

Kontroversen zur Therapie

Standpunkte beim Management von Ovarialtumoren

Am diesjährigen ESGO-Meeting wurden neue Studienresultate zur Diagnostik und Therapie gynäkologischer Tumoren vorgestellt und umstrittene Aspekte heiss diskutiert. In Pro- und Kontravorträgen, insbesondere zum Ovarialkarzinom, wurden die Positionen gegen bisher Bekanntes abgewogen.

An der Session der Nordostdeutschen Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO) trugen international anerkannte Experten Argumente für und gegen drei kontrovers diskutierte Interventionen beim Ovarialtumor zusammen. Im Zentrum standen folgende Fragen:

- ▲ Welche Patientinnen mit Ovarialtumor profitieren von einer neoadjuvanten Chemotherapie?
- ▲ Welchen Sinn haben laparoskopische Stagings?
- ▲ Welche Rolle spielt der Marker CA-125 in der Nachsorge?

Im Folgenden werden die Positionen zusammengefasst.

Die neoadjuvante Chemotherapie beim Ovarialtumor

In der Diskussion über das Pro und Kontra der präoperativen (neoadjuvanten) Therapie standen sich Prof. Ignace Vergote, Universitätsklinik Löwen/Belgien, und Prof. Dr. med. Jalid Sehouli, Klinik für Frauenheilkunde an der Charité, Berlin, gegenüber.

Pro: Der Standard für die primäre Therapie des fortgeschrittenen Ovarialtumors ist die möglichst vollständige operative Reduktion der Tumormasse. Die Gruppe um Prof. Vergote hat in der EORTC-GCG/NCIC-CTG-Studie bei 718 Frauen mit einer fortgeschrittenen Neoplasie der Ovarien, der Tuben oder des Peritoneums nachgewiesen, dass die neoadjuvante platinhaltige Chemotherapie signifikant häufiger zu einem postoperativen Zustand ohne Tumorresiduen führt als die Nichtdurchführung dieser Therapie (in 56 vs. 21% der Fälle) (1). Die postoperative Mortalität betrug in der primär operierten Gruppe 2,7% und in der neoadjuvant behandelten Gruppe 0,6%. Vor allem jüngere Patientinnen profitierten von der neoadjuvanten Therapie.

«Wenn bei Patientinnen das Ziel der vollständigen Entfernung der Tumormassen aufgrund der Lage oder der Grösse des Tumors nicht primär erreicht werden kann, scheint eine neoadjuvante Chemotherapie sinnvoll zu sein», folgerte Vergote.

Kontra: Die tumormassenreduzierende Operation kann die Prognose entsprechend einem Downstaging verbessern; dies wurde aber nur für chemotherapie-naive Patientinnen nachgewiesen (2). Selektionskriterien für eine neoadjuvante Therapie sind schlecht definiert und nicht validiert. Die Operation nach neoadjuvanter Chemotherapie ist schwieriger und nicht standardisiert. Die neoadjuvante Chemotherapie könnte zudem das Risiko für Resistenzen erhöhen (mehr Mutationen bei initial mehr chemotherapieexponierten Tumorzellen) und damit die Prognose verschlechtern (3). Der klinische Outcome von Patienten nach präoperativer Chemotherapie ist gemäss Sehouli schlechter, wie grössere Studien gezeigt haben (4, 5). Nur ein sehr kleiner Teil der Patientinnen könnte von einer neoadjuvanten Chemotherapie profitieren.

Die Rolle des laparoskopischen Stagings

Zu diesem Thema argumentierten Prof. Mete Güngör, Klinik für Gynäkologie, Universitätsklinik Ankara/Türkei, und Prof. Werner Lichtenegger, Klinik für Frauenheilkunde an der Charité, Berlin.

Pro: Die Laparoskopie bietet die Möglichkeit, ein Staging vorzunehmen, ohne die erhöhte Morbidität durch eine Laparotomie mit nachfolgender Bestrahlung in Kauf nehmen zu müssen und die Lymphknoten paraaortal sowie im kleinen Becken zu evaluieren. Dies ist von entscheidender Bedeutung, da die Resektion betroffener Lymphknoten vor Chemo-

therapie oder Bestrahlung zu einer Verbesserung des Gesamtüberlebens führt (6).

Das laparoskopische Staging beim Endometrium- und Ovarialkarzinom hat gegenüber der Laparotomie gemäss Prof. Güngör folgende Vorteile: weniger Blutverlust und notwendige Transfusionen (7, 8), weniger postoperative Komplikationen (9) und eine frühere Rückkehr der Patientinnen in den Alltag (10).

Kontra: Eine kürzere Hospitalisationszeit und weniger Schmerzen durch das laparoskopische Staging konnten nur in nicht prospektiven Studien nachgewiesen werden. Die intraoperative Komplikationsrate ist bei der Laparoskopie höher als bei der Laparotomie, insbesondere durch Verletzungen an den Harnwegen bedingt, wodurch sich die Zeit bis zur Normalisierung der Blasenfunktion verlängert (11). Beim Ovarialtumor besteht ein signifikant erhöhtes Risiko für eine schlechtere Prognose nach laparoskopiebedingter Ruptur der Kapsel bei Neoplasien im Stadium I (12). Prof. Lichtenegger gab zu bedenken, dass es für eine Änderung des Standardprozederes (Laparotomie) zu früh sei.

CA-125-Bestimmung in der Nachsorge

Bei diesem Aspekt, der die ambulante Nachsorge der Ovarialkarzinompatientinnen verändern würde, standen Prof. Sandro Pignata, Medizinische Onkologie, Istituto Nazionale Tumori, Neapel, und Prof. Christian Marth, Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Innsbruck, in der Kontroverse.

Pro: Die Kombination der CA-125-Messung und Beachtung von klinischen und radiologischen Standardkriterien könnte mehr Rezidive früher erfassen (13). Falls der Marker CA-125 nicht mehr gemessen würde, wäre eine starke Zunahme von bildgebenden Verfahren zu erwarten. Eine Verzögerung der Therapie um einige Monate könnte den Behandlungseffekt verschlechtern. Zu einem früheren Zeitpunkt ist die Tumormasse noch rela-

tiv gering; und die Tumormasse hat sich als unabhängiger prognostischer Faktor für das Ansprechen auf eine zweite Chemotherapie erwiesen (14).

Die frühe Erkennung von Rezidiven kann helfen, Patientinnen zu identifizieren, welche von einem chirurgischen Eingriff profitieren. Die 2006 publizierte DESK-TOP-OVAR-II-Studie hat belegt, dass operierte Frauen, bei welchen die Tumormasse vollständig entfernt werden konnte, hochsignifikant länger lebten als solche, die Tumorresiduen hatten (45 vs. knapp 20 Monate [$p < 0,001$]) (15).

Nicht zu vernachlässigen sei zudem der beruhigende psychologische Effekt der CA-125-Messung in der Tumornachsorge, betonte Pignata.

Kontra: Die Bestimmung des CA-125 ist nur sinnvoll, wenn die frühe Erkennung und Therapie eines Rezidivs das Outcome positiv beeinflusst. Dass dies nicht der Fall ist, hat eine am ASCO-Meeting 2009 präsentierte EORTC-Studie gezeigt (16): Bei 529 Frauen mit einer Ovarial-

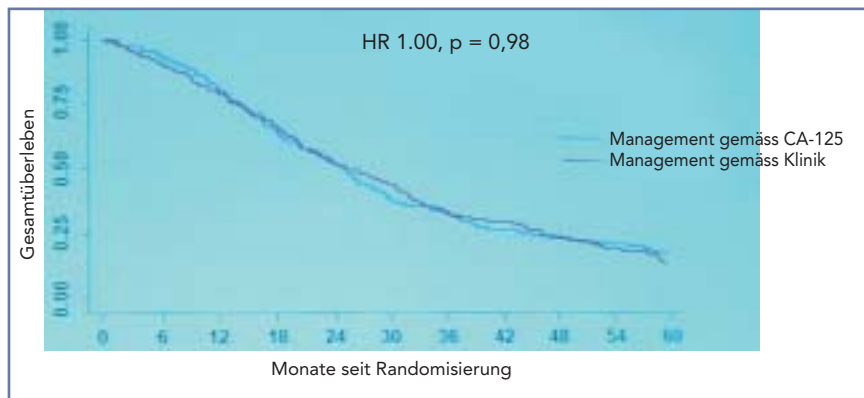


Abbildung: Gesamtüberleben im Management nach CA-125-Bestimmung und gemäss Klinik

neoplasie, die sich in Remission nach einer platinhaltigen Chemotherapie befanden und bei welchen das CA-125 auf mindestens das Zweifache der Norm angestiegen war, führte die frühe Identifizierung des Rezidivs durch die CA-125-Bestimmung zwar zur schnelleren Installation einer zweiten Chemotherapie, die Markerbestimmung war jedoch weder mit einer Verbesserung des Überlebens (siehe *Abbildung*) noch der Lebensqua-

lität assoziiert. Der CA-125-Spiegel ist gemäss einer Multivarianzanalyse kein gutes Selektionskriterium für eine sekundäre operative Zytoreduktion (17).

Bezüglich des psychologischen Aspekts der CA-125-Messung zeigte sich in einer Befragung von 1060 Frauen in der Nachsorge, dass 60% der Patientinnen die Bestimmung des CA-125 als die am meisten angstauslösende Untersuchung bezeichneten (18).

Neue Therapieoption beim Ovarialtumorrezidiv

Allein in Europa werden jedes Jahr ungefähr 48 000 neue Ovarialtumoren diagnostiziert und 31 000 dadurch bedingte Todesfälle verzeichnet. 70 bis 80% aller Tumoren der Ovarien werden erst in einem fortgeschrittenen Stadium (III–IV) erkannt, was die hohe Rezidivrate und Mortalität erklärt. Mit Trabectedin steht nun eine effektive und gut verträgliche Alternative zu den platinhaltigen Therapie- regime zur Auswahl.

Die Erstlinien-Standardtherapie des malignen Ovarialtumors sollte gemäss internationalen Empfehlungen in der Chemotherapie ein Platin- und ein Taxanderivat umfassen. Die intraperitoneale Platinverabreichung ist für sehr motivierte Frauen, bei denen eine vollständige Tumorsektion möglich war, eine Option. Trotz Standardtherapie bleibt das Langzeitüberleben nach Diagnose eines fortgeschrittenen malignen Ovarialtumors mit nur ungefähr 25% bis heute enttäuschend. Mehr als 80% aller Frauen mit einem malignen Ovarialtumor erhalten eine primäre Chemotherapie in palliativer Absicht, das heisst, früher oder später wird ein Rezidiv auftreten. Die Wahrscheinlichkeit, auf eine

Zweitlinien-Chemotherapie anzusprechen, hängt vom platinfreien Intervall ab.

Neuer Hoffnungsträger

Trabectedin (Yondelis®) ist ein synthetischer Wirkstoff, den Forscher ursprünglich aus einer Seescheide, einem im Meer vorkommenden Manteltier (*Ecteinascidia turbinata*), extrahiert haben. Der Wirkstoff bindet im Zellkern an die kleine Furche der DNA, wodurch der Zellzyklus durch die Interferenz mit verschiedenen Transkriptionsfaktoren, DNA-Bindungsproteinen und DNA-Reparaturvorgängen gestört wird. Trabectedin ist in den EU-Ländern zur Behandlung des Rezidivs von Weichteilsarkomen zugelassen; in

der Schweiz besteht die Zulassung für die Behandlung von Lipo- und Leiomyosarkomen nach Primärtherapie mit Anthrazyklinen und Ifosfamid. Die Ausweitung der Zulassung für die Zweitlinientherapie beim Ovarialtumor in Kombination mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin (PLD) wird für die EU in Kürze erwartet.

Als Monotherapie effektiv und gut verträglich

Prof. Vermorken stellte am ESGO-Meeting 2009 die gepoolte Analyse von drei Phase-II-Studien vor, in welchen Trabectedin an 294 Patientinnen in insgesamt vier verschiedenen Dosierungsarten verabreicht wurde (19–21). Die Gesamtansprechrate für Trabectedin lag für Patientinnen mit einem Ovarialtumorrezidiv zwischen 29 und 44%. Im Vergleich dazu wurden für andere nicht platinhaltige Therapien durchschnittliche Ansprechraten von 16 bis maximal 34% berichtet (20). Del Campo und Kollegen präsentierten eine retrospektive Analyse der Verträglichkeit von Trabectedin bei 295 Patien-

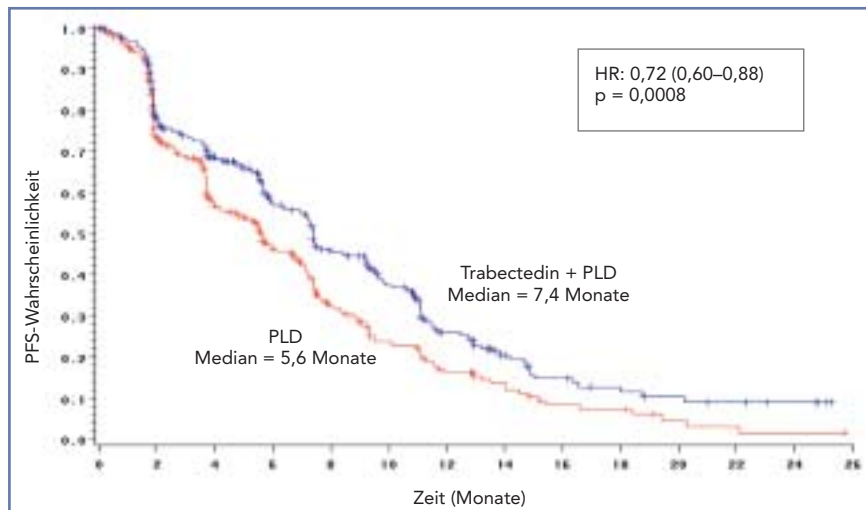
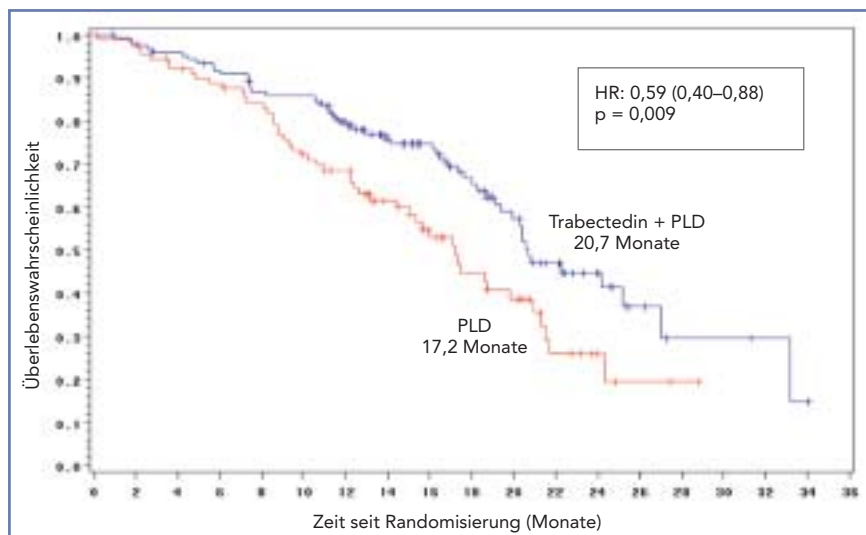


Abbildung 1: PFS unter Trabectedin/PLD und PLD-Monotherapie

Abbildung 2: Gesamtüberleben bei Patientinnen mit platinfreiem Intervall von 6 bis 12 Monaten
PLD: pegyliertes liposomales Doxorubicin

tinnen mit einem Ovarialtumorrezidiv (22): Reversible und nicht kumulative Grad-3- oder -4-Neutropenien traten bei 33,7% dieser Frauen auf, potenzielle schwere klinische Konsequenzen wie febrile Neutropenien waren jedoch selten (2,6%). Transiente Leberenzym erhöhungen waren relativ häufig, wurden mit zunehmenden Therapiezyklen jedoch seltener; ein Leberversagen war nicht nachweisbar. Eine Assoziation mit anderen unerwünschten Ereignissen wie Alopezie, Mukositis, Neuropathie, kardiale Toxizität oder Hand-Fuss-Syndrom – unter zytotoxischen Substanzen häufig auftretend – bestand für Trabectedin nicht.

In der Kombination vielversprechend

In einer Phase-III-Studie haben Monk und Kollegen untersucht, ob die Kombi-

nation von Trabectedin plus pegyliertes liposomales Doxorubicin (PLD) zum einen eine effektive nicht platinhaltige Zweitlinientherapie beim Ovarialtumorrezidiv ist und zum anderen, ob sie wirksamer ist als die PLD-Monotherapie (23). Die Kombination von Trabectedin mit PLD schien insbesondere deshalb Erfolg versprechend, da beide Substanzen einen vollständig unterschiedlichen Wirkmechanismus haben und synergistische Effekte vermutet wurden.

672 Frauen mit einer erneuten Progression eines Ovarial-, Tuben- oder primären Peritonealtumors nach platinhaltiger Chemotherapie nahmen an der OVA-301-Studie, einer der grössten Studien bei diesen Indikationen, teil. Je nach Randomisierung erhielten die Frauen entweder eine Kombinationstherapie

mit Trabectedin 1,1 mg/m² i.v. über drei Stunden plus PLD 30 mg/m² alle drei Wochen oder eine Monotherapie mit PLD 50 mg/m² alle vier Wochen. Primärer Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben (PFS), wobei die Daten jeweils einen unabhängigen radiologischen und onkologischen Review durchliefen.

Ergebnisse: Die Kombination von Trabectedin mit PLD war gut verträglich. Neutropenien, Thrombozytopenien, Anämien, Übelkeit und Leberenzym erhöhungen waren in der Kombinationsgruppe zwar höher als unter PLD allein, Grad-3- oder -4-Hand-Fuss-Syndrome und -Stomatitiden traten jedoch signifikant seltener auf. Die Leberenzyme stiegen typischerweise nach einer Woche Therapie an, blieben dann ungefähr eine Woche erhöht und sanken etwa nach drei Wochen wieder auf das Niveau der normalen Ausgangswerte ab. Das Sicherheitsprofil war bei über und unter 65-jährigen Frauen vergleichbar.

Das mittlere PFS nach radiologischem und klinischem Review ist *Abbildung 1* zu entnehmen. Der Unterschied zwischen Kombinations- und Monotherapiegruppe war mit einer Hazard Ratio von 0,72 hochsignifikant ($p = 0,0008$).

Der grösste Unterschied zwischen den beiden Therapiegruppen war bei denjenigen Frauen nachweisbar, welche vor der Zweitlinientherapie ein platinfreies Intervall von 6 bis 12 Monaten hatten. Die Hazard Ratio betrug 0,54 ($p = 0,0002$). Dieses Kollektiv profitierte signifikant von der Trabectedin-Behandlung bezüglich Gesamtüberleben, wie *Abbildung 2* illustriert.

Die Schlussfolgerung von Prof. Nicoletta Colombo, Mailand: «Trabectedin ist eine sehr vielversprechende Substanz in der Zweitlinientherapie von Ovarialtumoren. Die Kombination mit PLD führt gegenüber der PDL-Monotherapie zu einer Verlängerung des PFS und einer Verbesserung der Ansprechrate. Bei Frauen mit intermediärer Platinsensibilität kommt es sogar zu einer Verbesserung des Gesamtüberlebens.» Damit stehe den Patientinnen eine Therapie zur Verfügung, die aufgrund der günstigen Verträglichkeit und ihrer Effizienz die Option bietet, eine erneute Platintherapie zu verschie-

ben, um anhaltende Toxizitäten aus Vortherapien abzumildern und den Patientinnen eine bessere Lebensqualität gewähren zu können.

Abschliessend wies die Referentin darauf hin, dass Trabectedin plus PLD in dieser Studie – im retrospektiven Vergleich zu anderen platinhaltigen Zweitlinien-Kombinationstherapien (Platin mit oder ohne Paclitaxel [24], Carboplatin plus Gemcitabin [25] sowie Carboplatin plus PLD [26]) – mindestens gleich gute oder sogar bessere Resultate zeigte. ▲

Daniel Desalmand

Quellen:

NOGGO-Session: «Controversies in the Management of Gynecologic Cancers», ESGO 2009, 11. Oktober 2009.

Satellite Symposium: «Trabectedin: Revisiting Standards in Ovarian Cancer», ESGO 2009, 12. Oktober 2009.

Der Bericht wurde von PharmaMar unterstützt.

Referenzen:

1. Vergote I et al.: Präsentation am IGCS 2008.
2. du Bois A et al.: *Cancer* 2009; 115: 1234–44.
3. Bristow RE, Chi DS.: *Gynecol Oncol* 2006; 103: 1070–76.
4. Thigpen T.: *N Engl J Med* 2004; 351: 2544–46.
5. Wenzel L et al.: *J Clin Oncol* 2005; 23: 5605–5612.
6. Marnitz S et al.: *Gynecol Oncol* 2005; 99: 536–44.
7. Cho YH et al.: *Gynecol Oncol* 2007; 106: 585–90.
8. Malur S et al.: *Gynecol Oncol* 2001; 80: 239–244.
9. Gemignani ML et al.: *Gynecol Oncol* 1999; 73: 5–11.
10. Eltabbakh GH et al.: *Cancer* 2001; 91: 378–87.
11. Steed H et al.: *Gynecol Oncol* 2004; 93: 588–93.
12. Vergote I et al.: *Lancet* 2001; 357: 176–82.
13. Rustin GJ et al.: *J Clin Oncol* 2006; 24: 45–51.
14. Eisenhauer EA et al.: *Ann Oncol* 1997; 8: 963–68.
15. Harter P et al.: *Ann Surg Oncol* 2006; 13: 1702–10.
16. Rustin GJ et al.: *J Clin Oncol* 2009; 27: 18s, (suppl; abstr 1).
17. Mahner S et al.: *Anticancer Res* 2009; 29: 2817–21.
18. Oskay-Oezcelik G et al.: *J Clin Oncol* 2009; 27: 15s, (suppl; abstr 5522).
19. Krasner CN et al.: *Br J Cancer* 2007; 97: 1618–24.
20. Del Campo JM et al.: *Ann Oncol* 2009 Jun 25 [Epub ahead of print].
21. Sessa C et al.: *J Clin Oncol* 2005; 23: 1867–74.
22. Del Campo JM et al.: ESGO 2009, abstr 919.
23. Monk et al.: ESMO 2008, abstr LBA4
24. Parmar MK et al.: *Lancet* 2003; 361: 2099–2106.
25. Pfisterer J et al.: *J Clin Oncol* 2006; 24: 4699–4707.
26. Pignata S et al.: *Crit Rev Oncol Hematol* 2009 Sep 24. [Epub ahead of print].