

(1) **Abel U.** Die zytostatische Chemotherapie fortgeschrittener epithelialer Tumoren. Eine kritische Bestandaufnahme. Hippokrates Verlag Stuttgart. (1990) ISBN 3-7773-0967-2.

(Auszug aus dem Vorwort): "Auch heute noch, nach mehreren Dekaden intensiver klinischer Therapieforschung an zytostatischen Substanzen, fehlt für die allermeisten Krebse jegliche Evidenz dafür, dass die mit diesen Substanzen durchgeführte Krebsbehandlung in ihrem Hauptanwendungsbereich, nämlich bei fortgeschrittenen Krankheitsstadien, überhaupt einen günstigen Einfluß auf die Lebenserwartung ausübt. Die gemeinhin verbreiteten Erfolgsmeldungen sind, was die epithelialen Krebse betrifft, zumindest irreführend. Sie beruhen in der Regel auf aus falschen Schlüssen aus unzulänglichem Datenmaterial."

U. Abel: Zusammenfassung der aus Sicht Dr. Wedekinds wichtigsten Kernsätze des Buches (1):

"Kleinzelliges Bronchial-Karzinom: Kleinzellige Bronchial-Karzinome machen etwa 20% aller neu diagnostizierten Bronchial-Karzinome aus. Infolge ihrer frühzeitigen Metastasierung und des raschen Tumorwachstums haben sie eine extrem schlechte Prognose und führen, wenn sich die Krankheit über den Hemithorax ausgebreitet hat ("extensive disease"), fast unweigerlich innerhalb von 5 Jahren zum Tode. Bei Seifert und Ihde (1988) ist eine aus 6 Studien zusammengefaßte 5-Jahres-Überlebensrate von ca. 1,4 % angegeben. The Cancer Registry of Norway kommt im Diagnosezeitraum 1972-75 bei fortgeschrittenem Lungenkrebs mit Fernmetastasen auf 3-Jahres-Überlebensraten von 1-3 %.

Wie sich aus Tab. 3a ergibt, ist das kleinzellige Bronchial-Karzinom der **einzigste epitheliale Krebs**, für den **gute direkte Evidenz (*) für lebensverlängernde Wirkung der Chemotherapie existiert**. Diese Wirkung gilt vor allem durch 2 Studien von Chemo-therapie vs unbehandelte Kontrollen als etabliert:

- Im Vergleich von 57 mit Cyclophosphamid behandelten Pat. mit 87 Kontrollen mit "extensive disease" ergab sich für den Chemotherapiearm eine sign. ($p < 0.0005$) bessere Prognose mit medianen Überlebenszeiten von 4,5 Monaten vs 1,5 Monaten (Green et al., 1969).

- In einer 3-armigen randomisierten Studie wurde bei 52 auswertbaren inoperablen Patienten (22 mit limited und 30 mit "extensive disease" Ifosphamid (n=120) mit Ifosphamid + CCNU (n=19) und Placebo (n=20) verglichen. Die Kontrollgruppe wurde wegen ungünstiger Resultate vorzeitig abgeschlossen. Beide Chemotherapieschemata führten zu signifikant ($p < 0,01$) längerem Überleben als die Kontrolle (mediane Überlebensdauern 4.5, 4.7 und 2.0 Monate) (Krokon et al. 1982).

Insgesamt ist festzustellen, dass die lebensverlängernde Wirkung zytostatischer Chemotherapie beim kleinzelligen Bronchial-Karzinom als gesichert erscheint. Die Erfolge sind aber nicht durchschlagend, und die Abwägung zwischen den Nebenwirkungen der Therapie und den eher bescheidenen Ergebnissen stellt sich stets von neuem."

Bemerkung WW: Der Vorteil einer mehrmonatigen Überlebensdauer unter Chemotherapie erscheint mir nicht bedeutsam genug zu sein, um eine Chemotherapie mit den Nebenwirkungen und der Minderung der Lebensqualität in Kauf zu nehmen. Dies muß dem Patienten klar gemacht werden, denn er hat letztlich die Entscheidung, ob er sich für eine Chemotherapie oder eine andere Therapieform oder einfach eine Nichtbehandlung entscheidet.

Nicht kleinzelliges Bronchial-Karzinom: In 6 randomisierten Studien wurde eine Chemotherapie bei fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchial-Karzinom mit unbehandelten Kontrollen verglichen. In allen Studien schnitt der Chemotherapiearm besser ab als durch die Kontrolle, doch nur in 2 Studien war der Vorteil stat. signifikant.

Fazit: Als insgesamtes Fazit wäre festzuhalten, dass für das fortgeschrittene nicht-kleinzellige Bronchial-Karzinom schwache Hinweise auf ein günstigen Einfluß der Chemotherapie (speziell der Cisplatin enthaltenen Kombinationen) auf die Prognose existieren. Fest steht, dass es sich bei den Effekten allenfalls um geringfügige Lebensverlängerungen handelt, die den Einsatz einer länger dauernden, toxischen Therapie nicht automatisch rechtfertigen. Diese Einschätzung wird von den Autoren vieler Übersichtsarbeiten geteilt. Sicher ist Hansen (1987) Recht zu geben, der angesichts der fehlenden therapeutischen Erfolge die klinischen Versuche mit toxischer Maximaltherapie beim nicht-kleinzelligen Bronchial-Karzinom kritisiert."

"Kolorektales Karzinom: Es gibt bis heute weder direkte noch indirekte Evidenz* dafür, dass die Chemotherapie das Überleben der Patienten verlängert. In keiner randomisierten Studie wurde bisher ein deutlicher Überlebensunterschied zwischen verschiedenen Chemotherapeutika festgestellt."

"Magen-Karzinom: Insgesamt ist festzustellen, dass bisher keine deutliche Evidenz* für eine lebensverlängernde Wirkung der Chemotherapie beim fortgeschrittenen Magenkarzinom existiert. Dies stimmt im übrigen mit der

einheitlichen Einschätzung der Autoren von Übersichtsartikeln (z.B. Moertel 1975, Queißer und Flechtner 1986, Hockey und Fielding 1986, McDonald und Gohmann 1988) überein. Man muß Hockey und Fielding zustimmen: 'There is still therefore no therapy for advanced gastric cancer that can be recommended as treatment' ".

"Pankreas-Karzinom: Das Pankreas-Karzinom ist ein Tumor, der in 85-90% der Fälle erst im fortgeschrittenen Stadium entdeckt wird und der eine äußerst schlechte Prognose aufweist. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt für alle Stadien zusammengenommen bei 1-2%, die mediane Überlebensdauer bei 6 Monaten.

Es gibt 3 randomisierte Studien, die direkt über die Frage der Lebensverlängerung Auskunft geben:

- Mallinson et al. 1980 (Kombinationschemo CMFV (n=21) vs nicht behandelt nb (n=19), n-gesamt = 40, jedoch präsentieren sich nur 15 mit manifester Tumordissemination, bei 14 Fällen keine Bestätigung durch Histologie, mediane Überlebenszeit CMFV 44 Wochen vs nb 9 Wochen. **Ergebnisse der Studie sind unklar (wegen methodischer Mängel).**

- Frey et al. (n=152 männliche Pat.) mit nicht resezierbaren, histologisch gesicherten Karzinomen, mediane Überlebenszeit (5-FU +CCNU) 3,0 Monate vs Kontrolle (3,9 Monate). **Ergebnis Negativ.**

- Schnitzler et al. 1986 (n= 13 behandelte vs 17 unbehandelte: mehrfach sich überschneidende Absterbekurven).

Ergebnis Negativ."

Fazit: Negative direkte und indirekte Evidenz.

"Blasen-Karzinom: Bei rund 30% der Blasenkrebsfälle wird eine Fernmetastasierung bereits zum Zeitpunkt der Diagnosestellung festgestellt. Bis heute sind anscheinend keine Studien durchgeführt worden, die geeignet wären, die Frage der lebensverlängernden Wirkung zytotoxischer Chemotherapie direkt zu beantworten. Mit Kombinationstherapien gelingt es, Responderaten von 30-50%, in Extremfällen bis zu 80% zu erzielen (Übersichten bei Tonkin und Tannock 1988), doch haben sich in den bisherigen randomisierten Studien bezüglich der Überlebenszeit keine erkennbaren Unterschiede zwischen den Therapiearmen gezeigt. "

"Mamma-Karzinom: Bei kritischer Würdigung aller bisher vorliegenden relevanten Daten und Untersuchungen gibt es weder direkte noch indirekte Evidenz dafür, dass die zytostatische Therapie des fortgeschrittenen Mammakarzinoms die Prognose der Patienten in ihrer Gesamtheit verbessert. Macaulay und Smith kommen aufgrund ihrer umfassenden Betrachtung zu folgendem Fazit: 'On this basis these trials argue for a conservative approach to the management of this disease. There is no good evidence that asymptomatic patients need any form of active treatment' ".

"Ovarial-Karzinom: Die meisten Onkologen sind davon überzeugt, dass es mit modernen Zytostatika - Kombinationen, vor allem solchen mit Cisplatin oder seinem Analogon Carboplatin, gelingt, das Überleben von Patientinnen, auch in fortgeschrittenen Stadien (FIGO IV oder FIGO III mit primär nicht vollständig resezierbarem Tumor), die die Mehrheit der neu diagnostizierten Fälle ausmachen, zu verlängern, eine Ansicht, die sich hauptsächlich auf historische Vergleiche (vgl. die Ausführungen in Meerpohl 1984 und die in Abschnitt I zitierten Behauptungen über Therapieerfolge) sowie auf unklare indirekte Evidenz aus randomisierten Studien gründet; gute direkte Evidenz gibt es hierfür eigenartigerweise kaum. Studien gegen unbehandelte Kontrollen oder Vergleiche sofortiger mit verzögerter Chemotherapie fehlen

Bei Abwägung aller Ergebnisse scheint es insgesamt doch Indizien dafür zu geben, dass Cisplatin enthaltende Zytostatika-Regimes das Leben von Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarial-Karzinom zumindest kurzfristig verlängern können. Keine Anhaltspunkte gibt es allerdings dafür, dass dies auch für das FIGO-Stadium IV zutrifft, in dem es praktisch keine 5-Jahres-Überlebende mehr gibt (Krag et al. 1986, Wiltshaw et al. 1986), und entgegen der Meinung mancher Onkologen ist es noch fraglich, ob es sich um langfristige Erfolg handelt, die den Einsatz einer länger dauernden, aggressiven Therapie rechtfertigen

(Es gibt, und dies sollte im Hinblick auf gegenteilige Verlautbarungen deutlich festgestellt werden, keine Belege dafür, dass Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarial-Karzinom, sei es nun im Stadium FIGO III oder IV, geheilt werden können. Zwar beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate von Patientinnen mit CR bei Laparotomie 60% oder mehr, doch flacht die Kurve anschließend nicht in ein Plateau ab, sondern es sterben auch nach 5 Jahren und mehr noch jährlich rund 10% der restlichen Patientinnen einen tumorbedingten Tod (Coehn et al. 1983; Neijt et al. 1984, 1988))."

Bemerkung WW: Die in der Studienübersicht (nur Vergleichstudien verschiedener Chemoregime) angegebene medianen Überlebenszeiten liegen im Mittel - bei großer Streuung - bei 20 - 30 Monaten (Tab. 6).

"Zervix- und Endometrium-Karzinom: In der großen Mehrzahl der Fälle ist das Zervix-Karzinom auf das Becken beschränkt, Fernmetastasen bilden eher die Ausnahme. Entsprechend ist die Radiotherapie für fortgeschrittenen Fälle die Therapie der Wahl, die Rolle der zusätzlichen Chemotherapie ist hier noch nicht fest etabliert, spielt also hier nur eine begrenzte Rolle. Anscheinend sind bisher nur 2 randomisierte Studien durchgeführt worden (vgl. Thigpen et al. 1987), und aus diesen Studien ergeben sich keinerlei Hinweise auf eine günstige Beeinflussung des Überlebens durch die Therapie. Der in verschiedenen Erhebungen zu beobachtende Trend zur Verbesserung der Überlebenszeiten erklärt sich wie beim Zervix-Karzinom hauptsächlich durch die Effekte einer frühen Diagnosestellung und Stadienwanderung."

"Zusammenfassung: Die Arbeit enthält eine umfassende Analyse der Publikationen, der laufenden Studien sowie persönlicher, als Antworten auf ein Rundschreiben eingegangener Äußerungen klinischer Onkologen zur Frage, ob die zytostatische Chemotherapie bei fortgeschrittenen epithelialen* Tumoren die Überlebenszeit verlängert.

1. Mindestens 80% der Krebstoten in den westlichen Industriestaaten versterben an (fortgeschrittenen) epithelialen Malignomen.

Es gibt, abgesehen vom Bronchial-Karzinom (vor allem dem kleinzelligen), keine direkte Evidenz* dafür, dass Chemotherapie bei diesen Patienten das Überleben verlängert. Die verfügbare indirekte Evidenz spricht mit Ausnahme des Ovarial-Karzinoms insgesamt eher gegen eine solche Wirkung. Diese Bilanz steht teilweise im Widerspruch zu den publizierten Einschätzungen der Chemotherapie, die nicht selten ein überoptimistisches Bild von den Wirkungen der Therapie zeichnen. Grundlage des unberechtigten positiven Urteils über die Therapie sind mannigfaltige Fehlinterpretationen von Studienergebnissen. Möglicherweise profitieren bestimmte Patientenuntergruppen von der Therapie, doch gibt es keine ausreichenden Erkenntnisse, um diese Gruppen präzise zu definieren.

2. In der überwältigenden Mehrzahl der Publikationen wird die Wirkung von Chemotherapie mit Response gleichgesetzt, ohne Ansehen der Wirkung auf die Lebenszeit. Viele Onkologen halten es für selbstverständlich, dass Response auf Therapie das Überleben verlängert, eine Auffassung, die auf einem fehlerhaften Schluß beruht und durch kontrollierte Studien nicht gestützt wird. Bis heute ist unklar, ob die behandelten Patienten in ihrer Gesamtheit hinsichtlich der Lebensqualität von der Chemotherapie profitieren.

3. Insgesamt gibt es mit wenigen Ausnahmen bislang keine gute wissenschaftliche Grundlage für die Applikation der Chemotherapie bei beschwerdefreien Patienten mit fortgeschrittenen epithelialen Malignomen. Obwohl dies auch die Einschätzung mancher international bekannter Onkologen ist, tragen die laufenden Studien diesem Faktum nicht Rechnung. Dringend gebotene Studienformen, wie z.B. deeskalierende Dosis-Wirkungs-Studien oder Vergleiche sofortiger mit verzögerter Chemotherapie, fehlen für fast alle Krebsformen.

* Epitheliale Malignome sind für mehr als 80% der Krebstodesfälle verantwortlich. Zu den epithelialen Tumoren zählen u.a. fast sämtliche Krebse der Lokalisationen Hirn, Luftröhre, Bronchus, Lunge, Brust, Oesophagus, Magen, Pankreas, Leber/Galle, Colon/Rektum, Ovar Uterus, Blase, Haut.

Nicht unter die epithelialen Malignome fallen vor allem die Lymphome, die Leukämien, die Sarkome und die Keimzellentumoren.

* Abel definiert Chemotherapie als "zytostatische Chemotherapie".

* "fortgeschrittene Tumoren" bezeichnet nicht radikal resezierbare, rezidivierende oder disseminierte Erkrankungen.

*** direkte Evidenz:**

- Randomisierte Vergleiche von Patienten, die die fragliche Chemotherapie erhalten, mit solchen, die sie nicht erhalten, aber ansonsten in gleicher Weise behandelt werden (speziell: Vergleiche mit unbehandelten Kontrollen)
- Randomisierte Vergleiche "Sofortige Chemotherapie vs verzögerte Chemotherapie".
- Phase III-Studien zur Untersuchung der Dosis-Wirkungsbeziehungen.

Indirekte Evidenz

- Randomisierte Vergleiche unterschiedlicher Therapien.
- Nicht randomisierte Vergleiche unterschiedlicher Therapiekohorten, z.B.
 - Inter-Hospital-Vergleiche.

U. Abel Zusammenfassung der wichtigsten Kernsätze aus seinem Buch

- Vergleiche aufeinanderfolgender Kohorten desselben Zentrums.
- Vergleiche mit Literaturkontrollen.

* Schlüssige Therapieergebnisse aus Studien bedeuten nicht, dass sie frühere Paradigmen umstoßen. Wie Edler (1989) richtig bemerkt und mit Beispielen belegt, entscheidet in der Praxis niemals eine einzige Studie über die Wirksamkeit oder Unwirksamkeit einer Therapie. "The process of scientific discovery is continuous, and conclusions always remain tentative (Greer 1987).

DrFarrahCancerCenter.com