

Gynäkologische Tumoren

Operation und adjuvante Therapie als «Stellschrauben» der Prognose

Die Tumorresektion ist bei vielen Krebsentitäten die einzige kurative Therapieoption. Mit Hilfe der adjuvanten Therapie kann zudem die rezidivfreie Zeit verlängert werden. Bei der Jahrestagung der American Society of Clinical Oncology (ASCO) konnte für das Ovarialkarzinom eine bessere Visualisierung des Tumors durch einen Folat-analogen Liganden gezeigt werden. Eine Optimierung der adjuvanten Therapie beim Zervixkarzinom blieb hingegen erfolglos.

Ovarialkarzinom: OTL38 bei Folatrezeptorpositiven Tumoren

Die komplette Zytoreduktion ist eine der wichtigsten Voraussetzungen, um beim Ovarialkarzinom die Prognose der Patientinnen zu verbessern. Da etwa 97% der Ovarialkarzinomzellen den Folat-Rezeptor exprimieren, wurde dieser als Ziel für ein intra-operatives Hilfsmittel verwendet. OTL38 – ein Folat-analoger Ligand, der mit einem Indolcyanin-ähnlichen grünen Farbstoff konjugiert ist, kann die Visualisierung der Tumoren während des Eingriffs erhöhen. Bei Kontakt mit dem Folat-Rezeptor wird die Fluoreszenz des Farbstoffs aktiviert und mithilfe der nahen Infrarot-Bildgebung sichtbar gemacht. Auf dem Jahreskongress ASCO 2021 wurden Studienergebnisse präsentiert, die den Vorteil der Operation mit OTL38 nachwiesen (1).

134 Patientinnen wurden in einer offenen Phase-III-Studie zuerst mit Weisslicht und Palpation auf verdächtige Läsionen untersucht und bei Notwendigkeit ein Operationsplan aufgestellt. Dann wurde mit der Fluoreszenz-Bildgebung nach weiteren Läsionen gesucht und der Operationsplan bei Bedarf umgestellt. Vor der Resektion des Ovarialkarzinoms erhielten die Patientinnen eine 60-minütige OTL38-Infusion. Bei der Operation wurden dann die Läsionen, die unter Weisslicht und Fluoreszenz identifiziert wurden, reseziert, und nach der Resektion wurde noch einmal mit der Fluoreszenz-Bildgebung intraoperativ nach Läsionen geschaut. Alle Resektate wurden pathologisch begutachtet.

Insgesamt wurden bei einem Drittel der Patienten durch die Fluoreszenz-Bildgebung eine oder mehrere Folat-Rezeptor-positive Läsionen identifiziert, die mit Weisslicht und Palpation nicht reseziert worden wäre. Die Sensitivität für die Identifizierung Folat-Rezeptor-positiver Läsionen betrug 83%, die Falsch-Positiv-Rate 32,7%. Bei Chirurgen mit hohem Operationsvolumen wurde eine Sensitivität von 86,5% und eine Falsch-Positiv-Rate von 28,5% ermittelt. In einer Befragung gaben die Chirurgen an, für 56,0% der Patientinnen den Operationsplan aufgrund der intra-operativen Fluoreszenz-Bildgebung geändert zu haben. Bei 50,5% der Patientinnen wurde ein verbessertes Debulking erzielt und bei 62,4% der Patientinnen konnte eine komplette Resektion (R0) erreicht werden.

Zervixkarzinom: Adjuvante Chemotherapie bringt keinen Vorteil

Der Versuch, durch eine adjuvante Therapie nach Chemoradiotherapie die Prognose beim Zervixkarzinom zu verbessern, brachte in der OUTBACK-Studie nicht den gewünschten Erfolg. Hintergrund für die gewählte Strategie war die Überlegung, dass die meisten Todesfälle beim Zervixkarzinom aufgrund der Entwicklung von Fernmetastasen erfolgen. Um nun ein Fortschreiten zur metastasierten Erkrankung zu verzögern, wurde in der OUTBACK-Studie die adjuvante Chemotherapie mit Carboplatin plus Paclitaxel zur Standard-Chemoradiotherapie hinzugefügt. Primärer Endpunkt war eine Verlängerung des Gesamtüberlebens (Over-

all Survival; OS). Aus den beim ASCO präsentierten Studienergebnissen ist zu folgern, dass die Beckenbestrahlung mit wöchentlicher Cisplatin-Gabe – ohne die zusätzliche adjuvante Chemotherapie – die Standardbehandlung des lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinoms bleibt (2). Bei der Auswertung der Studiendaten wurde kein Unterschied für das OS (Hazard Ratio [HR]: 0,90; 95%-Konfidenzintervall [KI]: 0,70–1,17; $p = 0,8$) oder das progressionsfreie Überleben (PFS) (HR: 0,86; 95%-KI: 0,69–1,07; $p = 0,6$) gesehen. Die 5-Jahres-OS-Rate betrug 71% im Chemoradiotherapie-Arm und 72% bei zusätzlicher Gabe von Carboplatin plus Paclitaxel. Progressionsfrei lebten nach 5 Jahren 61 versus 63% der Patientinnen. Es traten aber, wie zu erwarten, signifikant häufiger Nebenwirkungen hämatologischer, neurologischer und allgemeiner Art unter zusätzlicher Chemotherapie auf. Der Anstieg einer späten Radiotoxizität wurde nicht beobachtet.

In der OUTBACK-Studie starteten 453 Patientinnen die Chemoradiotherapie im Kontrollarm und 353 Patientinnen komplettierten sie. Im experimentellen Arm mit zusätzlicher adjuvanter Chemotherapie begannen 453 Patientinnen die Chemoradiotherapie und 356 komplettierten diese. Allerdings starteten nur 361 Patientinnen auch mit der adjuvanten Chemotherapie – was bedeutet, dass 22% der Patientinnen im experimentellen Arm die vollständige Studienmedikation nicht erhielten – und 285 komplettierten diese. Dennoch: Die vorliegenden Daten rechtfertigen eine adjuvante Chemotherapie mit Carboplatin und Paclitaxel nach Chemoradiotherapie mit wöchentlichem Cisplatin nicht. Es solle für die Optimierung durch eine adjuvante Therapie auf effektive, aber weniger toxische Möglichkeiten fokussiert werden, so die Schlussfolgerung der Autoren. ■

Ine Schmale

Referenzen:

1. Tanyi JL et al.: Phase 3, randomized, single-dose, open-label study to investigate the safety and efficacy of pafolacianine sodium injection (OTL38) for intraoperative imaging of folate receptor positive ovarian cancer. 2021 ASCO Annual Meeting, Abstr. #5503
2. Mileskin L et al.: Adjuvant chemotherapy following chemo-radiation as primary treatment for locally advanced cervical cancer compared to chemo-radiation alone: The randomised phase 3 OUTBACK trial (ANZGOG 0902, RTOG 1174, NRG 0274). 2021 ASCO Annual Meeting, Abstr. #LBA3