

Aus der Klinik für Gynäkologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin
an: Campus Virchow-Klinikum

DISSERTATION

**Randomisierte Phase II Studie zum Vergleich einer wöchentlichen
Topotecan- mit der Topotecanapplikation an fünf aufeinander
folgenden Tagen bei Patientinnen mit platinresistentem rezidierten
epithelialen Ovarial- und Peritonealkarzinom**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Fakher Mustafa Ismaeel
aus Asirah Alshamlia in Jordanien

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. J. Sehouli
 2. Prof. Dr. med. G. Schumacher
 3. Prof. Dr. med. W. Friedmann

Datum der Promotion: 07.09.2012

Inhaltsverzeichnis

1. Einführung.....	6
1.1 Das Ovarialkarzinom.....	6
1.1.1 Epidemiologie	6
1.1.2 Ätiologie und Risikofaktoren.....	8
1.2.3 Histologie	10
1.2.4 Stadieneinteilung.....	12
1.2 Diagnostik des Ovarialkarzinoms.....	14
1.2.1 Früherkennung	14
1.2.2 Klinische Diagnostik.....	15
1.3 Therapie des primären Ovarialkarzinoms	16
1.3.1 Operative Therapie.....	16
1.3.2 First-Line Chemotherapie	17
1.4 Therapie des Ovarialkarzinomrezidives.....	19
1.4.1 Operative Therapie des Ovarialkarzinomrezidives.....	19
1.4.2 Second-Line Chemotherapie.....	21
1.4.2.1 Das platinresistente Ovarialkarzinom	23
1.6 Topotecan.....	24
1.6.1 Wirkungsmechanismus	25
1.6.2 Nebenwirkungen	26
1.6.3 Topotecan beim Ovarialkarzinom.....	27
1.6.4 Topotecan in der wöchentlichen Anwendung.....	28

2. Material und Methoden	32
2.1 Ein- und Ausschlusskriterien	32
2.1.1 Einschlusskriterien	32
2.1.2 Ausschlusskriterien	33
2.2 Studiendesign	34
2.2.1 Dauer der Behandlung.....	34
2.2.2 Therapie-Abbruchkriterien.....	34
2.2.3 Untersuchungen vor Studienbeginn	35
2.2.4 Untersuchungen im Studienverlauf.....	36
2.2.5 Abschlussuntersuchung.....	37
2.2.6 Nachbeobachtung (Follow-Up).....	37
2.2.7 Ablauf der CA-125 Bestimmung	38
2.2.8 Kriterien für Auswertung und Ansprechen.....	38
2.2.8.1 Auswertbarkeit	39
2.2.8.2 Bestimmung von CA-125	
2.2.8.3 Tumoransprechen nach CA-125	
2.2.8.4 Tumoransprechen nach RECIST Kriterien	
2.2.8.5 Weitere Definitionen	
2.2.9 Studiendauer.....	40
2.2.10 Behandlung von Toxizitäten	40
2.2.10.1 Unerwünschte Ereignisse	
2.2.10.2 Beurteilung der Kausalität	
2.2.10.3 Nachuntersuchung bei unerwünschten Ereignissen	
2.2.10.4 Definition schwerwiegender unerwünschter Ereignisse	
2.2.10.5 Behandlung von Toxizitäten/unerwünschten Ereignissen	
2.2.10.6 Meldung schwerwiegender unerwünschter Ereignisse	

2.2.11	Statistische Erwägungen	42
2.2.11.1	Studienaufbau	
2.2.11.2	Kriterien für die Beendigung des zweistufigen Aufbaus	
2.2.11.3	Aufnahme von Patientinnen und Studiendauer	
2.2.11.4	Ansprechdauer und Überleben	
3.	Ergebnisse	44
3.1	Allgemeines	44
3.2	Primäre Studienziele.....	46
3.3	Sekundäre Studienziele	
3.3.1	Gesamtüberleben	
3.3.2	Progressionsfreies Überleben	
3.3.3	Nebenwirkungen	
3.3.4	Lebensqualität	
4.	Diskussion	58
5.	Zusammenfassung.....	63
6.	Literaturverzeichnis.....	65
7.	Anhang.....	77
7.1	Eidesstaatliche Erklärung.....	78
7.2	Publikationen.....	79
7.3	Danksagung.....	80

1. Einführung

1.1 Das Ovarialkarzinom

1.1.1 Epidemiologie

Das Ovarialkarzinom ist bei Frauen in den entwickelten Ländern an fünfter Stelle in der Häufigkeit bösartiger Tumorerkrankungen. Unter den gynäkologischen Tumoren nimmt es aufgrund seiner schlechten Prognose den ersten Platz in der relativen Mortalitätsstatistik ein [Landis et al/ 1999; Pecorelli et al/ 2001]. Bei 41,8 Mio. Frauen in Deutschland (Stand 2008) erkranken jährlich knapp 10000 Frauen an einem Ovarialkarzinom, was einen Anteil von 4,7% aller weiblichen Krebserkrankungen entspricht [RKI/ 2008].

Im Jahr 2007 starben laut Angaben des statistischen Bundesamts 5564 Frauen infolge eines malignen Ovarialtumors [Statistisches Bundesamt 2007, Stuttgart]. Die relative 5-Jahresüberlebensrate beim primären Ovarialkarzinom liegt bei etwa 47% [RKI Daten von 2004/2008]. Weitere epidemiologische Basiszahlen zeigt Tabelle 1.

Tabelle 1: Epidemiologische Basiszahlen

Jährliche Neuerkrankungen in Deutschland (absolut) ^a	2004	9660 Frauen
Anteil an allen Krebserkrankungen bei Frauen ^a	2004	4,7%
Rohe Inzidenz ^a	2004	22,9 je 100 000 Frauen
Rohe Inzidenz ^c	2006	19,6 je 100 000 Frauen
Kumulative Inzidenz bis zum 74. Lebensjahr ^c	2006	1,17%
Mittleres Erkrankungsalter ^c	2006	67,9 Jahre
Erkrankungsalter (10% jünger als bzw. 10% älter als) ^c	2006	45 Jahre bzw. 85 Jahre
Mittlere Überlebenszeit (tumorabhängiger Tod) ^c		2,4 Jahre
Mittleres Sterbealter ^c	2006	72,8 Jahre

Fünfjahres-Überlebensrate ^a	2004	47%
Zehnjahres-Überlebensrate (Gesamtüberleben) ^d		27,6% (beobachtet)
		32,2 % (relativ)
Sterbefälle in Deutschland ^b	2007	5564 Frauen
	2006	5636 Frauen
Rohe Mortalitätsrate in Deutschland ^{a,c}	2004	13,2 je 100 000 Frauen
	2007	17,4 je 100 000 Frauen
Anteil an krebsbedingten Sterbefällen in Deutschland ^a	2004	5,6%
Mittleres Sterbealter in Deutschland ^b	2006	71,9 Jahre
	2007	71,9 Jahre

^a Robert-Koch-Institut [RKI (2008) Krebs in Deutschland 2003-2004, *Robert-Koch-Institut: <http://www.rki.de>, Berlin 2008*]

^b Statistisches Bundesamt: Todesursachenstatistik Deutschland 2006 und 2007 [*Statistisches Bundesamt Fachserie 12 (Gesundheitswesen), Reihe 4: Todesursachenstatistik über <http://www.gbe-bund.de>*]

^c Tumorregister München, http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/specific_analysis.php

Trotz Fortschritten in den Operationstechniken sowie verbesserter Ansprechraten der First-Line-Therapie mit Paclitaxel und Carboplatin von etwa 75% kann bei ca. 65% der Patientinnen mit FIGO-Stadium III und IV ein Rezidiv oder eine Tumorprogression mit Todesfolge nicht verhindert werden. Daher nimmt die Chemotherapie eine zentrale Rolle hinsichtlich der Tumorkontrolle und der Erhaltung bzw. Verbesserung der Lebensqualität ein. Um die Prognose einzuschätzen, werden die Ovarialkarzinome in sogenannte platin-sensitive und platinrefraktäre Tumoren eingeteilt. Letztere haben eine deutlich schlechtere Prognose und finden sich bei ca. 5% der Patientinnen. Die schlechtere Prognose ist dadurch bedingt, dass es während der platin- und paclitaxelhaltigen Chemotherapie zu einem Tumorwachstum kommt (primäre Progression). Patientinnen mit platin-sensitiven Tumoren und langem rezidivfreiem Intervall (>12 Monate) hingegen zeigen selbst bei der Second-Line-Chemotherapie erheblich höhere Ansprechraten als

Patientinnen mit platinrefraktären Tumoren. Sie profitieren außerdem häufig von einer erneuten Operation. Die systemische Behandlung des Ovarialkarzinomrezidivs scheint bei Betrachtung der aktuellen Datenlage nicht ausreichend untersucht. In den existierenden Studien sind die Patientinnenkollektive häufig ungenau definiert und daher schlecht vergleichbar, nicht selten fehlen Daten zu den Einschlusskriterien und zum medianen Gesamtüberleben. Auch die Tatsache, dass nur ein Bruchteil der Patientinnen mit Ovarialkarzinomrezidiv im Rahmen randomisierter Studien behandelt wurde, unterstreicht diesen Punkt. Dabei bilden diese Studien die Grundlage für Erkenntnisse hinsichtlich des bestmöglichen klinischen Managements.

In den letzten Jahren konnte durch den Wissenszuwachs aus multizentrischen Studien das Spektrum an therapeutischen Optionen in der Rezidivtherapie entscheidend vergrößert werden: Topotecan, pegyliertes liposomales Doxorubicin sowie Paclitaxel (bei nicht mit Taxanen vorbehandelten Patientinnen) sind nach den Leitlinien 2008 als Monotherapie bei platinrefraktärem Tumorrezidiv empfehlenswert. Darüber hinaus erwiesen sich GnRH-Analoga, Etoposid, Gestagen, Tamoxifen und Treosulfan als wirksam (Leitlinien, Empfehlungen, Stellungnahmen der deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, August 2008). Die beträchtlichen Unterschiede in den Nebenwirkungen dieser Chemotherapeutika müssen bei der Therapiewahl berücksichtigt werden, vor allem da bei der Therapie eines Rezidivs die Lebensqualität im Vordergrund stehen sollte.

Topotecan und Gemcitabine sind häufig eingesetzte Substanzen in der Rezidivsituation. Sie werden als Monotherapien verabreicht. Um zu zeigen, dass Topotecan und Gemcitabine in Kombination eine gut verträgliche und effektive Therapie beim Ovarialkarzinomrezidiv darstellen, führten wir zunächst eine Phase-I-Studie durch, mit dem Ziel die optimale Dosis und das günstigste Therapieintervall zu bestimmen. Die so ermittelte maximal tolerierbare Dosis nutzten wir im Rahmen einer Phase-II-Studie, um die Durchführbarkeit und Sicherheit dieser Kombination im klinischen Alltag zu untersuchen. Die gemeinsame Gabe von Topotecan und Gemcitabine erwies sich nach Auswertung unserer Studien als wirksame Kombinationstherapie beim Rezidiv des Ovarialkarzinoms und bestätigte somit o.g. Untersuchungen [Sehouli/ 2002, Sehouli/ 2003, Sehouli/ 2004, Sehouli/ 2004].

1.1.2 Ätiologie und Risikofaktoren

Obwohl verschiedene Hypothesen zur Entstehung des Ovarialkarzinoms existieren ist die Ätiologie bis dato noch nicht eindeutig geklärt. Bei der Theorie der „Incessant Ovulation“ wird die Karzinogenese mit der wiederholten Ruptur und nachfolgenden, hier als fehlerhaft postulierten, Reparatur des Oberflächenepithels bei der Ovulation in Verbindung gebracht. Die Tatsache, dass epidemiologisch Multiparität, Stillen und die Einnahme von oralen Kontrazeptiva das Risiko an einem Ovarialkarzinom zu erkranken reduzieren, stützt diese Vermutung [Fathalla MF/ 1971]. Die „Gonadotropin-Hypothese“ hingegen besagt, dass eine übermäßige Sekretion von Gonadotropinen, also LH und FSH, die Entstehung eines Ovarialkarzinoms begünstigt, wenn nicht sogar hervorruft [Cramer et al/ 1982].

Obwohl mehr als 90% sporadisch auftreten, liegt in 5 – 10% der Fälle eine genetische Ursache vor [Boyd / 2001]. Die Mutation der BRCA Gene 1 und 2 sind jeweils mit einem erhöhten Risiko für ein Ovarial- und/oder Mammakarzinom vergesellschaftet. Eine Mutation im BRCA 1-Gen birgt ein deutlich höheres Risiko (40%) ein Ovarialkarzinom zu entwickeln als eine Mutation im BRCA 2-Gen (25%) [Jacobs and Lancaster/ 1996, Narod et al/ 2001]. Patientinnen mit positiver Familienanamnese kann somit eine Bestimmung des BRCA 1- und 2-Gens zur Risikoabschätzung angeboten werden. Noch vor der Untersuchung sollten in jedem Falle die Konsequenzen eines positiven Resultats besprochen, sowie die psychologische und therapeutische Betreuung der Patientin abgeklärt worden sein. Wichtige Faktoren in der Genese des sporadisch auftretenden Ovarialkarzinoms sind: Alter, Ernährungs- und Umweltfaktoren, Infertilität, Nulliparität, eine Vielzahl an ovulatorischen Zyklen sowie die medikamentöse Ovulationsauslösung. Tabelle 2 zeigt eine Zusammenfassung der Risikofaktoren für die Entstehung des Ovarialkarzinoms.

Tabelle 2: Risikofaktoren für die Entstehung eines Ovarialkarzinoms

Risikofaktoren	Protektive Faktoren
<i>Belastete Familienanamnese</i>	Negative Familienanamnese
<i>Zunehmendes Alter</i>	junges Alter
<ul style="list-style-type: none"> • Ernährungsbedingte Faktoren <ul style="list-style-type: none"> - hoher Fleischkonsum - größerer Anteil an tierischen Fetten - Adipositas 	
<ul style="list-style-type: none"> • Endokrine Risikofaktoren <ul style="list-style-type: none"> - primäre Sterilität - frühe Menarche (< 11Jahre) - reine Östrogensubstitution - Hormonsubstitution > 10 Jahre 	Hohe Anzahl ausgetragener und nicht ausgetragener Schwangerschaften Längere Einnahme von Ovulationshemmern Ausgedehnte Stillperiode
<ul style="list-style-type: none"> • Umweltfaktoren <ul style="list-style-type: none"> - Asbest; Talk-Puder; ionisierende Strahlen 	
Chronische Entzündungen	

[Bandera/ 2005]

1.2.3 Histologie

Histologischer Typ

Sieht man von den seltenen Tumorarten ab, so lässt sich das Ovarialkarzinom nach der WHO-Klassifikation in die Gruppen der serösen, muzinösen, endometrioiden, klarzelligen, transitionalen (Brenner- und non-Brenner-Typ) und undifferenzierten Typen einteilen. Aus Tabelle 3 sind die Häufigkeiten der einzelnen Typen ersichtlich.

Tabelle 3: Häufigkeit der einzelnen Karzinomtypen (nach Gompel and Silverberg/ 1994)

Histologischer Typ	Häufigkeit in %
Serös	50
Muzinös	10-15
Endometrioid	10-25
Klarzellig	5
maligner Brennertumor	< 1
Undifferenziert	5-10

Eine klare Abgrenzung der einzelnen Karzinomtypen ist oft schwierig, da sie sich morphologisch sehr ähneln. Bei geringerer Differenzierung verwischen die Grenzen zwischen den Kategorien zudem zunehmend und eindeutig definierte, allgemein akzeptierte Kriterien zur Abgrenzung sind gegenwärtig noch nicht vorhanden. Die Reproduzierbarkeit der Typisierung ist daher oftmals unbefriedigend. Nicht selten ergeben sich hinsichtlich der Typisierung bei der Nachbefundung durch spezialisierte Pathologen abweichende Ergebnisse.

In jedem Fall stellen seröse Formen den Großteil der Ovarialkarzinome dar und können in zystischer – als Zystadenokarzinome – oder in solider Form vorliegen. Sie treten häufig bilateral auf. Im histologischen Bild ähneln die Tumorzellen Zellen des Tubenepithels. Muzinöse Karzinome treten mit 10 bis 15% seltener auf. Sie sind meistens unilateral lokalisiert, erreichen jedoch beträchtliche Größe. Makroskopisch bestehen sie häufig aus zahlreichen Zysten mit schleimigem bis gallertigem Inhalt. Der intestinale Typ besitzt zusätzlich Becherzellen. Prognostisch am günstigsten sind die endometrioiden Karzinome, während die seltenen klarzelligigen Karzinome nur im Stadium I noch eine gute Prognose haben. Brenner-Tumoren imponieren makroskopisch grauweiß und derb und sind sehr selten. Das histologische Bild zeigt fibröses Stroma mit eingelagerten Nestern aus Platten- bzw. Übergangsepithel. Sie sind oft mit muzinösen Kystomen vergesellschaftet [Gompel and Silverberg/ 1994].

Als undifferenzierte Ovarialkarzinome werden all jene Tumoren klassifiziert, deren Anaplasie eine histogenetische Zuordnung nicht mehr ermöglicht.

1.2.4 Stadieneinteilung

Die TNM-Klassifikation findet auch beim Ovarialkarzinom Anwendung. Zusätzlich hat sich die Stadieneinteilung der FIGO (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique) international bewährt und durchgesetzt, vor allem, weil sie den transperitonealen Weg der Tumorpropagation berücksichtigt. Das FIGO-Staging bzw. die TNM-Klassifikation basieren auf klinisch präoperativen, intraoperativ makroskopischen sowie histo- und zytopathologischen Befunden. Der intraoperativ zu beurteilende abdominelle Status korreliert hierbei gut mit der Gesamtprognose des Tumorleidens (Tabelle 4).

Einer genauen Zuordnung zu den Stadien kommt eine große Bedeutung zu, da die Stadien auch als Prognosefaktoren fungieren. Es muss jedoch darauf hingewiesen werden, dass die FIGO-Klassifikation trotzdem gewisse Unschärfen birgt, was v.a. im Stadium IIIc durch die Heterogenität der hier inbegriffenen Fälle erklärt werden kann, da sowohl Patientinnen mit Lymphknotenmetastasen wie auch Patientinnen mit Peritonealmetastasen in diese Gruppe einfließen [Carnino et al/1997].

Tabelle 4: Stadieneinteilung des Ovarialkarzinoms

TNM		FIGO		Befundsituation
T1		I		Tumor begrenzt auf Ovarien
	T1a		Ia	Tumor auf ein Ovar begrenzt; Kapsel intakt; kein Tumor auf der Oberfläche des Ovars
	T1b		Ib	Tumor auf beide Ovarien begrenzt; Kapsel intakt, kein Tumor auf der Oberfläche beider Ovarien
	T1c		Ic	Tumor begrenzt auf ein oder beide Ovarien mit Kapselruptur, Tumor an Ovaroberfläche oder maligne Zellen im Aszites oder bei Peritonealspülung
T2		II		Tumor befällt ein oder beide Ovarien und breitet sich im Becken aus
	T2a		IIa	Ausbreitung auf und/oder Implantate an Uterus und/oder Tube(n)
	T2b		IIb	Ausbreitung auf andere Beckengewebe
	T2c		IIc	Ausbreitung im Becken (2a oder 2b) und maligne Zellen im Aszites oder bei Peritonealspülung
T3	und/ oder N1,2	III		Tumor befällt ein oder beide Ovarien, mit mikroskopisch nachgewiesenen Peritonealmetastasen außerhalb des Beckens und/oder regionären Lymphknotenmetastasen
	T3a		IIIa	mikroskopische Peritonealmetastasen jenseits des Beckens
	T3b		IIIb	makroskopische Peritonealmetastasen jenseits des Beckens, größte Ausdehnung ≤ 2 cm
	T3c	und/ oder N1, 2		Peritonealmetastasen jenseits des Beckens, größte Ausdehnung > 2 cm,

		M1	IV	Fernmetastasen (ausgeschl. Peritonealmetastasen)
		NX		regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
		N0		Keine regionären Lymphknotenmetastasen
		N1		regionäre Lymphknotenmetastasen

(Modifiziert aus: „Manual Maligne Ovarialtumoren: Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge.“ Kuhn W, 2001)

1.2 Diagnostik des Ovarialkarzinoms

1.2.1 Früherkennung

Die Gesamtprognose des Ovarialkarzinoms könnte potentiell durch geeignete Früherkennungsmaßnahmen erheblich verbessert werden, da in frühen Stadien (FIGO Ia-II) das 5-Jahres-Überleben bei über 80% liegt [Pecorelli et al/ 2001]. Da häufig in frühen Stadien Beschwerden oder charakteristische Symptome fehlen und z.B. der transvaginale Ultraschall nicht ausreichend spezifisch ist, hat sich bislang keine effektive Screeningmethode etabliert und als valide erwiesen. Die Hoffnung auf das CA-125 als Tumormarker mit guter Sensitivität in der Früherkennung bei Risikopatientinnen (mit zystischen Tumoren im Unterbauch) hat sich durch die zu hohe Rate falsch positiver Ergebnisse (durch z.B. bei benigne Ovarialtumoren, Endometriose, Uterus myomatosus, Leberfunktionsstörungen) nicht bestätigt. Die finalen Ergebnisse aus der UKCTOCS (UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening)-Studie werden für 2014 erwartet. In dieser Studie wurden 202.638 postmenopausale Frauen einem tumormarkerbasierten Screening mit CA 125 unterzogen.

Hierbei wurden in der randomisierten Studie die vaginale Untersuchung, die Bestimmung von CA 125 und die transvaginale Sonographie (MMS – Multimodale Screening Arm) gegen TVUS jährlich (USS – Ultrasonographie Screening) und eine Kontrollgruppe vergleichen.

Dabei konnten bei der Zwischenanalyse 58 Ovarialkarzinome bzw. Tubenkarzinome in den Screening-Armen diagnostiziert werden, wobei 40 % als Stadium I klassifiziert wurden (Menon et al, 2009).

1.2.2 Klinische Diagnostik

Etwa drei Viertel der Patientinnen mit Ovarialkarzinom werden erst in einem späten Stadium (FIGO III – IV) diagnostiziert. Eindeutige Frühsymptome des Ovarialkarzinoms existieren nicht. Bei jüngeren Frauen können Zyklusanomalien, bei postmenopausalen Frauen Blutungsstörungen wegweisend sein. Selten treten Miktionsprobleme, bedingt durch eine Kompression des Ureters, als erstes Symptom eines Ovarialtumors auf. Ein fortgeschrittenes Stadium ist häufiger mit Symptomen assoziiert und äußert sich oftmals durch abdominelle Schmerzen und eine Zunahme des Bauchumfangs. Des Weiteren können gastrointestinale Beschwerden mit Wechsel zwischen Obstipation und Diarrhoe, Gewichtsverlust, Appetitlosigkeit, Müdigkeit und eine beschleunigte Blutsenkung (BSG) als typisch, jedoch unspezifisch, erachtet werden. Meist sind die Karzinome zu diesem Zeitpunkt bereits extrapelvin metastasiert. Die einfachste und kostengünstigste diagnostische Untersuchung ist die gynäkologische Exploration, bei der pathologische Adnexbefunde wie auch ein Befall des Douglasraums und der Rektum- und Sigmoidserosa erkannt werden können. Vervollständigt wird diese Untersuchung durch eine Palpation des Abdomen mit speziellem Augenmerk auf der Leber und der Leistenregion. Die zusätzlich durchgeführte transvaginale Sonographie erreicht Sensitivitätsraten von 98%, jedoch bei einem sehr niedrigen positiven Vorhersagewert von lediglich 7% [Menon et al/2000, van Nagell et al/2000, Schelling et al/2001, Marchetti et al/2002]. Bei der Suche nach einem geeigneten multimodalen Ansatz, um die Diagnostik zu verbessern, haben diverse Arbeitsgruppen das Zusammenspiel unterschiedlicher diagnostischer Methoden untersucht. Die Kombination von gynäkologischer Untersuchung, vaginalem Ultraschall und Bestimmung des Tumormarkers CA-125 hat hier die besten Ergebnisse erreicht [Jacobs et al/1988, 1993, Low et al/1999]. Neuere Untersuchungen beschreiben auch ein dualistisches Modell der Tumorgenese, welches für sog. low-grade und high-grade Karzinome unterschiedliche Entwicklungshypothesen beschreibt, welches bei den Screeningstrategien besondere Berücksichtigung finden sollte (Singer et al. 2005).

1.3 Therapie des primären Ovarialkarzinoms

Das therapeutische Konzept beim Ovarialkarzinom orientiert sich weiterhin an den zwei wesentlichen Säulen: Zum einen bestehend aus der radikalen und optimalen Debulking-Operation [Lichtenegger et al/ 1998] und zum anderen aus der adjuvanten zytostatischen Standardbehandlung mit einem taxan- und einem platinhaltigen Chemotherapeutikum [Mc Guire et al/ 1996, Piccart et al/ 2000]. Die Optimierung der beiden Ansätze innerhalb dieses festen Konzepts – konkret die Weiterentwicklung operativer Methoden sowie chemotherapeutischer Regime – führte in den letzten dreißig Jahren zu einer steten Verbesserung des Langzeitüberlebens der Patientinnen mit Ovarialkarzinom. [Heintz et al/ 2001].

Auf Basis zweier grosser randomisierter Studien erfolgte aktuell in Europa die Zulassung des Bevacizumabs in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin für die Behandlung des primären Ovarialkarzinoms der FIGO-Stadien IIIb-IV [Burger et al 2010, Kristensen et al 2011]

1.3.1 Operative Therapie

Die erste Säule besteht aus der operativen Therapie (zytoreduktive Operation). Standard ist die Längsschnitt-Laparotomie mit Exstirpation von Uterus und Adnexen, Omentektomie, und der systematischen Entfernung pelviner und paraaortaler Lymphknoten. Hierbei ist der klare diagnostische Wert der Lymphonodektomie von der unklaren therapeutischen Rolle zu trennen. Aktuell wird bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom und erzielter makroskopischer Tumorrfreiheit eine randomisierte Studie international durchgeführt (LION).

Bei fortgeschrittenen Stadien sollte möglichst eine maximale Tumorsektion angestrebt werden, ggf. einhergehend mit einer Peritoneumresektion im Unter- und Oberbauch, einer Resektion von Darmabschnitten oder weiteren Organstrukturen. Der postoperative Tumorst hat sich in einer Vielzahl von Studien der letzten Jahre als einer der wichtigsten Prognosefaktoren herausgestellt [duBois et al, 2009]. Dies ist insofern bedeutsam, als die Kompetenz des Operateurs oder des Behandlungszentrums hierdurch direkte Einwirkungen auf die Gesamtprognose hat, bzw. haben kann.

Bristow und Mitarbeiter bestätigten ebenfalls den prognostischen Wert des postoperativen Tumorrests in ihrer Metaanalyse, die 53 Studien mit 6885 Patienten (Zeitraum 1989 – 1998) einschloss und den Einfluss der Tumorrestmasse auf das Gesamtüberleben untersuchte [Bristow et al/ 2002]. Nur Patientinnen, die bei Erstdiagnose FIGO III oder IV aufwiesen und eine platinhaltige Chemotherapie erhalten hatten, wurden ausgewertet. Die Metaanalyse bestätigte Ergebnisse aus vorherigen Untersuchungen, dass Patientinnen in Kliniken mit einer „optimalen“ Tumorreduktionsrate von > 75% ein medianes Gesamtüberleben von 36,8 Monaten erreichten, während Patientinnen aus Kliniken mit einer Tumorreduktionsrate von < 25% nur ein medianes Gesamtüberleben von 23 Monaten erreichten. Hierbei waren unter „optimal“ alle Patientinnen mit einem maximalen Tumorrest von kleiner 2 cm zusammengefasst. Heute versteht man hingegen unter „optimal“ nur Patientinnen mit makroskopischer Tumorfreiheit.

1.3.2 First-Line Chemotherapie

Nach der operativen Therapie als erster Säule bildet die postoperative, d.h. adjuvante Chemotherapie die zweite Säule. Das derzeit weltweit als Gold-Standard akzeptierte Regime aus sechs Behandlungszyklen Paclitaxel und Carboplatin konnte im Vergleich zu taxanfreien, aber platinhaltigen Regimes sowohl das progressionsfreie wie auch das Gesamtüberleben von Patientinnen mit fortgeschrittenem epitheliale Ovarialkarzinom (FIGO IIb-IV) signifikant verlängern. In den aktuellen Phase-III-Studien aller internationalen Studiengruppen stellt diese Kombination daher den Standard dar. Obwohl über die Jahre ein positiver Trend im Therapieerfolg des Ovarialkarzinoms zu erkennen ist, bieten ein medianes progressionsfreies Überleben von derzeit etwa 18 Monaten sowie ein medianes Gesamtüberleben von etwa 36 Monaten bei Patientinnen mit primär fortgeschrittenem Ovarialkarzinom immer noch kein zufriedenstellendes Resultat. Die Bemühungen; Diagnostik und Therapie weiter auszubauen und zu verbessern, müssen daher aufrechterhalten werden.

Seit Präsentation der positiven Ergebnisse zweier grosser Phase III Studien zum Einsatz von Bevacizumab beim Ovarialkarzinom¹⁻³ wird aktuell die Diskussion zur Änderung des Therapiestandards beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom geführt. Im Juni 2010 hat die Amerikanische Gynecologic Oncology Group (GOG) auf dem Kongress der American Society of Clinical Oncology (ASCO) die Phase III Studie GOG-218 zum Einsatz von Bevacizumab in der First-Line Therapie des Ovarialkarzinoms präsentiert¹.

In der plazebokontrollierten Studie konnte für die Kombination Carboplatin AUC 6 und Paclitaxel 175 mg/m² + Bevacizumab 15mg/kg simultan zur systemischen Chemotherapie beginnend am 2. Zyklus und als Erhaltungstherapie für 16 Zyklen nach Abschluss der Chemotherapie für insgesamt 15 Monate ein signifikanter Vorteil gegenüber dem bisherigen Standard mit Carboplatin AUC 6 und Paclitaxel 175 mg/m² demonstriert werden. Das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) der Patientinnen im experimentellen Arm war mit 14.1 Monaten signifikant länger als im Standardarm mit 10.3 Monaten. Der im dritten Arm der Studie untersuchte Einsatz von Bevacizumab während der Chemotherapie ohne anschließende Erhaltungstherapie führte zu keiner signifikanten Verlängerung des PFS. Die Gesamtüberlebensdaten sind wegen der kurzen Nachbeobachtungsdauer noch nicht interpretierbar. Im Erhaltungstherapie-Arm trat die für diese Substanz typische Hypertonie Grad ≥ 2 signifikant häufiger auf als im Standard-Arm (23% vs. 7%), sonst unterschieden sich die Toxizitätsraten nicht wesentlich.

Die Studie GOG-218 bestätigt somit als erste kontrollierte Phase III Studie die klinische Wirksamkeit der Antiangiogenese beim primären Ovarialkarzinom⁴⁻⁶.

Im Oktober 2010 wurde auf dem Kongress der European Society for Medical Oncology (ESMO) und dem Kongress der International Gynecologic Cancer Society (IGCS) mit der AGO-OVAR 11 (ICON 7) und auf dem ASCO 2011 die zweite randomisierte Phase III Studie mit Bevacizumab in der first-Line Therapie des Ovarialkarzinoms präsentiert^{2,10,3}. In dieser Studie wurde eine geringere Dosis von 7.5 mg/kg Bevacizumab simultan zur Chemotherapie mit Carboplatin AUC 5 oder 6 / Paclitaxel 175 mg/m² und als Erhaltungstherapie für 12 Zyklen über insgesamt 12 Monate eingesetzt. In diese Studie wurden auch Patientinnen mit optimalem Operationsergebnis (makroskopisch tumorfrei) und einige Patientinnen mit einem sog. "high risk" frühem Ovarialkarzinom (10%) eingeschlossen. Auch hier konnte eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens im experimentellen Arm (19.8 Monate) im Vergleich zum Standard Arm (17.4 Monate) demonstriert werden. Auch in dieser Studie waren Hypertonien im Bevacizumab Arm häufiger.

Während die Überlebensdaten wegen der noch kurzen Nachbeobachtungsdauer auch in dieser Studie noch nicht aussagekräftig und interpretierbar sind, wurde auf dem ASCO im Juni 2011 eine durch die Zulassungsbehörden geforderte Zwischen-Analyse bezüglich des Gesamtüberlebens der sog. „Hochrisikopatientinnen“ mit Stadium FIGO III und

Tumorrest > 1cm sowie FIGO IV publiziert¹⁰. Hierbei zeigte sich eine signifikante Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens von 28.8 auf 36.6 Monaten.

Auf Basis der vorliegenden Daten wurde im September 2011 durch die Europäische Zulassungsbehörde EMA die Zulassung von Bevacizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel und als Erhaltungstherapie für eine Behandlungsdauer von 15 Monaten für die Tumorstadien FIGO IIIB, IIIC und IV empfohlen. Verschiedene Leitlinien, einschliesslich der deutschen Arbeitsgruppe AGO warten auf die finalen Ergebnisse zum gesamtüberleben um abschliessend ihre Therapieempfehlungen formulieren zu können.

1.4 Therapie des Ovarialkarzinomrezidives

Trotz oben erwähnter Verbesserungen in der Primärbehandlung (radikale Tumorchirurgie und adjuvante Chemotherapie) entwickeln immer noch um die 65% der Patientinnen mit FIGO-Stadium III-IV in den ersten beiden Jahren nach OP ein Rezidiv oder eine Tumorprogression. Etwa 10 % der betroffenen Frauen entwickeln dabei ein Rezidiv weniger als 6 Monate nach der First-line Therapie, 25 % in einem Zeitraum von ca. 6-12 Monaten und ca. 30 % rezidivieren mehr als 12 Monate nach der First-line Therapie. Die Fünf-Jahresüberlebensraten der Stadien III und IV liegen je nach postoperativem Tumorrest zwischen 25 und 65 % [Markman/ 1991]. Dem Auftreten eines klinisch und bildmorphologisch nachweisbaren Rezidivs kann mit einer alleinigen Chemotherapie oder mit einer zweiten tumorreduktiven Operation begegnet werden auf die, solange es der Zustand der Patientin zulässt, erneut eine zytostatische Therapie folgen sollte. Auch für die Rezidivsituation werden verschiedene neue zielgerichtete Therapiestrategien im Rahmen von kontrollierten klinischen Studien untersucht.

1.4.1 Operative Therapie des Ovarialkarzinomrezidives

Da Ovarialkarzinomrezidive meist ein typisches Befallsmuster im Sinne einer multiviszeralen intraabdominalen, überwiegend peritonealen Metastasierung aufweisen, sind zur optimalen Zytoreduktion ein primär interdisziplinäres Vorgehen und die Anwendung von multiviszeralen Operationstechniken zu empfehlen [Sehouli 2008]. Bei Rezidiven, die als operabel klassifiziert werden, sollte die Zweitoperation wie die Erstoperation mit dem Ziel der möglichst vollständigen Tumorentfernung unternommen werden.

Berek und Mitarbeiter zeigten, dass hierdurch das rezidivfreie Überleben und auch das Gesamtüberleben verbessert werden konnten [Berek et al/ 1999]. In speziellen Fällen sollte auch die Durchführung einer sekundären Debulking-Operation in Erwägung gezogen werden.

Basierend auf der heutigen Datenlage gelten Patientinnen mit folgenden Charakteristika als geeignete Kandidatinnen für eine sekundäre operative Tumorreduktion:

- Guter ECOG-Performance-Status
- Progressionsfreies Intervall >6–12 Monate nach Abschluss der Primärtherapie
- Potenziell tumorfrei zu resezierendes Tumorbefallsmuster
- Lokales Tumorrezidiv

Die Datenlage zu den einzelnen Prognosefaktoren ist aber sehr limitiert.

Entgegen dieser Auffassung der Abhängigkeit des Operationserfolges bzw. der Beurteilung der Operabilität unter anderem von der Länge des rezidivfreien Intervalls, konnte in verschiedenen neueren Fallserien der oben genannte Zusammenhang nicht sicher nachgewiesen werden. Als wichtigster Prognosefaktor scheint nach diesen Untersuchungen auch für die Rezidivsituation der postoperative makroskopische Tumorrest zu gelten. Aktuelle Studien und Metaanalysen, die den Erfolg der sekundären zytoreduktiven Chirurgie evaluierten, konnten ein Gesamtüberleben von 16–61 Monaten bei Patientinnen nach optimalem Tumordebulking vs. 8–27 Monaten nach suboptimalem Tumordebulking und makroskopisch postoperativem Tumorrest nachweisen. Eine alleinige Tumorreduktion ist im Gegensatz zur Primärtherapie im Bezug auf eine Verbesserung des progressionsfreien und Gesamtüberlebens nicht profitabel. Dies ändert sich sobald eine makroskopische Tumorfreiheit erreicht werden kann [Sehouli 2008]. Als prädiktive Faktoren für eine Abschätzung des operativen Ergebnisses gelten somit neben der Aszitesmenge der Tumorrest im Rahmen der Primäroperation und der Tumorrest nach der Rezidivoperation [Sehouli 2008].

Die sog. DESKTOP-Studie untersucht aktuell den Einfluss der Rezidivoperation bei Patientinnen mit platinsensitiven Ovarialkarzinomrezidiv. Hierbei werden Patientinnen mit positivem AGO-Score (guter Allgemeinzustand, kein Aszites, makroskopische Tumorfreiheit bei Erstoperation) eingeschlossen und entweder einer zytoreduktiven

Operation, gefolgt von einer platinbasierten Reinduktionstherapie oder einer alleinigen Chemotherapie zugeteilt. (Prospectively randomized evaluation of cytoreductive surgery as adjunct preceding standard platinum-based chemotherapy in platinum-sensitive recurrent cancer of the ovary, fallopian tube or peritoneum).

1.4.2 Second-Line Chemotherapie

Da Ovarialkarzinome eine hohe Rezidivrate aufweisen nimmt die zytostatische Therapie einen hohen Stellenwert ein. Grundlage der Therapieentscheidung ist Einteilung der Patientinnen entsprechend des progressionsfreien Intervalls in platinresistente Kollektive. Hierbei ist aber klassischerweise die Progression nach der letzten Applikation des platinhaltigen Therapieregimes gemeint. Es ist zu betonen, dass diese auf überwiegend retrospektive Daten basierende Klassifikation an sich für die Zweitlinientherapie gemeint war und nicht unkritisch auch auf höhere Therapielinien zu übertragen ist. Ausserdem ist zu beachten, dass ein Grossteil der Patientinnen im Rahmen ihrer Rezidivkrankung im median 3-4 Therapiestrategien erhalten, so dass auch die verschiedenen Gesamtsequenzen zu definieren sind. Hier gibt es einen besonders hohen Forschungsbedarf.

Weiter ist darauf hinzuweisen, dass die Einteilung platinresistent vs. platinempfindlich auf der Grundlage von klinischen Befunden (Symptome, Tastbefund, Bildmorphologie) und nicht aufgrund eines erhöhten CA-125-Wertes beruht. Zum anderen sollte zwischen einer „artificialen“ – aufgrund einer insuffizienten Primärtherapie (Operation +/- Chemotherapie) – und einer „echten“ Platinresistenz unterschieden werden.

Ferner muss hervorgehoben werden, dass das Patientinnenkollektiv mit einem progressionsfreien Intervall zwischen 6 und 12 Monaten noch wissenschaftlich nur sehr unscharf definiert ist. Die bereits als Volltext publizierte Studie mit Trabectedin plus pegyliertem liposomalem Doxorubicin hatte diese Diskussion neu entfacht. Diese neuartige Kombination wurde aufgrund ihrer Überlegenheit im Vergleich zu einer Monotherapie beim platinempfindlichen Ovarialkarzinomrezidiv bereits seit über einem Jahr in verschiedenen europäischen Staaten zugelassen. Hierbei ist besonders das günstige Nebenwirkungsprofil der Kombination hervorzuheben, wie fehlende Alopezie, Vermeidung einer Platinallergie, fehlende Induktion einer Polyneuropathie.

Standardtherapien für die platinsensitive Therapiesituation(>6 Monate):

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

Im Jahr 2010 wurde die Phase-III-Studie CALYPSO (CAeLYx in Platinum-Sensitive Ovarian cancer) präsentiert, die im Vergleich zur Reinduktion mit Carboplatin plus Paclitaxel den Stellenwert der Kombination aus Carboplatin plus pegyliertem liposomalem Doxorubicin untersuchte (Pujade-Lauraine et al. 2009). Insgesamt konnten fast 1000 Patientinnen in dieses multinationale Konzept eingeschlossen werden. Erwartungsgemäß zeigte die neue Kombination signifikante Vorteile hinsichtlich Alopezie und Polyneuropathie bei vermehrten Hautnebenwirkungen (Palmar-Plantar-Erydysästhesie). Hierbei zeigte sich in dieser Studie eine vergleichbare Wirksamkeit wie die Kombination Paclitaxel plus Carboplatin, das progressionsfreie Überleben war tendenziell sogar für die neuere Kombination besser. Auf dem ASCO-Kongress 2011 wurden Daten für das Patientenkollektiv mit einem Spätrezidiv (Rezidiv nach > 24 Monaten) präsentiert. Hierbei konnten Mahner und Koautoren zeigen, dass auch in diesem prognostisch sehr günstigen Kollektiv keine Unterschiede in der Wirksamkeit bei einem PFS von 12 Monaten zu erwarten sind und aufgrund des günstigeren Nebenwirkungsspektrum die Kombination Carboplatin plus pegyliertes Doxorubicin zu favorisieren ist (Mahner et al., #5059). Ausserdem wurden kürzlich die finalen Überlebensergebnisse der Zulassungsstudie für die Kombination Trabectedin plus pegyliertes liposomales Doxorubicin präsentiert. Hierbei zeigte sich, dass die neuartige Kombination nicht nur das progressionsfreie Überleben, sondern nun auch das Gesamtüberleben verbesserte: 22,2 Monate vs. 18,9 Monate, $p = 0,028$. Den größten Benefit hatte in der Subgruppenanalyse erneut die Kohorte mit einem „intermediär-sensiblen“ Rezidiv (6–12 Monate): 22,4 Monate

Unter der Leitung der italienischen Studiengruppe MANGO (The Mario Negri Gynecologic Oncology Group) wird in Kürze eine derartige internationale Studie begonnen. Hierbei wird in dem Patientinnenkollektiv 6–12 Monaten die Kombination Trabectedin plus pegyliertes liposomales Doxorubicin gegen die Kombination Paclitaxel

plus Carboplatin im Rahmen einer randomisierten Studie verglichen (INOVATYON = International OVArian cancer patients Trial with YONdelis). Diese internationale Studie will die Frage beantworten, ob das Intervall der progressionsfreien Zeit durch den Einsatz einer nichtplatinhaltigen Therapie verlängert werden kann und die Gesamtüberlebensraten verbessert werden können. So erhalten die Patientinnen im platinfreien Therapiearm Trabectedin plus pegyliertes liposomales Doxorubicin bei Tumorprogression eine platinhaltige Therapie, wobei die Patientinnen im platinbasierten Kontrollarm bei Progression der Erkrankung je nach Entscheidung des Prüfarztes behandelt werden.

Ein besonderes Highlight 2011 war die ASCO-Vorstellung der GOG zum Einsatz des Antiangiogenetikums Bevacizumab in Kombination mit Carboplatin plus Gemcitabin bei Patientinnen mit platinsensitivem Ovarialkarzinomrezidiv. In der sog. OCEANS-Studie wurden insgesamt 484 Patientinnen randomisiert.

Das Patientenkollektiv setzte sich zu etwa 60 % aus Patientinnen mit einem progressionsfreien Intervall von 12 Monaten und zu etwa 40 % aus Patientinnen mit einem PFI von 6–12 Monaten zusammen. Nur etwa 10 % der Patientinnen hatten zuvor eine Rezidivoperation erhalten.

Das Nebenwirkungsprofil war insgesamt günstig: Magen-Darm-Perforationen traten nicht auf, bei zwei Patientinnen traten Perforationen 69 Tage nach der letzten Applikation auf. Auch die Rate an Fisteln war im Kombinationsarm nicht signifikant erhöht. Durch die Hinzunahme des Bevacizumabs konnte auch das Ansprechen signifikant verbessert werden: 78,5 % vs. 57,4 % ($p < 0,0001$), auch die Ansprechdauer war signifikant verlängert (10,4 Monate vs. 7,4 Monate, $p=0,0001$). Das progressionsfreie Überleben war als primäres Studienziel definiert. Dieses verlängerte sich ebenfalls statistisch signifikant um 4 Monate (12,4 Monate vs. 8,4 Monate). Die Daten zum Gesamtüberleben sind noch zu unreif, da die Nachbeobachtung noch nicht ausreicht, um eine Aussage über das Gesamtüberleben treffen zu können. Schon seit einigen Jahren ist bekannt, dass Ovarialkarzinome eine Vielzahl an Mutationen im BRCA besitzen, die nicht nur in der Keimbahn, sondern vor allem somatisch terminiert sind. Daher ist der Einsatz der verschiedenen PARP-Inhibitoren beim Ovarialkarzinom sehr vielversprechend. PARP steht für Poly-(ADP-Ribose-)Polymerase und ist essentiell für die DNA-Reparatur. Der PARP-Inhibitor Olaparib ist bisher beim Ovarialkarzinom am intensivsten untersucht worden.

Jonathan Ledermann vom University College in London präsentierte nun eine randomisierte Phase-II-Studie, die nach einer platinhaltigen Reinduktion und eingetretenem Ansprechen den Stellenwert von Olaparib untersuchte (Ledermann et al.). Insgesamt wurden 136 Patientinnen in den Olaparib-Arm und 129 Patientinnen in den Placebo-Arm randomisiert. Das Nebenwirkungsprofil war sehr günstig, nur sehr wenige höhergradige Toxizitäten waren im Olaparib-Arm im Vergleich zum Kontrollarm erhöht (Fatigue: 7 vs. 3; Anämie 5 vs. 1).

Die objektiven Ansprechraten nach den RECIST-Kriterien lagen bei:

12,3 % vs. 4,2%.

Das progressionsfreie Überleben war hochsignifikant im Erhaltungstherapie-Arm mit Olaparib um 3,6 Monate verlängert: 8,4 Monate vs. 4,8 Monate, HR 0,35 (95%-KI, 0,25–0,49), $p < 0,00001$. Die Daten zum Gesamtüberleben konnten aufgrund der kurzen Nachbeobachtungszeit und der geringen Rezidivraten noch nicht dargestellt werden.

1.4.2.1. Das platinresistente Ovarialkarzinom

Die Therapieergebnisse für das Kollektiv der Patientinnen mit platinresistentem Ovarialkarzinom sind insgesamt unbefriedigend. Nach der aktuellen S2-Leitlinie ist für Patientinnen nach einer Chemotherapie mit Paclitaxel und Carboplatin und Progression bzw. Rezidiv innerhalb von sechs Monaten die Gabe von Topotecan oder pegyliertem liposomalem Doxorubicin oder Gemcitabin die Therapie der Wahl (AGO 2010). Die Daten zum progressionsfreien Überleben und Gesamtüberleben sind aber in diesem Patientenkollektiv sehr limitiert. Daher kommen der Symptomkontrolle und der Erhaltung bzw. Verbesserung der Lebensqualität bei Patientinnen mit platinresistenten und refraktären Ovarialkarzinomrezidiv eine entscheidende Bedeutung zu. Hierbei sind die Verbesserung der Therapieverträglichkeit und des Nebenwirkungspektrums wichtige Zielkriterien.

1.6 Topotecan

Topotecan (INN; Handelsname *Hycamtin*[®]; Hersteller *GlaxoSmithKline*) ist ein semi-synthetisches Derivat des Chinolin-Alkaloids Camptothecin, welches aus der Rinde des chinesischen Baumes *Camptotheca acuminata* gewonnen wird. Es ist ein leicht gelblich bis grünliches Pulver und wird als Chemotherapeutikum zur Behandlung von Krebserkrankungen eingesetzt. Topotecan gehört zu der Zytostatika-Gruppe der Topoisomerase-Hemmer.

1.6.1 Wirkungsmechanismus

Topotecan ist ein wasserlösliches, halbsynthetisches Camptothecinanalogue, dessen Antitumorwirkung auf der Hemmung der Topoisomerase I beruht. Die Topoisomerase I hat die physiologische Funktion, Scherungsstress des DNA-Doppelstrangs durch Verursachung von DNA-Einzelstrangbrüchen abzubauen. Auf die Topoisomerase I ausgerichtete Mittel stabilisieren einen kovalenten DNA-Topoisomerasekomplex, der zur DNA-Spaltung führt. Die Topoisomerase ist auch für die Transkription und Replikation der DNA von Bedeutung [D'Arpa and Liu/ 1989]. Ein hoher Topoisomerasespiegel findet sich sowohl in Tumorgewebe mit hoher als auch solchem mit niedriger Wachstumsfraktion. Topotecan lagert sich dem Komplex aus DNA Topoisomerase I und DNA an und verhindert den Wiederverschluss des zuvor erfolgten DNA-Einzelstrangbruchs. Nach gegenwärtigem Wissensstand verursacht die Replikation von DNA durch die entsprechenden Enzyme wie DNA-Polymerasen bei Kontakt mit dem Komplex aus Topotecan, DNA und DNA-Topoisomerase I einen Doppelstrangbruch der DNA und somit einen Abbruch der DNA-Replikation. Säugetierzellen besitzen keine ausreichend effizienten DNA-Reparaturmechanismen, um solche DNA-Doppelstrangbrüche zu reparieren.

Bemessen am Zellzyklus ist Topotecan nur in der S-Phase des Zellzyklus (DNA-Synthese) wirksam. Ruhende Zellen (gesunde und krankhafte), welche nicht DNA synthetisieren und somit nicht in der S-Phase des Zellzyklus sind, werden durch Topotecan nicht geschädigt. Da die Wirkung von Topoisomerasehemmern proportional zum Spiegel des Zielenzym ist, kann Topotecan bei sich langsam teilenden, malignen Tumoren ebenso wirksam sein wie bei sich schneller teilenden [Hsiang et al/ 1988]. Verwandte Substanzen mit gleichem Wirkungsmechanismus sind Irinotecan und Camptothecin. Etoposid (VP16) und Teniposid (VM26) sind zwar auch Topoisomerase-Hemmer, sie hemmen aber die DNA-Topoisomerase II. Topotecan ist wie Irinotecan wasserlöslich. Im Gegensatz zu Irinotecan ist Topotecan jedoch kein Prodrug. In der Bundesrepublik Deutschland ist Topotecan zur Behandlung des metastasierten Ovarialkarzinoms zugelassen, wenn das Ovarialkarzinom auf eine primäre (1st line) Behandlung nicht oder nur unzureichend angesprochen hat.

Topotecan ist von der EMEA zugelassen zur Behandlung des rezidivierten Ovarialkarzinoms, auch für die Langzeittherapie, nach Versagen einer Primärtherapie. Derzeit ist Topotecan in einer Dosierung von 1,5mg/m²/Tag, Tag 1-5 zugelassen.

1.6.2 Nebenwirkungen

Als spezifische Nebenwirkung treten massive, oftmals erst nach mehreren Tagen beginnende Diarrhöen auf. Weiterhin kommt ein akutes cholinerges Syndrom vor, das mit Atropin behandelt werden kann. Dosislimitierende Toxizität beim Topotecan ist die Knochenmarksuppression, die sich als Neutropenie, Anämie und Thrombopenie ausprägt und Blutbildkontrollen nach der Gabe erforderlich macht. Schwergradige hämatopoetische Toxizitäten unter Topotecan sind jedoch selten. Die Myelosuppression ist nicht-kumulativ und reversibel, die Verabreichung von G-CSF kann daher prophylaktisch erfolgen, ist jedoch kein Erfordernis bei der Verabreichung. Als klinische Komplikationen im Zusammenhang mit einer Myelosuppression werden sehr selten Infektionen (Einschließlich Sepsis) und Blutungen beobachtet. Treten Myelosuppressionen auf, so können diese durch eine Reduktion der Topotecan-Dosis im Folgezyklus meist gut beherrscht werden [Armstrong/ 2004]. Noch seltener sind eine Alopezie, eine Lebertoxizität, die sich in einer Transaminasenerhöhung, einer Hyperbilirubinämie, aber auch in einer Leberinsuffizienz mit Leberversagen manifestieren kann, eine Nierentoxizität mit Anstieg des Kreatinin bis hin zum Nierenversagen, letzteres vor allem, wenn es bei Durchfall als Nebenwirkung zu einem starken Flüssigkeitsverlust kommt, oder eine allergische Reaktion.

Zudem gibt es Hinweise darauf, dass der Einsatz bzw. Gebrauch von Topoisomerase I Hemmern wie Topotecan das Auftreten von Leukämien begünstigen kann. Gesichert ist, dass der Einsatz von Topoisomerase II Hemmern wie Etoposid bei Überschreiten von bestimmten Schwellendosen das Auftreten von Leukämien begünstigt.

Topotecan ist daher kontraindiziert bei bekannter Überempfindlichkeit gegen Topotecan, Irinotecan oder Camptothecin, bei bestehender schwerer Knochenmarkdepression sowie während Schwangerschaft und Stillzeit. Es sollte nur unter striktester Nutzen-Risiko-Abwägung gegeben werden bei stark eingeschränkter Nierenfunktion, stark eingeschränkter Leberfunktion (infolge Leberzirrhose mit Serumbilirubinwerten > 10 mg/dl) oder mäßiggradiger Knochenmarkdepression.

1.6.3 Topotecan beim Ovarialkarzinom

Topotecan wurde mit Paclitaxel in einer Studie an 226 Frauen mit Ovarialkarzinom-Rezidiv während und nach einer Platin-basierten Therapie verglichen (Colombo 2007). Dabei fand sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Gesamtüberlebens zwischen den beiden Gruppen, allerdings trat eine Neutropenie häufiger unter Topotecan auf. Bei einer randomisierten Phase-III-Studie an 474 Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom-Rezidiv zeigte sich in der Gruppe der Patientinnen mit einem Rezidiv 6-12 Monate nach einer platinbasierten Therapie, nach Definition also an platin-sensiblen Patientinnen ein Vorteil von pegyliertem liposomalem Doxorubicin gegenüber Topotecan hinsichtlich des Gesamt- und progressionsfreien Überlebens. Im Vergleich mit Treosulfan an 357 Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom-Rezidiv bis zu 12 Monate nach einer platinbasierten Therapie zeigte sich das Topotecan im Gesamt- und progressionsfreien Überleben überlegen bei höheren Raten an hämatologischen Toxizitäten (Meier W 2009). In einer eigenen Studie an 502 Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom-Rezidiv aus dieser Klinik konnten wir nachweisen, dass eine Kombination von Topotecan (Topotecan $0,5 \text{ mg/m}^2/\text{d}$ plus Gemcitabine 800 mg/m^2 an Tag 1 und 600 mg/m^2 an Tag 8 alle drei Wochen sowie Topotecan $1,0 \text{ mg/m}^2$ plus orales Etoposid 50 mg/d) keinen Vorteil zeigte gegenüber einer Topotecan-Monotherapie (mit $1,5 \text{ mg/m}^2$) hinsichtlich des Gesamt- oder progressionsfreien Überlebens [Sehouli/ 2008].

Die Topoisomerase-I-Konzentration nach der Gabe von Topotecan wurde von zwei Gruppen untersucht. Hammond et al. wiesen mit einer 72-stündigen Topotecaninfusion bei zwei von sechs Patienten einen Rückgang der Topoisomerase I am Tag drei auf 40-60% des Ausgangswerts nach, wobei der Wert bis zum Tag sieben wieder auf den Ausgangswert stieg. Bei Verabreichung an fünf aufeinander folgenden Tagen stellten Murren et al. fest, dass der Topoisomerasespiegel jeweils am Tag drei und fünf (im Vergleich zum Ausgangswert) bei 62% von 33 verabreichten Therapiezyklen deutlich niedriger war. Von dreizehn Patienten dieser Studie zeigten sieben (54%) am Tag eins der Topotecantherapie einen Rückgang des Topoisomerase-I-Spiegels um mehr als 20%. Die wöchentliche Verabreichung von Topotecan könnte somit eine Wechselwirkung mit der Topoisomerase I derart ermöglichen, dass eine Herunterregulierung des als zellulären Schutzmechanismus fungierenden Enzyms verhindert wird.

Das zugelassene Schema mit $1,5 \text{ mg/m}^2$ einmal täglich an fünf aufeinander folgenden Tagen wurde anhand der Arbeit von Rowinsky entwickelt, bei der die ermittelte dosisbegrenzende Toxizität eine nicht kumulative Neutropenie war.

Dieses fünftägige Verabreichungsschema erfordert demnach häufige Arztbesuche und kann mit einer zwar unkomplizierten, aber ausgeprägten Myelosuppression assoziiert sein. Neutropenie, Thrombozytopenie bzw. Anämie Grad 3 von 15,3 %, 24,3 % bzw. 36,9 %; Grad 4 von 79,3 %, 25,2 % bzw. 3,6 % [ten Bokkel HW et al/ 1997]. Die Dosierung wird in Abhängigkeit von den Vorbehandlungen und der zu erwartenden Knochenmarkreserve in zahlreichen Studien auf 1,25mg/m²/Tag, Tag 1-5 reduziert. Diese wird als Dosierung insbesondere bei Platinvorbehandlungen empfohlen. Die publizierten Daten zeigen für diese Dosierungen eine ähnliche Aktivität wie die 1,5mg/m²/Tag Dosierung, jedoch mit verringerter hämatologischer Toxizität [Armstrong/ 2004]. so dass die Dosierung von 1,25mg/m²/Tag sich auch international im klinischen Alltag etabliert hat.

1.6.4 Topotecan in der wöchentlichen Anwendung

Um die Inzidenz der Myelosuppression zu reduzieren und den therapeutischen Index (Verhältnis von Wirksamkeit zu Verträglichkeit) der Topotecan-Therapie weiter zu verbessern, wurden verschiedene alternative Therapieregime untersucht, wobei die wöchentliche Kurzinfusion aufgrund ihrer einfacheren Anwendung eine viel versprechende Modifikation darstellt [Sehouli/ 2008].

Hintergrund für das Konzept der wöchentlichen Gabe waren unter anderem die Daten einer in vitro-Untersuchung bei NSCLC (nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom)-Tumorzelllinien, wonach der zytotoxische Effekt von Topotecan nach längerer Expositionszeit ein Plateau erreicht [Bence et al/2002]. Dieses Plateau korreliert mit der Down-Regulierung der zellulären Topoisomerase-I Expression und ist sieben Tage nach Absetzen von Topotecan reversibel, so dass die Topoisomerase-I nach diesem Zeitraum in der Regel auf die Ausgangskonzentration zurückgeht.

Mittlerweile liegen mehrere unabhängige klinische Untersuchungen zum wöchentlichen Therapieregime mit Topotecan beim rezidierten Ovarialkarzinom vor. Neben den Studien mit guten Wirksamkeitsergebnissen, zeigten andere Studien eine eher moderate Aktivität. Die historisch ersten Ergebnisse zur Verträglichkeit und Wirksamkeit einer wöchentlichen Topotecan-Applikation bei Patientinnen mit einem rezidierten Ovarialkarzinom stammen aus einer randomisierten Phase II-Studie von Hoskins und Mitarbeitern, 1998 [Hoskins et al/ 1998].

In dieser Untersuchung wurde die Standarddosis (1,5 mg/m² i.v. als Kurzinfusion über 5 Tage) mit der wöchentlichen Applikation von 1,75 mg/m² als 24-stündige Dauerinfusion einmal wöchentlich über vier aufeinander folgende Wochen alle sechs Wochen verglichen. Bei 63 auswertbaren Patientinnen war die Ansprechrates von 3,1 % in der Gruppe mit den wöchentlichen Gaben verglichen mit 22,6 % im Standardarm signifikant geringer (p = 0,026). Die Überlebenszeit war mit 11,0 Monaten im Standardarm und 12,4 Monaten unter wöchentlicher Applikation ähnlich, wobei die geringe Fallzahl keine validen Überlebensanalysen erlaubt. Das hämatologische Nebenwirkungsprofil erwies sich unter der wöchentlichen Applikation als deutlich günstiger (94 % Grad 3/4-Neutropenien im Standardarm vs. 52 % im wöchentlichen Arm; p < 0,05). Die Applikation von Topotecan als Dauerinfusion wurde nicht weiter verfolgt.

Homesley et al. untersuchten bei 32 vorbehandelten Patientinnen mit rezidiviertem Ovarialkarzinom die wöchentliche Topotecan-Gabe dosiseskaliert [Homesley et al/ 2001]. Die Startdosis betrug 1,5 mg/m² als 30-minütige Kurzinfusion an den Tagen 1, 8 und 15. Nach jeweils drei Wochen erfolgte eine Dosiseskulation um 0,5 mg/m². Bis zu einer wöchentlichen Dosis von 4 mg/m² wurden keine signifikanten Toxizitäten beobachtet. Die maximal tolerierte Dosis (MTD) der wöchentlichen Topotecan-Applikation ohne Gabe von G-CSF (Granulozyten koloniestimulierender Faktor) lag bei 4 mg/m² mit Grad 2 Anämie und gastrointestinalen Nebenwirkungen sowie chronischer Fatigue als Toxizitäten, die eine weitere Dosiseskulation verhinderten. Die wöchentliche Topotecan-Gabe zeigte eine antitumorale Aktivität ab einer Dosierung von mehr als 2 mg/m²: bei sechs Patientinnen konnte eine Krankheitsstabilisierung und bei vier ein partielles Ansprechen erzielt werden.

Aufgrund dieser Ergebnisse wurden weitere klinische Studien initiiert. Rodriguez et al. überprüften den wöchentlichen Applikationsmodus von Topotecan (4 mg/m² Tage 1, 8, 15 q4w i.v. über 30 min., bei guter Verträglichkeit eskaliert auf 5 mg/m²) bei 21 Patientinnen mit rezidiviertem, platinsensiblen Ovarialkarzinom (n=15 auswertbar für Ansprechen und Verträglichkeit) [Rodriguez et al/ 2004]. Die Gesamtansprechrates (ORR) betrug 20 %, bei sechs weiteren Patientinnen (40 %) konnte eine Stabilisierung der Erkrankung erzielt werden, so dass 60 % der Patientinnen von der Behandlung profitierten.

Bei zwei Frauen (13,3 %) kam es zu einer Neutropenie Grad 4, eine Patientin (6,7 %) litt an einer Anämie vierten Grades. Es traten keine Thrombozytopenien Grad 4 oder neutropenische Fieber auf. Die hämatologische Toxizität war auch bei dieser Studie unter der wöchentlichen Gabe im Vergleich zur Standardapplikation deutlich reduziert.

Von Bedeutung sind in diesem Zusammenhang auch die Daten der Studie von Levy et al., in der mit der wöchentlichen Gabe von Topotecan 4 mg/m²/Woche bei 23 Patientinnen mit platinsensiblen (56,5 %) und -resistentem Ovarialkarzinom eine Gesamtansprechrates von 47,8 % und zusätzlich eine stabile Erkrankung bei 47,8 % der Patientinnen erzielt wurde. Das mediane Überleben (OS) und mediane progressionsfreie Überleben (PFS) betragen 11,6 und 4,9 Monate [Levy et al/ 2004].

Die Daten einer retrospektiv durchgeführten Analyse von Bhoola et al. bestätigen die gute Verträglichkeit, wonach unter wöchentlicher Applikation von Topotecan (2,25 – 4 mg/m², Tage 1, 8 und 15; q4w) nur 4 % der Patienten eine Leukozytopenie bzw. Neutropenie Grad 4 entwickelten [Bhoola et al/ 2004].

Die retrospektive Analyse von O'Malley und Mitarbeitern unterstreicht erneut die gute antitumorale Aktivität der wöchentlichen Topotecan-Gabe mit einer Gesamtansprechrates von 21 % und einer stabilen Erkrankung bei 38 % der Patientinnen sowie eine gute Verträglichkeit (Grad 3-Neutropenie und –Leukopenie jeweils 6 %; keine Grad 4-hämatologischen Toxizitäten) [O'Malley et al/2005].

In einer weiteren prospektiven, offenen, einarmigen Phase-II-Studie von Safra et al. zeigten 74,6 % der insgesamt 63 Patientinnen mit platinsensiblen bzw. -resistentem rezidiviertem Ovarialkarzinom unter der wöchentlichen Gabe von 4 mg/m² Topotecan (Tag 1, 8, 15; q4w) einen klinischen Benefit (23,8 % Gesamtansprechen, 50,8 % eine stabile Erkrankung) und blieben im Median 6,2 Monate ohne erneutes Tumorwachstum [Safra et al/ 2007]. Das mediane OS betrug 22,3 Monate. Zu den hämatologischen Toxizitäten gehörten eine Grad 3-Anämie bei 4,8 % der Patienten sowie eine Thrombozytopenie Grad 3 und Neutropenie Grad 3/4 bei 4,8 % bzw. 7,9 % der Patientinnen.

Abushahin und Mitarbeiter bestätigten in einer retrospektiven Analyse die Wirksamkeit und Sicherheit einer wöchentlichen Topotecan-Gabe in einer medianen Dosis von 3,75 mg/m² bei 69 Patientinnen mit primär und sekundär platinresistentem Ovarialkarzinomrezidiv, die zudem überwiegend intensiv vorbehandelt waren (3 vorherige Therapien: 29 %, ≥ 4 vorherige Therapien: 21,7 %) [Abushahin et al/ 2008]. Dennoch sprachen 20,3 % der Patientinnen auf die Therapie an, bei 33,3% konnte zudem eine stabile Erkrankung erzielt werden. Eine Progression war bei 44,9 % der Studienteilnehmerinnen zu verzeichnen. Das mediane progressionsfreie Überleben lag bei 5,7 Monaten.

Morris et al. dokumentieren in einer kürzlich publizierten prospektiven Studie für die wöchentliche Gabe (4,0 mg/m²) eine Ansprechrate von 24 % sowie eine Krankheitsstabilisierungsrate von 42 % bei 38 auswertbaren von insgesamt 41 Patientinnen mit platinenswertem Rezidiv [Morris et al/ 2005, Morris et al/ 2008].

Bei acht Patientinnen (19 %) traten Grad 3/4-Neutropenien auf, und neun (22 %) Frauen berichteten über Grad 3/4-Fatigue. Es wurden keine Grad 4-Thrombozytopenien oder Anämien beobachtet.

Eine Studie von Largillier et al. bestätigte ebenfalls die Wirksamkeit von wöchentlichem Topotecan bei Patientinnen mit platinresistentem Ovarialkarzinom und zeigt eine verbesserte Erhaltung der Dosisdichte bei reduzierter hämatologischer Toxizität im Vergleich zum 5-Tage Schema [Largillier et al/ 2008]. Da es sich hierbei um eine retrospektive Analyse handelte und die beiden Patientengruppen in unterschiedlichen Zeiträumen behandelt wurden, besitzt diese Studie jedoch nur eine eingeschränkte Aussagekraft.

Als Grund für eine nur moderate antitumorale Aktivität der wöchentlichen Topotecan-Applikation in ihrer Studie sahen Vandenput et al. die intensive Vorbehandlung der Patientinnen an. In deren Untersuchung wie auch in den Studien von Spannuth et al. und Le et al. wurde Topotecan überwiegend als Viert- bzw. Drittlinientherapie eingesetzt, wodurch sich die niedrigeren Ansprechraten erklären lassen. Auch der in einigen Studienprotokollen nicht erlaubte Einsatz von G-CSF (Granulozyten koloniestimulierender Faktor) könnte eine Ursache für eine schlechtere Verträglichkeit und die Notwendigkeit von Dosisreduktionen sein [Brown et al/ 2008].

2. Material und Methoden

Synopsis: Es handelte sich um eine prospektive, multizentrische randomisierte Phase II-Studie. In einem zweistufigen Design sollten 22 – 87 Patientinnen pro Therapiearm in einem Zeitraum über 48 Monate rekrutiert werden. Im Behandlungsarm A wurde Topotecan 4,0 mg/m² appliziert, jeweils an den Tagen 1, 8 und 15 als 30-minütige i.v. Infusion. Dieses Schema wurde alle 28 Tage wiederholt. Im Behandlungsarm B erhielten die Patientinnen Topotecan 1,25 mg/m²/Tag, Tag 1-5 als 30-minütige i.v. Infusion. Dieses Schema wurde alle 21 Tage wiederholt. Topotecan sollte verabreicht werden, bis eine Progression der Erkrankung eintrat, nichttolerale Nebenwirkungen auftraten, die Patientin die weitere Behandlung ablehnte oder bis maximal 12 Monate nach Randomisierung. Als primärer Zielparameter galt die parallele Ermittlung der Rate an kompletten und partiellen Remissionen bei Patientinnen mit rezidiertem platinresistenten Ovarialkarzinom, die entweder mit wöchentlichem oder fünftägigem Therapieschema von Topotecan behandelt werden. Sekundärer Outcome-Parameter (Sekundärziel) waren die Bestimmung der Art und des Schweregrads der Toxizität von Topotecan, der Lebensqualität, des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens für die Patientinnen bei Verabreichung nach dem einen oder dem anderen Schema.

2.1 Ein- und Ausschlusskriterien

2.1.1 Einschlusskriterien

Die folgenden Kriterien mussten alle erfüllt sein:

- Bei der Patientin musste eine histopathologisch bestätigte Diagnose eines epithelialen Ovarialkarzinoms, Tubenkarzinoms oder eines Peritonealkarzinoms vorliegen.
- Rezidiv innerhalb von 6 Monaten nach Abschluss der platin- und taxanhaltigen Primärtherapie oder: Rezidive innerhalb von 6 Monaten nach Abschluss einer platinhaltigen Reinduktionstherapie.
- Zytostatische Vortherapie(n) mit einer Kombinationschemotherapie, die ein Platin und ein Taxanderivat enthalten hat.
- Erhöhter CA-125-Wert vor Studienbeginn zur Ermittlung des Ansprechens nach den GCIG-Kriterien (s.u.). Patienten ohne Erhöhung des CA-125 konnten dann in die Studie

aufgenommen werden, wenn sie eine mit bildgebenden Verfahren messbare oder nicht-messbare (nach neuer RECIST-Nomenklatur) Erkrankung aufweisen.

- Der Leistungsstatus der Patientin musste ECOG 0-2 sein.
- Die Patientin musste mindestens 18 Jahre alt sein.
- Die Patientin musste sich von einer vorhergehenden Operation erholt haben. Die Operation musste mindestens 2 Wochen zurück liegen.
- Bei der Patientin mussten nachfolgende Parameter erfüllt sein: Hämatopoetische Funktionsparameter: Leukozyten $\geq 3.000/\mu\text{l}$, Thrombozyten $\geq 100.000/\mu\text{l}$ (ggf. nach Transfusion) Neutrophile $\geq 1.500/\mu\text{l}$
- Ausreichende Nierenfunktion, definiert als berechnete Kreatinin-Clearance $\geq 50 \text{ ml/min}$ oder Serum-Kreatinin $\leq 1,2 \times$ der oberen Grenze des Normbereichs
- Ausreichende Leberfunktion, definiert als Gesamtbilirubin $\leq 2 \text{ mg/dl}$, SGOT, SGPT, alkalische Phosphatase kleiner oder gleich dem Dreifachen der oberen Grenze des Normbereichs der Einrichtung oder bis zum 5-fachen bei Lebermetastasen
- Vorliegen eines negativen Schwangerschaftstests und eine ausreichende Kontrazeption für gebärfähige Frauen
- Die Patientin musste eine Einverständniserklärung unterschrieben haben.

2.1.2 Ausschlusskriterien

Falls ein oder mehrere der nachfolgenden Kriterien erfüllt waren, durfte die Patientin nicht in die Studie aufgenommen werden:

- Patientinnen, die bereits früher eine Topotecantherapie erhalten haben.
- Patientinnen, die bereits mehr als zwei Chemotherapien erhalten haben.
- Gleichzeitige oder geplante Radiotherapie (Ausnahme: Schmerztherapie oder lokalisierte Knochenbestrahlung).
- Zweitmalignom, welches die Gesamtprognose der Patientin beeinflusst.
- Patientinnen mit einer aktiven Infektion.
- Teilnahme an einer anderen klinischen Studie mit experimenteller Therapie, innerhalb von 30 Tagen vor Therapiebeginn.
- Bekannte Überempfindlichkeitsreaktionen auf Topotecan oder einen der Hilfsstoffe.
- Schwangerschaft, Stillzeit, keine ausreichende Kontrazeption bei Frauen im gebärfähigen Alter.

2.2 Studiendesign

Vor Beginn der Studie wurde durch die Ethik – Kommission der Charité die Zustimmung für die Studie erteilt. Alle Patientinnen unterschrieben die Einwilligungserklärung. Ein unabhängiges Monitor-Institut war verantwortlich für die Kontrolle der Daten. Die Studie ist registriert beim ClinicalTrials.gov (NCT00170677). Die Studie wurde an 54 deutschen Kliniken durchgeführt und eine zentrale Randomisierung mit Random-Blöcken wurde mittels Telefon und Fax durchgeführt.

Sobald eine Patientin nach den Kriterien im Abschnitt 3 als geeignet befunden wurde, eine Einverständniserklärung von ihr unterschrieben und die Ausgangsuntersuchungen durchgeführt wurden (siehe 7.2), begann eines der folgenden Behandlungsschemata:

Arm A: Topotecan 4,0 mg/m² appliziert jeweils an den Tagen 1, 8 und 15 als 30-minütige i.v. Infusion. Ein Zyklus beträgt 28 Tage.

Arm B: Topotecan 1,25 mg/m²/Tag, Tag 1-5 als 30-minütige i.v. Infusion. Ein Zyklus beträgt 21 Tage.

2.2.1 Dauer der Behandlung

Topotecan sollte verabreicht werden, bis eine Progression der Erkrankung eintritt, nichttolerable Nebenwirkungen auftreten, die Patientin die weitere Behandlung ablehnt oder maximal bis 12 Monate nach Randomisierung.

2.2.2 Therapie-Abbruchkriterien

Unverträglichkeit der Gaben aufgrund einer therapielimitierenden Toxizität, die trotz Dosisanpassung nicht zu beherrschen war, solche waren

Hämatologische Toxizität:

ANC < 0,5x10⁹/l CTC Grad IV über mehr als 2 Wochen

Thrombozyten CTC Grad IV über mehr als 2 Wochen

Nicht-hämatologische Toxizität

Gastrointestinal

Mukositis Grad 4

Neurotoxizität

CTC Grad ≥ 3

Andere Toxizitäten wichtiger Organe

CTC \geq Grad 3 (außer Übelkeit, Erbrechen und Alopezie) über mehr als drei Wochen

Bei hämatologischen Toxizitäten mit dem Schweregrad 4 wurde die wöchentliche Topotecandosis um eine Stufe gesenkt.

Bei nicht-hämatologischen Toxizitäten mit dem Schweregrad > 2 wurde die wöchentliche Topotecandosis um eine Stufe gesenkt (Ausnahme sind Alopezie, Übelkeit und Erbrechen).

Bei Patientinnen mit einer Neutropenie-Komplikation (Fieber, Infektion) wurde die Dosierung um 2 Stufen zurückgenommen.

Dosissteigerungen wurden nicht vorgenommen.

Aufgrund des wöchentlichen Infusionsschemas erfolgte keine Gabe von G-CSF.

Zur Behandlung oder Prophylaxe von Anämie durfte ein erythropoetischer Wachstumsfaktor verabreicht werden, wenn ein Hämoglobinspiegel < 12 g/dl dokumentiert war, bis der maximale Zielwert von 13 g/dl erreicht war. Topotecan durfte erst verabreicht werden, wenn die Neutrophilenzahl ≥ 1000 μl , und die Thrombozytenzahl ≥ 100.000 μl und der Hämoglobinwert ≥ 9 g/dl betragen. Waren diese Kriterien bei Beginn eines neuen Zyklus nicht erfüllt, wurde der Zyklus aufgeschoben, bis sich die Patientin erholt hatte, aber nicht um mehr als zwei Wochen.

Bei einer toxizitätsbedingten Verschiebung des nächsten Kurses von über 7 Tagen wurde eine Dosisreduktion um 1 Stufe vorgenommen.

Es waren maximal 2 Dosisreduktionen aus diesem Grund erlaubt. Der geplante Kursbeginn durfte um maximal 14 Tage verschoben werden, ansonsten musste die Patientin aus der Studie genommen werden.

2.2.3 Untersuchungen vor Studienbeginn

Die Ausgangsdaten einschließlich Erfassung der Tumorparameter waren innerhalb von vier Wochen vor Randomisierung zu erheben.

- Anamnese, körperliche Untersuchung, EKG, Bewertung des Allgemeinbefindens gemäß ECOG

- Dokumentation messbarer, bewertbarer und nicht messbarer Tumorläsionen
- Blutbild, Blutchemie obligat: Hb, Erythrozyten, Leukozyten (Differenzialblutbild), Thrombozyten, Hämatokrit, GOT, GPT, Bilirubin, Kreatinin, ggf. Kreatinin-Clearance, Na⁺, K⁺, β-HCG (für gebärfähige Frauen)
- Tumormarker CA-125 (Bestimmung im zentralen Studienlabor erforderlich). Für die CA-125-Bestimmung müssen die in Kapitel 7.6-7.8.4 befindlichen Richtlinien befolgt und die ggf. notwendigen weiteren Bestimmungen zum Nachweis des Ansprechens oder der Progression der Erkrankung durchgeführt werden.
- Erfassung der Lebensqualität (EORTC-QLQ Ovar 28)

2.2.4 Untersuchungen im Studienverlauf

- Nebenwirkungen wurden nach jedem Zyklus erfasst und entsprechend den NCICCTC-Kriterien kategorisiert. Schwere unerwünschte Arzneimittelwirkungen mussten gesondert in der geforderten Form innerhalb von 24h an das Studiensekretariat gemeldet werden (SAE-Bögen)
- Wöchentliche Untersuchungen
- Blutbild (Hämoglobin, Hämatokrit, Erythrozyten, Leukozyten, Thrombozyten und Neutrophile:
 - Vor jedem Zyklus:
 - Untersuchungen zur Blutchemie sind fakultativ; Harnstoff, Kreatinin, Kalium, Bilirubin, Natrium, GOT (ASAT), GPT (ALAT) waren zu bestimmen; Differenzialblutbild
 - Tumormarker CA-125 (Bestimmung im zentralen Studienlabor erforderlich). Für die CA-125-Bestimmung mussten GCIG- Richtlinien befolgt und die ggf. notwendigen weiteren Bestimmungen zum Nachweis des Ansprechens oder der Progression der Erkrankung durchgeführt werden.
 - Bei Patientinnen mit messbarer oder nicht-messbarer Tumorläsion, ohne CA-125 Erhöhung zu Therapiebeginn, alle 12 Wochen Tumordiagnostik (gleich bleibende Untersuchungsmethode) und Kategorisierung des Tumoransprechens (CR, PR, NC, PD). Jede partielle oder komplette Remission musste nach 4 Wochen bestätigt werden.
 - In Abhängigkeit von der klinischen Symptomatik waren gegebenenfalls weitere zusätzliche Kontrolluntersuchungen erforderlich.

- Die Lebensqualität mittels EORTC-QLQ Ovar 28 wurde alle 12 Wochen erfasst. War auf eine der Nebenwirkungen eine NCI-CTC-Klassifizierung nicht anwendbar, war die Nebenwirkung anhand der folgenden Klassifizierung zu beschreiben:

Grad 0 = keine Toxizität

Grad 1 = geringe Toxizität

Grad 2 = mäßige Toxizität

Grad 3 = schwere Toxizität

Grad 4 = lebensbedrohliche Toxizität

2.2.5 Abschlussuntersuchung

Als „Therapieende“ und „Beendigung der Therapie“ wurde der Zeitpunkt definiert, an dem letztmalig die im Behandlungsplan vorgesehene Therapie verabreicht wurde (= letzter Therapietag).

Die Abschlussuntersuchung hatte innerhalb von 4 Wochen nach dem Therapieende zu erfolgen. Sie umfasste:

- Erfassung von Nebenwirkungen entsprechend der NCIC-CTCG-Kriterien, schwere unerwünschte Arzneimittelwirkungen mussten gesondert in der geforderten Form innerhalb von 24h gemeldet werden (SAE-Bögen)
- Tumorevaluierungen erfolgten durch die Bestimmung des Tumormarkers CA-125 (Bestimmung im zentralen Studienlabor erforderlich). Für die CA-125-Bestimmung mussten die im Kapitel 7.6-7.8.4, befindlichen Richtlinien befolgt und die ggf. notwendigen weiteren Bestimmungen zum Nachweis der Progression der Erkrankung durchgeführt werden.
- Bei Patientinnen ohne CA-125 Erhöhung zu Therapiebeginn, erfolgte die Tumorevaluierung entsprechend den RECIST-Kriterien.
- Erfassung der Lebensqualität mittels EORTC-QLQ Ovar 28

2.2.6 Nachbeobachtung (Follow-Up)

Nachsorgeuntersuchungen wurden alle drei Monate in den ersten 3 Jahren nach Beendigung der Therapie, danach halbjährlich bis Ende des 5. Jahres durchgeführt mit dem Ziel, den Zeitpunkt der Tumorprogression zu ermitteln. Für die CA-125-Bestimmung mussten die im Kapitel 7.6-7.8.4 befindlichen Richtlinien befolgt und die ggf. notwendigen weiteren Bestimmungen zum Nachweis der Progression der Erkrankung durchgeführt werden. Bei Patientinnen ohne CA-125 Erhöhung zu

Therapiebeginn, Tumorevaluierung (gleich bleibende Untersuchungsmethode) und Kategorisierung des Tumoransprechens entsprechend den RECIST-Kriterien (CR, PR, NC, PD).

2.2.7 Ablauf der CA-125 Bestimmung

Die erste Bestimmung erfolgte im Kliniklabor, wenn $CA-125 \geq 2x$ obere Grenze des Normalwerts betrug, erfolgte die Aufklärung der Patientin für den Einschluss in die Studie.

Die zweite Bestimmung von CA-125 vor Therapiebeginn erfolgte im Zentrallabor (entspricht = Referenzwert für Ansprechen).

Weitere CA-125 Bestimmungen im Verlauf der Therapie erfolgten im Zentrallabor. Das Zentrallabor gab die Ergebnisse der CA-125 Bestimmungen direkt in die Onlinedokumentation ein. Hier konnten Sie vom Prüfarzt und seinen Mitarbeitern jederzeit eingesehen werden.

Wenn eine Abnahme des CA-125-Wertes von $\geq 50\%$ vorlag (OR) bzw. der CA-125-Wert $\geq 2x$ oberer Normalwert liegt (PD), musste eine weitere CA-125 Bestimmung im Zeitraum von ≥ 21 Tagen zur Bestätigung des Ansprechens bzw. der Progression erfolgen.

2.2.8 Kriterien für Auswertung und Ansprechen

2.2.8.1 Auswertbarkeit

Patientinnen, die vor Therapiebeginn einen erhöhten Tumormarker CA-125 oder eine nach RECIST-Kriterien auswertbare Erkrankung aufwiesen, einen oder mehrere Zyklen mit Topotecan erhielten und mindestens vier Wochen lang überlebten, waren im Hinblick auf das Ansprechen auswertbar. Patientinnen, die mindestens eine Infusion mit Topotecan erhielten, waren, im Hinblick auf unerwünschte Ereignisse auswertbar.

2.2.8.2 Bestimmung von CA-125

Um für eine Response-Evaluierung mittels CA-125 in Frage zu kommen, waren 2 Werte vor der Behandlung, mindestens zweifach der oberen Grenze des Normwertes erforderlich. Bei diesen Patienten erfolgte die Therapie-Verlaufskontrolle ausschließlich über die Bestimmung des Tumormarkers CA-125. Patienten konnten nicht mittels CA-125 evaluiert werden, falls sie Maus-Antikörper bekommen hatten oder wenn ein größerer chirurgischer Eingriff innerhalb der letzten 14 Tage vorlag.

2.2.8.3 Tumoransprechen nach CA-125

Entsprechend der CA-125-Ansprechkriterien der wurden folgende Begriffe definiert:

Vollremission (complete response, CR): Der CA-125-Wert zweier Bestimmungen liegt für mindestens 4 Wochen wieder im Normalbereich.

Teilremission (partial response, PR): Eine Abnahme des CA-125-Wertes um $\geq 50\%$ bei 2 Bestimmungen für mindestens 4 Wochen.

Primäre Progression der Erkrankung (progressive disease, PD): Eine Erhöhung des CA-125 auf Werte $\geq 125\%$ vom Ausgangswert 2. Es sollte klinisch dabei eine Tumorlyse ausgeschlossen werden.

Stabile Erkrankung (stable disease, SD): Patienten, auf die keines der vorgenannten Kriterien zutrifft, für mindestens 8 Wochen.

Ansprechen nicht beurteilbar: Definiert als keine erneute Beurteilung des Tumors durch CA-125 Bestimmung nach Beginn der Studientherapie aus Gründen, die nicht mit den Symptomen oder Anzeichen der Erkrankung zusammenhängen.

Nach Erreichen einer kompletten Remission wird ein (sekundärer) Progress definiert als ein Anstieg des CA-125 auf $> 125\%$ der oberen Grenze des Normalbereichs. Nach partieller Remission oder stabiler Erkrankung liegt ein Progress vor, wenn der CA-125 auf über 125% des Nadirs ansteigt.

2.2.8.4 Tumoransprechen nach RECIST Kriterien

Patientinnen ohne CA-125-Erhöhung auf mindestens das Doppelte des oberen Normalwertes konnten in die Studie aufgenommen werden, wenn zu Therapiebeginn eine messbare oder nicht messbare Läsion vorliegt. Der Verlauf der Erkrankung wurde bei diesen Patientinnen mit bildgebenden Verfahren nach den RECIST-Kriterien vorgenommen. Stieg bei diesen Patientinnen zu irgendeinem Zeitpunkt das CA-125 über das Doppelte des oberen Normalwertes an, so wurde dies als Progress definiert, auch wenn die bildgebenden Verfahren dies noch nicht anzeigten.

2.2.8.5 Weitere Definitionen

Überleben wurde definiert als die beobachtete Zeitspanne des Lebens von der Randomisierung bis zum Tod bzw. bei noch lebenden Patientinnen bis zum letzten Kontakt. Die Zeit bis zur Progression wurde definiert als die Zeitspanne von der Randomisierung bis zum Datum des erneuten Auftretens oder der Progression des Tumors oder bis zum Datum des letzten Kontakts. Das progressionsfreie Überleben wurde definiert als die Zeitspanne von der Randomisierung bis zum Datum des erneuten

Auftretens, der Progression des Tumors, dem Eintreten des Todes oder bis zum Datum des letzten Kontakts, je nachdem, was eher auftrat.

Die subjektiven Parameter, darunter Leistungsstatus, bestimmte Symptome und Nebenwirkungen, wurden nach den Standardkriterien (NCI-CTC) bewertet.

2.2.9 Studiendauer

Jede Patientin sollte so lange an der Studie teilnehmen und so lange Topotecan erhalten, bis Anzeichen für eine Progression des Tumors auftreten, bis die Patientin die weitere Behandlung ablehnte oder bis Toxizitäten auftraten, die eine weitere Verabreichung von Topotecan nicht zuließen; die gesamte Behandlung mit Topotecan wurde aber maximal für 12 Monate ab Randomisierung durchgeführt. Die Weiterbehandlung über diesen Zeitraum hinaus außerhalb der Studie lag im Ermessen des behandelnden Arztes und sollte dann unter Folgetherapie dokumentiert werden. Die Nachbeobachtungszeit betrug 5 Jahre (vgl. Punkt 7.5).

Eine angemessene Prüfung, die im Hinblick auf die Toxizität auswertbar war, umfasste den Erhalt eines Therapiezyklus und das Aufsuchen der Klinik drei bis vier Wochen später zu einer toxikologischen Beurteilung mit Ausnahme von hämatologischen Toxizitäten, diese konnten nach einer Woche der Therapie beurteilt werden. Eine angemessene Prüfung, die im Hinblick auf das Ansprechen auswertbar war, umfasste den Erhalt eines Therapiezyklus und das Aufsuchen der Klinik drei bis vier Wochen später zu einer Tumormessung (falls das durch Bestimmung von CA-125 erfolgte) bzw. nach zwei Therapiezyklen, wenn die Messbarkeit anhand eines bildgebenden Verfahrens bestimmt wurde.

2.2.10 Behandlung von Toxizitäten

Toxizitäten wurden nach den NCI-CTC-Toxizitätskriterien eingeteilt.

2.2.10.1 Unerwünschte Ereignisse

Der Prüfarzt war verantwortlich für die Dokumentation aller unerwünschten Ereignisse, die während der Studie auftraten. Unerwünschte Ereignisse waren alle schädlichen, pathologischen oder unbeabsichtigten Veränderungen anatomischer, physiologischer oder metabolischer Funktionen, erkennbar an physischen Zeichen, Symptomen und/oder Änderungen von Laborwerten, die während irgendeines Abschnitts der klinischen Studie auftraten, unabhängig davon, ob ein Zusammenhang mit einem Medikament bestand. Dazu gehören auch die Verschlechterung von vorbestehenden Erkrankungen oder

Ereignissen und zwischenzeitlich auftretende Erkrankungen, Medikamentenwechselwirkungen oder eine signifikante Verschlechterung der untersuchten Erkrankung. Nicht als unerwünschtes Ereignis angesehen wurden tägliche Schwankungen der untersuchten Erkrankung, die keine klinisch signifikante Verschlechterung darstellten.

2.2.10.2 Beurteilung der Kausalität

Der Prüfarzt sollte alle Anstrengungen unternehmen jedes unerwünschte Ereignis zu erklären und gegebenenfalls dessen Zusammenhang mit der Prüfmedikation zu beurteilen.

Die Kausalität sollte nach den folgenden Kategorien beurteilt werden: kein Zusammenhang, Zusammenhang unwahrscheinlich, Zusammenhang vermutet (begründeter Verdacht) und Zusammenhang wahrscheinlich.

Der Grad der Bestimmtheit des Zusammenhangs zwischen unerwünschtem Ereignis und Medikament wurde dadurch bestimmt, wie gut das Ereignis durch folgende Faktoren erklärt werden konnte: (1) bekannte pharmakologische Eigenschaften, (2) vergleichbare Reaktionen, die früher bei dem Medikament oder anderen seiner Klasse festgestellt wurden, (3) ein in der Literatur häufig bei vergleichbaren Substanzen als medikationsbedingt beschriebenes Ereignis, (4) zeitlicher Zusammenhang des Ereignisses mit der Medikamenteneinnahme, Verschwinden bei Absetzen oder Wiederauftreten bei erneuter Medikation.

2.2.10.3 Nachuntersuchung bei unerwünschten Ereignissen

Der Prüfarzt sollte Patientinnen mit unerwünschten Ereignissen nachuntersuchen, bis das Ereignis abgeklungen war oder sich der Zustand stabilisiert hatte.

2.2.10.4 Definition schwerwiegender unerwünschter Ereignisse

Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) wurde folgendermaßen definiert.

Ein SUE ist jedes Ereignis, das

- tödlich oder lebensbedrohlich ist,
- zu Schädigungen oder Behinderungen führt
- zur Einweisung in eine Klinik führt oder einen Klinikaufenthalt verlängert.
- Darüber hinaus sollte jedes Ereignis als SUE gemeldet werden, das vom Prüfarzt als schwerwiegend angesehen wird oder aus dem sich ein bedeutendes Risiko, eine Kontraindikation, eine Nebenwirkung oder Vorsichtsmaßnahme ableiten lässt und das mit der Verwendung des Medikaments in Zusammenhang gebracht werden kann.

Hämatologische unerwünschte Ereignisse sollten nicht als SUE gemeldet werden, es sei denn, sie sind mit Folgeerscheinungen – Fieber, Infektion oder Blutungen – verbunden.

Ein unerwünschtes Ereignis wurde als lebensbedrohlich gewertet, wenn die Patientin durch sein Auftreten unmittelbar mit dem Tod bedroht war, d.h. nicht gemeint sind Reaktionen, die nur dann zum Tod geführt hätten, wenn sie schwerwiegender gewesen wären.

Ein unerwünschtes Ereignis bewirkte eine Behinderung oder Schädigung, wenn es die Fähigkeit der Patientin ihr Alltagsleben normal zu bewältigen bedeutend und/oder dauernd beeinträchtigte.

2.2.10.5 Behandlung von Toxizitäten/unerwünschten Ereignissen

Alle toxischen Ereignisse sollten offensiv unterstützend behandelt werden. Patientinnen, bei denen eine Toxizität mit einem höheren Schweregrad als 1 auftrat, sollten die Therapie erst dann wieder erhalten, wenn die Toxizität abgeklungen war.

2.2.10.6 Meldung schwerwiegender unerwünschter Ereignisse

Alle Nebenwirkungen, die unter der Studientherapie auftraten, mussten in die Dokumentationsbögen eingetragen werden. Ebenso mussten Dauer und geschätzte Schwere jeder Nebenwirkung festgehalten werden. Die Bewertung eines unerwünschten Ereignisses wurde anhand der NCI-CTC Expanded Common Toxicity Criteria Version von 1999 vorgenommen.

2.2.11 Statistische Erwägungen

2.2.11.1 Studienaufbau

Die Patientinnen wurden nach Aufnahme in die Studie randomisiert in den Therapiearm A mit dem wöchentlichen Therapieschema oder in den Behandlungsarm B mit dem fünftägigen Behandlungsschema für Topotecan. Die Arme A und B wurden als eigenständige Phase II Studien behandelt. Die Ergebnisse beider Studien wurden nach Studienabschluss vergleichend diskutiert. Jede der beiden Teilstudien wurde in einem zweistufigen sequentiellen Studiendesign durchgeführt.

Um die erforderliche Zahl der (insbesondere mit dem wöchentlichen Schema behandelten Patienten) für diese nicht-vergleichende klinische Prüfung der Phase II so gering wie möglich zu halten, wurde ein zweistufiges optimales Design nach Gehan verwendet.

Die möglichst genaue Schätzung der Rate der Voll- und Teilremissionen (CR + PR = „Responderate“) war das primäre Zielkriterium der Studie.

Dieses Studiendesign der Phase II ermöglichte eine vorzeitige Beendigung der Aufnahme von Patientinnen nach den ersten 22, im Hinblick auf das Ansprechen auswertbaren Patientinnen in einem Therapiearm, wenn \leq eine Response beobachtet worden wäre. In diesem Fall wäre nach dieser Annahme die weitere Prüfung der entsprechenden Therapie so wenig Erfolg versprechend gewesen (Responderate wahrscheinlich deutlich kleiner als 10%), dass ein weiterer Einschluss von Patienten in eine zweite Stufe des Designs nicht gerechtfertigt wäre.

2.2.11.2 Kriterien für die Beendigung des zweistufigen Aufbaus

Es wurde davon ausgegangen, dass dieses Schema nicht länger von Interesse ist, wenn die tatsächliche Ansprechrate unter 0,30 liegt. Es wurde außerdem davon ausgegangen, dass eine Ansprechrate von mindestens 0,50 definitiv von klinischem Interesse ist.

Die Studie wurde durchgeführt, bis eine Zahl von 22 im Hinblick auf das Ansprechen auswertbare Patientinnen erreicht war. Würde \leq 1 Fall von Ansprechen beobachtet, wäre die Studie beendet worden und daraus geschlossen, dass dieses Schema keiner weiteren Untersuchung wert ist. Wären \geq 2 Fälle von Ansprechen beobachtet worden, wären weitere 21 - 65 Patientinnen aufgenommen worden (d.h., die zweite Stufe der Patientenaufnahme eingeleitet).

Zu den angegebenen Charakteristika des Studiendesigns kommt man nach Gehan unter der Annahme einer Responderate von 10% unter jeder der jeweiligen Behandlungen (A und B). Die Responstrate lässt sich nach Durchlaufen des dargestellten Studiendesigns mit einer Genauigkeit von ca. \pm 5% schätzen. Dadurch kann dieses hier angewandte Design als „Screeningdesign“ angesehen werden, mit dem man Ergebnisse erhält, die ein weiteres Prüfen des jeweiligen Therapieregimes in randomisierten, kontrollierten Doppelblindstudien empfehlen (oder nicht). Zusätzlich bot die Randomisierung der Patienten zu den Behandlungsgruppen A und B im vorliegenden Studienprotokoll die Möglichkeit, die beiden schließlich geschätzten Responsraten unter gewissen methodischen Restriktionen deskriptiv zu vergleichen.

2.2.11.3 Aufnahme von Patientinnen und Studiendauer

Es wurde davon ausgegangen, dass in diese Studie 50-60 Patientinnen pro Jahr aus den beteiligten Zentren rekrutiert werden konnten. Nach Einschluss von 22 Patienten in eine Behandlungsgruppe wäre die weitere Rekrutierung nur dann gestoppt worden, wenn zu

diesem Zeitpunkt nicht bereits mindestens eine Response beobachtet wurde. In diesem Fall (keine Response beobachtet) hätte dann abgewartet werden, bis eine eindeutige Beurteilung des/der in der Reihenfolge letzten Patienten beobachtet worden wäre, ehe die Rekrutierung wieder aufgenommen werden durfte. Wenn bereits mindestens eine Response beobachtet wurde, hätte dann weiter rekrutiert werden können. Dieses Prozedere galt unabhängig für die beiden Behandlungsgruppen A und B. Sollte in der Behandlungsgruppe A keine Response beobachtet werden, wäre die Rekrutierung auch in der Behandlungsgruppe B gestoppt worden,

2.2.11.4 Ansprechdauer und Überleben

Patientinnen, die auf die Behandlung ansprechen, wurden im Hinblick auf die Ansprechdauer und das Überleben für die Dauer von mindestens 6 Monaten nach Therapieende nachverfolgt. Die Schätzung der mittleren Ansprechdauer und der mittleren Überlebenszeit erfolgte nach Kaplan-Meier.

3. Ergebnisse

3.1 Allgemeines

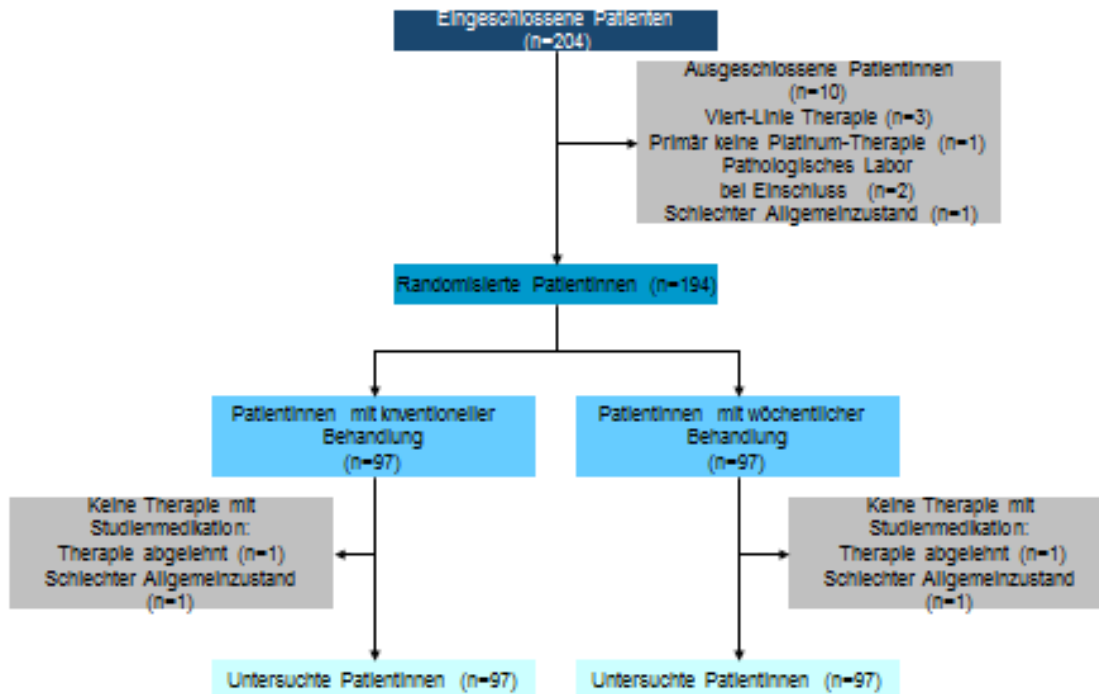
In dieser Studie untersuchten wir im Rahmen der TOWER-Studie die Wirksamkeit von Topotecan bei wöchentlicher Verabreichung im Vergleich zur fünftägigen Verabreichung, mit dem Ziel ein besser verträgliches, aber ebenso wirksames Therapieschema etablieren zu können.

Im Anschluss an die Fallzahlschätzung im Rahmen der Phase-I-Studie, die unter der Voraussetzung erfolgte, dass

- 1) bei einer Anspruchsrate unter 30% eine Therapie verlassen wird
- 2) bei einer Tumor-Kontroll-Rate $\geq 45\%$ eine Therapie als potenziell wirksam betrachtet wird, sowie
- 3) die Typ-I- und Typ-II-Fehler 5% bzw. 10% seien

wurde eine Studiengröße von 97 Patientinnen pro Studienarm berechnet. Diese Anzahl an benötigten Fällen beinhaltet bereits eine Korrektur für nicht evaluierbare Patientendaten. In der Tat erwiesen sich von den 97 eingeschlossenen Patientinnen im konventionellen Therapiearm 17 und im wöchentlichen Schema 21 Patientinnen als nicht auswertbar (Abbildung 1).

Abbildung 1: Flussdiagramm der eingeschlossenen und auswertbaren Patientinnen



Demographische Daten beider Gruppen im Vergleich sind aus Tabelle 5 ersichtlich. Patientinnen aus dem konventionellen fünftägigen Therapiearm waren im Durchschnitt jünger; hinsichtlich der weiteren Parameter unterschieden sich beide Gruppen nur geringfügig.

Tabelle 5: Demographische Daten der Therapiearme

	Konventionelles Schema	Wöchentliches experimentelles Schema
Patientinnen (n)	97	97
Patientinnen auswählbar * für die Wirksamkeitsanalyse (n)	80	76
Alter in Jahren (Mittelwert, Standardabweichung)	63 (9.3)	68 (10.2)
Dauer der Chemotherapie (Mittelwert, Standardabweichung)	13.2 (1.1)	12.1 (1.0)
BMI (Mittelwert, Standardabweichung)	25.5 (4.4)	25.6 (4.9)
ECOG PS 0 (n, %)	34 (35%)	33 (34%)
1 (n, %)	50 (52%)	48 (49%)
2 (n, %)	11 (11%)	12 (12%)
Nicht spezifiziert (n, %)	2 (2%)	4 (4%)
Third-line Behandlung (n, %)	31 (32%)	28 (29%)
Messbarer Tumor (n, %)	18 (19%)	13 (13%)
Histologie, serös-papilläres Adenokarzinom (n, %)	73 (75%)	78 (80%)
Ascites	45 (46%)	42 (43%)
FIGO Stadium III (n, %)	76 (78%)	73 (75%)
IV (n, %)	17 (18%)	16 (16%)

Primäre Studienziele

Beide Studienarme wurden verglichen hinsichtlich der Anzahl an kompletten Remissionen (CR), an partiellen Remissionen (PR) und an Fällen von stable disease (SD). Des Weiteren wurden das Gesamtüberleben (overall survival, OS), das progressionsfreie Überleben (PFS), die Toxizität sowie die Lebensqualität (QOL) beider Studienarme verglichen.

Im fünftägigen Verabreichungsschema wurde ein klinischer Benefit (CB), d.h. Fälle von kompletter und partieller Remission sowie stable disease pro Anzahl insgesamt behandelter Patientinnen, von knapp 60% (45/80) erreicht. Die Overall Response Rate (ORR) lag bei knapp 20% (14/80). Bei wöchentlicher Verabreichung von Topotecan lag

der klinische Benefit nur bei knapp 50% (36/76) und die ORR bei knapp 10% (7/76). Auch bei Betrachtung der CA-125-positiven Patientinnen, bzw. der Patientinnen mit messbarem Tumor zeigte sich dieser Trend: der klinische Benefit im Rahmen der konventionellen Verabreichung von Topotecan lag mit knapp 60% über den im Rahmen der wöchentlichen Verabreichung erreichten Werten (knapp 50%). Allein in der ORR bei Patientinnen mit messbarem Tumor zeigte sich die wöchentliche Verabreichung dem fünftägigen Schema überlegen (2/13 vs. 2/18) (Tabelle 6).

Table 6: Behandlungscharakteristika und Ansprechraten

Charakteristika	Konventionell		Wöchentlich		P
Zahl der Chemotherapie-Zyklen					
Mittelwert	4,8		3,5		0,002
Standardabweichung	3,3		2,5		
Dauer der Chemotherapie, Wochen					
Mittelwert	13,2		12,1		0,463
Standardabweichung	1,1		1,0		
Median	12		10		
Interquartilenrange	7-17		6-15		
	Patientinnen	%	Patientinnen	%	
	(n=80)		(n=76)		
Gesamter klinischer Benefit (SD + PR + CR)	46	58	36	47	0,205
Gesamtes bestes Ansprechen	Patientinnen	%	Patientinnen	%	0,112
	(n=80)		(n=76)		
PD	34	43	40	53	
SD	31	39	29	38	
PR	12	15	3	4	
CR	3	4	4	5	
CA-125 Ansprechen	Patientinnen	%	Patientinnen	%	0,020
	(n=62)		(n=63)		
PD	27	44	33	52	
SD	22	35	25	40	
PR	11	18	1	2	
CR	2	3	4	6	
RECIST Ansprechen	Patientinnen	%	Patientinnen	%	0,473
	(n=18)		(n=13)		
PD	7	39	7	54	
SD	9	50	4	31	
PR	1	6	2	15	
CR	1	6	0	0	

Abkürzungen: PD, progressive disease; SD, stable disease; PR=partial response; CR=complete response

Diese Trends wurden in der Analyse der relativen Risiken bestätigt (siehe Abb.2): hinsichtlich der Tumorkontrolle erwies sich das konventionelle Regime statistisch signifikant als wirksamer. Auch in Bezug auf die Kontrolle und das Ansprechen des Tumormarkers CA-125, das klinische

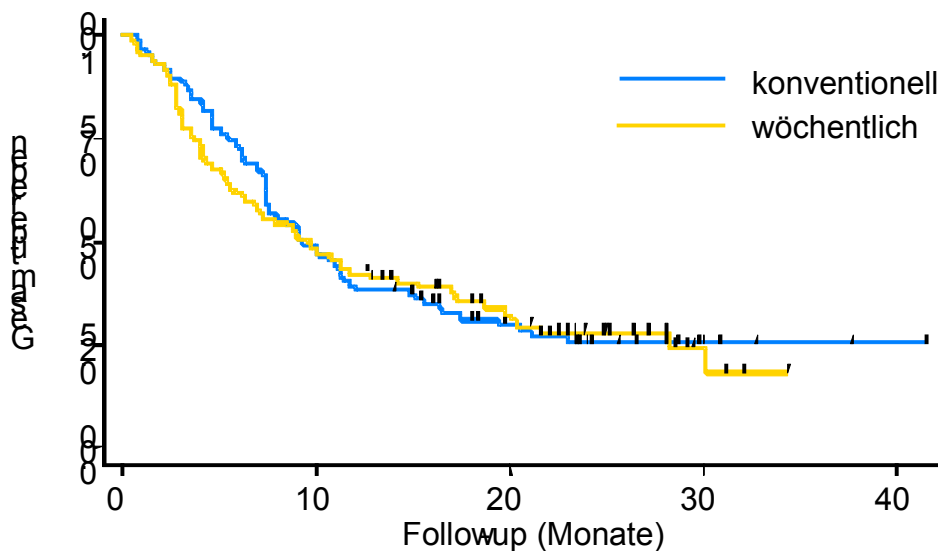
Benefit und das Ansprechen auf die Therapie insgesamt schien die konventionelle Verabreichung nach Gordon überlegen, wenn auch statistisch nicht signifikant. Allein im Ansprechen der Tumorgröße (CR + PR) zeigte sich ein Trend zu Gunsten des wöchentlichen Verabreichungsschemas (Abbildung 2).

3.3 Sekundäre Studienziele

3.3.1. Gesamtüberleben

Statistisch nicht signifikant ($p=0,831$) waren die Unterschiede hinsichtlich der durchschnittlichen Überlebensraten: das mediane Überleben im konventionellen Studienarm lag mit 9,6 Monaten nur minimal über den 9,3 Monaten, die mit dem wöchentlichen Verabreichungsschema erzielt wurden (Abbildung 3).

Abbildung 3: Gesamtüberleben



konventionell	97	48	21	5	1
wöchentlich	97	47	23	4	0

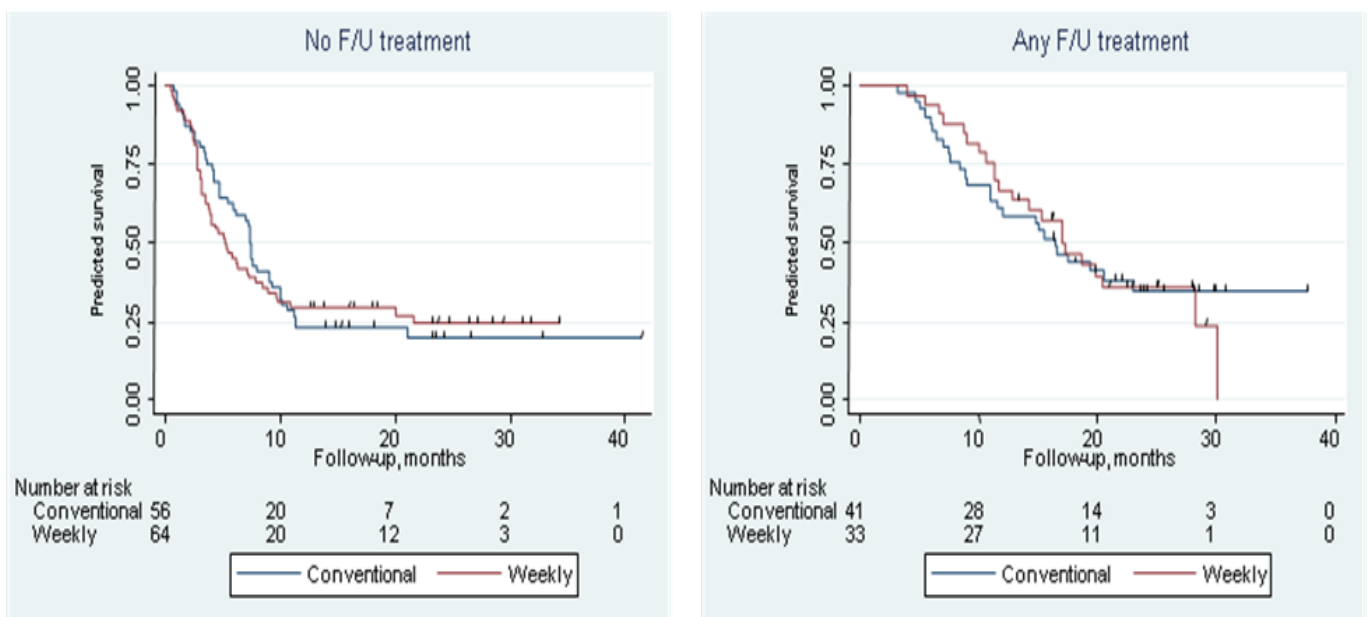
Insgesamt wurde bei 37 der Patientinnen im Studienarm mit wöchentlichem Therapieschema eine weitere Anschlußtherapie angeschlossen, während dies der Fall war bei 43 Patientinnen im konventionellen Studienarm. Die Art der sich anschließenden Therapien unterschied sich nur geringfügig (siehe Tabelle 7).

Tabelle 7: Anschlusstherapien

	Wöchentlich (n=37)	Fünftägig (n=43)
Anthracyclin-basiert	21	24
Gemcitabine-basiert	7	1
Alkylantien-basiert	5	10
Platinbasiert	2	3
Topotecan	1	3
Taxan-basiert	1	2
Tamoxifen	1	1

Das Gesamtüberleben der nachbehandelten Patientinnen in beiden Gruppen unterschied sich nicht statistisch signifikant ($p = 0,984$)

Abbildung 4 a/b: Nachbehandlung und Überleben



Log-rank test $p=0.809$
 $HR_{w:c} 1.05$ (95% CI 0.69 – 1.59), $p=0.811$
 Test of proportional hazard assumption:
 $\chi^2 2.88$, $p=0.089$
 (employed Breslow method for ties)

Log-rank test $p=0.984$
 $HR_{w:c} 1.01$ (95% CI 0.57 – 1.78), $p=0.984$
 Test of proportional hazard assumption:
 $\chi^2 3.53$, $p=0.060$
 (employed Breslow method for ties)

*nur Chemotherapeutika

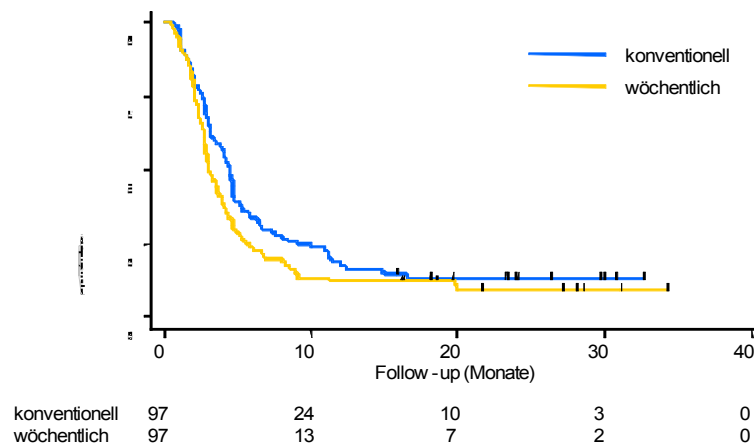
Insgesamt erhielten 33 Patientinnen im wöchentlichen Arm und 41 Patientinnen im konventionellen Arm eine Behandlung nach dem Progress im Rahmen der Studientherapie, dabei waren die angewandten Behandlungsregime in beiden Studienarmen ähnlich

Auch innerhalb der Patientinnen, die nach der Therapie mit Topotecan keine weiteren Folgetherapien erhielten, fanden sich keine Unterschiede hinsichtlich des Gesamtüberlebens ($p = 0,809$).

3.3.2 Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben mit einem medianen Überleben von 4,4, bzw. 3,0 Monaten im konventionellen bzw. im wöchentlichen Schema unterschied sich ebenfalls nicht ($p = 0,088$), obwohl das fünftägige Schema tendenziell längeres progressionsfreies Überleben ermöglichte (Abbildung 5).

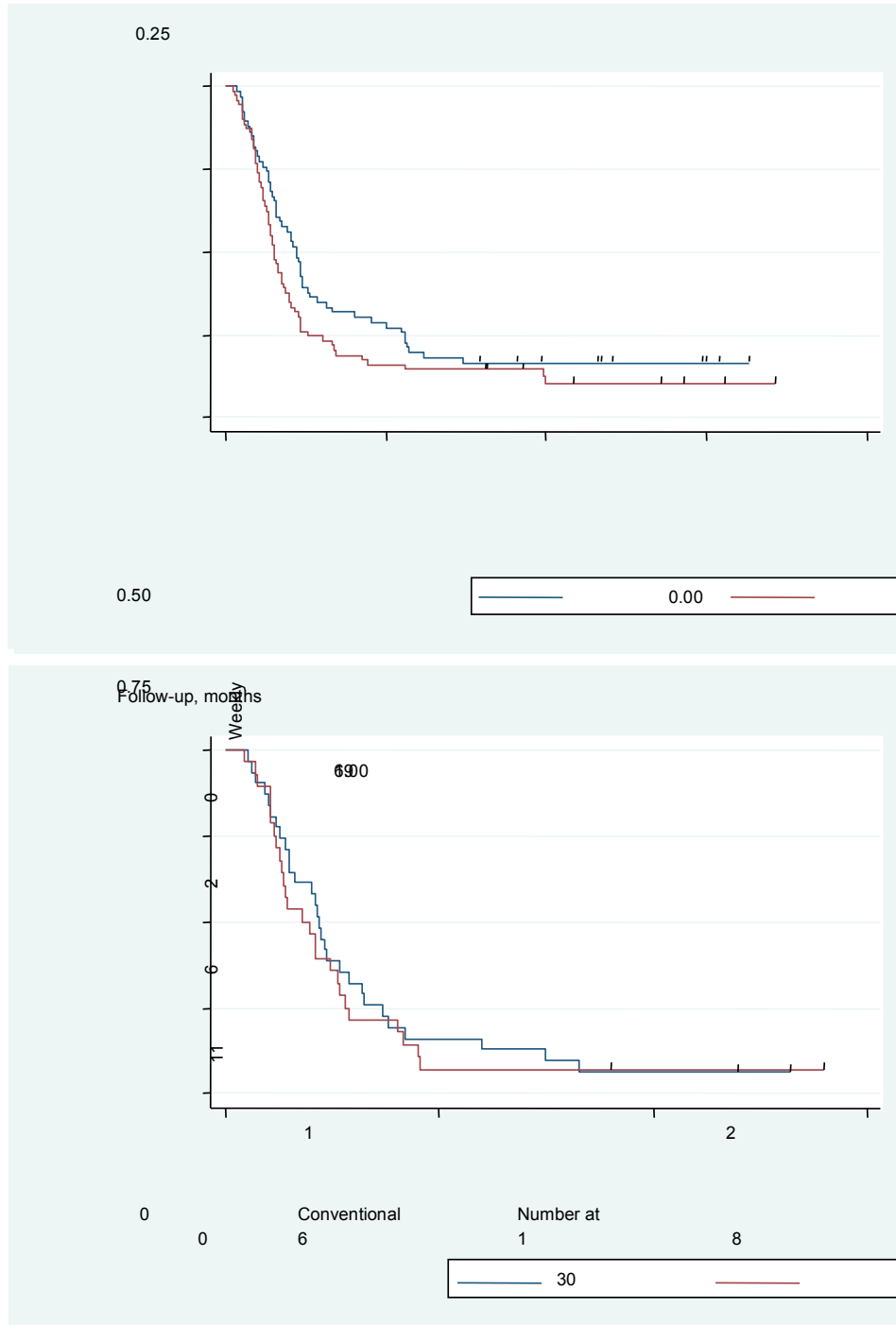
Abbildung 5: Progressionsfreies Überleben



Unterteilte man die Gruppen in Patientinnen mit Zweit- und Drittlinientherapie so bestätigte sich dieser Trend für Frauen mit Zweitlinientherapie, wenn auch nicht signifikant ($p = 0,097$).

Abbildung 6: Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit der Therapielinie;

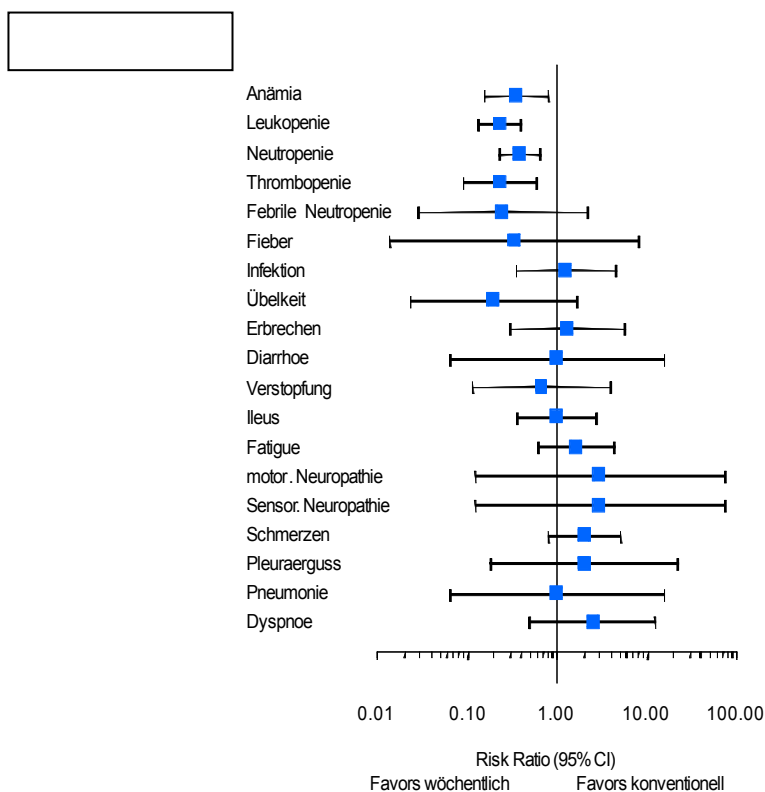
a) Zweitliniensituation (Second-line); b) Drittliniensituation (Third-line)



3.3.3. Nebenwirkungen

Bezüglich der Nebenwirkungen zeigte sich ein günstigeres Profil für das wöchentliche Verabreichungsschema: wie Abb. 7 zeigt wurden deutlich weniger Patientinnen mit Nebenwirkungen im Rahmen der Hämatopoese auffällig. Auch wurde in dieser Gruppe weniger häufig Übelkeit beobachtet. Weitere gastrointestinale Beschwerden wie Diarrhoen und Ileus wurden ähnlich selten in beiden Gruppen dokumentiert. Allerdings klagten mehr Patientinnen unter der wöchentlichen Therapie über Abgeschlagenheit.

Abbildung 7: Nebenwirkungen



Anämien, Leukopenien, Neutropenien und Thrombopenien traten statistisch signifikant seltener bei wöchentlicher Verabreichung von Topotecan auf. Schmerzen, Infektionen, Luftnot und Abgeschlagenheit traten hier hingegen häufiger auf, jedoch nicht auf Signifikanzniveau.

Tabelle 8: Toxizitäten 3. und 4. Grades

Ereignis	Patientinnen	Konventionell		Patientinnen	Wöchentlich		P
		(%)	95% CI (%)		(%)	95% CI (%)	
Anämie	20	20,6	13,1 to 30,0	7	7,2	3,0 to 14,3	0,007
Leukopenie	56	57,7	47,3 to 67,7	13	13,4	7,3 to 21,8	<0,001
Neutropenie	39	40,2	30,4 to 50,7	15	15,5	8,9 to 24,2	<0,001
Thrombopenie	22	22,7	14,8 to 32,3	5	5,2	1,7 to 11,6	<0,001
Febrile Neutropenie	4	4,1	1,1 to 10,2	1	1,0	0,0 to 5,6	0,174
Fever	1	1,0	0,0 to 5,6	0	0,0	0,0 to 3,7	0,316
Infektion	4	4,1	1,1 to 10,2	5	5,1	1,7 to 11,6	0,733
Übelkeit	5	5,2	1,7 to 11,6	1	1,0	0,0 to 5,6	0,097
Erbrechen	3	3,1	0,6 to 8,8	4	4,1	1,1 to 10,2	0,700
Diarrhoe	1	1,0	0,0 to 5,6	1	1,0	0,0 to 5,6	1,000
Verstopfung	3	3,1	0,6 to 8,8	2	2,1	0,3 to 7,3	0,650
Ileus	7	7,2	3,0 to 14,3	7	7,2	3,0 to 14,3	1,000
Fatigue	6	6,2	2,3 to 13,0	10	10,3	5,1 to 18,1	0,296
Motorische Neuropathie	0	0,0	0,0 to 3,7	1	1,0	0,0 to 5,6	0,316
Sensorische Neuropathie	0	0,0	0,0 to 3,7	1	1,0	0,0 to 5,6	0,316
Schmerzen	6	6,2	2,3 to 12,9	12	12,4	6,6 to 20,6	0,138
Pleuraerguss	1	1,0	0,0 to 5,6	2	2,1	0,3 to 7,3	0,561
Pneumonie	1	1,0	0,0 to 5,6	1	1,0	0,0 to 5,6	1,000
Dyspnoe	2	2,1	0,3 to 7,3	5	5,2	1,7 to 11,6	0,248

Haarausfall beklagten unter dem wöchentlichen Verabreichungsschema signifikant weniger Patientinnen als im konventionellen Therapiearm. Während knapp die Hälfte der Patientinnen unter dem konventionellen Schema unter Haarausfall (Grad I und höher) litten waren unter der wöchentlichen Verabreichung nur knapp 30% betroffen.

Tabelle 9: Alopezie

	Wöchentlich	5-Tage
Grad 0	71.1 %	54.6 %
Grad 1	17.5 %	23.7 %
Grad 2	11.3 %	21.6 %

Patientinnen, die im fünftägigen Verabreichungsschema behandelt wurden benötigten häufiger Zusatztherapien als Patientinnen im wöchentlichen Therapiemodus. Die Gabe von Erythrozytenkonzentrate und die Stimulation der Granulozyten mit G-CSF erfolgten signifikant häufiger bei Patientinnen, die Topotecan nach konventionellem Schema

erhielten. Jedem sechsten Patienten könnte somit bei wöchentlicher Verabreichung die Transfusion von Erythrozyten, bzw. die Injektion von G-CSF erspart werden. Thrombopoetin sowie Erythropoetin alpha wurden ebenfalls häufiger verabreicht, jedoch nicht auf Signifikanzniveau.

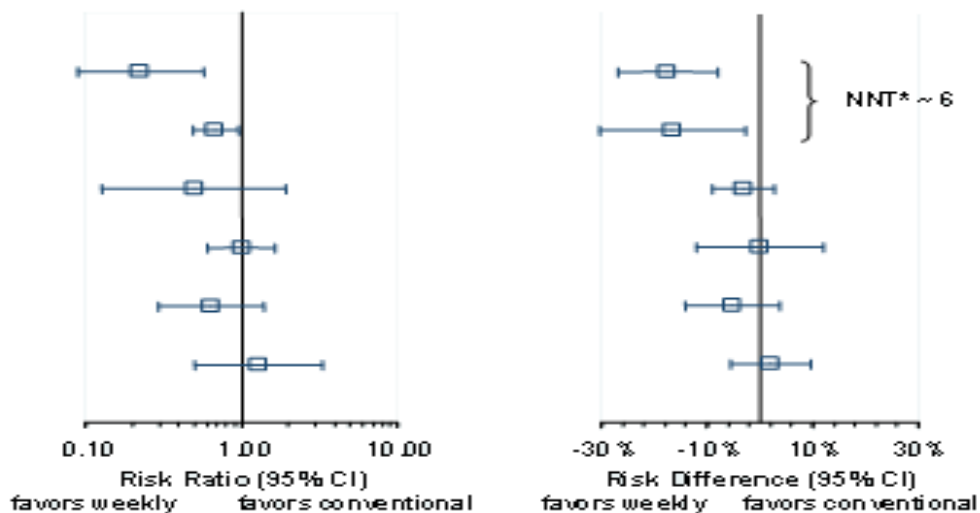
Tabelle 10: Supportivtherapien

Supportivtherapien	Konventionell		Wöchentlich		P
	Patientinnen	%	Patientinnen	%	
Filgrastim	22	23	5	5	<0,001
Erythropoetin or Darbepoetin	40	41	39	40	0,884
Erythrozytenkonzentrate	52	54	34	35	0,009
Thrombozytenkonzentrate	6	6	3	3	0,306

Tabelle 11: Zusatztherapien

	5- Tage		Wöchentlich	
G-CSF	22	23%	5	5%
Erythrozyten	50	52%	34	35%
Thrombozyten	6	6%	34	35%
Darbepoetin	23	24%	23	24%
Epo alpha	14	14%	9	9%
Epo beta	7	7%	9	9%

Abbildung 8: Notwendigkeit einer G-CSF Applikation



*Number needed to treat. Jede 6. Patientin wird von einem wöchentlichen Regime gegenüber dem konventionellen Regime profitieren durch Einsparung von Transfusionen und G-CSF

Beide Studienarme hatten ähnliche Raten an Verzögerungen in der Behandlung (13,2% im wöchentlichen Arm vs. 12,9% im konventionellen Arm). Der Hauptanteil wurde durch logistische Ursachen ausgelöst; 4,5% der Verzögerungen waren im konventionellen Therapieschema durch hämatologische Probleme verursacht, während dies nur für 2,6% im wöchentlichen Verabreichungsschema der Fall war.

Tabelle 12: Behandlungsverzögerung (>7d)

Behandlungsverzögerung (>7d)		
	Wöchentlich	5-Tage
Pro Zyklus	13.2 %	12.9 %
Hauptgründe		
Logistisch	5.3 %	5.8 %
Hämatologisch	2.6 %	4.5 %
Nicht-hämatologisch	3.8 %	1.3 %
Unbekannt	0	0.2 %

Tabelle 13 zeigt die Ursachen für einen vorzeitigen Abbruch der Therapie, d.h. Beendigung der Therapie vor Abschluß von 6 Zyklen, nach Studienarm. Hämatologische Toxizität begründete 5,2% der vorzeitigen Abbrüche im konventionellen Arm, während dies nur 2,4% der Abbrüche bei Patientinnen mit wöchentlicher Verabreichung ausmachte. Dafür bedingten andere toxische Nebenwirkungen den Abbruch in 11,1% vs. 5,2% im konventionellen Studienarm.

Tabelle 13: Therapieabbruch

Therapieabbruch		
Gründe für eine vorzeitige Beendigung der Studientherapie (<6 Zyklen)		
Grund	Wöchentlich	Konventionell
Hämatologische Toxizität	2 (2.4 %)	3 (5.2 %)
Nicht-hämatologische Toxizität	9 (11.1 %)	3 (5.2 %)

Tumorprogression

54 (66.7 %)

36 (62.1 %)

	Tod	5 (6.2 %)	6 (10.3 %)
i	Wille der Patientin	10 (12.3 %)	7 (12.1 %)
	Andere	1 (1.2 %)	3 (5.2 %)

3.3.4. Lebensqualität

Die Basisdaten des QLQ-OV28-Fragebogens konnten von 65 Frauen im konventionellen und 55 Frauen im wöchentlichen Arm erhoben werden. Ein zweites Assessment war verfügbar für 39 bzw. 20 Frauen. Eine longitudinale Verschlechterung wurde hauptsächlich beobachtet bei den hormonellen/menopausalen Symptomen, dem Körperbild und der Einstellung gegenüber Krankheit und Behandlung, obwohl die Unterschiede nur gering waren. Patientinnen mit mindestens einem Baseline- und einem Follow-Up- Assessment berichteten über eine Verbesserung in den Neuropathie-Skalen und eine Verschlechterung im Körperbild ohne Unterschiede zwischen den Therapiearmen (Tabelle 14).

Tabelle 14: krankheitsspezifische Lebensqualität

QLQ-OV28 Scale	Konventionell			Wöchentlich			P
	Patientinnen	Mittlere Veränderung	95% CI	Patientin	Mittlere Veränderung	95% CI	
abdominale/gastro-intestinale Symptome	39	-0,25	-1,26 to 0,76	20	0,77	-0,31 to 1,86	0,2018
Periphere Neuropathie	39	-4,49	-9,32 to 0,34	20	-5,31	-10,36 to -0,27	0,8270

Hormonelle/me no-pausale Symptome	39	-0,32	-3,61 to 2,96	20	2,81	-2,76 to 8,38	0,2941
Körperbild	39	2,56	-2,48 to 7,61	20	3,44	-1,26 to 8,13	0,8209
Einstellung zu Krankheit und Behandlung	39	-0,93	-4,17 to 2,32	20	0,14	-2,08 to 2,36	0,6550
Anderes Chemotherapie- NW	39	0,47	-0,64 to 1,58	20	1,05	-0,17 to 2,26	0,5125
Sexualfunktion	39	0,41	-1,12 to 1,94	20	0,90	-1,98 to 3,77	0,7372

Folgende Schlussfolgerungen aus diesen Ergebnissen lassen sich formulieren:

1. Beide Therapieregime zeigten eine klinische Wirksamkeit.
2. Es gibt einen Trend zu einem besseren Ansprechen im 5-Tage-Regime.
3. Das Gesamt- und das progressionsfreie Überleben unterschieden sich nicht signifikant in beiden Therapiearmen.
4. Das 5-Tage Schema ist mit einer höheren hämatologischen Toxizität assoziiert und erfordert ein höheres Maß an Überwachung und supportiver Therapie.

4. Diskussion

Bei Patientinnen mit rezidiviertem Ovarialkarzinom steht aufgrund der sehr ungünstigen Prognose die Krankheitsstabilisierung bei guter Lebensqualität im Mittelpunkt der Therapie. Beim „platinresistenten“ Ovarialkarzinomrezidiv sind nur selten Remissionsraten über 10-20% erreichbar, das mediane progressionsfreie Intervall beträgt in etwa 22 Wochen und die mediane Überlebenszeit liegt bei etwa 40 Wochen.

Die Indikation für eine Rezidivtherapie sollte bei diesem Patientinnenkollektiv mit insgesamt schlechter Prognose ausführlich mit den Patientinnen diskutiert werden. Bei

der Wahl der geeigneten Chemotherapie sollte besonders das Nebenwirkungsspektrum und die Präferenz und Lebensqualität der Patientin im Vordergrund stehen.

Um stärkere Nebenwirkungen bei fehlender Effektivitätssteigerung einer Kombinationstherapie für diese palliative Patientinnenpopulation des platinresistenten Ovarialkarzinomrezidivs zu vermeiden, ist eine Monotherapie stets einer Kombinationstherapie vorzuziehen. Einige Monotherapien, die beim "platinresistenten" Ovarialkarzinom im klinischen Alltag häufig eingesetzt werden, sind in Tabelle 3 mit ihren kumulativen Responderaten aufgeführt. Diese Angaben sind aber in ihrer Validität erheblich limitiert, da diese Resultate überwiegend aus kleineren und nicht-randomisierten Studien stammen und oft unterschiedliche Einschluss- und Auswertungskriterien verwendet worden.

Eine aktuelle randomisierte Phase-III Studie der NSGO unterstrich auch die Wirksamkeit von Tamoxifen im Vergleich zu einer Chemotherapie mit Paclitaxel oder pegylierten Doxorubicin beim platinresistenten Ovarialkarzinomrezidiv. Die Remissionsraten und das progressionsfreie Überleben waren zwar im Chemotherapiearm überlegen, bezüglich des Gesamtüberlebens zeigten sich jedoch keine signifikanten Unterschiede [Kristensen et al/ 2008].

Topotecan ist in der Behandlung von Patientinnen mit platinresistentem Ovarialkarzinomrezidiv nach Platin/Paclitaxel etabliert und gehört dort zu den am besten untersuchten Substanzen. Die für Topotecan bekannte beherrschbare, nicht-kumulierende und reversible hämatologische Toxizität tritt signifikant seltener und weniger schwerwiegend bei der mittlerweile im klinischen Alltag häufig verwendeten reduzierten Dosierung von $1,25 \text{ mg/m}^2$ auf. Von einer für Patienten auch angenehmeren wöchentlichen Topotecan-Applikation erhofft man sich einen verbesserten therapeutischen Index mit einem guten Ansprechen und einer besseren hämatologischen Verträglichkeit.

Die Datenlage für die wöchentliche Gabe von Topotecan ist bisher nicht einheitlich: Einige klinische Studien zeigten, dass durch die wöchentliche Gabe die Verträglichkeit der Behandlung bei vergleichbarer Wirksamkeit weiter verbessert werden kann, bei anderen Untersuchungen war die antitumorale Aktivität eher moderat, wobei die Vorbehandlung der Patientinnen berücksichtigt werden muss. Direkte Vergleichsdaten der 5-tägigen zu einer wöchentlichen Applikation sind in diesen bisherigen Studien nicht

erhoben worden. Die Modifikation des Applikationsschemas ist eine allgemeine Strategie in der klinischen Onkologie, um den therapeutischen Index der etablierten zytotoxischen Substanzen zu optimieren. Hinsichtlich der hämatologischen Toxizität unterstützen die Ergebnisse dieser Multizenterstudie die Beobachtung, dass die wöchentliche Gabe von Topotecan mit einem günstigeren Toxizitätsprofil und einer besseren Verträglichkeit assoziiert ist gegenüber dem konventionellen 5-Tage-Regime, auch wenn die Dosis bei letzterem auf $1,25\text{mg}/\text{m}^2$ reduziert ist. Auch wenn dies in dieser Studie nicht in einem gesundheitsökonomischen Modell getestet wurde, so kann schon davon ausgegangen werden, dass die niedrigeren Raten an Grad 3 und 4-Anämien, -Thrombozytopenien und -Neutropenien zu einer Reduktion supportiver Therapien führen und ein wöchentliches Regime daher Vorteile für Patientinnen und das medizinische Personal ist.

Diese Vorteile werden jedoch durch eine geringfügig schwächere Wirkung hinsichtlich der Ansprechraten und des progressionsfreien Überlebens des wöchentlichen Regimes aufgewogen. Obwohl die Unterschiede statistisch kein Signifikanzniveau erreichten, hatten die Patientinnen unter dem konventionellen Behandlungsregime mit einer 1,2fach höheren Wahrscheinlichkeit einen klinischen Vorteil und ein um 1,4 Monate längeres medianes progressionsfreies Überleben. Einschränkend muss hinzugefügt werden, dass das Gesamtüberleben in beiden Gruppen nicht unterschiedlich war. In dieser Studie fand sich eine Inzidenz von 16% von Grad 3 und 4 Neutropenien, was die Ergebnissen anderer Studien bestätigt. Der möglicherweise beste Vergleich unserer Ergebnisse an einem Kollektiv mit sehr schlechten prognostischen Ausgangsbedingungen kann mit der platinresistenten Subgruppe des Topotecan-Arms in der Studie von Gordon et al. vorgenommen werden [Gordon et al/ 2001]. In dieser zeigten von 124 Patientinnen, 8 (7%) eine komplette oder teilweise Remission, und bei 61 Patientinnen (49%) wurde ein klinischer Benefit erreicht. Darüber hinaus betrug das mediane progressionfreie und Gesamtüberleben 3,4 beziehungsweise 10,3 Monate und war daher vergleichbar mit dem klinischen Outcome in der vorliegenden Studie mit einem medianen progressionsfreien Überleben von 3,0 und 4,3 Monaten und einem medianen Gesamtüberleben von 9,3 beziehungsweise 9,7 Monaten. Die Patientinnen in unserer Studie hatten bedeutend mehr Vorbehandlungen in der Anamnese.

Einige weitere Aspekte dieser Studie könnten für zukünftige Behandlungsempfehlungen von Interesse sein. Wir wandten eine Dosis von $1,25\text{mg}/\text{m}^2$ für das 5 Tages-Regimes an, was eine niedrigere Dosis darstellt als die von der FDA empfohlene Dosis von $1.5\text{mg}/\text{m}^2$.

Diese reduzierte Dosis wird nunmehr weithin akzeptiert durch viele internationale Krebsgesellschaften aufgrund ihres besseren therapeutischen Index [Herzog/ 2002, Armstrong/ 2004]. Interessanterweise entspricht das beobachtete mediane Gesamtüberleben von 9,6 Monaten dem Range von 8 bis 14 Monaten aus anderen Phase-III Topotecan-Studien, in denen die Standard-Dosis von 1,5 mg/m² angewandt wurde [Gordon et al/ 2001, ten Bokkel Huinink/ 1997]. Diese Daten liefern eine indirekte Evidenz dafür, dass die Topotecan-Toxizität verringert werden kann ohne Abstriche bei der Tumorkontrolle [Armstrong/ 2004]. Abhängig von vorherigen Therapien und dem Knochenmarkstatus, wird die Topotecan-Dosis häufig primär auf 1,25 mg/m²/d reduziert, insbesondere nach einer Platin-haltigen Behandlung. Mehrere Studien zeigten einen verbesserten therapeutischen Index unter einer Dosislimitierung unter Erhalt der Wirksamkeit mit einem deutlich geringeren Risiko für hämatologische Toxizitäten [Armstrong/ 2004]. .

Auch die Limitationen unserer Studie sollten an dieser Stelle diskutiert werden. Als erstes wurden die Patientinnen in zwei parallele Phase-II-Kohorten randomisiert. Die Berechnung der Gruppengröße basierte auf einer kritischen Anzahl von Ereignissen, um mit der zweiten Phase des individuellen Studienarmes fortzufahren. Hierdurch war ein direkter Vergleich zwischen beiden Dosis-Regimen nur eingeschränkt möglich und Schlussfolgerungen waren trotz ausgeglichener Basisdaten in ihrer Gültigkeit limitiert. Zweitens, obwohl viele Patientinnen hinsichtlich messbaren Tumors hätten evaluiert werden können, erfolgte das Monitoring der meisten mittels CA-125 allein. Dies macht einen Vergleich hinsichtlich des Ansprechens zwischen der vorliegenden und älteren Studien, in denen das Ansprechen nach den RECIST-Kriterien definiert wurde [Therasse et al/ 2000] nur bedingt möglich criteria. Auf der anderen Seite sind auch die GCIG CA-125 Ansprechkriterien gut etabliert und validiert [Vergote et al/ 2000] und die vorliegende Studie schloss eine homogene und gut charakteristische prospektive Patientinnenkohorte ein. Trotz dieser Einschränkungen spiegelt die Bewertung des Ansprechens anhand des CA-125 die klinische Realität wider.

Die amerikanische Studiengruppe GOG führte ebenfalls eine randomisierte Studie durch, die das wöchentliche Regime mit dem dreiwöchentlichen Protokoll verglich (Herzog. 2010). Auch die Chemotherapiedosen waren für beide Regime gleich. Im Gegensatz zu der eigenen Studie, die ausschliesslich Patientinnen mit platinresisten und platinrefraktären Ovarialkarzinom einschloss, wurden in der GOG-Studie Patientinnen

mit platinsensitiven Ovarialkarzinomrezidiv rekrutiert. Seit vielen Jahren wurde die wöchentliche Applikation von Topotecan trotz fehlender randomisierter Studien breit im klinischen Alltag eingesetzt. Dies wurde als Grund der extrem schlechten Rekrutierungsrate in diese GOG Studie diskutiert. Nur 30 Patientinnen konnten über einen Zeitraum von über 2 Jahren in die Studie rekrutiert werden, so dass der 5-Tage Arm von Topotecan vorzeitig geschlossen wurde. Insgesamt wurden dann 81 Patientinnen in dieses veränderte Studienkonzept eingeschlossen.

Aufgrund des stark veränderten Studienprotokolls und der nunmehr ungleichen und nicht-randomisierten Kollektive müssen die Vergleiche sehr kritisch interpretiert werden. Auch in diesem indirekten Vergleich erfuhren Patientinnen im wöchentlichen Arm, ähnlich unserer Studie, deutlich seltener schwerwiegende hämatologische Nebenwirkungen. So lag z.B. die Grad 3/4 Neutropenie-Rate im 5-Tage Arm bei 93% im Vergleich zu 28% im wöchentlichen Arm. Febrile Neutropenien waren insgesamt in beiden Therapiearmen sehr selten. Auch die anderen hämatologischen Toxizitäten, wie Anämie, Leukopenie und Thrombozytopenie waren im wöchentlichen Therapieregime von Topotecan seltener.

Vergleichbar mit unserer Studie waren die nicht-hämatologischen Nebenwirkungen in beiden Therapiearmen nicht wesentlich unterschiedlich. Wie in unserer Studie, die eine höhere Ansprechrate im 5-Tage Arm beschrieb, lagen die Ansprechraten auch in der GOG-Studie im 5-Tage Arm höher 27% vs. 12%, wobei hierbei nochmals zu betonen ist, dass es sich in der GOG-Studie um ein prognostisch günstigeres Patientinnenkollektiv handelte und die beobachteten Ansprechraten insgesamt gering erscheinen .

Effektivitätsdaten wurden in der Originalpublikation nur für die Patientinnen im wöchentlichen Arm angegeben, so dass hier keine Aussagen zum progressionsfreien und Gesamtüberleben möglich sind.

Die Resultate dieser ersten prospektiven, randomisierten Studie zum Vergleich des wöchentlichen zum konventionellen Dosisregime des Topotecan bei Platin-resistenten Ovarialkarzinomen aber auch die Ergebnisse der nicht-randomisierten Studie der GOG liefern somit bedeutende Entscheidungshilfen für die Therapieentscheidung für Patientinnen mit einem platinresistenten Ovarialkarzinomrezidiv.

5. Zusammenfassung

Das Ovarialkarzinom ist an fünfter Stelle in der Häufigkeit bösartiger Tumorerkrankungen. Unter den gynäkologischen Tumoren nimmt es aufgrund seiner schlechten Prognose den ersten Platz in der relativen Mortalitätsstatistik ein. Trotz Fortschritten in den Operationstechniken sowie verbesserter Ansprechraten der First-Line-Therapie mit Paclitaxel und Carboplatin von etwa 75% kann bei ca. 65% der Patientinnen mit FIGO-Stadium III und IV ein Rezidiv oder eine Tumorprogression mit Todesfolge nicht verhindert werden. Daher nimmt die Chemotherapie eine zentrale Rolle hinsichtlich der Tumorkontrolle und der Erhaltung bzw. Verbesserung der

Lebensqualität ein. In den letzten Jahren konnte durch den Wissenszuwachs aus multizentrischen Studien das Spektrum an therapeutischen Optionen in der Rezidivtherapie entscheidend vergrößert werden: Topotecan, pegyliertes liposomales Doxorubicin sowie Paclitaxel (bei nicht mit Taxanen vorbehandelten Patientinnen) sind nach den Leitlinien 2008 als Monotherapie bei platinrefraktärem Tumorrezidiv empfehlenswert.

Die Therapieergebnisse für das Kollektiv der Patientinnen mit platinresistentem Ovarialkarzinom sind insgesamt unbefriedigend. Nach der aktuellen S2-Leitlinie ist für Patientinnen nach einer Chemotherapie mit Paclitaxel und Carboplatin und Progression bzw. Rezidiv innerhalb von sechs Monaten die Gabe von Topotecan oder pegyliertem liposomalem Doxorubicin oder Gemcitabin die Therapie der Wahl (AGO 2010). Mittlerweile liegen mehrere unabhängige klinische Untersuchungen zum wöchentlichen Therapieregime mit Topotecan beim rezidierten Ovarialkarzinom vor.

Durch den Behandlungsarm A (Topotecan 4,0 mg/m², jeweils an den Tagen 1, 8 und 15 als 30-minütige i.v. Infusion alle 28 Tage) und Behandlungsarm B (Topotecan 1,25 mg/m²/Tag, Tag 1-5 als 30-minütige i.v. Infusion alle 21 Tage wiederholt) konnte am erzielten primärer Zielparameter, sowie sekundärer Outcome- Parameter folgende Ergebnisse formulieren:

- Beide Therapieregime zeigten eine klinische Wirksamkeit.
- Es gibt einen Trend zu einem besseren Ansprechen im 5-Tage-Regime.
- Das Gesamt- und das progressionsfreie Überleben unterschieden sich nicht signifikant in beiden Therapiearmen.
- Das 5-Tage Schema ist mit einer höheren hämatologischen Toxizität assoziiert und erfordert ein höheres Maß an Überwachung und supportiver Therapie.

Topotecan ist eine effektive und gut verträgliche Behandlungsoption beim Ovarialkarzinomrezidiv. Auf der Suche nach dem optimalen Behandlungsregime mit guter Verträglichkeit und akzeptablem Nebenwirkungsprofil bei erhaltener Wirksamkeit, können wir schlussfolgern, dass wöchentlich verabreichtes Topotecan aktiv ist bei platinresistentem Ovarialkarzinomrezidiv und assoziiert mit einem geringeren Risiko für

hämatologische Nebenwirkungen, die normalerweise eine supportive Behandlung nötig machen. Unsere Ergebnisse erlauben es, Frauen mit platinresistentem, rezidivierendem Ovarialkarzinom evidence-based zu beraten unter Einbeziehung der individuellen Behandlungs-Präferenzen und können helfen, die verfügbaren Therapieoptionen zu erweitern in diesem schwierigen klinischen Setting. Die Patientinnen können verlässlich darüber informiert wurden, dass beide Therapiemodalitäten mit einem vergleichbaren Überlebenswahrscheinlichkeit assoziiert sind. Fall die Tumorkontrolle das primäre Ziel der Behandlung ist, könnte die 5-Tages-Applikation des Topotecan bevorzugt werden. Bei Bevorzugung eines günstigeren Toxizitätsprofils zusammen mit einer angenehmeren Applikationsweise mit weniger Praxis- oder Klinikbesuchen wäre die wöchentliche Therapie Behandlungsschema der Wahl.

6. Literaturverzeichnis

- Abushahin F, Singh DK, Lurain JR, et al. Weekly topotecan for recurrent platinum resistant ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2008;108:53-57.
- Aghajanian C, Finkler NJ, Rutherford T, et al. A randomized, double-blinded, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab (BEV) in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian (EOC), primary peritoneal (PPC), or fallopian tube cancer (FTC). *J Clin Oncol* 2011; 29:LBA5007.
- Armstrong DK. Topotecan Dosing Guidelines in Ovarian Cancer: Reduction and Management of Hematologic Toxicity. *Oncologist* 2004;9:33-42.
- Bandera. Advances in the understanding of risk factors for ovarian cancer. *Journal of Reproductive Medicine* 2005

- Belau A, Pfisterer J, Wimberger P, et al. Randomized, multicenter, two-dose level, open-label, phase IIa study with the intraperitoneally infused trifunctional bispecific antibody catumaxomab (anti-EpCAM x anti-CD3) to select the better dose level in platinum refractory epithelial ovarian cancer patients. *J Clin Oncol*; 25(18s); ASCO 2007: #5556.
- Bence AK, Mattingly CA, Desimone PA, et al. Evaluation of Topotecan cytotoxicity and topoisomerase I levels in non-small cell lung cancer cells. *Proc Am Assoc Cancer Res* 2002;43:247. (Poster 1227)
- Berek JS, Trope C, Vergote I. Surgery during chemo- therapy and at relapse of ovarian carcinoma. *Ann Oncol* 1999;10(1):3-7.
- Bokemeyer C, Heiss M, Gamperl H, Linke R, et al. Safety of catumaxomab: Cytokinerelease-related symptoms as a possible predictive factor for efficacy in a pivotal phase II/III trial in malignant ascites. *J Clin Oncol*; 27(15s): ASCO 2009: #3036.
- Boyd J. Molecular genetics of hereditary ovarian cancer. In: Rubin S, Sutton G, eds. *Ovarian Cancer*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins 2001;3-17.
- Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, et al. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin. Oncol* 2002;20:1248-59.
- Brown JV III, Rettenmaier MA, Lopez KL, et al. A phase II, multicenter trial of weekly topotecan in patients with recurrent platinum-sensitive epithelial cancers of the ovary and peritoneum. *Int J Gynecol Cancer* 2008;18:249-254.
- Bryant CS, Kumar S, Spannuth W, et al. Feasibility of extension of platinum-free interval with weekly bolus topotecan and subsequent platinum retreatment outcomes in recurrent ovarian cancer. *Arch Gynecol Obstet* 2011;283:361-367.
- Burger RA, Sill MW, Monk BJ, et al: Phase II trial of bevacizumab in persistent or recurrent epithelial ovarian cancer or primary peritoneal cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 25:5165-71, 2007
- Burger RA, Brady MF, Bookman MA, et al: Phase III trial of bevacizumab (BEV) in the primary treatment of advanced epithelial ovarian cancer (EOC), primary peritoneal cancer (PPC), or fallopian tube cancer (FTC): A Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 28:LBA1-, 2010.

- Byrne AT, Ross L, Holash J, et al: Vascular endothelial growth factor-trap decreases tumor burden, inhibits ascites, and causes dramatic vascular remodeling in an ovarian cancer model. *Clin Cancer Res* 2008 9:5721-5728.
- Cannistra SA, Matulonis UA, Penson RT, et al: Phase II study of bevacizumab in patients with platinum-resistant ovarian cancer or peritoneal serous cancer. *J Clin Oncol* 2007 25:5180-5186.
- Carnino F, Fuda G, Ciccone G, Iskra L, Guercio E, Dadone D, Conte PF. Significance of lymph node sampling in epithelial carcinoma of the ovary. *Gynecol Oncol*. 1997 Jun;65(3):467-72. Review.
- Cramer DW, Hutchison GB, Welch WR, Scully RE, Knapp RC. Factors affecting the association of oral contraceptives and ovarian cancer. *N Eng J Med* 1982; 307:1047-1051.
- Colombo N, Gore M. Treatment of recurrent ovarian cancer relapsing 6-12 months post platinum-based chemotherapy. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2007 Nov;64(2):129-38. Epub 2007 Jun 12. Review.
- D'Arpa O, Liu LF. Topoisomerase targeting antitumor drugs. *Biochem Biophys Acta* 1989;989:163-77.
- Du Bois A, Lück HJ, Bauknecht T, et al. Secondline Chemotherapy after Platinum or Platinum and Paclitaxel based Chemotherapy for ovarian cancer: A systematic Review. *German Journal of Obstetrics and Gynecology* 2000;60:41-58.
- Du Bois A, Meier W, Lück HJ, et al. Chemotherapy versus hormonal treatment in platinum- and paclitaxel refractory ovarian cancer: a randomized trial of the German Arbeitsgemeinschaft Gynaecologische Onkologie (AGO) Study Group Ovarian Cancer. *Ann Oncol* 2002; 13: 251–257.
- Du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, et al: Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). *Cancer* 2009;115:1234-1244
- Fathalla MF. Incessant ovulation – a factor in ovarian neoplasia? *Lancet* 1971;2(7716):163.
- Garcia AA, Hirte H, Fleming G, et al: Phase II clinical trial of bevacizumab and low-dose metronomic oral cyclophosphamide in recurrent ovarian cancer: a trial

of the California, Chicago, and Princess Margaret Hospital phase II consortia. *J Clin Oncol* 2008 26:76-82.

- Goff BA, Holmberg LA, Veljovich, et al. Treatment of recurrent or persistent platinum-refractory ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer with gemcitabine and topotecan: a phase II trial of the Puget Sound Oncology Consortium. *Gynecol Oncol*. 2008;110:146-151.
- Gompel C, Silverberg StG. Chapter 4: The Corpus Uteri. Pathology in Gynecology and Obstetrics. 4th ed. Philadelphia: J B Lippincott Company 1994:163-284.
- Gordon AN, Fleagle JT, Guthrie D, et al. Recurrent ovarian carcinoma: a randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan. *J Clin Oncol* 2001;19(14):3312-3322.
- Gupta D, Owers RL, Kim M, et al. A phase II study of weekly topotecan and docetaxel in heavily treated patients with recurrent uterine and ovarian cancers. *Gynecol Oncol*. 2009;113:327-330.
- Hammond LA, Eckhardt JR, Ganapathi R, et al. A phase I and translational study of sequential administration of the topoisomerase I and II inhibitors topotecan and etoposide. *Clin Cancer Res* 1998;4:1459-67.
- Heintz APM, Odincino F, Maisonneuve P, et al. Carcinoma of ovary. In: Pecorelli S(ed). FIGO Annual report on the results of treatment in gynaecological cancer. *J Epidemiol Biostat* 2001;6:107-138.
- Heiss M et al. The role of relative lymphocyte count as a new biomarker for the effect of catumaxomab on overall survival in patients with malignant ascites: Follow-up results from a phase II/III study. *J Clin Oncol* 2011; 29:#2512.
- Herzog TJ. Update on the role of topotecan in the treatment of recurrent ovarian cancer. *Oncologist* 7 Suppl 2002;5:3-10.
- Herzog TJ, Sill MW, Walker JL et al. A phase II study of two topotecan regimens evaluated in recurrent platinum-sensitive ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer: a Gynecologic Oncology Group Study (GOG 146Q). *Gynecol Oncol* 2011 120:454-458
- Homesley HD, Hall DJ, Martin DA, et al. A dose-escalating study of weekly bolus topotecan in previously treated ovarian cancer patients. *Gynecol Oncol* 2001;83:394-399.

- Hoskins P, Eisenhauer E, Beare S, et al. Randomized phase II study of two schedules of topotecan in previously treated patients with ovarian cancer: a National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group study. *J Clin Oncol* 1998;16:2233-2237.
- Hsiang YH, Wu HY, Liu LF. Proliferation dependent regulation of DNA topoisomerase II in cultured human cells. *Cancer Res* 1988;48:3230-5.
- Hyman DM, Zhou Q, Arnod AG, et al. Topotecan in patients with BRCA-associated and sporadic platinum-resistant ovarian fallopian tube, and primary peritoneal cancers. *Gynecol Oncol*. 2011;123:196-199
- Jacobs I, Stabile I, Bridges J, Kemsley P, Reynolds C, Grudzinskas J, Oram D. Multimodal approach to screening for ovarian cancer. *Lancet*. 1988 Feb 6;1(8580):268-71.
- Jacobs I, Davies AP, Bridges J, Stabile I, Fay T, Lower A, Grudzinskas JG, Oram D. Prevalence screening for ovarian cancer in postmenopausal women by CA 125 measurement and ultrasonography. *BMJ*. 1993 Apr 17;306(6884):1030-4.
- Jacobs I, Lancaster J. The molecular genetics of sporadic and familial epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 1996;6:337-355.
- Joly F, Petit T, Pautier P, et al. Weekly combination of topotecan and gemcitabine in early recurrent ovarian cancer patients: a French multicenter phase II study. *Gynecol Oncol*. 2009;115:382-388.
- Kristensen GB, Kaern J, Baekelandt M, et al. Chemotherapy versus hormonal treatment in patients with platinum and taxane resistant ovarian cancer- a NSGO study (NSGO-OC-0101). *J Clin Oncol* 2008;26 (20S);ASCO 2008: #5508
- Kristensen G, Perren T, Qian W, et al: Result of interim analysis of overall survival in the GCIIG ICON7 phase III randomized trial of bevacizumab in women with newly diagnosed ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2011 (Meeting Abstracts) 29:LBA5006.
- Kuhberg M, Skowronek P, Chen F, et al. Prediction of nutritional status and intestinal tumor involvement in patients with primary or recurrent ovarian cancer: Results of a prospective study. *J Clin Oncol*; 27(15s): ASCO 2009: #5570.
- Kuhn W. *Manual Maligne Ovarialtumoren: Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge*. W Zuckschwerdt Verlag München, 2001; 6. Auflage

- Largillier R, Valenza B, Ferrero JM, et al. Haematological evaluation of weekly therapy with topotecan for the treatment of recurrent ovarian cancer resistant to platinum-based therapy. *Oncology* 2008;73:177-184.
- Ledermann JA, Harter P, Gourley C, et al. Phase II randomized placebo-controlled study of olaparib (AZD2281) in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer (PSR SOC). *J Clin Oncol*; 29: ASCO 2011: #5003.
- Le T, Hopkins L, Baines KA et al. Prospective evaluation of weekly topotecan in recurrent platinum-resistant epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2008; 18: 428 - 431
- Levy T, Inbar M, Menczer J, Grisaru D, Glezerman M, Safra T. Phase II study of weekly topotecan in patients with recurrent or persistent epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2004;95:686-690.
- Lichtenegger W, Sehouli J, Buchmann E, Karajanev C, Weidemann H. Operative results after primary and secondary debulking-operations in advanced ovarian cancer (AOC). *J Obstet Gynaecol Res* 1998; 24:447–51
- Lindhofer H, Schoberth A, Pelster D, et al. Elimination of cancer stem cells (CD133+/EpCAM+) from malignant ascites by the trifunctional antibody catumaxomab: Results from a pivotal phase II/III study. *J Clin Oncol*; 27(15s): ASCO 2009: #3014.
- Lortholary A, Largillier R, Weber B, et al. Weekly paclitaxel as a single agent or in combination with carboplatin or weekly topotecan in patients with resistant ovarian cancer: the CARTAXHY randomized phase II trial from Groupe d'Investigateurs Nationaux pour l'Etude des Cancers Ovariens (GINECO). *Ann Oncol* 2011.
- Lorusso D, Pietragalla A, Mainenti S, et al. Review role of topotecan in gynaecological cancers: current indications and perspectives. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2010;74:163-174.
- Low RN, Saleh F, Song SY, et al. Treated ovarian cancer: comparison of MR imaging with serum CA-125 level and physical examination-a longitudinal study. *Radiology* 1999;211:519-528. *Proceeding of ASCO* 2004;23:Abstract 5016.
- Mahner S, Staehle A, zu Eulenburg C, et al. Prognostic impact of the time interval between primary surgery and start of first-line chemotherapy in patients with

advanced ovarian cancer: Analysis of prospective randomized phase III trials. *J Clin Oncol*; 27(15s): ASCO 2009: #5514.

- Mahner S, Woelber L, Eulenburg C, et al: TIMP-1 and VEGF-165 serum concentration during first-line therapy of ovarian cancer patients. *BMC Cancer* 2010, 10:139.
- Mahner S, Meier W, Du Bois A, et al Carboplatin and pegylated liposomal doxorubicin versus carboplatin and paclitaxel in very platinum-sensitive ovarian cancer patients: Results from a subset analysis of the CALYPSO phase III GCIg trial. *J Clin Oncol*; 29: ASCO 2011: #5059.
- Marchetti M, Zambon A, Lamaina V, Spadaro M, Marchioro S. Ultrasound as a possible screening method in ovarian cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 2002;23:123-126.
- Markman M, Rothman R, Hakes T, et al. Second-line platinum therapy in patients with ovarian cancer previously treated with cisplatin. *J Clin Oncol* 1991;9:389-93.
- Markman M, Blessing JA, Alvarez RD, et al. Phase II evaluation of 24-hr continuous infusion topotecan in recurrent, potentially platinum-sensitive ovarian cancer: aGynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2000;77:112-115.
- Markman M, Serious ethical dilemma of single-agent pegylated liposomal doxorubicin employed as a control arm in ovarian cancer chemotherapy trails. *J Clin Oncol* 2010;28:e319-320.
- Markman M. Can weekly topotecan substitute for a multi-day regimen in the treatment of ovarian cancer? Sadly, 10 years later the answer remains unknown. *Gynecol Oncol* 2011;122:213-214
- Mc Gonigle KF, Muntz HG, Vuky J, et al. Combined weekly topotecan and biweekly bevacizumab in women with platinum-resistant ovarian, peritoneal, or fallopian tube cancer: results of a phase 2 study. *Cancer* 2011;117:3731-3740.
- Mc Guire WP, Hoskins, et al. Cyclophosphamide and Cisplatin compared with Paclitaxel and Cisplatin in patients with stage III and IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 1996;334:1-6.
- Mc Guire WP, Blessing JA, Bookman MA, et al. Topotecan has substantial antitumor activity as first-line salvage therapy in platinum-sensitive epithelial ovarian carcinoma: a Gynaecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2000;18:1062-1067

- Meier W, du Bois A, Reuss A, Kuhn W, Olbricht S, Gropp M, Richter B, Lück HJ, Kimmig R, Pfisterer J. Topotecan versus treosulfan, an alkylating agent, in patients with epithelial ovarian cancer and relapse within 12 months following 1st-line platinum/paclitaxel chemotherapy. A prospectively randomized phase III trial by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group (AGO-OVAR). *Gynecol Oncol*. 2009 Aug;114(2):199-205. Epub 2009 May 14.
- Meier W, Lichtenegger W, Marth C, et al. Topotecan plus carboplatin versus standard therapy with paclitaxel plus carboplatin (PC) or gemcitabine plus carboplatin (GC) or carboplatin plus pegylated doxorubicin (PLDC): A planned 200-pt interim safety analysis of the NOGGO-AGO-Germany-AGO Austria and GEICO-GCIG Intergroup Study (HECTOR). *J Clin Oncol*; 28(7s): ASCO 2010: #5071.
- Menon U, Talaat A, Rosenthal AN, et al. Performance of ultrasound as a second line test to serum CA 125 in ovarian cancer screening. *BJOG* 2000;107:165-169.
- Menon U, Gentry-Maharaj A, Hallett R, et al. Sensitivity and specificity of multimodal and ultrasound screening for ovarian cancer, and stage distribution of detected cancers: results of the prevalence screen of the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS). *The Lancet Oncology* 2009, 10:327-340.
- Merritt WM, Danes CG, Shahzad MM, et al. Anti-angiogenic properties of metronomic topotecan in ovarian carcinoma. *Cancer Biol Ther*. 2009;8:1596-1603.
- Monk BJ, Herzog TJ, Kaye SB, et al. Trabectedin plus pegylated liposomal Doxorubicin in recurrent ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28(19): 3107–3114.
- Monk BJ, Herzog TJ, Kaye SB, et al. Final survival results of the randomized phase III study of trabectedin with pegylated liposomal doxorubicin (PLD) versus PLD in recurrent ovarian cancer. *J Clin Oncol*; 29: ASCO 2011: #5046.
- Morris RT, Alvarez RD, Malone J, et al. Phase II study of weekly topotecan in patients with relapsed platinum-sensitive ovarian or peritoneal cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:468.

- Morris R, Alvarez RD, Andrews S, et al. Topotecan weekly bolus chemotherapy for relapsed platinum-sensitive ovarian and peritoneal cancers. *Gynecol Oncol* 2008;109:346-352.
- Muggia FM, Braly PS, Brady MF, et al. Phase III randomized study of cisplatin versus paclitaxel versus cisplatin and paclitaxel in patients with suboptimal stage III or IV ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2000;18:106-115.
- Murren JR, Anderson S, Fedele J, et al. Dose escalation and pharmacodynamic study of topotecan in combination with cyclophosphamide in patients with refractory cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:148-57.
- Narod SA, Sun P, Ghadirian P, et al. Tubal ligation and risk of ovarian cancer in carriers of BRCA 1 or BRCA 2 mutations: a case-control study. *Lancet* 2001;357:1467-1470.
- O'Malley DM, Azodi M, Makkenchery A, et al. Weekly topotecan in heavily pretreated patients with recurrent epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2005;98:242-248.
- Organkommission Ovar. S2k-Leitlinie für die Diagnostik und Therapie maligner Ovarialtumoren. Stand Juni 2009. <http://www.agoonline.de>
- Oskay-Oezcelik G, du Bois A, Fasching PA, et al. What do patients think about CA-125 monitoring in the follow-up? Results from a multicenter trial in 1,060 patients with ovarian cancer. *J Clin Oncol*; 27(15s): ASCO 2009: #5522.
- Oskay-Özcelik G, Neubert S, Münstedt K, et al. What do primary and recurrent ovarian cancer patients (OC) expect from their doctors? Final results of a German survey in 608 patients. Citation: *J Clin Oncol*; 28(7s): ASCO 2010: #5106.
- Parsons SL, Murawa PX, Kolesnik OO, et al. Treatment of epithelial cancer patients with malignant ascites using catumaxomab: Results of the non-ovarian stratum of a phase II/III study. *J Clin Oncol*; 26(20s); ASCO 2008: #106.
- Perren T, Swart AM, Pfisterer J, et al: ICON7: A phase III randomised gynaecologic cancer intergroup trial of concurrent bevacizumab and chemotherapy followed by maintenance bevacizumab, versus chemotherapy alone in women with newly diagnosed epithelial ovarian cancer (EOC), primary peritoneal (PPC) or fallopian tube cancer (FTC). *Ann Oncol (Meeting Abstracts)* 21:viii1-viii12, 2010

- Pfisterer J, Perren T, Swart AM, et al: ICON 7: A randomised controlled trial of bevacizumab in women with newly diagnosed epithelial ovarian, primary peritoneal or fallopian tube cancer. *Int J Gynecol Cancer* 20:Abstract 2010,_805
- Phippen NT, Leath CA 3rd, et al. Weekly topotecan and daily thalidomide in patients with recurrent epithelial ovarian cancer: a report of 2 cases. *J Reprod Med.* 2009;54:583-586.
- Piccart MJ, Bertelsen K, James K, et al. Randomized intergroup trial of cisplatin paclitaxel versus cisplatin-cyclophosphamide in women with advanced ovarian cancer. Three year results. *JNCI*, 92:9, 2000: 699-708.
- Pujade-Lauraine E, Mahner S, Kaern J, et al. A randomized, phase III study of carboplatin and pegylated liposomal doxorubicin versus carboplatin and paclitaxel in relapsed platinum-sensitive ovarian cancer (OC): CALYPSO study of the Gynecologic Cancer Intergroup (GCIG). *J Clin Oncol*; 27(18s): ASCO 2009: #LBA5509.
- Robert-Koch-Institut[RKI (2000) Krebskrankheiten [Robert-Koch-Institut:<http://www.rki.de>, Berlin 2000]
- Robert-Koch-Institut [RKI (2008) Krebs in Deutschland 2003-2004, Robert-Koch-Institut: <http://www.rki.de>, Berlin 2008]
- Rodriguez M, Method MW, Lewandowski G, Vaccarello L, Ansari RH. A preliminary report of a phase II study of weekly topotecan in platinum-sensitive recurrent ovarian and peritoneal carcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004;23:463.
- Ramasubbaiah R, Perkins SM, Schilder J, et al. Sorafenib in combination with weekly topotecan in recurrent ovarian cancer, a phase I/II study of the Hoosier Oncology Group. *Gynecol Oncol* 2011
- Rose PG, Monk BJ, Provencher D, et al. An open-label, single-arm Phase II study of intravenous weekly (Days 1 and 8) topotecan in combination with carboplatin (Day 1) every 21 days as second-line therapy in patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2011;120:38-42
- Rowinsky EK. Weekly topotecan: an alternative to topotecan's standard daily x 5 schedule? *Oncologist.* 2002;7(4):324-30. Review.
- Rustin GJ, van der Burg ME, on behalf of MRC and EORTC collaborators. A randomized trial in ovarian cancer (OC) of early treatment of relapse based on CA125 level alone versus delayed treatment based on conventional clinical

indicators (MRC OV05/EORTC 55955 trials). *J Clin Oncol*; 27(18s): ASCO 2009: #1.

- Safra T, Menczer J, Bernstein R, et al. Efficacy and toxicity of weekly topotecan in recurrent epithelial ovarian and primary peritoneal cancer. *Gynecol Oncol* 2007;105:205-210.
- Schelling M, de Waal JC. Präoperative Diagnostik, Diagnosesicherung. In Kuhn: Manual maligne Ovarialtumoren Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Tumorzentrum München 2001;14-15.
- Sehouli J, Stengel D, Oskay G, Blohmer J, Kaubitzsch S, Lichtenegger W. A new therapeutical approach: topotecan plus gemcitabine in the treatment of patients with relapsed ovarian cancer after failure of first-line chemotherapy with paclitaxel and platinum. *J Obstet Gynaecol Res* 2003 Jun;29(3):123-31.
- Sehouli J, Stengel D, Oskay G, et al. NOGGO study group. A phase II study of topotecan plus gemcitabine in the treatment of patients with relapsed ovarian cancer after failure of first-line chemotherapy. *Ann Oncol* 2002 Nov;13(11):1749-55.
- Sehouli J, Stengel D, Oskay G, et al. Dose Finding Study for Combination Treatment with Topotecan and Gemcitabine of Patients with Recurrent Ovarian Cancer after Failure of First-Line Chemotherapy with Paclitaxel and Platinum. *Onkologie* 2004;27:58-64.
- Sehouli J, Oskay G, Stengel D, et al. Phase I Trial of Topotecan in Combination with Gemcitabine in the Treatment of Patients with Recurrent Ovarian Cancer after Failure of First-line Chemotherapy with Paclitaxel and Platinum. *International Journal for Cancer Research and Treatment* 2004 Feb;27(1):58-64.
- Sehouli J Oskay-Oezcelik G, Stengel D, et al. Topotecan weekly versus routine 5-day schedule in patients with platinum-resistant ovarian cancer (TOWER): A randomized, two-stage phase-II study of the North-Eastern German Society of Gynaecological Oncology (NOGGO). *J Clin Oncol*; 25(18s): ASCO 2007: #5526.
- Sehouli J, Fotopoulou C, Oskay-Özcelik G, et al. Operative Therapie beim Ovarialkarzinomrezidiv - Stellenwert und praktische Aspekte. *Onkologie* 2008;14:201–218
- Sehouli J, Oskay-Ozcelik G. Current role and future aspects of **topotecan** in relapsed **ovarian cancer**. *Curr Med Res Opin.* 2009;25:639-651.

- Sehouli J, Oskay-Oezcelik G, Stengel D, et al. Topotecan weekly versus routine 5-day schedule in patients with platinum-resistant ovarian cancer (TOWER): A randomized, multicenter trial of the North-Eastern German Society of Gynecological Oncology (NOGGO). *J Clin Oncol*; 27(15s): ASCO 2009: #5553.
- Sehouli J, Blohmer JU, Kuemmel S. Randomized phase III adjuvant study in high-risk cervical cancer: Simultaneous radiochemotherapy with cisplatin (S-RC) versus systemic paclitaxel and carboplatin followed by percutaneous radiation (PC-R): A NOGGO-AGO-Intergroup Study. Citation: *J Clin Oncol*; 28(7s): ASCO 2010: #5005.
- Sehouli J, Stengel D, Harter P, et al. Topotecan weekly versus Conventional 5-Day Schedule in Patients with Platinum resistant ovarian cancer: a randomized multicenter phase II trial of the North-Eastern German Society of Gynecological Oncology Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol*. 2011;29:242-248.
- Spannuth WA, Leath CA III, Huh WK et al. A phase II trial of weekly topotecan for patients with secondary platinum-resistant recurrent epithelial ovarian carcinoma following the failure of second-line therapy. *Gynecol Oncol* 2007; 104: 591 - 595
- Statistisches Bundesamt: Todesursachenstatistik Deutschland 1997 und 1998 [Statistisches Bundesamt Fachserie 12 (Gesundheitswesen), Reihe 4: Todesursachenstatistik in Deutschland 1997 und 1998, Metzler Poeschel, Stuttgart.
- Temkin SM, Yamada SD, Fleming GF, et al. A phase I study of weekly temsirolimus and topotecan in the treatment of advanced and/or recurrent gynecologic malignancies. *Gynecol Oncol* 2010; 117:473-476
- Ten Bokkel HW, Gore M, Carmichael J, et al. Topotecan versus paclitaxel for the treatment of recurrent epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:2183-2193.
- Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:205-16.
- van Nagell JR, De Priest PD, Reedy MB, et al. The efficacy of transvaginal sonographic screening in asymptomatic women at risk for ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2000;77:350-356.

- Vandendput I, Amant F, Neven P et al. Effectiveness of weekly topotecan in patients with recurrent epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2007; 17: 83 - 87
- Vergote I, Rustin GJ, Eisenhauer EA, et al. new guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors [ovarian cancer]. *Gynecologic Cancer Intergroup. J Natl Cancer Inst* 2000;92:1534-5.

7 Anhang

7.1 Eidesstattliche Erklärung

„Ich, Fakher Ismaeél, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:
Randomisierte Phase II Studie zum Vergleich einer wöchentlichen Topotecangabe mit
der Topotecangabe an fünf aufeinander folgenden Tagen bei Patientinnen mit
platinresistentem rezidierten epithelialen Ovarialkarzinom und Peritonealkarzinom
Eine randomisierte Multizenter-Studie der NOGGO-Ovarialkarzinom-Studiengruppe.
selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt,
ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer
Arbeiten dargestellt habe.“

Datum

Unterschrift

7.2 Publikationen

Scarlet F. Brockmüller, Elmar Bucher, Berit M. Müller, Jan Budczies, Mika Hilvo, Julian L. Griffin, Matej Oresic, Olli Kallioniemi, Kristiina Iljin, Sibylle Loibl, Silvia Darm-Esfahani, Bruno V. Sinn, Frederick Klauschen, Judith Prinzler, Nikola Bangemann, Fakher Ismaeel, Oliver Fiehn, Manfred Dietel, Carsten Denkert

„Integration of metabolomics and expression of glycerol-3-phosphate acyltransferase (GPAM) in breast cancer – link to patient survival, hormone receptor status and metabolic profiling. “

J. Proteome Res. 2012, 11 (2):850–860

Klaus Pietzner, Rosa Bianca Schuck, Christina Fotopoulou, Johanna Gellermann, Fakher Ismaeel, Chie Hee Cho, Jalid Sehouli

„Long term combination treatment with bevacizumab, pegylated liposomal doxorubicin and regional abdominal hyperthermia in platinum refractory ovarian cancer: a case report and review of the literature.”

Anticancer Res. August 2011 31 (8):2675-2677

Fakher Ismaeel

„Surgical treatment of breast cancer.”

CME. 2009,2: 138-147

7.3 Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Jalid Sehouli, Direktor der Klinik für Frauenheilkunde, Campus Virchow-Klinikum und Leiter des Europäischen Kompetenz-Zentrums für Eierstockkrebs, für die Möglichkeit, an dieser Klinik promoviert zu haben.

Ein besonderer Dank geht an alle Kolleginnen und Kollegen der Klinik für die angenehme und vertrauensvolle Zusammenarbeit.

Ebenso danke ich dem ehemaligen Klinikdirektor, Herrn Prof. Dr. med. Lichtenegger für die Unterstützung während der langen Erstellungszeit dieser Arbeit für viele interessante und freundschaftliche Gespräche und den daraus resultierenden Anregungen.

Auch allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Studiensekretariates gilt mein Dank für die Unterstützung und Hilfe bei der Aufbereitung der Daten und deren Verarbeitung.

Ein großer Dank geht auch an alle Kliniken die an dieser Studie teilgenommen haben.

Ich danke ebenso Herrn Dr. Chen, der sich allen Fragen und Problemen jederzeit angenommen hat und mich immer unterstützte.

Ein ganz persönlicher Dank geht an meine Ehefrau, Sanna El-Hariche, für ihre moralische Unterstützung und ihr Verständnis während dieser Zeit wie natürlich auch an meine Kinder, Ghadah, Nora, Ranya und Maysaa.