

Hochrisiko-Patientinnen mit Mammakarzinom: Chancen und Risiken einer dosiseskalierten, dosisdichten sequenziellen adjuvanten Chemotherapie

Interview mit Prof. Dr. med. Volker Möbus, Studienleiter der AGO Phase III-Studie zum Vergleich einer dosisdichten, dosiseskalierten sequenziellen adjuvanten Chemotherapie mit Epirubicin, Paclitaxel und Cyclophosphamid (ETC) versus konventioneller 3-wöchentlicher Chemotherapie bei Mammakarzinom-Patientinnen mit hohem Risiko (mehr als 4 befallene Lymphknoten), die soeben im Journal of Clinical Oncology veröffentlicht wurde (1). Das Interview führte Dr. rer. nat. Petra Ortner, München, für JournalOnkologie, Regensburg.



Prof. Dr. med. Volker Möbus

Vorausgegangene Studien haben bereits gezeigt, dass die dosisdichte adjuvante Anthrazyklin- und Taxan-haltige Chemotherapie effektiver ist als eine konventionell dosierte Chemotherapie im dreiwöchentlichen Intervall. Unter präventiv supportiven Massnahmen ist die etwas erhöhte Toxizität der dosisdichten Therapie klinisch unerheblich.

Prof. Dr. med. Volker Möbus erläutert im Gespräch die Ziele der multizentrischen AGO-Studie, die Ergebnisse sowie die Chancen und Risiken, die sich aus diesen Daten für die klinische Praxis ergeben. Das dosisdichte, dosisintensivierte zweiwöchentliche ETC-Regime hatte in der Studie zu einem signifikant längeren ereignisfreien Überleben und Gesamtüberleben geführt als die

konventionell dosierte Chemotherapie.

Was wollte die Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) mit dieser Studie erreichen?

Wir hatten das Ziel, die adjuvanten Therapieergebnisse bei Patientinnen mit Mammakarzinom zu verbessern, zunächst das rezidivfreie Überleben, aber auch das Gesamtüberleben. Der eigentliche Zweck der Studie lag darin, die Chemotherapie, die ja unverändert ein integraler Bestandteil der adjuvanten Therapie bleiben wird, weiter zu optimieren..

Welche Überlegungen und welche Entwicklungen führten zur Durchführung dieser Studie?

Mitte der 80er Jahre hatte eine ganze Reihe von retrospektiven Analysen adjuvanter Studien gezeigt, dass die applizierte Dosisintensität Einfluss hat sowohl auf das progressionsfreie als auch das Gesamtüberleben. Die Ergebnisse waren schlechter, wenn die Chemotherapie unterdosiert war. Es gab in diesem Zusammenhang auch eine prospektive randomisierte Studie der amerikanischen Studiengruppe CALGB, die gezeigt hat, dass die Unterdosierung einer anthrazyklinhaltigen adjuvanten Chemotherapie zu schlechteren Ergebnissen führt als eine normal dosierte adjuvante Chemotherapie. Der eigentliche Hauptgrund, warum wir mit dieser randomisierten Studie anfangen konnten, war allerdings die Verfügbarkeit des Granulozyten-koloniestimulierenden Wachstumsfaktors G-CSF. Die ETC-Studie ist ja Mitte der 90er Jahre geplant worden, als G-CSF erstmals für Therapiestudien zur Verfügung stand. Ohne die supportive Gabe von G-CSF wäre eine solche Studie niemals durchführbar gewesen.

Was war das Therapieprinzip der ETC-Studie?

Die ETC-Studie weist im Vergleich zu einer konventionellen Kombinations-Chemotherapie

drei wesentliche Unterschiede auf. In der ETC-Studie werden die Zytostatika nicht als Kombinations-Chemotherapie gegeben, sondern die am besten wirksamen Substanzen, die wir im Bereich des Mammakarzinoms haben, nämlich Anthrazykline, Taxane und Alkylanzien wurden als Monotherapie in einem sequentiellen Therapieregime verabreicht.

Humane Tumoren sind bekanntlich polyklonal und ihre Sensivität gegenüber den einzelnen Zytostatika ist unterschiedlich stark ausgeprägt. Wenn man also die Chemotherapeutika als Monotherapie in höherer Dosis gibt, kann das die Sensitivität des Tumors gegenüber dem einzelnen Zytostatikum im Vergleich mit einer Kombinations-Chemotherapie erhöhen. Bei einer Kombinationstherapie muss für jede einzelne Substanz immer ein Kompromiss gemacht werden, was die Dosis anbelangt.

Die zweite Stellschraube war das Prinzip der dosisdichten Therapie, d. h., dass wir die Chemotherapie nicht alle 3 Wochen gegeben haben, sondern alle 2 Wochen. Wir wissen, dass in den Therapiepausen die Tumorzellen wieder wachsen. Wenn die Chemotherapie in 2-wöchentlichem Abstand erfolgt im Vergleich zum konventionellen 3-wöchentlichen Rhythmus ist der Zeitraum, in dem die Tumorzellen wieder wachsen können, deutlich verkürzt.

Und das 3. Therapieprinzip war, dass wir die Chemotherapie nicht nur dosisdicht alle 2 Wochen und in Sequenz gegeben haben, sondern dass wir auch die Dosis pro Zyklus erhöht haben. Das ist natürlich ein wesentlicher Unterschied zur CALGB-Studie von Citron (2). Wir haben im Rahmen einer Phase I / Phase II Studie untersucht, welche Dosis in einem 2-wöchentlichen Intervall gut verträglich ist. Die Ergebnisse dieser Phase I / Phase II Studie waren, dass Epirubicin 150 mg / qm, Paclitaxel 225 mg/qm und Cyclophosphamid 2500 mg / qm bei adäquater Verträglichkeit der Patientin alle 2 Wochen gegeben werden können.

Wir stellen also fest, dass das ETC-Protokoll im Vergleich zu einer konventionellen Chemotherapie 3 wesentliche Unterschiede aufweist: Verkürzung des Intervalls von 3 auf 2 Wochen, Sequenztherapie mit den besten Substanzen als Monotherapie und Steigerung der Dosis pro Zyklus.

Was unterscheidet die ETC-Studie von der amerikanischen CALGB-Studie?

Beide Studien haben die Chemotherapie im 2-wöchentlichen Intervall gegeben. Die amerikanische Studie hat auch gezeigt, dass eine Kombinations-Chemotherapie genauso gut ist wie eine Sequenztherapie. Der wesentliche Unterschied zu unserem Studiendesign ist, dass die Amerikaner nicht die Dosis pro Zyklus erhöht haben. Wir haben ja wie erwähnt im ETC-Protokoll die Dosis der einzelnen Substanzen erhöht. Die Amerikaner hingegen haben ein konventionelles Regime genommen und nur das Intervall verkürzt. Wir haben hingegen nicht nur das Intervall verkürzt, sondern zwei Prinzipien kombiniert: Dosisdichte und Dosisescalation.

Welches therapeutische Prinzip verfolgt man mit der Steigerung der Dosisintensität?

Es gibt eine ganze Reihe von Studien, die zeigen: Je höher die Dosisintensität, umso besser ist das rezidivfreie und auch das Gesamtüberleben der Patienten.

Das eine Unterschreitung einer kritischen Dosisintensität zum Nachteil der Patientin ist, zeigte eine randomisierte Studie der CALGB bereits 1994. Die Patientinnen wurden zwischen 3 verschiedenen Dosisarmen eines FAC-Regimes randomisiert. Der „hoch“ und der „mittel-hoch“ dosierte Dosisarm – die beide einer konventionellen Dosis entsprechen – zeigte sich dem niedrig dosierten Dosisarm signifikant überlegen. Eine Unterdosierung der Chemotherapie muss also auf jeden Fall vermieden werden.

Durch die Entwicklung von G-CSF wurde es erstmals möglich, die Dosisintensität relevant

zu steigern. Unter theoretischen Aspekten bietet eine dosisdichte sequentielle Chemotherapie zwei entscheidende Vorteile: Zum einen können alle eingesetzten Substanzen, die eine eindeutige Dosis-Wirkungsbeziehung besitzen, in ihrer maximalen Dosis appliziert werden, da keine überlappenden Toxizitäten auftreten sollten. Zum zweiten sollte, da solide Tumoren in der Regel polyklonal sind, der sequentielle Therapieansatz dazu führen, dass eine gezielte Eradikation der Zellklone erreicht wird, die gegenüber der eingesetzten Substanz sensibel sind.

Wie hoch ist denn die Dosisintensität in dem ETC-Arm im Vergleich mit einer konventionellen Therapie?

Wir liegen deutlich höher als in einer konventionellen Chemotherapie. Wir haben beim Epirubicin eine Dosisintensität von 75 mg pro Woche, wenn wir 150 mg/m² alle 2 Wochen geben. Bei einem klassischen konventionellen Schema wie dem französischen FEC100 haben wir eine Dosisintensität von 33 mg pro qm Epirubicin pro Woche, das bedeutet, wir liegen mit der Dosisintensität bei Epirubicin um das 2,3-fache höher. Auch Paclitaxel haben wir mit 225 mg pro qm alle 2 Wochen deutlich höher dosiert. Das entspricht einer Dosisintensität von 112 mg/ Woche während konventionell 175 mg alle 3 Wochen nur zu knapp 60 mg pro qm führt. Auch für Paclitaxel haben wir in unserer Studie eine doppelt so hohe Dosisintensität. Bei Cyclophosphamid war es immer ein bisschen strittig, ob wir die hohe Dosis von 2500 mg/qm wirklich brauchen. Mit dieser Dosis erreichen wir eine um das 4-5 fache höhere Dosisintensität als bei einer konventionellen Gabe von Cyclophosphamid. Die Steigerung der Dosisintensität für alle Zytostatika ist in dem ETC-Protokoll im Vergleich mit einer konventioneller Chemotherapie erheblich.

Können Sie kurz beschreiben, welche Patientinnen Sie in Ihre Studie aufgenommen haben?

Wir haben ganz bewusst nur ein Hochrisikokollektiv an Patientinnen eingeschlossen, weil diese Therapie zu Mitte der 90er Jahre durchaus zu Recht als experimentell galt. Und es war im Vorfeld natürlich auch nicht sicher, welche möglichen Nebenwirkungen unter dieser Therapie auftreten können. Das betraf sowohl die Kurzzeit wie die Langzeittoxizität, - wenn Sie z.B. an sekundäre Chemotherapie-induzierte Leukämien denken. Der Umstand, dass die Therapie experimentell war, hat uns dazu veranlasst, einerseits aus Sicherheitsgründen Patientinnen aus der prognostisch sehr ungünstigen Gruppe mit 4 oder mehr befallenen Lymphknoten einzuschließen und andererseits auch der Aspekt, dass wir hier in dem Hochrisikokollektiv, wo die Frauen bekanntlich eine schlechte Prognose haben, rascher zu einem Ergebnis kommen, als wenn wir ein Niedrigrisikokollektiv von Patientinnen chemotherapeutisch behandeln. Im Mittel hatten die auswertbaren 1.284 Patientinnen 8 befallene Lymphknoten, 425 hatten mehr als 10 befallene Lymphknoten. Damit unterscheidet sich unser Patientinnenkollektiv massiv vom Kollektiv der dosisdichten CALGB-Studie, das im Median nur 3 befallene Lymphknoten aufwies.

Könnten möglicherweise auch andere Patientinnen von diesem Therapiekonzept profitieren und wenn ja, welche?

Davon gehen wir aus. Da unsere Ergebnisse einen klaren Vorteil zugunsten des ETC-Regimes aufweisen, würden wir erwarten, dass auch Frauen mit 1-3 befallenen Lymphknoten von dieser Therapie profitieren könnten. Sicherlich sollte man nicht alle Frauen dieser Risikogruppe mit ETC behandeln, aber wenn neben 1-3 befallenen Lymphknoten weitere ungünstige prognostische Faktoren, wie z.B. hoher Risikoscore in Onkotype DX, negative Hormonrezeptoren und G III, Alter < 40 Jahre dazukommen, stellt das dosisdichte ETC-Protokoll eine Option dar.

Wird das Konzept der dosisdichten, dosiseskalierten sequenziellen adjuvanten Chemotherapie auch in anderen Risikogruppen in Studien evaluiert?

In der GAIN-Studie haben wir uns nicht auf Frauen mit 4 und mehr befallenen Lymphknoten beschränkt, sondern allen nodal positiven Frauen den Zugang ermöglicht. Wir haben die GAIN-Studie mit über 3000 rekrutierten Patientinnen im Sommer 2008 abgeschlossen. Das ist eine der größten adjuvanten Therapiestudien, die in Deutschland jemals durchgeführt worden sind. Ein knappes Drittel der rekrutierten Patientinnen hatte nur 1 – 3 befallene Lymphknoten, so dass wir auch für dieses Kollektiv Daten zur Wirksamkeit der dosisdichten Therapie bekommen werden.

Zudem läuft international unter deutscher Beteiligung die sog. PANTHER-Studie. Die Studienleitung hat Jonas Bergh in Stockholm, die Studienleitung in Deutschland sehen Sie in meiner Person. Die PANTHER-Studie hat einige innovative Fragestellungen. Sie ist wiederum für alle nodal positiven Patientinnen offen. Im experimentellen Arm der PANTHER-Studie erhalten die Frauen nicht nur eine dosisdichte Therapie - im Vergleich mit einer konventionellen Therapie -, sondern das wissenschaftlich Interessante ist, dass die Dosis der 2-wöchentlichen dosisdichten Therapie gesteigert werden kann, wenn die hämatologischen und nicht-hämatologischen Nebenwirkungen bei der Patientin gering sind. D.h., das ist also ein an die Toxizität angepasstes (im englischen Sprachgebrauch sagt man „tailored“) Therapie-Prinzip. Ist die Toxizität zu hoch, kann die Dosis auch abgesenkt werden, während das 2-wöchentliche Intervall konsequent beibehalten werden soll. Hintergrund dieser Studie ist eine Beobachtung, die uns schon seit 20 Jahren beschäftigt, nämlich dass die Wirksamkeit der Chemotherapie besser zu sein scheint, wenn eine klinisch relevante Hämatotoxizität auftritt.

Wie sind die Ergebnisse der ETC-Studie? Können Sie eine Aussage zur Effektivität der dosisdichten Therapie treffen?

Die Aussage zur Effektivität der dosisdichten Therapie fällt eindeutig aus. Wir erzielen durch die dosisdichte Therapie nicht nur eine Verbesserung des ereignisfreien Überlebens, dies war das primäre Studienziel, sondern - und das sollte ein Ziel aller adjuvanten Therapiestudien bleiben - wir haben auch eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens erzielt. Nach 5 Jahren war das ereignisfreie Überleben im experimentellen Arm 70% und im konventionellen Arm 62%, das entspricht einer signifikanten Verminderung des Rezidivrisikos nach 5 Jahren von 28% durch die dosisdichte Therapie. Das Mortalitätsrisiko konnten wir durch diese Therapie um 24% senken. Im dosisdichten Arm leben nach 5 Jahren noch 82% der Frauen, im konventionellen Arm 77%. Nahezu alle Risikogruppen profitieren von der dosis-dichten Chemotherapie! Diese wirkt unabhängig vom Menopausenstatus, vom HER2-Status oder vom Östrogenrezeptorstatus. Dies stellt auch einen wesentlichen Unterschied zur dosisdichten Studie des CALGB dar. In dieser Studie profitierten nur die hormonrezeptornegativen Patientinnen von der dosisdichten Therapie.

Sie haben in ihrer Publikation geschrieben, dass dies die besten Ergebnisse sind, die jemals für eine Hochrisikogruppe von Patientinnen berichtet wurden.

Das erfüllt uns durchaus mit einem gewissen Stolz. Natürlich haben wir im Rahmen der Publikation dieser Studie auch eine ausführliche Literaturrecherche durchgeführt, Es gibt relativ wenige Studien, die ausschließlich Frauen mit > 4 befallenen Lymphknoten behandelt haben.

Andere Studien haben Subgruppenanalysen zu Patientinnen mit > 4 befallenen Lymphknoten durchgeführt. Und wenn man an die publizierten Hochdosisstudien denkt, oder an die Bonnadonna-Studie aus den 80er Jahren, dann kann man klar erkennen, dass wir mit der ETC-Studie in der Tat- die besten Ergebnisse haben. Wir erreichen bei diesem Hochrisikokollektiv ein 5-Jahres-Überleben von 82 %. Sie müssen bedenken, dass im Median 8 Lymphknoten tumorös befallen waren, und Sie müssen auch berücksichtigen, dass wir dieses Ergebnis erreicht haben ohne eine frühzeitige Therapie mit Aromatasehemmer, ohne die Gabe von Bisphosphonaten oder die adjuvante Gabe von Trastuzumab bei HER2-positiven Patientinnen. Vor diesem Hintergrund ist ein 5-Jahres-Überleben von 82% bei einem Median von 8 befallenen Lymphknoten ein

herausragend gutes Ergebnis. Der Sprung, den wir gemacht haben, wird deutlich, wenn wir diese Daten vergleichen mit den Überlebensrate, wie sie Mitte der 80er Jahre z.B. von Bernie Fischer publiziert wurden. Damals lagen die 5-Jahresüberlebendaten bei > 4 befallenen Lymphknoten um 45%. Das geht natürlich nicht nur auf die Chemotherapie zurück, auch andere Bestrahlungstechniken und weitere Innovationen spielen eine Rolle. Aber insgesamt können wir sagen, dass wir innerhalb von 20 Jahren das Überleben bei dem prognostisch ungünstigen Mammakarzinom fast verdoppelt haben. Dass wir die besten Ergebnisse haben, die in der Literatur für ein Hochrisikokollektiv von 4 und mehr befallenen Lymphknoten jemals publiziert worden sind, freut uns natürlich sehr. Das spricht in der Tat für die sehr gute Wirksamkeit dieses Therapieprinzips.

Haben diese Ergebnisse bereits Praxis-ändernden Charakter? Was empfiehlt die AGO nun in ihren Therapieempfehlungen 2010 bei Patientinnen mit 4 und mehr befallenen Lymphknoten?

In Deutschland haben die Ergebnisse der ETC-Studie bereits Praxis-ändernden Charakter. Anhand der Daten, die z. B. das Westdeutsche Brust-Zentrum veröffentlicht, können wir erkennen, dass das ETC-Regime in Deutschland in der Hochrisikosituation bereits häufig eingesetzt wird. Die AGO-Kommission Mamma empfiehlt zudem in ihren Therapieempfehlungen 2010 das ETC-Protokoll mit einem doppelten Pluszeichen. Wir hoffen, dass durch die hochrangige Publikation im Journal of Clinical Oncology auch andere europäische und amerikanische Länder das ETC-Protokoll häufiger einsetzen werden, als das bis dato der Fall gewesen ist.

Man muss ja annehmen, dass die dosisdichte und dosisintensivierte Therapie mit höherer Toxizität behaftet ist. Waren im dosisdichten Arm spezielle supportive Maßnahmen erforderlich?

Es gibt zwei prophylaktische supportive Maßnahmen, die beim ETC-Protokoll in jedem Fall erforderlich sind. Die erste Maßnahme ist eine *conditio sine qua non*: Ohne Gabe eines Wachstumsfaktors für die weißen Blutstammzellen, also ohne G-CSF, ist ein dosisdichtes Protokoll gar nicht umsetzbar. Dosisdichte Protokolle funktionieren ausschließlich nur mit prophylaktischer Gabe von Wachstumsfaktoren für die weißen Blutzellen. Wir haben in unserer Studie im dosisdichten ETC-Arm allen Patientinnen Filgrastim (Neupogen®) gegeben. Pegyliertes Filgrastim (Neulasta®) gab es zum damaligen Zeitpunkt noch nicht. Heute erhalten unsere Patienten Neulasta®, weil die einmalige Gabe angenehmer ist und weil es auch Daten gibt, dass die Gabe von Neulasta® die Gefahr einer Neutropenie Grad 3/4 nochmals reduziert und möglicherweise auch einen positiven Einfluss auf das Überleben besitzt. Wir haben außerdem alle Patienten im dosisdichten Arm randomisiert zwischen Erythropoetin oder Kontrolle, weil wir wussten, dass etwa ein Viertel der Patientinnen unter dosisdichter, dosiseskalierten Therapie anämisch wird und eine Transfusion mit Erythrozyten benötigt. Wir konnten auch eindeutig zeigen, dass die Gabe von Erythropoetin im ETC-Arm absolut keinen negativen Einfluss auf das rezivfreie oder das Gesamtüberleben hat. Die Gabe von G-CSF stellt also eine obligate empfohlene Therapiemaßnahme, die Gabe von Erythropoetin eine empfohlene Therapiemaßnahme dar.

Gab es denn in Ihrer Studie Probleme mit der lebensbedrohlichen febrilen Neutropenie?

Auch hierzu sind die Daten sehr erfreulich: Wir haben durch die konsequente primäre Prophylaxe der febrilen Neutropenie durch G-CSF im dosisdichten ETC-Arm nur eine Rate an febriler Neutropenie von 7% gesehen. Das ist extrem niedrig, denn wir wissen aus vorherigen Studien, dass konventionelle Chemotherapieregime ohne Gabe von G-CSF eine febrile Neutropenie-Rate von über 20% haben können. Dies wird auch in der Studie von Citron bestätigt, bei der im dosisdichten Arm wiederum obligat G-CSF eingesetzt wurde. Hier war in den dosisdichten Armen gerade die febrile Neutropenie-Rate geringer als bei der konventionellen 3-wöchigen Chemotherapie ohne G-CSF- das ist eine ganz

wichtige Information.

Würden Sie denn die dosisdichte Therapie als eine sichere Therapie ansehen?

Uneingeschränkt ja. Das ist sogar eine Schlüsselbotschaft! Wir haben mit der dosisdichten dosiseskalierten Chemotherapie im klassischen Sinne ein Paradoxon erlebt. Denn unsere Daten zeigen, dass die dosisdichte Chemotherapie mit der Gabe von G-CSF zu einer niedrigeren Therapie-bedingten Mortalität führt als eine konventionelle 3-wöchentliche Chemotherapie ohne G-CSF. Aus der Literatur wissen wir, dass eine konventionelle 3-wöchige Chemotherapie mit einer therapiebedingten Mortalität von 0,3 bis 1,0% einhergeht. Das ist nicht unbedingt wenig. Wir haben -und das muss man wirklich hervorheben - in der ETC-Studie bei insgesamt knapp 1.300 Patientinnen keinen einzigen Therapie-bedingten Todesfall gehabt. Davon wurden 685 Patientinnen im dosisdichten ETC-Arm behandelt.

Keine therapiebedingte Mortalität fand sich auch in der dosisdichten Studie der CALGB mit über 2.000 Patienten, davon die Hälfte dosisdicht behandelt. Auch die GAIN-Studie, die noch nicht publiziert ist, hat gezeigt, dass die 1.500 Patienten, die mit ETC behandelt wurden, eine absolut sichere Therapie hatten. D.h. letztlich, dass wir wenige therapiebedingte Mortalitäten in einer dosisdichten Therapie mit prophylaktischer G-CSF-Gabe haben also unter einer konventionellen 3-wöchigen Chemotherapie ohne G-CSF.

Was empfiehlt denn die AGO zur Prophylaxe einer febrilen Neutropenie?

Die AGO empfiehlt ebenfalls die primäre Prophylaxe mit Pegfilgrastim bzw. Filgrastim/Lenograstim mit einem doppelten Pluszeichen, wenn das Risiko für das Auftreten einer febrilen Neutropenie bei über 20% liegt, z.B. bei dosisdichten Therapien oder dem konventionellen DAC-Regime. Dies sollte man auch ganz konsequent befolgen, wenn man eine dosisdichte und dosisintensivierte Therapie durchführen will. Wenn eine febrile Neutropenie mit einem Risiko von 10-20% erwartet wird, hat die AGO ein Plus/Minus-Zeichen vergeben, d.h. es liegt im Ermessen des Therapeuten, Wachstumsfaktoren einzusetzen.

Wie sehen Sie den Stellenwert der dreiwöchentlichen Gabe von Pegfilgrastim im Vergleich zu einer täglichen Gabe von Filgrastim, welches Sie in der gerade publizierten Studie eingesetzt haben?

Unter Aspekten der Lebensqualität und Praktikabilität für die Patientinnen ist diese Frage eindeutig zu beantworten. Die einmalige Gabe von Pegfilgrastim ist natürlich für den Patienten wesentlich angenehmer als 10 Tage hintereinander eine Injektion mit G-CSF zu bekommen. Und dann können wir davon ausgehen, dass die Gabe von Pegfilgrastim noch einmal zu einer besseren Effektivität führt als die tägliche Gabe von G-CSF. In einer Metaanalyse hat die prophylaktische Gabe von G-CSF signifikant die Inzidenz der FN und der infektions-bezogenen Mortalität und Morbidität bei Patienten mit soliden Tumoren vermindert. Dabei hat sich gezeigt dass die relative Risikoreduktion unter Pegfilgrastim signifikant größer war als unter Filgrastim oder Lenograstim (3)

Gibt es eine Studie, in der routinemäßig eine FN-Prophylaxe mit Pegfilgrastim durchgeführt wird?

Da gibt es derzeit die PANTHER-Studie, die wiederum einen „Proof of Principle“ darstellt. Sie vergleicht ebenfalls eine dosisdichte Therapie mit einer konventionellen Therapie. Das Innovative am PANTHER-Design ist, dass hier eine an die Nebenwirkung der Patientin angepasste dosisdichte Chemotherapie im Vergleich mit einer Standard-Chemotherapie erfolgt. Die Dosierung der Zytostatika wird, in Abhängigkeit von der Hämatotoxizität und Nicht-Hämatotoxizität modifiziert. Dies soll die Frage beantworten, ob bei Frauen, die in der dosisdichten Therapie keine oder nur eingeeengte Hämatotoxizität haben, die Steigerung der Zytostatika noch einmal zu einer Verbesserung der Ergebnisse führt. Es

gibt interessanterweise eine Reihe von retrospektiven Studien mit Zytostatika, die einen Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Hämatotoxizität unter Chemotherapie und dem progressionsfreien und Gesamtüberleben der Patientin gezeigt haben. Das Überleben der Patienten war besser, wenn eine Hämatotoxizität zweiten oder dritten Grades auftrat im Vergleich zu Patienten, die keine oder nur eine geringe Hämatotoxizität (Grad 0/1) hatten.

Vielen Dank für das Interview!

Literatur: (1) Moebus V, Jackisch C, Lueck HJ, du Bois A, Thomssen C, Kurbacher C, Kuhn W, Nitz U, Schneeweiss A, Huober J, Harbeck N, von Minckwitz G, Runnebaum IB, Hinke A, Kreienberg R, Konecny GE, Untch M. Intense Dose-Dense Sequential Chemotherapy With Epirubicin, Paclitaxel, and Cyclophosphamide Compared With Con-ventionally Scheduled Chemotherapy in High-Risk Primary Breast Cancer: Mature Results of an AGO Phase III Study. *J Clin Oncol.* 28 (2010) 2874-2880

(2) Citron ML, Berry DA, Cirrincione C, et al: Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: First report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *J Clin Oncol* 2003;21:1421-1439

(3) Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Lyman GH. Impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factor on febrile neutropenia and mortality in adult cancer patients receiving chemotherapy: a system-atic review. *J Clin Oncol.* 2007; 25(21):3158-67

Quelle: Mit freundlicher Erlaubnis von JournalOnkologie, Regensburg, 10.9.2010