguskarzinom

1992 erschien im New England Journal of Medicine eine Studie, welche die alleinige Radiotherapie mit kombinierter Radiochemotherapie zur Therapie des nicht-metastasierten Ösophaguskarzinoms verglich. Der Überlebensvorteil in der kombiniert behandelten Gruppe fiel bereits bei Zwischenanalysen so deutlich aus, dass die Studie abgebrochen wurde. Die 1- und 2-Jahres-Überlebensraten in der kombiniert behandelten Gruppe waren 50% bzw. 38% gegenüber 33% und 10% in der nur bestrahlten Gruppe. Nebenwirkungen, v.a. Mukositis und Myelotoxizität, waren in der kombiniert behandelten Gruppe allerdings häufiger und schwerer.

Herskovic A, et al. N Engl J Med 1992;326:1593-8.

Die Chemotherapie-Schemata, die bei einer Behandlung in kurativer Absicht eingesetzt werden, sind in den letzten Jahrzehnten in der Regel innerhalb von klinischen Studien entwickelt worden. Bei einer Therapie mit kurativer Zielsetzung ist es von entscheidender Bedeutung, dass so wenig wie möglich von den bekannten Therapieprotokollen abgewichen wird, da der durch eine Schemaänderung hervorgerufene Wirkungsverlust nicht vorausgesagt werden kann (siehe Absatz «Chemotherapiedosierung»). Um die Heilungschancen nicht zu vermindern, muss die Behandlung konsequent durchgeführt werden. Hierbei ist man – eher als bei palliativen Therapien – bereit, den Patienten Nebenwirkungen zuzumuten. Ziel der zurzeit aktiven klinischen Behandlungsprotokolle ist es einerseits, die Behandlungsergebnisse zu verbessern, d.h., die Heilungschance weiter zu erhöhen, andererseits die Toxizität zu vermindern. Insbesondere gilt es, die möglichen Spätfolgen der Behandlung zu verhindern.

Da bei den meisten Chemotherapien die Knochenmarktoxizität dosislimitierend ist, entstand mit der Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzell-Unterstützung eine Therapieform, welche es erlaubt, deutlich höhere Zytostatikadosen einzusetzen. Nach der Gabe von hochdosierten Zytostatika wird die Knochenmarkserholung durch autologe hämatopoetische Stammzellen beschleunigt. Der Nutzen der Hochdosistherapie ist heute für einige definierte Situationen, wie z.B. für das erste Rezidiv eines hoch malignen Lymphoms [5], etabliert. Dagegen wurden die Erwartungen an dieses Verfahren bei verschiedenen soliden Tumoren, wie z.B. dem Mammakarzinom, enttäuscht.

Die **adjuvante Chemotherapie** stellt eine spezielle Form der Chemotherapie in einer kurativen Absicht dar. Sie wird eingesetzt, wenn nach einer meist chirurgischen Behandlung keine Tumormanifestationen mehr fassbar sind, um das Risiko eines Rückfalls zu vermindern. Die Hypothese, dass nach der initialen Behandlung zurückbleibende maligne Zellen (sog. Mikrometastasen) durch eine Chemotherapie abgetötet werden, wurde in grossen kontrollierten Studien vor allem für das Mammakarzinom und für kolorektale Karzinome eindrücklich bestätigt, indem das rezidivfreie Überleben und das Gesamtüberleben signifikant verbessert werden konnten. Als Faustregel darf gelten, dass bei diesen Tumoren die Anzahl Rezidive mit einer geeigneten Chemotherapie um etwa ein Drittel gesenkt werden können.

Da der Therapieerfolg nicht unmittelbar evaluiert werden kann, weil keine messbaren Tumormanifestationen mehr vorhanden sind, sollen adjuvant nur Therapien, deren Nutzen in Studien gezeigt worden ist, eingesetzt werden.

Beispiel 3: Adjuvante Chemotherapie beim Mammakarzinom

Das Risiko eines Rezidivs nach chirurgischer Entfernung eines Mammakarzinoms wird durch eine adjuvante Chemotherapie bei unter 50jährigen Patientinnen um 35%, bei über 50jährigen um 20% reduziert. Das 10-Jahres-Überleben wird durch eine adjuvante Chemotherapie bei unter 50jährigen Patientinnen ohne Lymphknotenbefall von 71% auf 78%, bei Patientinnen mit Lymphknotenbefall von 42% auf 53% erhöht. (Metaanalyse im Lancet mit 18000 Patientinnen). Bei der Therapieentscheidung müssen neben solchen statistischen Analysen im Einzelfall viele individuelle Faktoren (z.B. Rezeptorstatus, Begleiterkrankungen, Therapiewunsch) berücksichtigt werden. *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, Lancet 1998;352:930-42.*

Die **neoadjuvante** Chemotherapie wird auch als Induktions-Chemotherapie bezeichnet. Sie wird eingesetzt mit dem Ziel, vor einer definitiven lokalen Tumorbehandlung einerseits den Primärtumor zu verkleinern und andererseits möglicherweise bereits vorhandene Mikrometastasen zu eliminieren. Mit einer Verkleinerung des Primärtumors kann sowohl die Chance für eine komplette chirurgische Entfernung als auch in bestimmten Situationen für eine Organerhaltung gesteigert werden. Je nach Situation kann die neoadjuvante Chemotherapie die postoperativ einzusetzende adjuvante Chemotherapie ganz oder teilweise vorwegnehmen. Etabliert ist dieser Ansatz beim Mammakarzinom mit einer Primärtumorgrossen, die eine brusterhaltende Therapie nicht zulässt. Eine neoadjuvante Chemotherapie kann hier häufig den Tumor so weit verkleinern, dass die Brusterhaltung möglich wird. Auch bei nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinomen kann dieses Verfahren erfolgreich eingesetzt werden.

Beispiel 4: Neoadjuvante Chemotherapie beim nicht-kleinzelligen Bronchuskarzinom

In zwei randomisierten Studien konnte bei Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchuskarzinom im Stadium IIIA (T1/2 N2 M0 oder T3 N0,1,2 M0) durch neoadjuvante Chemotherapie das mittlere Überleben gegenüber den Patienten, welche nur operiert wurden, um über 1 Jahr verlängert werden. *Rosell R, et al. N Engl J Med 1994;330:153-8. Roth J, et al. J Natl Cancer Inst 1994; 86: 673-80.*

Chemotherapie mit palliativer Zielsetzung

Viele Patienten mit einer malignen Erkrankung können mit den heute zur Verfügung stehenden Therapien nicht geheilt werden. Auch diesen Patienten, welche monate- oder jahrelang mit ihrer Erkrankung leben und meist dann daran sterben, kann oft mit einer Chemotherapie geholfen werden. Das Ziel einer solchen Chemotherapie ist es einerseits, dass tumorbedingte Symptome, wie z.B. Schmerzen, Appetitlosigkeit, Atemnot, Schwäche, gebessert werden bzw. erst später auftreten, und andererseits dass die Überlebenszeit verlängert wird. Der erwartete Nutzen einer palliativen Chemotherapie muss sorgfältig gegen die zu erwartenden Nebenwirkungen abgewogen werden. Dabei gilt es zu berücksichtigen, dass Patienten häufig gewillt sind, für einen kleinen Benefit erhebliche Belastungen auf sich zu nehmen und sich dabei deutlich von der Einschätzung Gesunder unterscheiden [6]. Da das Ergebnis der Behandlung nicht vorhergesagt werden kann, muss sie zunächst als Therapieversuch gelten. Vor Behandlungsbeginn wird klar definiert, welches Ergebnis mindestens angestrebt wird und zu welchem Zeitpunkt dies überprüft werden soll. Kann nach einer Behandlungsdauer von 6-8 Wochen das Ziel nicht erreicht werden, muss die Behandlung beendet werden. Insbesondere wenn die Tumormanifestationen trotz Therapie grösser werden, hat die Behandlung versagt. Es ist wichtig, diese Überlegung vor Behandlungsbeginn mit dem Patienten zu besprechen.

Während bei der Chemotherapie in kurativer Absicht der Verlauf gemäss **internationalen Remissionskriterien** (Tab. 1) beurteilt wird, kann eine palliative Chemotherapie auch rein symptomorientiert sein. Beim inoperablen Pankreaskarzinom beispielsweise ist oft keine Verkleinerung des Tumordurchmessers feststellbar. Dennoch kann es dem Patienten bezüglich Allgemeinbefinden, Appetit und/oder Schmerzen messbar besser gehen. Um verschiedene Therapien miteinander vergleichen zu können, entstand die sog. «clinical benefit ratio» [7], welche Schmerzmittelkonsum, Allgemeinzustand und Gewichtszunahme berücksichtigt.

Bei malignen Erkrankungen mit einem mittleren Überleben im Bereich von Monaten, ist es besonders wichtig, auch während einer palliativen Therapie eine für den Patienten akzeptable Lebensqualität anzustreben. Ein wesentlicher Vorteil der meisten modernen palliativen Therapien ist, dass sie ambulant in einer onkologischen Sprechstunde durchgeführt werden können.

Tabelle 1.
Remissionskriterien nach internationaler Konvention.

| | |
|--------------------------|---|
| Komplette Remission (CR) | Keine Tumormanifestationen nachweisbar. |
| Partielle Remission (PR) | >50% Reduktion des Produktes der beiden grössten Durchmesser aller Tumorkläsionen. |
| No change (NC) | Rückbildung weniger als PR, Vergrösserung weniger als PD. |
| Progressive disease (PD) | >25% Vergrösserung des Produktes der beiden grössten senkrecht aufeinanderstehenden Durchmesser aller Tumorkläsionen. |

Beispiel 5a: Palliative Chemotherapie beim inoperablen nicht-kleinzelligen Bronchuskarzinom

Beim nicht-kleinzelligen Bronchuskarzinom gibt es im inoperablen Stadium keine kurative Therapie. Durch palliative Chemotherapie können tumorbedingte Symptome (z.B. Schmerzen, Husten, Hämoptoe) gelindert werden. Auch die Überlebenszeit wird durch Chemotherapie statistisch signifikant verlängert, wobei die absolute Verlängerung der mittleren Überlebenszeit im Bereich von 1–2 Monaten liegt. Da dies ein statistischer Mittelwert ist, kann die Lebenszeitverlängerung für diejenigen Patienten, welche gut von der Therapie profitieren, deutlich mehr als 2 Monate betragen. Der Therapieentscheid muss in diesen Situationen immer individuell gefällt werden.

Souquet PJ, et al. Lancet 1993;342:19–21.
Stewart LA, et al. BMJ 1995;311:899–909.
Gridelli C, et al. J Natl Cancer Inst 1999; 91:66–72.
Cullen MH, et al. J Clin Oncol 1999;10: 318–94.

Beispiel 5b: Palliative Chemotherapie beim kleinzelligen Bronchuskarzinom

Kleinzellige Bronchuskarzinome sind in der Regel sehr chemotherapiesensibel. Mit den aktuell gebräuchlichen Chemotherapieschemata kann im fortgeschrittenen Tumorstadium (extensive disease) bei 15–20% der Patienten sogar eine komplette Remission erreicht werden. Die erreichte Tumorkleinerung geht meist mit einer deutlichen Verbesserung der Symptome und damit der Lebensqualität einher. Die mediane Überlebenszeit, welche ohne Therapie bei dieser Erkrankung bei 1,1 Monaten liegt, konnte durch Chemotherapie auf 7–9 Monate erhöht werden.

Joseph Aisner. Extensive-disease small-cell lung cancer: the thrill of victory; the agony of defeat. J Clin Oncol 1996;14:658–65.

Kombinations-Chemotherapie

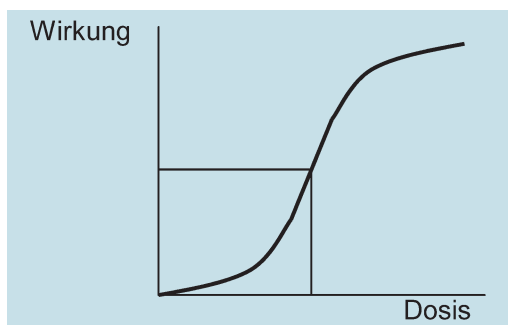
Viele Chemotherapien bestehen aus einer Kombination von zwei oder drei Zytostatika. Wegen der verschiedenen Toxizitätsprofile der verwendeten Medikamente können so die Nebenwirkungen verteilt werden, während sich idealerweise die Wirkungen addieren.

Welches ist die optimale Chemotherapiedosis?

Korrekte Dosierung von Zytostatika ist sowohl für ihre Wirkung auf Tumorzellen wie auch in bezug auf Nebenwirkungen von entscheidender Bedeutung. Die Dosis-Wirkungskurve der meisten Zytostatika verläuft sigmoidal (Abb. 1). Der therapeutische Bereich liegt im linearen Abschnitt der Kurve. Deshalb kann bereits eine geringfügige Dosisreduktion eine deutliche Wirkungsreduktion zur Folge haben. Die heute verwendeten Standarddosierungen sind empirisch festgelegt worden, d.h., sie entsprechen den in Dosisfindungs- und Wirksamkeitsnachweis-Studien verwendeten Dosen. Da bei einer Abweichung von der untersuchten Dosierung die Wirkungsveränderung nicht vorausgesagt werden kann, sollte ein möglicher Wirkungsverlust, besonders in einer kurativen Situation, nur wenn unumgänglich in Kauf genommen werden. In einer Tiermodell-Studie [8] wurde beispielsweise gezeigt, wie eine Dosisreduktion von 20% die Anzahl der erreichten kompletten Remissionen – und damit das für den Behandelnden unmittelbar Sichtbare – nicht beeinflusst, die erreichte Heilungsrate aber um 50% abnimmt.

In der Plateauphase der Dosis-Wirkungskurve bringt eine weitere Dosissteigerung keinen zu-

Abbildung 1.
Dosis-Wirkungs-Beziehung.



Quintessenz

- Der Festlegung des **Therapiezieles** kommt bei der Planung einer Chemotherapie entscheidende Bedeutung zu.
- Die **kurative** Chemotherapie hat die Heilung des Krebspatienten zum Ziel. Abweichungen von etablierten Therapieschemata sollen nur mit zwingendem Grund erfolgen.
- **Adjuvante** Chemotherapien verringern das Rezidivrisiko nach chirurgischer Tumorentfernung.
- **Neoadjuvante** (= präoperative) Chemotherapien können die Tumorsezierbarkeit verbessern.
- **Palliative** Chemotherapien haben bei unheilbaren Krebsleiden das Ziel, Symptome zu verbessern und das Überleben zu verlängern.
- Durch die **Kombination** verschiedener Chemotherapeutika mit unterschiedlichen Toxizitätsprofilen können Nebenwirkungen verteilt werden, während sich die Wirkungen idealerweise addieren.

sätzlichen Benefit. Es gilt daher nicht «je höher die Dosis desto besser». Bei der Behandlung des M. Hodgkin beispielsweise wird heute in kontrollierten Studien untersucht, ob die «Standarddosierung» nicht für einige Stadien unnötig hoch ist, d.h., ob mit weniger Chemotherapie die gleiche Rate an Heilungen erzielt werden kann, bei gleichzeitig weniger (Spät-) Nebenwirkungen.

Literatur

- 1 De Vita VT, Hellmann S, Rosenberg SA. Cancer, Principles & Practice of Oncology. 6th edition. Lippincott Williams & Wilkins; 2001. Chapter 17, p. 289-306.
- 2 DeVita VT. The evolution of therapeutic research in cancer. N Engl J Med 1978;298:907.
- 3 Farber S, Diamond LK, Mercer RD, Sylvester RF, Wolff JA. Temporary remission in acute leukemia in children produced by folic acid antagonist, 4 amino pteroylglutamic acid (Aminopterin). N Engl J Med 1948; 238:787.
- 4 Laszlo J. The cure of childhood leukemia. Into the age of miracles. Rutgers University press; 1995.
- 5 Philip T, Gugliemi C, Hagenbeek A, Somers R, Van der Lelie H, Bron D, et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 1995;333:1540.
- 6 Slevin ML, Stubbs L, Plant HJ, Wilson P, Gregory WM, Armes PJ, et al. Attitudes to chemotherapy: comparing views of patients with cancer with those of doctors, nurses and general public. BMJ 1990;300:1458.
- 7 Burris HA 3rd. Objective outcome measures of quality of life. Oncology (Huntingt) 1996;10(11 Suppl):131.
- 8 Skipper H. Data and analysis having to do with the influence of dose intensity and duration of treatment on lethal toxicity and the therapeutic response of experimental neoplasms. Birmingham, AL: Southern Research Institute, Booklet 5; 1986.