

# Wann braucht man dosisdichte Protokolle?

Prof. Dr. Volker Möbus, Frankfurt am Main-Höchst

Im Jahre 1986 wurde erstmals die Norton-Simon-Hypothese publiziert, in der die Hypothese aufgestellt wurde, dass es für die Wirksamkeit einer Chemotherapie günstiger wäre, die einzelnen Therapiezyklen in kürzeren Abständen zu geben, um das Regenerationsintervall für die malignen Zellen so gering wie möglich zu halten.

Das kürzere Therapieintervall sollte also zu einem geringeren Wachstum der Tumorzellen zwischen den einzelnen Therapiezyklen führen und damit die Heilungschance der Chemotherapie verbessern. Ergänzend wurde postuliert, dass die Applikation der Chemotherapie in sequentieller Abfolge besser sein sollte als eine simultane Polychemotherapie. Die sequentielle Therapie ermöglicht die Gabe der einzelnen Zytostatika in einer höheren Einzeldosierung als es mit der simultanen Polychemotherapie möglich ist, bei der aufgrund der Hämatotoxizität Dosiskompromisse erforderlich werden.

Klinisch überprüft werden konnte die Norton-Simon-Hypothese erst, nachdem Anfang der 90er-Jahre G-CSF als Wachstumsfaktor für die weißen Blutzellen zur Verfügung stand. Die klinische Umsetzung von dosisdichten, intervallverkürzten Protokollen setzt obligat die Gabe dieses Wachstumsfaktors voraus.

Mittlerweile liegen die Ergebnisse von drei großen randomisierten Studien vor, welche eine zweiwöchentliche, dosisdichte Chemotherapie mit einer konventionellen, 3-wöchentlichen Therapie verglichen haben. Zwei dieser Studien (CALGB C9741 und ETC-Studie der AGO) konnten eindeutig den Vorteil einer dosisdichten Chemotherapie belegen. Die dritte Studie einer italienischen Arbeitsgruppe (GONO-MIG) hat hingegen keinen Vorteil zugunsten der zweiwöchentlichen Therapie belegen können. Die Ursachen hierfür dürften aber im Design der Studie und nicht im Prinzip der dosisdichten Therapie liegen.

Sowohl die US-amerikanische CALGB C9741 wie die ETC-Studie der AGO haben die Fünfjahresdaten zum rezi-

divfreien und zum Gesamt-Überleben vorgelegt (Hudis et al.: SABCs 2005 [1]; Möbus et al.: SABCs 2006 [2]).

Während in die US-amerikanische Studie alle nodal positiven Patientinnen rekrutiert werden konnten, hat die ETC-Studie der AGO nur Patientinnen mit vier und mehr tumorös befallenen Lymphknoten aufgenommen. In der ETC-Studie waren im Median acht Lymphknoten tumorös befallen. Mit einem krankheitsfreien Überleben von 70 % versus 62 % ( $p = 0,00079$ ) und einem Gesamtüberleben von 82 % versus 77 % ( $p = 0,029$ ), jeweils zugunsten der dosisdichten Chemotherapie, sind die Ergebnisse der ETC-Studie die besten, die jemals für ein solches Hochrisikokollektiv berichtet wurden. Die Subgruppenanalyse hinsichtlich des krankheitsfreien Überlebens hat ergeben, dass die überlegene Wirksamkeit der dosisdichten Chemotherapie unabhängig ist vom Menopausenstatus, vom Hormonrezeptorstatus und vom HER2/neu-Status. Bedacht werden muss auch, dass diese hervorragenden Daten ohne Einsatz von Herceptin oder einer Upfront-Therapie mit Aromatasehemmern erzielt wurden.

Die dosisdichte Chemotherapie führt zu einer erhöhten Toxizität unter der laufenden Therapie, sechs Monate nach dem Ende der Chemotherapie findet sich aber in der Lebensqualität kein Unterschied zwischen den Patientinnen, die eine konventionelle oder eine dosisdichte Chemotherapie erhalten haben. In den Händen onkologisch erfahrener Ärzte ist die dosisdichte Chemotherapie zudem sehr sicher. Bei 1.284 in die ETC-Studie rekrutierten Patientinnen, wovon die Hälfte die dosisdichte Chemotherapie

erhalten hat, ist es zu keinem einzigen Todesfall unter der Therapie gekommen. Im Gegensatz zu den vorgenannten hat eine italienische Studie keinen Unterschied zwischen einem zweiwöchentlichen oder einem dreiwöchentlichen FEC-Regime finden können (Venturini et al., 2005 [3]). Hierzu muss allerdings angemerkt werden, dass das Anthrazyklin (Epirubicin) in beiden Armen unterdosiert gegeben wurde. Die kumulative Gesamtdosis betrug  $360 \text{ mg/m}^2$  und war damit nur halb so groß wie z.B. im kanadischen FEC-Regime. Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass bei einer Unterdosierung der wirksamsten Substanzen das dosisdichte Prinzip nicht zum Tragen kommen kann.

Nachdem die Überlegenheit der dosisdichten Therapie durch die positiven Ergebnisse der amerikanischen und der deutschen ETC-Studie als bewiesen gelten kann, prüft die Nachfolgestudie GAIN (German Adjuvant Intergroup Node Positive Study) konsequenterweise zwei dosisdichte Arme gegeneinander.

Im experimentellen Arm wird untersucht, ob durch die Hinzunahme einer vierten Substanz (Capecitabin) die Wirksamkeit der dosisdichten Chemotherapie im Vergleich zum Standardarm ETC noch einmal verbessert werden kann. Zusätzlich erfolgt in der GAIN-Studie eine zweite Randomisation  $\pm$  Ibandronat, um auch die Bedeutung dieser Substanz in der adjuvanten Situation prospektiv zu evaluieren. Mit Stand vom 28. Mai 2007 wurden bereits 1.824 Patientinnen in die GAIN-Studie rekrutiert.

Im Gegensatz zur ETC-Studie ist die GAIN-Studie offen für alle nodal positiven Patientinnen.

Sicherlich werden in der intermediären Risikogruppe von 1–3 tumorös befallenen Lymphknoten nicht alle Patientinnen einer dosisdichten Chemotherapie zugeführt werden müssen. Ältere Patientinnen mit günstigen Zusatzfaktoren, wie positivem Hormonrezeptor, fehlendem Nachweis von HER2/neu und fehlender Lymph- oder Hämangiose, können sicherlich auch weiterhin mit konventionellen Chemotherapieprotokollen behandelt werden. Den jüngeren, insbesondere triple-negativen Patientinnen oder Patientinnen mit sonstigen Risiken sollte aber auf jeden Fall bevorzugt eine Teilnahme in der GAIN-Studie angeboten werden. Außerhalb der GAIN-Studie sollten vor dem Hintergrund der eindeutigen Ergebnisse der ETC-Studie alle Patientinnen mit vier oder mehr tumorös befallenen Lymphknoten und jünger als 65 Jahre über das dosisdichte ETC-Protokoll aufgeklärt werden. Bei



Patientinnen mit 1–3 tumorös befallenen Lymphknoten kommt sicherlich auch eines der beiden dosisdichten Regime der US-amerikanischen CALGB-Studie in Frage.

## Literatur

- Hudis C, Citron M, Berry D, et al. Five year follow-up of INT C9741: dose-dense (DD) chemotherapy (CRx) is safe and effective. Proceedings of the 28<sup>th</sup> Annual San Antonio Breast Cancer Symposium. San Antonio, Texas. 2005. Abstract 41.
- Moebus VJ, Lueck HJ, Thomssen C et al. Dose-dense sequential chemotherapy with epirubicin (E), paclitaxel (T) and cyclophosphamide (C) (ETC) in comparison to conventional schedule chemotherapy in high-risk breast cancer patients ( $\geq 4 + \text{LN}$ ). Mature results of an AGO-trial. Breast Cancer Res Treat. 2006; 100 (suppl1): S20. Abstract 43.
- Venturini M et al, Dose-dense adjuvant chemotherapy in early breast cancer patients: results from a randomized trial. J Natl Cancer Inst. 2005 Dec 7; 97(23): 1724–33.

## PROGRAMM

Donnerstag, 21. Juni 2007

15.00–16.30 Uhr, Konzertsaal

Update: adjuvante Chemotherapie

Vorsitz: M. W. Beckmann (Erlangen)

M. Friedrich (Krefeld)

C. Rageth (Zürich)

## IMPRESSUM

### Herausgeber

Science Services  
Thomas Wiese GmbH  
Hohenzollerndamm 124  
14199 Berlin  
Tel.: (0 30) 89 73 79 30  
mail@science-services.org  
www.science-services.org

### Redaktionsleitung

Birgitta Wiese  
mail@science-services.org

### Grafik/Layout

Susann Klengel  
grafik@science-services.org

### Bilder (Lübeck)

Science Services  
Thomas Wiese GmbH

### Druck

Meta Data, Berlin

### Hinweis

Für die Inhalte der Beiträge „Informationen aus der Industrie“ sind die jeweils genannten Institutionen und Firmen eigenverantwortlich. Der Herausgeber übernimmt keine Gewähr für Angaben zu Dosierungen und Applikationen. Diese sind im Beipackzettel auf ihre Richtigkeit zu überprüfen.

Ausgabe Juni 2007/2. Jg.

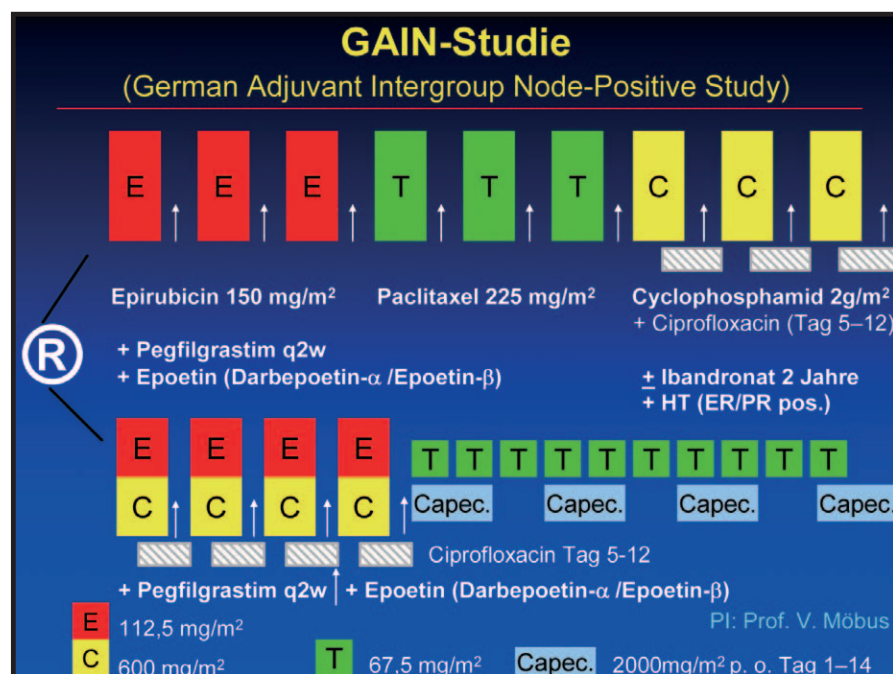


Abb. 1

Gain-Studie