

Ovarialkarzinom

Das Ovarialkarzinom, in der Bundesrepublik wie auch in den USA für rund 5% der Krebsmortalität bei Frauen verantwortlich, gilt als chemosensibler Tumor; die meisten Onkologen sind davon überzeugt, daß es mit modernen Zytostatika-Kombinationen, vor allem solchen mit Cisplatin oder seinem Analogon Carboplatin, gelingt, das Überleben von Patientinnen, auch in fortgeschrittenen Stadien (FIGO IV oder FIGO III mit primär nicht vollständig resezierbarem Tumor), die die Mehrheit der neu diagnostizierten Fälle ausmachen, zu verlängern, eine Ansicht, die schon in den siebziger Jahren entstand und sich ursprünglich hauptsächlich auf die Beobachtung z. T. eindrucksvoller Remissionsraten sowie auf historische Vergleiche (vgl. die Ausführungen in Meerpohl (1984) und die in Abschnitt I zitierten Behauptungen über Therapieerfolge) gründete. Randomi-

sierte Studien gegen unbehandelte Kontrollen oder Vergleiche sofortiger mit verzögerter Chemotherapie fehlen nach wie vor, und sie könnten heute, da der Einsatz einer zytostatischen Therapie von Ethik-Kommissionen als unverzichtbar angesehen wird, wohl auch nicht mehr durchgeführt werden.

Bei der Frage nach der lebensverlängernden Wirkung der Chemotherapie ist man somit auf die Auswertung von Zytostatikavergleichen angewiesen. Zunächst ist festzustellen, daß, wenn auch die Spannweiten der publizierten Remissionsraten – sogar für ein und dieselbe Substanz oder Kombination – außerordentlich weit sind, Kombinationstherapien i. a. deutlich höhere Raten erzielen als Monotherapien und daß Cisplatin bezüglich der Remissionsraten allen anderen bisher eingesetzten Substanzen überlegen ist (siehe die Übersichten in Meerpohl, 1984; Slevin, 1986; Thigpen et al., 1987; Thigpen et al., 1988). Anders als noch vor 20 Jahren, wo die Monotherapie mit alkylierenden Substanzen, vor allem Melphalan, üblich war, sind daher heute cisplatinhaltige Kombinationen, insbesondere CAP, die Therapie der Wahl; mit ihnen lassen sich Remissionsraten bis 70% erzielen, wobei nach Ozols (1985) 20–25% CR, bei Patientinnen mit einer Resttumgröße <2cm 60–70% CR erreicht werden; in der Zusammenfassung von Petru u. Schmähl (1986) werden für CAP und CAP-Hexa sogar mittlere CR-Raten von 42% bzw. 43% angegeben. Und auch als Second-Line-Therapie erweist sich Cisplatin noch als aktiv.

Was die Wirkungen von Kombinations-Chemotherapie und insbesondere der Cisplatin-haltigen Schemata auf die Überlebenszeit betrifft, sind die folgenden Fragen von besonderem Interesse:

1. Gibt es Unterschiede zwischen nichtplatinhaltigen Kombinationstherapien und Monotherapien (kein Cisplatin)?
2. Gibt es Unterschiede zwischen cisplatinhaltigen Kombinationstherapien und Monotherapien (kein Cisplatin)?
3. Ergibt das Hinzufügen von Cisplatin zu anderen Chemotherapie-Regimes einen Vorteil?
4. Sind Cisplatin und das – abgesehen von der Myelosuppression – weniger toxische Carboplatin gleichwertig?
5. Gibt es Unterschiede zwischen verschiedenen aggressiven Regimes, speziell Regimes mit verschiedenen Cisplatin-Dosierungen?

Den diesen 5 Fragen entsprechenden Therapievergleichen ist in den 90er Jahren eine Studiengruppe (Advanced Ovarian Cancer Trialists Group, 1991; Stewart u. Parmar, 1993) durch zusammenfassende Aufbereitungen (Metaanalysen) von 45 publizierten und unpublizierten randomisierten Studien verschiedener Chemotherapie-Schemata in der first-line-Therapie nachgegangen. Wir können uns im folgenden darauf beschränken, die Hauptergebnisse dieser Untersuchungen wiederzugeben.

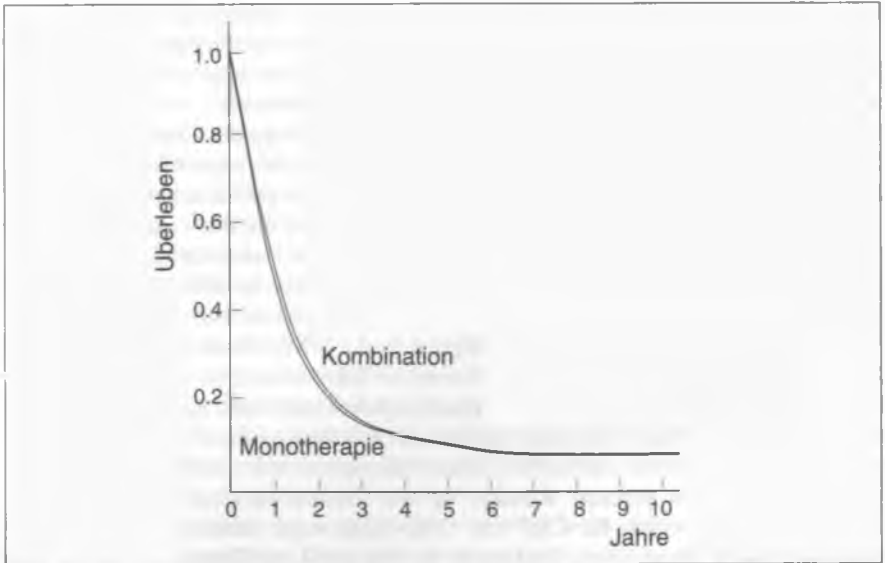


Abb. 5: Ergebnisse der Meta-Analyse der Advanced Ovarian Cancer Trialists Group (1991): Vergleich von Kombinationschemotherapie und Monotherapie beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom (mit freundlicher Genehmigung des Verlages)

- Frage 1: Diese Frage ist heute eher von historischem Interesse, da nicht-platin-haltige Regimes nur noch wenig eingesetzt werden. Ihre Bedeutung liegt darin, daß hier ein lange vorherrschendes und auch heute noch von manchen Autoren (s. z. B. Young et al., 1993) vertretenes Dogma – nämlich das der Überlegenheit der Kombinations- gegenüber einer Monotherapie – einer Prüfung unterzogen wird. Basierend auf verfügbaren Daten von 16 randomisierten Studien mit insgesamt 3146 Patientinnen (2817 Todesfällen) und einer medianen Follow-up-Dauer von 10 Jahren ergab sich für den Vergleich von Mono- versus Kombinations-therapie (jeweils ohne Platin-Komponenten) ein perfektes Nullergebnis (siehe *Abbildung 5*), mit einem aus der Metaanalyse geschätzten relativen Risiko (hazard ratio) der Kombinations- verglichen mit der Monotherapie von 0,98 (95%-Konfidenzintervall (KI): 0,91–1,05).
- Frage 2: Diese Frage ist von besonderem Interesse, da, wenn überhaupt die größeren Unterschiede bei Vergleichen Cisplatin-haltiger Schemata mit Monotherapie (kein Platin) zu erwarten sind. Hierzu standen der Studiengruppe 13 randomisierte Studien zur Verfügung, von denen Originaldaten aus 11 verfügbar waren (insgesamt 1329 Patientinnen, 1136 Todesfälle). Die mediane Dauer des Follow-up betrug 6,5 Jahre. Insgesamt ergab sich ein nichtsignifikanter Vorteil für die Cisplatin-haltigen Kombinationen mit einem relativen Risiko von 0,93 (95%-KI: 0,83–1,05), siehe *Abbildung 6*, was einer absoluten Verbesserung der

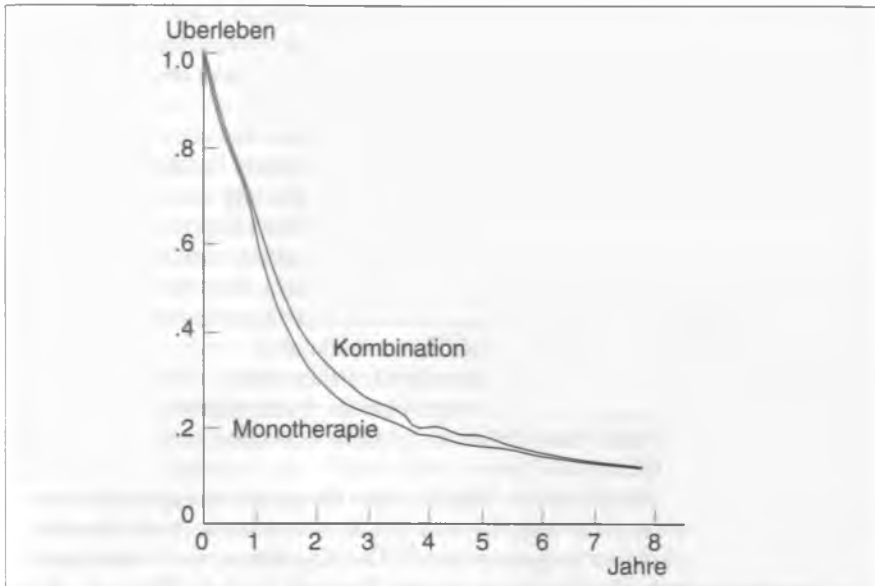


Abb. 6: Ergebnis der Meta-Analyse von Stewart u. Parmar (1993): Vergleich von Cisplatin-Kombinationstherapie mit Nichtplatin-Monotherapie (mit freundlicher Genehmigung des Verlages)

30-Monats-Überlebensrate von 2,5% entspricht. Dabei wurde keine erkennbare Beziehung zwischen der Dosis des Cisplatin und dem Schätzwert des Behandlungsunterschieds gefunden. Eine genauere Analyse der mitgeteilten Ergebnisse lehrt, daß der kleine Vorteil im wesentlichen von Studien stammt, die nur geringe Fallzahlen aufwiesen, was zu Zweifeln an der methodischen Sorgfalt auch in anderen Belangen berechtigt. Bei Beschränkung auf die größeren Studien mit Gesamtfallzahlen von $N \geq 100$ stieg das zusammengefaßte relative Risiko auf 0,974 an.

Allerdings ist zu berücksichtigen, daß in mehreren Studien Patienten im Monotherapiearm im Falle der Progredienz mit Cisplatin weiterbehandelt wurden. In der umfangreichen Studie der Gynecological Group (1986), die übrigens ein Nullergebnis lieferte, war dieser Therapiewechsel sogar im Protokoll vorgesehen. Hierdurch kommen die Studien in Wahrheit eher einem Vergleich sofortiger mit verzögerter Platinbehandlung gleich.

Bemerkenswert ist ein später durchgeführter Vergleich auf der Basis *publizierter* Angaben mit den soeben dargestellten Resultaten, die sich ja auf Originaldaten der publizierten und nichtpublizierten Studien gründeten (Stewart u. Parmar, 1993). Dabei stellte sich heraus, daß die publizierten Angaben auf lediglich 788 der 1329 Patientinnen beruhten und daß der Vorteil für die Kombinationstherapie auf Basis

dieser 788 Patientinnen dreimal so hoch war wie der in der gründlicheren Recherche gefundene. Hierzu trugen unter anderem ein Publikationsbias (siehe Kap. I) und das Weglassen randomisierter Patientinnen aus der Analyse der Studien maßgeblich bei.

- Frage 3: Zur Klärung dieser Frage wurden acht randomisierte Studien mit insgesamt 1408 Patientinnen (1134 Todesfällen) herangezogen. Vier dieser acht Studien waren bereits bei der Klärung der zweiten Frage benutzt worden. Wiederum ergab sich ein zeitlich begrenzter Vorteil für die Hinzufügung von Cisplatin, der sich in einem zusammengefaßten relativen Risiko von 0,91 (95%-KI: 0,81–1,02) ausdrückte. Auch hier ließ sich kein Zusammenhang zwischen der Cisplatin-Dosis und dem Schätzwert der Behandlungsdifferenz erkennen.
- Frage 4: In 11 randomisierten Studien (2061 Patientinnen, 1771 Todesfälle) ergab sich insgesamt kein signifikanter Unterschied zwischen den Carboplatin- und den Cisplatin-haltigen Schemata (relatives Risiko: 1,05; 95%-KI: 0,94–1,18).
- Frage 5: Vergleiche verschiedener Einzel- oder Gesamtdosierungen bzw. verschiedener Dosis-Intensitäten von Cisplatin wurden in mehreren randomisierten Studien vorgenommen.²¹ Die Ergebnisse sind widersprüchlich. Vorteile für die aggressivere Therapie fanden Wiltshaw et al. (1986), Ngan et al. (1989) und Kaye et al. (1992). Dabei waren allerdings die Studien von Ngan et al. und Wiltshaw et al. recht klein (N = 50 bzw. N = 91). In der merkwürdig unbalancierten Studie von Ngan et al. (20 versus 30 Patientinnen) ist kein p-Wert für den Behandlungsunterschied angegeben, und bei Wiltshaw waren die Unterschiede nur für Patientinnen im Stadium FIGO III mit einem über 2 cm großen Resttumor erkennbar (p = 0,014; der p-Wert ist aber wegen der Vielfachheit der Testung vorsichtig zu interpretieren). Zudem mußte die Therapie bei 15 Patientinnen im Hochdosisarm wegen intolerabler Nebenwirkungen abgebrochen werden, während dies für den konventionell dosierten Arm nur in drei Fällen erforderlich war. In der Studie von Kaye et al. wurden recht auffällige Unterschiede gefunden; die medianen Überlebenszeiten betrugen 114 Wochen für die Hochdosis-therapie (100mg/m²) im Vergleich zu 69 Wochen für niedrigdosiertes Cisplatin (50 mg/m²; jeweils mit Cyclophosphamid), doch dürfte dies die wahren Unterschiede überschätzt haben, da die Studie nach positiven Zwischenauswertungen abgebrochen wurde. Demgegenüber stehen aus neueren Studien eine Reihe von Nullresultaten. Für konventionelle Dosierungen verglichen mit einer Dosis-intensivierten Therapie fanden Bella et al. (1992) und Colombo et al. (1993) in Studien an 306

²¹ Die Dosis-Intensitätsanalyse von Levin u. Hryniuk (1987) gehört nicht hierzu, da sie auf einer Gegenüberstellung gänzlich unvergleichbarer Studien beruht und daher aus den bereits diskutierten Gründen der Aussagekraft entbehrt. Nach Analysen von Cohen et al. (1990) ist für die Unterschiede in den Überlebenszeiten, die sich in derartigen Untersuchungen ergeben, vor allem die heterogene prognostische Ausgangslage der Patienten verantwortlich.

bzw. 101 Patientinnen keine auffälligen Unterschiede. Ebenfalls ein Nullresultat erhielten Conte et al. (1993) in einer Zwischenauswertung (123 eingebrachte Patientinnen) ihres Vergleichs einer Hochdosierung mit einer Standarddosis Cisplatin in Kombination mit Epirucin.

Erwähnung verdient noch eine weitere Meta-Analyse (Ovarian Cancer Meta-Analysis Project, 1991), in der untersucht wurde, ob das Hinzufügen von Doxorubicin (A) zur Kombination Cyclophosphamid + Cisplatin (CP) von Vorteil ist. In der Überlebenszeitanalyse, die auf Originaldaten von vier recht umfangreichen Studien beruhte (insgesamt 1197 Patientinnen, 843 Todesfälle) ergab sich ein zusammengefaßtes relatives Risiko (Odds ratio) von 0,85 (95%-KI: 0,75–0,98) für CAP versus CP. In absoluten Prozentsätzen betrug der Unterschied der zusammengefaßten 2-Jahres-Überlebensraten 5%.

In einer speziellen Analyse von 10 bereits in den beiden erwähnten Meta-Analysen berücksichtigten Studien (1702 Patienten) fanden A'Hern u. Gore (1995), daß allgemein das Hinzufügen von Doxorubicin zu verschiedenen Regimes das relative Risiko herabsetzt (OR = 0,85, 95%-KI: 0,76–0,95).

Soweit die randomisierten Studien zur Frage lebensverlängernder Wirkung zytostatischer Therapie. Bei einem Tumor wie dem Ovarialkarzinom, wo bereits subtile Unterschiede im Stadium und in der Art der Tumorausbreitung (im Stadium III auch: im Resttumorvolumen nach Operation, vor Beginn der systemischen Therapie) erhebliche Prognoseunterschiede bedingen, sind *nicht-randomisierte* Vergleiche von Therapiekohorten von besonders geringem Wert für die Beurteilung einer Therapie. Dies gilt um so mehr, als das Stadium der Krankheit, wie Slevin (1986) anmerkt, früher oft zu niedrig eingeschätzt wurde. Ein Trend zu höheren Überlebensraten wäre daher keineswegs als starker Hinweis auf eventuelle Therapiewirkungen zu werten. Man beachte aber, daß in den Daten der Tabelle 4 nicht einmal ein solcher Trend klar erkennbar ist.

Bei Abwägung aller Ergebnisse scheint es insgesamt doch Indizien dafür zu geben, daß Cisplatin und Doxorubicin enthaltende Zytostatika-Regimes die Lebenserwartung von Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom verbessern können, wenngleich der Effekt anscheinend nur sehr gering ist. Ozols (1994) kommt als Ergebnis seiner Übersichtsarbeit über den Stand der Forschung zu folgendem nüchternen Schluß: »The overall effect on survival with platinum-based chemotherapy in patients with advanced disease, however, has been modest at best«.

Keine Anhaltspunkte gibt es dafür, daß ein positiver Effekt auf die Lebensdauer auch im FIGO-Stadium IV besteht, in dem es praktisch keine 5-Jahres-Überlebende mehr gibt (Krag et al., 1989; Wiltshaw et al., 1986), und entgegen der Meinung mancher Onkologen gibt es keine guten Hinweise dafür, daß es sich

bei den Therapieeffekten um langfristige Erfolge handelt²², die den Einsatz einer länger dauernden, aggressiven Therapie rechtfertigen. Speziell bei Patientinnen im FIGO-Stadium IV mit schlechter prognostischer Ausgangslage sollte die Palliation durch weniger toxische Regimes und nicht das Erreichen einer vollständigen Remission mittels aggressiver Therapie im Vordergrund stehen (ten Bokkel Huinink, 1988). Auch scheint der sofortige Einsatz von Cisplatin keinen Vorteil gegenüber einem sequentiellen Vorgehen zu bieten, bei dem mit einem weniger toxischen Zytostatikum begonnen wird.