

Medikamentöse Therapie des Ovarialkarzinoms

P. Wuttke

Zusammenfassung

In den letzten Monaten konnte durch die Erweiterung der Therapieoptionen durch die Zulassung von zwei neuen Substanzen, dem Angiogenesehemmer Bevacizumab und dem trifunktionalen Antikörper Catumaxomab erstmals ein Therapiefortschritt in der Behandlung des Ovarialkarzinoms und einem schwerwiegendem Symptom der fortgeschrittenen Erkrankung, dem malignen Ascites erzielt werden.

Die Kombination Standardchemotherapie und Bevacizumab verbessert die Prognose in der Primär- als auch Rezidivtherapie, ohne die Sicherheit zu beeinträchtigen.

Beim malignen Ascites besteht die Möglichkeit der intraperitonealen Behandlung mit dem trifunktionalen Antikörpers Catumaxomab mit signifikanter Verlängerung des medianen punktionsfreien Überlebens und Verbesserung der Lebensqualität.

Frühes Ovarialkarzinom (FIGO I-IIA) – Adjuvante Therapie

Bei etwa 30 Prozent der Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom erfolgt die Diagnosestellung im Frühstadium FIGO I-IIA. In dieser Situation bestehen gute Aussichten auf eine dauerhafte Heilung.

Unter der Voraussetzung eines adäquaten chirurgischen Stagings benötigen Patientinnen im Stadium IA, Grad 1 keine adjuvante Chemotherapie. Patientinnen im Stadium FIGO I-IIa (außer Stadium IA, Grad 1) profitieren hinsichtlich sowohl des Gesamt- (Verbesserung der 5-Jahresüberlebensrate von 74 auf 82 %) als auch des krankheitsfreien Überlebens (Verbesserung von 65 auf 76 %) von einer platinhaltigen Chemotherapie (Trimbos JB et al. 2003). Dabei sollten beim serösen Ovarialkarzinom laut aktueller Studienlage 6 Zyklen einer platinhaltigen Chemotherapie verabreicht werden.

Fortgeschrittenes Ovarialkarzinom (FIGO IIB-IV) – Primäre Chemotherapie

Im Anschluss an die primäre Radikaloperation mit dem Ziel der maximalen Tumorreduktion ist die platin- und taxanhaltige Chemotherapie über 6 Zyklen alle 3 Wochen als Standard anzusehen. Die Kombination beider Substanzen ist der Platinmonotherapie überlegen (Sandercock J et al. 2002).

Überzeugende Daten hinsichtlich der Wirkung und Nebenwirkung existieren für den Einsatz von Paclitaxel (175 mg/m² über 3 Stunden intravenös) und Carboplatin (AUC 6 über 30 bis 60 Minuten intravenös).

Gegenwärtig gibt es keine Ergebnisse, die für eine Therapieverlängerung über 6 Zyklen, für eine Dosis- eskalation oder für die Hinzunahme weiterer Zytostatika außerhalb klinischer Studien sprechen.

Seit 2011 besteht die Zulassung für den Einsatz des Angiogenese-Inhibitors Bevacizumab (Avastin®) in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel zur Primärbehandlung von Patientinnen mit fortgeschrittenem epithelalem Ovarialkarzinom in den FIGO-Stadien IIIB, IIIC und IV. Dabei wird Bevacizumab entsprechend der Fachinformation über bis zu 6 Behandlungszyklen zusätzlich zu Carboplatin und Paclitaxel und in der Folge als Monotherapie bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zu einem maximalen Zeitraum von 15 Monaten angewendet. Die empfohlene Dosis beträgt dabei 15 mg/kg Körpergewicht einmal alle 3 Wochen als intravenöse Infusion.

Die Zulassung erfolgte auf Grundlage von zwei Phase-III-Studien, der GOG-0218 (Primärtherapie mit Carboplatin/Paclitaxel plus Bevacizumab 15 mg/kg über 6 Zyklen gefolgt von Bevacizumab über insgesamt 15 Monate; Burger RA et al. 2010) und der ICON 7/AGO-OVAR 11 (Primärtherapie mit Carboplatin/Paclitaxel plus Bevacizumab 7,5 mg/kg über 6 Zyklen, gefolgt Bevacizumab über insgesamt 12 Monate; Perren TJ, et al. 2011). In beiden Studien konnte das progressionsfrei Überleben der mit dem Angiogenesehemmer behandelten Patientinnen signifikant

verbessert werden (GOG-0218 4 bis 6 Monate, ICON 7 2,4 Monate, im FIGO-Stadium III mit Tumorrest größer 1 cm und FIGO-Stadium IV sogar 7,8 Monate).

Weiterhin konnte in beiden Studien die gute Verträglichkeit von Bevacizumab bestätigt werden. In Auswertung der Sicherheitsdaten wurde lediglich das Auftreten einer arteriellen Hypertonie signifikant häufiger beobachtet, welche in den meisten Fällen einer medikamentösen Therapie bedurfte. Die Rate an gastrointestinalen Ereignissen zeigte im Vergleich beider Therapiearme trotz zum Teil ausgedehnter Debulking-Operationen mit Darmresektionen keine signifikanten Unterschiede, auch ein Anstieg thromboembolischer Ereignisse konnte nicht beschrieben werden.

Die Behandlung mit Bevacizumab sollte frühestens 28 Tage nach einem größeren operativen Eingriff oder erst nach völliger Abheilung der Operationswunde eingeleitet werden. Der Beginn der postoperativen Chemotherapie kann zunächst auch ohne Avastin erfolgen, eine Hinzunahme ab dem 2. Zyklus ist möglich.

Primäre Chemotherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms

Carboplatin AUC 5 und Paclitaxel 175 mg/m² über 3 Stunden intravenös für insgesamt 6 Zyklen (alle 3 Wochen)

Bei FIGO IIIB bis IV kann eine zusätzliche Behandlung mit Bevacizumab erwogen werden

S2k-Leitlinie für die Diagnostik und Therapie maligner Ovarialtumoren. AGO e.V. Stand Juni 2012

Ovarialkarzinomrezidiv – Systemische Therapie

Leider entwickeln trotz verbesserter Primärtherapie mit Ansprechraten von ca. 75 % auf die Primärchemotherapie mit Paclitaxel und Carboplatin ungefähr 65 % der Patientinnen mit FIGO-Stadium III und IV ein Rezidiv oder eine Progression der Tumorerkrankung (Heintz AP et al, 2006).

Dabei unterscheiden wir Patientinnen mit einem sogenannten platinresistenten Ovarialkarzinomrezidiv (progressionsfreies Intervall kleiner 6 Monate nach Abschluss des letzten platinhaltigen Therapiezyklus) und einem sogenannten platinsensiblen Ovarialkarzinomrezidiv (progressionsfreies Intervall über 6 Monate).

Systemische Therapie des platinresistenten Ovarialkarzinoms

Ziel der Therapie: Symptomkontrolle und Erhaltung der Lebensqualität

Kombinationstherapie ohne Vorteil im Vergleich zur Monotherapie
 Folgende Zytostatika zeigen vergleichbare Effektivität:

- Pegyliertes liposomales Doxorubicin
- Topotecan
- Gemcitabine
- Paclitaxel weekly (bei nicht taxanvorbehandelten Patientinnen)

S2k-Leitlinie für die Diagnostik und Therapie maligner Ovarialtumoren. AGO e.V. Stand Juni 2012

Weiterhin gibt es auch Daten zur Effektivität für GnRH-Analoga, Tamoxifen, Etoposid und Treosulfan in dieser Therapiesituation.

Die AURELIA-Studie, die auf dem ASCO 2012 erstmals vorgestellt wurde, untersuchte im Rahmen einer multizentrischen, offen, randomisierten Phase-III-Studie den Einsatz von Bevacizumab 15 mg/kg in Kombination mit Paclitaxel (80 mg/m², einmal wöchentlich über 4 Wochen) oder Topotecan (4 mg/m², einmal wöchentlich über 3 Wochen) oder pegyliertes liposomales Doxorubicin Caelyx® (40 mg/m² einmal alle 4 Wochen) bei Patientinnen mit einem platinresistenten Ovarialkarzinomrezidiv. In diese Studie konnten 361 Patientinnen rekrutiert werden (Pujade-Lauraine E et al. 2012). Durch die Hinzunahme von Bevacizumab, welches nach Abschluß der Chemotherapie allein bis zur Krankheitsprogression weiter im dreiwöchentlichen Intervall

verabreicht wurde, konnte nach ersten Auswertungen nach einer medianen Beobachtungszeit von 13,5 Monaten eine signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens gezeigt werden. Das progressionsfreie Überleben, welches als primäres Studienziel definiert war, verlängerte sich statistisch signifikant um 3.3 Monate (3.4 Monate versus 6.7 Monate). Dieses Ergebnis war unabhängig vom jeweiligen Chemotherapieprotokoll, vom Alter, Tumorausbreitungsmuster und Ascitesvolumen. Dabei wurde auch das bisher bekannte günstige Nebenwirkungsprofil von Bevacizumab erneut bestätigt. Es zeigte sich jedoch neben der erhöhten Hypertonierate auch ein häufigeres Auftreten einer Proteinurie im Therapiearm. Gastrointestinale Komplikationen (Magen-Darm-Perforationen, Fistelbildungen und Abszesse) waren selten, jedoch wahrscheinlich aufgrund der teilweise wiederholt operierten Patientinnen ebenfalls etwas häufiger. Ebenso konnte das Therapieansprechen im Kombinationsarm fast verdoppelt werden (Pujade-Lauraine E et al. 2012.)

Somit wurde mit dieser Studie erstmals durch den kombinierten Einsatz einer zielgerichteten Therapie mit Bevacizumab und einer Monotherapie im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie der Nachweis hinsichtlich einer Verbesserung der klinischen Ergebnisse bei dieser Patientengruppe erbracht. Die Zulassungsdaten sind zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch in der Evaluierung.

Systemische Therapie des platinsensiblen Ovarialkarzinomrezidivs

Die platinhaltige Kombinationstherapie ist der Platinmonotherapie überlegen.

Die Effektivität ist nachgewiesen für die Kombinationen:

- Carboplatin + Paclitaxel
- Carboplatin + Gemcitabin
- Carboplatin + pegyliertes liposomales Doxorubicin
- Carboplatin + Gemcitabin + Bevacizumab

- Trabectedin + pegyliertes Doxorubicin (6 – 12 Monate)

S2k-Leitlinie für die Diagnostik und Therapie maligner Ovarialtumoren. AGO e.V. Stand Juni 2012

Aufgrund der Ergebnisse der OCEANS-Studie erfolgte 2012 die Zulassung für den Einsatz von Bevacizumab 15 mg/kg in Kombination mit Carboplatin AUC 4/Gemcitabin 1000mg/m², zunächst über 6 Zyklen als Kombinationstherapie, danach bis zur Progression als Monotherapie alle 3 Wochen bei Patientinnen mit einem platinsensiblen Karzinomrezidiv. Durch die Hinzunahme des Angiogenese-Inhibitors konnten sowohl das Ansprechen (78,5 % versus 57,4 %), die Ansprechdauer (10,4 versus 7,4 Monate) als auch das progressionsfreie Überleben (12,4 versus 8,4 Monate) statistisch signifikant verbessert werden (Aghajanian C et al. 2011). Das Nebenwirkungsprofil lag auch hier im erwarteten Spektrum.

Diese Studie ist beispielhaft dafür, dass auch beim Ovarialkarzinomrezidiv das Konzept der Erhaltungstherapie durchaus vielversprechend ist und weiterverfolgt werden sollte.

Für Patientinnen mit einem rezidivfreien Intervall von 6 bis 12 Monaten, bei denen eine platinbasierte Chemotherapie nicht geeignet erscheint, ist die Kombinationstherapie von Trabectedin (1,1 mg/m²) und pegyliertem liposomalem Doxorubicin (30 mg/m²) jeweils einmal alle 3 Wochen intravenös appliziert als effektiv einzuschätzen. In der OVA-301-Studie wurde die Überlegenheit dieser Kombination gegenüber der Monotherapie mit Caelyx nachgewiesen. Das Gesamtüberleben konnte mit einem Unterschied von 6 Monaten für diese neuartige Kombination statistisch signifikant verbessert werden (Monk BJ et al. 2012). Eine Subgruppenanalyse bestätigt diese Daten insbesondere für die Patientinnen, die direkt nach der Studie eine Platinreinduktion erhalten haben. Auch hier konnte ein Vorteil im Gesamtüberleben für die

Kombinationstherapie gezeigt werden: 27,7 Monate versus 18,7 Monate (Colombo N et al. 2011). Weiterhin ist diese Kombinationstherapie durch ein günstiges Nebenwirkungsprofil gekennzeichnet. Polyneuropathie und Alopezie sind hier die Ausnahme (Proveda A et al. 2010).

Maligner Ascites

Eine große therapeutische Herausforderung bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom stellt häufig das Auftreten von Ascites dar. Nach wie vor existieren hier kaum effektive Behandlungsansätze. Aus diesem Grund sind die Ergebnisse zur intraperitonealen Applikation eines trifunktionalen, bispezifischen Antikörpers (Catumaxomab®) durchaus vielversprechend. Die Präsentation der Daten der Zulassungsstudie erfolgte auf dem ASCO 2008. Dabei wurde die Parazentese gefolgt von der intraperitonealen Infusion mit Catumaxomab mit der alleinigen Parazentese verglichen. Als primäres Studienziel wurde die Dauer des repunktionsfreien Intervalls festgelegt. Es konnte eine signifikante Verlängerung der medianen punktionsfreien Überlebenszeit im experimentellen Therapiearm nachgewiesen werden: 71 Tage versus 11 Tage (Parsons SL et al. 2008).

In der nachfolgenden CASIMAS-Studie (Phase III, randomisiert) wurde der Einfluss einer zusätzlichen Gabe von Prednisolon zur Applikation von Catumaxomab auf Verträglichkeit und Wirksamkeit untersucht. Gleichzeitig wurde auch die Infusionsdauer von 6 auf 3 Stunden verkürzt. Das primäre Studienziel wurde mit dem Composite Safety Score (CSS), der Nebenwirkungen wie Fieber, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen einschließt, definiert. In Auswertung der Ergebnisse konnten die Wirksamkeit bei malignem Ascites bestätigt werden, hinsichtlich der Verträglichkeit und Wirksamkeit scheint die 3-Stunden-Infusion des trifunktionalen

Antikörpers Catumaxomab mit der 6-Stunden-Infusion absolut vergleichbar zu sein, eine zusätzliche Gabe von 25 mg Prednisolon zeigte keinen Einfluss auf das Nebenwirkungsprofil oder auf die Wirksamkeit (Sehouli J, et al. 2012).

Bei Patientinnen mit symptomatischem Ascites sollte diese Therapieoption in das Behandlungskonzept entsprechend des Zulassungsstatus mit einbezogen werden.

Schlussfolgerungen

Patientinnen mit frühem Ovarialkarzinom im Stadium FIGO I-IIA außer IA G1 benötigen eine adjuvante Chemotherapie. Diese sollte mindestens platinhaltig sein und 3 bis 6 Zyklen beinhalten.

Für Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom im Stadium FIGO IIB-IV ist die Chemotherapie mit Carboplatin AUC 5 und Paclitaxel 175 mg/m² über 3 Stunden intravenös für insgesamt 6 Zyklen alle 3 Wochen das Standardregime. Durch die Kombination mit dem Angiogeneseinhibitor Bevacizumab in einer Dosierung von 15 mg/kg zur Chemotherapie gefolgt von einer Monotherapie über insgesamt 15 Monate wird das mediane progressionsfreie Überleben um 4 bis 6 Monate verlängert.

Bei der Therapie des platinrefraktären Ovarialkarzinoms sollte die Erhaltung der Lebensqualität im Vordergrund stehen. Es wird die Durchführung einer nichtplatinhaltigen Monotherapie empfohlen. Im Rahmen der AURELIA-Studie konnte auch bei dieser Patientengruppe durch die Kombination mit Bevacizumab statistisch signifikant bessere Daten hinsichtlich progressionsfreiem Überleben, Ansprechrate und Ansprechdauer nachgewiesen werden.

In der Behandlung des platinresistenten Ovarialkarzinoms ist die platinhaltige Kombinationschemotherapie der Monotherapie überlegen. Durch die Hinzunahme des Angiogenesein-

hibitoren Bevacizumab zur Kombinationschemotherapie mit Carboplatin und Gemcitabine können ebenfalls das Therapieansprechen, die Dauer des Ansprechens und das progressionsfreie Überleben signifikant verbessert werden (OCEANS-Studie). Die Zulassung für dieses Behandlungskonzept wurde 2012 erteilt, der Angiogenesehemmer wird bei entsprechender Verträglichkeit im Sinn einer Erhaltungstherapie bis zur Krankheitsprogression verabreicht.

Bei malignem, symptomatischem Ascites kann durch die intraperitoneale Applikation eines trifunktionalen, bispezifischen Antikörpers (Catumaxomab) die mediane punktionsfreie Überlebenszeit signifikant verlängert werden.

In den kommenden Jahren wird der Individualisierung der Therapie des Ovarialkarzinoms eine wachsende Bedeutung zukommen. Um dieses Konzept umsetzen zu können, ist es wichtig, prädiktive Faktoren zu entwickeln, die eine zuverlässige Aussage hinsichtlich des Therapieansprechens ermöglichen. Auch bei der Festlegung der Chemotherapie sollte bei der Substanzwahl sowohl die Wirksamkeit als auch die Toxizität der Behandlung individuell für jede Patientin berücksichtigt werden. Weiterhin sollte das Konzept der Erhaltungstherapie, das durch die Ergebnisse der OCEANS-Studie bestätigt wurde, in künftigen Studien weiterverfolgt werden.

Interessenskonflikte:

Fa. Merck Sereno: Teilnahme an Ad-Boards
Fa. Amgen: Teilnahme an Ad-Boards
Fa. Fresenius Biotech: Teilnahme an Ad-Boards und Mitarbeit im Internetforum für Patienten „Maligner Ascites“

Literatur beim Verfasser

Anschrift des Verfassers:

Dr. med. Patricia Wuttke
MVZ Mitte
Johannisplatz 1
04103 Leipzig
E-Mail: pwuttke@onko-team.net