

Bewertung des therapeutischen Gewinns von Patienten mit Pleuramesotheliom unter Therapie mit 41,8 °C Ganzkörperhyperthermie plus Ifosfamid, Carboplatin und Etoposid (ICE) anhand des Modifizierten Brunner-Score (MBS)

I. Bruns¹
Th. Kohlmann²
G. J. Wiedemann³
A. Bakhshandeh¹

Evaluation of the Therapeutic Benefit of 41.8 °C Whole Body Hyperthermia plus Ifosfamide, Carboplatine and Etoposide (ICE) for Patients with Malignant Pleural Mesothelioma Using the Modified Brunner-Score (MBS)

Zusammenfassung

Hintergrund: In einer Phase-II-Studie wurde untersucht, ob Patienten mit einem Pleuramesotheliom von einer Thermo-Chemotherapie profitieren. Bisher wurde dies in den aus der Literatur bekannten Arbeiten hauptsächlich anhand von Ansprechraten und Überlebenszeit bewertet. Die Evaluation der Lebensqualität mit den entsprechenden Instrumenten wurde diesen Parametern gelegentlich an die Seite gestellt. Hier wird mit dem modifizierten Brunner-Score ein Instrument beschrieben, das durch Integration mehrerer Untersuchungsparameter eine differenziertere Bewertung der Therapiewirkung zulässt. **Material und Methoden:** Zur Auswertung wurde der Modifizierte Brunner-Score (MBS) genutzt. Dieser Score integriert progressionsfreie Zeit, Veränderung des WHO-Index unter Therapie, eine subjektive Einschätzung der Patienten zur Lebensqualität und die therapieassoziierte Toxizität. Ein Ergebnis > 0 spricht für einen Therapiebenefit und umgekehrt. **Ergebnisse und Schlussfolgerungen:** 22 der 27 Patienten konnten für den MBS ausgewertet werden. Die mediane Überlebenszeit und die progressionsfreie Zeit lag für die Studienpopulation bei 76 Wochen (95% KI 65,4 Wo. – 87,8 Wo.) bzw. 29,6 Wochen (95% KI 24,4 Wo. – 34,7 Wo.). Die Haupttoxizitäten umfassten Grad 3/4 Neutropenie und Thrombozytopenien, sowie unerwünschte Wirkungen auf den GI-Trakt, wie Mukositis, Übelkeit und Erbrechen. Die mittlere Verbesserung des Zustandsindex (WHO) betrug 0,29 Punkte. Nach Auswertung des MBS ergab sich ein Score von 4,21 Punkten

Abstract

Background: We performed a phase-II-study combining 41.8 °C whole body hyperthermia with ICE chemotherapy, i. e., ifosfamide (5 g/m² on day 1), carboplatin (300 mg/m² on day 1) and etoposide (150 mg/m² on days 2 and 3), administered every 4 weeks, to assess the treatment benefit for patients with malignant pleural mesothelioma. To date this is mainly done by measurement of response rates and overall survival, as it can be widely found in the literature. In fewer cases there is also a quality of life assessment. Here we describe an instrument well-capable for a more comprehensive statement on the therapeutic benefit by linking several study end points including quality of life assessment, the Modified Brunner-Score (MBS). **Material and Methods:** The Modified Brunner Score (MBS) was used for this assessment. MBS integrates progression free survival, change of physical performance (WHO-index), a quality of life self-assessment by the patient and toxicity. A positive score means a therapy benefit and vice versa. **Results and Conclusions:** Of 27 chemonäive, non-metastatic patients enrolled, 22 were evaluable for assessment. Overall survival and progression free survival for all patients was 76 weeks (95% CI 65.4 weeks – 87.8 weeks) and 29.6 weeks (95% CI 24.4 weeks – 34.7 weeks) respectively. Major treatment toxicities included grade 3/4 neutropenia and thrombocytopenia and affection of the GI tract, like mucositis, nausea and vomiting. Mean Improvement of Performance Index (WHO) was 0.29 points. The MBS showed a score of 4.21 points

Institutsangaben

¹Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck (Direktor: Prof. Dr. H. L. Fehm)

²Universitätsklinikum Greifswald

³Oberschwaben Klinik Ravensburg

Anmerkung

Unterstützung der klinischen Studien durch das Cancer Research Institute, New York, USA und durch den Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften, St. Augustin.

Korrespondenzadresse

I. Bruns · Medizinische Klinik Universitätsklinikum Schleswig-Holstein · Campus Lübeck · Ratzeburger Allee 160 · 23538 Lübeck · E-mail: Lumob@aol.com

Eingang: 29. Juli 2003 · **Nach Revision akzeptiert:** 6. Januar 2004

Bibliografie

Pneumologie 2004; 58: 210–216 © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York · ISSN 0934-8387 · DOI 10.1055/s-2003-812525

im Mittel (von - 4,43 bis 16,45) für die gesamte Studienpopulation. 16 der 22 auswertbaren Patienten erreichten einen positiven Score. MBS ist ein geeignetes Instrument um den Erfolg besonders von experimentellen Therapien differenzierter zu ermitteln. Für diese Studie zeigte der MBS einen positiven Therapieeffekt für die Mehrzahl der ausgewerteten Patienten.

(- 4.43 - 16.45 range) for the overall study group. 16 of 22 evaluable patients achieved a positive score.

MBS is a suitable tool to evaluate the treatment benefit especially in non-standard therapy approaches. For WBH plus ICE, it showed a beneficial effect on overall quality of life in the majority of patients.

Einleitung

Das diffuse maligne Pleuramesotheliom ist der häufigste primäre Pleuratumor. Während er am Anfang dieses Jahrhunderts als seltener Tumor galt, ist die Häufigkeit, insbesondere wegen der zunehmenden Verwendung und Verarbeitung von Asbest während und nach dem 2. Weltkrieg, erheblich angestiegen. Trotz strenger Arbeitsschutzregelungen und Verwendungsverbot von Asbest seit 1993 muss wegen der charakteristisch Jahrzehnte langen Latenzzeit mit einer Zunahme der Mesotheliominzidenz weit über das Jahr 2000 hinaus gerechnet werden [1]. Die Inzidenz beträgt derzeit in Europa 1,6 pro 100 000 Einwohner. Eine Zunahme der Mesotheliominzidenz, insbesondere bei Männern, wird auch international beobachtet.

Das diffuse maligne Pleuramesotheliom zählt inzwischen zu dem mit Abstand häufigsten Berufskrebs (Berufskrankheitsverordnung Ziffer 4105) [2, 3]. Der Nachweis einer beruflichen Exposition gegenüber Asbest ist in circa 70% der Erkrankung zu erbringen.

Der Altersgipfel der Erkrankten liegt entsprechend der langen Latenzzeit von im Mittel 35 Jahren zwischen 50 und 80 Jahren. Die Prognose der Pleuramesotheliomerkrankten ist schlecht. Die Erkrankung endet meist rasch tödlich. Die mediane Überlebenszeit ab dem Zeitpunkt der Diagnosenstellung beträgt 9,5 Monate [4]. Die wichtigsten Prognosekriterien sind Stadium und Leistungsindex (Karnofsky-Index) bei Diagnosenstellung.

Eine Standardtherapie der Pleuramesotheliomkranken existiert nicht. Zur Behandlung sind Operation, Strahlentherapie, systemische und intrapleurale Applikation von Zytostatika sowie Kombinationstherapien eingesetzt worden. Bisher hatte keine Therapie zu einer Verlängerung des durchschnittlichen Überlebens geführt. Positive Behandlungseffekte sind am ehesten auf die Selektion von Patienten mit günstigen Prognosekriterien und nicht auf die gewählte Therapie selbst zurückzuführen [5].

Besonders wichtig ist daher eine differenzierte Evaluierung der Behandlungsergebnisse der durchgeführten Therapiestudien. Wir verwendeten dazu den Modifizierten Brunner-Score, ein Punkteschema, das dem 1987 von K. D. Brunner zum Vergleich palliativer Chemotherapieprogrammen entwickelten Score angelehnt wurde [6, 7].

Dieses Schema integriert die Parameter Progressionsfreie Zeit, Veränderungen des WHO-Performance-Index über den Behandlungszeitraum, sowie subjektive Bewertung der Lebensqualität durch die Patienten und Toxizität der Behandlung zu einem endständigen Punktwert. Dieser Punktwert zeigt für jeden einzelnen

Patienten, ob dieser von der Therapie profitiert hat oder nicht. Ebenso kann eine Aussage über den Therapieerfolg für die ganze Studienpopulation getroffen werden.

Präklinische Untersuchungen haben gezeigt, dass Hyperthermie die Wirkungsstärke zahlreicher Zytostatika um ein Vielfaches verstärkt [8 - 14]. Vorgegangene klinische Studien zur Ganzkörperhyperthermie kombiniert mit Polychemotherapie haben ebenfalls Wirksamkeit gezeigt [15].

In einer Phase-II-Studie wurde untersucht, ob Patienten mit einem Pleuramesotheliom von einer Kombinations-Thermo-Chemotherapie profitieren. Studienendpunkte sind hier nicht nur der Anteil kompletter und partieller Remissionen und das Gesamtüberleben, sondern vor allem die Lebensqualität der Patienten im Verlauf der Behandlung.

Material und Methoden

Patientenauswahl

In die Studie wurden erwachsene Patienten mit einem zuvor diagnostizierten Pleuramesotheliom eingeschlossen, die keine vorgegangene Therapie erhalten hatten. Für jeden Patienten waren vier Therapiezyklen vorgesehen. Der Abstand zwischen den Zyklen betrug 21 - 28 Tage. Die Studie wurde von April 1999 bis März 2001 durchgeführt und die klinischen Ergebnisse bereits publiziert [16].

Alle Patienten mussten über den Studiencharakter der Therapie eingehend informiert sein und ihre schriftliche Einwilligung abgegeben haben. Die Studie wurde vorher von der zuständigen Ethikkommission geprüft.

Das Eingangsalter der Patienten betrug 18 bis 65 Jahre. Die Beschränkung auf Patienten bis zum 65. Lebensjahr erfolgte wegen der Risiken der hochdosierten Chemotherapie und der Belastung durch die Ganzkörperhyperthermie.

Alle Patienten mussten eine wahrscheinliche Lebenserwartung von mindestens 3 Monaten haben (Allgemeinzustand: WHO 0-2) und es musste ausreichende Organfunktion (Knochenmark, Leber, Niere, Herz und Lunge) gewährleistet sein.

Prinzip der „Radiant Heat“-Technologie

Der Wärmestrahler besteht aus einer Metallkammer, in der der Patient bis zum Kopf liegt.

Die „Radiant Heat“-Methode „Aquatherm®“ besteht aus einer zylindrischen Kupferrohrspirale, in die unter niedrigem Druck ste-

Tab. 1 Tab. 1 Modifizierter Brunner-Score

$MBS_{patient} =$	PFZ +	WHO +	SUBJ -	TOX
modifizierter Brunner Score	jeder Monat wird pro Patient mit einem Punkt bewertet	Differenz des Allgemeinzustands jedes einzelnen Patienten zu Therapiebeginn und während der Behandlung (Mittelwert aller Therapieintervalle) multipliziert mit der Behandlungsdauer (Monate) möglicher Wertebereich: - 16 bis +8 (nicht symmetrisch, da WHO zu Beginn max. 2)	Einschätzung der Lebensqualität durch den Patienten anhand eines Fragebogens (Mittelwert aller Therapieintervalle) multipliziert mit der Behandlungsdauer (Monate) möglicher Wertebereich: - 4 bis +4	Mittelwert der Haupttoxizitäten (hämatologisch und gastroenterologisch) aller Therapieintervalle pro Patient multipliziert mit der Behandlungsdauer (Monate) möglicher Wertebereich: 0 bis 16

Addition der MBS aller Patienten; $n (= 22) = MBS_{gesamt}$

tig auf 62 °C erhitztes Wasser gepumpt wird. Durch das kontinuierliche Flussmuster wird eine sehr hohe Temperaturstabilität erreicht. Die Luft in der Kammer wird wasserdampfgesättigt gehalten, um die evaporative Wärmeabgabe durch Schwitzen zu vermeiden [17].

Durchführung einer Hyperthermiebehandlung

Die Körpertemperatur des Patienten wird im Wärmestrahler auf 41,8 °C (Zieltemperatur) angehoben.

Dabei wird die Körperkerntemperatur mit je einer Temperatursonde im Ösophagus und im Rektum ständig gemessen. Bis zum Erreichen der Zieltemperatur vergehen etwa 1,5 Stunden. Der Patient wird dann aus dem Wärmestrahler gebracht und abgedeckt, um Wärmeverlust zu vermeiden. Die Körpertemperatur verbleibt bei 41,8 °C für 60 min. (Plateauphase). Nach Ablauf dieser Zeit wird der Patient abgedeckt, wobei er sich abkühlt. Bei einer Körpertemperatur von < 39 °C wird er zur Überwachung auf die Bettenstation gebracht.

Hyperthermie führt zu einer Erhöhung des Herzzeitvolumens, einem niedrigen peripheren arteriellen Widerstand und einem Volumenanstieg in den venösen Kapazitätsgefäßen. Dies erfordert Volumen-, Elektrolyt- und Glucosesubstitution, sowie engmaschige Kontrollen der Herzfrequenz, des Herzrhythmus, der Sauerstoffsättigung, des Blutdruckes und der Urinausscheidung zumindest in zehnminütigen Abständen.

Alle Patienten haben EKG-Überwachung, Pulsoxymetrie, automatische Blutdruckmessung und einen Blasenkatheter.

Die Behandlung wird in der Regel in einer tiefen Alalgo-Sedierung durchgeführt [18,19].

ICE- Schema, Dosierung und Verabreichung

Ifofamid: 5 g/m² am Tag 1 als Infusion über 60 Minuten.

Mesna als Bolusinjektion zum Zeitpunkt 0, 4 und 8 Stunden nach Beginn der Ifofamid-Dosis.

Carboplatin: 300 mg/m² am Tag 1 als Infusion über 20 Minuten.

Etoposid: 150 mg/m² an den Tagen 2 und 3 jeweils als Infusion über 60 Minuten.

Modifizierter Brunner-Score (MBS)

Zur Erfassung der Lebensqualität wurde der Brunner-Score in modifizierter Form eingesetzt (Tab. 1). Er erlaubt eine Aussage über den Therapiegewinn für jeden einzelnen Patienten und für das Kollektiv. Der Brunner-Score wurde speziell für palliative Krebstherapien entwickelt und verbindet objektive Bewertungsparameter, wie progressionsfreie Zeit (Abb.1) und erlittene Haupttoxizitäten (Tab. 4) und subjektive Parameter, wie die Veränderung des Patientenzustandes gemessen nach WHO-Kriterien (Tab. 3) und subjektive Einschätzungen des Patienten zur Lebensqualität (Abb. 2) [6].

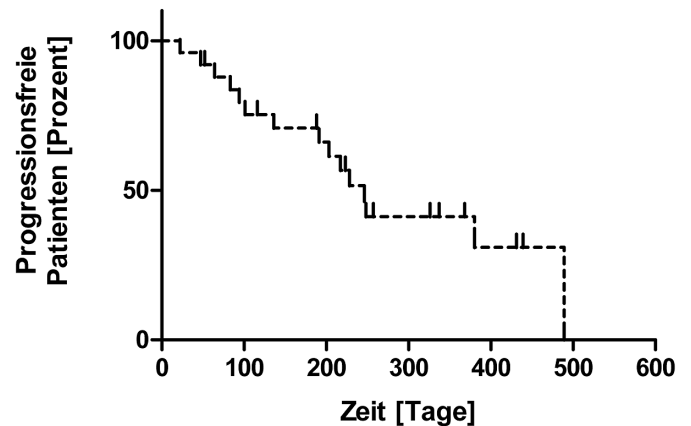


Abb. 1 Kaplan-Meier-Kurve der progressionsfreien Zeit für die gesamte Studienpopulation (berechnet ab Therapiebeginn).

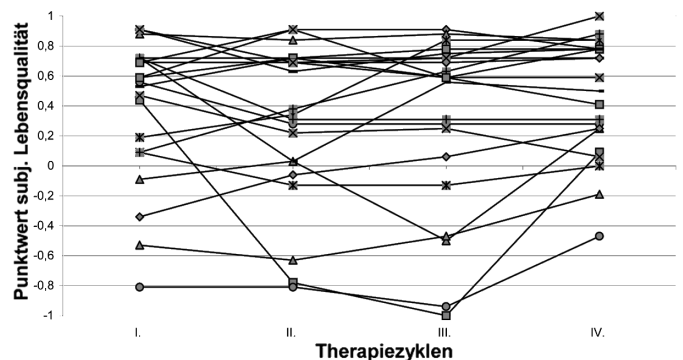


Abb. 2 Subjektive Einschätzung der Lebensqualität anhand eines Fragebogens (siehe Anhang) im Verlauf der Therapie.

Tab. 2 Demographisches Profil

eingeschlossene Patienten (88% männlich)	27*
auswertbare Patienten für Therapieansprechen	25
auswertbare Patienten für Lebensqualitätserhebung	22
WHO Performance Index Mittelwert (Minimum, Maximum)	1,0 (0–2)
Alter, Jahre	47–65 58 im Mittel
keine vorhergegangene Chemotherapie	27

Tab. 3 WHO-Performance-Index vor und während Therapie in Prozent

WHO°	Vor Therapie	I. Zyklus	II. Zyklus	III. Zyklus	IV. Zyklus
I	73,0	73,0	86,0	88,0	87,0
II	27,0	27,0	14,0	12,0	13,0

Der Brunner-Score integriert 4 Teile, die jeweils mit einem Punktesystem bewertet werden:

Progressionsfreie Zeit (TTP) wird ab Behandlungsbeginn mit einem Punkt pro Monat bewertet.

Veränderungen des Allgemeinzustands: Beginnend mit dem im ersten Therapiezyklus bestimmten Wert des WHO-Performance-Index werden zunächst für die jeweils benachbarten WHO-Index-Werte deren arithmetische Mittel berechnet. Diese Mittelwerte werden aufsummiert, der Wert zum letzten Therapiezyklus wird hinzuaddiert und schließlich wird der Mittelwert dieser Größen gebildet. Diese Maßzahl gibt den durchschnittlichen Verlauf über die gesamte Behandlungsdauer wider. Sie wird dann von dem zum ersten Therapiezyklus erhobenen Ausgangswert subtrahiert und beschreibt dadurch die mittlere Verbesserung (positives Vorzeichen) oder Verschlechterung (negatives Vorzeichen). Zuletzt wird diese Differenz mit der Behandlungsdauer in Monaten multipliziert.

Tab. 4 Prozent-Inzidenz* Haupttoxizität

Toxizitätsgrad	1	2	3	4
Leukozyten	8,0	4,0	24,0	50,0
Thrombozyten	18,0	22,0	15,0	18,0
Hämoglobin	22,0	35,0	9,0	1,0
GI	13,0	8,0	1,0	0,0
Übelkeit	51,0	8,0	9,0	0,0
Erbrechen	41,0	4,0	4,0	0,0

*47 Behandlungszyklen bei 27 Patienten

Tab. 5 Ergebnisse des modifizierten Brunner-Score

Ergebnisse	n = 22
MBS ^a	4,12
PFZ ^b , Monate	8,00
WHO ^c	0,29
SUBJ ^d	1,41
TOX ^e	5,58

Fragebogen zur krankheitsbedingten Situation mit körperlichen, seelischen und sozialen Aspekten (Tab. 6): Die Ergebnisse für alle acht Items wurden in einen Mittelwert überführt. Danach wurde wie oben bei der Berechnung der Veränderung des Allgemeinzustandes beschrieben verfahren und im Anschluss durch den Faktor 4 geteilt, um ein Übergewicht zu den anderen Parametern zu vermeiden. Bei den Patienten, die nur zwei oder drei Zyklen erhielten, wurde nach dem LOCF (Last Observation Carried Forward)-Prinzip das jeweils letzte Ergebnis bis zum vierten Zyklus inklusiv fortgeschrieben.

Toxizität wurde nach WHO-Kriterien durch die behandelnden Ärzte bewertet. Es wurden dabei nur die schwerwiegenden, therapielevanten Nebenwirkungen Myelotoxizität, Mukositis und Übelkeit/Erbrechen erfasst. Es wurde wie oben bei der Verände-

Tab. 6 Darstellung der zur Zeit erfolgreichsten Chemotherapiekombinationen

Chemotherapiekombination	Studie	Patientenzahl	RR	Überlebenszeit
Gemcitabine-Cisplatin	Novak A u. Mitarb.: Multicentre phase-II-study of cisplatin and gemcitabine for malignant mesothelioma. Br J Cancer (2002) 87: 496	53	33%	11,2 Monate
Gemcitabine-Oxaliplatin	Schutte W u. Mitarb.: A multicenter phase-II-study of gemcitabine and oxaliplatin for malignant pleural mesothelioma. Clin Lung Cancer (2003) 4: 294–297	25	40%	13 Monate
Pemetrexed-Cisplatin	Vogelzang NJ u. Mitarb.: PhaseIII-study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. J Clin Oncol (2003) 14: 2636–2644	456	41,3%	12,1 Mo

Abb. 3 Fragebogen zur Einschätzung der subjektiven Lebensqualität.

Ermittlung des BRUNNER-SCORE:

Befindlichkeitsbogen für die Patientin / den Patienten

Initialen des Patienten: _____

Wie fühlen Sie sich?

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

die derzeitige Systembehandlung soll insbesondere auch Ihr Befinden verbessern. Um Auskunft hierüber von Ihnen persönlich zu erhalten, füllen Sie bitte diesen Bogen zu den angegebenen Terminen aus und übergeben diesen Ihrem behandelnden Arzt.

Anleitung zum Ausfüllen:

Bitte markieren Sie mit einem X das Kästchen +4 bis -4, welches Ihren heutigen Zustand am besten beschreibt.

Wie geht es Ihnen?									
Seelisches Befinden									
Seelische Belastbarkeit									
Körperliches Befinden									
Körperliche Belastbarkeit									
Appetit									
Berufliche/häusliche Aktivität									
Kontakt zu Bekannten/Freunden									
Gesamtsituation (seelisch & körperlich & sozial)									
Punkte	+4	+3	+2	+1	0	-1	-2	3	-4

Datum _____

Unterschrift des Patienten _____

Die Gesamtpunktzahl des Brunner-Score wird durch Addition der Punktwerte für die Veränderung des WHO-Index, die subjektive Lebensqualität (Abb. 3) und die progressionsfreie Zeit, sowie durch anschließende Subtraktion der Punktwerte für die Toxizitäten ermittelt.

Die Gesamtpunktzahl des Brunner-Score wird durch Addition der Punktwerte für die Veränderung des WHO-Index, die subjektive Lebensqualität (Abb. 3) und die progressionsfreie Zeit, sowie durch anschließende Subtraktion der Punktwerte für die Toxizitäten ermittelt.

Es sind die Vorzeichen zu beachten.

Ein Ergebnis größer (kleiner) als Null zeigt eine Verbesserung (Verschlechterung) des Zustands unter Therapie an.

Ergebnisse

27 Patienten wurden studienkonform behandelt (Tab. 2). Auswertbar waren für alle Studienendpunkte 22 Patienten. Fünf Patienten sprachen auf die Behandlung an (5 PR, 3 MR, 11 NC). Bei zwei Patienten wurde die Behandlung wegen hämodynamisch

wirksamer Herzrhythmusstörungen abgebrochen. Weitere drei Patienten konnten anhand des Fragebogens zur subjektiven Lebensqualität nicht ausgewertet werden. Zwei der 22 auswertbaren Patienten erhielten nur drei, sechs nur zwei Therapiezyklen.

Überlebenszeiten

In unserer Studie wurde ein medianes Überleben für alle Patienten (ab Therapiebeginn) von 76,6 Wochen (95% KI 65,4 Wo. – 87,8 Wo.), mediane progressionsfreie Überlebenszeit von 29,6 Wochen (95% KI 24,4 Wo. – 34,7 Wo.) (Abb. 1) sowie 1- und 2-Jahresüberleben von 68% bzw. 20% erreicht.

Modifizierter Brunner-Score (MBS)

22 Patienten konnten anhand des Modifizierten Brunner-Score ausgewertet werden. 16 der 22 ausgewerteten Patienten profitierten nach den Ergebnissen des Modifizierten Brunner-Scores von der erfahrenen Behandlung.

Der Durchschnittswert betrug 4,21 Punkte (von – 4,43 bis 16,45) (Tab. 5).

Diskussion

Die in den vergangenen Jahren in unserer Arbeitsgruppe (IAH und Systemic Hyperthermia Oncology Working Group) durchgeführten Phase-II-Studien zur Thermo-Chemotherapie haben wesentlich zur Optimierung des Behandlungsverfahrens beigetragen und wichtige Erkenntnisse zur Effektivität und Toxizität verschiedener Behandlungsprotokolle ermöglicht [15,19,20]. Der Stellenwert der Thermo-Chemotherapie kann jedoch nur durch Phase-III-Studien abschließend geklärt werden. Dies gilt auch für die hier zu Grunde liegende Studie an Patienten mit malignen Mesotheliomen.

Die Vielzahl klinischer Studien zu dieser Tumorentität – vorwiegend in der Form von Phase-II-Studien – mit zum Teil aggressiven und nebenwirkungsreichen Interventionen zeigt einen dringenden Bedarf zur Evaluierung der Lebensqualität der behandelten Patienten unter Therapie auf. Eine Fokussierung auf Surrogatparameter – wie Ansprechraten von Chemotherapien – ist bereits einer etwas weiter gefassten Bewertung der Therapieeffekte anhand von Überlebenszeiten und -raten gewichen [21 – 25].

Strukturierte Erhebungen der Lebensqualität mittels dafür entwickelter Instrumente findet man unter den publizierten Studien selten. Gelegentlich werden rein deskriptiv Veränderungen von Krankheitssymptomen wie Dyspnoe, Thoraxschmerzen und Gewichtsabnahme oder allgemeiner Begleitumstände, wie des psychischen Zustandsbildes, dargestellt [26].

Der subjektiven Einschätzung entweder der Patienten oder der behandelnden Ärzte werden mitunter Messwerte z.B. der Lungenfunktion an die Seite gestellt und sollen wohl einer Objektivierung dienen [24].

Die wenigen Arbeiten zur Therapie des Pleuramesothelioms, die eine strukturierte Auswertung der Lebensqualität mit einem entsprechenden Instrument beinhalten, verwenden den EORTC-QLQ-C30 und die für Lungenkrebs spezifische Ergänzung EORTC-LC13.

Der QLQ-C30 wurde von der European Organisation for Research and Treatment of Cancer für die Anwendung bei Krebspatienten entwickelt [27].

Ein Modulsystem erlaubt die Verbindung des krankheitsübergreifenden Teils (core questionnaire) mit einem krankheitsspezifischen Teil (supplement).

Der Hauptfragebogen beschreibt sechs Komponenten der Lebensqualität: die physische Verfassung, das Rollenverhalten, die kognitive, emotionale und soziale Funktionsfähigkeit sowie die globale Lebensqualität mit Hilfe von vierstufigen Antwortskalen (überhaupt nicht bis sehr) beziehungsweise Ja-Nein-Antworten und zwei numerischen Ratingskalen. Körperliche Symptome wie Müdigkeit, Übelkeit, Erbrechen und Schmerz werden in Subskalen und in Einzelskalen Schlafstörungen, Appetitverlust, Kurzatmigkeit und finanzielle Probleme erfasst.

Da für das Pleuramesotheliom bisher keine Standardtherapie existierte, müssen neue Therapiestudien auch immer unter pal-

liativen Gesichtspunkten betrachtet werden. Einschränkend muss dazu angemerkt werden, dass in jüngerer Zeit einige Studien publiziert wurden, die hinsichtlich der erzielten Ansprechraten einen Therapiestandard setzen. In erster Linie ist hier die von Vogelzang u. Mitarb. durchgeführte Phase-III-Studie zur Kombination Pemetrexed-Cisplatin zu nennen [29]. Dennoch fällt es schwer, hier insgesamt von einer Standardtherapie zu sprechen. Die ermittelte mediane Überlebenszeit im Pemetrexed-Cisplatin-Arm der Studie lag bei nur 12,1 Monaten und ist damit kaum länger als die für „best supportive care“ bekannten Überlebenszeiten. Eine standardisierte Bewertung der Lebensqualität ist daher unverändert wichtig. Eine direkte Antwort auf die Frage, ob bei einem Auseinanderdriften von Anti-Tumorwirkung und Lebensqualität unter Therapie, das untersuchte Protokoll empfohlen werden kann, bleiben jedoch auch Instrumente wie der EORTC-QLQ-C30 schuldig.

Der in der hier berichteten Studie eingesetzte Modifizierte Brunner-Score erlaubt dazu eine differenziertere Aussage. Er integriert die Anti-Tumorwirkung der Therapie genauso wie objektivierbare Veränderungen des Patientenzustandes, therapieassoziierte Toxizität und die Patientenselbsteinschätzung zur Lebensqualität und schafft so eine umfassendere Bewertung der Therapie. Folglich ist auch bei guter Tumorremission ein negativer Score möglich – also die Therapie nicht zu empfehlen, wie auch bei unzureichender Wirkung auf den Tumor ein positiver Score resultieren kann durch geringe Toxizitäten, Verbesserung des Allgemeinzustandes oder der subjektiven Lebensqualität.

Obwohl der Brunner-Score zum Vergleich palliativer Chemotherapieregimes entwickelt wurde, zeigt er sich hier in modifizierter Form zur Bewertung des Therapieeffektes einer einzelnen Therapiestudie geeignet.

Der deutlich positive Modifizierte Brunner-Score in der zugrundeliegenden Phase-II-Studie deutet auf eine gute palliative Wirkung von Ganzkörperhyperthermie plus ICE-Polychemotherapie hin. Trotz der Belastung während der Thermo-Chemotherapie verbessert sich die subjektive Lebensqualität bei der überwiegenden Zahl der Patienten und der Allgemeinzustand verbessert sich ebenfalls oder verläuft konstant.

Diese Therapieeffekte werden bei ausschließlicher Betrachtung der Tumorremission verpasst. Herkömmliche Instrumente zur Erhebung der Lebensqualität führen leicht zu einer zu geringen Gewichtung dieses Bewertungsparameters.

Der Modifizierte Brunner-Score sollte in weiteren nicht-vergleichenden Studien eingesetzt und überprüft werden. Für die Ganzkörperhyperthermie plus ICE-Polychemotherapie hat er Wirksamkeit als palliatives Therapieregime gezeigt.

Dies wird zur Zeit in einer Phase-III-Studie weiter untersucht. Es ist allerdings kritisch anzumerken, dass ICE-Polychemotherapie hinsichtlich der erzielten Ansprechraten anderen, heute bekannten Chemotherapiekombinationen unterlegen ist (zur Übersicht der mittlerweile bekannten erfolgreichsten Therapiekombinationen siehe Tab. 6). Für die Phase-III-Studie zu Pemetrexed-Cisplatin versus Cisplatin allein ist die Auswertung der Lebensqualitätsanalyse noch nicht publiziert.

Wünschenswert erscheint folglich eine Phase-III-Studie zu Pemetrexed-Cisplatin plus Ganzkörperhyperthermie versus Pemetrexed-Cisplatin allein mit vergleichender Auswertung der Lebensqualität anhand des MBS.

Literatur

- ¹ Peto J et al. The European mesothelioma epidemic. *Br J Cancer* 1999; 79: 666–672
- ² Bitton M. The epidemiology of mesothelioma. *Sem Oncol* 2002; 29: 18–25
- ³ Butz M. Beruflich verursachte Krebserkrankungen. Eine Darstellung der im Zeitraum 1978 bis 1997 anerkannten Berufskrankheiten. Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften. 7. Aufl., HVBG St. Augustin, 1999
- ⁴ Ceresoli GL, Locati LD, Ferreri AJ et al. Therapeutic outcome according to histologic subtype in 121 patients with malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 2001; 34: 279–287
- ⁵ Butchart EG. Contemporary management of malignant pleural mesothelioma. *Oncologist* 1999; 4: 488–500
- ⁶ Brunner KW. Evaluation criteria in comparative clinical trials in advanced breast cancer. A proposal for improvement. *Endocrine Treatment of Breast Cancer*, in: *Current Developments and New Methodologies*. European School of Oncology Monograph Series. Berlin: Springer, 1987: 47–51
- ⁷ Heidemann E, Souchon R, Stöger H et al. First-Line Monochemotherapy with Mitoxantrone versus Combination with Fluorouracil, Epirubicin and Cyclophosphamid in High-Risk Metastatic Breast Cancer: A Prospective Randomized Multicenter Clinical Trial. *Onkologie* 2000; 23: 54–58
- ⁸ Flentje M, Flentje D, Sapareto SA. Differential effect of hyperthermia on murine bone marrow normal colony-forming units and AKR and L1210 leukemia stem cells. *Cancer Res* 1984; 44: 1761–1766
- ⁹ Robins HI, Steeves RA, Clark AW et al. Differential sensitivity of AKR murine leukemia and normal bone marrow cells to hyperthermia. *Cancer Res* 1983; 43: 4951–4955
- ¹⁰ Robins HI, Jonsson GG, Jacobson EL et al. Effect of hyperthermia *in vitro* and *in vivo* on adenine and pyridine nucleotide pools in human peripheral lymphocytes. *Cancer* 1991; 67: 2096–2102
- ¹¹ Katschinski DM, Robins HI, Schad M et al. Role of tumor necrosis factor in hyperthermia-induced apoptosis of human leukemia cells. *Cancer Res* 1999; 59: 3404–3410
- ¹² Westermann AM, Grosen EA, Katschinski DM et al. A pilot study of whole body hyperthermia and carboplatin in platinum-resistant ovarian cancer. *Eur J Cancer* 2001; 37: 1111–1117
- ¹³ Ehlers EM, Kuhnel W, Wiedemann GJ. Hyperthermia and mafosfamide in a human-derived malignant pleural mesothelioma cell line. *J Cancer Res Clin Oncol* 2002; 128: 65–72
- ¹⁴ Katschinski DM, Jacobson EL, Wiedemann GJ et al. Modulation of VP-16 cytotoxicity by carboplatin and 41.8 °C hyperthermia. *J Cancer Res Clin Oncol* 2001; 127: 425–432
- ¹⁵ Wiedemann GJ, Robins HI, Gutsche S et al. Ifosfamide, carboplatin and etoposide (ICE) combined with 41.8 °C whole body hyperthermia in patients with refractory sarcoma. *Eur J Cancer* 1996; 32A: 888–892
- ¹⁶ Bakhshandeh A, Bruns I, Traynor A et al. Ifosfamide, carboplatin and etoposide combined with 41.8 °C whole body hyperthermia for malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 2003; 39: 339–345
- ¹⁷ Robins HI, Schmitt-Tiggelaar CL, Cohen JD et al. A new technological approach to radiant heat whole body hyperthermia. *Cancer Letters* 1994; 79: 137–145
- ¹⁸ Bakhshandeh A, Bath V, Wiedemann GJ et al. Year 2000 guidelines for clinical practice of whole-body hyperthermia combined with cytotoxic drugs from the University of Lübeck and the University of Wisconsin. *J Oncol Pharm Practice* 1999; 5: 131–134
- ¹⁹ Robins HI, Dennis WH, Neville AJ et al. A nontoxic system for 41.8 °C whole-body hyperthermia: results of a phase-I-study using a radiant heat device. *Cancer Res* 1985; 45: 3937–3944
- ²⁰ Wiedemann GJ, d'Oleire F, Knop E et al. Ifosfamide and carboplatin combined with 41.8 °C whole-body hyperthermia in patients with refractory sarcoma and malignant teratoma. *Cancer Res* 1994; 54: 5346–5350
- ²¹ Westermann AM, Wiedemann GJ, Jager E et al. A systemic hyperthermia oncologic working group trial: ifosfamide, carboplatin, and etoposide combined with 41.8 °C whole body hyperthermia for metastatic soft tissue sarcoma (submitted).
- ²² Steele JPC, Shamash J, Evans MT et al. Phase-II-study of vinorelbine in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3912–3917
- ²³ Mikulski SM, Costanzi JJ, Vogelzang NJ et al. Phase-II-trial of single weekly intravenous dose of ranpirnase in patients with unresectable malignant mesothelioma. *J Clin Oncol* 2001; 20: 274–281
- ²⁴ Byrne MJ, Davidson JA, Musk AW et al. Cisplatin and gemcitabine treatment for malignant mesothelioma: a phase-II-study. *J Clin Oncol* 1999; 17: 25–30
- ²⁵ Kindler HL and van Meerbeeck JP. The role of gemcitabine in the treatment of malignant mesothelioma. *Sem Oncol* 2002; 29: 70–76
- ²⁶ Parra HS, Tixi L, Latteri F et al. Combined regimen of cisplatin, doxorubicin, and -2b interferon in the treatment of advanced malignant pleural mesothelioma: a phase-II-multicenter trial of the Italian Group on Rare Tumors (GITR) and the Italian Lung Cancer Task Force (FONICAP). *Cancer* 2001; 92: 650–656
- ²⁷ Ong ST, Vogelzang NJ. Chemotherapy in malignant pleural mesothelioma: a review. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1007–1017
- ²⁸ Aaronson NK, Ahmedddzi S, Bergman B et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C 30: a quality of life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 365–376
- ²⁹ Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J et al. Phase-III-study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2003; 14: 2636–2644