

## 4. Diskussion

### 4.1. Gemcitabin Monotherapie mit verlängerter Infusionsdauer

Gemcitabin ist eine inaktive Vorläufersubstanz, die intrazellulär durch Phosphorylierung aktiviert werden muss. Das schrittmachende Enzym in dieser Reaktionsabfolge ist die Deoxycytidinkinase, die bei pharmakologisch relevanten Gemcitabin-Konzentrationen einer Sättigung unterliegt. Durch Anpassung der Infusionsrate von Gemcitabin an die Kapazität der Deoxycytidinkinase und durch Verlängerung der Infusionsdauer kann diese Sättigung jedoch umgangen und eine verbesserte Aktivierung von Gemcitabin erreicht werden.

Die im Rahmen dieser Habilitationsschrift vorgestellten Studien setzten Gemcitabin mit einer verlängerten Infusionsdauer von 4 bzw. 6 Stunden ein, um eine optimale Nutzung der verabreichten Gemcitabinmenge zu erreichen. Ziel dieses Ansatzes war somit einerseits, durch eine optimierte zelluläre Aktivierung von Gemcitabin eine gute therapeutische Wirksamkeit bei Erhalt des günstigen Nebenwirkungsprofils zu erzielen, und zusätzlich eine verbesserte Kosteneffektivität zu erreichen.

Die Ergebnisse belegen, dass mit dem Anstieg der Infusionszeit die MTD von Gemcitabin gegenüber den bei einer Infusionsdauer von 30 Minuten ermittelten Werten deutlich abnimmt. Während die MTD bei einer vierstündigen Infusion bei 400 mg/m<sup>2</sup> Gemcitabin lag, betrug sie bei sechsstündiger Applikationsdauer lediglich 250 mg/m<sup>2</sup>. Im Vergleich dazu beträgt bei einer 30 Minuten Infusion die Dosierung 800-1250 mg/m<sup>2</sup>.

#### *DLT bei 4- und 6-Stunden Infusion*

Als dosislimitierend erwiesen sich in den Studien zur 4 und 6 Stunden Infusion neben der Myelosuppression ein vorübergehender Anstieg der hepatischen Transaminasen sowie das Auftreten einer kutanen Toxizität bei einer Patientin. Insgesamt wurde die Therapie mit einem günstigen Nebenwirkungsspektrum gut vertragen, wobei vor allem die Myelosuppression nur gering ausgeprägt war.

Häufigste nicht-hämatologische Nebenwirkung war eine vorübergehende, meist geringfügige Erhöhung der hepatischen Transaminasen, die sich nach Unterbrechung der Therapie rasch zurückbildete und insgesamt keine wesentliche klinische Bedeutung erlangte. So wurde bei 50% bzw. 46% der Patientinnen, die 250 mg/m<sup>2</sup> Gemcitabin über 6 Stunden erhielten, eine vorübergehende Erhöhung der ALT oder der AST beobachtet.

Bei 10,7% der Patientinnen wurde sie als schwerwiegend eingestuft (Grad 3). Innerhalb der Phase I Studie zur 4 Stunden Infusion trat bei 67% bzw. 66% der Patienten ein Anstieg der ALT oder der AST auf, der bei 5% bzw. 14% drittgradig war.

*Vergleich der eigenen Ergebnisse mit der konventionellen Vorgehensweise*

Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit den Nebenwirkungen bei 30-minütiger Infusionsdauer. In einer Auswertung von 781 Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren, die 800-1250 mg/m<sup>2</sup> Gemcitabin über 30 Minuten erhalten hatten, wurde bei 67,6% bzw. 64,4% der Patienten eine vorübergehende Erhöhung der ALT oder der AST beobachtet, die bei 9,2% bzw. 7,1% schwerwiegend war (Grad 3 oder 4).

Sowohl bei der Kurzinfusion, als auch nach Infusion über 6 Stunden zeigte sich die Erhöhung der Leberenzyme nach Unterbrechung der Therapie rasch rückläufig, so dass dieser Nebenwirkung insgesamt nur eine geringe Relevanz zukommt. Auch das weitere Nebenwirkungsprofil entsprach dem bei der 30-minütigen Infusion beschriebenen Spektrum.

Auch in anderen Ansätzen wurde von einzelnen Studiengruppen das Prinzip der verlängerten Infusionszeit überprüft. Dabei wurde entweder die Infusionsdauer, die Infusionsgeschwindigkeit oder die Gesamtdosis von Gemcitabin festgelegt. Die Ergebnisse dieser Studien unterschieden sich zum Teil deutlich (Tabelle 7).

Referenz	$t_{\text{Inf}}$ [min]	MTD [mg/m <sup>2</sup> ]	$v_{\text{Inf}}$ [mg/m <sup>2</sup> /min]	Neutropenie (III°/IV°)[%]	Thrombopenie (III°/IV°)[%]
Tonato, 1995	<b>30</b>	1200	40	24	5
Maurel, 2001	<b>180</b>	450	2,50	19	11
Schmid, 2005	<b>240</b>	400	1,66	16	8
Schmid, 1999	<b>360</b>	250	0,69	18	0
Anderson, 1996	<b>1440</b>	180	0,13	39	0
Pollera, 1997	60	<b>875</b>	14,58	8	0
Pollera, 1997	360	<b>300</b>	0,83	38	8
Brand, 1997	150	1500	<b>10,00</b>	63	26
Mani, 1999	150	1500	<b>10,00</b>	40	4
Tempero, 2003	225	2250	<b>10,00</b>	49	37
Touroutoglu, 1998	225	2250	<b>10,00</b>	IV°: 27	43

**Tabelle 7.** Phase I/II Studien zur Gemcitabin-Monotherapie mit verlängerter Infusionsdauer bei soliden Tumoren. Der im Studiendesign vorgegebene Parameter ist hervorgehoben.  $t_{\text{Inf}}$  = Infusionsdauer; MTD = maximale Gemcitabin Dosis;  $v_{\text{Inf}}$  = Infusionsgeschwindigkeit

#### 4.1.1. Studien mit definierter Infusionsdauer bzw. Dosierung

In einem ähnlichen Ansatz wie in den Arbeiten unserer Gruppe wurde in zwei Phase I Studien die MTD von Gemcitabin bei einer 3- bzw. 24-stündigen Infusionsdauer untersucht. Beide Studien setzten ein vierwöchiges Behandlungsschema mit Therapie an den Tagen 1, 8 und 15 ein. Übereinstimmend mit unseren Ergebnissen zeigte sich, dass mit der Verlängerung der Applikationsdauer die tolerierte Dosis von Gemcitabin deutlich abnahm. So wurde bei einer Infusionsdauer von 3 Stunden eine MTD von 450 mg/m<sup>2</sup> Gemcitabin ermittelt (Maurel et al, 2001). Bei 24-stündiger Applikation lag die MTD bei 180 mg/m<sup>2</sup> (Anderson et al, 1996). Myelosuppression und Fatigue waren in beiden Studien die dosislimitierenden Nebenwirkungen. Das Nebenwirkungsprofil unterschied sich insgesamt nicht relevant von dem bekannten Spektrum der 30-minütigen Infusion.

In einem etwas anderen Ansatz wurde ausgehend von 2 vorgegebenen Dosierungen von Gemcitabin (300 mg/m<sup>2</sup> bzw. 875 mg/m<sup>2</sup>) schrittweise die Infusionszeit verlängert (Pollera et al, 1997). Es zeigte sich ebenfalls eine deutliche Abnahme der tolerierten Dosis von Gemcitabin bei verlängerter Infusionsdauer. Die maximal tolerierte Infusionszeit wurde für

300 mg/m<sup>2</sup> bei 6 Stunden erreicht, während bei den festgelegten Toxizitätskriterien bei einer Dosis von 875 mg/m<sup>2</sup> Gemcitabin nur eine Verlängerung auf 60 Minuten vorgenommen werden konnte. Das Toxizitätsprofil entsprach dem von der Kurzinfusion bekannten Spektrum, wobei ein Trend zu einem vermehrten Auftreten nicht-hämatologischer Nebenwirkungen zu beobachten war.

### *Vergleich der Ergebnisse*

Trotz der geringen Unterschiede im Studienkonzept, decken sich die angeführten Studien relativ gut mit den Ergebnissen unserer Studien zur 4 und 6 Stunden-Infusion. Eine wichtige Bedingung dafür scheint die Tatsache zu sein, dass die Kriterien zur Bestimmung der MTD bzw. der maximal tolerierten Infusionsdauer zwischen den Studien weitgehend übereinstimmen (Tabelle 8). Die Definitionen sind zudem mit den Kriterien vergleichbar, die bei der Etablierung der 30-minütigen Infusion von Gemcitabin herangezogen wurden (Abbruzzese et al, 1991; Clavel et al, 1989; Kaye 1995; Poplin et al, 1992). Dies trägt dazu bei, dass die Studien mit einer Grad 3/4 Neutropenierate von 16% bis 25% und schweren Thrombozytopenien bei maximal 11% der Patienten ein relativ ähnliches Nebenwirkungsprofil aufweisen.

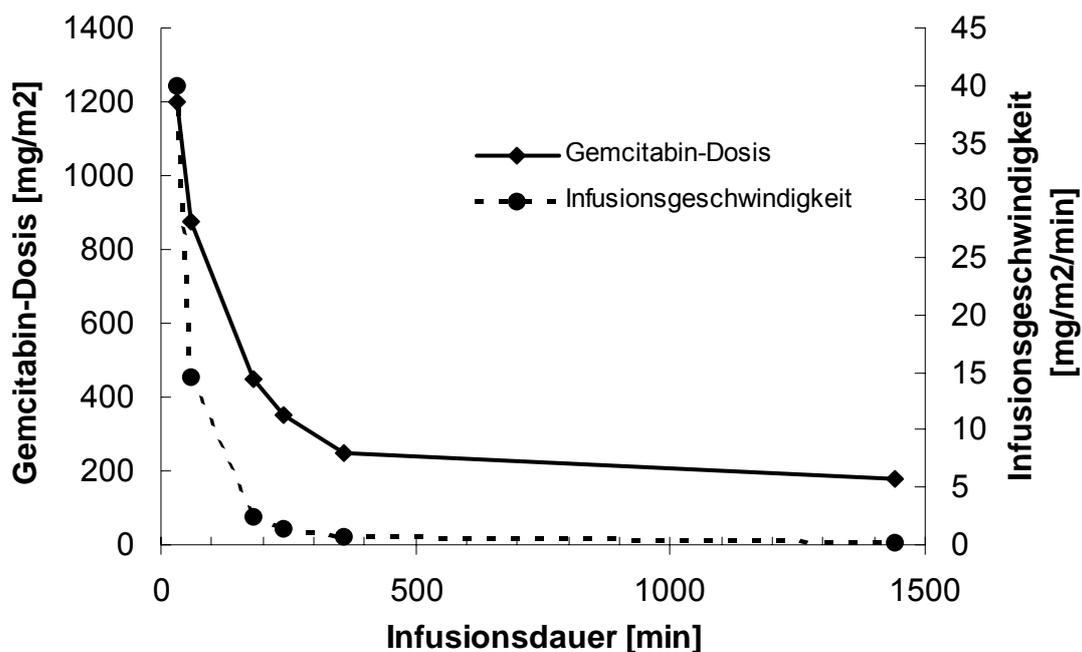
Referenz	Maximale Anzahl DLT	Hämatolog. Toxizität	Nicht-hämatolog. Toxizität	Dosisreduktion im 1. Zyklus
Maurel, 2001	1/3	ANC IV°, Plt IV°	≥ III°	Nein
Schmid, 1999	0/3	ANC IV°, Plt ≥ III°	≥ III°	Nein
Schmid, 2005	0/3	ANC IV°, Plt ≥ III°	≥ III°	Nein
Anderson, 1996	2/6	≥ III°	≥ III°	Nein
Pollera, 1997	0/3	≥ III°	≥ III°	Nein
Pollera, 1997	0/3	≥ III°	≥ III°	Nein
Brand, 1997	1/3	Leu IV°, Plt ≥ III°	≥ III°	Ja
Touroutoglu, 1998	1/3	ANC IV°, Plt ≥ III°	N.A.	Ja

**Tabelle 8.** Kriterien zur Ermittlung der MTD innerhalb von Phase II Studien zur Gemcitabin-Monotherapie mit verlängerter Infusionsdauer. Maximale Anzahl DLT = Anzahl der auf einer Dosisstufe maximal erlaubten Patienten mit Dosislimitierender Toxizität; ANC = Neutropenie; Plt = Thrombozytopenie; Leu = Leuopenie

Mit der Zunahme der Infusionsdauer nimmt somit die MTD und die damit verbundene Infusionsgeschwindigkeit deutlich ab (Abbildung 3). Während die Infusions-

geschwindigkeit bei einer Dosis von  $1200 \text{ mg/m}^2$  über 30 Minuten  $40 \text{ mg/m}^2/\text{min}$  beträgt, sinkt sie bei den o.a. Kriterien zur Bestimmung der MTD auf  $2,5 \text{ mg/m}^2/\text{min}$  bei 180 Minuten bzw. auf  $1,5 \text{ mg/m}^2/\text{min}$  bei 240 Minuten Infusionsdauer. Bei einer Infusionsdauer von 6 Stunden lag die Infusionsgeschwindigkeit bei  $0,7 \text{ mg/m}^2/\text{min}$  (Schmid et al 1999) bzw.  $0,8 \text{ mg/m}^2/\text{min}$  (Pollera et al 1997).

Als mögliche Ursachen für die niedrigeren Dosierungen bei Verlängerung der Infusionsdauer kommen zum einen eine proportional höhere Umwandlung von Gemcitabin in die aktiven Metabolite, sowie eine intrazelluläre Akkumulation der aktiven Substanzen in Betracht. Zudem erscheint bei verlängerter Einwirkzeit eine vermehrte Empfindlichkeit von Zellen möglich, da die Wirkung von Gemcitabin wie bei allen Antimetaboliten Zellphasen-abhängig ist.



**Abbildung 3.** Gemcitabin-Dosierung und Infusionsgeschwindigkeit in Abhängigkeit von der Applikationsdauer innerhalb klinischer Studien mit definierter Infusionszeit bzw. Gesamtdosis.

#### **4.1.2. Studien mit definierter Infusionsrate von 10 mg/m<sup>2</sup>/min**

##### *Unterschiede im Studiendesign*

Den angeführten Untersuchungen stehen allerdings mehrere Studien gegenüber, die zu abweichenden Ergebnissen kommen. Diese Studien unterscheiden sich in 2 wesentlichen Punkten von den übrigen klinischen Untersuchungen. Zum einen wurde Gemcitabin mit einer an die Sättigungskonzentration der Deoxycytidinkinase angepassten, konstanten Infusionsrate von 10 mg/m<sup>2</sup>/min verabreicht und darauf basierend die MTD und die maximal tolerierte Infusionsdauer ermittelt. Zum anderen waren die Kriterien für die Ermittlung der MTD weitgreifender definiert, als in anderen Studien. Entscheidend war dabei vor allem, dass bereits im ersten Zyklus Dosisreduktionen möglich waren (Tabelle 8). Dies führte letztendlich dazu, dass deutlich höhere MTD ermittelt wurden.

##### *Phase I Studien bei soliden Tumoren*

So ergab sich in einer Phase I Studie an 27 Patienten mit nicht vorbehandelten soliden Tumoren eine MTD von 1500 mg/m<sup>2</sup> (Brand et al, 1997). Dosislimitierend waren bei 1800 mg/m<sup>2</sup> über 180 Minuten eine ausgeprägte Myelosuppression, sowie Fieber und Nausea. Die relativ hohe Intensität des Therapieprotokolls spiegelt sich v.a. in der hämatologischen Toxizität wider. Bereits bei der Eingangsdosis von 1200 mg/m<sup>2</sup> traten bei 63% der Patienten eine Grad 3/4 Neutropenie und bei 26% der Patienten eine Grad 3/4 Thrombozytopenie auf. Bei 19 der 27 Patienten (68%) musste aufgrund der Myelosuppression bereits im ersten Zyklus die Dosis von Gemcitabin reduziert werden. Auch nach Dosisreduktion war noch eine relevante Myelosuppression zu verzeichnen.

Ähnliche Ergebnisse lieferte eine weitere Phase I Studie zum Einsatz von Gemcitabin mit konstanter Infusionsgeschwindigkeit, in der ebenfalls bereits im ersten Zyklus Dosisreduktionen vorgesehen waren (Touroutoglu et al, 1998). Bezogen auf die Nebenwirkungen des ersten Zyklus wurde mit diesem Ansatz eine MTD von 2250 mg/m<sup>2</sup> bei einer Infusionsdauer von 225 Minuten ermittelt. Dosislimitierend war eine ausgeprägte Myelosuppression mit Grad 4 Leukozytopenien bzw. Grad 3/4 Thrombozytopenien bei 55% der Patienten.

Es zeigte sich auch in dieser Studie, dass Gemcitabin bei einer Infusionsrate von 10 mg/m<sup>2</sup>/min und Infusionszeiten von 120 Minuten und mehr mit einer erheblichen Myelosuppression einhergeht. Bei Einsatz der MTD von 2250 mg/m<sup>2</sup> war in 38% der

Zyklen eine Therapieverschiebung und bei 40% der Patienten eine Dosisreduktion notwendig. Ähnlich ausgeprägt zeigte sich die Myelosuppression bei einer Dosis von 1800 mg/m<sup>2</sup>, wo 63% der Patienten eine dosislimitierende hämatologische Toxizität entwickelten. Bei 1500 mg/m<sup>2</sup> lag die Inzidenz von Grad 3/4 Thrombozytopenien bei 58% bzw. von Grad 4 Neutropenien bei 27%. Auch bei einer Gemcitabin Dosis von 1200 mg/m<sup>2</sup> wurden noch in 32% bzw. 14% der Zyklen schwere Thrombozytopenien oder Neutropenien beobachtet.

Unter Berücksichtigung dieser ausgeprägten kumulativen Hämatotoxizität wurde von den Autoren eine zweite MTD von 1800 mg/m<sup>2</sup> definiert. In Anbetracht der erheblichen kumulativen Toxizität wurde jedoch für weitere Studien mit 1500 mg/m<sup>2</sup> eine noch niedrigere Gemcitabin-Dosierung empfohlen.

#### *Phase II Studien bei kolorektalen Karzinomen und Pankreaskarzinomen*

Dieses Behandlungsschema wurde nachfolgend in Phase II bei verschiedenen Krankheitsentitäten untersucht. Bei Patienten mit fortgeschrittenen kolorektalen Karzinomen lag dabei die Ansprechrate bei 4% (Mani et al, 1999). Ähnlich wie in den Phase I Studien war auch in dieser Studie die Hämatotoxizität ausgeprägt. Bei knapp der Hälfte aller Patienten war im Therapieverlauf eine Dosismodifikation erforderlich. Schwere Neutropenien (Grad 3 oder 4) traten bei 40% der Patienten auf. Relevante Thrombozytopenien waren bei 4% zu verzeichnen.

In einer randomisierten Studie bei Patienten mit fortgeschrittenen Pankreaskarzinomen wurde eine Therapie mit 1500 mg/m<sup>2</sup> Gemcitabin über 150 Minuten mit einer 30-minütigen Infusion von 2200 mg/m<sup>2</sup> Gemcitabin verglichen (Tempero et al, 2003). Obwohl sich keine relevanten Unterschiede im Ansprechen (5,9% versus 9,1%) und der Zeit bis zur Tumorprogression (2,1 versus 1,8 Monate) zeigte, war ein signifikanter Überlebensvorteil (8,0 versus 5,0 Monate, p=0,013) für die Patienten in der Behandlungsgruppe mit verlängerter Infusionsdauer zu beobachten. Allerdings ging die verlängerte Infusion auch mit einer deutlich gesteigerten Rate schwerwiegender (Grad 3/4) Neutropenien (48,8% versus 26,5%), Thrombozytopenien (37,2% versus 10,2%) und Anämien (9,3% versus 2,0%) einher, wohingegen die nicht-hämatologischen Nebenwirkungen im wesentlichen vergleichbar waren.

### *Studien bei refraktären hämatologischen Neoplasien*

Mehrere Studien setzten zudem Gemcitabin mit konstanter Infusionsgeschwindigkeit von 10 mg/m<sup>2</sup>/min als Monotherapie bzw. in Kombination mit Mitoxantron, Irinotecan oder Fludarabin bei refraktären hämatologischen Neoplasien ein (Rizzieri et al, 2003; Rizzieri et al, 2002; Apostolidou et al, 2003; Bass et al, 2002; Gandhi et al, 2002). Dabei wurde die Dosierung von Gemcitabin bis auf 7200-9000 mg/m<sup>2</sup> gesteigert. Neben der zu erwartenden schweren Myelosuppression waren bei diesen Dosierungen vor allem Schleimhauttoxizitäten und infektiöse Komplikationen dosislimitierend. Diese Ergebnisse verdeutlichen die immense therapeutische Breite von Gemcitabin insbesondere in Hinblick auf das Auftreten nicht-hämatologischer Toxizitäten. Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungsvoraussetzungen müssen diese Ergebnisse jedoch getrennt von den Strategien, die bei soliden Tumoren Einsatz finden, betrachtet werden.

#### **4.1.3. Vergleichende Betrachtung der Dosierungskonzepte**

Bei Gegenüberstellung der Ergebnisse zur Therapie mit verlängerter Infusionsdauer fallen erhebliche Unterschiede auf, die zunächst widersprüchlich erscheinen. Auf der einen Seite konnte gezeigt werden, dass die MTD von Gemcitabin bei einer Verlängerung der Applikationsdauer deutlich abnimmt. Auf der anderen Seite setzen mehrere Untersucher zum Teil erheblich höhere Dosierungen ein als bei der konventionellen 30-minütigen Therapie. So liefert eine Phase I Studie bei einer Infusionsdauer von 180 Minuten eine MTD von 450 mg/m<sup>2</sup> (Maurel et al, 2001), während in einer anderen Studie bei der gleichen Infusionsdauer 1800 mg/m<sup>2</sup> toleriert wurden (Touroutoglu et al, 1998).

#### *Vergleich der Dosierungen und Nebenwirkungsprofile*

Bei genauerer, analytischer Betrachtung zeigt sich jedoch, dass sich nicht nur die eingesetzten Dosierungen, sondern auch die Nebenwirkungsprofile und dabei insbesondere das Ausmaß der Therapie-assoziierten Myelosuppression deutlich unterscheiden. So treten in den Studien mit verlängerter Infusionsdauer und geringerer Dosierung Grad 3/4 Neutropenien bei 16-25% der Patienten und Grad 3/4 Thrombozytopenien bei maximal 11% der Patienten auf. Im Gegensatz dazu wurden in den Studien mit konstanter Infusionsrate bei der empfohlenen Phase II Dosierung von 1500 mg/m<sup>2</sup> über 150 Minuten Grad 3/4 Thrombozytopenien bei bis zu 58% der Patienten und Grad 3/4 Neutropenien bei etwa 40-60% der Patienten beobachtet.

Letztendlich nahm somit mit der Steigerung der Dosierung in gleichem Ausmaß auch die Nebenwirkungsrate und vor allem die Myelosuppression zu.

Die Erklärung für diese abweichenden Therapieergebnisse dürfte somit am ehesten in den unterschiedlichen Kriterien für die Ermittlung der MTD, die in den einzelnen Studien eingesetzt wurden, zu suchen sein. Grundlage dafür ist wiederum die hohe therapeutische Breite von Gemcitabin vor allem hinsichtlich nicht-hämatologischer Toxizitäten, die diese große Spannbreite ermöglicht.

#### *Vergleich der antitumoralen Wirksamkeit beim Mammakarzinom*

Ein Vergleich der therapeutischen Effektivität und Toxizität bei Anwendung der verschiedenen Therapieansätze ist bisher noch nicht erfolgt. Der Vergleich erscheint aber auch deshalb interessant, da Monotherapiestudien mit Gemcitabin von den gleichen Untersuchern, wie bei den jetzt vorgestellten Studien erfolgten (Carmichael et al, 1995; Possinger et al, 1999).

In unseren Studien konnte gezeigt werden, dass bei Verlängerung der Infusionsdauer von Gemcitabin trotz einer deutlich niedrigeren Gesamtdosis eine therapeutische Aktivität erreicht werden kann, die den Ergebnissen bei einer Infusionsdauer von 30 Minuten vergleichbar erscheint. So wurde unter der Dosierung von 250 mg/m<sup>2</sup> über 6 Stunden eine objektive Ansprechrates von 21,4% und eine Krankheitsstabilisierung bei insgesamt 53% der Patientinnen beobachtet. Bei nicht-vorbehandelten Patientinnen betrug die Ansprechrates 33% im Vergleich zu 13% bei palliativ vorbehandelten Frauen. Die mediane Zeit bis zur Tumorprogression betrug 5,5 Monate.

Diese Ergebnisse decken sich weitgehend mit den Studien zur 30 Minuten Infusion beim metastasierten Mammakarzinom. Dort lag die mittlere Ansprechrates in der Erstlinienbehandlung bei 18,2% (14%-37%) (Blackstein et al, 2002; Possinger et al, 1999, Feher et al, 2002). Bei palliativ vorbehandelten Frauen wurden Remissionsraten zwischen 0% und 29% beschrieben (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.

#### *Vergleich der antitumoralen Wirksamkeit beim Pankreaskarzinom*

Dass die Effektivität einer Gemcitabinbehandlung durch eine Verlängerung der Infusionsdauer möglicherweise verbessert werden kann, zeigt eine randomisierte Phase II Studie bei Patienten mit metastasierten Pankreaskarzinomen (Tempero et al, 2003).

Dabei konnte unter einer Therapie mit 1500 mg/m<sup>2</sup> Gemcitabin über 150 Minuten ein signifikanter Überlebensvorteil (8,0 vs 5,0 Monate, p=0,013) im Vergleich zu einer hochdosierten Gemcitabinbehandlung mit 30-minütiger Infusionsdauer beobachtet werden. Die 1- und 2 Jahresüberlebensraten betragen 28,8% und 18,3% im Behandlungsarm mit verlängerter Infusion, während in der Vergleichsgruppe nur 9,0% und 2,2% nach 1 bzw. 2 Jahren überlebt hatten (p=0.01). Aufgrund der geringen Fallzahl von insgesamt 92 Patienten sind die Ergebnisse allerdings nur mit Zurückhaltung zu beurteilen.

#### **4.2. Kombinationstherapie mit Gemcitabin als vierstündige Infusion**

Für den Einsatz in Kombinationstherapien wurde eine Applikationsdauer von 4 Stunden gegenüber der sechsstündigen Infusion vorgezogen. Die vorausgegangenen Monotherapie-Studien hatten zuvor keine offensichtlichen Unterschiede zwischen der 4 und 6 Stunden Infusion bezüglich der Wirksamkeit und der Verträglichkeit gezeigt. Die Entscheidung zugunsten der 4 Stunden Infusion wurde deshalb vor allem aufgrund praktischer Überlegungen insbesondere bezüglich der ambulanten Durchführbarkeit getroffen.

##### **4.2.1. Gemcitabin, nicht pegyliertes liposomales Doxorubicin und Docetaxel in der neoadjuvanten Therapie**

###### *Neoadjuvante Therapie des Mammakarzinoms*

Trotz einer optimalen lokoregionären Therapie kommt es bei etwa einem Drittel der Frauen mit primärem Mammakarzinom zum Auftreten eines Rezidivs oder einer Metastasierung. Durch den Einsatz perioperativer systemischer Therapien kann jedoch eine deutliche Senkung der Rezidivwahrscheinlichkeit und eine Verlängerung des Gesamtüberlebens erreicht werden (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, 1998). Die medikamentöse Therapie wurde bisher in der Regel als adjuvante Behandlung nach der Operation verabreicht. In den letzten Jahren gewinnt jedoch der primäre, präoperative Einsatz systemischer Therapien zunehmend an Bedeutung.

Präoperative medikamentöse Therapien sind bei lokal fortgeschrittenen Mammakarzinomen und insbesondere bei inflammatorischen Mammakarzinomen seit mehr als einem Jahrzehnt die Behandlungsform der Wahl (Ueno et al, 1997; Berg et al, 1994; Cristofanilli et al, 2003). Multimodale Therapiekonzepte ermöglichen dabei nicht

nur eine verbesserte Operabilität und einen erhöhten Anteil an brusterhaltenden Operationen, sondern auch eine Verlängerung der Überlebenszeit.

Bei nicht-inflammatorischen Mammakarzinomen sind durch den Einsatz primärer systemischer Therapien häufiger Organ-erhaltende Operationen möglich. Ein Vorteil im Krankheitsfreien Überleben oder im Gesamtüberleben ließ sich jedoch bisher nicht nachweisen (Mauriac et al, 1999; Broet et al, 1999; Semiglazov et al, 1994; Jakesz et al, 2001; Makris et al, 1998; Van der Hage et al, 2001; Fisher et al, 1998). Allerdings scheinen Patientinnen mit einer pathologisch gesicherten kompletten Remission nach der präoperativen Behandlung eine bessere Prognose aufzuweisen. Der neoadjuvante Behandlungsansatz eröffnet zudem die Möglichkeit, vorhandene Therapien individueller zu steuern und neue Therapiekonzepte rascher zu evaluieren.

#### *Effektivität konventioneller neoadjuvanter Chemotherapien*

Als Standard für neoadjuvante Therapieansätze werden derzeit Anthrazyklin-basierte Kombinationstherapien angesehen, wobei der Stellenwert der Taxane nicht abschließend geklärt ist. Durch die Kombination von Taxanen und Anthrazyklinen kann bei 6-19% der Patientinnen ein komplettes Verschwinden vitaler Tumorzellen erreicht werden (Buzdar et al, 1999; Penault-Llorca et al, 1999; Pouillart et al, 1999; Luporsi et al, 2000; Vinholes et al, 2001; von Minckwitz et al, 2001; Evans et al, 2002; Untch et al, 2002; Bear et al, 2003; Schmid et al, 2004; von Minckwitz et al, 2005). Zumindest in einigen Studien führen Anthrazyklin- und Taxan-haltige Therapien zudem zu höheren klinischen bzw. pathologischen Ansprechraten als Taxan-freie Kombinationen (Pouillart et al, 1999; Vinholes et al, 2001; Luporsi et al, 2000).

#### *Ansätze zur Verbesserung der Therapieergebnisse*

Ein möglicher Ansatz für eine weitere Verbesserung der Therapieergebnisse stellt der Einsatz eines dritten, nicht kreuzresistenten Zytostatikums zusätzlich zu Taxanen und Anthrazyklinen dar. Das Ziel ist dabei eine Steigerung der therapeutischen Effektivität bei möglichst geringer zusätzlicher Toxizität. Eines der dafür in Frage kommenden Zytostatika ist Gemcitabin. In der metastasierten Behandlungssituation konnten mit Kombinationen von Taxanen, Anthrazyklinen und Gemcitabin in Phase II Studien objektive Ansprechraten von 83-92% mit Komplettremissionen bei 31-33% der Patientinnen erreicht werden (Sanchez-Rovira et al, 2001; Conte, et al 2002).

### *Ergebnisse des eigenen neoadjuvanten Behandlungskonzepts*

Darauf aufbauend sollte in den im Rahmen dieser Habilitationsschrift vorgestellten Studien der Stellenwert einer Kombinationstherapie mit Taxanen, Anthrazyklinen und Gemcitabin als verlängerte Infusion in der neoadjuvanten Behandlungssituation untersucht werden.

Neben der Veränderung der Infusionsdauer von Gemcitabin, sah das Behandlungskonzept weitere Modifikationen gegenüber anderen Schemata vor. Zum einen wurde nicht-pegyliertes liposomales Doxorubicin (NPLD) anstelle konventioneller Anthrazykline eingesetzt, da dieses bei vergleichbarer Effektivität ein deutlich niedrigeres Kardiotoxizitätsrisiko trägt (Batist et al, 2001; Harris et al, 2002; Schmid et al, 2001). Zum anderen wurde Gemcitabin zur Optimierung synergistischer Effekte um 72 Stunden zeitversetzt nach NPLD und Docetaxel verabreicht.

### *Bewertung des eigenen Behandlungskonzepts und Literaturvergleich*

Die Ergebnisse unserer Studien zeigen, dass das modifizierte Schema mit verlängerter Infusionszeit von Gemcitabin bei gleichzeitiger Dosisreduktion eine hohe therapeutische Aktivität bei guter Verträglichkeit aufweist. Die Ansprechrate lag bei 80% mit 25% klinischen und 17,5% pathologisch gesicherten Komplettremissionen. Trotz der Verringerung der Gemcitabindosis und dem Ersatz des konventionellen Anthrazyklins durch das weniger kardiotoxische NPLD erscheint die Effektivität unsere Schemas vergleichbar mit anderen Dreifachkombinationen von Taxanen, Anthrazyklinen und Gemcitabin, die zu einer klinischen Ansprechrate von 85-92%, einer cCR-Rate von 20,6-30,7% und zu einer pCR-Rate von 13,7-24% führten (Tabelle 9) (Conte et al, 2003, Hamm et al, 2003; Yardley et al, 2003; Schneeweiss et al, 2005).

Auch bezüglich der Verträglichkeit scheint das modifizierte Regime im wesentlichen mit anderen Schemata vergleichbar. In zwei Aspekten zeigen sich jedoch leichte Vorteile. Zum einen lag die Neutropenierate niedriger als in anderen Studien, was am ehesten durch den prophylaktischen Einsatz von G-CSF begründet ist. Zum anderen war in der Phase I und II Studie keine Kardiotoxizität nachweisbar, während in anderen Studien bei bis zu 3,3% der Patientinnen schwerwiegende kardiale Nebenwirkungen beobachtet wurden (Zielinski et al, 2005). Dies könnte u.a. auf den Einsatz von liposomalem Doxorubicin anstelle von konventionellen Anthrazyklinen zurückzuführen sein.

### *Prädiktive Faktoren für die Effektivität der neoadjuvanten Therapie*

Ein wesentlicher Vorteil des neoadjuvanten Behandlungsansatzes gegenüber der adjuvanten Therapie ist die Möglichkeit, den individuellen Therapieerfolg unmittelbar zu erfassen und prädiktive Faktoren für das Ansprechen ermitteln zu können. Dementsprechend sind die Untersuchungen zu prädiktiven und prognostischen Parametern zahlreich. Zu den Faktoren, die mit einem besseren Ansprechen korrelieren, zählen u.a. das Fehlen des Östrogen- und/oder Progesteronrezeptors (Jackisch et al, 2003; Buzdar et al, 2003; Untch et al, 2003) bzw. das Vorliegen eines duktales Karzinomtyps (Gonzalez-Angulo et al, 2004; Mathieu et al, 2004; Cristofanilli et al, 2005).

Auch in unserer Studie konnte eine Korrelation zwischen einem negativen Hormonrezeptorstatus und dem Ansprechen auf die primäre Chemotherapie nachgewiesen werden. Interessanterweise stellte der Hormonrezeptorstatus jedoch keinen unabhängigen prädiktiven Parameter dar, sondern korrelierte vielmehr mit dem Proliferationsindex, der sich als der wichtigste und einzige unabhängige prädiktive Parameter erwies. Unklar ist derzeit, ob der Proliferationsindex lediglich für das Ansprechen oder auch für das Überleben prädiktiv ist. Sollte der Proliferationsindex in größeren Studien als wichtiger unabhängiger prädiktiver Parameter bestätigt werden, könnte dies dazu beitragen, primäre systemische Therapien individueller zu steuern.

Die im Rahmen dieser Habilitationsschrift vorgestellte Kombination von Gemcitabin, Docetaxel und NPLD stellt somit ein hocheffektives und gut verträgliches Behandlungsschema für die neoadjuvante Therapie dar. Der weitere Stellenwert muss jedoch in randomisierten Studien geklärt werden.

Referenz	Schema	Zyklen	Stadium	N (%)	HR+ (%)	RR (%)	cCR (%)	pCR (%)
Conte, 2003	G 1000 mg/m <sup>2</sup> d1+4 E 90 mg/m <sup>2</sup> d1 P 175 mg/m <sup>2</sup> d1	4	II-III A (T≥2)	44 (38)	68	89,7	30,7	15,8
Yardley, 2003	G 800 mg/m <sup>2</sup> d1+8 E 75 mg/m <sup>2</sup> d1 D 30 mg/m <sup>2</sup> d1+8	4	T1c-T4d N0-3	54 (34)	41	85	NA	24
Hamm, 2003	G 1000 mg/m <sup>2</sup> d1+4 E 90 mg/m <sup>2</sup> d1 P 175 mg/m <sup>2</sup> d1	6	IIB-III B	76 (72)	52	88,6	30	13,7
Schneeweiss, 2005	G 800 mg/m <sup>2</sup> d1+8 E 90 mg/m <sup>2</sup> d1 D 75 mg/m <sup>2</sup> d1	6	T2-T4d N0-3	63	71	92,1	20,6	14,3
Schmid, 2005	G 350 mg/m <sup>2</sup> 4h d4 NPLD 60 mg/m <sup>2</sup> d1 D 75 mg/m <sup>2</sup> d1	6	T2-T4d N0-3	44 (40)	55	80,0	25,0	15,0

**Tabelle 9.** Primäre Chemotherapie mit Kombinationen von Taxanen, Anthrazyklinen und Gemcitabin: Ergebnisse klinischer Studien. N = Anzahl der behandelten (auswertbaren) Patientinnen; HR+ = Anteil der Patientinnen mit positivem Hormonrezeptorstatus; RR = klinische objektive Ansprechrates; cCR = Rate an klinischen Komplettremissionen; pCR = Rate an pathologisch gesicherten Komplettremissionen definiert als fehlende Nachweisbarkeit vitaler Tumorzellen; G = Gemcitabin; E = Epirubicin; P = Paclitaxel; D = Docetaxel; NPLD = Nicht pegyliertes liposomales Doxorubicin; d = Behandlungstag

#### **4.2.2. Gemcitabin und Vinorelbin beim metastasierten Mammakarzinom**

##### *Therapie des metastasierten Mammakarzinoms*

Während systemische Therapien in der adjuvanten Behandlungssituation die Heilungschancen von Mammakarzinom-Patientinnen erhöhen, ist bei Auftreten von Fernmetastasen zwar eine Überlebenszeitverlängerung, in der Regel aber keine kurative Behandlung mehr möglich. Palliative Behandlungsmaßnahmen zielen somit neben einer potentiellen Verlängerung der Überlebenszeit vor allem auf den Erhalt oder die Besserung tumorbedingter Beschwerden, der körperlichen Leistungsfähigkeit und der Lebensqualität ab.

Die Krankheitsverläufe von Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom können sehr unterschiedlich sein, wobei die individuelle Prognose von einem komplexen Zusammenspiel tumor- und patientenbezogener Faktoren abhängt. Um dieser Variationsbreite und den Beschwerden der Patientinnen gerecht zu werden, wird die Behandlungsführung individuell angepasst. Für die Auswahl der Therapiestrategie sind vor allem die Vorbehandlung und die Einschätzung der Prognose entscheidend.

Kombinationstherapien können zwar zu einer höheren Ansprechrates und einer längeren progressionsfreien Zeit führen (Beslija et al, 2003; Fossati et al, 1998). Dies resultiert aber nicht automatisch in einer Verlängerung des Gesamtüberlebens. Da Kombinationstherapien gleichzeitig mit ausgeprägteren Nebenwirkungen einhergehen können, werden sie in der Regel dann eingesetzt, wenn eine kurzfristige Remissionsinduktion erforderlich ist. Dies ist insbesondere bei Patientinnen mit symptomatischer, viszeraler Metastasierung der Fall, während bei Patientinnen mit günstigerer Ausgangssituation eher weniger intensive Therapien bevorzugt werden (Beslija et al, 2003).

Der zunehmende Einsatz von Anthrazyklinen und Taxanen in der adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms bedingt einen steigenden Bedarf an nicht kreuzresistenten Therapieschemata für die palliative Behandlungssituation. Gemcitabin und Vinorelbin zeigen auch nach Vortherapien eine gute Wirksamkeit und bieten sich aufgrund unterschiedlicher Wirkmechanismen und günstiger Nebenwirkungsprofile für eine Kombinations-Behandlung an (Degardin et al, 1994 ; Livingston et al, 1997; Gasparini et al, 1994; Carmichael et al, 1995; Brodowicz et al, 2000; Gerson et al, 2000; Smorenburg et al, 2001; Spielmann et al, 2001; Valerio et al, 2001).

### *Ergebnisse des eigenen Behandlungskonzepts*

Aufbauend auf den positiven Ergebnissen in der Monotherapie, sollte deshalb im Rahmen der in der Habilitationsschrift vorgestellten Phase II Studie das Konzept der Gemcitabin-Therapie mit verlängerter Infusionsdauer in Kombination mit Vinorelbin untersucht werden. Die Ergebnisse zeigen, dass mit dem Behandlungsschema in dem prognostisch ungünstigen Kollektiv Anthrazyklin- und/oder Taxan-vorbehandelter Patienten mit überwiegend viszeraler Metastasierung eine Ansprechrate von 30.4% und eine Krankheitsstabilisierung für mindestens 6 Monate bei 47.8% aller Patientinnen erreicht werden kann.

### *Bewertung des eigenen Behandlungskonzepts und Literaturvergleich*

Für das metastasierte Mammakarzinom liegen bisher nur wenige Berichte zur Kombinationstherapie mit Gemcitabin und Vinorelbin vor. Die dabei zum Einsatz gekommenen Behandlungsschemata unterscheiden sich zum Teil erheblich, was sich u.a. in den unterschiedlichen Dosisintensitäten widerspiegelt. Diese lagen für Gemcitabin zwischen 550 und 800 mg/m<sup>2</sup>/Woche und für Vinorelbin zwischen 12,5 und 20 mg/m<sup>2</sup>/Woche. Keine der Studien setzte Gemcitabin mit verlängerter Applikationsdauer ein.

Auch die Behandlungsergebnisse weisen eine deutliche Variabilität auf. So reichen die Ansprechraten von 21% bis 54%. Die mittlere Ansprechrate der Studien, in denen Gemcitabin und Vinorelbin als Zweitlinientherapie eingesetzt wurde, lag bei 37%. Die mediane progressionsfreie Zeit lag zwischen 3,5 und 10,8 Monaten. Es zeigten sich keine offensichtlichen Unterschiede im Ansprechen zwischen den Studien in Hinblick auf das Therapieintervall, die zeitliche Abfolge oder die Dosisintensitäten. Wie häufig bei Phase II Studien, dürften die beobachteten Unterschiede somit am ehesten auf unterschiedliche Patientenselektion zurückzuführen sind.

Bezüglich des Nebenwirkungsprofil zeigte die Kombinationsbehandlung in den verschiedenen Studien übereinstimmend eine gute Verträglichkeit. Im Vordergrund stand eine moderate Myelosuppression, die in der Regel komplikationsfrei verlief. Grad 3 oder 4 Leukopenien wurden bei 21-48% der Patientinnen beobachtet. Schwere Thrombozytopenien (Grad 3 oder 4) traten bei 0-12% der Patientinnen auf. Nicht-hämatologische Nebenwirkungen waren überwiegend mild oder moderat ausgeprägt. Dabei wurden schwere nicht-hämatologische Nebenwirkungen in den meisten Studien

nur selten beobachtet (<5% der Zyklen). Es ergaben sich keine offensichtlichen Unterschiede bei Einsatz von Gemcitabin mit verlängerter Infusionsdauer.

Insgesamt zeigt somit Gemcitabin als 4 Stunden Infusion auch in Kombination mit Vinorelbin eine gute Effektivität und Verträglichkeit. Die Kombinationsbehandlung stellt insbesondere bei Patientinnen mit viszeraler Metastasierung und Anthrazyklin- und/oder Taxan-Vorbehandlung eine sinnvolle therapeutische Option dar.

Referenz	Vorbehandlung	Indikation	N	RR (%)	SD (%)	TTP (Monate)
Haider, 1999	Anthrazykline <20%	1st and 2nd Line	60	52	28	8,0
Moser, 2001	Anthrazykline und/oder Taxane	1st and 2nd Line	69	30	NA	NA
Mariani, 2001	Anthrazykline und/oder Taxane	1st and 2nd Line	53	24	17	NA
Sanal, 2002	Anthrazykline	1st-3rd Line	32	44	37	5,0
Valenza, 2000	Anthrazykline, Taxane	2nd Line	29	48	28	6,8
Stathopoulos, 2002	Anthrazykline ± Taxane	2nd Line	51	54	32	6
Rossi, 2003	Anthrazykline und/oder Taxane	2nd Line	34	21	29	4
Morabito, 2003	Anthrazykline ± Taxane	2nd Line	50	42	40	6
Nicolaidis, 2000	Taxane ± Anthrazykline	2nd Line	31	22	40	3,5
Schmid, 2005	Anthrazykline und/oder Taxane	2nd Line	26	30	30	4,6
Donadino, 2003	Anthrazykline ± Taxane	2nd and 3rd Line	51	33	45	10,8

**Tabelle 10.** Phase II Studien mit Gemcitabin und Vinorelbin beim metastasierten Mammakarzinom. N = Anzahl der behandelten Patientinnen; RR = objektive Ansprechrate; SD = Rate der Patientinnen mit Krankheitsstabilisierung; TTP = mediane Zeit bis zur Tumorprogression.