

Das Dosis-Wirkung-Prinzip in Verbindung mit der Zufuhr von Antineoplastika

Maurie Markman

- 2.1 Wirkstoffexposition während der aktiven Zyklusphase maligner Zellen – 22
- 2.2 Ausreichende Wirkstoffzufuhr durch kapillaren Blutfluss – 22
- 2.3 Wirkstoffzufuhr und Induktionschemotherapie («neoadjuvante Chemotherapie») – 23
- 2.4 Evaluation der Wirkung dosisintensiver zytotoxischer Chemotherapien – 23
- 2.5 Hochdosis-Chemotherapie – 24
- 2.6 Optimale Dosiszufuhr – 24
- 2.7 Regionale Chemotherapie: Dosisintensivierung bei einer reduzierten systemischen Exposition – 25
- Literatur – 26

Die Bedeutung und Relevanz der Dosis bei der Therapie mit Zytostatika ist allgemein anerkannt [1]. Präklinische Modelle sowohl hämatologischer als auch solider Tumore lassen eine verstärkte Abtötung von Tumorzellen erkennen, wenn maligne Zellpopulationen zytotoxischen Wirkstoffen in höheren Konzentrationen ausgesetzt werden [2].

Diese Studien belegen jedoch auch die Toxizität dieser Wirkstoffe in Bezug auf normales Gewebe (»Nichtzielgewebe«); dies ist der Hauptgrund, warum Klinikärzte die Dosis der zugeführten Wirkstoffe nicht auf den anhand von Modellsystemen errechneten Wert erhöhen können, um den bestimmten Wirkstoffen zugeschriebenen Grad der Abtötung von Tumorzellen zu optimieren. Für eine wirksame Nutzung des Konzepts der Dosisintensität in Verbindung mit der Verabreichung von Antineoplastika ist eine Reihe zusätzlicher Faktoren zu berücksichtigen.

2.1 Wirkstoffexposition während der aktiven Zyklusphase maligner Zellen

Man kann berechtigterweise davon ausgehen, dass aktiv zyklierende Zellen (sowohl maligner als auch normaler Zellpopulationen) am stärksten auf zytotoxische Chemotherapeutika ansprechen. Daher überrascht es nicht, dass akute Leukämien und hochmaligne Lymphome im Vergleich zu sich langsamer teilenden und weniger stark zyklierenden soliden Tumoren (zum Beispiel Dickdarm-, Lungen-, Brusttumore) besonders gut auf diese Wirkstoffe ansprechen. Dieses Phänomen erklärt auch die Sensitivität von Knochenmarkelementen sowie der Magen- und Darmschleimhaut gegenüber diesen Wirkstoffen im Vergleich zu beispielsweise Muskel- oder Fettzellen.

Faktoren, die sich auf die Relevanz der Dosisintensität bei der Zufuhr von Antineoplastika auswirken, sind:

1. Zykluspezifität der Wirkstoffe,
2. Zellzykluszeiten bestimmter Krebsarten,
3. ausreichender kapillarer Blutfluss (und Wirkstoffzufuhr) in die von Krebs betroffene(n) Körperpartie(n),

4. Vorhandensein schlecht durchbluteter großer Tumormasse,
5. relative Bedeutung der höchsten Wirkstoffkonzentration gegenüber der tatsächlich erreichten Konzentration (»Area under the Curve« [AUC]-Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve) für die Optimierung der therapeutischen sowie die Steigerung der toxischen Wirkung der Substanz,
6. relative Bedeutung der Dosis gegenüber dem Applikationszeitplan der einzelnen Wirkstoffe ebenso wie der Kombinationstherapieschemata für die Erzielung einer sowohl therapeutischen als auch toxischen Wirkung,
7. kurz- und langfristige Nebenwirkungen dosisintensiver Therapieschemata,
8. Verfügbarkeit medikamentöser Supportivtherapien zur Verhinderung oder Minderung der Toxizität (zum Beispiel in Form von Erbrechen, Knochenmarkdepression) dosisintensiver Therapieschemata,
9. Möglichkeit einer regionalen Dosisintensivierung (um systemische Nebenwirkungen bei einer lokalen maximalen Wirkstoffexposition so gering wie möglich zu halten).

2.2 Ausreichende Wirkstoffzufuhr durch kapillaren Blutfluss

Ein weiterer wichtiger Grundsatz in diesem klinischen Bereich ist die *entscheidende Rolle der Durchblutung* für die Bestimmung der Dosiswirkung. Große, schlecht durchblutete Tumormasse oder zuvor bestrahlte maligne Läsionen werden dem Wirkstoff mit hoher Wahrscheinlichkeit größtenteils in einer wesentlich geringeren Konzentration ausgesetzt als ausreichend durchblutete Krebstumore. Bei einer unzureichenden Nährstoffversorgung lässt außerdem die aktive Teilung maligner Zellpopulationen nach, sodass diese weniger auf zytotoxische Antineoplastika ansprechen.

Die Bedeutung einer ausreichenden Blutzufuhr für die Beeinflussung des Ausgangs maligner Erkrankungen lässt sich anhand umfangreicher retrospektiver Studien mit Frauen, die an Eierstockkrebs im fortgeschrittenen Stadium leiden, entsprechend belegen [3]. Diese nicht randomisierten Studien

dokumentieren die Vorteile einer primären chirurgischen Resektion fortgeschrittener epithelialer Ovarialkarzinome, wobei die Patientinnen mit der geringsten Resttumormasse zu Beginn der primären zytotoxischen Chemotherapie die größte Chance hatten, eine sowohl klinisch als auch chirurgisch definierte komplette Reaktion zu erreichen.

Anmerkung: In der Vergangenheit erfolgte eine erneute Beurteilung des Operationserfolges bei Ovarialkarzinomen in der Regel während einer Second-look-Operation nach Abschluss der primären Chemotherapie ohne klinische Anzeichen einer persistierenden Krebserkrankung. Dieser operative Eingriff wird derzeit nicht routinemäßig durchgeführt, weil keine Daten vorliegen, die eine positive Auswirkung der mithilfe dieses invasiven Verfahrens gewonnenen Informationen auf den Ausgang der malignen Erkrankung belegen.

Ein wesentliches Argument ist, dass die Resttumorzellen nach der Entfernung großer (oder auch kleiner) makroskopischer Tumore zytotoxischen Chemotherapeutika in adäquaten Konzentrationen ausgesetzt werden können, die durch kapillaren Blutfluss zugeführt werden, um einen maximalen klinischen Nutzen zu erreichen.

2.3 Wirkstoffzufuhr und Induktionschemotherapie (»neoadjuvante Chemotherapie«)

Neuere Studien diverser Tumorarten, einschließlich Mamma- und Ovarialkarzinome, legen einen alternativen Ansatz nahe, bei dem zunächst eine Chemotherapie durchgeführt wird, um eine Zytoreduktion großer Tumormassen zu erreichen (Induktionschemotherapie oder »neoadjuvante« Chemotherapie), gefolgt von einer operativen Resektion makroskopischer Restläsionen mit anschließender Fortsetzung der Chemotherapie [4, 5]. Vor diesem Hintergrund ist das primäre Ziel der Chemotherapie die Größenreduzierung maligner Tumormassen, um eine bessere operative Resektion zu ermöglichen.

Das oberste Ziel dieser Strategie liegt erneut darin, eine möglichst optimale Exposition des Tumors gegenüber Antineoplastika in einer wirksa-

men Konzentration zu erreichen. In diesem Zusammenhang ist erwähnenswert, dass neuere, im Rahmen von Phase-III-Studien gewonnene Daten eine grundlegende Übereinstimmung der Krankheitsausgänge nach einer primären operativen Zytoreduktion im Vergleich zum Ansatz der Induktionschemotherapie bei großen, epithelialen Ovarialkarzinomen erkennen lassen [6].

2.4 Evaluation der Wirkung dosisintensiver zytotoxischer Chemotherapien

Forscher haben eine Reihe von Strategien getestet, um die Wirkung von Dosis und Dosisintensität in Bezug auf eine positive Beeinflussung des Ausgangs maligner Erkrankungen zu messen. Ein Ansatz besteht darin, die Gesamtkonzentration des zugeführten Wirkstoffes innerhalb eines definierten Zeitraums (zum Beispiel $\text{mg}/\text{m}^2/\text{Woche}$) als Maß für die Wirkung der Dosisintensität zu verwenden [7, 8]. Während in einigen klinischen Untersuchungen eine retrospektive Evaluation nicht randomisierter Studien bessere Behandlungsergebnisse in Verbindung mit einer höheren Dosisintensität nahelegt, konnten anschließend durchgeführte Phase-III-Studien die positive Wirkung dieser Strategien nur selten belegen [9, 10].

Ein Problem bei der Analyse nicht randomisierter Studien ist, dass Patientinnen, die den dosisintensivsten Therapien unterzogen werden können, mit höchster Wahrscheinlichkeit vorneweg den besten Performance-Status hatten, ein klinischer Faktor, der bekanntermaßen per se mit positiveren Ergebnissen assoziiert wird.

Ein weiteres Problem in Verbindung mit diesen Maßen für die Dosisintensität liegt darin, dass in den dafür verwendeten mathematischen Berechnungen angenommen wird, dass alle Substanzen gleich wirksam sind und dass die Wirkung der Dosisintensität bei den verschiedenen Wirkstoffen, die im Rahmen eines bestimmten Therapieschemas eingesetzt werden, identisch ist. In der Tat liegen leider meist nur wenige empirische Daten (wenn überhaupt) vor, um diese Schlussfolgerung zu untermauern, was sich negativ auf die Relevanz dieser Analysen auswirken könnte.

2.5 Hochdosis-Chemotherapie

Hochdosis-Chemotherapien in Verbindung mit einer Knochenmark- oder peripheren Stammzelltransplantation spielen nachweislich eine wichtige Rolle bei der Behandlung hämatologischer Malignome, einschließlich akuter Leukämien sowie von Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphomen.

Nicht randomisierte Studien legen außerdem die positive Wirkung einer Reihe von Hochdosis-Chemotherapien bei diversen soliden Tumoren, einschließlich Mamma- und Ovarialkarzinome, nahe. Doch mit Ausnahme von Keimzellentumoren gibt es zurzeit keine stichhaltigen Belege für die positive Wirkung hochdosierter Chemotherapien zur Behandlung solider Tumore [11, 12].

Es können mehrere Gründe dafür angeführt werden, dass in diesen Fällen mit Hochdosis-Chemotherapien keine Verbesserung des Ergebnisses erreicht werden kann, ebenso wie für die (bereits erwähnte) möglicherweise unzureichende Wirkstoffzufuhr bei Vorhandensein großer Tumormasse sowie (was möglicherweise am wichtigsten ist) für die erheblich eingeschränkte Möglichkeit, die Dosis systemisch zugeführter Antineoplastika tatsächlich zu *intensivieren*, ohne dass sich eine unzumutbare Toxizität entwickelt.

In der Tat konnte durch die meisten »Hochdosis-Chemotherapien« lediglich eine deutliche Steigerung der Konzentrationen zytotoxischer Wirkstoffe erreicht werden, die mit einer Knochenmarkdepression als dosisbeschränkende Nebenwirkung verbunden sind (wie zum Beispiel Alkylantizinen, Etoposide, Carboplatin). Wenn hingegen andere Nebenwirkungen überwiegen (wie zum Beispiel Neuropathien, kardiale Toxizität, Nierentoxizität), ist eine wirksame Dosisintensivierung problematisch. Doch selbst wenn die Dosis des zugeführten Antineoplastikums erhöht werden kann, ist diese Steigerung im Allgemeinen auf ein Vielfaches der ursprünglichen Konzentration beschränkt, da bei einer Dosisintensivierung über diese moderate Erhöhung hinaus neben einer Knochenmarksdepression üblicherweise weitere schwerwiegende Nebenwirkungen auftreten.

Zum Abschluss dieses Abschnittes ist die wahrscheinliche Erklärung für die häufigen positiven Berichte über Hochdosis-Chemotherapien in nicht

randomisierten Phase-II-Studien oder retrospektiven Analysen individueller klinischer Studien hervorzuheben. Wie bereits in Verbindung mit Hochdosis-Therapieschemata erwähnt, bei denen keine Knochenmarktransplantation notwendig ist, haben Patienten, die einer Hochdosis-Chemotherapie unterzogen werden, mit ziemlicher Sicherheit einen besseren Performance-Status und lassen eine geringere Komorbidität erkennen als diejenigen, die *nicht* für eine derartige Hochdosis-Behandlungsstrategie ausgewählt werden [13].

Aus diesem Grund könnte ein beobachtetes positives Ergebnis, das scheinbar aus einem bestimmten Behandlungsschema resultiert, tatsächlich vollständig (oder teilweise) auf eine Verzerrung der Auswahl von Patienten für das Therapieschema zurückzuführen sein. Mit seltenen Ausnahmen ist nur anhand von Daten, die im Rahmen sorgfältig strukturierter, randomisierter Studien gewonnen wurden, eine Unterscheidung zwischen einem echten klinischen Nutzen und einer Auswahlverzerrung der Patientenpopulation, die einem bestimmten Behandlungsschema unterzogen werden soll, möglich. Dabei ist ebenso anzumerken, dass die »Auswahlverzerrung« im Rahmen einer Dokumentation zur Überlegenheit der Hochdosis-Behandlungsstrategien im Zusammenhang mit der Erbringung medizinischer Leistungen durch eine »einwandfreie klinische Beurteilung« angemessen berücksichtigt wird.

2.6 Optimale Dosiszufuhr

Das Grundkonzept der Zufuhr von Antineoplastika in einer biologisch wirksamen Konzentration wurde bereits in Verbindung mit der Diskussion über eine ausreichende Blutzufuhr maligner Zellpopulationen behandelt. Ein verwandtes Konzept ist die Verabreichung der in einem bestimmten Fall *optimalen Dosis*. Doch ähnlich wie bei der Festlegung der notwendigen Dosis und Konzentration zur Erzielung einer gewünschten zytotoxischen Wirkung ist es leider normalerweise relativ schwierig, die optimale Dosis für einen individuellen Patienten oder eine Population mit einer bestimmten malignen Erkrankung genau festzulegen.

Als optimale Dosis eines Antineoplastikums kann die Dosis betrachtet werden, mit der eine maximale positive klinische Wirkung erzielt wird, während sich die Toxizität in vertretbaren Grenzen hält. Man könnte zwar meinen, dass die optimale Dosis einfach der höchsten Dosis entspricht, die mit tolerierbaren Nebenwirkungen verabreicht werden kann, doch in einer begrenzten Anzahl von Fällen konnte stattdessen ein klinisch manifestes Wirkungsplateau in Bezug auf den Grad der Abtötung von Tumorzellen nachgewiesen werden, der bei Zufuhr eines individuellen Antineoplastikums in bestimmten Fällen erreicht wird, während bei höheren Konzentrationen keine weiteren Tumorzellen abgetötet werden, sondern stattdessen eine stärkere Toxizität ausgelöst wird.

So lassen zum Beispiel retrospektive Daten in Bezug auf rezidivierende Ovarialkarzinome bei Durchführung einer Carboplatin-Monotherapie in der Zweitlinientherapie einen Anstieg der objektiven Ansprechrate mit einer zunehmenden Konzentration bis zu einer errechneten Carboplatin-AUC (Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve) von 4 oder 5 erkennen [14]. Oberhalb dieser AUC nimmt die Ansprechrate der Patienten nicht zu, die hämatologischen Nebenwirkungen können jedoch ein schwerwiegendes Ausmaß annehmen. Leider liegen nur wenige solcher Daten in Bezug auf individuelle Wirkstoffe bei bestimmten Krebserkrankungen vor. Diese Studien belegen allerdings die potentielle Relevanz dieses Faktors für ein routinemäßiges Krankheitsmanagement.

Es ist ebenfalls auf die Komplexität hinzuweisen, die mit der Bestimmung der optimalen Dosis für einzelne Wirkstoffe in einer Kombinationschemotherapie verbunden ist, insbesondere wenn die Wirkstoffe überlappende Toxizitäten hervorrufen. Wenn die Dosis eines Wirkstoffes reduziert wird, damit ein zweiter Wirkstoff zugeführt werden kann, werden durch den ersten Wirkstoff eventuell weniger Tumorzellen abgetötet, möglicherweise sogar deutlich weniger.

2.7 Regionale Chemotherapie: Dosisintensivierung bei einer reduzierten systemischen Exposition

Nach einer systemischen Wirkstoffzufuhr kann man berechtigterweise annehmen, dass der Grad der Exposition von Tumorgewebe oder normalem Gewebe in erster Linie durch den Grad der Durchblutung bzw. des kapillaren Blutflusses in diesen Bereichen und Geweben bestimmt wird. Bei einer regionalen Wirkstoffzufuhr (zum Beispiel über die Harnblase, Zerebrospinalflüssigkeit, Peritonealhöhle, durch isolierte Extremitätenperfusion) besteht jedoch die Möglichkeit, die Konzentration des Wirkstoffes zu erhöhen, der mit der malignen Zellpopulation innerhalb eines bestimmten Körperkompartimentes in Kontakt kommt, während der Grad der Exposition von Bereichen außerhalb des Kompartimentes reduziert und das Risiko einer schwerwiegenden Toxizität potentiell minimiert wird.

In verschiedenen Fällen (zum Beispiel intrathekale Zufuhr von Methotrexat zur Behandlung einer Meningeosis leucaemica; intraperitoneale Zufuhr von Cisplatin zur Behandlung kleiner, fortgeschrittener Ovarialkarzinome; intravesikale Zufuhr diverser Antineoplastika zur Behandlung oberflächlicher Blasenkarzinome) hat sich gezeigt, dass durch eine sehr hohe lokale Konzentration dieser Wirkstoffe eine positive klinische Wirkung erzielt werden kann, wobei sich die lokale und systemische Toxizität in vertretbaren Grenzen halten [15, 16]. Dabei ist der Hinweis angebracht, dass in allen diesen Fällen innerhalb der Körperkompartimente deutlich höhere Wirkstoffkonzentrationen erzielt werden können, als dies bei einer systemischen Wirkstoffzufuhr gefahrlos möglich wäre.

Literatur

1. Frei III E, Canellos GP. Dose: a critical factor in cancer chemotherapy. *Am J Med.* 1980;69:585–94.
2. Schabel Jr FM, Griswold Jr DP, Corbett TH, Laster Jr WR. Increasing therapeutic response rates to anticancer drugs by applying the basic principles of pharmacology. *Pharmacol Ther.* 1983;20:283–305.
3. Hennessy BT, Coleman RL, Markman M. Ovarian cancer. *Lancet.* 2009;374:1371–82.
4. Tan MC, Ai MF, Gao F, et al. Predictors of complete pathological response after neoadjuvant systemic therapy for breast cancer. *Am J Surg.* 2009;198:520–5.
5. Kuhn W, Rutke S, Spathe K, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by tumor debulking prolongs survival for patients with poor prognosis in International Federation of Gynecology and Obstetrics Stage IIIC ovarian carcinoma. *Cancer.* 2001;92:2585–91.
6. Bessette AR, Benedetti-Panici PL, Boman K, et al. Randomised trial comparing primary debulking surgery (PDS) with neoadjuvant chemotherapy (NACT) followed by interval debulking (IDS) in stage IIIC-IV ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer. IGCS 12th biennial meeting proceedings, Bangkok; 25–28 Oct 2008.
7. Hryniuk W, Levine MN. Analysis of dose intensity for adjuvant chemotherapy trials in stage II breast cancer. *J Clin Oncol.* 1986;4:1162–70.
8. Hryniuk W. Will increases in dose intensity improve outcome: pro. *Am J Med.* 1995;99:695–70.
9. McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, et al. Assessment of dose-intensive therapy in suboptimally debulked ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 1995;13:1589–99.
10. Gore M, Mainwaring P, A'Hern R, et al. Randomized trial of dose-intensity with single-agent carboplatin in patients with epithelial ovarian cancer. London Gynaecological Oncology Group. *J Clin Oncol.* 1998;16:2426–34.
11. Tallman MS, Gray R, Robert NJ, et al. Conventional adjuvant chemotherapy with or without high-dose chemotherapy and autologous stem-cell transplantation in high-risk breast cancer. *N Engl J Med.* 2003;349:17–26.
12. Grenman S, Wiklund T, Jalkanen J, et al. A randomised phase III study comparing high-dose chemotherapy to conventionally dosed chemotherapy for stage III ovarian cancer: the Finnish Ovarian Cancer (FINOVA) study. *Eur J Cancer.* 2006;42:2196–9.
13. Berry DA, Broadwater G, Klein JP, et al. High-dose versus standard chemotherapy in metastatic breast cancer: comparison of Cancer and Leukemia Group B trials with data from the Autologous Blood and Marrow Transplant Registry. *J Clin Oncol.* 2002;20:743–50.
14. Jodrell DI, Egorin MJ, Canetta RM, et al. Relationships between carboplatin exposure and tumor response and toxicity in patients with ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 1992;10:520–8.
15. Markman M. Regional antineoplastic drug delivery in the management of malignant disease. Baltimore: The Johns Hopkins University Press; 1991.
16. Markman M, Walker JL. Intraperitoneal chemotherapy of ovarian cancer: a review, with a focus on practical aspects of treatment. *J Clin Oncol.* 2006;24:988–94.



<http://www.springer.com/978-3-642-35013-9>

Regionale Therapie maligner Tumoren

Aigner, K.R.; Stephens, F.O.; Vogl, Th.J.; Padberg, W.

(Hrsg.)

2013, XVIII, 426 S., Hardcover

ISBN: 978-3-642-35013-9