

Dosisintensivierung senkt Rezidiv- und Sterberisiko

Dr. Susanne Heinzl, Reutlingen

Wird die Dosisdichte einer adjuvanten Chemotherapie bei Frauen mit frühem Mammakarzinom erhöht, sinkt das Rezidiv- und das Sterberisiko im Vergleich zur Standardbehandlung, so das Ergebnis einer Metaanalyse der Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), die beim 40. San Antonio Breast Cancer Symposium im Dezember 2017 vorgestellt wurde.

Derzeit wird bei adjuvanter Chemotherapie eines Mammakarzinoms meist ein konventionelles Dosierungsschema mit dreiwöchentlicher Gabe eingesetzt. Die Anthracyclin- und Taxan-basierten Kombinationen reduzieren das Risiko für die Brustkrebs-bedingte Sterblichkeit um etwa ein Drittel. Ergebnisse zytokinetischer Modelle belegen jedoch, dass eine Steigerung der Dosisdichte die Wirksamkeit der Behandlung verbessern kann. Die Dosisintensität, also die Dosierung in mg/m² pro Woche kann über drei Wege erhöht werden:

- Dosiserhöhung der Chemotherapeutika in jedem Zyklus, verbessert aber die Wirksamkeit nicht und erhöht die Nebenwirkungsrate
- Kürzere Therapieintervalle (dosisdichte Behandlung)
- Sequenzielle Gabe der Zytostatika statt gleichzeitiger Applikation. Bei sequenzieller Gabe kann das einzelne Chemotherapeutikum höher dosiert werden bei akzeptablen Nebenwirkungen, damit steigt die Dosisintensität ebenfalls.

Diese Dosisintensivierungsstrategien sind in verschiedenen randomisierten Studien untersucht worden. Die dosisdichte (zweiwöchentliche) Behandlung im Vergleich zur Standardtherapie (dreiwöchentlich) mit den gleichen Chemotherapeutika in gleicher Dosierung war in sieben Studien und mit unterschiedlichen Che-

motherapien in fünf Studien geprüft worden. Eine sequenzielle Behandlung (dreiwöchentlich) war im Vergleich zur gleichzeitigen Behandlung (dreiwöchentlich) mit den gleichen Substanzen in fünf Studien und mit Unterschieden in den verwendeten Chemotherapeutika in einer Studie untersucht worden. Darüber hinaus war in sechs Studien eine zweiwöchentliche sequenzielle Therapie im Vergleich zu einer dreiwöchentlichen gleichzeitigen Gabe mit unterschiedlichen Chemotherapeutika getestet worden.

Metaanalyse mit 25 Studien

In die Metaanalyse der EBCTCG waren 25 Studien mit 94 % der in

allen 31 Studien aufgenommenen Patienten eingeschlossen worden. Untersucht wurden Nutzen und Risiken einer dosisdichten Chemotherapie. Primäre Endpunkte waren die Zeit bis zum Rezidiv und die Sterblichkeit an Brustkrebs.

Sowohl die Rezidivrate als auch die Sterblichkeit sanken bei zweiwöchentlicher Chemotherapie signifikant im Vergleich zur dreiwöchentlichen Gabe (Abb. 1). Das relative Risiko für ein Rezidiv nahm um 17 % ab (Rate-Ratio [RR] 0,83; p < 0,00001). Die 10-Jahres-Sterblichkeit war bei zweiwöchentlicher Gabe 3,0 Prozentpunkte niedriger als bei dreiwöchentlicher Gabe (18,0 % vs 21 %: RR 0,86; p = 0,0003]. Auch das Gesamtüberleben war mit dosisdichter Chemotherapie besser (RR 0,86; p = 0,003).

Ähnliche Ergebnisse ergab die sequenzielle im Vergleich zur gleichzeitigen Chemotherapeutika-Gabe. Bei sequenzieller Therapie war das relative Rezidivrisiko um 14 % geringer (RR 0,86; p = 0,0001) und die 10-Jahres-Sterblichkeit an Brustkrebs war um 2,3 Prozentpunkte niedriger (19,2 % vs 21,5 %: RR 0,87; p = 0,005). Das Gesamtüberleben war mit sequenzieller Therapie ebenfalls besser (RR 0,85; p = 0,0008). Die gepoolte

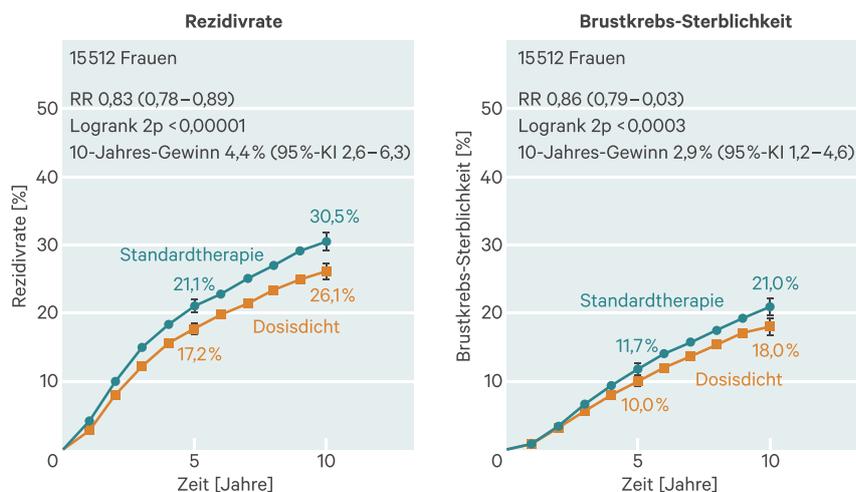


Abb. 1. Rezidivrate (links) und Brustkrebs-bedingte Sterblichkeit bei Frauen mit frühem Mammakarzinom bei dosisdichter adjuvanter Chemotherapie im Vergleich zur Standard-Chemotherapie [nach Gray R et al. 2017]. KI: Konfidenzintervall; RR: Rate-Ratio

Analyse aller 25 Studien ergab, dass eine Dosisintensivierung das Rezidivrisiko um 15 % signifikant senkte und die 10-Jahres-Sterblichkeit um 2,7 Prozentpunkte verringerte. Die Rezidivraten mit dosisdichter Chemotherapie waren bei Hormonrezeptor-positiven und Hormonrezeptor-negativen Frauen ähnlich gut gesenkt und unterschieden sich auch nicht in Abhängigkeit vom Alter, HER2-Status, nodalen Status, Tumorgöße und Tumorgad. Erfreulicherweise wurden trotz Dosisintensivierung nicht mehr unerwünschte Wirkungen registriert, insbesondere wenn die Patientinnen gleichzeitig mit hämatopoetischen

Wachstumsfaktoren behandelt worden waren. Die nicht durch das Mammakarzinom bedingte Sterblichkeit war bei zwei- und dreiwöchentlicher Chemotherapie ähnlich (RR 0,93; $p = 0,6$) und bei sequenzieller Behandlung sogar niedriger als bei gleichzeitiger Gabe (RR 0,73; $p = 0,03$).

Eine Einschränkung der Metaanalyse ist, dass die in den verschiedenen Studien eingesetzte Chemotherapie sich in der Dosierung, der Zahl der Zyklen und den verwendeten Chemotherapeutika unterschied. Deshalb ist es schwierig, auf der Basis dieser Untersuchung eine bestimmte dosisintensivierte Chemotherapie zu empfehlen.

Fazit

Dosisintensivierungsstrategien könnten beim frühen Mammakarzinom Rezidive und Sterblichkeit reduzieren. Nun müssen prospektive Studien durchgeführt werden, um die Ergebnisse zu bestätigen und das optimale Schema zu finden.

Quelle

Gray R, et al. Increasing the dose density of adjuvant chemotherapy by shortening intervals between courses or by sequential drug administration significantly reduces both disease recurrence and breast cancer mortality: An EBCTCG meta-analysis of 21,000 women in 16 randomised trials. San Antonio Breast Cancer Symposium 2017, San Antonio, 5. bis 9. Dezember 2017. GS1-01.

Hämatologische Erkrankungen

CAR-T-Behandlungen halten ihr Versprechen bei schwer zu behandelnden Lymphomen

Dr. Annette Junker, Wermelskirchen

Für einige Menschen mit bestimmten Typen von aggressiven, refraktären Lymphomen sind die Therapieoptionen leider sehr begrenzt. Drei Studien, die während der 59. Jahrestagung der amerikanischen Hämatologen (ASH) im Dezember 2017 in Atlanta präsentiert wurden, lenkten die Aufmerksamkeit auf die wachsende Rolle der CAR-T-Zell-Therapien, die bei einigen Patienten zu klinischem Ansprechen und teilweise sogar zu dauerhaften Remissionen führen können.

Im CAR-Prozess werden T-Zellen des Patienten genetisch verändert und dann rückinfundiert. Die so mit CARs (chimäre Antigenrezeptoren) ausgestatteten T-Zellen des Patienten oder eines gesunden Spenders können spezifische Oberflächenmerkmale auf Leukämie- und Lymphomzellen erkennen und bekämpfen. Die Resistenz von Tumoren gegenüber zytotoxischen T-Zellen wird auf diese Weise primär umgangen. Die ersten

klinischen Studien, von denen ab 2010 berichtet wurde, wurden mit CAR-T-Zellen durchgeführt, die gegen das Antigen CD19 gerichtet waren. Es handelte sich überwiegend um kleinere Studien oder Fallberichte mit begrenztem Follow-up, die aber schon mit ihren Ansprechraten und der Dauerhaftigkeit von kompletten Remissionen auf die Effektivität dieser neuen Strategie aufmerksam machten. Einige erhielten von der

amerikanischen Zulassungsbehörde FDA bereits die Zulassung als Breakthrough-Therapie.

Langes Ansprechen bei refraktären aggressiven NHL

In der vorgeschalteten Phase-I-Studie mit sieben Patienten und der sich daran anschließenden multizentrischen Phase-II-Studie ZUMA-1 war CD19 das Zielantigen. In Abhängigkeit vom Tumortyp waren zwei Kohorten gebildet worden:

- Patienten mit diffusen großzelligen B-Zell-Lymphomen (DLBCL) (Kohorte 1, $n = 77$)
- Patienten mit primär mediastinalen B-Zell-Lymphomen oder transformierten follikulären Lymphomen (Kohorte 2, $n = 24$).

Die Patienten hatten nicht vollständig auf Chemotherapie angesprochen oder waren nach autologer Stammzelltransplantation rückfällig geworden. Die Behandlung erfolgte mit Axicabtagen Ciloleucel (Yescarta™, KTE-C19).

Patienten mit den Charakteristika der Kohorte 1 haben typischerweise