

2. Zusammenfassung der eigenen Ergebnisse

2.1. Gemcitabin Monotherapie mit sechsstündiger Infusionsdauer

Ziel der beiden klinischen Studien zur 6-Stunden-Infusion von Gemcitabin war die Ermittlung der optimalen Dosierung von Gemcitabin bei Verlängerung der Infusionsdauer und die Überprüfung der Wirksamkeit und Verträglichkeit bei Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom (Akrivakis und Schmid 1999, Schmid et al 1999).

Die Konzeption der Studien berücksichtigte Ergebnisse einer Phase I Studie, in der bei zwei festgelegten Dosierungen von 300 mg/m² bzw. 875 mg/m² Gemcitabin sukzessive die Infusionszeit verlängert wurde (Pollera et al, 1997). Bei diesem Ansatz wurde für eine Gemcitabin-Dosis von 300 mg/m² eine maximal tolerierte Infusionszeit von 6 Stunden ermittelt, während bei den festgelegten Toxizitätskriterien bei einer Dosis von 875 mg/m² Gemcitabin nur eine Verlängerung auf 60 Minuten vorgenommen werden konnte.

Konzept der Phase I Studie

In der von uns initiierten Phase I Studie wurde eine Applikationsdauer von 6 Stunden vorgegeben, während als primäres Studienziel die maximal tolerierte Dosis (MTD) von Gemcitabin ermittelt wurde. Sekundäre Studienziele betrafen die Überprüfung der Wirksamkeit und Verträglichkeit der Studienbehandlung. Die Therapie erfolgte an den Behandlungstagen 1, 8 und 15 eines vierwöchigen Therapiezyklus.

Ausgangspunkt für die Dosisescalation war eine Dosierung von 200 mg/m² Gemcitabin. Die Dosierung wurde in 50 mg/m² Schritten gesteigert, so lange nicht bei mehr als einer von 3 bzw. bei mehr als 2 von 5 auf einer Dosisstufe behandelten Patientinnen eine dosislimitierende Toxizität auftrat.

Definition dosislimitierender Ereignisse

Als dosislimitierende Ereignisse wurde das Auftreten mindestens einer der folgenden Nebenwirkungen während des ersten Zyklus definiert: Grad 4 Neutropenie, febrile Neutropenie, Thrombozytopenie mit assoziierter Blutung, Grad 4 Thrombozytopenie, Grad 3 oder 4 nicht-hämatologische Toxizität (mit Ausnahme von Alopezie, Übelkeit und Erbrechen), oder Weiterbestehen einer Toxizität von Grad 2 oder mehr bis zum Tag 29 des 1. Zyklus. Dosismodifikationen während des ersten Behandlungszyklus waren im Protokoll nicht vorgesehen.

Dosiseskalation

Im Rahmen der Phase I Studie wurden auf drei verschiedenen Dosisstufen insgesamt 16 Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom behandelt. Während in den ersten beiden Dosisstufen mit 200 mg/m² und 250 mg/m² drei bzw. acht Patientinnen komplikationsfrei therapiert wurden, entwickelten drei der fünf mit 300 mg/m² Gemcitabin behandelten Patientinnen während des ersten Zyklus eine dosislimitierende Toxizität. Diese bestand in 2 Fällen aus einem vorübergehenden Anstieg der hepatischen Transaminasen (Grad 3), der sich nach Unterbrechung der Behandlung innerhalb von 2 bzw. 4 Wochen wieder normalisierte. Die dritte Patientin entwickelte eine kutane Toxizität 3. Grades. Dementsprechend wurden 250 mg/m² Gemcitabin als maximal tolerierte Dosis bei sechsständiger Infusionsdauer definiert.

Effektivität und Verträglichkeit in der Phase I Studie

Trotz der geringen Dosierung wurde bei zwei der 13 bezüglich der Effektivität auswertbaren Patientinnen eine partielle Remission (15,4%) und bei weiteren sieben Patientinnen eine Krankheitsstabilisierung von 5 bis 9 Monaten beobachtet. Das Toxizitätsprofil entsprach im wesentlichen dem bekannten Nebenwirkungsspektrum bei 30-minütiger Applikationsdauer.

Konzept der Phase II Studie

Aufbauend auf den vielversprechenden Ergebnissen der Phase I Studie wurde der Therapieansatz der sechsständigen Infusionsdauer in einer nachfolgenden offenen Phase II Studie weitergehend untersucht. Das Primärziel dieser Studie war die Ermittlung der objektiven Ansprechrate bei Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom. Sekundäre Studienziele umfassten die Ermittlung der Therapie-assoziierten Toxizität sowie weiterer Parameter der antitumoralen Wirksamkeit. Als Behandlungsschema wurde entsprechend der in der Phase I Studie ermittelten MTD eine Dosis von 250 mg/m² Gemcitabin an den Tagen 1, 8 und 15 eines vierwöchigen Therapiezyklus eingesetzt.

Insgesamt 20 überwiegend zytostatisch vorbehandelte Patientinnen wurden in die Studie aufgenommen. Die Vorbehandlung umfasste u.a. Anthrazykline (75% der Patientinnen), Taxane (60%), Alkylantien (85%) und Vinca-Alkaloide (40%). Die Mehrzahl der Patientinnen wies eine viszerale Metastasierung auf.

Ergebnisse der Phase II Studie

Ähnlich wie bei der kürzeren Infusionszeit, zeigte sich die Therapie auch nach Verlängerung der Applikationszeit sehr gut verträglich. Im Vordergrund stand eine mäßige Myelosuppression. Nicht-hämatologische Toxizitäten waren gering oder mäßig ausgeprägt. Das Nebenwirkungsprofil entsprach insgesamt dem für die 30-minütige Infusion beschriebenen Spektrum.

Trotz der niedrigen Dosierung von Gemcitabin zeigte sich bei den 20 auswertbaren Patientinnen eine objektive Remissionsrate von 25% mit einer kompletten (5%) und 4 (20%) partiellen Remissionen. Bei 6 weiteren Patientinnen (30%) konnte eine vorübergehende Krankheitsstabilisierung erreicht werden. Die mediane Ansprechdauer lag bei 11,2 Monaten und die mediane Zeit bis zur Tumorprogression betrug 6,3 Monate.

Bewertung der Effektivität der Phase I und II Studie

Wenn man die Ergebnisse der Phase I und der Phase II Studie zusammenfasst, war bei insgesamt 6 von 28 Patientinnen, die mit 250 mg/m² Gemcitabin über 6 Stunden behandelt wurden, ein objektives Ansprechen zu verzeichnen. Dies entspricht einer Remissionsrate von 21,4%. Bei weiteren 32% wurde eine Krankheitsstabilisierung beobachtet. Bei den Patientinnen, die Gemcitabin als Erstlinientherapie erhielten, betrug die Ansprechrate 33%, während die Ansprechrate bei palliativ vorbehandelten Frauen bei 13% lag. Die mediane Zeit bis zur Tumorprogression betrug 5,5 Monate.

Diese Ergebnisse decken sich mit den Ergebnissen der bisher veröffentlichten Studien beim metastasierten Mammakarzinom, bei denen Gemcitabin als 30 Minuten Infusion eingesetzt wurde. Die mittlere Ansprechrate lag dort bei 18,2% (14%-37%) in der Erstlinienbehandlung (Blackstein et al, 2002; Possinger et al, 1999, Feher et al, 2002) und zwischen 0% und 29% bei palliativ vorbehandelten Frauen (Carmichael et al, 1995; Brodowicz et al, 2000; Gerson et al, 2000; Smorenburg et al, 2001; Spielmann et al, 2001; Valerio et al, 2001). Die mediane Zeit bis zur Tumorprogression lag zwischen 3,4 und 5,1 Monaten.

Im Rahmen der vorgestellten Studie konnte somit gezeigt werden, dass bei Verlängerung der Infusionsdauer von Gemcitabin auf 6 Stunden trotz einer deutlich niedrigeren Gesamtdosis eine therapeutische Aktivität erreicht werden kann, die den Ergebnissen bei einer Infusionsdauer von 30 Minuten vergleichbar erscheint.

Gemcitabin Monotherapie mit sechsstündiger Infusionsdauer

Therapieschema:	Gemcitabin-Monotherapie als 6-Stunden-Infusion; d1, 8, 15, Wiederholung alle 4 Wochen
MTD:	250 mg/m ² bei sechsstündiger Infusionsdauer
Effektivität:	RR 21,4% (Erstlinientherapie 33%; Folgetherapie 13%); SD 32,0%; TTP 5,5 Monate
Verträglichkeit:	Nebenwirkungsprofil vergleichbar mit dem Spektrum der 30- minütigen Infusion.

Tabelle 3. Gemcitabin Monotherapie mit sechsstündiger Infusionsdauer: Ergebnisse der Phase I und der Phase II Studie. MTD = maximale tolerierte Dosierung; RR = Objektive Ansprechrate; SD = Anteil der Patientinnen mit Krankheitsstabilisierung; TTP = mediane Zeit bis zur Tumorprogression

2.2. Gemcitabin Monotherapie mit vierstündiger Infusionsdauer

In einer Weiterführung des Konzepts der verlängerten Infusion von Gemcitabin wurde in einer Phase I Studie der Einsatz einer vierstündigen Infusionsdauer untersucht (Schmid et al, 2005). Neben den positiven Erfahrungen der 6-Stunden-Infusion basierte die Rationale dieser Vorgehensweise zum einen auf den Ergebnissen von *in-vitro* Untersuchungen unserer Arbeitsgruppe, die eine maximale Apoptose-Induktion nach einer Applikationsdauer von 4 Stunden beschrieben. Zum anderen wurden praktische Überlegungen bezüglich der ambulanten Durchführbarkeit der Therapie insbesondere bei Einsatz in Kombinationstherapien einbezogen.

Studienkonzeption

Das primäre Studienziel war die Ermittlung der MTD von Gemcitabin bei Verabreichung als Infusion über 4 Stunden. Sekundäre Studienziele waren die Überprüfung der zytostatischen Wirksamkeit bei Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren und die Ermittlung des Nebenwirkungsprofils. Die Therapie erfolgte an den Tagen 1, 8 und 15 eines vierwöchigen Therapiezyklus.

Als Ausgangspunkt für die Dosisescalation wurde eine Dosierung von 350 mg/m² Gemcitabin festgelegt. Die Dosierung wurde in 50 mg/m² Schritten gesteigert, so lange nicht bei mehr als einem von 3 bzw. bei mehr als 2 von 5 auf einer Dosisstufe behandelten Patienten eine dosislimitierende Toxizität auftrat.

Definition dosislimitierender Ereignisse

Entsprechend der Studie zur 6 Stunden Infusion wurde das Auftreten mindestens einer der folgenden Nebenwirkungen während des ersten Zyklus als dosislimitierend definiert: Grad 4 Neutropenie, febrile Neutropenie, Thrombozytopenie mit assoziierter Blutung, Grad 4 Thrombozytopenie, Grad 3 oder 4 nicht-hämatologische Toxizität (mit Ausnahme von Alopezie, Übelkeit und Erbrechen), oder Weiterbestehen einer Toxizität von Grad 2 oder mehr bis zum Tag 29 des 1. Zyklus. Dosismodifikationen während des ersten Behandlungszyklus waren im Protokoll nicht gestattet.

Dosisescalation

Insgesamt 21 Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren wurden in die Studie eingeschlossen. Die Mehrzahl der Patienten wies eine viszerale Metastasierung auf (86%) und hatte bereits eine oder mehrere zytostatische Vortherapien erhalten.

Die Dosisescalation umfasste insgesamt 3 Dosisstufen (350-450 mg/m²). Als MTD wurde eine Dosis von 400 mg/m² ermittelt. Dosislimitierende Nebenwirkungen waren eine Grad 4 Neutropenie bzw. Thrombozytopenie sowie eine vorübergehende Erhöhung der Leberenzyme (Grad 3).

Nebenwirkungsprofil

Die Therapie erwies sich insgesamt als gut verträglich was sich u.a. in einer hohen relativen Dosisintensität (90,4% für 400 mg/m²) und einer niedrigen Rate an modifizierten Behandlungszyklen (16%) äußert.

Die Myelosuppression war gering ausgeprägt. Grad 3 oder 4 Neutro- oder Thrombozytopenien traten in jeweils 10% der verabreichten Zyklen auf, wobei sich eine ausgeprägte Dosisabhängigkeit zeigte.

Häufigstes unerwünschtes Ereignis war ein Transaminasen-Anstieg, der bei 5 Patienten als schwerwiegend (Grad 3) eingestuft wurde. Allerdings lag bei diesen Patienten eine Lebermetastasierung mit zum Teil deutlich erhöhten Ausgangswerten vor, die sich unter der Therapie nur geringfügig veränderten. In den Fällen, bei denen der Verdacht auf einen kausalen Zusammenhang zwischen der Erhöhung der Transaminasen und der Studienmedikation bestand, normalisierten sich die Werte innerhalb kurzer Zeit nach Unterbrechung der Behandlung.

Effektivität

Unter den 16 bezüglich der Effektivität auswertbaren Patienten wurde bei jeweils einem Patienten mit cholangiozellulärem bzw. hepatozellulärem Karzinom eine partielle Remission beobachtet, die für 5 bzw. 9 Monate andauerte. Bei 5 weiteren Patienten konnte eine Krankheitsstabilisierung erreicht werden. Die mediane Ansprechdauer lag bei 7 Monaten.

Gemcitabin Monotherapie mit vierstündiger Infusionsdauer

Therapieschema:	Gemcitabin-Monotherapie als 4-Stunden-Infusion; d1, 8, 15, Wiederholung alle 4 Wochen
MTD:	400 mg/m ² bei vierstündiger Stunden Infusionsdauer
Verträglichkeit:	Nebenwirkungsprofil vergleichbar mit dem Spektrum der 30- minütigen Infusion.

Tabelle 4. Gemcitabin Monotherapie mit vierstündiger Infusionsdauer: Ergebnisse der Phase I Studie. MTD = maximale tolerierte Dosierung

2.3. Kombinationstherapie mit Gemcitabin als vierstündige Infusion

Unter Berücksichtigung der Tatsache, dass Gemcitabin beim Mammakarzinom zumeist in Kombination mit anderen Zytostatika eingesetzt wird, wurde aufbauend auf den positiven Ergebnissen der 4 bzw. 6 Stunden Infusion in der Monotherapie in einem zweiten Schritt der Stellenwert der verlängerten Applikation von Gemcitabin in Kombinationstherapien untersucht.

2.3.1. Gemcitabin, nicht pegyliertes liposomales Doxorubicin und Docetaxel

Ausgangssituation

Nachdem Gemcitabin in Kombination mit Taxanen und Anthrazyklinen in der metastasierten Behandlungssituation mit objektiven Ansprechraten von 83-92% und 31-33% Komplettremissionen vielversprechende Ergebnisse gezeigt hatte (Sanchez-Rovira et al, 2001; Conte, et al 2002), wurde im Rahmen einer Phase I und einer Phase II Studie eine modifizierte Dreifachkombination mit Gemcitabin, nicht pegyliertem liposomalen Doxorubicin (NPLD) und Docetaxel untersucht (Schmid et al, 2005b, Schmid et al, 2005c).

Rationale des Behandlungskonzepts

Das Behandlungskonzept sah zur Optimierung der Aktivierung von Gemcitabin zum einen den Einsatz mit einer Applikationsdauer von 4 Stunden anstelle einer 30minütigen Infusion vor. Zum anderen wurde Gemcitabin zeitversetzt 72 Stunden nach NPLD und Docetaxel verabreicht. Die Rationale für diese Vorgehensweise war in präklinischen Untersuchungen begründet, die eine Zeitabhängigkeit der Interaktion von Gemcitabin und Anthrazyklinen bzw. Taxanen zeigte (Zoli et al, 1999). Während Gemcitabin und Anthrazykline bzw. Taxane eine antagonistische Wirkung zeigten, wenn Gemcitabin innerhalb der ersten 24 Stunden nach Anthrazyklinen und Taxanen verabreicht wurde, konnte bei einem um 48-72 Stunden zeitversetzten Einsatz von Gemcitabin eine synergistische Zytotoxizität beobachtet werden. Dieser Effekt ist möglicherweise darauf zurückzuführen, dass die Tumorzellen nach Behandlung mit Anthrazyklinen und Taxanen für mehr als 24 Stunden in der G2-M-Phase verharren, während 48-72 Stunden später der Anteil an Zellen in der S-Phase deutlich ansteigt, was wiederum für die Entfaltung der zytotoxischen Wirkung des S-Phase spezifischen Antimetaboliten Gemcitabin relevant sein könnte.

Als weitere Modifikation wurde nicht pegyliertes liposomales Doxorubicin anstelle konventioneller Anthrazykline eingesetzt, da dieses bei vergleichbarer Effektivität ein deutlich niedrigeres Kardiotoxizitätsrisiko bedingt (Batist et al, 2001; Harris et al, 2002; Schmid et al, 2001).

Konzept der Phase I Studie

Primäres Studienziel der multizentrischen Phase I Studie war die Ermittlung der MTD von Gemcitabin als 4 Stunden Infusion, NPLD und Docetaxel in der neoadjuvanten Therapie bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem Mammakarzinom (Schmid et al, 2005). Sekundäre Studienziele betrafen die Rate klinischer bzw. pathologisch gesicherter Remissionen, den Anteil der im Anschluss an die Chemotherapie brusterhaltend operierten Patientinnen und die Ermittlung der therapieassoziierten Toxizität.

Die Studienbehandlung bestand aus Docetaxel (60-75 mg/m²) und NPLD (Myocet, 50-60 mg/m²) am Behandlungstag 1 und Gemcitabin (350-400 mg/m² über 4 Stunden) am Behandlungstag 4 eines dreiwöchigen Therapiezyklus. Die interindividuelle Dosisescalation sah maximal 4 Stufen vor, in denen zunächst Docetaxel, danach NPLD und zuletzt Gemcitabin gesteigert werden sollte, so lange nicht bei mehr als einer von 3 bzw. bei mehr als 2 von 5 auf einer Dosisstufe behandelten Patientinnen eine dosislimitierende Toxizität auftrat.

Definition dosislimitierender Ereignisse

Als dosislimitierende Ereignisse wurde das Auftreten mindestens einer der folgenden Nebenwirkungen während des ersten Zyklus definiert: febrile Neutropenie, Thrombozytopenie mit assoziierter Blutung, Grad 4 Thrombozytopenie, Grad 3 oder 4 nicht-hämatologische Toxizität (mit Ausnahme von Alopezie, Übelkeit und Erbrechen), oder Weiterbestehen einer Toxizität von Grad 2 oder mehr bis zum Tag 35 des 1. Zyklus. Dosismodifikationen während des ersten Behandlungszyklus waren im Protokoll nicht gestattet. Patientinnen mit einer DLT wurden aus der Studie ausgeschlossen oder auf einer niedrigeren Dosisstufe weiterbehandelt.

In Abhängigkeit von dem individuellen Ansprechen und der Verträglichkeit umfasste die Therapie maximal 6 Zyklen. Die Behandlung wurde vorzeitig abgebrochen, wenn nicht nach 2 Zyklen mindestens eine 25%ige bzw. nach 4 Zyklen nicht mindestens eine 50%ige Größenreduktion des Primärtumors erreicht wurde. Diese Vorgehensweise basierte u.a. auf den Erkenntnissen einer vorausgegangenen Phase II Studie mit einer

Kombination von Doxorubicin und Paclitaxel in der gleichen Behandlungssituation, in der gezeigt werden konnte, dass lediglich bei Patientinnen, bei denen nach 2 bzw. 4 Zyklen eine objektive Verkleinerung des Primärtumors nachgewiesen werden kann, das primäre Studienziel, d.h. eine pathologisch gesicherte komplette Remission (pCR) erreicht werden kann (Schmid et al, 2004).

Ergebnisse der Phase I Studie

Im Verlauf der Studie wurden 19 Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem Mammakarzinom auf 4 verschiedenen Dosisstufen behandelt. Während in den ersten 3 Dosisstufen keine schwerwiegenden Nebenwirkungen auftraten, entwickelten alle 3 Patientinnen auf der Dosisstufe 4 eine dosislimitierende Toxizität. Dosislimitierende Nebenwirkungen waren Diarrhoe, Infektion und Stomatitis. Dementsprechend wurden folgende maximale tolerierten Dosierungen ermittelt: Docetaxel 75 mg/m², NPLD 60 mg/m² und Gemcitabin 350 mg/m².

Die Kombinationsbehandlung erwies sich insgesamt als gut verträglich. Im Vordergrund stand eine mässige Myelosuppression mit Grad 3 oder 4 Neutropenien in 20% der Zyklen. Nicht-hämatologische Nebenwirkungen waren überwiegend gering ausgeprägt. Als wichtigste und dosislimitierende nicht-hämatologische Nebenwirkung erwies sich die Schleimhauttoxizität in Form von Diarrhoen bzw. Stomatitiden.

Über alle Dosisstufen hinweg zeigte sich eine hohe Effektivität der Studienbehandlung mit einer klinischen Ansprechrate von 83% und 11% histologisch gesicherten Komplettremissionen, so dass das Behandlungskonzept in einer unmittelbar anschließenden multizentrischen Phase II weitergehend untersucht wurde.

Behandlungskonzept der Phase II Studie

Das Primärziel dieser Phase II Studie war die Ermittlung des klinischen bzw. pathologisch gesicherten Ansprechens. Sekundäre Studienziele beinhalteten die Untersuchung potentieller, für das Ansprechen prädiktiver Parameter, den Anteil brusterhaltend operierter Patientinnen, sowie die Ermittlung der therapieassoziierten Toxizität. Als Behandlungsschema wurde die in der Phase I Studie ermittelten maximale tolerierten Dosierungen eingesetzt.

Insgesamt 44 nicht vorbehandelte Patientinnen mit primärem Mammakarzinom im Stadium II oder III wurden in die Studie eingebracht. Klinisch zeigte sich bei den 40 bezüglich der Wirksamkeit der Behandlung auswertbaren Patientinnen eine objektive

Ansprechrate von 80% mit 25% kompletten Remissionen. Bei 17,5% der Frauen konnte in der histologischen Untersuchung nach Abschluss der primären Chemotherapie kein vitaler Tumorrest nachgewiesen werden. Die überwiegende Mehrzahl der Patientinnen erhielt eine brusterhaltende Operation.

Prädiktive Parameter für die Effektivität

Als wichtigster prädiktiver Parameter bezüglich des Tumoransprechens erwies sich der Proliferations-Index der Tumorzellen, der mittels der Expression von Ki-67 gemessen wurde. Während die pCR-Rate bei Patientinnen mit einer Ki-67 Expression von mehr als 15% bei 38% lag, konnte bei keiner einzigen Patientin mit einem geringer proliferativ aktiven Tumor ($Ki-67 \leq 15\%$) eine pCR nachgewiesen werden. Weitere Parameter wie z.B. der Hormonrezeptorstatus oder das Grading korrelierten ebenfalls mit dem Ansprechen. Sie zeigten sich jedoch abhängig von der Ki-67 Expression und waren in der multivariaten Analyse nicht signifikant.

Schlussfolgerungen der Kombinationsstudie

Die Kombinationstherapie erwies sich insgesamt als gut verträglich. Trotz prophylaktischer Applikation von G-CSF kam es bei 34,5% der Zyklen zu einer schweren Neutropenie (Grad 3 oder 4), die jedoch rasch reversibel war. Infektiöse Komplikationen traten lediglich in 2,7% der Zyklen auf. Nicht-hämatologische Toxizitäten waren gering oder mäßig ausgeprägt. Im Vordergrund der nicht-hämatologischen Toxizitäten stand wie bereits in der Phase I Studie die Schleimhauttoxizität. Bei der Mehrzahl der Patientinnen (84%) trat im Verlauf der Behandlung eine Stomatitis auf. Zudem gaben 41% der Patientinnen eine Diarrhoe an. Obwohl die Schleimhauttoxizität überwiegend gering bis mittelgradig ausgeprägt war, hatte sie doch eine deutliche Auswirkung auf die Lebensqualität der betroffenen Patientinnen. Das weitere Nebenwirkungsprofil entsprach im wesentlichen dem für Kombinationen von Anthrazyklinen oder Taxanen bekannten Spektrum.

Im Rahmen der beiden Studien konnte somit gezeigt werden, dass eine modifizierte Kombinationstherapie mit Docetaxel (75 mg/m^2), NPLD (60 mg/m^2) und zeitversetzt Gemcitabin (350 mg/m^2 über 4 Stunden) ein hocheffektives und gut verträgliches Behandlungsprotokoll für Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem primärem Mammakarzinom darstellt. Der weitere Stellenwert sollte in randomisierten Studien untersucht werden.

Primäre Chemotherapie mit Gemcitabin über 4 Stunden, NPLD und Docetaxel

Therapieschema:	NPLD und Docetaxel, d1; Gemcitabin als 4-Stunden-Infusion, d4; Wiederholung alle 3 Wochen
MTD:	Docetaxel 75 mg/m ² , NPLD 60 mg/m ² und Gemcitabin (über 4 Stunden) 350 mg/m ²
Effektivität:	RR 80%, cCR 25%, pCR 17,5%
Verträglichkeit:	Nebenwirkungsprofil vergleichbar mit anderen Kombinationen von Anthrazyklinen oder Taxanen; Keine Kardiotoxizität

Tabelle 5. Primäre Chemotherapie mit Gemcitabin, NPLD und Docetaxel: Ergebnisse der Phase I und II Studie. MTD = maximale tolerierte Dosierung; RR = klinische objektive Ansprechrate; cCR = Rate an klinischen Komplettremissionen; pCR = Rate an pathologisch gesicherten Komplettremissionen

2.3.2. Gemcitabin und Vinorelbin

Ausgangssituation

Der zunehmende Einsatz von Anthrazyklinen und Taxanen in der adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms hat dazu geführt, dass für die palliative Behandlungssituation nicht kreuzresistente Therapieschemata dringend benötigt werden. Gemcitabin und Vinorelbin zeigen sowohl in der Mono- als auch in der Kombinationstherapie des metastasierten Mammakarzinoms eine gute Wirksamkeit. Auch nach intensiven Vortherapien können mit beiden Substanzen noch befriedigende Ansprechraten erzielt werden. Beide Medikamente bieten aufgrund unterschiedlicher Wirkmechanismen und ihres günstigen Toxizitätsprofils für eine Kombinations-Chemotherapie an.

Studienkonzeption

In einer offenen, nicht randomisierten Phase II Studie wurde deshalb die Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Kombinationsbehandlung mit Gemcitabin als 4-Stunden Infusion und Vinorelbin bei Anthrazyklin- und/oder Taxan-vorbehandelten Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom untersucht (Schmid et al, 2005d).

Das primäre Studienziel war die Ermittlung der objektiven Ansprechrate auf die Studienbehandlung. Die sekundären Studienziel schlossen die Ermittlung der Ansprechdauer, der Zeit bis zum Fortschreiten des Tumorgeschehens, der medianen Überlebenszeit und der therapieassoziierten Toxizität ein. Die Studienbehandlung bestand aus Gemcitabin (350 mg/m² über 4 Stunden) und Vinorelbin (25 mg/m²) an den Tagen 1 und 8 eines dreiwöchigen Therapiezyklus. In Abhängigkeit von dem individuellen Ansprechen und der Verträglichkeit wurden maximal 6 Zyklen verabreicht.

Patientencharakteristika

Insgesamt wurden 26 Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom, die zuvor ein palliative Chemotherapie erhalten hatten, in die Studie eingebracht. Die zytostatische Vorbehandlung umfasste Anthrazykline bei 85% der Patientinnen und Taxane in 50% der Fälle. Vier Patientinnen hatten zuvor eine Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation erhalten. Nahezu alle Patientinnen (92%) wiesen eine viszerale Metastasierung auf.

Ergebnisse

Unter den 23 Patientinnen, die bezüglich der Effektivität auswertbar sind, waren 6 partielle und eine komplette Remission zu verzeichnen. Die Ansprechrate lag somit bei 30.4%. Bei weiteren 7 Patientinnen konnte eine Krankheitsstabilisierung erreicht werden. Insgesamt wiesen 47.8% aller Patientinnen einen „Clinical Benefit“ auf, der definiert ist als objektive Remission oder Krankheitsstabilisierung für mindestens 6 Monate.

Es zeigten sich deutliche Unterschiede im Ansprechen unter Berücksichtigung der Vorbehandlung. Während bei Anthrazyklin-vortherapierten Patientinnen die Ansprechrate 33.3% und der „Clinical Benefit“ 47.6% betragen, wurde bei Taxan-vorbehandelten Frauen keine objektive Remission beobachtet, aber zumindest bei 27.3% der Frauen ein „Clinical Benefit“ erreicht.

Die mediane Ansprechdauer lag bei 7.3 Monaten (95% Konfidenz Intervall (KI), 6.7-7.9 Monate). Die mediane Zeit bis zur Tumorprogression betrug 4.6 Monate (95% KI, 2.1-7.2 Monate), und die mediane Überlebensdauer lag bei 14.5 Monaten (95% KI, 8.0-20.9 Monate).

Schlussfolgerungen

Die Kombinationsbehandlung mit Gemcitabin als 4 Stunden Infusion und Vinorelbin zeigte sich gut verträglich. Es fand sich eine mäßige Myelosuppression, die in der Regel komplikationsfrei verlief und rasch reversibel war. Die relative Dosisintensität betrug 91% für Gemcitabin und 92% für Vinorelbin. Häufigste nicht-hämatologische Nebenwirkungen waren Nausea, Ermesis, Alopezie, periphere Neuropathie und ein Anstieg der hepatischen Transaminasen. Sie waren überwiegend mild oder mäßig (Grad 1 und 2) ausgeprägt. Grad 3 nicht-hämatologische Nebenwirkungen wurden in weniger als 5% der Zyklen beobachtet.

Die Kombinationsbehandlung mit Gemcitabin als 4 Stunden Infusion und Vinorelbin zeigte somit eine hohe Effektivität bei Anthrazyklin-vorbehandelten Patientinnen und ging mit einem vergleichsweise günstigem Nebenwirkungsprofil einher.

Gemcitabin als vierstündige Infusion und Vinorelbin

Therapieschema:	Gemcitabin (350 mg/m ²) als 4-Stunden-Infusion und Vinorelbin 25 mg/m ² ; d1, 8; Wiederholung alle 3 Wochen
Effektivität:	RR 30,4%, CB 47,8% Anthrazyklin-vorbehandelte Patientinnen: RR 33,3%, CB 47,6%; Taxan-vorbehandelte Patientinnen: RR 0%, CB 27,3% Mediane Ansprechdauer 7,3 Monate (95% KI 6,7-7,9 Monate); Mediane TTP 4.6 Monate (95% KI 2,1-7,2 Monate)
Verträglichkeit:	Nebenwirkungsprofil vergleichbar mit anderen Kombinationen von Gemcitabin und Vinorelbin

Tabelle 6. Gemcitabin als 4-Stunden-Infusion und Vinorelbin bei Anthrazyklin- und/oder Taxan-vorbehandelten Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom: Ergebnisse der Phase II Studie. RR = objektive Ansprechrate; CB = Patienten mit objektiver Remission oder Krankheitsstabilisierung für mindestens 6 Monate; TTP = mediane Zeit bis zur Tumorprogression