

ULRIKE NITZ

Phase-III-Studien in der adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms

Gründung der Arbeitsgruppe

Die adjuvante Therapie des Mammakarzinoms ist eine der bestuntersuchten onkologischen Therapiesituationen. Seit etwa 30 Jahren werden in diesem Bereich prospektiv randomisierte Phase-III-Studien, also solche Studien, die potenzielle Neuerungen *versus* Standard testen, durchgeführt.

Die Ergebnisse der Mehrzahl dieser Studien wird von der Early Breast Cancer Trialists' Metaanalysis Group zusammengeführt und ausgewertet. Diese Metaanalyse bildet die Basis für die einzelnen national und international definierten Leitlinien zur adjuvanten Therapie.

Während zunächst große Teile der hier durchgeführten klinischen Forschung aus dem angelsächsischen bzw. amerikanischen Raum kamen, ist es in den letzten Jahren zu einer zunehmenden Globalisierung der Forschung gekommen. Im Rahmen dieser Entwicklung haben sich auch in Europa starke Arbeitsgruppen etablieren können, die teilweise landesweit, teilweise in Kooperation mit der Breast International Group (BIG) mit Sitz in Brüssel agieren.

In der Bundesrepublik Deutschland existieren vier Arbeitsgruppen, die multizentrische Studien durchführen. Eine davon ist die Westdeutsche Studiengruppe, die an der Frauenklinik des Universitätsklinikums Düsseldorf beheimatet ist. Sie pflegt die Kooperation mit ca. 70 Prüfkliniken, überwiegend in Nordrhein-Westfalen. Die Westdeutsche Studiengruppe, kurz WSG genannt, wurde bereits 1994 gegründet.¹ Anlass hierfür waren die seinerzeit veröffentlichten Phase-I-II-Ergebnisse zur stammzellgestützten Hochdosischemotherapie (HDC) beim Hochrisiko-Mammakarzinom. Das Hochrisiko-Mammakarzinom stellt eine bislang wenig erforschte, in der Metaanalyse nicht getrennt evaluierte Entität dar. Standardtherapieoptionen verbessern die Überlebensparameter der Betroffenen nur marginal. Die berichteten Fünfjahresüberlebensraten ohne Rezidiv liegen zwischen 13 und 35 Prozent für Chemotherapieregime der ersten Generation.² Bereits 1993 veröffentlichten Peters *et al.* aus einer Phase-II-Studie für Patientinnen mit hohem Rezidivrisiko – definiert anhand von mehr als neun befallenen axillären Lymphknoten – (rezidivfreie) Fünfjahresüberlebensraten von über 60 Prozent nach stammzellgestützter HDC. Verglichen wurde mit historischen Kontrollen aus der eigenen Arbeitsgruppe (Cancer and Leucemia Group B, CALGB). Auf der Grundlage dieser und weiterer Ergebnisse entschlossen sich international zahlreiche Arbeitsgruppen, stammzellgestützte HDC in Phase-III-Protokollen zu evaluieren. In Deutschland konstituierten sich 15 Arbeitsgruppen, um eigene Protokolle

¹ Mitglieder der WSG sind: U. Nitz, S. Mohrmann, J. Fischer, G. Schütt, D. Schindowski, I. Renner, O. Gluz und F. Werner.

² Vgl. Bonadonna *et al.* (1995).

umzusetzen. Als eine der wenigen arbeitete die WSG bereits bei Gründung interdisziplinär, d. h., das erste Protokoll entstand in enger Kooperation zwischen Transfusionsmedizinern, Hämato-Onkologen und Gynäkologen.

Das Prinzip der stammzellgestützten Hochdosischemotherapie

Die Einführung der stammzellgestützten HDC ist die logische Weiterführung des bereits in den 1980er Jahren diskutierten Prinzips der Dosisintensität. Die seinerzeit erzielten und diskutierten Dosisintensitätssteigerungen lagen in der Mehrzahl im Bereich um einen Faktor 2. Für den Hochdosisbereich mit Stammzellunterstützung hingegen sind Dosiseskulationen um einen Faktor 10 bis 20 für einzelne Substanzen möglich. Die Frage der Verläufe der Dosis-Wirkung-Kurven (D-W-Kurven) wurde in umfangreichen präklinischen Untersuchungen an der Zellkultur und im Tierversuch geklärt. Hier konnte gezeigt werden, dass für die Alkylantien bis in Dosisbereiche jenseits der in der HDC applizierten Dosierungen steile D-W-Beziehungen erhalten bleiben. *In vivo* scheinen die hohen kompletten und partiellen Remissionsraten, die auch beim ansonsten chemotherapieresistenten metastasierten Mammakarzinom erzielt werden, diese Gesetzmäßigkeit zu bestätigen. Klinisch ist hier die Bedeutung der Dosisintensität nicht sicher vom zweiten postulierten Wirkmechanismus der HDC, nämlich der Resistenzdurchbrechung durch Dosiseskulation, zu trennen. Letztere ist der zweite theoretische Vorteil, der den Standarddosisbereich vom Hochdosisbereich unterscheidet. In der Zellkultur konnte wiederum insbesondere für die Alkylantien gezeigt werden, dass durch Dosiseskulation eine bestehende Resistenz durchbrochen werden kann.

Eine weitere Voraussetzung, die diese Substanzen erfüllen und die sie letztendlich „hochdosistauglich“ machen, liegt in der geringen extramedullären Toxizität, die erst in hohen Dosisbereichen limitierend wird. Auf Grund des oben Genannten ist es nicht verwunderlich, dass in den meisten Hochdosisregimen Zweier- oder Dreierkombinationen von Zyklophosphamid, Thiotepa, Melphalan und/oder Karboplatin zu finden sind. Möglich werden die beschriebenen Dosissteigerungen erst durch die prätherapeutische Asservierung hämatopoetischer Vorläuferzellen, die nach Abschluss der HDC reinfundiert werden können.

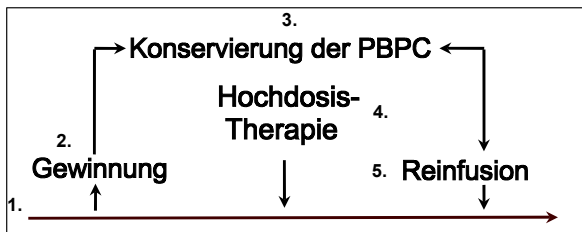


Abb. 1: 1. Indikationsstellung und Abklärung der Hochdosisfähigkeit;
 2. Gewinnung der Stammzellen;
 3. Konservierung der Stammzellen;
 4. Hochdosischemotherapie;
 5. Rückgabe der Stammzellen.

Diese ersetzen die durch HDC irreversibel geschädigten Zellen des Knochenmarks. Abbildung 1 zeigt das Vorgehen im Überblick. Insgesamt sind folgende Verfahrensschritte zu unterscheiden:

Während die Gewinnung von Stammzellen klassischerweise durch vielfache Punktionen des Beckenkamms erfolgte, existiert seit den 1990er Jahren die elegante Alternative der Gewinnung so genannter peripherer Stammzellen aus dem peripheren Blut mittels Zellseparation (Apherese). Um die Ausbeute der Apherese zu erhöhen, werden zuvor Knochenmarkvorläuferzellen aus dem Knochenmark in das periphere Blut mobilisiert. Etablierte Mobilisationsverfahren sind die Gabe von hämatopoetischen Wachstumsfaktoren (so genannte *Steady-state-Mobilisation*) oder die zytotoxische Mobilisation, bei der die Stammzellen in der Phase der Erholung des Knochenmarks nach einer Chemotherapie geerntet werden. Gegenüber der klassischen Knochenmarktransplantation besteht neben der leichteren Entnahme der entscheidende Vorteil der peripheren Stammzellen in einer schnelleren Erholung der Knochenmarkfunktion nach Transplantation.

Morbidität und Mortalität hängen hierbei einerseits von der Aplasiedauer und andererseits von der extramedullären Toxizität (Organtoxizität) der Chemotherapie ab. Da durch die Verwendung von peripheren Stammzellen anstelle der klassischen Knochenmarktransplantation die Aplasiedauer und mit ihr das Infektions- und Blutungsrisiko deutlich gesenkt wurde, steht heute die extramedulläre Toxizität als Ursache schwerer Nebenwirkungen im Vordergrund. Durch Verbesserung der supportiven Therapie und durch Modifikation von Zytostatikakombinationen zugunsten von Substanzen mit relativ geringer extramedullärer Toxizität konnte die Mortalität der beim Mammakarzinom gebräuchlichen Hochdosisregime auf unter zwei Prozent gesenkt werden.

Diese, verglichen mit den früheren Erfahrungen niedrigen Mortalitätsraten setzen voraus, dass Vorerkrankungen durch gründliche Eingangsuntersuchungen ausgeschlossen werden können und die Patientin in der Regel jünger als 60 Jahre ist.

WSG-AM01

Im Hinblick auf die Dosisescalation werden in den meisten Chemotherapieprotokollen beim Mammakarzinom einmalige HDC-Kurse angeboten und bedeuten somit im Vergleich zum Standard erhebliche Steigerungen der Einzeldosierung ohne relevante Steigerung der Gesamtdosierung. Die 1995 publizierten Ergebnisse waren in Versuchen mit amerikanischen Standardprotokollen aus dem STAMP (*solid tumors autologous marrow program*) gewonnen worden. Diese Protokolle der ersten Generation waren zunächst für die Gesamtheit der soliden Tumoren entworfen worden. Eine Optimierung der Zytostatikauswahl in Hinblick auf spezifische Krankheitsentitäten stand nicht zur Diskussion; es ging vielmehr in den ersten Studien darum, das Prinzip als solches zu überprüfen. Besonders schmerzlich in einer adjuvanten Therapiesituation war die Tatsache, dass innerhalb der ersten veröffentlichten Studien ein Großteil der therapiebedingten Mortalität auf die Applikation hoher Dosierungen von Substanzen mit vermutlich geringer Effektivität beim Mammakarzinom zurückzuführen war. In der Tat wurde von Mortalitätsraten zwischen sieben und zwölf Prozent berichtet,³ was den Mitgliedern der frühen WSG in einer adjuvanten Therapiesituation, also in einer Situation, in der auch ein großer Anteil potenziell

³ Vgl. Peters *et al.* (1999).

gesunder Patienten prophylaktisch behandelt wird, unakzeptabel erschien. Daher wurde nach Möglichkeiten gesucht, das Regime auf das Mammakarzinom zu optimieren und die Toxizität zu reduzieren. Auf der Grundlage einer ausgedehnten Literaturrecherche wurden zwei Substanzen ausgewählt, das Zyklophosphamid und das Thiotepa, die beim Mammakarzinom hoch effektiv und mit Stammzellsupport um einen Faktor 6 bzw. 20 eskalierbar sind. Sowohl Laboruntersuchungen als auch klinische Ergebnisse weisen auf einen Synergismus der beiden Substanzen hin. Ebenfalls im Sinne einer Deeskalation der Toxizität und auch aus tumorbiologischen Überlegungen heraus wurde beschlossen, HDC als Tandem durchzuführen.

Insgesamt weist das HDC-Protokoll der WSG-AM01 die folgenden Charakteristika auf:

- auf das Mammakarzinom optimierte Substanzwahl;
- kurze Induktionsphase im Sinne einer *early intensification strategy*;
- Tandem-HDC.

Die peripheren Blutstammzellen werden am Tag fünf nach Beginn der Chemotherapie reinfundiert. Der zweite HDC-Kurs war für 21 Tage nach dem ersten geplant. Das Regime wurde bizenstrisch – in den Universitäten Bonn und Düsseldorf – im Rahmen einer Phase-I-II-Studie pilotiert.⁴

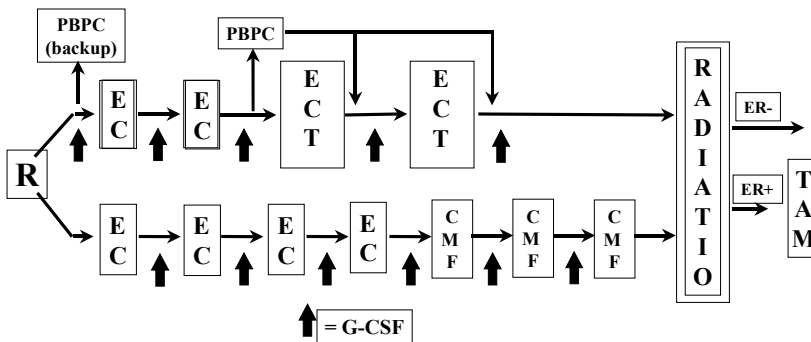


Abb. 2

Im Rahmen des WSG-AM01-Protokolls stellt es den experimentellen Hochdosisarm dar, der gegen einen Kontrollarm mit vier Kursen EC (Epirubicin/Zyklophosphamid), gefolgt von drei Kursen CMF (Zyklophosphamid, Methotrexat, 5-Fluorouracil), geprüft wird. Letzteres war ein seinerzeit in Deutschland weit verbreitetes Protokoll zur Therapie des Hochrisiko-Mammakarzinoms. Abweichend von einem klassischen Phase-III-Prinzip wurde beschlossen, diesen Standardarm durch Reduktion der Dreiwochen- auf Zweiwochenintervalle (entsprechend einer Steigerung der Dosisintensität um den Faktor 1,5) stärker zu machen. Wegen der hämatotoxischen Nebenwirkungen infolge der Intervallverkürzung wurde prophylaktisch der Wachstumsfaktor G-CSF (*granulocyte colony stimulating factor*) von Tag fünf bis zwölf appliziert. Randomisierbar für diese Studie waren nur Patientinnen mit mehr als neun befallenen axillären Lymphknoten, für die die größeren Studien unter Standardtherapie rezidivfreie Fünfjahresüberlebensraten zwischen 13 und 37 Prozent

⁴ Vgl. Frick *et al.* (1997).

aufwiesen. Weitere Einschlusskriterien waren: histologisch nachgewiesenes Mammakarzinom, Resektion im Gesunden, Metastasenfreiheit belegt durch unauffällige Befunde im Röntgen der Lunge, Leberultraschall und Knochenszintigramm, guter Allgemeinzustand (ECOG < 2), organegesunde Patientinnen im Alter zwischen 18 und 60 Jahren.

Die Erstellung des Studienprotokolls erfolgte durch die Arbeitsgruppe, wobei die Statistik vom WiSP (Dr. Axel Hinke) übernommen wurde. Das Protokoll entstand in Anlehnung an die in der GCP (*good clinical practice*) definierten Standards und wurde den zuständigen Ethikkommissionen vorgelegt. Im Rahmen der Studie wurde eine Patientenversicherung abgeschlossen.

Von Juni 1995 bis Juni 2002 wurden 403 Patientinnen randomisiert (202 im Standard- und 201 im Hochdosisarm). Die Randomisation wurde erheblich erschwert durch die unklare Kostenübernahmesituation, die sehr frühe Publikation unreifer Ergebnisse aus den ersten Studien⁵ und insbesondere den skandalösen Wissenschaftsbetrug durch Werner Bezwoda.

Bezwoda hatte zwei südafrikanische Studien zur metastasierten bzw. adjuvanten Therapiesituation beim Mammakarzinom mit brillanten Ergebnissen hochrangig publiziert. Wie sich bei einem Audit durch das amerikanische National Institute of Health (NIH) zeigte, waren beide Studien in großen Teilen imaginiert und in keiner Weise GCP-konform durchgeführt. Der Betrug führte zu einer Diskreditierung aller an diesem Thema arbeitenden Arbeitsgruppen, wobei einzelne Studiengruppen ihre bis dahin gut laufenden Studien wegen schlechter Rekrutierung schließen mussten.

Das statistische Design der WSG-AM01 sah eine Rekrutierung von 400 Patientinnen über einen Zeitraum von drei Jahren vor, der mit einer statistischen Power von 80 Prozent und einem Alpha-Fehler von fünf Prozent einen Unterschied von zehn Prozent nach drei Jahren nachweisen konnte. Weiterhin sah es eine Zwischenanalyse vor, die bei früher eindeutiger Überlegenheit der HDC aus ethischen Gründen zum Abbruch der Studie geführt hätte. Bei Erreichen der Zielzahl wurde die Studie geschlossen und die Daten dem Statistiker übergeben. Die Patientencharakteristika finden sich in Abbildung 3.

Wie der Abbildung zu entnehmen ist, sind die wichtigsten Parameter wie Alter, Tumorgöße, Anzahl der befallenen Lymphknoten, Rezeptorstatus und Grading in beiden Studienarmen gut ausgeglichen: Das durchschnittliche Alter der randomisierten Patientinnen betrug 47 Jahre, im Durchschnitt waren 17,6 axilläre Lymphknoten befallen, und der durchschnittliche Tumordurchmesser betrug 3,5 cm.

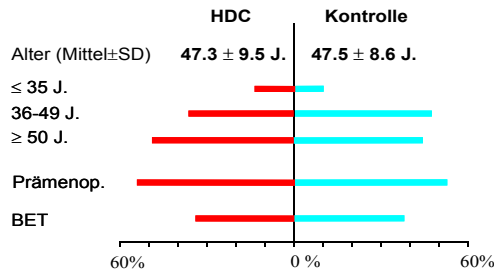
Das folgendes Flussdiagramm (Abb. 4) zeigt den Verlauf innerhalb der Studie und die Anzahl der Patientinnen, die die Therapie wie geplant erhielten.

Weder im Standardarm noch im HDC-Arm war ein therapiebedingter Todesfall zu beklagen. Die Toxizität des Standardarms lag in dem bereits bekannten Rahmen. Die subjektiv am meisten belastenden Toxizitäten für den Bereich der HDC waren Übelkeit, Erbrechen, Stomatitis und Mukositis. Eine parenterale Ernährung in diesem Zusammenhang war ein seltenes Ereignis, und höhergradige andere Organtoxizitäten wurden nicht beobachtet.

Als transplantierende Zentren waren insgesamt 14 beteiligt, wobei das interdisziplinäre Zentrum Stammzelltransplantation an der Frauenklinik des Universitätsklinikums Düsseldorf die meisten Patientinnen transplantierte.

⁵ Vgl. Peters *et al.* (1999), Group TSBC (1999) sowie Bezwoda *et al.* (1995).

Patientinnen



Tumorcharakteristika

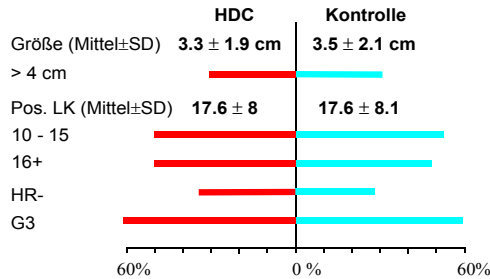


Abb. 3: Patientinnen und Tumorcharakteristika (SD = Standarddeviation, BET = Brust erhaltende Therapie, pos. LK = befallene Lymphknoten, prämenop. = prämenopausal, G3 = entdifferenzierter Tumor).

Die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit innerhalb der Studie betrug zum Zeitpunkt der letzten Auswertung 48,6 Monate. Alle 403 Patientinnen wurden im Sinne einer *Intent-to-treat*-Analyse ausgewertet; 199 Ereignisse wurden berichtet. Die ereignisfreien Überlebensraten nach einem, zwei und vier Jahren waren für die Gesamtpopulation 88, 71 und 52 Prozent. Das durchschnittliche ereignisfreie Überleben betrug 51,5 Monate. Abbildung 5 zeigt das ereignisfreie Überleben in den Studienarmen.

Im Tandem-HDC-Arm wurden 86 Rezidive beobachtet, im dosisdichten konventionellen Arm 113. Das durchschnittliche ereignisfreie Überleben lag für die HDC bei 76,1 Monaten und im dosisdichten Arm bei 40,6 Monaten. Die ereignisfreien Überlebensraten nach zwei bzw. vier Jahren lagen für die Tandem-HDC bei 76 bzw. 60 Prozent, im dosisdichten konventionellen Arm lagen sie bei 67 bzw. 44 Prozent. Der Unterschied ist signifikant mit einem p-Wert von 0.00069 (*log rank*, einseitig). Abbildung 6 zeigt das Gesamtüberleben in beiden Studienarmen.

Die Überlebensraten nach einem, zwei und vier Jahren lagen bei 97, 87 und 73 Prozent. Das durchschnittliche Gesamtüberleben betrug 86,5 Monate.

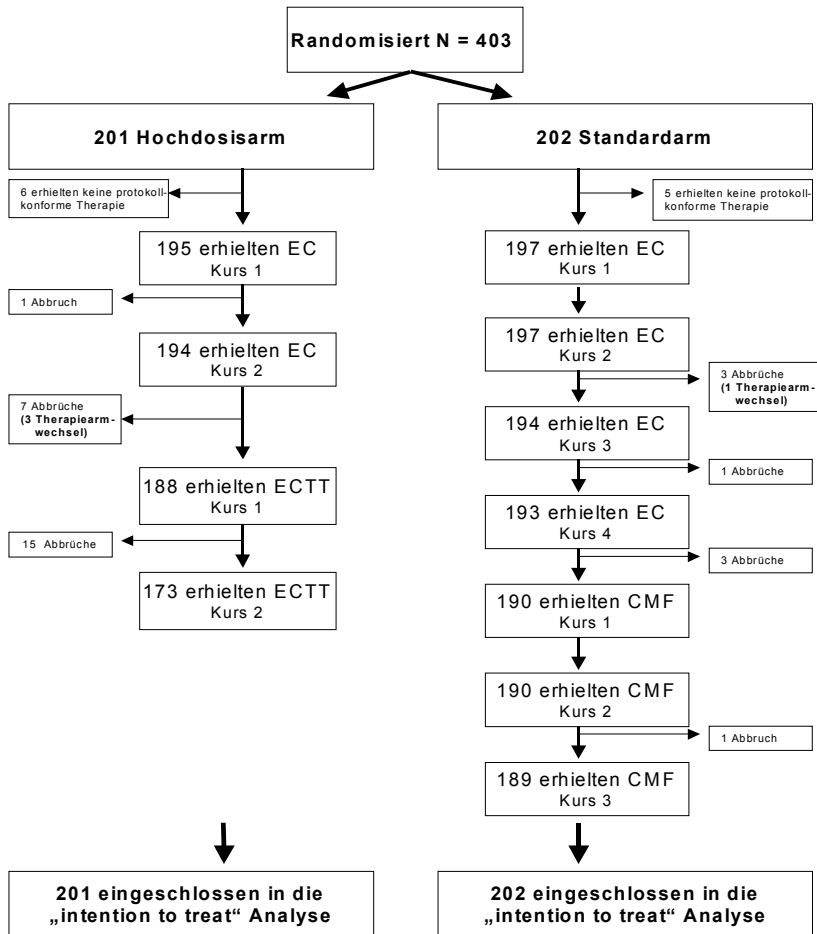


Abb. 4: Ablauf der Phase-III-Studie

127 Todesfälle (53 im HDC-Arm und 74 im dosisdichten Arm) wurden erfasst. Das mediane Gesamtüberleben wurde im HDC-Arm noch nicht erreicht und lag im dosisdichten Arm bei 75,9 Monaten. Die Überlebensraten nach zwei bzw. vier Jahren waren 88 bzw. 75 Prozent im HDC-Arm und 85 bzw. 70 Prozent im dosisdichten Arm. Der Unterschied ist signifikant mit einem p-Wert von 0.020 (*log rank*, zweiseitig).

Die WSG-AM01 ist für die beschriebene Entität (mehr als neun befallene Lymphknoten) international die viertgrößte Studie. Sie ist auch die erste Studie, die eine Überlegenheit der HDC nachweist. Eine weitere Studie zeigt in einer geplanten Subgruppenanalyse der Patientinnen mit mehr als neun befallenen Lymphknoten ebenfalls ein signifikant bes-

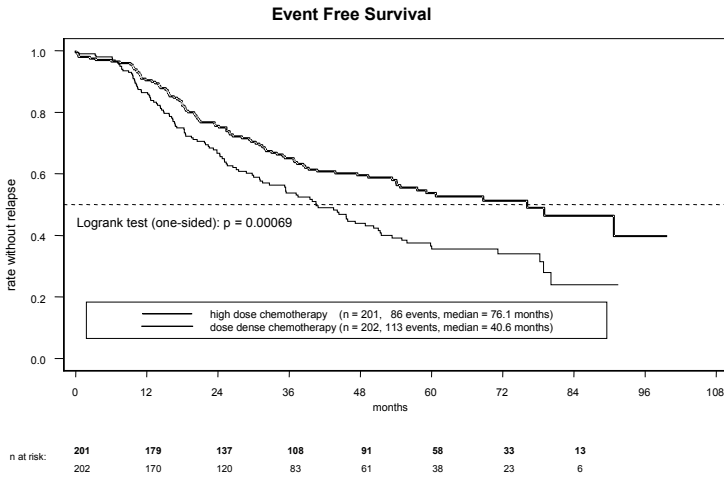


Abb. 5: Kaplan-Meier-Kurven für die beiden Behandlungsarme.

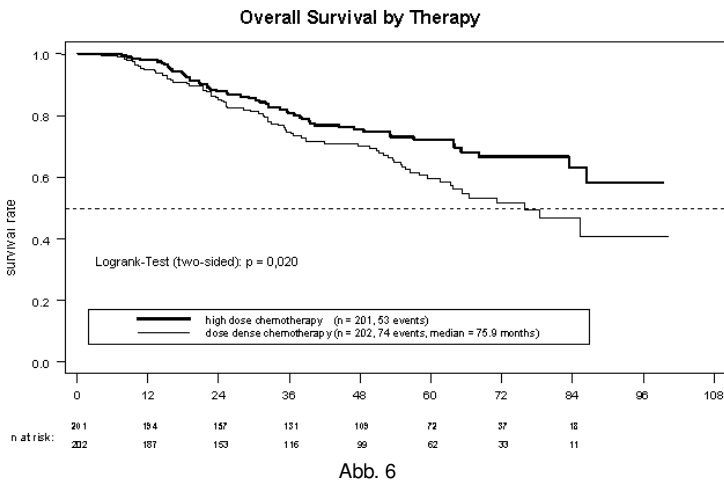


Abb. 6

seres rezidivfreies Überleben nach HDC und eine deutliche Tendenz hin zu einem verbesserten Gesamtüberleben.⁶

Die übrigen Studien zeigen bislang keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Ob die gezeigte Überlegenheit ein Effekt der gewählten Subgruppe, Folge der Tandem-HDC oder der frühen Intensivierung ist, bleibt im Kontext der in den Jahren 2004 und 2005 zu erwartenden Publikationen zu diskutieren.

Nach der ersten Diskussion der eigenen Ergebnisse innerhalb der Studiengruppe wurde Raymond Weiss vom NIH kontaktiert, der das Audit bei Bezwoda durchgeführt hatte, und

⁶ Vgl. Rodenhuis *et al.* (2003).

mit seiner Hilfe wurde die Datenqualität innerhalb der Studie nochmals gehoben. Es wurde ein retrospektives Monitoring von 96 Prozent der Zentren und sämtlicher Akten im Hinblick auf die Identität der Patientinnen, Erfüllung der Einschlusskriterien und Erhalt der Therapie durchgeführt. Die *data source verification* zeigte keine relevanten Abweichungen von den bis dahin durch die Prüfarzte an die Studienzentrale gemeldeten Daten. Die Ergebnisse wurden daraufhin auf dem Kongress der American Society of Clinical Oncology (ASCO) im Jahre 2003 als Vortrag präsentiert⁷ und stehen zur Publikation an.

Folgeprojekte der WSG

Durch die hohen Anforderungen an Datenmanagement und Datenqualität im Rahmen der Hochdosisstudie hatte sich das Team der WSG-Studienzentrale eine große Kompetenz im Umgang mit klinischen Studien erarbeitet. Es schien daher in einer Situation, in der die heterogene Datenlage zur HDC die Planung einer weiteren Studie in diesem Bereich nicht erlaubte, sinnvoll, die Aktivitäten auf andere Bereiche auszudehnen. Die WSG verfügte hierfür über gute Kontakte zu etwa 100 Zentren, mit denen im Bereich der HDC Kooperationen stattgefunden hatten. In den Jahren 2002 und 2003 wurden daher zwei weitere Phase-III-Studien zur adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms gestartet. Sämtliche Folgeprojekte sind GCP-konform und verfügen über ein zeitnahes, komplettes externes Monitoring, ein standardisiertes Projektmanagement (Studientreffen, Newsletter und Telefonbetreuung), eine professionelle externe Betreuung durch einen Statistiker, betreuende *data safety committees* sowie eine elektronische Dokumentation (e-CRF).

EC-DOC-Studie

Die EC-DOC-Studie beschäftigt sich mit dem Stellenwert der sequenziellen Applikation von Taxanen bei Patientinnen mit einem mittleren Risikoprofil.

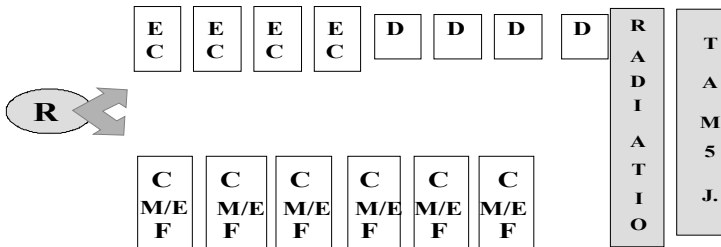


Abb. 7: EC-DOC-Übersichtsschema (R = Randomisation, EC = Epirubicin, C = Zyklophosphamid, D = Docetaxel, M = Methotrexat, F = 5-Fluorouracil, TAM = Tamoxifen)

Randomisierbar sind Patientinnen mit histologisch nachgewiesenem, *in sano* reseziertem Mammakarzinom, mit ein bis drei befallenen Lymphknoten und ohne Hinweis auf eine Fernmetastasierung in den konventionellen Untersuchungen.

Im experimentellen Arm der Studie (EC -> DOC) werden Taxane eingesetzt, für die seit etwa acht bis zehn Jahren Daten in der Therapie zunächst des metastasierten Mammakar-

⁷ Vgl. Nitz *et al.* (2003).

zinoms und zunehmend auch Daten in der adjuvanten Situation vorliegen. Auf Grund der zum Studienstart vorliegenden besseren Ergebnisse beim metastasierten Mammakarzinom und der geringeren Rate an peripheren Polyneuropathien wurde im Rahmen dieser Studie das Taxan Docetaxel als Prüfmedikation gewählt.

Zuverlässige Daten zum Einsatz der Taxane in der adjuvanten Situation werden derzeit hauptsächlich durch die Studien der Cancer and Leukemia Group B (CALGB), des National Surgical Breast and Bowel Project B28 (NSABP) und der Breast Cancer International Research Group (BCIRG) generiert.⁸

Alle Studien zeigen übereinstimmend einen signifikanten Vorteil für Patientinnen, die mit Taxanen behandelt wurden, gegenüber solchen, die eine anthrazyklinhaltige Polychemotherapie erhielten. Die Daten beziehen sich auf Patientinnen mit nodal positiven Tumoren. In den Studien erfolgte die Applikation der Taxane sequenziell oder in der Kombination (BCIRG). Eine jüngst publizierte Studie,⁹ die in einem bifaktoriellen Design die kombinierte *versus* die sequenzielle Gabe prüfte, zeigt keine Unterschiede.

Den ersten Studien wird vorgeworfen, dass sie gegen schwache Standardarme prüfen. Im Rahmen der EC-DOC-Studie wurde deshalb großer Wert darauf gelegt, eine sechs Kurse umfassende Chemotherapie mit hohen Dosierungen des Anthrazyklins Epirubicin zu testen, wie sie in Europa ein weit verbreitetes Standardregime darstellt.

Auf Grundlage der aktuellen und zunehmend positiven Studienerfahrungen zum adjuvanten Einsatz der Taxane hat die Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) die Taxane in ihre Therapieempfehlungen mit aufgenommen und sie als gültige Behandlungsoption beim nodal positiven Mammakarzinom eingestuft.

Die gegenüber dem bisherigen Standard erhöhte Toxizität und auch die erheblich höheren Kosten werfen jedoch unter anderem die Frage nach der optimalen Zielgruppe für ein solches Regime auf.

Die EC-DOC-Studie liefert mit ihrer geplanten Fallzahl von 2.000 Patientinnen einen wesentlichen Beitrag zur Klärung dieser Fragestellung bei einem klar definierten Patientinnenkollektiv mit einem bis drei befallenen axillären Lymphknoten, also in einem Kollektiv mit mittlerem Risikoprofil. Das primäre Ziel der Studie ist das ereignisfreie Überleben, sekundäre Ziele sind die Toxizität und das Gesamtüberleben.

Durch zwei geplant durchgeführte Toxizitätsanalysen konnte gezeigt werden, dass die Therapie mit Docetaxel sicher und ohne eine signifikante Erhöhung schwerwiegender Toxizitäten durchgeführt werden kann.¹⁰

Das Studienprotokoll ist GCP-konform und erhielt das Gütesiegel A der Deutschen Krebsgesellschaft. Die Studie erhielt Ethikvoten im Bereich der gesamten Bundesrepublik und wird gemeinsam mit der AGO Mamma betrieben. Derzeit werden über die Düsseldorfer Studienzentrale im Schnitt 40 Patientinnen pro Monat – bei einem Gesamtvolumen von 50 bis 60 pro Monat – randomisiert. Mit mehr als 1.600 rekrutierten Patientinnen ist diese Studie derzeit die größte adjuvant laufende Studie in Deutschland. Bei der derzeitigen Rekrutierungskinetik wird sie voraussichtlich im März 2005 geschlossen.

⁸ Vgl. Henderson und Demetri (2003), Martin *et al.* (2003) sowie Mamounas *et al.* (2003).

⁹ Vgl. Citron *et al.* (2003).

¹⁰ Vgl. Schuett *et al.* (2003).

ARA03-Studie

Ein weiteres Projekt, das im Jahr 2004 gestartet worden ist, ist die ARA03-Studie, in die Patientinnen mit mehr als drei befallenen Lymphknoten, also mit hohem Risiko, aufgenommen werden können. Eingesetzt wird hier ein Polychemotherapie regime \pm einen Erythropoese stimulierenden Faktor (ESF). Abbildung 8 stellt das Design dar:

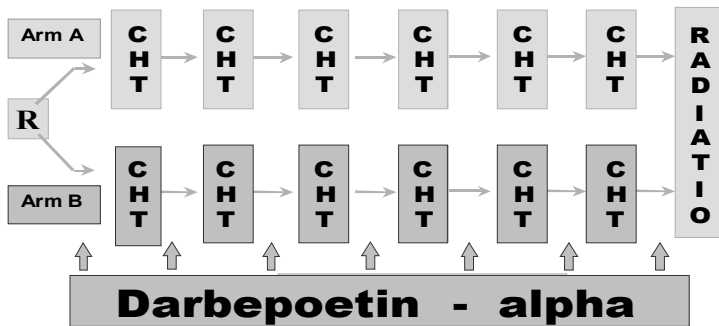


Abb. 8: ARA03-Übersichtsschema (CHT = Chemotherapie)

Randomisierbar sind, wie auch in der EC-DOC-Studie, Patientinnen mit histologisch nachgewiesenem, *in sano* reseziertem Mammakarzinom, mit mehr als drei befallenen Lymphknoten und ohne Hinweis auf eine Fernmetastasierung in den konventionellen Untersuchungen.

Als Chemotherapie regime kann das Zentrum ein anthrazyklinhaltiges bzw. ein anthrazyklin- und taxanhaltiges Regime wählen. Im experimentellen Arm der Studie werden zusätzlich zur Chemotherapie ESFs eingesetzt.

Die bislang vorliegenden Ergebnisse zu den ESFs sind je nach untersuchter Tumorentität sehr heterogen, so dass eine Überprüfung an einem homogenen Kollektiv bei größeren Fallzahlen indiziert scheint. Zum Zeitpunkt der Planung der Studie war geklärt, dass ESFs beim Mammakarzinom in der Lage sind, eine chemotherapieinduzierte bzw. eine tumorbedingte Anämie zu beseitigen. Dies stellt für die Patientin, die infolge der Anämie häufig an einem Fatigue-Syndrom leidet, eine bedeutende supportive Therapieoption dar.

Da angenommen wird, dass die Anämie die Chemo- und Radiotherapieeffektivität z. B. über eine bessere Tumoroxygenierung beeinflusst, wird ein Einfluss auf Überlebensparameter diskutiert; frühe Daten scheinen dies zu stützen.¹¹

Wegen zwischenzeitlich aufgetretener fraglicher Sicherheitsprobleme mit ESFs bei HNO-Tumoren¹² und auch beim metastasiertem Mammakarzinom¹³ wurde die Studie auf einem Treffen der amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) vorgestellt.

Die ARA03-Studie wurde dort der FDA als Kontrollstudie vorgeschlagen und von dieser akzeptiert. Ebenso erhielt auch diese Studie das Gütesiegel A der Deutschen Krebsgesellschaft. Mittlerweile hat die Randomisation in mehreren Bundesländern begonnen –

¹¹ Vgl. Littlewood *et al.* (2001).

¹² Vgl. Henke *et al.* (2003).

¹³ Vgl. Goodwin *et al.* (2001).

mit einem Schwerpunkt in Nordrhein-Westfalen. Derzeit kooperieren 18 Prüfzentren, weitere sollen nach Erhalt der entsprechenden Ethikvoten der anderen Bundesländer folgen. Innerhalb von vier Monaten wurden 45 Patientinnen randomisiert.

Zukünftige Projekte

In der Studienzentrale der WSG arbeiten mittlerweile, über Drittmittel gefördert, vier Mitarbeiter auf Vollzeitstellen, unter ihnen ein Molekularbiologe. Weiterhin wird ein Teil der Dokumentationsarbeiten von drei wissenschaftlichen Hilfskräften durchgeführt. Das Team wird komplettiert durch eine *flying study nurse*, die die kooperierenden Prüfzentren bei der Dokumentation unterstützt, sowie eine *study nurse*, die Patientinnen des Hauses innerhalb von Zulassungsstudien betreut. Auf Grund dieser erweiterten Kapazität war es möglich, die nationalen als auch die internationalen Kooperationen auszubauen. Im Rahmen eines kooperativen Projektes aller bundesdeutschen Studiengruppen mit der Breast International Group (BIG) wurde im Mai 2004 unter Federführung der WSG und der German Breast Group (GBG) eine Studie gestartet, die die Rolle der Chemotherapie bei Patientinnen mit Mammakarzinom jenseits des 65. Lebensjahres evaluieren soll. Die Studie ist insbesondere deshalb interessant, weil es für die ältere Frau kaum Daten gibt, da konventionelle Studien bis in die späten 1990er Jahre zunächst nur Patientinnen bis zum 65. Lebensjahr rekrutierten.

Man nimmt an, dass ältere Patientinnen, die ja ein Drittel unserer Patientinnen ausmachen, in vielen Fällen unterversorgt werden. Die ICE-Studie überprüft die konventionellen Chemotherapieindikationen nach dem Europäischen Konsensus bei Frauen jenseits des 65. Lebensjahres. Die Patientinnen bekommen ein Bisphosphonat \pm sechs Kurse einer oralen Chemotherapie mit Capecitabin. Zurzeit läuft die Studie wegen der bislang fehlenden Ethikvoten mit zwei Zentren, und es sind fünf Patientinnen randomisiert.

Ziele der ICE-Studie, in die insgesamt 1.400 Patienten eingebracht werden sollen, sind das ereignisfreie Überleben, das Gesamtüberleben, die Bestimmung der Toxizität und der Anzahl knochenbezogener Ereignisse. Eine erhebliche Herausforderung an die Planung der Studie stellte die Auswahl der Instrumente zur Identifikation fragiler Patientinnen dar, deren Lebensspanne eher durch die Komorbidität als durch das Mammakarzinom begrenzt wird, dar. Auch dies ist weitestgehend Neuland für klinische Forschung.

Bei einem weiteren Projekt, das mit EU-Mitteln federführend von der Breast International Group mit Sitz in Brüssel geleitet werden soll, übernimmt die WSG in Deutschland die Funktion des Koordinators. Im Rahmen dieses Projektes werden Gen-Expressionsprofile, wie sie mit Hilfe von Mikrochip-Arrays bei Mammakarzinompatientinnen untersucht wurden, zur Entscheidung zur adjuvanten Therapieindikation verwendet. Verglichen wird mit Therapieindikation auf der Basis der konventionellen prognostischen Parameter. Die Studie wird durchgeführt bei nodal negativen Patientinnen mit einer Zielzahl von 5.000. Angesichts der erheblichen Infrastruktur, die erforderlich ist, bietet sich ein gesamteuropäisches Projekt an. Zurzeit werden von den beteiligten Studiengruppen die Mikrochip-Arrays optimiert, so dass die Studie Anfang bis Mitte 2005 starten kann.

Um hier suffizienter Kooperationspartner zu werden, ist für 20 bis 30 potenziell potente Prüfzentren der Aufbau einer gemeinsamen Tumorbank bzw. einer gemeinsamen elektronischen Datenbank notwendig. Diese wird derzeit sowohl mit universitären Einrichtungen als auch mit nichtuniversitären Kooperationspartnern realisiert. Die Anforderungen, die

zur Realisierung solcher Projekte an einzelne Arbeitsgruppen wie die WSG – nicht zuletzt durch die neue Europäische Gesetzgebung – gestellt werden, sind in den letzten Jahren erheblich gestiegen. In demselben Ausmaß sind jedoch auch die gemeinsamen Projekte spannender geworden.

Literatur

- BEZWODA, W. R., L. SEYMOUR und R. D. DANSEY. „High-dose chemotherapy with hematopoietic rescue as primary treatment for metastatic breast cancer: a randomized trial“, *Journal of Clinical Oncology* 13(10) (1995), 2483-2489.
- BONADONNA, G., R. VALGUSSA und A. MOLITERNI. „Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil in node-positive breast cancer: the results of 20 years follow up“, *New England Journal of Medicine* 332(14) (1995), 901-906.
- CITRON, M. L., D. A. BERRY, C. CIRINCIONE, C. HUDIS, E. P. WINER, W. J. GRADISHAR, N. E. DAVIDSON, S. MARTINO, R. LIVINGSTON, J. N. INGLE und L. NORTON. „Randomized trial of dose-dense conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of intergroup Trial C 9741/ Cancer and Leukemia Group B Trial 9741“, *Journal of Clinical Oncology* 21(8) (2003), 1431-1439.
- FRICK, M., U. NITZ, A. ADOEMEIT, J. MEZGER, H. EIMERMACHER und M. WESTERHAUSEN. „Tandem high-dose chemotherapy in 56 patients with high risk breast cancer – interim results from a multicenter phase II and phase III study“, 33rd Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology 1997. Denver 1997, Abstract 322.
- GOODWIN, P., M. LESZCZ, G. QUIRT *et al.* „Lessons learned from enrollment in the BEST study-a multicenter, randomized trial of group psychosocial support in metastatic breast cancer“, *Journal of Clinical Epidemiology* 53(1) (2001), 47-55.
- GROUP TSBC. „Results from a randomized adjuvant breast cancer study with high-dose chemotherapy with CTC_b supported by autologous bone marrow stem cells versus dose escalated and tailored FEC therapy“, 35th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology 1999. Atlanta 1999, Abstract 3.
- HENDERSON I. C., D. A. BERRY, G. D. DEMETRI *et al.* „Improved outcomes from adding sequential paclitaxel but not from escalating doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer“, *Journal of Clinical Oncology* 21 (2003), 976-983.
- HENKE, M., R. LASZIG, C. RUBE *et al.* „Erythropoietin to treat head and neck cancer patients with anaemia undergoing radiotherapy: randomised, double-blind, placebo-controlled trial“, *The Lancet* 362(9392) (2003), 1255-1260.
- LITTLEWOOD, T. J., E. BAJETTA, J. W. R. NORTIER, E. VERCAMMEN, B. RAPOPORT und GROUP FTEAS. „Effects of Epoetin Alfa on hematologic parameters and quality of life in cancer patients receiving nonplatinum chemotherapy: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial“, *Journal of Clinical Oncology* 19(11) (2001), 2865-2874.
- MAMOUNAS, E., J. BRYANT, B. C. LEMBERSKY *et al.* „Paclitaxel (T) following doxorubicin/cyclophosphamide (AC) as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: Results from NSABP B-28“, 39th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology 2003. Chicago 2003, Abstract 12.
- MARTIN, M., T. PIENTKOWSKI, J. MACKEY *et al.* „TAC improves disease free survival and overall survival over FAC in node-positive early breast cancer patients, BCIRG 001: 55 months follow-up“, San Antonio Breast Cancer Symposium 2003. San Antonio 2003, Abstract 43.

- NITZ, U., M. FRICK, S. MOHRMANN *et al.* „Tandem high dose chemotherapy versus dose-dense conventional chemotherapy for patients with high risk breast cancer: Interim results from a multicenter phase III trial“, 39th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology 2003. Chicago 2003, Abstract 3344.
- PETERS, W. P., M. ROSS, J. J. VREDENBURGH, B. MEISENBERG und L. B. MARKS. „High-dose chemotherapy and autologous bone marrow support as consolidation after standard-dose adjuvant therapy for high-risk primary breast cancer“, *Journal of Clinical Oncology* 11 (1993), 1132-1143.
- PETERS, W., M. ROSS, J. VREDENBURGH *et al.* „A prospective, randomized comparison of two doses of combination alkylating agents (AA) as consolidation after CAF in high-risk primary breast cancer involving ten or more lymph nodes (LN): Preliminary results of CALGB 9082/SWOG 9114/NCIC Ma 13“, 35th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology 1999. Atlanta 1999, Abstract 1a.
- RODENHUIS, S., M. BONTENBAL, L. BEEX *et al.* „High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for high risk breast cancer“, *New England Journal of Medicine* 349 (2003), 7-16.
- SCHUETT G., S. MOHRMANN, V. HEILMANN, D. SATTTLER, H. G. BENDER, W. KUHN und U. NITZ. *WSG/AGO-Mamma Phase III Trial: First toxicity analysis of a German intergroup study for patients with primary breast cancer and 1-3 positive axillary lymph nodes. Comparison of six cycles FEC or CMF chemotherapy with four cycles EC followed by four cycles of docetaxel*, *Breast* 12 (2003), 45.