

07. Dezember 2017

Frühes Mammakarzinom: Dosisdichte Chemotherapie immer mit G-CSF-Support

Bei Hochrisiko-Patientinnen mit frühem Mammakarzinom ist die dosisdichte Chemotherapie (ddCT) heute Standard. Um die intensivierte Therapie sicher und ohne Dosisreduktionen durchführen zu können, empfehlen Leitlinien eine Primärprophylaxe mit Granulozyten-Kolonie-stimulierendem Faktor (G-CSF). Dabei sind langwirksame G-CSF-Präparate wie Lipegfilgrastim (Lonquex®) zu bevorzugen, die nur 1x pro Zyklus verabreicht werden.

Zum Einsatz der ddCT beim frühen Brustkrebs gibt es heute eine Fülle an Daten, die deutlich machen, dass diese intensivierte Strategie bei Hochrisiko-Patientinnen einen deutlichen Überlebensvorteil hat. Prof. Dr. Christian Schem, Kiel, wies darauf hin, dass Hochrisiko-Patientinnen bei allen Subtypen des frühen Mammakarzinoms – beim Hormonrezeptor- (HR) positiven, HER2-negativen, HER2-positiven sowie triple-negativen Brustkrebs – zu finden sind. Die Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) empfiehlt in ihrer aktuellen Leitlinie bei hoher Tumorlast eine ddCT (1). „Bei Hochrisiko-Patientinnen sind dosisdichte Regime in Adjuvanz und Neoadjuvanz Standard“, so Schem.

Erhöhte Zellkillrate durch Therapieintensivierung

Die Dosisintensivierung lässt sich entweder durch eine Dosisescalation, d.h. eine Erhöhung der Einzeldosis pro Zeiteinheit, oder durch die dosisdichte Gabe mit verkürzten Therapieintervallen erreichen. Das Konzept soll eine erhöhte Zellkillrate ermöglichen, da die Erholungszeit der Tumorzellen in der Therapiepause reduziert und ihr Wachstumspotenzial herabgesetzt ist.

Erste positive Daten zur ddCT lieferte die CALGB-Studie C9741, in der diese Strategie das ereignisfreie (EFS) und -Gesamtüberleben (OS) im Vergleich zur konventionellen Chemotherapie deutlich verlängerte (2). Seitdem wurden beim frühen Mammakarzinom weitere Studien durchgeführt. Laut einem 2016 publizierten Review zur ddCT bestätigen Metaanalysen durchgängig die Überlegenheit der ddCT, während Einzelstudien z.T. kontroverse Daten lieferten (3). Zu erklären sind die divergierenden Ergebnisse vermutlich mit unterschiedlichen Risikoprofilen der Studienteilnehmerinnen.

Als entscheidenden Faktor für den Nutzen der ddCT bezeichnete Schem die Tumorlast. So schloss die Phase-III-Studie der AGO, in der die intensivierte ddCT (iddCT) mit Epirubicin/Paclitaxel/Cyclophosphamid (ETC) mit einem konventionellen Regime mit EC gefolgt von Paclitaxel verglichen wurde, ein Hochrisiko-Kollektiv von Patientinnen mit ≥ 4 befallenen Lymphknoten ein (4): 58% der Frauen hatten 4-9, 42% sogar ≥ 10 positive Lymphknoten. Gemäß

dem aktuellen Update der ETC-Studie wurde die 10-Jahres-Rate für das OS durch die iddCT um absolut 10% gesteigert - von 59% im konventionellen Arm auf 69% im ETC-Arm (HR=0,72; $p=0,0007$) (5). Schem wies darauf hin, dass ein OS-Vorteil auch im Subkollektiv der Frauen mit HR-positivem Tumor nachgewiesen wurde.

Erfolgreiche FN-Prophylaxe im klinischen Alltag

Mittlerweile gibt es aus der NADIR-Studie auch Erfahrungen zum Einsatz von Lipegfilgrastim im klinischen Alltag (13). Die nicht-interventionelle Studie (NIS) umfasste über 2.400 Tumorpatienten, darunter 1.015 Brustkrebs-Patientinnen, von denen 247 eine ddCT erhielten. Im Gesamtkollektiv wurde Lipegfilgrastim bei 83,7%, bei ddCT bei 98,5% der Patientinnen zur FN-Primärprophylaxe eingesetzt. Diese Maßnahme war sehr erfolgreich: Im Gesamtkollektiv lag die FN-Rate bei nur 2,2%, im ddCT-Kollektiv bei 1,8%. Auch durch Neutropenien verursachte Dosisreduktionen waren mit 0,7% bzw. 0,6% ausgesprochen selten.

Inzwischen läuft mit NADENS die zweite NIS, in der Lipegfilgrastim bei Patientinnen mit primärem Brustkrebs im Verlauf einer ddCT eingesetzt wird. Primäre Studienziele sind die Inzidenz schwerer Neutropenien und FN im ersten Zyklus sowie die Lebensqualität. Auch gesundheitsökonomische Aspekte sind in NADENS Thema: So werden -Daten zum Patienten-Management unter den Routinebedingungen des klinischen Alltags und zur Inanspruchnahme klinischer Ressourcen erhoben. Schem wertete die Fragestellungen von NADENS als sehr interessant und für Therapeuten als wichtig.

OS-Vorteil auch bei HR-positivem Brustkrebs

Untermuert wird dieses Ergebnis durch die Phase-III-Studie der Gruppo Italiano Mammella (GIM), die ebenfalls Hochrisiko-Patientinnen mit median 5 befallenen Lymphknoten einschloss (6): Hier wurde durch die ddCT eine signifikante Verlängerung des EFS und OS erreicht ($p=0,002$ bzw. $p<0,0001$). Frauen mit HR-positivem Brustkrebs profitierten von der ddCT ebenfalls mit einer OS-Verlängerung. Wie Schem ausführte, ist der Nodalstatus ein ganz entscheidender Risikofaktor: Ab 4 befallenen Lymphknoten verschlechtert sich die Prognose deutlich, sodass Möbus et al. empfehlen, bei diesen Patientinnen bevorzugt eine intensivierete ddCT zu wählen (3). In den AGO-Leitlinien sind mehrere Regime für die ddCT mit hohem Empfehlungsgrad aufgeführt (1). So wird das intensivierete dosisdichte ETC-Regime auf Basis der AGO-ETC-Studie mit einem Doppelplus (++) als höchstem Empfehlungsgrad genannt (1, 3, 4). In der Neoadjuvanz spricht sich die AGO wegen der nicht ganz so umfassenden Datenlage mit einem Plus (+) für die ddCT aus.

Dosisreduktionen schmälern Chemotherapie-Benefit

Eine sichere und protokollgerechte Durchführung der ddCT ist allerdings nur bei einer Primärprophylaxe mit G-CSF gewährleistet. Denn nur so lassen sich febrile Neutropenien (FN) vermeiden, die die Rate stationärer Einweisungen und die frühe Mortalität deutlich erhöhen (7). Auf Dosisreduktionen oder Zyklusverschiebungen sollte bei einer Therapie in kurativer Intention

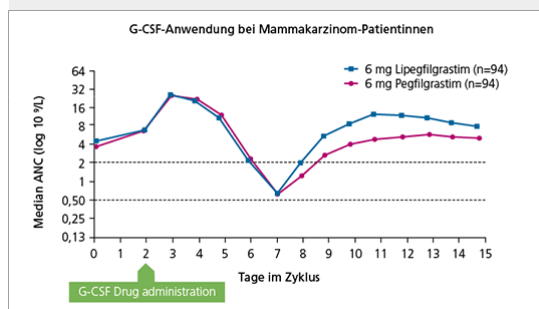
verzichtet werden, da sich dies negativ auf das Überleben der Patienten auswirkt (8). Anzustreben ist eine relative Dosis-intensität $\geq 85\%$, um den maximalen Benefit und eine Überlebensverlängerung zu erzielen (9).

Ein leitliniengerechter primärprophylaktischer Einsatz von G-CSF erfordert vorab die individuelle Einschätzung des FN-Risikos. Laut Leitlinie der EORTC (European Organization for the Research and Treatment of Cancer) wird die prophylaktische G-CSF-Gabe bei einem FN-Risiko von $\geq 20\%$ empfohlen (10). Bei einem FN-Risiko zwischen 10 und 20% sollte eine individuelle Abwägung der G-CSF-Propylaxe anhand zusätzlicher Risikofaktoren wie Alter oder Komorbiditäten erfolgen. Bei einem Risiko unter 10% ist G-CSF generell nicht indiziert.

Mit kurz- und langwirksamen -G-CSF-Präparaten stehen heute unterschiedliche Formulierungen des Wachstumsfaktors zur Verfügung. Während letztere nur 1x pro Therapiezyklus verabreicht werden, ist bei kurzwirksamen G-CSF die tägliche Gabe erforderlich. „Um eine äquivalente Wirksamkeit zu einem langwirksamen Präparat zu erreichen, müssen alle 11 Einzeldosen appliziert werden, was im klinischen Alltag nicht immer gegeben ist“, betonte Schem. Langwirksame Präparate dagegen ermöglichen eine für Patienten angenehme FN-Prophylaxe ohne Compliance-Probleme.

Das langwirksame G-CSF Lonquex® wird seit 2016 in den Therapieempfehlungen der AGO mit einem Doppelplus (++) für die Primärprophylaxe bei zu erwartender FN aufgeführt (1). Indikationsgemäß wird Lipegfilgrastim zur Verkürzung der Dauer von Neutropenien und zur Verminderung der FN-Inzidenz bei erwachsenen Patienten eingesetzt, die wegen einer malignen Erkrankung eine zytotoxische Chemotherapie erhalten (Ausnahme: CML, MDS) (11).

Abb. 1: Signifikant verkürzte Zeit bis zur Erholung der absoluten Neutrophilenzahl in Zyklus 1 (mod. nach (12)). Mediane ANC pro Tag im ersten Zyklus (Per-Protokoll-Analyse); ANC=absolute Neutrophilenzahl



Für die Effektivität und Sicherheit von Lipegfilgrastim spricht die auf Nichtunterlegenheit angelegte zulassungsrelevante Phase-III-Studie bei Brustkrebs-Patientinnen unter einer Therapie mit Docetaxel/Doxorubicin (12). Beim primären Endpunkt, der Dauer der schweren Neutropenie (absolute Neutrophilen-Zahl (ANC) $< 500/\text{mm}^3$) im ersten Zyklus, besaß Lipegfilgrastim eine vergleichbare Effektivität wie das Referenzpräparat Pegfilgrastim (0,7 vs. 0,8 Tage; $p=0,1260$), sodass das Studienziel der Nichtunterlegenheit erreicht war. Bei mehreren sekundären Endpunkten war Lipegfilgrastim dem Vergleichspräparat tendenziell bis signifikant überlegen: So war die durchschnittliche Zeit bis zur ANC-Erholung in Zyklus 1 mit nur 5,9 Tagen signifikant kürzer als mit dem Referenzpräparat (7,4 Tage; $p=0,0026$; Abb. 1). Auf Basis dieser Daten kann

Lipegfilgrastim eine zumindest vergleichbare Effektivität in der FN-Prophylaxe gegenüber dem langwirksamen Referenzpräparat bescheinigt werden.

Mit freundlicher Unterstützung der Teva GmbH

Dr. Katharina Arnheim

Quelle: Satellitensymposium „Dosisdichte Chemotherapie“, AIO-Herbstkongress, 16.11.2017, Berlin; Veranstalter: Teva

Literatur:

- (1) AGO e.V. *Guidelines Breast Version 2017.1D*; unter www.ago-online.de.
- (2) Citron ML et al. *J Clin Oncol* 2003;21:1431-39.
- (3) Möbus V et al. *Breast Care* 2016;11:8-12.
- (4) Moebus V et al. *J Clin Oncol* 2010;28:2874-80.
- (5) Moebus V et al. *SABCS 2012*; Abstr. S3-04.
- (6) Del Mastro L et al. *Lancet* 2015;385:1863-72.
- (7) Lyman GH et al. *Cancer* 2010;116:5555-63.
- (8) Chirivella I et al. *Breast Cancer Res Treat* 2009;114:479-84.
- (9) Bonadona G et al. *N Engl J Med* 1995;332:901-6.
- (10) Aapro M et al. *Eur J Cancer* 2011;47:8-32.
- (11) Fachinformation Lonquex®; Stand August 2017.
- (12) Bondarenko I et al. *BMC Cancer* 2013;13:386-97.
- (13) Kurbacher CM et al. *ESMO 2016*; Abstr. 1457P.