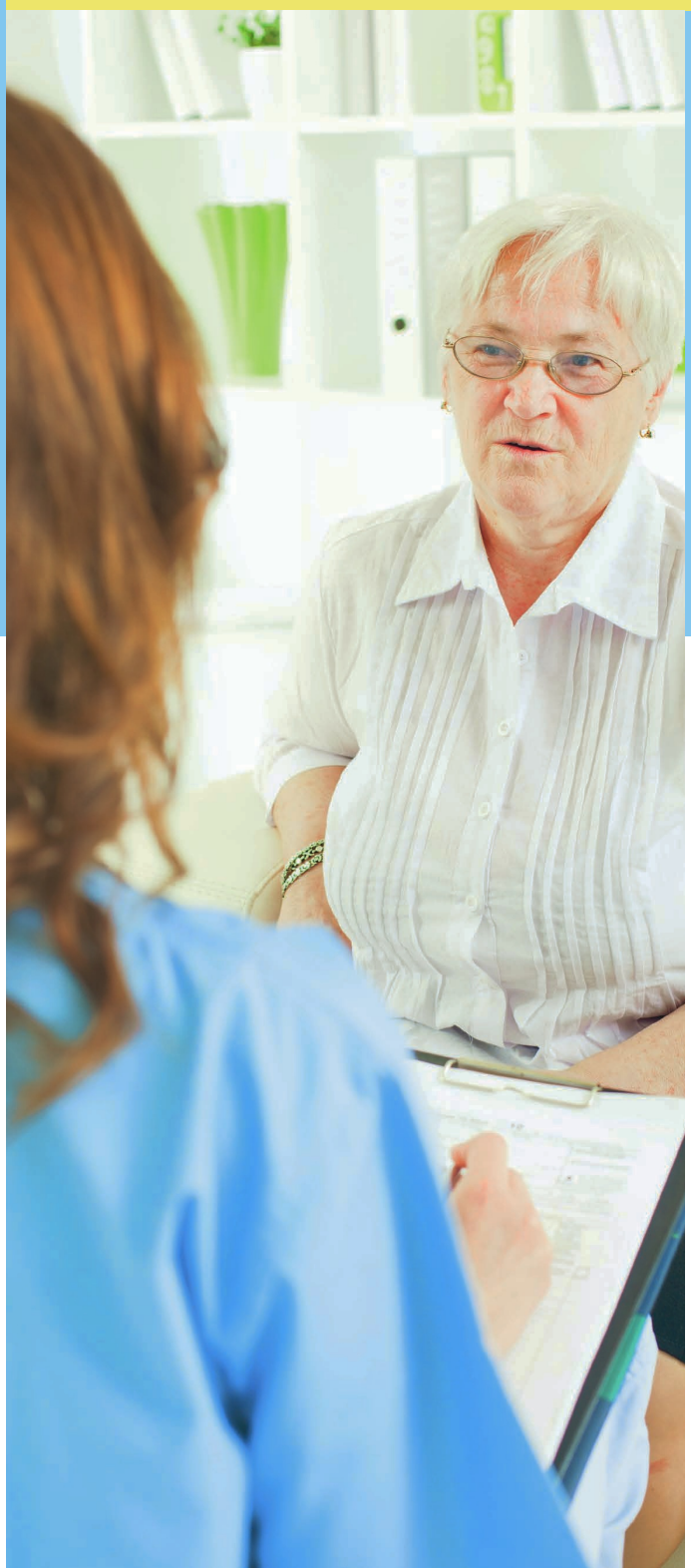
Thieme

Praxis Report

5 / 2016



Ovarialkarzinom

- **Aktueller Stand der Therapie des Ovarialkarzinomrezidivs nach der 5. Ovarian Cancer Consensus Conference 11/2015**

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Roche

Thieme

Thieme Praxis Report
Heft 5, 8. Jahrgang, Mai 2016
ISSN 1611-7891

Dieser Thieme Praxis Report ist der Zeitschrift Geburtshilfe und Frauenheilkunde beigelegt.

Diese Ausgabe des Thieme Drug Report entstand mit freundlicher Unterstützung der Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen.

Herausgeber
Prof. Dr. Andreas du Bois
Abt. Gynäkologie & Gyn. Onkologie
Kliniken Essen Mitte (KEM)
Henricistr. 92
45136 Essen
E-Mail: prof.dubois@googlemail.com

Autoren
Prof. Dr. Andreas du Bois, Essen
Prof. Dr. Jacobus Pfisterer, Kiel
Prof. Dr. Jalid Sehouli, Berlin
Prof. Dr. Felix Hilpert, Hamburg
Dr. med. Philipp Harter, Essen

Für den Verlag
Joachim Ortleb
Susanne Hell
Dr. Isabelle Berndt
E-Mail: Joachim.Ortleb@thieme.de

Vertrieb
Malik Zighmi
E-Mail: Malik.Zighmi@thieme.de

Layout
Fotosatz Buck, Kumhausen
E-Mail: mail@fotosatzbuck.de

Titelbild
Fotolia

Verlag
Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
Rüdigerstr. 14, 70469 Stuttgart
Postfach 30 11 20, 70451 Stuttgart
Tel.: 07 11 / 89 31-0, Fax 07 11 / 89 31-2 98
Internet-Adresse: http://www.thieme.de

Manuskripte
Alle Manuskripte sind direkt an den Verlag zu senden. Grundsätzlich werden nur solche Manuskripte angenommen, die frei von Rechten Dritter sind. Für unaufgefordert eingesandte Manuskripte wird keine Haftung übernommen. Mit der Annahme des Manuskripts erwirbt der Verlag für die Dauer der gesetzlichen Schutzfrist (§ 64 UrHG) die ausschließliche Befugnis zur Wahrnehmung der Verwertungsrechte im Sinne der §§ 15 ff. des Urheberrechtsgesetzes, insbesondere auch das Recht der Übersetzung, der Vervielfältigung durch Fotokopie oder ähnliche Verfahren und der EDV-mäßigen Verwertung.

Copyright
Der Report und alle in ihm enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind für die Dauer des Urheberrechts geschützt. Jede Verwertung außerhalb der Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Verlags unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Fotokopien
Fotokopien für den persönlichen und sonstigen Gebrauch dürfen nur von einzelnen Beiträgen oder Teilen davon als Einzelkopien hergestellt werden. Die Aufnahme des Reports in Lesezirkel ist nicht gestattet.

Wichtiger Hinweis
Wie jede Wissenschaft ist die Medizin ständigen Entwicklungen unterworfen. Forschung und klinische Erfahrung erweitern unsere Erkenntnisse, insbesondere was Behandlung und medikamentöse Therapie anbelangt. Soweit in diesem Heft eine Dosierung oder eine Applikation erwähnt wird, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass Autoren, Herausgeber und Verlag große Sorgfalt darauf verwandt haben, dass diese Angabe dem Wissensstand bei Fertigstellung des Reports entspricht.

Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag jedoch keine Gewähr übernommen werden. Jeder Benutzer ist angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Beipackzettel der verwendeten Präparate und gegebenenfalls nach Konsultation eines Spezialisten festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierungen oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in diesem Report abweicht. Eine solche Prüfung ist besonders wichtig bei selten verwendeten Präparaten oder solchen, die neu auf den Markt gebracht wurden. Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers. Autoren und Verlag appellieren an jeden Benutzer, ihm etwa auffallende Ungenauigkeiten dem Verlag mitzuteilen.

Gebrauchsnamen
Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen und dgl. in diesem Report berechtigt nicht zu der Annahme, dass solche Namen ohne Weiteres von jedermann benutzt werden dürfen; oft handelt es sich um gesetzlich geschützte eingetragene Warenzeichen, auch wenn sie nicht als solche gekennzeichnet sind.

Printed in Germany
Grafisches Centrum Cuno GmbH & Co. KG
Gewerbering West
39240 Calbe

© Georg Thieme Verlag KG
Stuttgart · New York 2016

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Thieme
Praxis Report

Editorial

Inhalt 5 / 2016

Aktueller Stand der Therapie des Ovarialkarzinomrezidivs

Noch immer ist das Ovarialkarzinom der gynäkologische Tumor mit der höchsten Sterblichkeit. Erfreulicherweise hat sich aufgrund positiver nationaler und internationaler Forschungsergebnisse die Situation signifikant verbessert. So gelingt es heute bei fast jeder 2. betroffenen Frau mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom zumindest über 5 Jahre und länger die Krankheit zu kontrollieren. Verantwortlich hierfür sind Fortschritte in der operativen und der systemischen Therapie. Unser Verständnis von den Prozessen in der Zelle und der Pathophysiologie der malignen Erkrankung hat sich aufgrund der Fortschritte in Molekularbiologie und Genetik dramatisch erweitert. Das führte auch zur Entwicklung und Erforschung von neuen gezielteren Therapieansätzen für die systemische Tumortherapie. Beim Ovarialkarzinom hat sich die Hemmung der Angiogenese mit Bevacizumab inzwischen als zusätzliche Therapiesäule etabliert. Die Therapie mit PARP-Inhibitoren ergänzt seit kurzem die therapeutischen Optionen. Durch Spezialisierung, Schwerpunktweiterbildung und Qualitätssicherungsprogramme konnte flankierend zum medizinischen Fortschritt die Qualität der Behandlung insgesamt verbessert werden.

Der Fortschritt geht mit der Herausforderung einher, aus einem immer breiter werdenden Angebot an Therapieoptionen die für die individuelle Patientin optimale Behandlung auszuwählen. Das bisher ausschließlich zeitlich definierte Konzept von Gleichsetzung von therapiefreiem Intervall und Platinsensitivität mit einem artifiziellen Cut-Off von 6 Monaten nach letzter Platintherapie ist inzwischen obsolet. Bei der Wahl der geeigneten Rezidivtherapie müssen heute deutlich mehr Kriterien berücksichtigt werden. Der in dieser Publikation formulierte Therapiealgorithmus versucht, die Behandlungsoptionen von Patientinnen mit Ovarialkarzinomrezidiv vor dem Hintergrund der aktuellen medizinischen Erkenntnis für den klinischen Alltag zu strukturieren. Dahinter steht die Motivation, die Situation der individuellen Patientin mit der für sie am besten geeigneten Therapie zu verbessern.

2 Impressum

3 Editorial

4 Bevacizumab in der Therapie des Ovarialkarzinomrezidivs
Prof. Dr. Andreas du Bois, Essen
Prof. Dr. Jacobus Pfisterer, Kiel
Prof. Dr. Jalid Sehouli, Berlin
Prof. Dr. Felix Hilpert, Hamburg
Dr. med. Philipp Harter, Essen

10 Literatur

Prof. Dr.
Andreas du Bois,
Essen

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Aktuelles zur Therapie des Ovarialkarzinomrezidivs

Andreas du Bois[1], Jacobus Pfisterer[2], Jalid Sehouli[3], Felix Hilpert[4], Philipp Harter[1]
[1] Gynäkologie & gynäkologische Onkologie, Kliniken Essen Mitte, Essen
[2] Zentrum für Gynäkologische Onkologie, Kiel
[3] Klinik für Gynäkologie, Charité Campus Virchow Klinikum, Berlin
[4] Onkologisches Therapiezentrum am Krankenhaus Jerusalem, Hamburg

Ein großer Teil der Patientinnen mit Ovarialkarzinom entwickelt nach der Primärbehandlung ein Rezidiv. Die weitere Behandlung orientierte sich bisher fast ausschließlich an der vermuteten Empfindlichkeit des Tumors auf eine erneute platinhaltige Chemotherapie, nur definiert in zeitlicher Abhängigkeit vom Auftreten des Rezidivs nach Ende der Platin-Vortherapie. Der Fortschritt der medizinischen Erkenntnis und das breitere Angebot an therapeutischen Optionen erfordern heutzutage eine Differenzierung und Erweiterung des klassischen Therapiealgorithmus für die Rezidivsituation beim Ovarial -, Peritioneal- und Tubenkarzinom.

Prof. Dr.
Andreas du Bois,
Essen

Nach den aktuellsten verfügbaren Zahlen des Robert-Koch-Instituts ist das Ovarialkarzinom die achthäufigste Krebsneuerkrankung bei Frauen in Deutschland. Im Jahr 2012 erkrankten 7380 Frauen in Deutschland neu an einem Ovarialkarzinom und 5646 verstarben daran. Damit steht es an 5. Stelle der krebsbedingten Todesursachen bei Frauen. Die 5-Jahres-Überlebensrate lag bei 41 % [1].

Das Risiko, an einem Ovarialkarzinom zu erkranken, steigt mit zunehmendem Alter. Wichtige Assoziationen bestehen mit hormonellen Einflussfaktoren und Reproduktionsfaktoren. Zusätzlich sind lebensstilbezogene Risikofaktoren wie Übergewicht und genetische Prädispositionen bekannt, z. B. in Form von Mutationen in den Tumorsuppressorgenen BRCA1 und BRCA2. Letztere steigern das Erkrankungsrisiko deutlich [1, 2]. Nach aktuellem Kenntnisstand wird etwa jede 4.–5. Neuerkrankung durch solche genetische Veränderungen hervorgerufen, wobei dieser Anteil mit der Identifizierung neuer Kandidatengene noch ansteigen wird.

Primärtherapie

Die Primärtherapie von Patientinnen mit Ovarialkarzinom basiert aktuell auf 3 Säulen. Dabei kommt der Operation sowohl als Staging als auch als verlässlichstem Weg der Zytoreduktion durch Komplettresektion des Tumors eine tragende Rolle zu. Der postoperative Tumorrest stellt nach dem Tumorstadium den wichtigsten unabhängigen Prognosefaktor dar – und ist auch der einzige durch Therapie veränderbare Prognosefaktor [3].

Nach der Operation besteht mit Ausnahme des frühen Krankheitsstadiums IA G1 die Indikation für eine platinbasierte Chemotherapie über 6 Zyklen, als adjuvante Behandlung mit Carboplatin in den frühen Stadien bzw. als First-Line Kombinationschemotherapie mit Carboplatin und Paclitaxel in den Stadien II–IV [4].

Primärtherapie mit Bevacizumab

Zum Therapiestandard für Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom zählt darüber hinaus die Kombination von Bevacizumab zur Chemotherapie und anschließender Erhaltungstherapie. Bevacizumab ist ein rekombinanter humanisierter monoklonaler IgG-Antikörper, der mit hoher Affinität an den VEGF-Wachstumsfaktor bindet und so das Andocken von VEGF an die VEGF-Rezeptoren auf den Endothelzellen der Blutgefäße verhindert. Die Ausbildung von neuen Blutgefäßen wird gehemmt und unreife VEGF-abhängige Blutgefäße bilden sich zurück. Die VEGF-Inhibition normalisiert zudem die Permeabilität der Blutgefäße, so dass Zytostatika besser in das Tumorgewebe gelangen und dort ihre Wirkung entfalten können [5–10].

Seit 2011 ist Bevacizumab in der EU zur Primärbehandlung von Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom in den FIGO-Stadien

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

IIIB-IV zugelassen [11]. Hierbei ist zu beachten, dass aufgrund der neuen FIGO-Klassifikation das heutige FIGO-Stadium IIIA (Lymphknotenmetastasen ohne Peritonealbefall) dem früheren Stadium FIGO IIIC entspricht und damit auch unter die Zulassung fällt. In 2 Studien wurde durch die Primärtherapie mit Bevacizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (PFS) gezeigt [12, 13].

Ovarialkarzinomrezidiv

Trotz aller Verbesserungen der operativen und medikamentösen Primärtherapie entwickelt die Mehrheit der Patientinnen ein Rezidiv. Nach der auf individuellen Daten von mehr als 3000 Patientinnen basierenden Metaanalyse der AGO-Studien OVAR 3, OVAR 5 und OVAR 7 wurde bei 5,3 % der Patientinnen eine Progression der Erkrankung unter Primärtherapie diagnostiziert. Bei 17,2 % trat ein Rezidiv innerhalb von 0–6 Monaten auf und bei 22,7 % der Patientinnen kam es zum Rezidiv innerhalb von 6–12 Monaten bzw. bei 33,5 % innerhalb von 12–60 Monaten nach Abschluss der Primärtherapie [3].

Das platinfreie Intervall, gemessen als Zeitspanne von der Gabe des letzten Zyklus der Platintherapie bis zum Nachweis eines Rezidivs, galt bisher als das maßgebliche Kriterium für die Therapiewahl bei Patientinnen mit Ovarialkarzinomrezidiv. Nach diesem ausschließlich kalendarischen Ansatz mit einem Cut-Off bei 6 Monaten wurden Rezidive als „platinsensibel“ und „platinresistent“ bezeichnet [4]. Diese auf mehr als 20 Jahre alten retrospektiven Serien fußende [14, 15] binäre Einteilung der Rezidive ist heutzutage obsolet und wurde konsequenterweise bei der 5. Ovarian Cancer Consensus Conference im November 2015 komplett verlassen.

Vielmehr hat das Prinzip der personalisierten Medizin auf Basis der Tumorbiologie, der individuellen Situation der Patientin, der Vortherapie und der aktuellen Symptomatik auch in der Behandlung des Ovarialkarzinoms Einzug gehalten. Die Ziele der Rezidivtherapie sind unterschiedliche und können vornehmlich in einer Symptomkontrolle liegen, dem Erhalt von Lebensqualität dienen, der Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (PFS) oder auch des Gesamtüberlebens (OS) zum Ziel haben; den Patientinnen-orientierten Endpunkten und Zielen kommt dabei die größte Bedeutung zu. Bei der Wahl der adäquaten Therapieoption sollten eine Reihe von Faktoren berücksichtigt werden, die in den Entscheidungsprozess einbezogen werden. Diese lassen sich im Folgenden anhand eines Fragenkatalogs strukturieren.

Was möchte die Patientin?

Wird ein Ovarialkarzinomrezidiv festgestellt, kann der weitere Krankheitsverlauf durch eine systemische Therapie sowie möglicherweise durch eine erneute Operation günstig beeinflusst werden, auch wenn keine Kuration möglich ist. Vor diesem Hintergrund muss zusammen mit der Patientin die weitere Behandlung geplant werden, die sich nach ihrer Präferenz richten und nicht zuletzt die Therapieerfahrungen der Patientin mit einbeziehen muss. Lehnt sie nach ausführlicher und empathischer ärztlicher Beratung weitere Interventionen ab oder beschränkt die Therapieoptionen auf ausgewählte Modalitäten, so muss diese Entscheidung akzeptiert werden. In diesem Fall würde dann eine angepasste und modifizierte palliative Therapie gewählt werden. Besteht ein Therapiewunsch nach maximaler Effektivität, müssen die weiteren Voraussetzungen für eine systemische Therapie und eine eventuelle Operation geprüft werden.

Ist die Patientin fit genug für eine Therapie?

Eine relevante Komorbidität mit Organfunktionseinschränkungen oder ein deutlich reduzierter Allgemeinzustand können einer effektiven onkologischen Therapie entgegenstehen. Dies trifft auf 10-20% der Patientinnen mit Rezidiv zu. Hier lässt sich möglicherweise durch supportive Maßnahmen eine Verbesserung der Ausgangssituation erreichen oder es müssen a priori Therapiekompromisse geplant werden, wie z. B. eine Monotherapie anstatt einer Kombinationstherapie. Auch die Frage der Operabilität muss in diesem Zusammenhang abgewogen werden.

Ist eine operative Therapie möglich und sinnvoll?

Bisher gibt es zum Stellenwert der operativen Tumorreduktion beim Rezidiv zahlreiche Ergebnisse retrospektiver Studien, die einen klinischen Nutzen für selektierte Patientinnen nahe legen, wenn diese im Rahmen der Rezidivoperation tumorfrei operiert werden können [4, 16]. Mit dem AGO-Score steht ein prospektiv validiertes Instrument zur Verfügung, das helfen kann, die geeigneten Patientinnen für eine

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Operation zu identifizieren. Ein positiver AGO-Score beinhaltet (1) eine Komplettresektion im Rahmen der Primäroperation, (2) einen guten Allgemeinzustand (ECOG 0) und (3) Fehlen von Aszites. Er ist ein prädiktiver Marker dafür, dass der Rezidivtumor mit einer hohen Wahrscheinlichkeit komplett reseziert werden kann [17, 18]. AGO-DESKTOP III, die große randomisierte Studie, ist bereits fertig rekrutiert und wird in den nächsten Jahren den Wert der Rezidivoperation verlässlich definieren können [19]. Bis dahin ist jede Indikation individuell zu diskutieren. Neben der Situation mit positivem AGO-Score kann eine Rezidivoperation auch dann sinnvoll sein, wenn die Primäroperation insuffizient durchgeführt worden ist. Gegen eine Rezidivoperation sprechen ein kurzes Intervall bis zum Rezidiv oder Zeichen der Inoperabilität, wie z. B. Hinweise auf eine diffuse Metastasierung in der Bildgebung. Ebenso sind bei dieser Entscheidung der allgemeine Gesundheitszustand der Patientin, ihr Alter, ihre Begleiterkrankungen und -medikation sowie eventuell schwere Komplikationen nach der vorangegangenen Operation zu berücksichtigen.

Welche systemische Therapie ist die für die Patientin am besten geeignete?

Der Entscheidungsprozess bezüglich der für die individuelle Patientin adäquaten systemischen Therapie ist heute sehr viel differenzierter und komplizierter geworden (Abb. 1). Er erfolgt in der Gesamtschau einer Reihe von Informations-Puzzleteilen.

Wie viele Therapielinien hat die Patientin bereits erhalten?

Mit der Zahl der Therapielinien nehmen häufig die progressionsfreien Intervalle ab. Informationen über die Effektivität von Therapien nach der 4. oder 5. Therapie liegen kaum vor. Bis hin zur Viertlinientherapie kann mit einer systemischen Therapie eine Verbesserung von PFS und OS erreicht werden [20]. Das konnte eine Auswertung der Rezidivtherapie in 2. bis 6. Linie von 1620 Patientinnen aus 3 großen randomisierten AGO-Studien zeigen. In Abhängigkeit von der Vortherapie und Therapielinie liegen Zulassungsbeschränkungen vor und eine erneute Therapie, wie sie z. B. für Platin etabliert ist, ist nicht bei allen Therapeutika möglich. Prominentes Beispiel hierfür ist Bevacizumab.

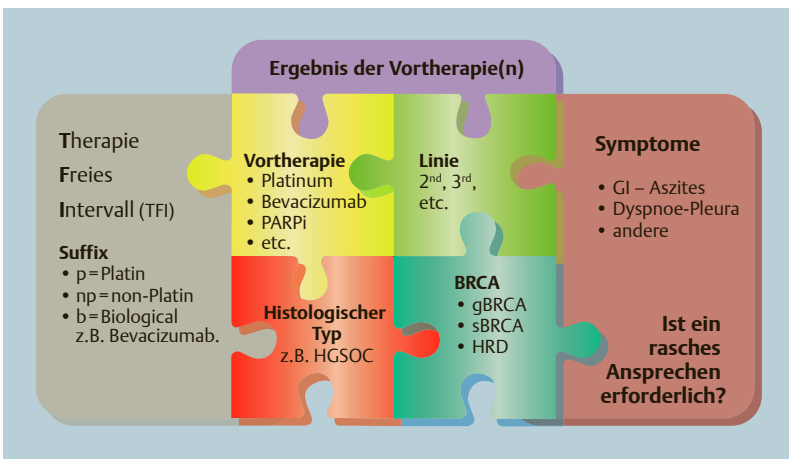


Abb. 1 Entscheidungskriterien für die Therapie des Ovarialkarzinomrezidivs.

Ist eine Re-Challenge möglich, z. B. eine erneute Therapie mit Bevacizumab?

Nach dem aktuellen Zulassungsstatus kann eine Patientin Bevacizumab entweder in der Primärtherapie oder in der Rezidivtherapie erhalten. Seit 2012 ist Bevacizumab in Kombination mit Carboplatin und Gemcitabin zur Behandlung von Patientinnen mit einem ersten platinsensitiven Rezidiv eines epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms zugelassen, seit 2014 in Kombination mit Paclitaxel, Topotecan oder pegyliertem liposomalen Doxorubicin (PLD) zur Behandlung von Patientinnen mit frühem sog. „platinresistentem" Rezidiv bis zur max. 3. Linie [11]. In Abhängigkeit von Vortherapie und Therapielinie stehen damit die effektiven Therapien nur begrenzt zur Verfügung. Um für diese Situation eine bessere Datenlage zu schaffen, wurden in Europa 2 große randomisierte Studien zur Evaluation der Wirksamkeit einer Rezidivtherapie mit Bevacizumab nach einer Bevacizumab-Vortherapie durchgeführt: AGO-OVAR 2.21 und MITO 16b/MANGO-OV2b [21, 22]. Daten werden in Kürze erwartet. Die gleiche Fragestellung einer sog. Re-Challenge mit einer bereits eingesetzten Substanz kann für weitere Therapeutika aufkommen, da einerseits die Zulassungen der EMA zunehmend „enger" werden, andererseits die Anzahl der Therapielinien zunehmen, da die Patientinnen auch nach Rezidiv heutzutage deutlich länger überleben.

Gibt es prädiktive Faktoren oder tumorbiologische Informationen für die Therapiewahl?

Wir wissen seit längerem, dass die verschiedenen histologischen Typen des epithelialen Ovarialkarzinoms sowohl hinsichtlich der Pathogenese als auch des klinischen Verlaufs deutliche Unterschiede aufweisen [23]. In den letzten Jahren

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

haben wir zunehmend verstanden, dass unterschiedliche Pathomechanismen, Mutations- und Genexpressionsmuster für diese Unterschiede verantwortlich sind [24]. Hieraus beginnen sich gerade neue und spezifischere Therapieprinzipien zu entwickeln, die zum Teil bereits in Studien evaluiert werden. Am weitesten sind diesbezüglich die Entwicklungen zur zielgerichteten und personalisierten Therapie bei Defekten der homologen Rekombination und speziell bei Vorliegen von BRCA Mutationen gediehen.

Die Tumorsuppressorgene BRCA 1 und BRCA 2 sind essenziell für die fehlerfreie Reparatur von DNA-Doppelstrangbrüchen in der Zelle. Bei etwa 20% der Patientinnen mit Ovarialkarzinom liegt eine BRCA1/2-Mutation entweder in der Keimbahn oder im Tumor als somatische Mutation vor. Dabei schwanken die Angaben zu den Inzidenzen je nach Quelle z.T. erheblich. Die AGO-Studie TR1 hat hierzu im Rahmen einer nationalen und quasi epidemiologischen Studie die Inzidenz untersucht und findet häufiger auch bei Patientinnen ohne familiäre Belastung diese Konstellation. Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom auf dem Boden einer BRCA-Mutation haben eine bessere Prognose [25]. Aber BRCA ist nicht „nur" ein prognostischer Marker, sondern auch ein Prädiktor, und hat beim Ovarialkarzinomrezidiv therapeutische Konsequenzen. Ohne das Enzym Poly-ADP-Ribose-Polymerase (PARP)-1 können aus DNA-Einzelstrangbrüchen Doppelstrangbrüche resultieren, die bei Zellen mit funktionellen Tumorsuppressorgenen BRCA1 und BRCA2 durch homologe Rekombination behoben werden können. Bei Zellen mit BRCA-Mutationen funktioniert dieser Mechanismus nicht und die Inhibition von PARP resultiert in genomischer Instabilität und letztlich im apoptotischen Zelltod [2].

In der EU ist seit 2015 für Patientinnen mit einem sog. „platinsensiblen" Rezidiv eines *BRCA*-mutierten high-grade serösen epithelialen Ovarialkarzinoms, die auf eine erneute platinbasierte Chemotherapie ein Ansprechen zeigten, der erste PARP-Inhibitor (Olaparib) als Erhaltungstherapie zugelassen [26]. Die Zulassung beruht im Wesentlichen auf einer Subgruppen-Analyse einer randomisierten Phase-II-Studie bei 265 Patientinnen mit high-grade serösem Ovarialkarzinom. Der größte klinische Nutzen einer Olaparib-Erhaltungstherapie wurde hier in der Subgruppe der Patientinnen mit nachgewiesener BRCA-Mutation (n=136) gezeigt. Die Therapie mit Olaparib führte zu einer signifikanten Verbesserung des PFS (medianes PFS 11,2 versus 4,3 Monate; Hazard Ratio (HR) 0,18; 95% KI 0,10–0,31; p<0,00001). Leider übersetzte sich dieser Vorteil wie auch bei Bevacizumab erneut nicht in ein signifikant längeres Überleben [27].

Wie lange war das therapiefreie Intervall (TFI) und wie wurde es ermittelt?

Die therapeutischen Optionen beim Ovarialkarzinom haben sich seit der Prägung des Konstrukts „Platinsensibilität" basierend auf dem sogenannten platinfreien Intervall grundlegend erweitert. Platin ist heute bei weitem nicht mehr die einzige Therapieoption und ein (vermutetes) Ansprechen auf eine erneute Platintherapie besitzt bei den neuen Therapeutika nur eine sehr begrenzte Vorhersagekraft. Da neben den Chemotherapeutika – und hier v.a. von Bedeutung Platin- mit den Angioneogenese-Hemmstoffen und den PARP Inhibitoren – verschiedene Therapiemodalitäten zur Auswahl stehen, war es notwendig den Begriff des platinfreien Intervalls durch den des therapiefreien Intervalls (TFI) zu erweitern bzw. zu ersetzen.

TFI ist eine kontinuierliche Variable und definiert als das Intervall vom letzten Zyklus der jeweiligen Vortherapie bis zum Auftreten des Rezidivs. Eine retrospektive Studie von Daten von 461 Patientinnen mit high-grade serösem Ovarialkarzinom aus Zentren der Cancer-Genome-Studie zeigte, dass sich das mit der Vortherapie erreichte TFI als guter Prädiktor für das mit dem nächsten Therapieregime erzielte TFI erwies. Allerdings nahm das TFI mit jeder Therapielinie ab [28]. Diese Beobachtung bedarf aber einer Spezifizierung, wenn das TFI zur Therapiewahl herangezogen werden soll. Steht die Frage einer erneuten Platintherapie zur Diskussion, wird am ehesten das Platin-freie Intervall als eines der Entscheidungskriterien herangezogen werden. Steht aber z.B. die Frage nach dem Einsatz einer PARP-Inhibition zur Debatte, hilft das platinfreie Intervall wenig, da die Aktivität der PARP-Inhibitoren nicht der sog. Platinsensibilität folgt [29]. Gleiches gilt auch für die Angioneogenesehemmer, bei denen sowohl in der OCEANS-Studie wie auch in der AURELIA-Studie eine HR von 0,48 zugunsten von Bevacizumab beobachtet wurde – beim sog. platinsensiblen, wie auch beim sog. platinresistenten Rezidiv [30, 31]. Daher muss das TFI auf die jeweilige Fragestellung adaptiert werden und die Art der Vortherapie definiert werden: das TFI wird mit dem Suffix p für Platin, np für Platinfreie Therapie und b für eine Vortherapie mit einer biologischen Substanz wie Bevacizumab oder Olaparib gekennzeichnet.

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

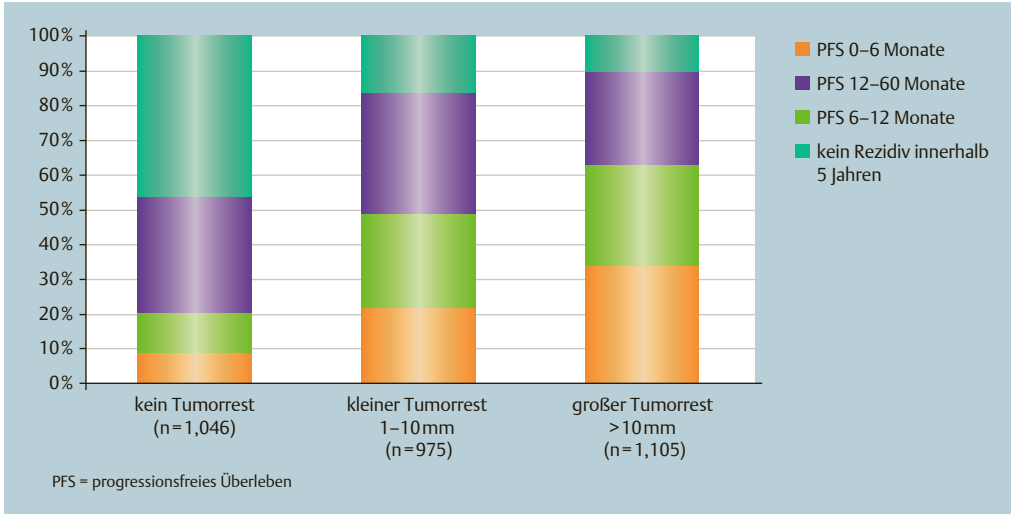


Abb. 2 Ergebnisse der Primäroperation und Auftreten von Rezidiven beim Ovarialkarzinom; nach [3].

Dabei wird das jeweilige TFI als kontinuierliche Variable angesehen. Der früher benutzte, recht willkürliche Cut-off von 6 Monaten hat aufgrund der Vielzahl von Tumor-unabhängigen Faktoren auf die Dauer des TFI keinen Bestand mehr. So wird das TFI bei einem engmaschigen Follow-up natürlich geringer sein, als bei größeren Nachsorgeintervallen, ohne dass dadurch die Tumorbiologie eine andere wäre. Genauso hat die Wahl der Untersuchungen in der Nachsorge einen Einfluss auf das TFI: bei regelmäßigen Bestimmungen des Tumormarkers CA125 wird in der Regel ein Rezidiv mehrere Monate früher entdeckt, d. h. das TFI wird kleiner, aber es handelt sich um denselben Tumor und die frühere Therapie zeigt keinen Effekt auf das Überleben (Abb. 3) [32].

Das zeitliche Auftreten des Rezidivs hängt daneben maßgeblich von Qualität und Radikalität der Operation ab. Auch das konnte in der zuvor erwähnten Metaanalyse der AGO-Studien OVAR 3, OVAR 5 und OVAR 7 gezeigt werden [3]. Ein größerer Tumorrest nach der Primäroperation ging mit einer höheren Rate an Rezidiven einher als nach Primäroperation ohne Tumorrest. Bei einem größeren Tumorrest wurden Rezidive zudem früher diagnostiziert (Abb. 2). Eine plausible Erklärung dafür ist, dass es nach einer Komplettresektion länger dauert, bis sich aus einzelnen Tumorzellen eine nachweisbare Tumormasse entwickelt. Ob der größere Tumorrest jedoch auch Auswirkungen auf die Tumorbiologie hat, indem sich mit größerer Wahrscheinlichkeit chemotherapieresistente Subklone herausbilden können, ist nach wie vor ungeklärt.

Desweiteren können Erhaltungstherapien das TFI verlängern (Abb. 3). Das konnte für die Primärtherapie mit Bevacizumab für das platinfreie Therapieintervall (TFI-p) gezeigt werden.

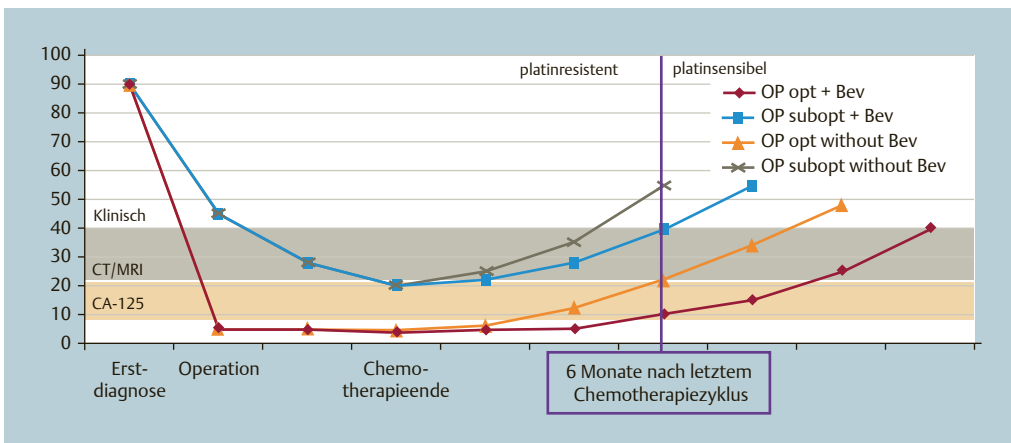


Abb. 3 Abhängigkeit des TFI von Qualität der Primäroperation, Bevacizumab-Erhaltungstherapie und Sensititivität der Rezidivdiagnostik.

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

In der First-Line-Zulassungsstudie GOG-0218 betrug die Rate der Patientinnen ohne Progression 12 Monate nach der letzten Carboplatingabe 57 %, wenn die Patientinnen Bevacizumab erhalten hatten, gegenüber 33 % nach alleiniger Chemotherapie [33]. Hat sich dadurch die Tumorbiologie und die sogenannte „Sensibilität" verändert?

Ist eine erneute Therapie mit Platin eine gute Option?

Wenn die Patientin auf die initiale Therapie mit Platin angesprochen hat und keine Kontraindikationen vorliegen, ist die erneute Therapie mit Platin eine wirksame Behandlungsoption beim Ovarialkarzinomrezidiv. Sowohl bei Patientinnen mit nach der früheren Definition „platinresistentem" und „platinsensiblem" Rezidiv nach Primärtherapie mit Carboplatin/Paclitaxel erreichte die erneute Therapie mit eventuell wöchentlichen Applikation der gleichen Substanzen eine gute Wirksamkeit [34]. Ebenso zeigen die retrospektiven Daten der Cancer-Genome-Studie, dass eine Re-Therapie mit Platin auch für Patientinnen mit einem platinfreien Intervall von weniger als 6 Monaten eine effektive Therapieoption blieb [28].

Wenn eine Platintherapie indiziert ist, stehen verschiedenen Kombinationen zur Verfügung, wie z. B. Carboplatin/Paclitaxel, Carboplatin/Gemcitabin oder Carboplatin/PLD [4, 35, 36, 37].

In Abhängigkeit der Vortherapie kann die Platintherapie sowohl mit dem Angioneogenesehemmer Bevacizumab, als auch mit einem PARP-Inhibitor kombiniert werden. Patientinnen mit sog. „platinsensiblem" Rezidiv profitieren von der Kombination aus Bevacizumab mit platinhaltiger Chemotherapie. Das zeigten die Ergebnisse der randomisierten, placebokontrollierten Phase-III-Studie OCEANS. Mit Bevacizumab in Kombination mit Carboplatin und Gemcitabin blieben die Patientinnen im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie länger ohne erneute Tumorprogression (12,4 vs. 8,4 Monaten; HR 0,484; 95 %-KI 0,388–0,605; p < 0,0001). Subgruppenanalysen belegten, dass der PFS-Vorteil unabhängig von der Länge des platinfreien Intervalls war (PFI: 6 bis < 12 Monate; 12 bis 24 Monate und > 24 Monate) [30, 38, 39].

Ähnliche Daten wurden für die Kombination von Bevacizumab mit Carboplatin und Paclitaxel aus der Phase-III-Studie GOG 213 berichtet [40].

Was tun, wenn eine Re-Therapie mit Platin nicht möglich ist?

Für eine Subgruppe von Patientinnen ist die erneute Therapie mit Platin keine therapeutische Option. Dies kann bei einer schweren Platinallergie, bei Komorbidität, die eine Platintherapie unmöglich macht, oder aber bei Patientinnen, die auf eine unmittelbar zurückliegende Platintherapie nicht angesprochen haben (früher sogenanntes platinrefraktäres Karzinom) der Fall sein. Diese therapeutische Situation zwingt erneut zur Diskussion der Frage, ob eine tumorgerichtete Therapie oder eine alleinige symptomorientierte, palliative Therapie indiziert ist, da die Prognose als äußerst schlecht anzunehmen d. h. die Balance zwischen erwartetem Benefit und erwarteter Therapiebelastung kritisch zu betrachten ist.

Wenn eine erneute systemische Therapie gewünscht ist, stehen in dieser Situation die Monotherapie mit PLD, Topotecan, Gemcitabin oder wöchentlichem Paclitaxel die Chemotherapie der Wahl dar. Wenn die Patientin noch kein Bevacizumab erhalten hat, kann eine Mono-Chemotherapie mit Bevacizumab kombiniert werden. Die Ergebnisse der AURELIA-Studie belegen den klinischen Benefit dieser Kombination von Bevacizumab mit Paclitaxel oder PLD oder Topotecan. Die Kombinationstherapie mit Bevacizumab erreichte in dieser Studie bei Patientinnen mit einem TFI-p < 6 Monate fast eine Verdopplung des PFS (medianes PFS 6,7 vs. 3,4 Monate; HR = 0,48; 95 % KI: 0,38–0,60; p < 0,001). Außerdem wurde eine höhere Ansprechrate (30,9 % vs. 12,6 % im Kontrollarm (p < 0,001)) sowie eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität erreicht (21,9 % vs. 9,3 %, Differenz 12,7 %, 95 % KI 4,4–20,9, p = 0.002) [31, 41, 42].

Beträgt das platinfreie Intervall (TFI-p) mehr als 6 Monate könnte auch die Kombination aus Trabectedin und PLD als platinfreies Therapieschema erwogen werden [4]. Eine Subgruppenanalyse der OVA-301-Studie zeigte, dass diese Kombination bei Patientinnen mit einem TFI-p von 6–12 Monaten einen Vorteil hinsichtlich PFS (medianes PFS 7,4 vs. 5,5 Monate, HR 0,65, 95 % KI 0,45–0,92; P = 0,0152) und Gesamtüberleben (HR = 0,64; 95 %CI: 0.47–0.86; p = 0.0027) gegenüber PLD alleine erreicht [43, 44]. Die Auswahl der einzelnen Therapieoptionen hängt nicht zuletzt vom Wunsch der Patientin und den individuellen Therapiezielen ab.

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Erfordert die Symptomatik der Patientin ein rasches Ansprechen?

In der Rezidivsituation gewinnt die Symptomkontrolle noch mehr an Bedeutung für die Therapieentscheidung, als dies in der Primärtherapie der Fall ist, da im Gegensatz zum Rezidiv nach Primäroperation die Mehrzahl der Patientinnen keinen Tumor mehr haben und daher auch keine tumorbedingten Symptome. Das ist im Rezidiv häufiger anders. Je nach Rezidivlokalisation und Tumorvolumen kann die Erkrankung zu einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität führen. In diesen Situationen besteht ein höherer Remissionsdruck und die erwartete Remissionsrate beeinflusst die Therapiewahl. Die höchsten Remissionsraten werden mit Kombinationstherapien erreicht. So zeigten die Ergebnisse der randomisierten Studien mit Chemotherapie +/− Bevacizumab durchweg höhere Remissionsraten als eine alleinige Chemotherapie. In der OCEANS-Studie wurde mit Bevacizumab eine Steigerung der Ansprechrate um 21,1% erzielt (78,5% vs. 57,4%; p<0,0001) (Abb. 4) [39]. Eine ähnliche Steigerung des Ansprechens wurde in der GOG-213-Studie berichtet [40]. Auch in der AURELIA-Studie zeigte sich dieser Effekt. Die Ansprechrate lag mit Bevacizumab um 15,5% höher (27,3% vs. 11,8%, p=0,001) [31].

Eine besondere Bedeutung kommt der Bevacizumab-Therapie bei symptomatischem Aszites und/oder Pleuraerguss zu. VEGF trägt über eine erhöhte Permeabilität der Blutgefäße maßgeblich zur Extravasation von Flüssigkeit bei [9, 10]. In der AURELIA-Studie konnte gezeigt werden, dass die VEGF-Hemmung durch Bevacizumab in Kombination mit Monochemotherapie bei Patientinnen mit Rezidiv und Aszites zu einer schnellen Kontrolle der Aszitesbildung führte. Bei den mit Bevacizumab behandelten Patientinnen musste seltener eine Aszitespunktion durchgeführt werden als bei Patientinnen unter alleiniger Chemotherapie (2% vs. 17%). Schon nach einem Zyklus waren im Bevacizumab-Arm keine Aszitespunktionen mehr notwendig [31]. Konsekutiv wurde in der Lebensqualitätsanalyse eine signifikante Verbesserung der abdominalen/gastrointestinalen Symptomatik mit der Kombination von Bevacizumab mit Chemotherapie gegenüber alleiniger Chemotherapie nachgewiesen [41]. Dagegen sollte bei Subileus- und Ileussymptomen Bevacizumab wegen der Perforationsgefahr eher nicht appliziert werden.

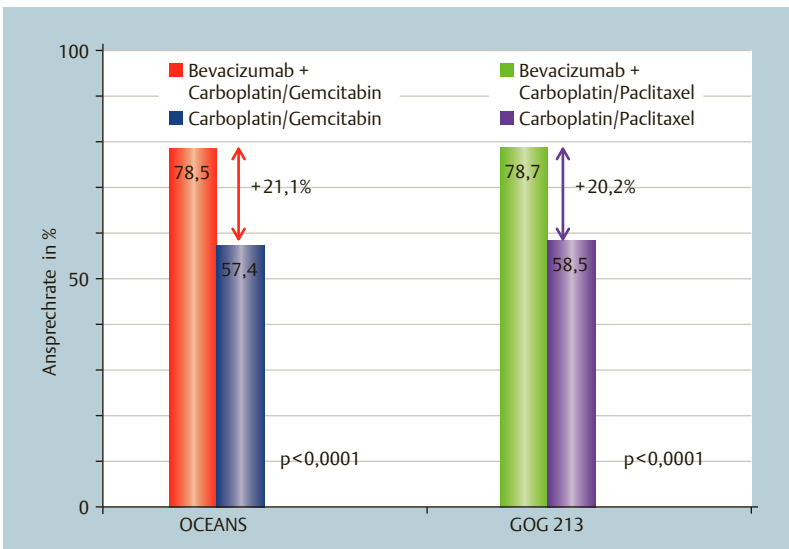


Abb. 4 Ansprechraten mit Bevacizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie bei platinsensitivem Ovarialkarzinomrezidiv; nach [30, 40].

Fazit und Ausblick

Die Therapie des Ovarialkarzinomrezidivs ist komplizierter, aber auch differenzierter und zumindest in Subgruppen effektiver geworden. Die einfache Unterscheidung in „platinresistent" und „platinsensibel" wird dem heutigen Wissenstand und der therapeutischen Realität nicht mehr gerecht. Die für die individuelle Patientin optimale Rezidivtherapie kann nur nach einer differenzierten Abwägung von allen verfügbaren Entscheidungskriterien festgelegt werden. Der vorgeschlagene Therapiealgorithmus für die Rezidivtherapie des Ovarialkarzinoms soll den Therapeuten dabei vor dem Hintergrund der zur Verfügung stehenden systemischen Therapieoptionen Hilfestellung bieten (s. Therapiekarte).

Bei aller Systematik, die solche Algorithmen aufweisen, muss immer bedacht werden, dass einerseits jede Patientin ein individuelles Therapiekonzept verdient und andererseits auch heutzutage die systemische Therapie des Ovarialkarzinoms sich rasant weiterentwickelt. Neue Ergebnisse zum Stellenwert der Re-Therapie mit Bevacizumab nach Bevacizumab-Vortherapie werden erwartet und neue zielgerichtete Behandlungskonzepte wie z.B. die Inhibition der Mitogen-aktivierten extrazellulären Signal-regulierten Kinase, kurz MEK, erscheinen gerade am Studienhorizont. Daneben werden weiter Prädiktoren entwickelt, wie z.B. Gen-Panel zur Diagnostik der defizienten homologen Rekombination als Prädiktor für PARP-Inhibitoren oder Expression von Markern für VEGF-gerichteter Therapien. Damit seien hier nur einige der aktuellen Entwicklungen genannt. Grundvor-

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

aussetzung für weitere Verbesserungen ist die konsequente Weiterentwicklung der Therapien im Rahmen klinischer Studien der AGO-Studiengruppe und NOGGO.

Literatur

1 Robert-Koch-Institut, Krebs in Deutschland 2011/2012, 10. Ausgabe 2015, online unter http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2015/krebs_in_deutschland_2015.pdf;jsessionid=021D4590F465F9502B4EBD6E0584E610.2_cid290?__blob=publicationFile, letzter Zugriff am am 06.03.2016
2 Tan D, Kaye SB. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2015: 114–121
3 du Bois A et al. Cancer, 2009. 115: p. 1234–1244
4 Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Langversion 1.0, AWMF Registrierungsnummer: 032-035OL, http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html, letzter Zugriff am 06.03.2016
5 Byrne AT et al. Clin Cancer Res. 2003; 9: 5721–5728
6 Mabuchi S et al. Clin Cancer Res. 2008 ;14: 7781–7789
7 Willett CG et al. Nat Med. 2004; 10: 145–147
8 O'Connor JP et al. Clin Cancer Res. 2009; 15: 6674–6682
9 Prager GW et al. Mol Oncol. 2010; 4: 150–160
10 Jain RK. Science. 2005; 307: 58–62
11 Aktuelle Fachinformation Avastin, Stand Oktober 2015
12 Burger RA et al. N Engl J Med. 2011; 365: 2473–2483
13 Perren TJ et al. N Engl J Med. 2011; 365: 2484–2496
14 Gore ME et al. Gynecol Oncol. 1990; 36: 207–211
15 Markman M et al. J Clin Oncol. 1991; 9: 389–393
16 Harter P et al. Ann Surg Oncol. 2006; 13: 1702–1710
17 Harter P et al. Int J Gynecol Cancer. 2011; 21: 289–295
18 van de Laar R et al. Gynecol Oncol. 2015; 137: 210–215
19 DEKTOP III, Clinicaltrials.gov unter https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01166737?term=desktop&rank=2 , letzter Zugriff am 06.03.2016
20 Hanker LC et al. Ann Oncol. 2012; 23: 2605–2612
21 Clinicaltrials.gov, unter https://www.clinicaltrial.gov/ct2/show/NCT01837251?term=AGO-OVAR+2.21&rank=1, letzter Zugriff am 06.03.2016
22 Clinicaltrials.gov, unter https://www.clinicaltrial.gov/ct2/show/NCT01802749?term=ENGOT+Ov-17&rank=1, letzter Zugriff am 06.03.2016
23 Mackay HJ et al. Prognostic relevance of uncommon ovarian histology in women with stage III/IV epithelial ovarian cancer. Int J Gynecol Cancer. 2010; 20: 945–952
24 Banerjee S, Kaye SB. Clin Cancer Res. 2013; 19: 961–968
25 Harter P et al. Gynecol Oncol. 2016; 140: 443–449
26 Fachinformation Lynparza TM Hartkapseln, Stand Dezember 2014
27 Ledermann J et al. Lancet Oncol. 2014; 15: 852–861
28 Eng KH, Hanlon BM, Bradley WH, Szender JB. Gynecol Oncol. 2015; 139: 228–235
29 Gelmon KA et al. Lancet Oncol. 2011; 12: 852–861
30 Aghajanian C et al. J Clin Oncol. 2012; 30: 2039–2045
31 Pujade-Lauraine E et al. J Clin Oncol. 2014; 32: 1302–1308
32 Rustin GJ et al. Lancet. 2010; 376: 1155–1163
33 Randall L et al. Gynecol Oncol. 2013; 130(1): Abstract 287
34 Van der Burg ME et al. Eur J Cancer. 2013; 49: 1254–1263
35 Parmar MK et al. Lancet. 2003; 361: 2099–2106
36 Pfisterer J et al. J Clin Oncol. 2006; 24: 4699–4707
37 Pujade-Lauraine E et al. J Clin Oncol. 2010; 28: 3323–3329
38 Aghajanian C et al. Gynecol Oncol. 2015; 139: 10–16
39 Aghajanian C et al. Gynecol Oncol. 2014; 133: 105–110
40 Coleman RL et al. SGO Annual Meeting 2015, Abstract 3
41 Stockler M et al. J Clin Oncol. 2014; 32: 1309–1316
42 Poveda AM et al. J Clin Oncol. 2015; 10; 33: 3836–3838
43 Monk BJ et al. Eur J Cancer. 2012; 48: 2361–2368
44 Poveda A et al. Ann Oncol. 2011; 22: 39–48

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.