

Dosisdichte, dosisintensive wöchentliche Gabe von Paclitaxel in Kombination mit Carboplatin alle 3 Wochen in der First-Line Therapie des Ovarialkarzinoms

Stellungnahme der Kommission Ovar der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO)

Für die Kommission: S.Mahner, A. du Bois, J. Sehouli, U. Wagner

Im Oktober 2009 hat die Japanische Gynecologic Oncology Group (JGOG) in Lancet eine Phase III Studie zum dosisdichten Paclitaxel in der First-Line Therapie des Ovarialkarzinoms veröffentlicht(1). Hier konnte ein Vorteil für die dosisdichte, wöchentliche Gabe von 80mg/m² Paclitaxel in Kombination mit Carboplatin AUC 6 alle 3 Wochen gegenüber dem derzeit gültigen Standard (Paclitaxel 180 mg/m² und Carboplatin AUC 6 alle 3 Wochen) gezeigt werden.

Im vergangenen Jahrzehnt hat die AGO im Rahmen der GCIG (Gynecologic Cancer Intergroup) zahlreiche Phase III Studien in der First-Line Therapie des Ovarialkarzinoms durchgeführt. In diese Studien wurden insgesamt mehr als 5000 Patientinnen eingeschlossen. Zunächst wurde Cisplatin durch das gleichermaßen wirksame aber weniger toxische Carboplatin ersetzt(2). Die Addition einer dritten zytotoxischen Substanz (Epirubicin(3), Topotecan(3) oder Gemcitabin(4)) lieferte kein verbessertes Überleben gegenüber dem Standard Carboplatin/Paclitaxel.

Parallel hierzu wurde die wöchentliche Dosierung von Paclitaxel weiter untersucht. Diese erlaubt die Verabreichung einer höheren kumulativen Dosis und Dosisdichte. In der adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms konnte eine Überlegenheit der wöchentlichen Paclitaxel-Therapie gezeigt werden(5). Der in der viel diskutierten Studie zur intraperitonealen Therapie der amerikanischen GOG beobachtete Vorteil für den experimentellen Arm könnte ebenfalls darin begründet liegen, dass im Gegensatz zum Standardarm eine zweite wöchentliche Dosis Paclitaxel gegeben wurde(6). Allerdings wiesen zwei weitere randomisierte Studien zur wöchentlichen Paclitaxel bzw. Paclitaxel und Platingabe mit allerdings kleineren Fallzahlen keinen Vorteil in der Therapie des Ovarialkarzinoms auf(7, 8).

Die Studie der JGOG hat im experimentellen Arm 80 mg/m² Paclitaxel wöchentlich eingesetzt, was einer Dosis von 240 mg/m² pro Zyklus entspricht. Daher muss man gegenüber den üblicherweise verabreichten 175 mg/m² nicht nur von einer *dosisdichten* sondern auch von einer *dosisintensivierten* Behandlung sprechen. In diesem experimentellen Arm kam es zu signifikant vermehrter hämatologischer Toxizität sowie häufigeren Dosisreduktionen und Behandlungsverzögerungen. Auch die verabreichte Dosis von Carboplatin wurde hierdurch reduziert. Insgesamt erhielten nur 62% der Patientinnen im experimentellen Arm und 73% der Patientinnen im Kontrollarm 6 oder mehr Zyklen Chemotherapie.

Das objektive Ansprechen bei Patientinnen mit messbaren Tumoren wies keinen Unterschied beider Arme auf (56% vs. 53%), allerdings war das mediane progressionsfreie Überleben im wöchentlichen Arm mit 28 Monaten (95% CI 22.3-35.4) signifikant länger als im Standardarm (17.2 Monate, 95% CI 15.7-21.1) mit einer Hazard Ratio von 0.71 (95% CI 0.58-0.88; p=0.0015). Das mediane Gesamtüberleben ist bislang noch nicht auswertbar. Nach 3 Jahren zeigt sich ein signifikanter Vorteil zugunsten des wöchentlichen Paclitaxel mit 72.1% vs. 65.1% im Standardarm (p=0.03).

Bei genauerer Betrachtung der eingeschlossenen Patientinnen fällt auf, dass die Rate an „optimal operierten“ Patientinnen mit postoperativem Tumorrest <1 cm mit 45 % gering ist, obwohl Patientinnen ab Stadium FIGO II eingeschlossen wurden. Die Zahl der makroskopisch tumorfrei operierten Patientinnen wurde leider nicht erfasst. Gegen eine erhebliche Selektion des Studienkollektivs spricht die Beobachtung, dass das mediane progressionsfreie Überleben im Kontrollarm ist vergleichbar mit den Ergebnissen anderer Studien ist(2-4, 6, 9).

Zusammengefasst liefert die JGOG Studie einen wichtigen Beitrag zur Hypothesengenerierung für weitere Optimierungsstudien in der Behandlung des

Ovarialkarzinoms. Die Ergebnisse zum progressionsfreien Überleben zeigen einen signifikanten Vorteil, die Daten zum medianen Gesamtüberleben liegen noch nicht vor und sollten zur endgültigen Bewertung der Studie abgewartet werden. Die fehlenden Survivaldaten, die Tatsache, dass die Patientinnenzahl während der Laufzeit der Studie erweitert wurde (mit all den statistischen Problemen eines solchen Vorgehens) sowie die widersprüchlichen Daten der beiden anderen Studien mit wöchentlicher Paclitaxelgabe führten im Rahmen der Diskussion innerhalb der Studiengruppen weltweit zu der Einschätzung, dass erst weitere Studien mit diesem Ansatz initiiert werden müssen, bevor die Ergebnisse zur Änderungen der Standardempfehlung führen könnten. Die Studiengruppe der AGO hat die Planung einer Phase III Studie mit wöchentlicher Paclitaxel Dosierung bereits begonnen.

Literatur:

1. Katsumata N, Yasuda M, Takahashi F, et al. Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 1331-8.
2. du Bois A, Luck HJ, Meier W, et al. A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1320-9.
3. Pfisterer J, Weber B, Reuss A, et al. Randomized phase III trial of topotecan following carboplatin and paclitaxel in first-line treatment of advanced ovarian cancer: a gynecologic cancer intergroup trial of the AGO-OVAR and GINECO. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 1036-45.
4. du Bois A KG, Joly F, Müller H.-H. , Belau A, Avall-Lundqvist E, Weber B, Hanker L, Lindegaard J, Levy E, Lück HJ, Wollschlaeger K, Canzler U, Schroeder W, Sehouli J, Houbert J, Heilmann V, Burges A. Randomized phase-III GCIG study (AGO-OVAR-9, GINECO-TCG, NSGO-OC-0102): Gemcitabine-Paclitaxel-Carboplatin (TCG) vs. Paclitaxel-Carboplatin (TC) as first-line treatment of ovarian cancer (OC). 12th Biennial Meeting of the International Gynecologic Cancer Society-IGCS, Bangkok 2008: Abstract 480.
5. Sparano JA, Wang M, Martino S, et al. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 2008; 358: 1663-71.
6. Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2006; 354: 34-43.
7. Burg ME, Janssen JT, Ottevanger PB, et al. Multicenter randomized phase III trial of 3-weekly paclitaxel/platinum (PC3w) versus weekly paclitaxel/platinum (PCw) induction therapy followed by PC3w maintenance therapy in advanced epithelial ovarian cancer (EOC). *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2009; 27: 5538-.
8. Rosenberg P, Andersson H, Boman K, et al. Randomized trial of single agent paclitaxel given weekly versus every three weeks and with peroral versus intravenous steroid premedication to patients with ovarian cancer previously treated with platinum. *Acta Oncol* 2002; 41: 418-24.
9. du Bois A, Weber B, Rochon J, et al. Addition of epirubicin as a third drug to carboplatin-paclitaxel in first-line treatment of advanced ovarian cancer: a prospectively randomized gynecologic cancer intergroup trial by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group and the Groupe d'Investigateurs Nationaux pour l'Etude des Cancers Ovariens. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1127-35.