

AMB 1998, **32**, 21a

Chemotherapie von hämatologischen Neoplasien und soliden Tumoren: Dosisintensivierung wirklich der Standardtherapie überlegen?

Das Konzept der Hochdosis-Chemotherapie basiert auf experimentellen Untersuchungen, die eine steile Dosis-Wirkungs-Beziehung (d.h. höhere Dosis führt zur effektiveren Zerstörung von Tumorzellen) für zahlreiche Zytostatika nachweisen konnten. Mit der klinischen Wirksamkeit dieses Therapiekonzepts beschäftigt sich eine ausführliche Übersichtsarbeit (1). Insgesamt wurden 45 randomisierte Phase-III-Studien bei Patienten mit hämatologischen Neoplasien und soliden Tumoren aus dem Zeitraum von 1984 bis 1997 ausgewertet und die wesentlichen Ergebnisse dieser Studien in sehr informativen Tabelform zusammengefaßt. Die Auswertung wurde unterteilt in Studien, die jeweils mit der Standardtherapie verglichen (a) eine alleinige Steigerung der Dosisintensität (d.h. applizierte Dosis des Zytostatikums pro Zeiteinheit), (b) eine Steigerung der Dosisintensität in Verbindung mit der Gabe von hämatopoetischen Wachstumsfaktoren und (c) eine Hochdosis-Chemotherapie gefolgt von der Retransfusion hämatopoetischer Stammzellen. Als einziger Endpunkt wurde das Gesamtüberleben berücksichtigt. Phase-II-Studien und andere Endpunkte sind vermutlich nicht geeignet, die Überlegenheit dieser Therapiestrategie zu beweisen, da aufgrund der Auswahlkriterien für derartige Studien häufig Patienten mit besserer Prognose eingeschlossen werden und weder das Ansprechen auf die Therapie noch die Zeit bis zur Progression der Erkrankung den Nutzen der Dosisintensivierung für Patienten widerspiegeln. Zwei lesenswerte Editorials im J. Clin. Oncol. beschäftigen sich eingehend mit dieser Problematik (2, 3).

Eine *alleinige Steigerung der Dosisintensität* wurde in randomisierten Studien bei Tumorerkrankungen, die auf eine Chemotherapie gut ansprechen (z.B. maligne Lymphome, akute Leukämien, Keimzelltumoren, Mamma-, kleinzellige Bronchial- und fortgeschrittenes Ovarialkarzinom), untersucht, wobei eine mäßige Dosissteigerung bisher bei keiner dieser Erkrankungen mit Ausnahme der akuten myeloischen Leukämie (AML) zu einer Verlängerung des Überlebens geführt hat (vgl. AMB 1993, **27**, 12; 1993, **27**, 53; 1994, **28**, 45). Auch *eine Steigerung der Dosisintensität*

kombiniert mit der Gabe hämatopoetischer Wachstumsfaktoren (G- oder GM-CSF) führte bisher in randomisierten Studien bei soliden Tumoren (Hodentumor, Blasen-, kleinzelliges Bronchial-, fortgeschrittenes Ovarialkarzinom) und Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL) nicht zu einer Verbesserung der Heilungsrate oder einer Verlängerung des Überlebens und muß deshalb weiterhin als experimentelle Therapie gelten. Besonders kritisch werden von den Autoren der Übersichtsarbeit die häufig von der Pharmaindustrie initiierten und finanziell unterstützten Phase-I- bzw. -II-Studien beurteilt, in denen neuere Zytostatika (z.B. Paclitaxel) hochdosiert zusammen mit G-CSF eingesetzt werden, da eine bessere Wirksamkeit weder der höheren Dosis noch der Kombination mit G-CSF bisher bewiesen wurde (vgl. AMB 1998, **32**, 1). Ziel der *Hochdosis-Chemotherapie gefolgt von der Retransfusion autologer hämatopoetischer Stammzellen* aus dem peripheren Blut oder Knochenmark ist es, die Resistenz der Tumorzellen gegenüber der Chemotherapie durch die Verabreichung sehr hoher myeloablativer Dosen von Zytostatika zu durchbrechen und dadurch das Ansprechen auf die Therapie sowie das Überleben von Patienten zu verbessern. Die zu diesem Therapiekonzept bisher durchgeführten randomisierten Studien ergaben mit Ausnahme von Patienten mit hämatologischen Neoplasien (z.B. Rezidive intermediär- oder hochmaligner NHL; vgl. AMB 1996, **30**, 36; Plasmozytom) keine signifikante Verlängerung des erkrankungsfreien bzw. Gesamtüberlebens. Inwieweit Patientinnen mit Chemotherapie-sensitivem metastasiertem Mammakarzinom von dieser Therapie profitieren, müssen die derzeit laufenden randomisierten Studien zeigen.

Fazit: Die Hochdosis-Chemotherapie gefolgt von autologer Stammzellretransfusion ist bei Patienten mit Plasmozytom und rezidiviertem NHL vermutlich der konventionell dosierten Chemotherapie überlegen. Für alle anderen Tumorerkrankungen ist die Wirksamkeit dieses Therapiekonzepts und die Steigerung der Dosen der Chemotherapie mit oder ohne Gabe hämatopoetischer Wachstumsfaktoren weiterhin unbewiesen und muß in randomisierten Phase-III-Studien geprüft werden. Eine Behandlung von Patienten mit Hochdosis-Chemotherapie außerhalb kontrollierter klinischer Studien sollte unterbleiben.

Literatur

1. Savarese, D.M.F., et al.: J. Clin. Oncol. 1997, **15**, 2981.
2. Siu, L.L., und Tannock, I.F.: J. Clin. Oncol. 1997, **15**, 2765.
3. Canellos, G.P.: J. Clin. Oncol. 1997, **15**, 3169.