

Metronomische orale Erhaltungstherapie bei Patienten mit lokalisiertem Hochrisiko-Rhabdomyosarkom (RMS) und RMS-ähnlichen Tumoren: Ein Bericht aus einer randomisierten, multizentrischen Phase-III-Studie CWS-2007HR.

E.Koscielniak ,G.Ljungman, B.Kazanowska, F.Niggli, M.Sparber-Sauer, R.Handgretinger, M Zimmermann, J.Boos, B.Blank, E.Hallmen, I.Teichert von Lüttichau, I.Schmid, B-Fröhlich, HL Müller, W.Behnisch, R.Ladenstein, M. Scheer, C.Vokuhl, T von Kalle, C.Blattmann, S.Bielack, T.Klingebl

Hintergrund

Eine niedrig dosierte, medikamentöse Erhaltungstherapie als Konsolidierung über mehrere Monate nach multimodaler Standardtherapie (ST) hat sich als wirksam bei Patienten mit Sarkomen erwiesen. Es ist jedoch unklar, welche Medikamentenkombination wie lange gegeben werden sollte.

Wir haben untersucht, ob die zusätzliche orale Erhaltungstherapie (M-Arm) nach der Standard-Chemotherapie (S-Arm) bei Patienten mit lokalisierten Rhabdomyosarkomen (RMS) und RMS-ähnlichen Sarkomen, das Überleben verbessern würde. Infrage für die Studie kamen nur Patienten, die gemäß CWS-Stratifizierung ein hohes oder sehr hohes Risiko (HR und VHR) hatten, ein Rezidiv zu erleiden.

Methoden

Infrage für die Studie kamen Patienten mit folgenden Merkmalen: Alter >6 Monate und <21 Jahre, die

1) ein embryonales RMS N0 hatten, unvollständig reseziert (IRS-Gruppe II oder III), Tumorgöße >5cm und/oder ≥10 Jahre, an ungünstigen primären Stellen und alle Patienten mit einem N1-Status (HR RMS-Gruppe),

2) ein alveoläres RMS N0/N1 (VHR RMS-Gruppe) hatten, und

3) ein undifferenziertes Sarkom (UDS), ein extraskelettales Ewing-Sarkom (EES) oder ein primäres, nicht resezierbares (Gruppe III) Synovialsarkom (SS) (HR RMS-ähnliche Gruppe) hatten.

Die Patienten mussten in kompletter Remission nach ST einschließlich 9 Zyklen Ifosfamid, Vincristin und Actinomycin D +/- Doxorubicin, Operation und/oder Strahlentherapie sein, um für die Randomisierung infrage zu kommen. Randomisiert wurde ein Ende der Behandlung (S-Arm) gegen eine Erhaltungstherapie (M-Arm) mit acht 10-tägigen Kursen bestehend aus Trofosfamid (2 x 75 mg/m²/Tag) und Idarubicin (1 x 5 mg/m²/Tag 1,4,7,10) im Wechsel mit Trofosfamid und Etoposid (2 x 25 mg/m²/Tag).

Die Studie wurde mit einer Power von 80 % (5 % 2-seitiges Alpha-Niveau) konzipiert, um einen Anstieg des 3-Jahres-EFS von 60 auf 75 % zu detektieren (Alpha = 0,05), Beta = 0,2). Die Randomisierung wurde nach Risikogruppen stratifiziert. Um mögliche Ungleichgewichte bei der Anzahl der Behandlungszuweisungen zu reduzieren, wurde ein permutiertes Blockdesign verwendet. Die anfänglich berechnete Stichprobengröße betrug 145 Patienten in jeder Gruppe (Rekrutierungszeitraum sechs Jahre). Aufgrund der Rekrutierungsrate, die

niedriger als geplant ausfiel, wurde die Rekrutierung auf 10 Jahre verlängert und die Stichprobengröße auf 98 in jeder Gruppe neu berechnet (zweiseitiges Alpha 0,05, Power 85 %).

Ergebnisse

Zwischen dem 1.7.2009 und dem 30.6.2019 wurden 492 Patienten hinsichtlich der Einschlusskriterien evaluiert, von denen 367 nach Abschluss der Standardtherapie für die Studie in Frage kamen. 195 Patienten wurden randomisiert: 99 wurden dem S-Arm und 96 dem M-Arm zugewiesen. Die Verteilung der folgenden klinischen Merkmale (Alter, Geschlecht, Tumorgröße, IRS-Stadium, T-Status, N-Status, Histologie, Lokalisation) zwischen den Behandlungsgruppen wurde mit dem Fisher Exact Test überprüft und zeigte keinen signifikanten Unterschied.

In der Intent-to-Treat-Population mit einer medianen Nachbeobachtung von 5,2 Jahren (IQR 3,9–6,1) bei überlebenden Patienten, betrug das 3-Jahres Event-free-survival (EFS) im M-Arm 66,9 % (95 % IC 58,1–77,2) vs. 75,6 % (95 % IC 67,6–84,6) im S-Arm (Hazard ratio HR 1.62, 95%CI 0.98-2.69, p= 0,06). Das 3-Jahres Overall Survival (OS) betrug im M-Arm 82,8 % (95 % IC 75,4–90,8) vs. 84,7 % (95 % IC 77,8–92,1) im S-Arm (HR 1,55, 95%CI 0.84-2.89, p=0,15) im S-Arm. Toxizitätsgrad 3 (kein Grad 4) im M-Arm trat auf in den Kategorien hämatologisch bei 51 %, fiebrige Infektion bei 5 %, sensorische Neuropathie bei 1 % der Patienten.

Schlussfolgerungen

Die zusätzliche Erhaltungstherapie mit Trofosfamid, Etoposid und Idarubicin (M-Arm) nach multimodalen Standardtherapie verbessert das 3-Jahres EFS und OS bei Patienten mit RMS mit hohem Risiko und RMS-ähnlichen Sarkomen nicht.

Nummer der klinischen Studie

EudraCT 2007-0001478-10 ¹

1. Koscielniak E, Ljungman G, Kazanowska B, et al. Maintenance therapy with trofosfamide, idarubicin and etoposide in patients with rhabdomyosarcoma and other high-risk soft tissue sarcomas (CWS-2007-HR): a multicentre, open-label, randomised controlled phase 3 trial. *EClinicalMedicine*. Dec 2024;78:102957. doi:10.1016/j.eclinm.2024.102957