

Toxizitätsprofile bei systemischer versus regionaler Chemotherapie

Karl R. Aigner und Nina Knapp

- 33.1 Einleitung – 414
- 33.2 Regionale Chemotherapie – 414
- 33.3 Chemofiltration – 415
- 33.4 Material und Methodik – 415
- 33.5 Regionale Therapieverfahren – 415
- 33.6 Fragebögen zur Lebensqualität (QoL) – 415
- 33.7 Ergebnisse – 415
- 33.8 Diskussion – 419
- Literatur – 420

33.1 Einleitung

Bei der Chemotherapie maligner Tumoren gilt in den meisten klinischen Ansätzen das Dosis-Wirkung-Prinzip. Dosisintensivierte Therapie führt meist zu höheren Ansprechraten und einer Verlängerung des progressionsfreien Intervalls, in einigen Fällen zu einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit – aber auch zu stärkeren Nebenwirkungen. Ähnliches gilt sowohl für die Fortführung der adjuvanten Chemotherapie nach Remission oder »stable disease« als auch für neue Kombinationstherapien [1] mit neuen Substanzen. Das Bemühen, progressionsfreie Intervalle und Überlebenszeiten mit intensivierten Therapieansätzen oder neuen Substanzen zu verbessern, scheidet oft an zunehmender, nicht mehr tolerabler Toxizität.

Die Toxizität stellt den limitierenden Faktor dar, zwingt häufig zu dosisreduzierter Therapie oder auch zu Therapieabbrüchen seitens der Patienten. Dies wiederum führt zu einer Verkürzung des erwarteten progressionsfreien Überlebens und auch des Gesamtüberlebens, womit sich der potentielle Vorteil einer neuen Therapie relativiert [2]. Somit wird der mögliche Gewinn an Überlebenszeit durch gesteigerte Toxizität oder toxizitätsbedingte Therapieabbrüche aufgehoben.

Der Stellenwert der Lebensqualität bei der Tumorbehandlung nahm in den letzten 20 Jahren kontinuierlich zu. Richtlinien zur Messung der Lebensqualität (Quality of Life Scales, QOLS) wurden erstmals in den 1970er und 1980er Jahren von dem amerikanischen Psychologen John Flanagan erstellt [3, 4]. 1993 wurde das »Quality of Life Department (QLD)« im EORTC Daten Center ins Leben gerufen und gewann sehr rasch an Bedeutung und internationaler Anerkennung [5]. Für jede Tumorart existiert ein adäquat zugeschnittener Fragebogen, in dem die möglichen tumortypischen und auch behandlungstypischen Probleme und Komplikationen hinterfragt werden. Im Ergebnis finden sich tumorbezogen hinsichtlich der zu erwartenden Therapieergebnisse als auch der Nebenwirkungen prospektive Aussagen. Eine Meta-Analyse von EORTC-Studien bezüglich der Lebensqualität unter und nach der Therapie verschiedener Tumorentitäten zeigte, dass die Lebensqualität unter Therapie einen prognostischen Faktor darstellt. Bei der Prog-

nosebeurteilung sollte sogar die prospektive Überlebensschätzung in Bezug auf Tumorlokalisation, auf bestehende Fernmetastasierung und in Bezug auf beabsichtigte Therapieverfahren einbezogen werden, um sich ein verlässlicheres Bild der zu erwartenden Prognose zu verschaffen; denn Patienten mit besserer Lebensqualität während der Therapie leben länger [6]. Insofern rücken »zu erwartende« oder »zu vermeidende« Nebenwirkungen in ein anderes Licht. Gelingt es, eine Tumorreduktion oder Metastasenreduktion mit möglichst wenig Nebenwirkungen zu erreichen, so müsste in zweierlei Hinsicht eine Lebensverlängerung zu erzielen sein – infolge der Tumorreduktion und infolge der verbesserten Lebensqualität.

33.2 Regionale Chemotherapie

Die regionale Chemotherapie verfolgt den Zweck der lokal-segmentär wirkungsvollen Therapie unter Reduzierung oder völliger Verhinderung systemischer Nebenwirkungen. Dabei kommen zwei grundsätzliche Techniken zum Einsatz:

1. Die arterielle Infusion oder Chemoembolisation über in Seldinger-Technik platzierte Angiokatheter oder implantierte arterielle Portkatheter. Beide Zugangswege können angewandt werden zur arteriellen Infusion der Carotiden, der A. subclavia, A. mammaria, A. hepatica, dem Truncus coeliacus, der A. femoralis, A. iliaca und der abdominellen Aorta.
2. Die isolierte Perfusion im geschlossenen Kreislauf mit Herz-Lungen-Maschine oder in Form der hypoxischen Kurzzeitinfusion über 15 Minuten. Neben der klassischen Extremitätenperfusion bei Melanomen und Sarkomen kommen noch die isolierte Beckenperfusion bei Tumoren oder Metastasen im kleinen Becken, die isolierte abdominelle Perfusion bei ausgehnter Peritonealkarzinose und die isolierte Thoraxperfusion bei Tumoren der Lunge, der Pleura, des Mediastinums und der Thoraxwand zum Einsatz [7, 8, 9, 10].

33.3 Chemofiltration

Unmittelbar posttherapeutisch vorhandene hohe systemische Zytostatikaspiegel werden über die zur isolierten Perfusion eingesetzten arteriellen und venösen Katheter über Kapillarfilter mit hoher Durchflussrate reduziert [9], wobei subjektive Nebenwirkungen in den allermeisten Fällen sehr stark minimiert, in Einzelfällen völlig verhindert werden können. Objektive Nebenwirkungen in Form der Knochenmarksdepression treten in abgeschwächter Form auf, sodass unter normalen Bedingungen Substitution von Blutbestandteilen oder Infektionsprophylaxe wegen Knochenmarkssuppression nicht erforderlich werden.

33.4 Material und Methodik

Patienten in Tumorprogression oder mit regionaler Metastasierung nach systemischer Chemotherapie wurden loko-regional chemotherapiert. Nebenwirkungsparameter, über welche Patienten vorrangig berichten und welche die Lebensqualität wesentlich beeinträchtigen, wurden mit Fragebogen »nach systemischer« und »nach regionaler« Chemotherapie hinterfragt.

In die Studie wurden 100 Patienten in Folge aufgenommen, deren Tumoren oder Metastasen nach systemischen Chemotherapien in Progression waren oder primär nicht angesprochen hatten. Es handelte sich hierbei vorwiegend um Malignome im Kopf-/Halsbereich, nicht kleinzellige Bronchialkarzinome, Lungenmetastasen verschiedener Primärtumore, Thoraxwandrezidive des Mammakarzinoms, Lebermetastasen verschiedener Primärtumore, das platinrefraktäre, fortgeschrittene Ovarialkarzinom und Tumore im Beckenbereich, wie Weichteilsarkome, fortgeschrittenes Zervixkarzinom und Analkarzinom.

33.5 Regionale Therapieverfahren

Bei Tumoren im Kopf-/Halsbereich wurde über angiographisch platzierte A.-carotis-Katheter oder implantierte A.-carotis-Jet-Port-Allround-Katheter therapiert. Diese Therapien bestanden entweder in

arteriellen Kurzzeitinfusionen an vier Tagen oder arterieller Infusion unter isolierten Thoraxperforationsbedingungen [7]. Bronchialkarzinome oder Thoraxwandrezidive wurden mit isolierter Thoraxperfusion und aortaler Kurzzeitinfusion behandelt. Lebermetastasen wurden an vier aufeinanderfolgenden Tagen fraktioniert chemoembolisiert. Bestanden Metastasen am Leberhilus oder diffuse peritoneale Metastasierung, so erfolgte die Therapie als isolierte abdominale Perfusion entsprechend der Perfusionstechnik beim platinrefraktären Ovarialkarzinom [9]. Bei auf das Becken beschränkten Malignomen wurde das Becken isoliert perfundiert. Alle Perfusionsverfahren waren mit konsekutiver Chemofiltration zur Reduzierung der imminenten, aber auch der kumulativen Toxizität kombiniert.

33.6 Fragebögen zur Lebensqualität (QoL)

Die Fragen an die Patienten bezogen sich auf die vordergründigsten Symptome, über die ein Patient nach Chemotherapie klagt. Diese sind

- Übelkeit und Erbrechen,
- Haarausfall,
- Durchfall,
- Schleimhautveränderungen,
- Müdigkeit,
- Abgeschlagenheit,
- Gewichtsverlust,
- Appetitlosigkeit.

Zu jeder der aufgeführten Nebenwirkungen kreuzte der Patient die von ihm empfundene Intensität der Nebenwirkung in den Steigerungsgraden 1 (»sehr mild«) bis 6 (»sehr stark«) an. In den folgenden Graphiken sind die Nebenwirkungsgrade nach regionaler Chemotherapie jeweils in blauen Säulen, die der systemischen Chemotherapie in roten Säulen wiedergegeben.

33.7 Ergebnisse

Übelkeit und Erbrechen trat nach regionaler Chemotherapie vorwiegend in sehr milder Form auf, wohingegen nach systemischer Chemotherapie

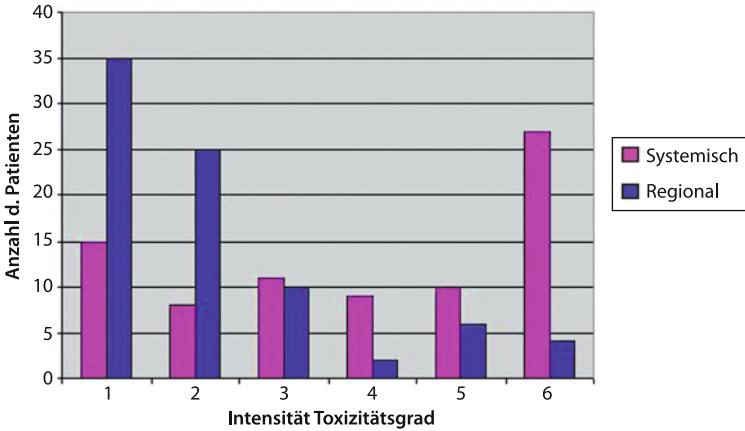


Abb. 33.1 Übelkeit/Erbrechen

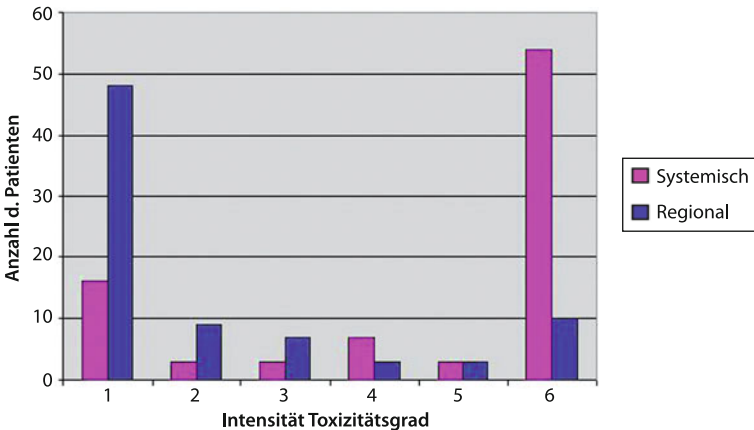


Abb. 33.2 Haarausfall

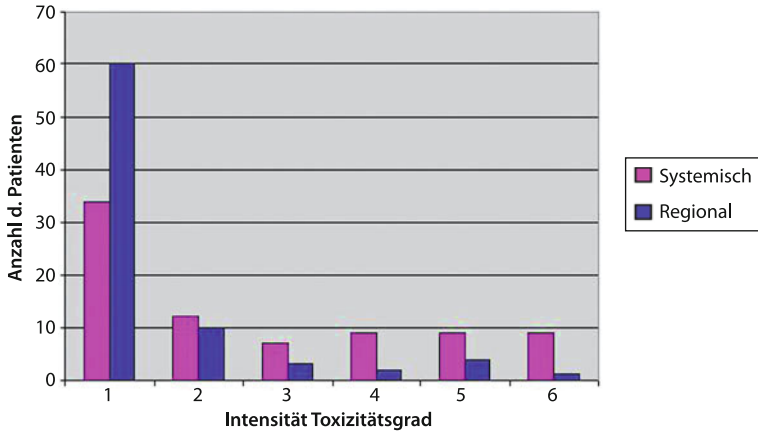
die größte Häufigkeit im größten Schweregrad 6 befundet wurde (Abb. 33.1).

Haarausfall kam unter regionaler Chemotherapie sehr selten vor, und wenn, dann nur nach isolierter Thoraxperfusion, wenn trotz Kühlkappe der Haarausfall nicht verhindert werden konnte. Der Schwerpunkt nach systemischer Chemotherapie liegt eindeutig beim höchsten Schweregrad 6 (Abb. 33.2).

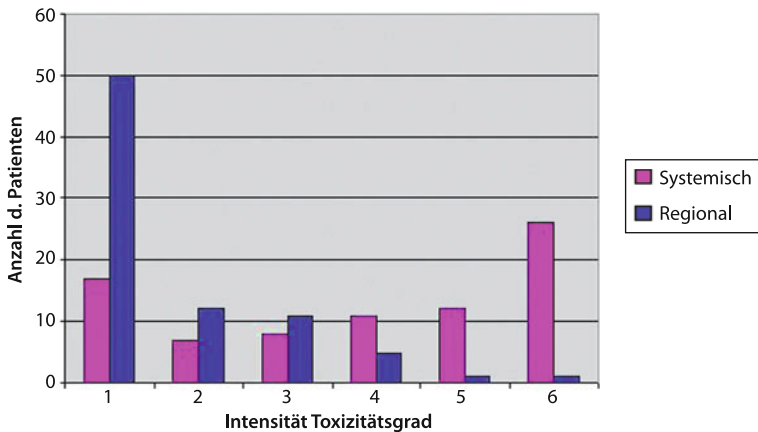
Durchfall trat nach beiden Therapieverfahren auf. Die Unterschiede sind nicht sehr eklatant, obwohl doch nach systemischer Chemotherapie im Vergleich zu regionaler Chemotherapie ein leichter Anstieg bei den höheren Schweregraden zu verzeichnen ist (Abb. 33.3).

Schleimhautveränderungen traten nach regionaler Chemotherapie hauptsächlich im leichten Stadium 1 auf, wobei der Trend unter systemischer Chemotherapie zu den höheren Schweregraden hin zunimmt (Abb. 33.4).

Müdigkeit und gesteigertes Schlafbedürfnis ist im Kontext mit Abgeschlagenheit eines der ganz vordergründigen Symptome therapiebedingter Toxizität. Auch nach regionaler Chemotherapie – gerade nach isolierten Perfusionsverfahren – wird über nicht unwesentliche Müdigkeit des Schweregrades 2 und 3 berichtet. Systemische Chemotherapie rangiert hier jedoch eindeutig mit Maximum auf den Schweregraden 5 und 6 (Abb. 33.5).



■ Abb. 33.3 Durchfall



■ Abb. 33.4 Schleimhautveränderungen

Abgeschlagenheit verläuft parallel zur Müdigkeit mit Punctum maximum nach regionaler Chemotherapie bei den leichteren Stadien der Nebenwirkungen und nach systemischer Chemotherapie mit eindeutigem Maximum im hohen Nebenwirkungsbereich (■ Abb. 33.6).

Gewichtsverlust wird sowohl nach regionaler als auch nach systemischer Chemotherapie beobachtet, fällt jedoch auch hier zugunsten der regionalen Chemotherapie aus (■ Abb. 33.7).

Appetitlosigkeit wird nach regionaler Chemotherapie vor allem im Bereich der Schweregrade 1 und 2 berichtet, wobei auch die Grade 3 und 4 noch beachtenswert sind. Unter systemischer Chemotherapie liegt das Punctum maximum wiederum bei den Schweregraden 5 und 6 (■ Abb. 33.8).

Eine Summation der Toxizitätsprofile nach systemischer Chemotherapie, im Vergleich zur regionalen, ist in ■ Abb. 33.9 veranschaulicht. Nach Summation sämtlicher Symptome (I–VIII) ergibt sich ein sehr klares Bild der Nebenwirkungen beider Therapieverfahren. Die Nebenwirkungen unter und nach regionaler Chemotherapie haben ihr Maximum bei leichtem Schweregrad 1 mit konsekutiv abfallender Tendenz bis Schweregrad 6, wohingegen während und nach systemischer Chemotherapie (pinke Säulen) von den gleichen Patienten über eine steigende Tendenz der Nebenwirkungen vom niedrigen Schweregrad 2 zum anteilmäßig häufigsten Schweregrad 6 berichtet wird.

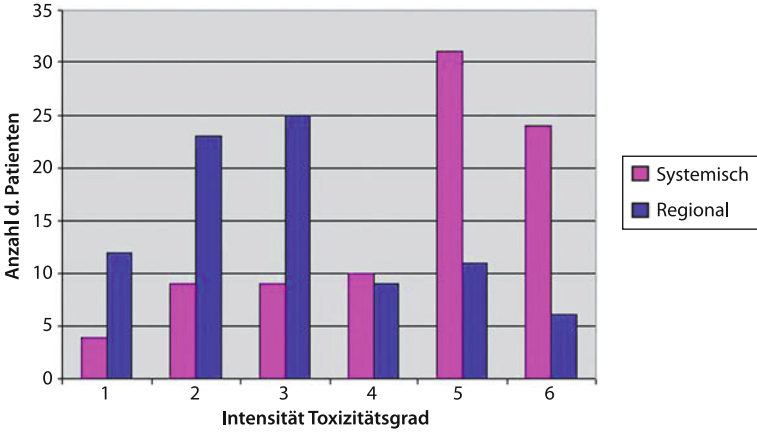


Abb. 33.5 Müdigkeit

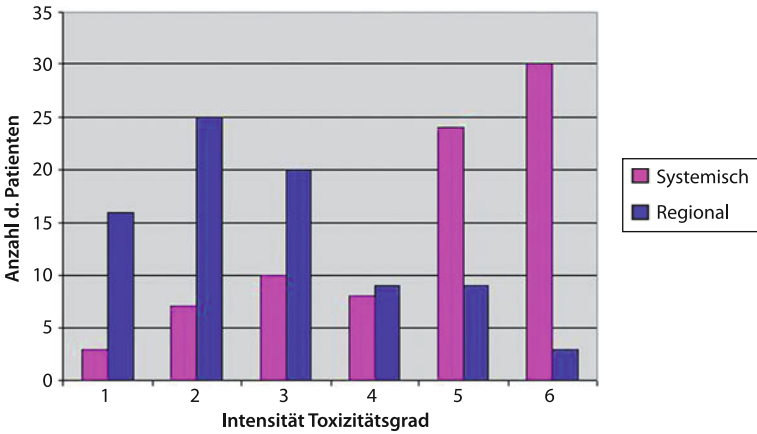


Abb. 33.6 Abgeschlagenheit

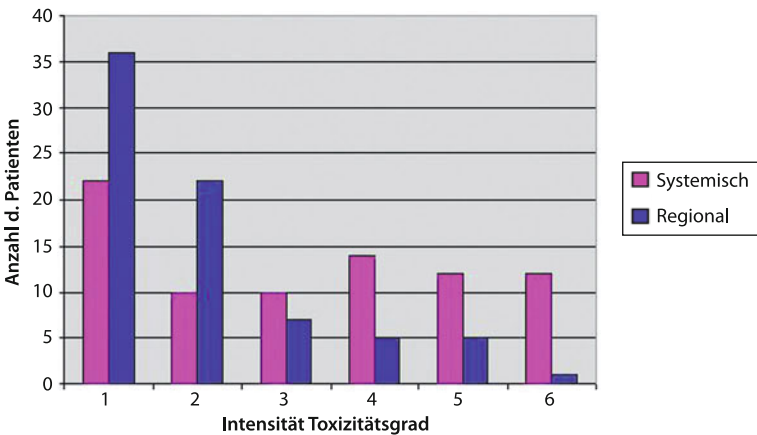
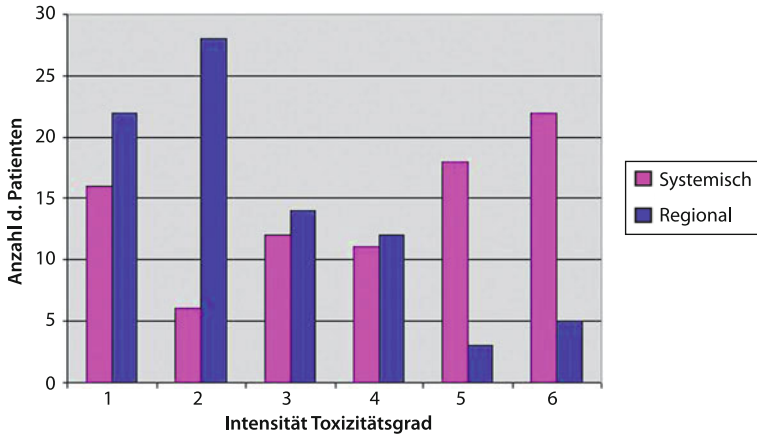
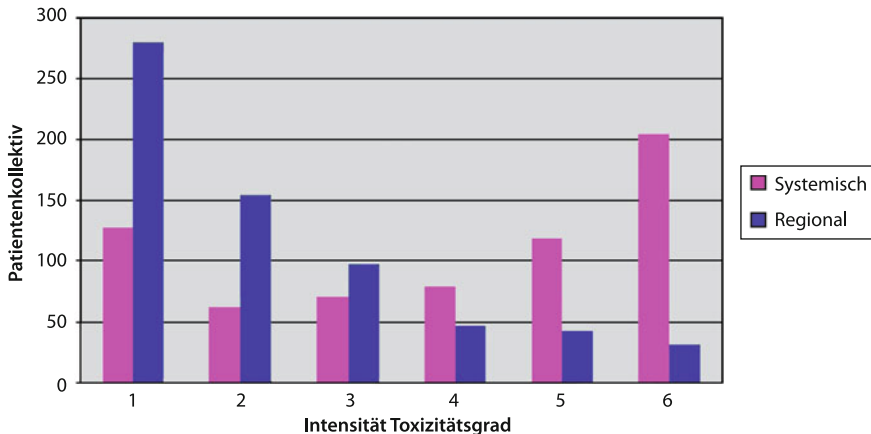


Abb. 33.7 Gewichtsverlust



■ Abb. 33.8 Appetitlosigkeit



■ Abb. 33.9 Toxizitätsprofile insgesamt nach systemischer versus regionaler Chemotherapie

33.8 Diskussion

Therapien von malignen Erkrankungen können sehr belastend sein. Dies betrifft verstümmelnde Eingriffe nach ausgedehnten Tumorresektionen, vor allem im Kopf-Hals-Bereich, aber auch an Extremitäten und in der Mammachirurgie. Es betrifft die sehr belastende Toxizität nach hochdosierten systemischen Chemotherapien ebenso wie permanente, die Lebensqualität stark beeinträchtigende Spätschäden nach Strahlentherapie. Die Verhältnismäßigkeit zwischen zumutbarer Toxizität und erzielbarem klinischen Ergebnis sollte stets gewahrt sein. Nimmt die Toxizität um den Preis einer klinisch irrelevanten Verbesserung des Therapieergebnisses zu, so ist diese Verhält-

nismäßigkeit nicht mehr gewahrt. Werden anstelle eindrucksvoller Tumorremissionen, Beseitigung von Tumorschmerzen oder signifikanter Lebensverlängerungen klinisch »evidenzbasierte« Ersatzparameter zur Rechtfertigung belastender Therapien gewählt, so ist diese Verhältnismäßigkeit und klinische Relevanz nicht mehr gewährleistet [11], und die Frage nach kritischer Evaluierung der Lebensqualität wird laut. Dies geschah bereits Mitte der 1970er Jahre, als der amerikanische Psychologe John Flanagan begann, messbare Parameter zur Bestimmung der Lebensqualität zu erstellen [3, 4]. Die EORTC hat mit der Gründung des Quality of Life Departments 1993 eine sich enorm entwickelnde Bewegung ausgelöst und detaillierte Fragebögen für alle Tumorarten und

ihre spezifischen Behandlungen ausgearbeitet, auch wenn diese sehr belastend, aber evidenzbasiert waren. Diese Fragenkataloge auf einem sehr hohen wissenschaftlichen Standard gewannen international rasch an Bedeutung, wurden auch in andere Sprachen übersetzt und in anderen Ländern übernommen. Dies ist zweifellos ein großer Fortschritt zur Kontrolle ausufernder toxischer Therapiemaßnahmen. Sofern eine Therapie aber als Leitlinientherapie anerkannt ist, wird die Toxizität mehr oder weniger als unabdingbare Therapiefolge zur Kenntnis genommen.

Entscheidend wichtig bei der Beurteilung von Nebenwirkungen ist die Frage, wer darüber berichtet. Die Bemerkung »Die Therapie wurde sehr gut vertragen« ist sehr geläufig und wird leicht ausgesprochen. Es wird dabei aber eine Frage laut: Sagt dies der Patient oder sein Therapeut? In einer Studie von Petersen [12] zur Lebensqualität in der Palliativbehandlung wurden den Patienten und den Ärzten jeweils dieselben Fragen (EORTC QLQ – C30) zur Ermittlung der Lebensqualität gestellt. Die Ergebnisse fielen völlig unterschiedlich aus und waren keineswegs vergleichbar. Der Patient beurteilte seine Lebensqualität schlechter, als sie sein Arzt beurteilte. Es wurde daraus gefolgert, dass von ärztlicher Seite eine voreingenommene Beurteilung bestehen kann und aus diesem Grund die Befragung des Patienten notwendig sei. Wird die Eigenbeurteilung der Situation nicht vom Patienten selbst, sondern nur anhand klinischer Befunde eingeholt, so besteht die Gefahr, eine vom Patienten als subjektiv unzumutbar empfundene Toxizität zu bagatellisieren und als vertretbar anzusehen.

In der vorliegenden Studie wurden Patienten, welche beides – die systemische Chemotherapie und die regionale Chemotherapie – erhalten hatten, objektiv nach ihrem Befinden gefragt. Die Fragen waren in sechs Schweregrade grob eingeteilt. Es wurden nicht viele Symptome, sondern nur die gängigsten gefragt, wobei als die wichtigsten jene angesehen wurden, über welche sich die Patienten im Gespräch am meisten beklagen. Die sind vor allem Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Übelkeit und Haarverlust. Das Hand-Fuß-Syndrom, welches als sehr belastend empfunden wird, wurde nicht hinterfragt, da es bei regionaler Chemotherapie nie auftritt. Trifft es zu, wie aus dem Quality of Life Department

der EORTC in *Lancet Oncology* publiziert [6], dass die Lebensqualität ein prognostischer Parameter zur Überlebenszeit ist, dann müsste die regionale Chemotherapie schon aufgrund der Lebensqualitätsverbesserung lebensverlängernd wirken.

Literatur

1. Rugo HS, Barry WT, Moreno-Aspitia A, et al. CALGB 40502/NCCTG N063H: Randomized phase III trial of weekly paclitaxel (P) compared to weekly nanoparticle albumin bound nab-paclitaxel (NP) or ixabepilone (Ix) with or without bevacizumab (B) as first-line therapy for locally recurrent or metastatic breast cancer (MBC). Program and abstracts of the American Society of Clinical Oncology Annual Meeting and Exposition; June 1-5, 2012; Chicago, Illinois. Abstract CRA1002.
2. Miller KD. Can Efficacy Be Derailed by Toxicity? Posted online 07/02/2012, www.medscape.com/viewarticle/766488_print
3. Flanagan JC. A research approach to improving our quality of life. *Am Psychologist* 1978, 33:138–147.
4. Flanagan JC. Measurement of the quality of life: Current state of the art. *Arch Phys Med Rehabil* 1982, 63:56–59.
5. EORTC Quality of Life. Glossary. <http://groups.eortc.be/qol/glossary>
6. Quinten C, Coens C, Mauer M, et al. Baseline quality of life as a prognostic indicator of survival: a meta-analysis of individual patient data from EORTC clinical trials. *Lancet Oncol* 2009;10:865–71.
7. Aigner KR, Selak E. Isolated Thoracic Perfusion with Carotid Artery Infusion for Advanced and Chemoresistant Tumors of the Parotid Gland. In: *Induction Chemotherapy*, KR Aigner and FO Stephens (eds), 119–125, Springer Press, 2011.
8. Aigner KR, Jansa J. Induction Chemotherapy for Cervical Cancer. In: *Induction Chemotherapy*, KR Aigner and FO Stephens (eds), 261–265, Springer Press, 2011.
9. Aigner KR, Gailhofer S. Regional Chemotherapy for Recurrent Platin Refractory Ovarian Cancer. In: *Induction Chemotherapy*, KR Aigner and FO Stephens (eds), 183–193, Springer Press, 2011.
10. Aigner KR, Selak E. Isolated Thoracic Perfusion with Chemofiltration (ITP-F) for Advanced and Pre-Treated Non-Small-Cell Lung Cancer. In: *Induction Chemotherapy*, KR Aigner and FO Stephens (eds), 321–329, Springer Press, 2011.
11. Aigner KR, Stephens FO. Guidelines and Evidence-Based Medicine – Evidence of What? *EJCMO* 2012. Published online. http://www.slm-oncology.com/Guidelines_and_Evidence_Based_Medicine_Evidence_of_What_1,272.html
12. Petersen MAa, Larsen H, Pedersen L, et al. Assessing health-related quality of life in palliative care: Comparing patient and physician assessments. *European Journal of Cancer* 42 (2006) 1159–1166.