

Beurteilung des Therapieerfolgs – konventionelle versus neue Methoden*

Stefan Diederich^a Peter Engeser^b Klaus Junker^c Bernward Passlick^d Thomas Pfluger^e
Christoph Pöttgen^f Martin Reck^g

^a Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Marien-Hospital Düsseldorf,

^b Schwerpunkt Lehre, Abteilung für Allgemeinmedizin und Versorgungsforschung, Universitätsklinikum Heidelberg,

^c Zentrum für Pathologie, Klinikum Bremen-Mitte,

^d Abteilung Thoraxchirurgie, Chirurgische Klinik, Universitätsklinikum Freiburg,

^e Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin, Klinikum der Universität München – Innenstadt,

^f Klinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum Essen,

^g Onkologischer Schwerpunkt, Krankenhaus Großhansdorf, Deutschland

Schlüsselwörter

Therapieinduzierte Tumorregression · Computerassistierte CT-Volumetrie · Positronen-Emissions-Tomographie ·

Radiosensitivität · Lobektomie · Lebensqualität ·

Palliativmedizin

Zusammenfassung

Zur Beurteilung des Therapieerfolgs bei Patienten mit thorakalen Tumoren werden neben konventionellen Verfahren zunehmend neue Methoden, wie Regressionsgrading, CAD-Volumetrie (computerassistierte Volumetrie), Bestimmung der Tumordichte und Tumorperfusion sowie Positronen-Emissions-Tomographie (PET) mit ¹⁸F-Fluorodesoxyglucose (FDG) und alternativen Tracern, untersucht. Ergänzend zu den objektiv messbaren Parametern sind für den Therapieerfolg auch die den Patienten unmittelbar betreffenden Endpunkte Lebensqualität und tumorassoziierte Symptomatik relevant. Der Beitrag beschreibt den potenziellen Stellenwert neuer Verfahren und Endpunkte aus Sicht eines Pathologen, Radiologen, Nuklearmediziners, Strahlentherapeuten, Thoraxchirurgen, Onkologen und Hausarztes.

Key Words

Therapy-induced tumour regression · Automated CT volumetry · Positron emission tomography ·

Radiosensitivity · Lobectomy · Quality of life · Palliative medicine

Summary

Response Judgement – Conventional versus New Methods

New ways of evaluating treatment success among thoracic tumour patients are increasingly being used alongside more conventional methods. These new approaches include tumour regression grading, CAD volumetry (computer-assisted volumetry), determination of the tumour density and tumour perfusion as well as the use of positron emission tomography (PET) using ¹⁸F-FDG (fluorodeoxyglucose) or other tracers. Increasingly, endpoints that impact directly on the patient's quality of life and tumour-related symptoms are becoming more relevant factors together with the objectively measurable parameters used for assessing treatment response. This contribution describes the potential value of new methods and end-points from the point of view of a pathologist, radiologist, nuclear medicine specialist, radiotherapist, thoracic surgeon, medical and pneumology oncologist, and general practitioner.

Therapieerfolg aus Sicht des Pathologen

Nach neoadjuvanter Chemo- oder Radiochemotherapie des lokal fortgeschrittenen nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) lassen sich im Resektionspräparat morphologische Veränderungen erkennen, die nach dem in einer Phase-II-Studie entwickelten «Bochumer Regressionsgrading» unterteilt werden in:

Regressionsgrad I: *keine oder nur spontane Tumorregression* im Bereich des Primärtumors und der regionären Lymphknoten,

Regressionsgrad II: *unvollständige therapieinduzierte Tumorregression*,

* Alle Autoren haben zu gleichen Teilen zu diesem Artikel beigetragen.

- Regressionsgrad IIa: *mindestens 10 % vitaler Resttumor* im Bereich des Primärtumors und/oder großherdiger Befall regionärer Lymphknoten,
- Regressionsgrad IIb: *weniger als 10 % vitaler Resttumor* im Bereich des Primärtumors und/oder kleinherdiger Befall regionärer Lymphknoten,

Regressionsgrad III: *vollständige therapieinduzierte Tumorregression* ohne Nachweis vitalen Tumorgewebes im Bereich von Primärtumor und regionären Lymphknoten.

Nachdem die von Münster aus geleitete Phase-II-Studie auch gezeigt hatte, dass Patienten mit subtotaler oder vollständiger therapieinduzierter Tumorregression (RG IIb/III) statistisch signifikant länger überleben als solche mit RG I/IIa [1], wurde die prognostische Relevanz des therapieinduzierten Regressionsgradings in einer Phase-III-Studie der German Lung Cancer Cooperative Group (GLCCG) untersucht [2].

Phase-III-Studie der GLCCG

An der randomisierten Studie nahmen zwischen 1995 und 2003 524 Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC (Stadium IIIA/B) teil, die nach neoadjuvanter Chemotherapie mit Cisplatin/Etoposid entweder zusätzlich eine präoperative Radiochemotherapie erhielten (Interventionsgruppe; n = 260) oder dem damaligen Standard entsprechend postoperativ bestrahlt wurden (Kontrollgruppe; n = 264). Primärer Studienendpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS); Gesamtüberleben sowie histopathologisches Ansprechen und mediastinales Downstaging wurden als sekundäre Endpunkte analysiert.

Bei 16,5 % der operierten Patienten, für die Resektionspräparate vorlagen (n = 248), war keine oder nur eine spontane therapieinduzierte Tumorregression (RG I) erkennbar, bei 48,0 % wurden nach der neoadjuvanten Therapie noch mindestens 10 % vitaler Resttumor festgestellt (RG IIa), während 22,2 % ein subtotaler (RG IIb) und 13,3 % ein vollständiges morphologisches Ansprechen (RG III) erreichten.

Verglichen mit einer Grad-I/IIa-Tumorregression war eine Regression vom Grad IIb/III mit einem statistisch signifikant besseren progressionsfreien (mediane Überlebenszeit: 14 vs. 33 Monate; p = 0,0002) und Gesamtüberleben (mediane Überlebenszeit: 23 vs. 50 Monate; p = 0,006) assoziiert. Der Unterschied zwischen Patienten mit therapieinduzierter Grad-IIb- versus Grad-III-Tumorregression war dagegen weder hinsichtlich des progressionsfreien noch des Gesamtüberlebens statistisch signifikant. Im Vergleich zu Patienten mit Grad-IIa-Tumorregression hatten solche mit Grad-I-Tumorregression ein signifikant ungünstigeres PFS (mediane Überlebenszeit: 12 vs. 18 Monate; p = 0,0095), der Unterschied im Gesamtüberleben war aber ebenfalls nicht statistisch signifikant (mediane Überlebenszeit: 18 vs. 27 Monate; p = 0,0996).

Einfluss der zusätzlichen präoperativen Radiochemotherapie

Bei verbessertem histopathologischen Ansprechen und mediastinalen Downstaging (Tab. 1, Abb. 1) war das progressionsfreie Überleben wie auch das Gesamtüberleben der Patienten, die zusätzlich eine präoperative Radiochemotherapie erhalten hatten,

Tab. 1. Mediastinales Lymphknoten-Reststaging bei Patienten mit kompletter Tumorresektion (n = 182) [modifiziert nach 2]

	Interventionsgruppe n (%)	Kontrollgruppe n (%)
N0–1	39 (40)	34 (40)
N2 → N0–1	28 (29)	16 (19)
N0–1 → N2	2 (2)	4 (5)
N2 → N2	8 (8)	17 (20)
N3 → N2–3	4 (4)	5 (6)
N3 → N0–1	17 (17)	8 (10)

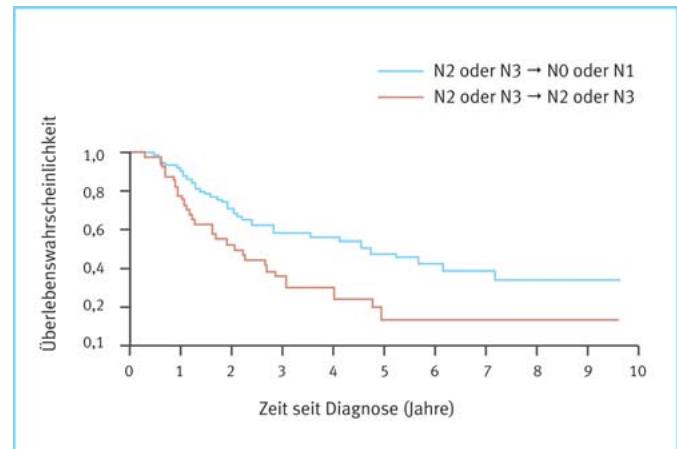


Abb. 1. Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Ausmaß des mediastinalen Downstagings bei Patienten mit kompletter Tumorresektion und initialem N2–3-Stadium [modifiziert nach 2].

weder im Gesamtkollektiv noch bei der Gesamtheit der operierten oder R0-resezierten Patienten signifikant günstiger als in der jeweiligen Kontrollgruppe.

Ein wichtiger Grund hierfür dürfte sein, dass der zusätzliche Radiochemotherapie-Block beim NSCLC im Stadium III zwar präoperativ die lokale Tumorkontrolle verbesserte, aber keinen relevanten Einfluss auf die systemische Kontrolle hatte. Bei der Interpretation der Ergebnisse ist allerdings auch zu berücksichtigen, dass die Patienten der Kontrollgruppe zusätzlich postoperativ bestrahlt wurden und der mögliche Effekt dieser Intervention auf die lokale Tumorkontrolle durch das am Operationspräparat ermittelte Regressionsgrading nicht erfasst wurde.

Therapieerfolg aus Sicht des Radiologen: Wie sicher ist die Bildgebung?

Die morphologische Responsebeurteilung thorakaler Tumoren beruht im Wesentlichen auf der ein- oder zweidimensionalen Messung des Tumordurchmessers nach RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) oder der WHO-Definition sowie der dreidimensionalen CAD-Volumetrie (computerassistierte Volumetrie). Neuere Bildgebungsverfahren, wie die Messung der Tumor-

dichte und der Tumorperfusion, sind zwar bereits bei einigen anderen soliden Tumoren etabliert, werden beim Lungenkarzinom derzeit aber noch nicht routinemäßig eingesetzt.

Veränderungen der Tumogröße

Therapieinduzierte Veränderungen der Tumogröße ermöglichen zwar keine Aussagen zur Vitalität des Tumors, d. h. bei gleichem Größenverlauf können erhebliche Unterschiede im Anteil nekrotischer und vitaler Tumorzellen bestehen; die hypothetische Annahme, dass die Änderung der Tumogröße mit der Effektivität einer Therapie korreliert ist, konnte beim NSCLC aber in zahlreichen Studien belegt werden. Bei Patienten mit resektbarem NSCLC, für die bei einer neoadjuvanten Chemotherapie prä- und posttherapeutische CT- und PET(Positronen-Emissions-Tomographie)-Scans vorlagen, war nur das Ansprechen im CT prädiktiv für ein besseres Überleben; die PET-Response war dagegen ohne Relevanz für das Gesamtüberleben [3].

Goldstandard bei der Größenbestimmung des Primärtumors ist die Mehrschicht-Spiral-CT (MSCT). Besonders bei der manuellen ein- und zweidimensionalen Vermessung ist allerdings zu berücksichtigen, dass Präzision und Reproduzierbarkeit der Verfahren stark variieren können. Obwohl die Lunge als Hochkontrastorgan gute Bedingungen für eine Größenmessung bietet, gestaltet sich die Abgrenzung zwischen Tumor und Nachbarstrukturen in vielen Fällen sehr schwierig und ist teilweise sogar unmöglich.

Beeinträchtigt wird die Aussagekraft der manuellen ein- oder zweidimensionalen Größenmessung auch durch die Intra- und Interobservervarianz. Größere Messfehler sind vor allem zu erwarten bei:

- Befundung anhand der Hard Copy (versus Befundung am Monitor),
- einmaliger Befundung durch 2 Radiologen (versus zweimalige Befundung durch einen Radiologen),
- ein- oder zweidimensionaler Messung und Auswertung nach RECIST oder WHO (versus dreidimensionale Messung als CAD-Volumetrie).

CAD-Volumetrie

Mittels CAD-Volumetrie lassen sich Größenveränderungen besonders bei kleinen Tumoren präziser erfassen, als dies bei der Bestimmung des Durchmessers möglich ist (Abb. 2).

Dadurch können Größenveränderungen möglicherweise früher erfasst und die Kontrollintervalle verkürzt werden. Allerdings werden auch bei diesem Verfahren teilweise beachtliche Messunterschiede beobachtet, wie eine in Düsseldorf durchgeführte Studie bei 10 Patienten mit hämatogen metastasierten soliden Tumoren und Lungenrundherden zeigte. Die bei ein und demselben Patienten im Abstand von 10 min mittels Low-dose-CT durchgeführten Messungen derselben intrapulmonalen Rundherde ergaben Volumenunterschiede von bis zu 56 % (Median 11 %).

Die Reproduzierbarkeit der CAD-Volumetrie im Vergleich zur eindimensionalen Messung nach RECIST untersuchten Marten et al. [4] bei 50 konsekutiven Patienten mit pulmonaler Metastasierung. Bei wiederholten Messungen im Intervall von median 2 Monaten wurden von 2 Radiologen jeweils 202 Lungenmetastasen mit einem medianen Volumen von 188 mm^3 ($3-5195 \text{ mm}^3$) vermessen. Die relativen Messfehler (RME) waren bei der eindimensionalen Messung nach RECIST statistisch signifikant größer als bei der CAD-Volumetrie (RME-Intraobserver: 2,34–3,73 vs. 0,15–0,22 %; $p < 0,05$; RME-Interobserver: 3,53–3,76 vs. 0,22–0,29 %; $p < 0,05$). Während bei der CAD-Volumetrie das Therapieansprechen in allen Fällen übereinstimmend beurteilt wurde, bestand bei der eindimensionalen Messung nach RECIST nur in 72 % der Fälle (36 von 50 Patienten) Konkordanz.

Messung der Tumordichte und Tumorperfusion

Rationale für die Tumordichtemessung ist die Hypothese, dass eine wirksame Therapie eine Tumornekrose verursacht und diese in der Kontrastmittel-gestützten CT oder MRT als Dichte- bzw. Signalabnahme erkennbar ist. Eine Korrelation der Dichteabnahme mit einer Response konnte bisher allerdings nur für gastrointestinale Stromatumoren (GIST) gezeigt werden.

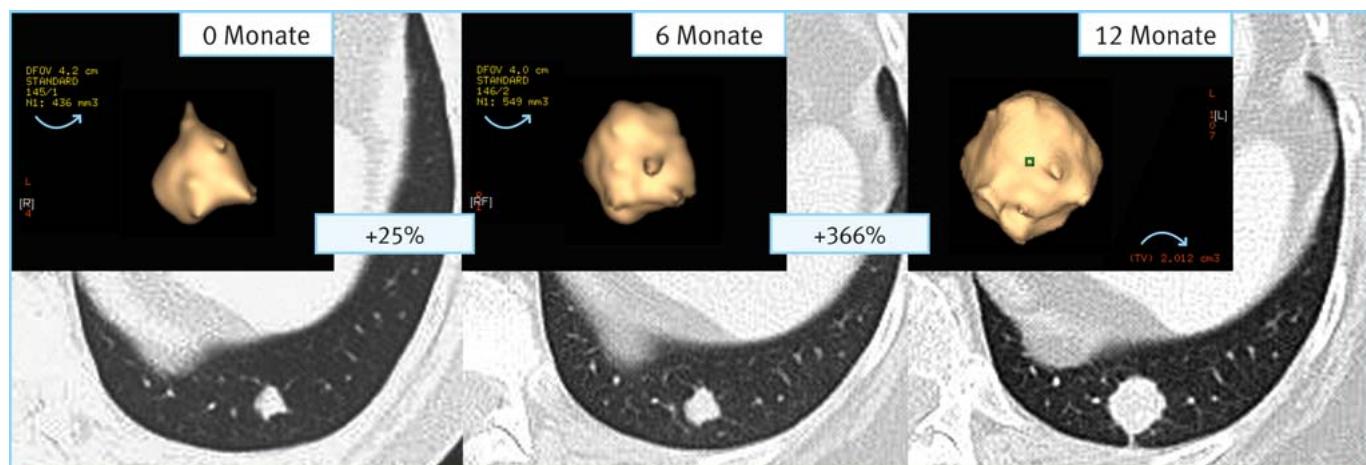


Abb. 2. Computerassistierte Volumetrie eines Lungenrundherdes: Im Verlauf über 6 Monate visuell fragliche Zunahme des Durchmessers, in der CAD-Volumetrie Volumenzunahme um 25 %. Im weiteren Verlauf über wiederum 6 Monate dann visuell eindeutige Zunahme des Durchmessers, in der CAD-Volumetrie Volumenzunahme um 366 %.

Mittels Perfusions-CT oder -MRT konnte bei Tumoren mit hoher Mikrogefäßdichte das Ausmaß einer therapieinduzierten Minderperfusion bestimmt werden. Nach den bisher vorliegenden, allerdings nicht bei thorakalen Tumoren erhobenen Daten reflektiert die Perfusion zwar nicht die Vitalität des Tumors, könnte nach Abschluss einer Therapie aber möglicherweise als früher Surrogatmarker einer Response interpretiert werden. In einer Untersuchung bei Patienten mit Rektalkarzinom, die präoperativ eine kombinierte Chemo-Radiotherapie erhielten, waren die basalen Tumor-Perfusionswerte prädiktiv für das spätere Therapieansprechen [5].

Wie viel sagt die PET – und welche PET?

Die Positronen-Emissions-Tomographie mit ^{18}F -Fluordesoxyglucose (FDG-PET) ist morphologischen Bildgebungsverfahren beim NSCLC besonders beim Lymphknotenstaging überlegen, gewinnt aber auch bei der Beurteilung des Therapieansprechens zunehmend an Bedeutung. Alternative Tracer, wie ^{18}F -Fluorthymidin (FLT) und ^{18}F -Fluormisonidazol (FMISO), können möglicherweise zukünftig zur Therapieoptimierung beitragen.

Überlegenheit und Grenzen der FDG-PET

Verglichen mit der CT zeigte die funktionelle Bildgebung mittels FDG-PET beim Lymphknotenstaging des NSCLC in mehreren Studien eine höhere Sensitivität und Spezifität, die durch Kombination beider Verfahren noch verbessert wurde.

Die Bedeutung des SUV(Standard Uptake Value)-Verlaufs zur Therapiekontrolle untersuchten Ryu et al. [6] bei 26 Patienten mit NSCLC. Während die prätherapeutischen SUV-Werte keine Aussagen zum Therapieansprechen zuließen, korrelierte der therapieinduzierte Verlauf des Glucosemetabolismus mit dem Behandlungsergebnis. Danach zeigten Patienten mit histologisch bestätigter Komplettremission (CR) eine wesentlich stärkere Abnahme der SUV-Werte als histologische Nonresponder.

Bestätigt wurden diese Daten durch eine Untersuchung in München bei 46 inoperablen NSCLC-Patienten, die eine Radiochemotherapie erhielten und nach dem Ausmaß des therapieinduzierten SUV-Abfalls (>50 vs. $<50\%$) differenziert wurden. Patienten mit einem Abfall der SUV-Werte um über 50 % lebten in dieser Studie mehr als doppelt so lange wie Patienten mit einer weniger starken Tracerabnahme (104,9 vs. 50,6 Wochen; $p = 0,03$).

Die Relevanz der SUV-Analyse im Vergleich zur quantitativen Messung der metabolischen Glucoserate (MR_{Glu}) für das Ansprechen auf eine Chemotherapie untersuchten de Geus-Oei et al. [7] bei 51 Patienten mit NSCLC. Die Gruppe konnte zum einen ebenfalls zeigen, dass Patienten mit stärkerem SUV-Abfall länger überleben; darüber hinaus verdeutlichten die Studiendaten, dass bei der Therapiebeurteilung die Analyse der SUV-Werte ähnlich aussagekräftig ist wie die aufwändigeren MR_{Glu} -Bestimmung.

Als bester Prädiktor für ein längeres Überleben (>6 Monate) nach einer First-Line-Therapie mit Docetaxel und Carboplatin erwies

sich bei 15 Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC ein frühzeitiger (1.–3. Woche nach Therapiebeginn) Abfall der SUV-Werte um mehr als 50 % [8]. Von den entsprechend als metabolische Responder klassifizierten Patienten überlebten 5 länger als 80 Wochen, dagegen starben alle 8 Nonresponder innerhalb von 35 Wochen (Abb. 3).

Relativiert wird die prädiktive Bedeutung der SUV-Abnahme für das Überleben beim NSCLC allerdings durch die aktuellen Daten von Tanvetyanon et al. [3], die bei präoperativ chemotherapeutisch behandelten Patienten die Ergebnisse der FDG-PET und CT (nach RECIST-Kriterien) als potenzielle Prädiktoren für das Überleben der Patienten untersuchten. Eine positive Korrelation mit dem Gesamtüberleben konnte bei diesen Patienten nur für die CT-Response, nicht aber für das Ansprechen in der FDG-PET gezeigt werden. Eine mögliche Ursache dieses im Widerspruch zu verschiedenen anderen Daten stehenden Ergebnisses könnte sein, dass die Traceraufnahme nicht nur von der Tumoralität, sondern auch vom Grad der zunehmenden Nekrosebildung abhängt [9] und der Beitrag einer Chemo- oder Radiotherapie zur Makrophagenaktivität im Einzelfall nicht bekannt ist.

Alternative Tracer

Bei der Therapiebeurteilung thorakaler Tumoren als besonders viel versprechend gilt daher die PET mit dem Proliferationsmarker ^{18}F -FLT. Wie bei der konventionellen PET lässt sich zwar auch bei der FLT-PET das Therapieansprechen nicht anhand der prätherapeutischen SUV-Werte vorhersagen, als spezifischer DNA-Synthese-Marker dürfte ^{18}F -FLT aber weniger durch die Makrophagenaktivität beeinflusst werden als ^{18}F -FDG.

Zum Einsatz des hypoxiesensitiven Tracers ^{18}F -FMISO in der PET thorakaler Tumoren liegen bisher nur wenige Arbeiten vor. Besondere Bedeutung könnte die FMISO-PET bei der Strahlentherapie haben, da auf diese Weise potenziell strahlenresistente Tumorbereiche bereits prätherapeutisch erkannt und gegebenenfalls mit einer höheren Dosis bestrahlt werden können.

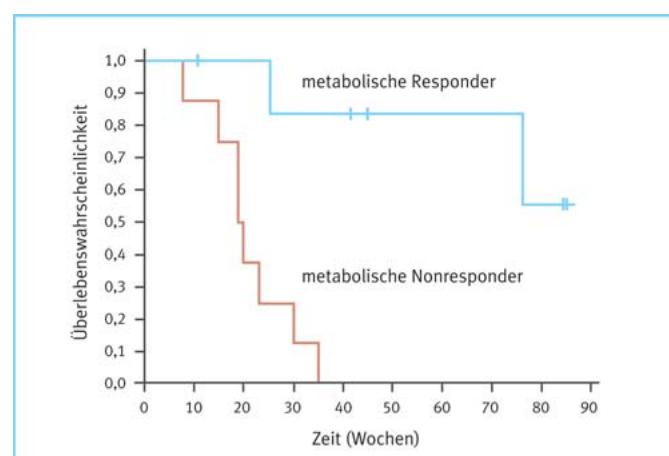


Abb. 3. Gesamtüberleben metabolischer Responder und Nonresponder [modifiziert nach 8].

Therapieerfolg aus Sicht des Strahlentherapeuten

Die Fortschritte in der Bestrahlungstechnik ermöglichen inzwischen eine immer stärkere Individualisierung der Therapie, die bei optimaler lokaler Kontrolle auf eine verbesserte Schonung des Normalgewebes abzielt. Bei der kurativen Strahlentherapie (RT) thorakaler Tumoren besteht derzeit allerdings auch bei modernen Verfahren das Risiko strahleninduzierter Lungenveränderungen. Pulmonale Veränderungen im Sinne einer Pneumonitis werden vermehrt bei stereotaktischer Bestrahlung (SBRT) beobachtet, da hier auf kleinem Raum in kurzer Zeit eine hohe Strahlendosis appliziert wird.

Differenzierung zwischen Lungenveränderungen und Lokalrezidiv
Für die Beurteilung des langfristigen Therapieerfolgs nach Abschluss der Bestrahlung ist unter anderem die Differenzierung zwischen strahleninduzierten Lungenveränderungen und Lokalrezidiv wichtig. Da das CT in dieser Situation nicht immer eine eindeutige Aussage ermöglicht, wurden verschiedene Untersuchungsverfahren und deren Parameter auf ihre diagnostische Eignung für die Differenzierung zwischen gutartigen Lungenveränderungen und lokalem Krankheitsrezidiv untersucht.

Kong et al. [10] referierten in einer aktuellen Übersicht die Ergebnisse verschiedener Institutionen. Dabei zeigte sich, dass die Serumspiegel bestimmter Zytokine, vor allem Interleukine (IL) und Tumorwachstumsfaktoren (TGF- β 1), während und nach der Therapie einen charakteristischen Verlauf nehmen, wenn eine strahleninduzierte Pneumonitis entsteht (Abb. 4.).

Diese Befunde erlauben möglicherweise nicht nur die Differenzierung von Patienten mit einer Pneumonitis von solchen, bei denen die pulmonalen Veränderungen eher einem Rezidiv entsprechen, sondern ermöglichen zukünftig eventuell auch eine frühzeitige Vorhersage des individuellen Ansprechens auf eine Strahlentherapie.

Die Häufigkeit und Art der Lungenveränderungen nach SBRT untersuchten Matsuo et al. [11] bei 37 Patienten. Im Mittel 5 Monate nach der Bestrahlung wurden bei 68 % der 40 Tumoren Verände-

rungen festgestellt, wobei es sich in 24 Fällen (89 %) um eine Pneumonitis und in 3 Fällen (11 %) um ein Lokalrezidiv handelte. Die malignen Läsionen waren computertomographisch nicht von den gutartigen Veränderungen unterscheidbar, zeigten aber 12 Monate nach der Strahlentherapie einen anderen Größenverlauf: Während die Veränderungen bei allen Pneumonitis-Patienten kleiner oder gleich groß blieben, war bei den 3 Patienten mit Lokalrezidiv eine deutliche Größenzunahme zu sehen.

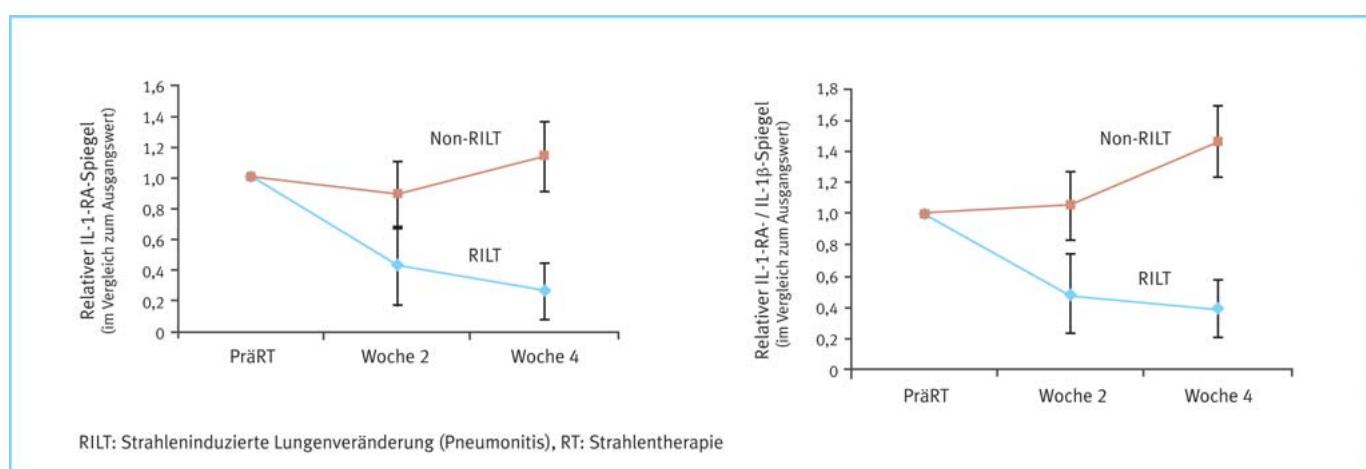
Stellenwert der funktionellen Bildgebung

Einen wichtigen Beitrag zur Differenzierung der Lungenveränderungen kann prinzipiell die funktionelle Bildgebung leisten. Probleme beim Einsatz der FDG-PET macht allerdings die Definition des SUV-Cut-Off-Werts. In einer in Essen durchgeführten Untersuchung bei 32 Patienten, von denen 15 im Verlauf eine Krankheitsprogression erlebten, waren die medianen SUV_{max}-Werte im Tumor und mediastinalen Lymphknoten weder bei Patienten mit Lokalrezidiv noch bei solchen mit Fernmetastasen statistisch signifikant höher im Vergleich zu Patienten ohne Progress (Tab. 2) [12].

Die geringe Sensitivität der FDG-PET dürfte unter anderem darin begründet sein, dass der Tracer nicht nur von den Tumorzellen selbst, sondern beispielsweise auch von Makrophagen angereichert wird. Ein erhöhtes FDG-Signal im Primärtumor oder mediastinalen Lymphknoten muss daher besonders bei größeren Residualtumoren

Tab. 2. Maximale SUV-Werte in Tumor und Lymphknoten (LK) nach definitiver Radiotherapie [modifiziert nach 12]

	SUV _{max} (Tumor)	p-Wert	SUV _{max} (LK)	p-Wert
<i>Lokalrezidiv</i>				
Ja	5,2 (3,1–7,3)	0,15	3,8 (1,3–6,3)	0,20
Nein	3,3 (2,5–4,2)		2,3 (1,9–2,6)	
<i>Fernmetastase</i>				
Ja	4,9 (2,5–7,4)	0,22	4,2 (1,7–7,6)	0,27
Nein	3,6 (2,7–4,5)		2,3 (2,0–2,7)	



mit Infiltration von Makrophagen nicht malignitätsbedingt sein. Die Differenzierung zwischen posttherapeutischen Lungenveränderungen und Tumorrezidiv erfordert daher in vielen Fällen ein gestaffeltes diagnostisches Vorgehen, wobei invasive Verfahren mit dem Ziel einer histologischen Sicherung notwendig sein können.

Korrelation von Response und Prognose

Die Bedeutung der morphologischen Response für das Langzeitüberleben beim lokal fortgeschrittenen NSCLC analysierten Kim et al. [13] retrospektiv bei 116 Patienten, die in drei konsekutiven Studien eine Paclitaxel-haltige kombinierte Radiochemotherapie erhalten hatten. Das Erreichen einer objektiven Response (CR oder PR) war bei der multimodalen Therapie mit einer statistisch signifikant besseren Prognose assoziiert, verglichen mit einer Krankheitsstabilisierung oder Progress (4-Jahres-Gesamtüberleben: 21,1 vs. 3,3 %; $p < 0,0001$). Bei Patienten, die nach morphologischen Kriterien ansprachen, bestand eine inverse Korrelation zwischen der Abnahme der Tumogröße und dem Sterberisiko sowie dem Progressionsrisiko.

Vorhersage der Radiosensitivität

Zur Entwicklung von Assays, die eine Vorhersage des individuellen Therapieansprechens ermöglichen könnten, wurden bisher verschiedene mit der Tumorbiologie assoziierte Parameter, wie intrinsische Radiosensitivität (SF_2), Tumoroxygenierung (pO_2) und proliferatives Potenzial (T_{pot}), untersucht [14]. Als viel versprechender Ansatz gilt die Bestimmung von DNA-Doppelstrangbrüchen, die in einer Studie von Ismail mit dem SF_2 (Anteil der bei 2 Gy überlebenden Zellen)-Wert korreliert waren. In der täglichen Praxis sind prädiktive Assays derzeit allerdings noch nicht etabliert.

Erfolgsparameter aus Sicht des Chirurgen

Bei Patienten mit thorakalen Tumoren bemisst sich der Therapieerfolg aus Sicht des Chirurgen, aber auch der betroffenen Patienten vor allem an der langfristigen Überlebens- bzw. Heilungsrate, der perioperativen Sterblichkeit sowie der postoperativen Lebensqualität.

Langzeitüberleben und perioperative Sterblichkeit

Den Daten des California Cancer Center Registry zufolge, in dem zwischen 1989 und 2003 die Therapieergebnisse von fast 20 000 Patienten mit einem Lungenkarzinom im Stadium I erfasst wurden, überlebten operierte Patienten im Mittel 69 Monate, bei einem 5-Jahres-Gesamtüberleben von 54 % [15]. Bei Patienten, die eine Operation verweigerten, betrug die mediane Überlebenszeit dagegen nur 14 Monate.

Bei einer insgesamt guten Prognose R0-resezierter Patienten zeigte der Vergleich der in einzelnen Krankenhäusern erzielten Therapieergebnisse allerdings große Unterschiede [16]. Einen wichtigen Einfluss auf die Langzeitergebnisse hatte in dieser Studie, für die die Daten von über 2000 Patienten aus 76 Krankenhäusern analysiert wurden, die Häufigkeit der durchgeführten Lungenresektionen. Während von den Patienten, die in Häusern mit den meisten

Lungenresektionen (76–100 pro Jahr) operiert worden waren, nach 5 Jahren noch 44 % lebten, betrug das 5-Jahres-Überleben der in Kliniken mit den wenigsten Eingriffen (1–8 pro Jahr) operierten Patienten 33 %.

Den Einfluss des Chirurgen und der perioperativen Betreuung auf das klinische Outcome verdeutlichte zuerst eine Untersuchung von Silvestri et al. [17]. Die Gruppe fand bei Patienten mit einer vom Allgemeinchirurgen durchgeführten Lobektomie eine deutlich höhere perioperative Sterblichkeit als bei einer Operation durch einen Thoraxchirurgen. Besonders groß waren die Unterschiede bei älteren Patienten (7,4 vs. 3,5 %) und solchen mit ausgeprägten Komorbiditäten (43,6 vs. 25,4 %).

Aktuelle Daten aus Baden-Württemberg

In Baden-Württemberg wird die perioperative Sterblichkeit bei Lungenkrebsoperationen seit 2006 in einem von der Landesärztekammer als Qualitätssicherungsmaßnahme entwickelten Register flächendeckend erfasst. Die Auswertung der in diesem Bundesland im Jahr 2007 durchgeführten 1059 Lungenkarzinomoperationen zeigte eine sehr niedrige perioperative Sterblichkeit von durchschnittlich 2,9 %; wie in einem vergleichbaren US-Register war die perioperative Sterblichkeit bei Pneumonektomien mit durchschnittlich 5,1 % erwartungsgemäß am höchsten.

Neben der Art der Lungenresektion beeinflussten auch die Art der Vorbehandlung und der ASA(American Society of Anesthesiologists)-Status das Therapieergebnis. Eine erhöhte Sterblichkeit war 2007 vor allem bei den Patienten zu verzeichnen, die eine neoadjuvante kombinierte Chemoradiotherapie erhalten hatten oder einen schlechten Allgemeinzustand aufwiesen.

Entwicklung der postoperativen Lebensqualität

Den Einfluss einer Lungenresektion auf die postoperative Lebensqualität zeigten die Ergebnisse einer prospektiven Studie mit 100 konsekutiven Patienten, davon 61 % mit Lobektomie [18]. Die Auswertung der prä- und postoperativ bestimmten allgemeinen und lungenkarzinomspezifischen Lebensqualität mit den Fragebögen der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC C30 und LC13) ergab bei diesem Kollektiv einen Monat nach der Operation eine deutliche Verschlechterung der Lebensqualität, die besonders ausgeprägt bei den physischen und sozialen Aspekten war. Drei, sechs und zwölf Monate nach der Operation hatte sich die Lebensqualität in allen Domänen deutlich verbessert, wobei die emotional definierte Lebensqualität vom 3. postoperativen Monat an sogar signifikant besser war als vor dem Eingriff (Abb. 5).

Unterstützt wurden diese Daten durch eine weitere Untersuchung zur Lebensqualität nach Lobektomie, in der die Ergebnisse in zwei Altersgruppen (Durchschnittsalter 60 Jahre ($n = 256$) versus 74 Jahre ($n = 166$)) verglichen wurden [19]. In beiden Altersgruppen induzierte die Operation zunächst eine deutliche Verschlechterung der Lebensqualität, die sich vom 3. postoperativen Monat an kontinuierlich verbesserte; auch in dieser Studie war die emotionale Lebensqualität postoperativ, d. h. ab dem 6. Monat, besser als vor der Lungenresektion.

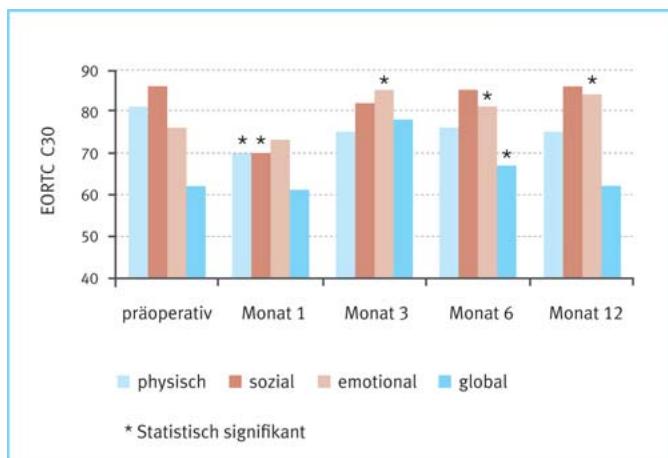


Abb. 5. Entwicklung der Lebensqualität nach Lobektomie bei Lungenkarzinom [modifiziert nach 18].

Anders als gewebeschonende Operationen kann eine Pneumonektomie die tumorspezifische Lebensqualität allerdings dauerhaft beeinträchtigen. In einer prospektiven Pilotstudie, an der 10 Patienten mit Manschettenresektion und 20 mit Pneumonektomie teilnahmen, besserte sich die unmittelbar nach der Operation berichtete Dyspnoe nur bei den gewebeschonend operierten Patienten [20]. Pneumonektomierte Patienten gaben dagegen auch 6 Monate nach der Operation noch stärkere Einschränkungen ihrer symptomassoziierten Lebensqualität an.

Therapieerfolg aus Sicht des Onkologen: Response und Lebensqualität

Thorakale Tumoren werden überwiegend in einem nichtkurativen Stadium diagnostiziert. Da sich für die betroffenen Patienten der Nutzen einer palliativen Therapie meist weniger nach der möglichen Lebensverlängerung, sondern vorrangig nach den Auswirkungen auf die tumorassoziierten Symptome und die Lebensqualität bemisst, werden diese Aspekte auch in klinischen Studien zunehmend als Zielkriterien definiert. Im Vergleich zu den «harten Endpunkten» Überlebenszeit, progressionsfreies Überleben und Tumoransprechen spiegeln die Endpunkte Lebensqualität und Symptomatik den palliativen Effekt einer Therapie am besten wider. Letztere sind allerdings deutlich schwieriger zu objektivieren; ihre Messung ist schwer zu standardisieren und relativ aufwändig. Bei Patienten mit NSCLC werden heute überwiegend der Lebensqualitätsfragebogen der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC C30) und das Functional Assessment of Cancer Treatment (FACT) eingesetzt; beide Instrumente haben Zusatzmodule (EORTC LC13 bzw. FACT-L), mit denen gezielt Lungenkarzinom-spezifische Symptome erfasst werden können.

Tumorassoziierte Lebensqualität als Studienendpunkt

Als wichtiger Studienendpunkt wurde der Einfluss einer Palliativtherapie auf die symptomspezifische Lebensqualität in der place-

bokontrollierten BR.21-Studie analysiert [21, 22]. An der für die Zulassung von Erlotinib (Tarceva®, Roche Pharma AG) beim fortgeschrittenen NSCLC relevanten Phase-III-Studie nahmen 731 Patienten teil, die nach mindestens einer Chemotherapie progredient waren. Der orale EGFR-Inhibitor war der optimalen Supportivtherapie (BSC) in allen Effektivitätsparametern überlegen und zeigte bei verbesserter Lebensqualität (EORTC C30 und LC13) auch eine signifikant höhere symptomatische Aktivität. Zu den tumorassoziierten Kernsymptomen Husten, Luftnot und Schmerzen befragt, gaben im Erlotinib-Arm deutlich mehr Patienten eine Verbesserung an, und auch die Zeitspanne bis zur Verschlechterung dieser Symptome war statistisch signifikant länger als im Placebo-Arm bei alleiniger BSC (Abb. 6).

Die symptomspezifische Lebensqualität bei einer Palliativtherapie mit Gefitinib bzw. Docetaxel wurde in der offenen Phase-III-Studie INTEREST als sekundärer Endpunkt untersucht [23]. Die primär für den Nachweis der Nichtunterlegenheit des oralen EGFR-Inhibitors beim primären Endpunkt Gesamtüberleben konzipierte Studie bestätigte die äquivalente Wirksamkeit der beiden Substanzen bei chemotherapeutisch vorbehandelten Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC. Mit einer deutlich geringeren Rate an therapieassoziierten unerwünschten Ereignissen vom Grad 3/4 (8,5 (Gefitinib) vs. 40,7 % (Docetaxel)) und einer geringeren nebenwirkungsbedingten Therapieabbruchrate (4,1 vs. 10,9 %) war die zielgerichtete Therapie zugleich deutlich besser verträglich und in den Studienendpunkten Lebensqualität und tumorassoziierte Symptomatik (FACT-L Gesamtscore und Trial Outcome Index) der konventionellen Chemotherapie statistisch signifikant überlegen.

Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand (ECOG PS 2)

Den potenziellen Nutzen von Lebensqualitätsmessungen zur Therapiesteuerung zeigten die Ergebnisse einer norwegischen Untersuchung, in der bei 432 Chemotherapie-naiven Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC, darunter 123 mit schlechtem Allgemeinzustand (ECOG PS 2), zwei Carboplatin-haltige Drittgenerations-schemata verglichen wurden [24]. Die retrospektive Analyse der

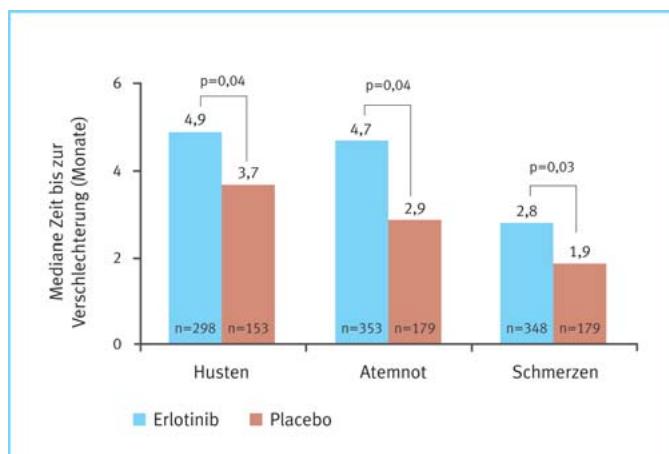


Abb. 6. Zeit bis zur Verschlechterung NSCLC-assozierter Symptome [modifiziert nach 21, 22].

Tab. 3. Verbesserung krankheitsspezifischer Symptome bei Patienten mit PS 0/1 und PS 2 [modifiziert nach 24]

Symptom	PS 0/1 verbessert (%)	PS 2 verbessert (%)	p-Wert
Fatigue	32	48	0,03
Schmerzen (EORTC C30)	36	48	0,09
Brustschmerz (EORTC LC13)	20	32	0,06
Arm-/Schulterschmerz	21	30	0,12
Andere Schmerzen	26	32	0,50
Dyspnoe (EORTC C30)	29	54	<0,01
Dyspnoe (EORTC LC13)	32	44	0,10
Schluckprobleme	10	17	0,04
Husten	45	45	0,26
Hämoptysie	8	10	0,76

nach ihrem Allgemeinzustand differenzierten Patienten (PS 2 vs. 0/1) zeigte:

- Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand erhielten weniger Chemotherapie-Zyklen,
- Transfusionen wurden signifikant häufiger bei PS-2-Patienten verabreicht (41 vs. 27 %; $p < 0,01$),
- Patienten mit PS 2 wurden signifikant häufiger hospitalisiert (38 vs. 26 %; $p < 0,01$).

Bei einem in der PS-2-Gruppe erwartungsgemäß schlechteren 1-Jahres-Gesamtüberleben (10 vs. 37 %) überlebten Patienten mit PS 2 median 4,5 Monate, gegenüber 8,9 Monaten bei PS 0/1.

Die Auswertung der vor jedem Chemotherapiezyklus und anschließend alle 8 Wochen beantworteten EORTC-Fragebögen zeigte für die Patienten mit initial reduziertem Allgemeinzustand zwar bei allen Domänen eine schlechtere Lebensqualität. Der Anteil der Patienten, die unter der Therapie eine Verbesserung ihrer globalen und spezifischen Lebensqualität angaben, war in der PS-2-Gruppe aber deutlich höher als bei den Patienten mit weniger stark eingeschränktem Performancestatus. Auch die Veränderungen der krankheitsspezifischen Symptomatik wurden von den Patienten mit initial schlechtem Allgemeinzustand deutlich besser bewertet (Tab. 3).

Therapiebeurteilung aus Sicht des betreuenden Hausarztes

Die Betreuung von Tumorpatienten ist für den Hausarzt mit ganz unterschiedlichen Aufgaben verbunden, die neben der Empfehlung eines geeigneten Tumorzentrums oft auch die psychosoziale Versorgung des Patienten, das Erkennen und Management therapiassoziierter Nebenwirkungen sowie die Supportivtherapie und gegebenenfalls die palliativmedizinische Versorgung umfassen. Dabei verfügt der Hausarzt zwar über geringere technische Möglichkeiten als spezialisierte Behandlungszentren, hat aber ein brei-

tes medizinisches Basiswissen und kennt den Patienten mit seinen Komorbiditäten und seinem psychosozialen Umfeld infolge der länger bestehenden und häufigeren Kontakte meist wesentlich besser als die behandelnden Kliniker.

Schnittstelle Hausarzt – Zentrum

Bei der zunehmend über viele Jahre erforderlichen Betreuung onkologischer Patienten ist der Hausarzt in allen Krankheitsphasen auf die vertrauensvolle Zusammenarbeit mit dem behandelnden Zentrum angewiesen. Besonders wichtig ist die Kooperation bei der Ersttherapie sowie bei Krankheitsprogression und in der Palliation. Im Vordergrund steht dabei die möglichst schnelle und umfassende Information des Hausarztes zu folgenden Aspekten:

- Therapeutischer Ansatz
- Einschätzung der Prognose
- Ziel der Therapie (Heilung oder Palliation)
- Genaue Angaben zum Therapieschema (besonders wichtig bei komplexen Polychemotherapien)
- Geplante Dauer der Behandlung
- Mögliche Nebenwirkungen und Komplikationen der Therapie
- Management von Nebenwirkungen
- Art und Häufigkeit von Kontrolluntersuchungen (beim Hausarzt und in der Klinik).

Die Bedeutung der Informationsart und -übertragung für die Compliance der Hausärzte zeigten die Ergebnisse einer randomisierten Studie bei 97 Hausärzten, die 97 chemotherapeutisch behandelte Patienten betreuten [25]. Verglichen mit der üblichen Information durch die Klinik war bei der zusätzlichen schnellen Übermittlung (als Fax) eines standardisierten Datenbogens zur Chemotherapie eine deutliche Verbesserung im Verständnis des Therapieziels, möglicher Nebenwirkungen und im erforderlichen Management von Nebenwirkungen zu verzeichnen. Die zeitnah mittels zusätzlichem Datenblatt informierten Hausärzte waren mit der von der Klinik eingeleiteten Therapie vertrauter und zeigten zugleich eine höhere Zufriedenheit mit der Beziehung zum behandelnden Zentrum (Abb. 7).

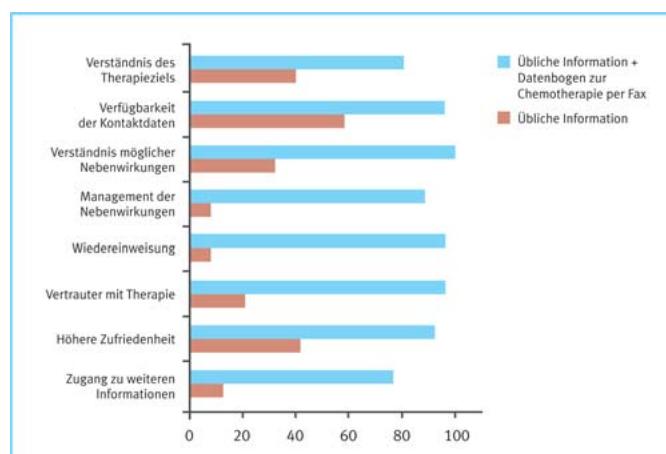


Abb. 7. Einfluss der Informationsübertragung [modifiziert nach 25].

Palliativmedizinische Versorgung durch den Hausarzt

Für eine adäquate Betreuung schwerstkranker Patienten ist es unabdingbar, dass der Hausarzt rechtzeitig über gegebenenfalls neu definierte Therapieziele informiert ist, damit er diese mit dem Patienten besprechen, seine Sorgen und Wünsche in dieser Krankheitsphase möglichst genau erkennen und bei der palliativmedizinischen Versorgung angemessen berücksichtigen kann. Besondere Bedeutung hat für die meisten Patienten die Lebensqualität, die in der palliativen Situation nicht nur durch körperliche und seelische Probleme, sondern oft auch durch Sorgen zur nachlassenden Aktivität und finanziellen Lage beeinträchtigt wird. Der Erfolg der hausärztlichen Palliativtherapie hängt daher auch davon ab, ob diese Probleme frühzeitig erkannt werden (Tab. 4).

Nicht zu unterschätzen sind bei Palliativpatienten verschiedene seelische Probleme, wie Angst und Depression. Diese werden in der Klinik oft nicht angesprochen, führen nach den Ergebnissen einer in Deutschland bei 107 Patienten durchgeföhrten Untersuchung im häuslichen Umfeld aber zu großen Problemen [27].

Während Schmerzen und Atemnot sowie Übelkeit und Erbrechen durch die Entwicklung neuer Medikamente inzwischen recht gut kontrolliert werden können, sind die Therapieerfolge bei Fatigue,

Tab. 4. Probleme bei Palliativpatienten [nach 26]

Körperliche Probleme	Seelische Probleme
Schmerzen	Depression
Atemnot	Angst
Übelkeit und Erbrechen	Schlaflosigkeit
Mundprobleme	
Fieber	<i>Allgemeine Probleme</i>
Appetitlosigkeit	Ernährung
Obstipation	Aktivitätsverlust
Fatigue, Benommenheit	Finanzielle Probleme

Appetitlosigkeit und allgemeiner Schwäche weiterhin unbefriedigend. Gewisse Erfolge in Einzelfällen können bisher nur durch eine gute Krankengymnastik und parenterale Ernährung erzielt werden.

Disclosure Statement

The authors have been speakers and contributors to the meeting and the publication "Dresdner Interdisziplinäres Gespräch", sponsored by Roche Pharma AG.

Literatur

- 1 Junker K, et al: Grading of tumour regression in non-small cell lung cancer. *Chest* 2001;120:1584-1591.
- 2 Thomas M, et al: Effect of preoperative chemoradiation in addition to preoperative chemotherapy: a randomised trial in stage III non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncol* 2008;9:636-648.
- 3 Tanvetyanon T, et al: Computed tomography response, but not positron emission tomography scan response, predicts survival after neoadjuvant chemotherapy for resectable non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:4610-4616.
- 4 Marten K, et al: Inadequacy of manual measurements compared to automated CT volumetry in assessment of treatment response of pulmonary metastases using RECIST criteria. *Eur Radiol* 2006;16:781-790.
- 5 Bellomi M, et al: CT perfusion for the monitoring of neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy in rectal carcinoma: Initial experience. *Radiology* 2007;244:486-493.
- 6 Ryu JS, et al: FDG-PET in staging and restaging non-small cell lung cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy: correlation with histopathology. *Lung Cancer* 2002;35:179-187.
- 7 de Geus-Oei LF, et al: Chemotherapy response evaluation with 18F-FDG PET in patients with non-small cell lung cancer. *J Nucl Med* 2007;48:1592-1598.
- 8 Nahmias C, et al: Time course of early response to chemotherapy in non-small cell lung cancer patients with 18F-FDG PET/CT. *J Nucl Med* 2007;48:744-751.
- 9 Poettgen C, et al: Correlation of PET/CT findings and histopathology after neoadjuvant therapy in non-small cell lung cancer. *Oncology* 2007;73:316-323.
- 10 Kong FM, et al: The use of blood biomarkers to predict radiation lung toxicity: a potential strategy to individualize thoracic radiation therapy. *Cancer Control* 2008;15:140-150.
- 11 Matsuo Y, et al: Evaluation of mass-like consolidation after stereotactic body radiation therapy for lung tumors. *Int J Clin Oncol* 2007;12:356-362.
- 12 Pöttgen C, et al: Welchen Wert hat das 18F-FDG-Signal bei funktioneller Bildgebung nach definitiver Chemo-Radiotherapie lokal fortgeschrittenen Lungenkarzinome (NSCLC)? *Strahlenther Onkol* 2007;182(suppl 1):41.
- 13 Kim DW, et al: Response to combined modality therapy correlates with survival in locally advanced non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:1029-1036.
- 14 Torres-Roca JF, et al: Predicting response to clinical radiotherapy: past, present, and future directions. *Cancer Control* 2008;15:151-156.
- 15 Raz DJ, et al: Natural history of stage I non-small cell lung cancer. *Chest* 2007;132:193-199.
- 16 Bach PB, et al: The influence of hospital volume on survival after resection for lung cancer. *N Engl J Med* 2001;345:181-188.
- 17 Silvestri GA, et al: Specialists achieve better outcomes than generalists for lung cancer surgery. *Chest* 1998;114:675-680.
- 18 Balduyck B, et al: Quality of life evolution after lung cancer surgery: a prospective study in 100 patients. *Lung Cancer* 2007;56:423-431.
- 19 Burfeind WR, et al: Quality of life outcomes are equivalent after lobectomy in the elderly. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;136:597-604.
- 20 Balduyck B, et al: Quality of life after lung cancer surgery: A prospective pilot study comparing bronchial sleeve lobectomy with pneumonectomy. *J Thorac Oncol* 2008;3:604-608.
- 21 Shepherd FA, et al: Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005;353:123-132.
- 22 Bezzjak A, et al: Symptom improvement in lung cancer patients treated with erlotinib: quality of life analysis of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study BR.21. *J Clin Oncol* 2006;24:3831-3837.
- 23 Kim ES, et al: Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial. *Lancet* 2008;372:1809-1818.
- 24 Helbakkmo N, et al: Treatment outcome in performance status 2 advanced NSCLC patients administered platinum-based combination chemotherapy. *Lung Cancer* 2008;62:253-260.
- 25 Jefford M, et al: Tailored chemotherapy information faxed to general practitioners improves confidence in managing adverse effects and satisfaction with shared care: results from a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2008;26:2272-2277.
- 26 Morita T, et al: Palliative care needs of cancer outpatients receiving chemotherapy: an audit of a clinical screening project. *Support Care Cancer* 2008;16:101-107.
- 27 Wahl H, et al: Wie sind Patienten mit Tumorschmerzen im Alltag versorgt? *DEGAM* 2006;abstr P28.