

## **Dosisdichte, wöchentliche Paclitaxelgabe (+ Carboplatin alle 3 Wochen): Neuer Standard für die first-line Therapie des Ovarialkarzinoms?**

### **Stellungnahme der Kommission Ovar der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO)**

**Prof. Dr. G. Emons, Göttingen für die Kommission Ovar der AGO**

Auf der diesjährigen Tagung der American Society of Clinical Oncology (ASCO) stellten Isonishi et al. eine viel beachtete Studie zur first-line Chemotherapie des Ovarialkarzinoms vor. Sie verglichen die weltweit übliche Standardtherapie (Carboplatin plus Paclitaxel alle 3 Wochen) mit einer dosisdichten wöchentlichen Paclitaxelgabe. Die Carboplatindosis in der Studie betrug AUC 6 alle 3 Wochen, die Paclitaxeldosis 180 mg/m<sup>2</sup> alle 3 Wochen (Standardarm) oder 80 mg/m<sup>2</sup> Tag 1, 8, 15 (experimenteller Arm). Die Patientinnen erhielten 6, bei Ansprechen 9 Zyklen dieser Therapie.

Mit einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 29 Monaten und 631 evaluierbaren Patientinnen betrug das mediane progressionsfreie Überleben 17,1 Monate im Standardarm und 27,9 Monate im experimentellen Arm (p = 0,0014). Das Gesamtüberleben nach 2 Jahren lag bei 77,7% (Standardarm) und 83,6% (experimenteller Arm) (p = 0,05). Bei den 282 Patientinnen mit messbaren Tumormanifestationen lagen die objektiven Responseraten bei 53,3% (Standardarm) und 55,8% (experimenteller Arm) (p = 0,91). Grad III und IV Anämien waren im experimentellen Arm häufiger, ansonsten waren die Toxizitäten vergleichbar (Isonishi et al. 2008, J Clin Oncol 26; 15 S: Abstr. 5506).

Ist nun ein neuer Standard geboren? Sollte die weltweit akzeptierte und etablierte Primärtherapie des Ovarialkarzinoms mit Carboplatin (AUC 5 alle 3 Wochen) und Paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup> alle 3 Wochen) verlassen werden?

Die Daten der japanischen Kollegen sehen sehr vielversprechend aus. Die dosisdichte wöchentliche Paclitaxelgabe hat sich auch in der adjuvanten Behandlung des Mammakarzinoms der 3-wöchentlichen Gabe als überlegen gezeigt (Sparano et al. 2008, N Engl J Med 358; 16: 1663 – 1671).

Doch reichen ein Abstract und ein Kurzvortrag auf der Jahrestagung der ASCO aus, um eine bewährte Standardtherapie zu ändern?

Eine Standardtherapie, die mit Level of Evidence 1a beurteilt wird, ist eine Behandlung, deren überlegene Wirksamkeit in mehreren, methodologisch korrekten, randomisierten, kontrollierten Studien mit übereinstimmenden Ergebnissen belegt ist. Diese Studien müssen

als Vollpublikationen in begutachteten Journalen vorliegen und sollten einer Metaanalyse unterzogen worden sein. Solche Therapien erhalten in S3-Leitlinien den höchsten Empfehlungsgrad und gelten als internationaler Standard. Diese Kriterien sind für die 3-wöchentliche Gabe von Carboplatin und Paclitaxel erfüllt.

Für die dosisdichte, wöchentliche Gabe von Paclitaxel existieren ein Abstract und ein Kurzvortrag, die die Ergebnisse einer Interimsanalyse darstellen. Es ist allseits bekannt, dass zahlreiche Kurzvorträge und Poster, die auf Kongressen vorgestellt werden, nie in eine überprüfbare Vollpublikation in einem peer-reviewed Journal resultieren. Dies gilt auch für Abstracts, Poster und Kurzvorträge auf der Jahrestagung der ASCO. Es ist auch bekannt, dass Interimsanalysen zu Fehlinterpretationen führen können und die Analyse der reifen Daten in völlig anderen Schlussfolgerungen resultieren.

Die Verlängerung des medianen progressionsfreien Überlebens von 17 auf 28 Monate ist zweifellos beeindruckend. Die Verbesserung des Gesamtüberlebens nach 2 Jahren von 78 auf 84% ist auch ein schöner Erfolg, aber reichen hier 2 Jahre? Bisher ist der Unterschied im Gesamtüberleben nicht signifikant. Bei der Rate an objektiven Responses zeigte sich kein Unterschied. Wäre dieser nicht zu erwarten gewesen, wenn die dosisdichte Paclitaxeltherapie wirksamer ist? Die Studie soll nicht schlecht gemacht werden. Es sollte nur klar werden, dass noch viele Fragen offen sind und bisher nicht die Daten von allen Patientinnen zu Toxizität, Compliance und Ereignissen vorliegen. Die volle Publikation der endgültigen Daten muss abgewartet werden, bevor der wirkliche Wert der dosisdichten Therapie und auch ihre zusätzliche Toxizität eingeschätzt werden können.

Die jetzt mitgeteilten Daten der japanischen Studie rechtfertigen unbedingt weitere Studien, die diesen Ansatz überprüfen. Zeigen dann die voll publizierten Ergebnisse aus mehreren guten, randomisierten kontrollierten Studien, dass bei vertretbarer Toxizität die wöchentliche Gabe von Paclitaxel der Gabe alle 3 Wochen überlegen ist, sollte der Standard für die primäre Chemotherapie des Ovarialkarzinoms gewechselt werden.