

**Aus der Klinik für Gynäkologie des Campus Virchow-Klinikums  
der Medizinischen Fakultät der Charité  
Universitätsmedizin Berlin**

**DISSERTATION**

**Prospektive multizentrische Phase-II-Studie:  
Carboplatin mit nachfolgender Paclitaxel-Therapie unter  
zusätzlicher Applikation von Epoetin alfa bei Patientinnen mit  
epithelialen Ovarialkarzinom im FIGO-Stadium IA /G3 – IV**

Zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae dentariae (Dr. med. dent)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité Universitätsmedizin Berlin

von

Britta Köhn-Sehouli  
geboren in Berlin

Gutachter: 1. Prof. Dr. W. Lichtenegger  
2. Prof. Dr. J. Blohmer  
3. Prof. Dr. W. Friedmann

Datum der Promotion: 16. Mai 2010

# INHALTSVERZEICHNIS

<b>1</b>	<b>EINFÜHRUNG</b>	<b>5</b>
1.1	Allgemeine Aspekte zum Ovarialkarzinom.....	5 -
1.1.1	Epidemiologie .....	5 -
1.1.2	Ätiologie und Risikofaktoren .....	5 -
1.1.3	Stadieneinteilung .....	8 -
1.1.4	Diagnostik des Ovarialkarzinoms .....	9 -
1.2.1	Klinische Symptomatik .....	9 -
1.2.2	Untersuchungsverfahren .....	9 -
1.3	Prognosefaktoren des Ovarialkarzinoms .....	10 -
1.3.1	Etablierte Prognosefaktoren.....	11 -
1.3.2	Experimentelle Prognosefaktoren.....	12 -
1.4	Therapie des primären Ovarialkarzinoms .....	12 -
1.4.1	Operative Therapie .....	13 -
1.4.2	Firstline-Chemotherapie .....	14 -
1.4.2.1	Aktuelle Trends in der klinischen Forschung .....	14 -
<b>2</b>	<b>METHODIK</b>	<b>- 16 -</b>
2.1	Allgemeines .....	16 -
2.1.1.	Rationale für die Studie.....	16 -
2.1.2	Studiendesign .....	21 -
2.1.3	Therapieprotokolle .....	22 -
2.1.4	Primäre und sekundäre Studienziele .....	32 -
2.2	Studienzentren.....	32 -
2.2.1	Teilnehmende Institutionen .....	32 -
2.3	Eingesetzte Zytostatika.....	33 -
2.3.1	Paclitaxel .....	33 -
2.3.2	Carboplatin.....	36 -
2.3.3	Epoetin alfa .....	43 -
2.4	Probandinnenauswahl .....	44 -
2.4.1	Einschlusskriterien.....	44 -
2.4.2	Ausschlusskriterien .....	45 -
2.4.3	Abbruchkriterien.....	46 -

<b>3</b>	<b>STATISTIK</b>	<b>- 46 -</b>
3.1	Statistische Auswertung.....	- 46 -
<b>4</b>	<b>ERGEBNISSE</b>	<b>- 48 -</b>
4.2	Therapie.....	- 49 -
4.2.1	Therapiebedingte Nebenwirkungen.....	- 50 -
4.2.2	Hämatologische Nebenwirkungen.....	- 51 -
4.2.3	Nicht-hämatologische Nebenwirkungen.....	- 52 -
4.3	Ansprechraten und klinisches Outcome.....	- 53 -
4.4	Progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben.....	- 53 -
4.5	Lebensqualität.....	- 53 -
<b>5</b>	<b>DISKUSSION</b>	<b>- 67 -</b>
5.1	Gesamtergebnisse.....	- 67 -
<b>6</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>- 74 -</b>
6.1	Zusammenfassung (englisch).....	- 75 -
<b>7</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>- 77 -</b>
<b>8</b>	<b>DANKSAGUNG</b> .....	<b>- 94 -</b>
<b>9</b>	<b>SELBSTÄNDIGKEITSERKLÄRUNG</b> .....	<b>- 95 -</b>
<b>10</b>	<b>LEBENS LAUF</b>	<b>- 96 -</b>

# **1 EINFÜHRUNG**

## **1.1 Allgemeine Aspekte zum Ovarialkarzinom**

### **1.1.1 Epidemiologie**

Das Ovarialkarzinom gilt als das 5. häufigste Malignom in den Industriestaaten [Jemal al. 2008]. Trotz der Seltenheit des Ovarialkarzinoms nimmt es mit seiner schlechten Gesamtprognose den 1. Platz in der relativen Mortalitätsstatistik der gynäkologischen Malignome ein [Jemal al. 2008, Pecorelli et al., Annual Report 2001]. Bei etwa 42 Mio. Frauen in Deutschland erkranken jährlich ca. 8.200 Frauen an einem Ovarialkarzinom, was einem Anteil von 4,7% aller weiblichen Krebserkrankungen entspricht [RKI, 2008]. Nach den Schätzungen des Robert-Koch-Instituts, die auf den Daten der Krebsregistrierung bis 2004 basieren, treten jährlich bei etwa 9.660 Frauen in Deutschland Krebserkrankungen der Eierstöcke auf. Die Sterblichkeit ist aber mit etwa 5.500 Fällen pro Jahr relativ hoch und somit höher als z.B. die Zahl der Sterbefälle aller Krebserkrankungen der Gebärmutter. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate beim primären Ovarialkarzinom liegt bei etwa 35% [Pecorelli et al. 2001].

Trotz deutlich verbesserter Operationstechniken und hoher Ansprechraten von etwa 75% der Firstline-Chemotherapie mit Paclitaxel und Carboplatin entwickeln etwa 65% der Patientinnen mit FIGO-Stadium III und IV ein Rezidiv oder eine Tumorprogression und versterben an dieser Erkrankung. Daher steht die Optimierung der systemischen Anschluss therapie im Fokus der aktuellen klinischen Forschung. Hierbei geht es zum einen um die Verbesserung des therapeutischen Index und zum anderen um die Verbesserung der Langzeitergebnisse beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom.

### **1.1.2 Ätiologie und Risikofaktoren**

Die Ätiologie des Ovarialkarzinoms ist bis heute noch weitgehend ungeklärt, wobei unterschiedliche Hypothesen als Erklärungsmodelle diskutiert werden:

1. Die Hypothese der „Incessant Ovulation“ besagt, dass die Entstehung eines Ovarialkarzinoms mit der wiederholten Ruptur des Oberflächenepithels bei der Ovulation und dem nachfolgenden, fehlerhaften Reparatur-Mechanismus zusammenhängt. Zusätzlich gestützt wird diese Hypothese durch epidemiologische Daten, dass Multiparae, Stillen und die Einnahme von oralen Kontrazeptiva das Risiko der Entstehung eines Ovarialkarzinoms reduzieren [Fathalla MF 1971].

2. Die sog. „Gonadotropin-Hypothese“ geht davon aus, dass die Entstehung eines Ovarialkarzinoms durch eine übermäßige Sekretion von Gonadotropinen (FSH oder LH) hervorgerufen wird [Cramer et al.1982].

Neuere Studien diskutieren zusätzlich die Assoziation zwischen Endometriose und bestimmten histologischen Subtypen des Ovarialkarzinoms, dem endometrioiden und klarzelligem Ovarialkarzinom [Kobayashi et al. 2009].

Zudem ist seit längerem bekannt, dass mit zunehmendem Alter die Inzidenz des Ovarialkarzinoms ansteigt. Bei der Entstehung des Ovarialkarzinoms scheinen Ernährungs- und Umweltfaktoren, Infertilität, Nullparität, zahlreiche ovulatorische Zyklen, die medikamentöse Ovulationsauslösung, eine belastete Familienanamnese und Übergewicht eine Rolle zu spielen [Levanon et al. 2008].

Neuere Untersuchungen weisen zudem auf ein erhöhtes Risiko für die Entstehung eines Ovarialkarzinoms durch eine Hormonersatztherapie bei postmenopausalen Frauen hin [Mørch et al. 2009].

Mehr als 90% der Ovarialkarzinome treten sporadisch auf, in etwa 5-10% der Fälle scheint jedoch eine genetische Ursache vorzuliegen [Boyd et al. 2001, Leitzmann et al. 2009]. Eine Mutation des BRCA Gens 1 und 2 ist mit einem erhöhten Risiko eines Ovarial- und/oder Mammakarzinoms verbunden. Dabei ist das Risiko bei einer Mutation des BRCA 1-Gens deutlich höher als bei Mutationen des BRCA 2-Gens (40% und 25%) [Jacobs et al. 1996, Narod et al.2001]. Bei Patientinnen mit positiver Familienanamnese kann die Bestimmung des BRCA 1- und 2-Gens zur Risikoabschätzung genutzt werden, wobei die Konsequenzen bei Positivität schon vorher erwogen werden muss und auch die psychologische und therapeutische Versorgung der Patientin abgeklärt und gesichert sein sollten. Zu den protektiven Faktoren für die Entstehung eines Ovarialkarzinoms zählen die hohe Anzahl der Schwangerschaften (unausgetragene und ausgetragene), die lange Dauer der Stillperiode und eine lange Einnahme von Ovulationshemmern [Purdie et al. 2003].

## **Histologie**

### Histologischer Typ

Nach der WHO-Klassifikation wird das Ovarialkarzinom – sieht man von den Raritäten ab – in die großen Gruppen der serösen, muzinösen, endometrioiden, klarzelligen, transitionalen (Brenner- und non-Brenner-Typ) und undifferenzierten Typen eingeteilt:

Seröse Karzinome können prinzipiell zystisch (Zystadenokarzinome) oder solide gebaut und oft bilateral entwickelt sein. Histologisch ähneln die Tumorzellen dem Tubenepithel. Hoch differenzierte seröse Karzinome sind überwiegend papillär strukturiert, während niedrig differenzierte seröse Karzinome überwiegend solide gebaut sind [Gompel et al.1994].

Bei mehr als der Hälfte der serösen Karzinome liegen zum Zeitpunkt der Diagnose bereits ausgedehnte Absiedlungen in der Bauchhöhle vor (Carcinosis peritonei). Eine extraabdominale Ausbreitung (Lunge, mediastinale und supraklavikuläre Lymphknoten, selten auch zerebrale Metastasen) tritt erst relativ spät ein [Gompel et al.1994, EL Khalfaoui et al. 2009].

Muzinöse Karzinome treten hingegen meist unilateral auf, erreichen oft eine beträchtliche Größe und sind meist aus zahlreichen Zysten mit schleimigem bis gallertigem Inhalt aufgebaut. Beim intestinalen Typ sind Becherzellen eingestreut [Gompel et al.1994].

Die seltenen klarzelligen Karzinome sind meist aus drüsigen oder soliden Formationen wasserheller oder seltener eosinophiler Zellen (eosinophiler Subtyp) aufgebaut. Sie zeigen nur im Stadium I eine gute Prognose; bei den fortgeschrittenen Tumorstadien sind sie durch einen besonders schlechten Krankheitsverlauf charakterisiert, daher werden aktuell neue Therapiestrategien, die sich an der Behandlungsstrategie des Kolonkarzinoms orientieren, für diese Tumorentität auf internationaler Ebene entwickelt.

Aufgrund der Ähnlichkeit mit Nierenzellkarzinomen sollten sie differentialdiagnostisch gegenüber Metastasen abgegrenzt werden [Gompel et al. 1994]. Die Brenner-Tumore sind selten, meist gutartig, makroskopisch grauweiß und derb. Histologisch sind sie aus fibrösem Stroma aufgebaut, in das Nester eines Platten- oder Übergangsepithels eingelagert sind. Sie finden sich oft in Kombination mit muzinösen Kystomen [Gompel et al. 1994]. In die Gruppe der undifferenzierten Ovarialkarzinome werden jene Tumoren eingeordnet, deren weitgehende Anaplasie eine histogenetische Zuordnung nicht mehr erlaubt.

### Grading

Die beiden wesentlichen Gradingssysteme sind das der WHO und das Silverberg-Grading [Silverberg et al]. Meistens wird das letztere bevorzugt, da es auf einem Score basiert, der zytologische, histoarchitekturelle und proliferationskinetische Parameter erfasst.

G1 hoch differenziert

G2 mittelgradig differenziert

G3 undifferenziert

GX Differenzierungsgrad kann nicht beurteilt werden

### 1.1.3 Stadieneinteilung

International hat sich die Stadieneinteilung der FIGO (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique) als Standard durchgesetzt, die den transperitonealen aber auch lymphogenen Metastasierungsweg berücksichtigt und auf die unterschiedliche Prognose der Stadien beruht (Benedet et al. 2000). Das FIGO-Staging bzw. die TNM-Klassifikation basieren auf klinisch präoperativen, intraoperativ makroskopischen sowie histo- und zytopathologischen Befunden (Tabelle 1). Der exakten operativen Stadienzuordnung (Staging) kommt eine besondere Bedeutung zu, da die Stadieneinteilung einen wichtigen Prognosefaktor darstellt und die Indikation zur adjuvanten Chemotherapie beeinflusst.

**Tab. 1: 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 $\leq$ 2cm
	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

#### **1.1.4 Diagnostik des Ovarialkarzinoms**

Bis heute werden zirka 75% der Patientinnen mit Ovarialkarzinom aufgrund der meist langen Symptomarmut und fehlenden Vorsorgemöglichkeiten erst in einem fortgeschrittenem FIGO Stadium diagnostiziert [Fuks et al. 1989]. Zum Zeitpunkt der Primärdiagnose liegt meistens ein extrapelvin metastasiertes Karzinom (FIGO III oder IV) vor.

Bei dem Versuch, die Überlebensraten weiter entscheidend zu verbessern, kommt somit der Diagnostik ein besonderer Stellenwert zu.

Verschiedene Arbeitsgruppen haben den multimodalen Einsatz verschiedener diagnostischer Methoden untersucht. Hierbei zeigte die Kombination von gynäkologischer Untersuchung, vaginalem Ultraschall und die Bestimmung des Tumormarkers CA-125 die besten Ergebnisse [Jacobs et al. 1996, Low et al. 1999, Clarke-Pearson 2009, Menon et al. 2009]. Die Einsatzfähigkeit der Computertomographie (CT) und der Magnetresonanztomographie (MRT) in der Diagnostik des Ovarialkarzinoms wird kontrovers diskutiert. In der Regel werden diese diagnostischen Verfahren nicht zur Detektion eines Ovarialtumors, sondern zur Beschreibung der Ausbreitung eines schon bekannten Tumors eingesetzt [Kurtz et al.1999, Sehouli et al. 2006].

#### **1.2.1 Klinische Symptomatik**

Verlässliche Frühsymptome für das Ovarialkarzinom existieren nicht. Nur selten führen Zyklusanomalien jüngerer Frauen und postmenopausale Blutungsstörungen älterer Frauen zur Diagnose Ovarialkarzinom. Manchmal können aber Miktionsprobleme aufgrund einer Kompression das erste Symptom eines Ovarialtumors darstellen. Bei Patientinnen mit fortgeschrittenen Tumorstadien sind abdominelle Schmerzen sowie Zunahme des Bauchumfanges die häufigsten subjektiven Symptome. Typisch sind auch gastrointestinale Beschwerden mit Wechsel zwischen Diarrhö und Obstipation, Gewichtsverlust, Appetitlosigkeit und Müdigkeit sowie die Beschleunigung der Blutsenkung. Die allermeisten Symptome sind jedoch bereits Zeichen der fortgeschrittenen Erkrankung [Sehouli et al. 2006].

#### **1.2.2 Untersuchungsverfahren**

Es sollte stets auch im Rahmen der klinischen Diagnostik eine allgemeine körperliche Untersuchung und eine Palpation des Abdomens und der Leistenregionen vorgenommen werden. Die klinische gynäkologische Untersuchung gilt als Goldstandard für das

Ovarialkarzinom, wobei diese nur als orientierende Massnahme angesehen werden kann. Die bimanuelle vaginale Tastuntersuchung ist die einfachste, kostengünstigste und am wenigsten invasive Methode. Neben der Palpation pathologischer Adnexitiden kann sie meist wichtige Informationen über einen möglichen Befall des Douglasperitoneums sowie der Rektum- und Sigmaserosa liefern.

Der gynäkologische Ultraschall ermöglicht es, geringfügige morphologische Veränderungen an den Ovarien zu erkennen. Als suspektere sonographische Kriterien gelten: Tumore (prämenopausal: >12cm, postmenopausal: >3cm), Aszites, irreguläre Zystenwand, Septierungen, solide Anteile, Hyperperfusion, heterogene Binnenechos [Sehouli et al, 2006, Henrich et al, 2007, Timor-Tritsch et al. 1993]. Für die transvaginale Sonographie werden Sensitivitäten von 98% erreicht, jedoch lediglich bei einem niedrigen positiven Vorhersagewert von 7% [De Priest et al. 1994, Menon et al. 2000, van Nagell et al. 2000, Schelling et al. 2001, Marchetti et al. 2002]. Eine weitere Methode stellt die Farbdopplersonographie dar, bei der höhere Sensitivitäten und Spezifitäten in der Unterscheidung von benignen und malignen Raumforderungen des Ovars erreicht werden [Reles et al. 1997, Schelling et al. 2001, Pfisterer et al. 2002]. Additive Informationen kann die Dopplersonographie nur in Verbindung mit der vaginalen Sonographie und den anderen klinischen Befunden liefern. Ein alleiniges Entscheidungskriterium für die Indikation zu einer Operation ist die Dopplersonographie jedoch nicht [Sehouli et al. 2003].

In der CT können im Allgemeinen Karzinomherde, die kleiner als 1 bis 2 cm sind, meist nicht entdeckt werden [Tempny et al. 1998]. Limitationen zeigt das CT aber besonders in der Beurteilung des kleinen Beckens. Die Magnetresonanztomographie zeigt sich in einigen Punkten der CT überlegen [Cohen et al. 1994, Ricke et al. 2003]. Durch den hohen Weichteilkontrast ist die Detektion von Tumorgewebe im Abdomen (Peritoneum) und im kleinen Becken oftmals besser möglich als mit der CT [Cohen et al. 1994, Ricke et al. 2003].

### **1.3 Prognosefaktoren des Ovarialkarzinoms**

Die Grundlage der heutigen FIGO-Klassifikation des Ovarialkarzinoms stellt die intraoperative und histopathologische Tumorausbreitung dar, welche wichtige Informationen zur Prognose liefern [Benedet et al. 2000].

Eine Vielzahl von Prognosefaktoren ist beim Ovarialkarzinom bisher identifiziert worden, die jedoch aufgrund ungenügender Daten bezüglich ihres Stellenwertes als „echter“ Prognosefaktor in der Literatur meist kontrovers diskutiert wird. Mit dem kontinuierlich wachsenden Verständnis der Tumorbilogie des Ovarialkarzinoms und mit Hilfe neuer

molekularbiologischer Techniken lassen sich zunehmend weitere potentielle Prognosefaktoren identifizieren, die jedoch meist auf die Bestätigung durch größere unabhängige Fallserien warten lassen.

### **1.3.1 Etablierte Prognosefaktoren**

Zu den etablierten, im klinischen Alltag unabhängigen Prognosefaktoren gehören:

Das Tumorstadium (FIGO), der histologische Tumortyp, der Differenzierungsgrad, der postoperative Tumorrest sowie das Patientinnenalter und Allgemeinzustand (Karnofsky-Index). Die klarzelligen, muzinösen Tumore zum Beispiel weisen eine signifikant ungünstigere Prognose auf als die serös-papillären und endometrioiden Karzinome [Hess et al. 2003, Sehouli et al. 2004].

#### Tumorstadium

Mehrere multivariate Analysen zeigten die Bedeutung des Stadiums für die Überlebensrate bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom [Dembo et al. 1990].

Die 5-Jahres-Überlebensraten bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom korrelieren stark mit dem Tumorstadium [Hess et al., Sehouli et al, 2004].

#### Histologischer Typ

Die verschiedenen histologischen Typen unterscheiden sich tumorbiologisch und genetisch und stellen sehr wahrscheinlich differente Entitäten dar [Silverberg 1989, Hess et al. 2003, Enomoto et al. 2003, Kobayashi et al. 2009]. Aus diesem Grund muss betont werden, dass für Therapiestudien eine zentrale Befundung der Tumoren eine unverzichtbare Notwendigkeit ist. Die klarzelligen und muzinösen Tumore weisen eine signifikant ungünstigere Prognose auf als die serös-papillären und endometrioiden Karzinome und sprechen schlechter auf die konventionelle Chemotherapie an [Silverberg 1989, Hess et al. 2003, Enomoto et al. 2003, Kobayashi et al. 2009].

#### Histologischer Malignitätsgrad

Einige Untersuchungen schreiben dem Grading eine Bedeutung nur in den frühen Tumorstadium FIGO I-II zu, nicht jedoch bei fortgeschrittener Erkrankung; andere Untersucher sehen diesen Unterschied nicht [Dembo et al. 1990, Vergote et al. 2001].

Die Datenlage hinsichtlich der prognostischen Relevanz des Gradings bei den fortgeschrittenen Tumoren ist sehr uneinheitlich und gilt aktuell nicht als relevanter Prognosefaktor für das fortgeschrittene Ovarialkarzinom [Sehouli et al. 2004].

## Alter

Unterschiedliche Altersgrenzen sind ein prognostischer Faktor beim Ovarialkarzinom [Vergote et al. 2001, Vergote et al. 1993]. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei 64% bei Patientinnen < 65 Jahre und 30% bei Frauen über 65 Jahre [Thigpen et al. 1993, Wimberger et al. 2006].

## Postoperativer Tumorrest

Der Durchmesser des postoperativen Tumorrests nach einer zytoreduktiven Operation gilt als der stärkste unabhängige Prognosefaktor [Parazzini et al. 1999, Bristow et al. 2002]. Der Tumorrest beeinflusst nach verschiedenen retrospektiven aber auch prospektiven Studien die Überlebensrate und auch das progressionfreie Intervall [Lichtenegger et al. 1998, Bristow et al. 2002, Wimberger et al. 2006 und 2007].

Auch eine Metaanalyse von Bristow und Mitarbeitern [Bristow et al. 2002], die auf 53 Studien mit insgesamt 6.885 Patientinnen (Zeitraum: 1989-1998) basiert, zeigt, dass der postoperative Tumorrest einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben hat. Insgesamt wurde in dieser Metaanalyse festgestellt, dass in den letzten 20 Jahren durch eine zunehmende operative Radikalität die mediane Überlebenszeit der Patientinnen entscheidend positiv beeinflusst werden konnte.

### **1.3.2 Experimentelle Prognosefaktoren**

Verschiedene weitere Prognosefaktoren werden in der Literatur diskutiert, hier zählen u.a.: Cox-2, CD-24, Interleukin-6, Interleukin-12, PAI-1, MMP-9, VEGF, Ploidie und DNA-Index, C-erB2 und P53 [Sehouli et al. 2004]. Insgesamt ist aber die Datenlage nicht konsistent, da meist die Ergebnisse auf kleineren Fallserien beruhen und in der Regel nicht in prospektiv angelegten multizentrischen Studien bestätigt wurden, um auch therapeutische Konsequenzen ziehen zu können.

### **1.4 Therapie des primären Ovarialkarzinoms**

Das primäre Gesamtkonzept der Therapie des Ovarialkarzinoms stützt sich seit langem auf zwei wesentliche Therapiesäulen: Zum einen auf die radikale und optimale Debulking-Operation [du Bois et al. 2005, Lichtenegger et al. 1998] und zum anderen auf eine anschließende adjuvante zytostatische Standardbehandlung mit einem taxan- und platinhaltigen Schema [Mc Guire et al. 1996, Piccart et al. 2000, Högberg et al. 2001].

Durch die konsequente Weiterentwicklung der operativen und zytostatischen Therapie konnte das Langzeitüberleben von Patientinnen mit Ovarialkarzinom in den letzten dreißig Jahren kontinuierlich verbessert werden [Heintz et al. 2001].

#### **1.4.1 Operative Therapie**

Die operative Therapie der fortgeschrittenen Tumorstadien verfolgt neben der histologischen Sicherung und Beschreibung des Tumorbefallmusters das Ziel der maximalen Tumorreduktion. Als Standardvorgehen wird die Längsschnitt-Laparatomie mit nachfolgender detaillierten Exploration des Abdomens und Exstirpation des Uterus mit Adnexen sowie die infrakolische Omentektomie und die systematische pelvine und paraaortale Lymphonodektomie empfohlen [AGO-Leitlinie, 2009]. Bei unauffälligem Peritoneum werden zudem die Zytologie der Peritoneal- bzw. Douglasflüssigkeit und multiple Peritonealproben zum Staging gefordert.

Bei fortgeschrittenen Stadien sollte stets eine maximale Tumorsektion angestrebt werden, die auch gegebenenfalls mit einer Peritoneumresektion im Unter- und Oberbauch, Resektionen von Darmabschnitten bzw. weiteren Tumoranteilen einhergehen kann.

In einer Vielzahl von Untersuchungen und Analysen konnte in den letzten Jahren überzeugend gezeigt werden, dass der postoperative Tumorrest einer der wichtigsten Prognosefaktoren ist, auf den außerdem unmittelbar zum Beispiel durch die Kompetenz des Operateurs/Zentrums Einfluss genommen werden kann. In einer von Bristow [Bristow et al. 2002] und Mitarbeitern vorgestellten Metaanalyse, die auf 53 Studien mit insgesamt 6.885 Patientinnen (Zeitraum: 1989-1998) basiert, wurde der Einfluss der operativen Tumorreduktion auf das Gesamtüberleben untersucht. Ausgewertet wurden alle Patientinnen, die bei Diagnosestellung ein FIGO-Stadium III oder IV aufwiesen und eine platinhaltige Chemotherapie erhalten hatten. Die Daten dieser Untersuchung zeigen erneut, dass Patientinnenkollektive mit einer maximalen Tumorreduktion von >75% ein medianes Gesamtüberleben von 36,8 Monaten erreichen. Patientinnenkollektive mit einer Tumorreduktion von weniger als 25% weisen dagegen ein medianes Gesamtüberleben von nur 23 Monaten auf. Mit jedem Operationsschritt, der die vorhandene Tumormasse um jeweils 10% reduziert, ist statistisch eine Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens von 6,3% verbunden.

Der Stellenwert der systematischen pelvinen und paraaortalen Lymphonodektomie in den Frühstadien ist wegen der direkten Konsequenz auf die Wahl der adjuvanten Therapie unbestritten [AGO-Leitlinie, 2009]. Unklar ist aber aktuell der Einfluss der systematischen

Lymphonodektomie auf das Gesamtüberleben von Patientinnen mit fortgeschrittenem Tumorstadium (IIb-IB) [Panici et al. 2005]. Aktuell ist von der deutschen AGO-Studiengruppe eine internationale randomisierte Studie konzipiert worden, die den Einfluss der systematischen Lymphonodektomie bei Patientinnen mit erreichter makroskopischer intraabdominaler Tumorfreiheit prospektiv untersucht (LION-Studie: Lymphadenectomy In Ovarian Neoplasms).

#### **1.4.2 Firstline-Chemotherapie**

Die zweite essentielle Säule der primären Therapie des Ovarialkarzinoms ist die postoperative (adjuvante) Chemotherapie. Derzeit ist der weltweit akzeptierte „Gold-Standard“ eine Kombinationstherapie aus Paclitaxel und Carboplatin über sechs Behandlungskurse (du Bois et al. 2005). Mit dieser Kombination konnte im Vergleich zu Platin-Kombinationen ohne Taxane das progressionsfreie und Gesamtüberleben der Patientinnen mit fortgeschrittenem epithelalem Ovarialkarzinom (FIGO IIb-IV) signifikant verlängert werden. Diese Kombination stellt in den aktuellen Phase III Studien aller internationalen Studiengruppen den Standard dar.

##### **1.4.2.1 Aktuelle Trends in der klinischen Forschung**

Die bisherigen Versuche, durch die Addition einer dritten Substanz in die Primärbehandlung die Überlebensdaten zu verbessern, waren ohne Erfolg (z.B. GOG 0182, OVAR 7 AGO-GINECO). Mehr als 10.000 Patientinnen wurden in den letzten Jahren in internationalen Phase-III-Studien für diese Fragestellung eingeschlossen [Bookman et al. 2009].

Als „Late Breaking Abstract“ präsentierte die italienische Studiengruppe MITO (Multicentre Italian Trial in Ovarian cancer) auf dem internationalen Jahreskongress der American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2009 eine Zwischenanalyse einer weiteren Phase-III-Studie.

In dieser Studie wurden 6 Zyklen Carboplatin plus pegyliertes liposomales Doxorubicin gegen den Standard aus 6 Zyklen Paclitaxel plus Carboplatin an insgesamt 820 Patientinnen verglichen. Bei den erst kürzlich vorgestellten Ergebnissen von aktuell 290 Patientinnen hinsichtlich der Effektivität und Sicherheit war die Rate an Haut- und Schleimhautveränderungen bei deutlich geringerer Alopezie und Polyneuropathie im Carboplatin/PLD (pegyliertes liposomales Doxorubicin)-Arm wie erwartet signifikant höher. Bezüglich des Ansprechens zeigte sich im Vergleich kein signifikanter Unterschied.

Die Ergebnisse zum progressionsfreien Überleben und Gesamtüberleben konnte die Arbeitsgruppe aufgrund der noch laufenden Rekrutierung und geringen

Nachbeobachtungszeit noch nicht präsentieren. In einem weiteren „Late Breaking Abstract“ präsentierten Herrstedt et al. auf dem ASCO 2009 die Ergebnisse der Subgruppenanalyse der frühen Ovarialkarzinome (FIGO IA–IIA) der Intergroup-Studie der AGO-GINECO-NSGO AGO-Ovar-9. In Übereinstimmung mit den bereits präsentierten Daten für die fortgeschrittenen Ovarialkarzinome auf dem IGCS-Kongress in Bangkok 2008 konnte auch für die frühen Ovarialkarzinome kein Nutzen durch die Implementierung von Gemcitabine als dritte Substanz gezeigt werden [du Bois et al. 2008, Herrstedt et al. 2009].

Grössere Hoffnungen liegen aktuell auf den neuen zielgerichteten Therapien.

Eine Vielzahl molekularer Mechanismen spielen in der Karzinogenese eine wichtige Rolle und konnten in den letzten Jahren mittels neuer Techniken identifiziert werden.

Bei der Diskussion zur „Targeted Therapy“ kristallisiert sich beim Ovarialkarzinom eine Sonderstellung des VEGF-Inhibitors Bevacizumab heraus. Auf dem ASCO Kongress 2006 wurden erstmals Ergebnisse für die platinresistente Situation vorgestellt [Cannistra et al. 2006]. Hierbei konnte bei 44 Patientinnen in 16% ein partielles Ansprechen und bei 25% eine Stabilisierung der Erkrankung mit einer Monotherapie (15mg/kg KG/21d) erreicht werden. Fünf Patientinnen entwickelten aber die gefürchtete Nebenwirkung der Darmperforation, wobei eine Patientin als Folge verstarb. Auch weitere Studien, die auf dem ASCO-Kongress zum Ovarialkarzinom vorgestellt wurden, berichteten von ähnlichen Perforationsraten [Wright et al. 2007, Friberg et al. 2006].

Versucht wird aktuell, das Patientinnenkollektiv zu charakterisieren, das für diese Komplikation prädisponiert ist. Hierzu werden vor allem ein Tumorbefall des Dün- oder Dickdarms und das Vorliegen von Sub- bzw. Ileussympptomen als mögliche Faktoren diskutiert, die Datenlage ist aber aktuell noch nicht ausreichend, um „echte“ Ausschlusskriterien definieren zu können.

Aktuell wurden zwei grosse Phase-III-Studien der GOG (Gynecologic Oncology Group) und GCIG (Gynecologic Cancer Intergroup) nahezu zeitgleich abgeschlossen, die den Stellenwert von Bevacizumab in Kombination der Standardchemotherapie Paclitaxel + Carboplatin in der adjuvanten Situation untersuchen. Die Ergebnisse werden nicht vor Ende 2011 zu erwarten sein.

## **2 METHODIK**

### **2.1 Allgemeines**

#### **2.1.1. Rationale für die Studie**

Die Hauptziele der adjuvanten Chemotherapie sind eine verlängerte Überlebenszeit und eine Verbesserung der Lebensqualität. Um diese Ziele zu erreichen, sind die optimalen Therapiemodalitäten (totale Dosis, Dauer, Häufigkeit der Applikation) noch nicht endgültig definiert [du Bois et al. 1998]. Die Versuche der letzten Jahre, durch Etablierung einer dritten zytotoxischen Substanz die Therapieergebnisse beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom zu verbessern, waren frustrierend [Herrstedt et al. 2009, du Bois et al. 2008, Bookman et al. 2009]. Daher fokussieren verschiedene Arbeitsgruppen auf die Optimierung der aktuellen Therapiestandards aus Paclitaxel und Carboplatin [Katsumata et al. 2001, Kumagai et al. 2001, Sehouli et al. 2007, Isonishi et al. 2008, Van der Burg et al. 2009].

Es stellt sich u. a. die Frage, ob sich durch die sequentielle Anwendung der Standardtherapie mit Paclitaxel und Carboplatin als Kombinationstherapie in der Firstline-Situation gegenüber dem bisher angewandten Standardtherapieschema Vorteile für den Erkrankungsverlauf der Patientin ergeben. Im Rahmen dieser prospektiven Studie wird die Sicherheit und Wirksamkeit dieses neuen Applikationsschema der Kombinationstherapie überprüft.

Es soll zudem gezeigt werden, ob durch ein sequentielles Therapieschema die Überlebenszeit potentiell verlängert werden kann und ein besseres Toxizitätsprofil erzielbar ist.

Carboplatin zeigt dieselbe therapeutische Wirksamkeit wie Cisplatin, ist aber weniger nephrotoxisch und emetogen [Lokich, Anderson et al. 1998]. Neurotoxizität, Ototoxizität und Nephrotoxizität sind aber unter Carboplatin minimal oder treten nicht auf. In Xenograft-Modellen wurde eine anti-angiogenetische Wirkung von niedrig dosiertem Paclitaxel gezeigt [Belotti et al. 1996]. Präklinischen Daten zeigen, dass die Expositionsdauer einer der wichtigsten Faktoren ist, der zum Zelltod führt [Liebmann et al. 1993, Lopes et al. 1993].

Deshalb erscheint es theoretisch vorteilhafter, solide Tumoren mit langsamer Verdopplungszeit einer kontinuierlichen zytotoxischen Konzentration auszusetzen, um die Chance zu erhöhen, wachsende Zellen im Zellzyklus während der Behandlung zu treffen.

Eine Methode, die Einwirkungszeit (und damit die Dosisintensität) des Medikaments zu erhöhen, ist die Applikation der Chemotherapie in kürzeren Intervallen. Die Arbeitsgruppe um Norton (1997) zeigte, dass eine Erhöhung der Zyklenzahl wirksamer ist als eine Dosissteigerung. Sowohl Platin als auch Paclitaxel können sicher und wirksam in einem

wöchentlichen Regime appliziert werden. Ihre Anti-Tumor-Aktivität ist für beide als Monosubstanzen beim Ovarialkarzinom nachgewiesen worden.

Es existieren nur wenige Daten bezüglich der optimalen Anzahl von Zyklen bei Firstline Chemotherapie mit Carboplatin beim Ovarialkarzinom. Drei randomisierte Studien verglichen 5-6 mit 8,10 und 12 Zyklen [Bertelsen et al. 1999, Hakes et al. 1992, Lambert et al. 1997]. Die Studienergebnisse zeigten keinen Unterschied hinsichtlich des Überlebens oder der progressionsfreien Zeit ab initialer Operation zwischen Kurzzeit- und Langzeit-Behandlung und keinen Vorteil bei Fortsetzung mit mehr als 6 Zyklen. Eine kontinuierliche Paclitaxel-Behandlung nach erfolgter Carboplatin-Behandlung könnte eine Verbesserung zeigen, nicht zuletzt aufgrund des anti-angiogenetischen Effekts von Paclitaxel. Deshalb erhielten die Patientinnen in dieser Studie 4 Zyklen Carboplatin (alle 3 Wochen), gefolgt von 12 Zyklen Paclitaxel in einem wöchentlichen Schema.

In der GOG 132 wurde an 614 Patientinnen Carboplatin-Monotherapie versus Paclitaxel plus Carboplatin verglichen. Von den Patientinnen, die in den Carboplatin-Monotherapie-Arm eingeschlossen waren, erhielten 85% eine Anschlussbehandlung mit Paclitaxel, obwohl dieses im Protokoll nicht festgelegt war. Das Gesamtüberleben zeigte keinen signifikanten Unterschied (30,2 vs. 26,3). Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass durch eine sequentielle Anwendung von Carboplatin und Paclitaxel keine Nachteile im Überleben für die Patientinnen entstehen. Auch die ICON 3-Studie untersuchte Carboplatin-Mono versus Paclitaxel plus Carboplatin. Auch in dieser Studie erhielten 50% der Patientinnen im Carboplatin-Mono-Arm eine Anschlussbehandlung mit Paclitaxel, obwohl dieses im Protokoll nicht festgelegt wurde. Die Gesamtüberlebensdaten von 35,4 Monaten versus 35,1 Monaten zeigen auch hier keinen signifikanten Unterschied.

Die Daten zur prognostischen Bedeutung des Hb-Wertes bei Tumor- und speziell Ovarialkarzinom-Patientinnen sowie eine durch die Erythropoetingabe bewirkte deutliche Reduktion von Fremdbluttransfusionen und eine Steigerung der Lebensqualität durch Anhebung des Hb-Wertes lassen es sinnvoll erscheinen, Patientinnen mit einem Hb-Wert  $\leq$  12 g/dl mit Erythropoetin zu behandeln [Eichbaum et al. 2009]. Das Anheben des Hb-Wertes auf 12 g/dl und Halten dieses Wertes steht im Einklang mit den Guidelines der American Society of Clinical Oncology und der American Society of Hematology [Rizzo et al. 2002] sowie die Guidelines des National Cancer Comprehensive Networks (NCCN) [Sabbatini et al. 2002].

## **Bedeutung des Hb-Wertes für die Therapie**

Der Einfluss des Hb-Wertes bei verschiedenen Tumorerkrankungen ist ein wichtiger unabhängiger Faktor für die Prognose der Patienten nach Radiotherapie. Dies wurde in einer von Grau et al. (1998) publizierten Übersicht zu Studien bei Kopf-Hals-Tumoren, Zervix-, Blasen- und Bronchialkarzinomen bestätigt. Hier zeigte sich eine Korrelation zwischen dem Hb-Wert der Patienten und dem rezidivfreien Überleben, respektive dem Gesamtüberleben. In 39 Studien mit 14.482 Patienten ergab die Analyse, dass das Vorliegen eines höheren Hb-Wertes mit einem signifikant besseren rezidivfreien Überleben oder Gesamtüberleben verbunden ist. Lediglich 12 Studien (2.790 Patienten) stellten einen derartigen Einfluss nicht fest. Innerhalb des Tumorgewebes existiert im Vergleich zum gesunden Normalgewebe neben einem normoxischen Bereich auch eine erhebliche Fraktion mit deutlich niedrigeren  $pO_2$ -Werten. Auch bei einem Hb-Gehalt im Normbereich kommt es daher zu einem  $pO_2$ -Gradienten im Tumorgewebe, der durch eine Anämie zusätzlich verstärkt wird, wie tierexperimentelle Untersuchungen zeigen. Die mangelnde Oxygenierung von Tumorzellen in diesen Arealen hat eine Reihe von Auswirkungen, wie z. B. die Beeinflussung der Pharmakodynamik von zytostatisch/toxisch wirksamen Reaktionen und die Induktion von Angiogenese oder Verhinderung von Apoptose. Eine Hypoxie im Tumorgewebe führt so zu einer Selektion von p53-defekten Zellen, die wiederum eine erhöhte Resistenz gegenüber Strahlen und Chemotherapie aufweisen und für einen Verlust an Therapieeffektivität und Heilungschance verantwortlich sind [Graeber et al. 1998].

Höper et al. (1997) zeigten bei ihren tierexperimentellen Untersuchungen eindeutig ein beschleunigtes Tumorwachstum unter hypoxischen Bedingungen sowie die Ausbildung von Metastasen ausschließlich unter Hypoxie. Die tierexperimentellen Untersuchungen von Silver et al. (1999) mit subcutan implantierten humanen Ovarialkarzinomzellen stellten vier Gruppen gegenüber: Placebo, EPO, Cisplatin, Cisplatin + EPO. In der Cisplatin + EPO-Gruppe zeigte sich gegenüber der reinen Cisplatin-Gruppe ein signifikant ( $p \leq 0,05$ ) stärkerer Tumorrückgang. In der reinen Placebo- als auch der EPO-Gruppe zeigten sich keine Unterschiede im Tumorwachstum.

Ten Bokkel Huinink et al. (1998) zeigten in einer randomisierten Studie an 122 Ovarialkarzinompatientinnen unter platinhaltiger Chemotherapie nach sechs Monaten Therapiedauer eine 88,9%ige Transfusionsfreiheit in der EPO-Gruppe vs. 56,9% in der Kontroll-Gruppe. In der EPO-Gruppe erhielten 9,2% der Patientinnen mindestens eine Transfusion, in der Kontroll-Gruppe waren es 39,4%. Hensley et al. (2001) konnten als unabhängigen Risikofaktor für Transfusionsbedürftigkeit bei Ovarialkarzinompatientinnen mit

einer Carboplatin/Paclitaxel-Therapie einen Hb-Wert < 10g/dl identifizieren. So erhielten während der Therapie 50% der Patientinnen mit einem Hb-Wert < 10 g/dl Transfusionen, während in der Gruppe mit einem Hb-Wert über 10 g/dl lediglich 21% der Patientinnen transfundiert wurden. In einer großen retrospektiven Analyse von 2.719 Tumorpatienten unter Chemotherapie (878 Patientinnen mit Ovarialkarzinom) fanden Barrett-Lee et al. (2000) ein signifikant höheres Transfusionsrisiko für Patienten mit einem prätherapeutischen Hb-Wert < 11 g/dl gegenüber Patienten mit einem prätherapeutischen Hb-Wert >11 g/dl.

Obermair et al. (2000) werteten retrospektiv die Daten von 553 Ovarialkarzinompatientinnen der Stadien I-IV aus. Für die Stadien I-II stellte der prätherapeutische Hb-Wert < 12 g/dl einen unabhängigen Prognosefaktor für das Überleben dar ( $p=0,05$ ). Die retrospektive Auswertung von Eisenhauer et al. (1997) von 704 Platin-vorbehandelten Ovarialkarzinompatientinnen ergab in der univariaten Analyse eine signifikant höhere Responserate bei einem Hb-Wert > 11 g/dl als bei einem Hb-Wert < 11 g/dl. Die Analyse von Safra et al. (2001) an 52 Platin-vorbehandelten Patientinnen mit Ovarialkarzinom unter Therapie mit pegyliertem Doxorubicin ergab, dass der Ausgangs-Hb-Wert < 11,7 g/dl ein statistisch signifikanter, unabhängiger Prognosefaktor für das Überleben ist ( $p=0,044$ ; multivariate Analyse).

Neuere Untersuchungen beschreiben einen möglichen neuroprotektiven Effekt von Erythropoetin [Sirèn et al. 2001, Bernaudin et al. 1999]. Im Tierexperiment wurden von Gorio et al. (2002) nach einem chirurgischen Eingriff am Rückenmark der Tiere, unter Erythropoetingabe eine signifikant schnellere Wiederherstellung der neurologischen Funktionen beobachtet.

### **Steigerung der Lebensqualität durch Erythropoetin**

Die Erschöpfung und Müdigkeit zählen zu den häufigsten Begleitsymptomen von Tumorpatienten [Hann et al. 1998, Schwartz et al. 1998, Winningham et al. 1994]. Nach einer Analyse von Glaus treten diese Symptome bei 59% der Patienten auf, andere Untersuchungen geben eine Prävalenz von 60-96 % an [Glaus et al. 1998, Simon et al. 1999]. Diese komplexen Beschwerden sind zum einen durch die Tumorerkrankung bedingt, zum anderen werden sie durch die notwendige Chemo- und Strahlentherapie verstärkt. Tumorbedingte Erschöpfung und Müdigkeit werden multifaktoriell verursacht, wobei Anämie, Toxizität durch die Antitumorthherapie und Tumorkachexie wichtige Ursachen darstellen können [Nowrousian et al. 1996]. Zunehmend werden diese Symptome durch den Begriff Fatigue beschrieben, wobei von einigen Autoren die Unterscheidung in physische

Erschöpfung (physische Fatigue), mentale Fatigue und emotionale Fatigue gefordert wird [Stone et al. 1998].

Die häufig zitierte Studie von Vogelzang und Mitarbeitern von 1997 stellte fest, dass von Seiten der Patienten Fatigue mit 61% als häufigstes und schwerwiegendstes Symptom betrachtet wird. Die ebenfalls befragten behandelnden Ärzte unterschätzten die Inzidenz mit 37%.

Viele Studien dokumentierten die Existenz des Fatigue Syndroms, welches in Beziehung zur Strahlenbehandlung steht und nicht spezifisch für eine Erkrankungsentität oder eine Bestrahlungsregion ist und daher zumindest teilweise als Nebenwirkung der Therapie angesehen werden kann [Winningham et al. 1994, Varricchio et al. 1985]. Bezüglich der Fatigue-Häufigkeit scheinen zwischen Chemotherapie und Strahlentherapie keine wesentlichen Unterschiede zu existieren [Winningham et al. 1994, Irvine et al. 1991]. Häufig treten Anämien auf, die als wesentliche Ursache der Fatigue gelten und damit neben anderen tumorbedingten Symptomen einen signifikanten Effekt auf die Lebensqualität der Patienten haben [Groopman et al. 1991, Zahner et al. 2001, Yellen et al. 1997].

Mit dem Einsatz von rekombinant hergestelltem Erythropoetin kann die Anämie behoben werden, und im Unterschied zu Erythrozytenkonzentrat-Transfusionen wird der Hämoglobinwert auf einem konstant hohen Niveau gehalten. Verschiedene Kohortenuntersuchungen und plazebokontrollierte Studien konnten in den letzten Jahren zeigen, dass die Behandlung der Anämie mit einer signifikanten Verminderung der klinischen Erschöpfung einhergeht. So zeigte beispielsweise die Untersuchung von Glaspy an 1.047 ausgewerteten Patienten neben einer signifikanten Erhöhung der Hb-Werte einen Anstieg des physischen Funktionsstatus und der Lebensqualität. Diese Verbesserungen korrelierten mit dem Anstieg des Hb-Wertes [Glaspy et al. 1997]. Im Einklang damit stehen die Ergebnisse der Arbeiten von Abels (1992), Littlewood (2000, 2001), Demetri (1998) und Cella (1997), die Patienten mit soliden Tumoren und Patienten mit hämatologischen Erkrankungen in ihre Untersuchungen eingeschlossen haben.

Insgesamt liegen die Daten von mehr als 7000 Patienten aus randomisierten, plazebokontrollierten Erythropoetinstudien vor, welche durch die Gabe von Erythropoetin eine Reduktion der Transfusionen um 50-80% dokumentieren und einen signifikanten Anstieg der Lebensqualität aufzeigen [Itri et al. 2002]. Auf die Diskussion bezüglich des potentiell negativen Einfluss auf die Mortalitätsraten wird in dieser Dissertationsschrift im Abschnitt Diskussion näher eingegangen.

### **2.1.2 Studiendesign**

Es handelt sich bei der hier vorgestellten wissenschaftlichen Untersuchung um eine offene, multizentrische, nicht-randomisierte Phase-II Studie an Patientinnen mit Ovarialkarzinom der FIGO-Stadien IB-IV. Nach vorheriger zytoreduktiver Operation erfolgte die Registrierung geeigneter Patientinnen in das Behandlungsschema. Die Patientinnen erhielten die Sequenz von 4 Zyklen Carboplatin im Abstand von 3 Wochen, gefolgt von 12 Applikationen Paclitaxel im wöchentlichen Rhythmus. Parallel zur Chemotherapie erhielten die Patientinnen Epoetin alfa (Erypo<sup>®</sup>; 40.000 I.E. / Woche s.c.). Die Epoetin-Therapie wurde in gleicher Dosierung bis zum Erreichen eines posttherapeutischen Zielhämoglobinwertes von 12 g/dl, längstens bis zu 4 Wochen nach Ende der Chemotherapie bei einem Hb-Wert  $\leq 12$  g/dl fortgesetzt.

Die Basisuntersuchungen erfolgten 2 Wochen vor Chemotherapiebeginn. Die Chemotherapie sollte binnen 3-6 Wochen nach erfolgter Operation beginnen. Paclitaxel (in 500 ml 5% Glucose) sollte als 1-Stunden-Infusion gegeben werden, und Carboplat<sup>®</sup> (in 250 ml 0.9% Kochsalzlösung) als 0,5-Stunden-Infusion. Die Patientinnen erhalten 4 Zyklen Chemotherapie mit Carboplatin (AUC 5, 4 x alle 3 Wochen). Anschließend werden 12 Zyklen Paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> im wöchentlichen Abstand appliziert. Die Patientinnen werden nach Therapieende alle 3 Monate für eine Gesamtzeit von mindestens 3 Jahren oder bis zum Tod nachbeobachtet. Im Falle eines Anstiegs von CA-125 muss die Messung nach 4 Wochen wiederholt und bestätigt werden. Die Patientinnen wurden nach vorheriger Operation registriert und das Formblatt zur Registrierung dem zentralen Studiensekretariat zugesandt. Der Einschluss erfolgte binnen eines Arbeitstages und wurde per Fax mitgeteilt.

### 2.1.3 Therapieprotokolle

#### Übersicht über Dosierung, Art und Dauer der Verabreichung

##### Therapieschema:

4 Zyklen; jeder Zyklus:

<b>Carboplat<sup>®</sup>:</b>	AUC 5, 0,5 bis 1 Std. i.v., Tag 1 Tag 2 – 21 keine Infusion
-------------------------------	--

gefolgt von:

12 Zyklen; jeder Zyklus:

<b>Paclitaxel/ Taxol<sup>®</sup> :</b>	80 mg/m <sup>2</sup> 1-Std. i.v. Tag 1 Tag 2 – 7 keine Infusion
--	--

Parallel zur Chemotherapie und bis 6 Wo nach Therapieende bei Hb  $\leq$ 12 g/dl:

<b>Erypo<sup>®</sup> :</b>	1 ml 40.000 I.E. s.c. 1 x wöchentlich Beginn der Therapie bei Hb < 12 g/dl, Beendigung bei Hb > 13 g/dl
----------------------------	---

**Calvert-Formel** [Calvert et al. 1989]:

$$\text{Carboplat}^{\text{®}} \text{ Dosis (mg)} = \text{AUC} \times (\text{GFR}^* + 25)$$

**Jelliffe-Formel** [Jelliffe, 1973].:

$$\text{GFR}^* = \frac{(98 - 0.8 (\text{Age} - 20)) \times \text{BSA}}{\text{Serum creatinine [mg/dl]} \times 1.73} \quad (\times 0.9 \text{ for women})$$

\* Falls GFR  $\geq$  160 ml/min **muss** 160 ml/min verwendet werden.

**Vorbehandlung**

Alle Patientinnen erhalten folgende Prämedikation:

**Tab. 2: Prämedikation**

Substanz	DOSIS	ROUTE	DAUER
Dexamethasone (oder Equivalent)	8 mg	i.v.	15 Minuten <u>vor</u> Taxol <sup>®</sup>
Clemastine (oder Equivalent)	2 mg	i.v.	30 Minuten <u>vor</u> Taxol <sup>®</sup>
Cimetidine (oder Equivalent)	300 mg	i.v.	30 Minuten <u>vor</u> Taxol <sup>®</sup>

## Verabreichung von Taxol®

### Dosis:

Alle Patientinnen erhielten die maximale berechnete Taxol®-Dosis als intravenöse 1-Std.-Infusion. Die Dosis lag bei 80 mg/m<sup>2</sup>. Die Körperoberfläche wurde aus Körpergröße und –gewicht berechnet.

## Verabreichung von Carboplat®

### Dosis:

Die Dosis (in absoluten mg) von Carboplat® wurde mittels der Formel von Calvert berechnet; AUC 5. Die Formel hierfür lautet:

$$\text{Dosis (mg)} = \text{Ziel - AUC} \times (\text{GFR} + 25).$$

Die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) wurde aus dem Serum-Kreatinin nach der Methode von R. W. Jelliffe berechnet (siehe 5.5.1).

## Dosisanpassungen

Bei Patientinnen, bei denen eine hämatologische und nicht-hämatologische Toxizität während eines Therapieelements beobachtet wird, sollten die Dosismodifikationen gemäß den unten aufgeführten Dosisstufen erfolgen:

Dosisstufen	-1	0
Taxol® (mg/m <sup>2</sup> )	60	80
Carboplat® (AUC)	4	5

Sobald die Dosis einmal aufgrund einer Toxizität herabgesetzt wurde, durfte sie nicht mehr erhöht werden.

## Hämatologische Toxizität

### Dosisreduktion aufgrund hämatologischer Toxizität auf die Dosisstufe –1:

- Leukozyten  $0.5 \times 10^9/\text{L}$  länger als 7 Tage<sup>1</sup>
- Verzögerte hämatopoetische Regeneration (Leukozyten  $\geq 1.5 \times 10^9/\text{L}$  und Thrombozyten  $\geq 100 \times 10^9/\text{L}$ )
- Febrile Neutropenie und/oder dokumentierter Infektion<sup>1</sup>
- Schwere Blutungen

## **Dosisreduktion Carboplat<sup>®</sup> auf die Dosisstufe –1 :**

-Grad 4 CTC Thrombozytopenie

<sup>1</sup> Febrile Neutropenie: Fieber ( $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$ ) bei ANZ  $< 1.0 \times 10^9 /\text{L}$  (vgl. CTC Version 2.0)

### Hämatologische Wiederherstellung (Wert für den Tag der geplanten Behandlung)

Ein weiterer Behandlungszyklus sollte erst begonnen werden, wenn die Zahl der Neutrophilen auf  $\geq 1,5 \times 10^9/\text{L}$  und die Zahl der Thrombozyten  $\geq 100 \times 10^9/\text{L}$  angestiegen ist. Wenn keine Erholung zum nächsten Behandlungszyklus eintritt, erfolgen jede Woche Blutbildkontrollen, bis ein Wert von Neutrophilen  $\geq 1.5 \times 10^9/\text{L}$  und Thrombozyten  $\geq 100 \times 10^9/\text{L}$  erreicht war. Die Behandlung sollte, sobald die oben beschriebene Erholung eingetreten ist, fortgeführt werden. Die Therapie wird dann mit einer Dosisreduktion weitergeführt. Wenn binnen 14 Tagen keine Normalisierung der Blutwerte auftrat, wurde die Patientin aus der Studie genommen.

### Nicht-hämatologischen Toxizitäten

Die Einteilung der Toxizitäten erfolgte laut CTC Version 2.0. Falls keine Graduierung für ein Symptom vorlag, wurde die Toxizität folgendermaßen eingeteilt:

1 = mild, 2 = mäßig, 3 = schwer, 4 = lebensbedrohlich.

### **Gastrointestinale Toxizitäten**

Mukositis mit Geschwürbildung	CTC Grad 3	Dosisreduktion -1 von Taxol <sup>®</sup> + Carboplatin
Mucositis	CTC Grad 4	Patientin geht aus der Studie

### **Neurologie (Periphere Neuropathie)**

	CTC Grad 2	Dosisreduktion -1 von Taxol <sup>®</sup> + Carboplatin
Intolerable Parästhesien und/oder Verlust der Motorik	CTC Grad > 2	Patientin geht aus der Studie

### **Kardiale Toxizität**

Asymptomatische Bradykardie und isolierte und asymptotische ventrikuläre Extrasystolen Keine Dosisreduktion, Fortsetzung der Studientherapie

AV-Block 1° Keine Dosisreduktion (kardiale Überwachung weiterführen)  
Symptomatische Arrhythmien oder AV-Block > 1° oder andere Stop von Taxol® + Carboplatin; Behandlung der Arrhythmie, Patientin erhält keine Studienmedikation mehr  
symptomatische Überleitungsstörungen

### **Nephrotoxizität**

CTC Grad > 1 oder geschätzte Kreatinin-Clearance (Jelliffe-Formel) < 60 mL/min Carboplatin Dosisstufe –1 im Arm B  
geschätzte Kreatinin-Clearance (Jelliffe-Formel) < 30 ml/min Kein Carboplatin mehr

### **Hepatotoxizität**

Serumbilirubin CTC Grad 2 u./o. Taxol® Dosisstufe -1  
ALT/AST CTC Grad 2  
Serumbilirubin CTC Grad  $\geq 3$  u./o. Patientin geht aus der Studie  
ALT/AST CTC Grad  $\geq 3$

Bei allen **anderen Organtoxizitäten** > CTC Grad 2, die nicht durch die Grunderkrankung bedingt sind, lag es im Ermessen des Prüfarztes, ob die Patientin weiterhin gemäß des Studienprotokolls behandelt oder aus der Studie herausgenommen wird und eine individuelle Therapie erhält. Ausgenommen davon waren die oben aufgeführten Toxizitäten sowie Übelkeit und/oder Erbrechen (Grad 3), Haarausfall, Myalgien (Grad 3).

## **Überempfindlichkeitsreaktion**

Die Taxol<sup>®</sup>-Infusion sollte bei folgenden schweren allergischen Reaktionen unterbrochen werden (definiert als):

Behandlungsbedürftige Hypotonie, Angioödem, behandlungsbedürftige (Bronchodilatation) Atemnot, generalisierte Urtikaria.

## **Verabreichung von Epoetin alfa (Erypo<sup>®</sup>)**

Die Gabe von Erypo<sup>®</sup> begann, wenn der Hämoglobinwert unter 12 g/dl fiel. Die Medikation wurde 1 x pro Woche in einer Dosierung von 40.000 I. E. subkutan appliziert. Stieg unter Erypo<sup>®</sup>-Behandlung der Hämoglobinwert auf  $\geq 13$  g/dl an, sollte die Gabe von Erypo<sup>®</sup> unterbrochen werden. Die Wiederaufnahme der Erypo<sup>®</sup>-Therapie beginnt, wenn der Hb-Wert erneut unter 12 g/dl gefallen ist. Es ist dann wieder mit einer Dosis von 1 x 40.000 I. E. pro Woche fortzufahren.

## **Begleitmedikation**

Es sollten keine weiteren Medikamente mit zytostatischer Wirkung simultan zur Studientherapie verabreicht werden (inkl. Immuntherapie). Transfusionen sind nur vorzunehmen, wenn medizinisch indiziert.

Antiemetika (i. v./p. o.), wie Metoclopramid, Granisetron, Alizapride oder Dimenhydrat konnten zur Kontrolle von Übelkeit und Erbrechen gegeben werden. Die Auswahl der Medikamente lag im Ermessen des Prüfarztes.

## **Transfusion von Erythrozytenkonzentraten**

Zur Behandlung einer Anämie konnten Erythrozytenkonzentrate transfundiert werden, wenn der behandelnde Arzt dies aufgrund der klinischen Symptomatik für notwendig erachtete. Sank der Hb-Wert auf  $< 9$  g/dl ab, konnten Erythrozytenkonzentrate transfundiert werden. Die Gabe von Epoetin alfa sollte nicht unterbrochen werden.

## **Untersuchungen vor Studienbeginn („Pre-study Evaluation“)**

Die Basisuntersuchungen waren innerhalb von 14 Tagen vor Beginn der protokollgemäßen Therapie durchzuführen (einschließlich Tumorstaging).

- Anamnese + Körperliche Untersuchung
  - Vorgeschichte (Allgemeine und Tumor- Anamnese, Tumorstatus)
  - Größe, Gewicht, KOF, ECOG Performance-Status

- Gynäkologische Untersuchung
- Ausgangserfassung von Symptomen und Befunden (für Abschätzung der Toxizitäten)
- Labor
  - Hämatologie\*: Hämoglobin, Leukozyten mit Differentialblutbild und Thrombozyten (\* Wiederholung an Tag 1/ Zyklus 1 vor der ersten Chemotherapie)
  - Eisenstatus: Fe, Ferritin, Transferrinsättigung
- Biochemie
  - Serum-Kreatinin,
  - Kreatinin-Clearance berechnet gemäß der Jelliffe-Formel
  - Total Bilirubin, Alkalische Phosphatase
  - SGOT (AST), SGPT (ALT)
  - Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup>
  - Schwangerschaftstest bei gebärfähigen Frauen
  - 2 x Bestimmung von CA-125\*\*

*(\*\* 2 Messungen von 2 CA-125 vor Therapie sind verpflichtend)*

- EKG
- Evaluierung der Tumorausdehnung
  - Röntgen
  - CT- Abdomen
  - MRT
  - Ultraschall

*Lebensqualität (EORTC QLQ C30 + OV-28 + FACT-An )*

### **Untersuchungen nach jedem Zyklus**

#### Körperliche Untersuchung

Erfassung aller Toxizitäten („worst degree of last cycle“) nach jedem Zyklus gemäß NCI-CTC Version 2.0 nicht mehr als 2 Tage vor dem folgenden Zyklus

#### Labor

##### Hämatologie

- Hämoglobin
- WBC mit Differentialblutbild
- Thrombozyten

##### Biochemie

- Serum-Kreatinin
- Kreatinin-Clearance
- Total Bilirubin\*, Alkalische Phosphatase
- SGOT (AST), SGPT (ALT)
- Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup>

- Bestimmung von CA-125

Nach 12 Wochen: EORTC QLQ C30 + OV-28+ FACT-An

### **Abschlussuntersuchung**

Die Abschlussuntersuchung fand am Ende der Studienteilnahme und bei allen Patientinnen, die vorzeitig aus der Studie ausschieden (z. B. wegen Toxizitäten) statt. Die Evaluierung der Tumorausdehnung sollte während der Studie anhand derselben bildgebenden-Verfahren durchgeführt werden.

Körperliche Untersuchung; Erfassung der Toxizitäten; Hämatologie: Hämoglobin, Thrombozyten, Leukozyten; klinische Chemie; Bestimmung von CA-125; *EORTC QLQ C30 + OV-28 + FACT-An*; Evaluierung der Tumorausbreitung.

Ferner wurden folgende Parameter erhoben:

Evaluierung der Tumorstadien\*; Erfassung der Toxizitäten; Hämatologie: Hämoglobin, Thrombozyten, Leukozyten; Performance- Status (ECOG); Bestimmung von CA-125; nach 6, 12, 24 Monaten: EORTC QLQ C30 + OV-28+ FACT-An..

### **Ermittlung der Wirksamkeit**

Definitionen:

- Evaluierung der Toxizität: Alle Patientinnen, die mindestens eine Gabe der Studienmedikation erhalten haben.
- Evaluierung des Tumoransprechens: Patientinnen, die mindestens einen Therapiezyklus erhalten haben, sind evaluierbar. Zusätzlich werden Patientinnen, die eine schnelle Tumorprogression erleiden oder am progressiven Krankheitsverlauf vor der Bestimmung des Ansprechens sterben, als auswertbar für die Bestimmung der Wirksamkeit betrachtet. Auch die Patientinnen, welche die Behandlung unterbrechen oder an einer behandlungsbedingten Toxizität sterben, gelten als auswertbar für die Bestimmung der Wirksamkeit.

## **Progressionsfreies Überleben („Time to progression“)**

Die Definitionen für die Progression stammen aus der Analyse über Patientinnen, die eine Firstline-Chemotherapie erhalten haben und in der North Thames Ovary Group-Studie nachbeobachtet wurden [Rustin et al. 1992, Rustin et al. 1993, Rustin et al. 1996, 1999, Tuxen et al. 2001].

### *CA-125 Level im Normalbereich nach erfolgter Chemotherapie*

Eine Progression ist definiert als der Anstieg des CA-125-Wertes über das 2-fache des oberen Normbereiches. Die Zeit bis zur Progression wird durch das Datum der ersten Studientherapie-Gabe bis zum Datum des ersten Nachweises von CA-125 größer als der 2-fach obere Normwert bestimmt.

### *Erhöhter CA-125-Wert nach erfolgter Chemotherapie*

Eine Progression entsprechend CA-125 tritt in folgenden Fällen auf:

- 25% Anstieg im Vergleich zu zwei vorhergehenden Proben und Bestätigung des Anstiegs mittels einer 4. Probe oder
- 50% Anstieg über 3 Proben oder
- bleibend über 100U/ml für mehr als 2 Monate ohne einen zwischenzeitlichen Abfall von 50%

## ***Ansprechen auf CA-125***

(Ansprechen und Progress müssen bildmorphologisch validiert werden)

Eine 50%-Ansprechrate ist definitionsgemäss dann aufgetreten, wenn der Tumormarker CA-125 im Vergleich zur initialen Probe um 50% gesunken ist. Dieses Ergebnis muss durch eine 4. Probe bestätigt werden. Eine 75%ige Ansprechrate ist dann aufgetreten, wenn es sukzessive zu einem Abfall des Tumormarkerwertes CA-125 um mehr als 75% gekommen ist. Eine weitere Bestätigung ist hierfür nicht notwendig. In beiden Fällen (50% und 75% Ansprechrate) muss die letzte Probe mindestens 28 Tage nach der vorigen Probe analysiert werden. Das Tumoransprechen musste auch mit den standardisierten klinischen oder radiologischen Methoden bestimmt werden [Therasse et al. 2000]. Die ursprünglich gewählte Methode sollte für alle weiteren Untersuchungen beibehalten werden.

### **Komplette Remission (Complete Remission, CR)**

Klinisch: Komplettes Verschwinden aller klinisch oder radiologisch messbaren und auswertbaren Tumorerkrankungen durch 2 Messungen im Abstand von mindestens 4 Wochen bestätigt, mit normalem Anteil an CA125.

### **Partielle Remission (Partial Remission, PR)**

Klinisch: Reduktion aller messbaren Tumorerkrankungen um 50 % oder mehr für mindestens 4 Wochen. Kein Wachstum des Tumors oder Auftreten neuer Läsionen.

Pathologisch: Reduktion aller messbaren Tumorerkrankungen um 50 % oder mehr oder mindestens eine positive Biopsie bei der histologischen Untersuchung. Klassifizierung des Tumorerrests wie folgt: mikroskopisch,  $\leq 1$  cm,  $> 1$  cm.

### **Stabile Erkrankung (No Change, NC)**

Anstieg der messbaren Tumorerkrankungen um weniger als 25 % und Reduktion um weniger als 50 % für mindestens vier Wochen. Kein Auftreten neuer Läsionen.

### **Progress/Progression (Progressive Disease, PD)**

Auftreten neuer, vorher nicht identifizierter Läsionen oder Wachstum bereits existierender Läsionen um mindestens 25 %.

### **Gesamtüberleben**

Startpunkt für die Berechnung der Überlebenszeit ist der Tag der Randomisierung. Endpunkt ist das Todesdatum. Überlebende Patienten am Ende der Studie gehen in die Auswertung mit dem zensierten Datum ein, an dem letztmalig ein Überleben dokumentiert wurde.

### **Progressionsfreies Überleben**

Startpunkt für die Berechnung der progressionsfreien Überlebenszeit ist der Tag der Registrierung. Endpunkt ist die Progression der Erkrankten (bildmorphologisch nachgewiesen) oder der Tod.

## **Ansprechraten**

Patientinnen mit PR oder CR werden als “Responder” bewertet (Gesamtremission/overall response: CR and PR). Die Übrigen werden als “Non-responders” definiert.

### **2.1.4 Primäre und sekundäre Studienziele**

#### **Primäres Studienziel**

Zeit bis zur Progression bildmorphologisch und klinisch

#### **Sekundäre Studienziele:**

Zeit bis zur Progression anhand CA-125-Verlauf, hämatologische und nicht-hämatologische Nebenwirkungen, Transfusionsrate, Hb-Verlauf, Ansprechraten und Lebensqualität, Sicherheit der Erythropoetin-Applikation

## **2.2 Studienzentren**

An der multizentrischen Studie nahmen deutschlandweit sowohl verschiedene Kliniken (n=23) als auch Praxen (n=4) teil.

### **2.2.1 Teilnehmende Institutionen**

**Tab. 3: Bestrekrutierende Zentren mit Anzahl eingeschlossener Patienten**

<b>Zentrum</b>	<b>Patientenzahl</b>
Charité/Campus Virchow-Klinikum, Berlin	33
Ludwig-Maximilian Universität, München	10
Klinikum Berlin-Buch	6
Universitätsklinik Greifswald	5
Klinikum Wernigerode	5
Universitätsklinik Leipzig	4
Universitätsklinik Jena	4
Universitätsklinik Kiel	4
Krankenhaus Spandau	4
Klinikum Luckenwalde	3

## **2.3 Eingesetzte Zytostatika**

### **2.3.1 Paclitaxel**

#### **Taxol® (Paclitaxel)**

Paclitaxel ist eine für das Ovarialkarzinom zugelassene zytotoxische Substanz, die aus der Rinde der pazifischen Eibe (*Taxus brevifolia*) extrahiert wird. Bei der semisynthetischen Herstellung werden die Äste und Nadeln von *Taxus baccata* verwendet. In dieser Studie wurde semisynthetisches Taxol® verwendet.

Das Cremophor, welches als Lösungsmittel für Taxol® verwendet wird, bewirkte in gesunden humanen Zelllinien und in humanen Krebszelllinien eine signifikante Verstärkung des Anti-Tumor-Effekts [Csoka et al. 1997).

Bereits 1971 wurde die Wirksamkeit von Paclitaxel auf verschiedene Tumorzelllinien nachgewiesen. Hervorgehoben wurde die Aktivität gegen folgende Krebszellen: Murin L1210, P388, Leukämie P1534, Walker 256 Karzinosarkom und Sarkom 180, B16 Melanom und verschiedene menschliche solide Tumore.

Taxol® wird beim Ovarialkarzinom v. a. bei den folgenden beiden Stadien eingesetzt:

1. Als Firstline-Chemotherapie, nach erfolgter Laparatomie, bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Karzinom oder bei einem existierendem Tumorrest in Kombination mit Carboplatin-Behandlung.
2. Als Rezidivtherapie zur Behandlung von Metastasen und nach einer erfolglosen Behandlung mit platin-enthaltenden Medikamenten.

#### **Wirkungsweise**

Paclitaxel ist eine antineoplastisch wirksame Substanz, die auf zellulärer Ebene die Bildung von Mikrotubuli aus Tubulin-Dimeren fördert und die Mikrotubuli stabilisiert, indem sie eine Depolymerisation verhindert. Dieser stabilisierende Effekt verhindert die normale dynamische Reorganisation des mikrotubulären Netzwerkes.

#### **Applikationsform und Stärke**

Taxol® wurde gemäß der offiziellen Empfehlung als kontinuierliche i. v. Infusion in 5% Glukose oder physiologischer Kochsalzlösung appliziert. Eine Konzentration von 1,2 mg/ml sollte dabei nicht überschritten werden (siehe Originalverpackung Taxol®).

#### **Zulassung**

Taxol® ist für die Anwendung in folgenden Indikationen zugelassen:

- Ovarialkarzinom

- kleinzelliges Bronchialkarzinom
- nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom
- Mammakarzinom

### **Nebenwirkungen von Taxol® (Paclitaxel)**

Detaillierte Informationen hinsichtlich unerwünschter Arzneimittelwirkungen, die während klinischen Studien Phase I/II und III auftraten, sind in der offiziellen Fachinformation festgehalten.

Die am häufigsten berichteten Toxizitäten sind:

- Myelosuppression, v. a. Neutropenie: Die Granulozyten erreichen den Nadir nach 7-10 Tagen. Die Erholung tritt nach einer Woche ein. Die Myelosuppression ist gewöhnlich nicht kumulativ.
- Überempfindlichkeitsreaktionen
- Neurotoxizität: Taxol®-bezogene periphere Neurotoxizitäten können durch neurosensitive Manifestationen charakterisiert werden (z.B. Taubheitsgefühl und Parästhesien). Sie sind dosisabhängig, kumulativ in hohen Dosen über 200 mg/m<sup>2</sup> und im Allgemeinen reversibel nach Absetzen von Taxol®.
- Kardiotoxizität: Transiente asymptotische Bradykardie wurde während einer Taxol®-Infusion oft bei Patienten ohne vorbestehende Herzprobleme festgestellt. Im Zusammenhang mit Taxol® wurden zwei Bradyarrhythmien beschrieben: AV-Block der sich in einem AV-Block 3° entwickelte und 7 Sekunden Asystolie bei einem anderen Patienten. Während einer Taxol®/Cisplatin-Studie Phase I wurden 4 ventrikuläre Tachykardien beschrieben (nicht klinisch symptomatisch). Solche Rhythmus-Auffälligkeiten traten nie bei Monotherapie mit Taxol® auf.
- Gastrointestinale Nebenwirkungen: Niedriges emeto- und vomitogenes Potential. Mukositis als DLT trat in einer Phase I- Studie mit Leukämiepatienten als dosislimitierender Faktor auf. Aufgetretene Mukositis war bei Patienten mit soliden Tumoren im Allgemeinen von milder Natur.
- Alopezie: Unter Taxol® tritt bei einer Dosis von 135 mg/m<sup>2</sup> oder mehr bei fast allen Patienten ein kompletter und rascher Haarausfall auf, welcher i. d. R. nach Beendigung der Therapie vollständig reversibel ist. Ein Perückenrezept wird vor Beginn der Therapie ausgestellt.

- Weitere seltenere Nebenwirkungen: lokale Reaktionen an der Injektionsstelle, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Myalgien, Arthralgien (v. a. bei hoher Dosis), Geschmacksveränderungen und geringe Abnormitäten der hepatischen und renalen Funktionen.

Dosisabhängige Toxizitäten beinhalten im Allgemeinen Myelosuppression (v. a. Neutropenie), periphere Neuropathie, Überempfindlichkeit und Mukositis (letzteres besonders bei Patienten mit akuter Leukämie). Die Myelosuppression stellte sich als reversibel heraus, die periphere Neuropathie als dosisabhängig, und die Überempfindlichkeit konnte mit einer verlängerten Infusionszeit (von 1 zu 24 Std.) und intensiver Vorbehandlung vermieden werden. Eine 1- oder 3-stündige Infusion von Paclitaxel ist weniger myelotoxisch als eine 24-Std.-Infusion. Die Analyse der CA 139-015, eine multizentrische Studie, hat ebenfalls bestätigt, dass die Knochenmarkssuppression von Taxol® dosisabhängig und noch deutlicher schemaabhängig ist.

24-Std. Infusion: Von 210 Patienten zeigten 94 (54%) Überempfindlichkeitsreaktionen; ein Patient (< 1%) zeigte schwere Überempfindlichkeitsreaktionen (behandlungsbedürftige Hypotonie sowie Angioödem, Dyspnoe und generalisierte Urtikaria).

3-Std. Infusion: Von 193 Patienten zeigten 76 (39%) Überempfindlichkeitsreaktionen, von denen vier (2%) schwer waren.

Verschiedene Studien empfehlen eine 1-stündige Gabe von Taxol® (80 mg/m<sup>2</sup>) bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom (Abu-Rustum et al. 1997; Kurihara et al. 2001], da hier von einem besonders günstigen Nebenwirkungsspektrum berichtet wird.

#### Paclitaxel-Applikationen über mehrere Tage

Verschiedene Studien untersuchten den Effekt von Paclitaxel bei einer wöchentlichen Gabe von 40-100 mg/m<sup>2</sup> bei Patientinnen mit vorausgegangener Chemotherapie und wiederkehrendem fortgeschrittenem Ovarialkarzinom (nur geringe Nebenwirkungen).

So konnten beispielsweise Fenelly und Mitarbeiter die gute Verträglichkeit und Wirksamkeit der wöchentlichen Paclitaxel-Gabe (40-100 mg/m<sup>2</sup>/ 1-h Infusion) bei 19 Patientinnen mit Ovarialkarzinom zeigen [Fenelly et al. 1996].

In einer anderen Studie von Breier (1996) wurden 17 Patienten mit soliden Tumoren mit Paclitaxel (80 mg/m<sup>2</sup>) behandelt. Die Patienten wurden bis PD oder bis zum Auftreten von schwerwiegenden Nebenwirkungen untersucht. Paclitaxel induzierte keine Leukopenien, Thrombozytopenien oder Neuropathien  $\geq$  WHO-Grad 3.

Lück et al. (1997) aus Deutschland behandelten insgesamt 40 Patientinnen mit Metastasen (31 mit Brustkarzinom und 9 mit Ovarialkarzinom) wöchentlich mit Paclitaxel (60-90 mg/m<sup>2</sup>/KOF, 8 Zyklen). Hierbei erreichten 9 Patienten eine PR, eine Patientin eine CR, 10 Patienten SD und nur bei 3 Patienten trat eine Tumorprogression auf. Unabhängig von der Tumorentwicklung konnte eine erhöhte Lebensqualität dokumentiert werden.

Grothey und Burghardt (1996) registrierten bei Patientinnen mit Brust- oder Ovarialkarzinom folgende vielversprechende Antworten: CR bei 5 von 10 Patientinnen mit Brustkrebs und bei 7 von 10 mit Ovarialkarzinom. Nur geringe nicht-hämatologische Toxizitäten wurden in dieser Studie beobachtet.

In weiteren klinischen Studien wurde die gute Verträglichkeit der Paclitaxel Monotherapie bei vorbehandelten Patientinnen und die Effektivität gegen Metastasenbildung bestätigt [Seidmann et al. 1997, Briasoulis et al. 1997, Safran et al. 1997, Chang et al. 1997, Markman et al/2006].

### **2.3.2 Carboplatin (Carboplat®)**

In der Präklinik hat Cisplatin seine Zytotoxizität sowohl als Monotherapie als auch als Kombinationstherapie mit anderen zytostatischen Medikamenten bewiesen. In verschiedenen in vitro (humane Krebszelllinien)- und in-vivo (murine Tumor- oder Xenograft Modell)-Testsystemen zeigte sich v. a. bei Ovarialkarzinom, Hodenkrebs, Gallenblasenkrebs, SCLC und NSCLC ein Effekt.

#### **Wirkungsweise**

Carboplatin wirkt antineoplastisch und zytozid. Seine zytozide Wirkung beruht auf einer Quervernetzung der DNA Einzel- und Doppelstränge durch Platinierung mit einer Störung der Matrizenfunktion der DNA.

#### **Applikationsform und Stärke**

Kommerziell erhältliches Carboplat® ist als 5-ml Infusion (50mg Carboplatin), als 15ml-Infusion (150mg Carboplatin) und als 45ml-Infusion (450mg Carboplatin) erhältlich. Diese Lösungen können für eine Infusion mit 5%iger Glucoselösung oder mit 0,9%iger Natriumchloridlösung bis zu einer Konzentration von 0.5 mg/ml verdünnt werden.

Siehe Originalverpackung Carboplat®.

#### **Zulassung**

Carboplat<sup>®</sup> ist für die Anwendung in folgenden Indikationen zugelassen:

- Ovariakarzinom
- kleinzelliges Bronchialkarzinom
- nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom
- Plattenepithelkarzinome im Kopf- und Halsbereich
- Zervixkarzinom

### **Nebenwirkungen von Carboplat<sup>®</sup>**

Myelosuppression: Reversible, nicht kumulative Myelosuppression mit Leukozytopenie und häufiger Thrombozytopenie ist die dosislimitierende Toxizität. Nadir von Thrombozyten und Leukozyten liegen zwischen Tag 14 – 21 und 19 - 21. Die Erholung von Thrombozyten auf  $\geq 100.000/\text{mm}^3$  und Leukozyten auf  $\geq 4.000/\text{mm}^3$  tritt zwischen Tag 23 – 29 und 29 – 36 nach Therapiestart auf (bei Monotherapie mit Carboplat<sup>®</sup>).

Anämie: WHO Grad  $\geq 3$  tritt bei 17% der Patienten auf.

Renale Toxizität: Nicht dosislimitierend und keine besonderen präventiven Maßnahmen wie Hydratation oder forcierte Diurese erforderlich.

Erhöhung des BUN und Serum-Kreatinin- Werts auf Grad  $\geq 2$  zeigen 1.6% und 1.5% der Patienten

Renale Funktion: Verschlechterung der Kreatinin-Clearance zeigen 25% aller Patienten. Abnahme der Serum-Elektrolyte (Magnesium, Kalium und selten Kalzium) wurde nach Behandlung beobachtet, allerdings ohne klinische Symptome.

Hörverlust: Subklinische Abnahme des Hörvermögens, bei hohen Frequenzen (4000 - 8000 Hz) durch Audiographie festgestellt, trat bei 15% der Patienten auf. Lediglich 1% der Patienten entwickelten klinische Symptome wie Tinnitus.

Neuropathien: Bei 6% der Patienten tritt eine periphere Neuropathie auf. Diese äußert sich v. a. mit Parästhesien und Abnahme der Sehnenreflexe.

Leberfunktion: Störungen (gewöhnlich mild - moderat) bei 1/3 der Patienten mit normalen Basalwerten.

AP: AP-Wert ist häufiger als ALT, AST oder Totales Bilirubin erhöht. I.d.R. spontane Normalisierung nach Therapieende.

Gastrointestinale Nebenwirkungen: Übelkeit und Erbrechen treten bei 50% aller Fälle (dosis- und zeitabhängig) auf; Erbrechen WHO Grad  $\geq 3$  bei 15%, Nausea bei 25%. Abklingen 24 Std. nach Therapieende, erfolgreiche Prämedikation mit Antiemetika, gute Therapierbarkeit durch Antiemetika.

Weitere seltene Nebenwirkungen: Geschmacksveränderungen, Alopezie, Fieber und Schüttelfrost traten bei weniger als 2% aller mit Carboplat<sup>®</sup> behandelten Patienten auf.

Carboplatin zeigt im Vergleich zu Cisplatin eine vergleichbare Remissionsrate und ist aufgrund des günstigeren nicht-hämatologischen Nebenwirkungsprofils und dem einfacheren „Handlings“ die favorisierte Substanz in der medikamentösen Behandlung des Ovarialkarzinoms mit signifikantem Vorteil hinsichtlich der Lebensqualität der Patientinnen [Greimel et al. 2006]. Im Vergleich zu Cisplatin hat Carboplatin aufgrund seiner pharmakologischen Charakteristiken den Vorteil, bedeutend weniger neuro-, oto- und nephrotoxisch zu sein. Es sind deswegen weniger Langzeitschäden zu erwarten. Die Myelosuppression kann vermindert werden, wenn Carboplatin über die Nierenfunktion angepasste AUC nach Calvert dosiert wird. Einige Dosisintensitätsstudien beim Ovarialkarzinom verglichen eine kurze, intensive Chemotherapie mit Carboplatin mit der Standard-Chemotherapie über einen Zeitraum von 4-6 Monaten [Bolis et al. 1997]. Bei diesen Studien ist eine Trennung zwischen dem Einfluss der Zeit und der Dosisintensität auf die Endergebnisse nicht möglich. In drei weiteren randomisierten Studien wurde die unterschiedliche Therapiedauer (Anzahl der Zyklen) mit Carboplatin verglichen. Lambert et al. (1997) verglich bei 233 Patienten 5 vs. 8 Zyklen mit entweder Cisplatin ( $75 \text{ mg/m}^2$ ) oder Carboplatin ( $400 \text{ mg/m}^2$ ) als Einzelgabe. 116 Patienten erhielten Cisplatin, 117 erhielten Carboplatin. Die Evaluierung erfolgte im Hinblick auf die komplette pathologische Ansprechrates, überprüft anhand einer „second look“-Laparatomie, der mittleren Überlebenszeit und der Toxizität. Es fanden sich keine Unterschiede in der Rate der „second-look“-Laparatomie, der kompletten pathologischen Ansprechrates und der mittleren Überlebenszeit. Weniger Toxizitäten (v. a. Neurotoxizitäten) traten im Carboplatin-Arm auf. Gore et al. (1998) untersuchten bei Patientinnen mit epithelalem Ovarialkarzinom den Einfluss einer Dosisintensitätssteigerung bei einer Monotherapie mit Carboplatin. Weder in Bezug auf progressionsfreie Zeit noch auf die Überlebenszeit trat ein Unterschied auf bei Patientinnen, die Carboplatin mit AUC 6 für 6 Zyklen oder AUC 12 für 4 Zyklen erhielten. Allerdings traten bei AUC 12 erheblich mehr Toxizitäten auf, was dementsprechend zu Therapieverzögerungen und/oder Dosisreduktionen führte. Jakobsen et al. (1997) untersuchte 222 bereits operierte Patientinnen mit Ovarialkarzinom Stadium II – IV, die mit Carboplatin AUC 4 bzw. AUC 8 und Cyclophosphamid ( $500 \text{ mg/m}^2$ ) alle vier Wochen mit insgesamt 6 Zyklen therapiert wurden. Die Rate an Myelotoxizität war höher im AUC 8-Arm, und eine Verdopplung der Carboplatin-Dosis führte nicht zu einer signifikanten Verbesserung

der pathologischen Remission oder des Überlebens. Ähnliche Resultate zeigte die Studie von McGuire et al. (1995): Beide Arme erhielten dieselbe Gesamt-Cyclophosphamid- und Cisplatin-Dosis, aber die dosisintensive Gruppe etwa doppelt soviel Carboplatin als die Vergleichsgruppe. Beide Gruppen zeigten ähnliche klinische und pathologische Ansprechraten, Ansprechdauern und Überlebenszeiten. In der dosisintensivierten Gruppe traten wesentlich mehr und schwerwiegendere hämatologische, gastrointestinale, renale und septische Ereignisse, sowie febrile Episoden auf.

### Wirkmechanismus

Als Wirkmechanismus wird angenommen, dass Platin die benachbarten Basen von DNA-Strängen verbindet, was zu einem Cross-Over und einer letalen Replikationsstörung führt; dies betrifft sogar ruhende Zellen.

Der Anti-Tumor-Effekt von Paclitaxel besteht in der Stabilisierung der Mikrotubuli und Synchronisierung von Zellen mit der konsekutiven Akkumulation der Zellen in der G2/M-Phase des Zellzyklus, die ihre Empfindlichkeit gegenüber zytotoxischen Substanzen erhöht [Schiff et al. 1980]. Beide Substanzen wirken synergistisch bei dem Angriff auf solide Tumore. Platin [Bolis et al. 1997, Frasci et al. 1993] und Paclitaxel [Fenelly et al. 1997, Fenelly et al. 1996, Markman et al. 2000 (a), Markman et al. 2000 (b), Grothey et al. 1996, Loeffler et al. 1996] haben ihre Anti-Tumor-Aktivität als Monosubstanzen beim Ovarialkarzinom demonstrieren können.

### Phase I – III-Studien

1989 entschied die amerikanische Gynecologic Oncology Group (GOG), eine randomisierte Phase III- Studie durchzuführen: Die damals experimentelle Kombination von Paclitaxel und Cisplatin wurde mit dem damaligen Standardregime - Cisplatin und Cyclophosphamid - bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Tumor (Stadium III-IV) und Resttumor von  $\leq 1$  cm verglichen.

Randomisierung nach Operation: Cyclophosphamid ( $750 \text{ mg/m}^2$  q 21 Tage x 6) + Cisplatin ( $75 \text{ mg/m}^2$  q 21 Tage x 6) oder Paclitaxel ( $135 \text{ mg/m}^2$  Tag 1 q 3 Wochen x6) + Cisplatin ( $75 \text{ mg/m}^2$  q 3 Wochen x 6). Ergebnisse in der Paclitaxel + Cisplatin-behandelten Gruppe: Einfachere Administration und weniger Toxizitäten als mit Cyclophosphamid + Cisplatin, vergleichbare Myelosuppressionsraten, seltene Überempfindlichkeits- und Kardiotoxizitäts-Reaktionen, keine Unterschiede bezüglich der peripheren Neuropathie. Die größten Unterschiede traten bei den Response-Raten auf: CR: Paclitaxel + Cisplatin 54% vs.

Cyclophosphamid + Cisplatin 33%; Totale Remission (d. h. CR + PR) 77% vs. 62% [McGuire et al. 1996]. Die Effektivität und Verträglichkeit der Kombination Paclitaxel und Carboplatin konnten in verschiedenen Studien auch bei anderen soliden Tumoren gezeigt werden. Dabei betrug die durchschnittliche Applikationszeit eines Zyklus 3-4 Wochen.

In der randomisierten Studie GOG 158 wurde das Regime Paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>; 3-Stunden Infusion) mit Carboplatin AUC 7,5 mit dem Standardregime Paclitaxel (135 mg/m<sup>2</sup> als 24-Stunden-Infusion) plus Cisplatin (75 mg/m<sup>2</sup>) bei Patienten mit optimaler Tumorentfernung verglichen. Dabei zeigte sich, dass die Kurzinfusion von Paclitaxel genauso effektiv ist wie das Standardregime. Aufgrund der geringeren Toxizität und der einfacheren Applikation ist das kürzere Regime zu bevorzugen.

Die Studiengruppe SWOG (Southwest Oncology Group) beobachtete aufgrund einer geplanten Zwischenanalyse von einem signifikanten Vorteil einer am Anschluss der Firstline Therapie mit Paclitaxel/Carboplatin mit einer Erhaltungstherapie mit 12 Zyklen Paclitaxel (135mg/m<sup>2</sup>/q21d) im Vergleich einer Gabe von zusätzlichen 3 Zyklen [Markman et al. 2009]. Aufgrund des statistisch signifikanten Unterschieds im progressionsfreien Überleben (22 versus 14 Monate, p=0.006) wurde die Studie nach insgesamt nur 296 Patientinnen vorzeitig abgebrochen, so dass der tatsächliche Nutzen ungeklärt blieb. Aktuell ist eine Phase-III Studie zur Beantwortung dieser Frage noch für die Rekrutierung offen.

Die italienische Studiengruppe präsentierte 2007 auf dem ASCO die Ergebnisse ihrer Studie, die bei Remission nach 6 konventionellen Zyklen entweder weitere 6 Zyklen Paclitaxel (175mg/m<sup>2</sup>/q21d) oder eine alleinige Nachbeobachtung erhielten [Conte et al. 2007].

Insgesamt wurden über einen Zeitraum von 6 Jahren 200 der primär 250 geplanten Patientinnen eingeschlossen, wobei etwa die Hälfte der Patientinnen eine Progression erfahren hatte und etwa ein Viertel der Patientinnen verstorben war. Erwartungsgemäß waren die hämatologischen und nicht-hämatologischen Nebenwirkungen im „Erhaltungstherapie-Arm“ signifikant häufiger. Weder im progressionsfreien Überleben, welches als primäres Studienziel definiert war, noch im Gesamtüberleben, zeigten sich signifikante Unterschiede, so dass auch in der Gesamtschau mit der verfügbaren Literatur keine Indikation für eine Erhaltungstherapie vorliegt. Aufgrund der Zwischenanalyse und der schlechten Rekrutierungsrate wurde auch diese Studie vorzeitig beendet.

In der viel diskutierten Studie der Gynecologic Oncology Group (GOG 172) wurde bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom FIGO III und postoperativem Resttumor bis 1 cm die Kombination Paclitaxel 135 mg/m<sup>2</sup> über 24h, gefolgt von Cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> i. v., verglichen mit Paclitaxel in einer Dosis von 135 mg/m<sup>2</sup> über 24h, gefolgt von Cisplatin in einer Dosis von 100 mg/m<sup>2</sup> intraperitoneal (ip) appliziert am Tag 2 und Paclitaxel 60 mg/m<sup>2</sup> ip am Tag 8. Das mediane Gesamtüberleben war im ip-Arm mit 65,6 versus 49,7 Monaten im Kontrollarm signifikant verlängert (p = 0.03). Kein signifikanter Unterschied fand sich hingegen im progressionsfreien Überleben. Die Nebenwirkungen waren beim ip-Regime aber deutlich stärker ausgeprägt. Auf Grund methodischer Limitationen und der relevanten Toxizitäten haben sich die beiden deutschen Studien AGO und NOGGO klar gegen eine Änderung des aktuellen Therapiestandards der rein intravenösen Chemotherapie ausgesprochen [du Bois et al. 2005].

### **Wöchentliche Gabe von Paclitaxel und Carboplatin**

Bei unbehandeltem fortgeschrittenem Ovarialkarzinom hat sich gezeigt, dass die Kombination von Cisplatin/Paclitaxel dem älteren Standardregime Cisplatin/Cyclophosphamid überlegen ist [Mc Guire et al. 1996].

Nach den neuesten Studien wird aufgrund des besseren Nebenwirkungsprofils bei gleicher Effektivität weltweit klar die Kombination Paclitaxel und Carboplatin favorisiert [du Bois et al. 2008, Greimel et al. 2006].

Loeffler et al. (1997) setzten als einer der Ersten die wöchentliche Gabe von Carboplatin (200 mg/m<sup>2</sup>) und Paclitaxel (100 mg/m<sup>2</sup>) bei 59 Patienten mit soliden Tumoren (5 Patienten mit vorbehandelten Ovarialkarzinom) ein. Grad 3-Leukozytopenien traten bei 10,2 %, Grad 2-Thrombozytopenien bei 6,7% auf; nicht-hämatologische Toxizitäten waren gering. Belani kombinierte bei wöchentlicher Gabe Paclitaxel (45 mg/m<sup>2</sup>) und Carboplatin (100 mg/m<sup>2</sup>) mit zusätzlicher Bestrahlung (1,8 Gy x5/ Woche, 6-7 Woche) bei 38 Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC. Es kam zu guten 1-,2- und 3- jährigen Überlebensraten von 63%, 45% und 45%.

Markman et al. (2000) führten eine Phase II-Studie an 38 Patientinnen mit Platin und Paclitaxel bei refraktärem Ovarialkarzinom durch (Applikation in  $\geq 3$  wöchigem Schema). 80 mg/m<sup>2</sup>/Woche Paclitaxel wurde während einer 1-stündigen Infusion gegeben. Insgesamt wurden 38 Patientinnen eingeschlossen. 8 von 25 Patientinnen mit messbarem Tumor zeigten eine PR (32%), bei weiteren 5 Patientinnen senkte sich der CA-125 Wert um mehr als 75%. Dies ist ein Hinweis, dass dieses Regime einen potentiellen zusätzlichen

antitumoralen Effekt hat und möglicherweise das Nichtansprechen auf Paclitaxel und Platin überwinden kann.

Patientinnen mit rezidivierenden gynäkologischen Tumoren, die bereits erfolglos mit platinhaltigem Regime oder mit Radiochemotherapie behandelt wurden, wurden in einer Studie von O'Boyle et al. mit wöchentlicher Paclitaxel ( $80 \text{ mg/m}^2$ )- und Carboplatin (AUC bei  $6 \text{ mg/ml pro min}$ )- Gabe alle 3 Wochen behandelt [Barduagni et al. 1999, O'Boyle et al. 2000, Swenerton et al. 1996, Van der Burg et al. 1998, 2009]. Die Ansprechraten lauten: PR bei 6 (60%), SD bei 3 und PD bei einer Patientin. Die Autoren zogen daraus den Schluss, dass die Therapie mit Carboplatin alle 3 Wochen und wöchentlichem Paclitaxel bei einer Vielzahl von rezidivierenden gynäkologischen Tumoren besser wirken könnte und besser toleriert wird als die anerkannten Standardtherapien.

In einer Phase-I-Studie wollten Van der Burg et al. (1998) untersuchen, ob Cisplatin (1x pro Woche) sicher mit Paclitaxel (wöchentlich oder 4-wöchentlich) kombiniert werden kann. Eingeschlossen wurden 21 Patientinnen mit primärem und 25 mit rezidiviertem/fortgeschrittenem Ovarialkarzinom. Die Patientinnen wurden mit 2 Induktions-Zyklen mit  $70 \text{ mg/m}^2$  Cisplatin (Tag 1, 8 und 15) in Kombination mit Paclitaxel ( $135 - 225 \text{ mg/m}^2$ ) entweder an Tag 1 oder Tag 1, 8 und 15 ( $60 - 100 \text{ mg/m}^2$ ) behandelt. Der gesamte Zyklus wurde alle 4 Wochen wiederholt, gefolgt von 6 Zyklen Konsolidierungstherapie mit Paclitaxel  $175 \text{ mg/m}^2$  und Cisplatin  $75 \text{ mg/m}^2$  oder Carboplatin (AUC 5, q 3 Wo). Grad III/IV-Toxizitäten traten selten auf, Thrombozytopenie bei 2,4% bzw. 4,5%, Neutropenie bei 24% bzw. 19%. Dosislimitierend war Müdigkeit bei  $225 \text{ mg/m}^2$  für Paclitaxel alle 4 Wochen und  $100 \text{ mg/m}^2$  für das wöchentliche Regime. Die Ansprechraten betragen 94% bei der Firstline- und 84% bei der Secondline-Behandlung.

Carboplatin zeigt beim Ovarialkarzinom dieselbe zytotoxische Aktivität wie Cisplatin, hat aber ein wesentlich geringeres emetogenes Potential und ist weniger nephro- und neurotoxisch. Die Schlussfolgerung ist, dass die Kombinationstherapie mit Paclitaxel und Carboplatin als wöchentliche Gabe ohne Risiko Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom gegeben werden kann.

In einer kürzlich erst publizierten Phase-II Studie der italienischen Studiengruppe MITO Multicentre Italian Trial in Ovarian cancer) wurden die Ergebnisse von insgesamt 26 Patientinnen mit einem Mindestalter von 70 Jahren präsentiert, die mit Carboplatin (AUC 2) und Paclitaxel ( $60 \text{ mg/m}^2$ ) an den Tagen 1, 8, 15 alle 4 Wochen über 6 Zyklen als Firstline-Therapiekonzept behandelt [Pignata et al. 2008]. Insgesamt wiesen 14 Patientinnen 2 oder mehr Komorbiditäten auf. Das Nebenwirkungsprofil war insgesamt sehr gering: 88,5% der

Patientinnen erfuhren keine schweren Nebenwirkungen. Im indirekten Vergleich erscheint die Ansprechrate (38,5%), das mediane progressionsfreie Überleben (13.6 Monate) und mediane Gesamtüberleben mit 32 Monate etwas geringer.

Bereits auf dem ASCO 2005 wurden durch die Arbeitsgruppe Ovarialkarzinom der Nord-Ostdeutschen Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO) die finalen Ergebnisse ihrer Phase-II-Studie zum wöchentlichen Einsatz mit Paclitaxel (80mg/m<sup>2</sup>) und Carboplatin (AUC 2) präsentiert [Sehouli et al., 2005]. In dieser Studie wurden 130 Patientinnen multizentrisch eingeschlossen und 1.676 Zyklen analysiert [Sehouli et al., 2008]. Die Ergebnisse zeigten ein sehr günstiges Nebenwirkungsspektrum bei guter Effektivität.

Diese Studie wird ebenfalls im Gesamtkontext der hier vorgestellten Studie zur sequentiellen Chemotherapie im Kapitel Diskussion näher diskutiert.

### **2.3.3 Epoetin alfa (Erypo<sup>®</sup>)**

#### **Wirkungsweise**

Erythropoetin (Erypo<sup>®</sup>) ist ein Glykoprotein, das als linienspezifischer Mitose-stimulierender Faktor und Differenzierungshormon die Bildung von Erythrozyten aus Vorläuferzellen des pluripotenten Stammzellkompartiments fördert. Das Molekulargewicht von Erythropoietin beträgt 32.000 – 40.000 Dalton. Der Proteinanteil des Moleküls beträgt 58% und es besteht aus 165 Aminosäuren. Die vier Kohlenhydratketten sind über drei N-Glykosid- und eine O-Glykosid-Bindung an das Protein gebunden. Das gentechnologisch gewonnene Epoetin alfa (Erypo<sup>®</sup>) ist glykosyliert und bezüglich der Aminosäuren und des Kohlenhydratanteils identisch mit dem endogenen humanen Erythropoetin.

#### **Applikationsform und Stärke**

Erypo<sup>®</sup> (40.000 I.E.) kommt als 1 ml-Injektionslösung in den Handel und wird im Rahmen dieser Studie durch subkutane Injektion verabreicht.

Siehe Originalverpackung Erypo<sup>®</sup>.

#### **Zulassung**

(Die Einzelheiten finden sich in der angehängten Fachinformation (Stand Dezember 2002).

Erypo<sup>®</sup> ist für die Anwendung in folgenden Indikationen zugelassen:

- Behandlung der Anämie bei chronischem Nierenversagen bei Kindern und Erwachsenen unter Hämodialysebehandlung und bei Erwachsenen unter Peritoneal-Dialysebehandlung.
- Behandlung der schweren symptomatischen renalen Anämie bei Erwachsenen mit Niereninsuffizienz, die noch nicht dialysepflichtig sind.
- Behandlung der Anämie und Reduktion des Transfusionsbedarfs bei Erwachsenen mit soliden Tumoren, malignen Lymphomen und Multiplem Myelom, die eine Chemotherapie erhalten und bei denen das Risiko einer Transfusion aufgrund des Allgemeinzustandes (beispielsweise kardiovaskulärer Status, vorbestehende Anämie bei Beginn der Chemotherapie) besteht.
- Erypo<sup>®</sup> kann zur Steigerung der autologen Blutgewinnung bei Patienten angewendet werden, die an einem Spenderprogramm zur Vermeidung von Fremdblutkonserven teilnehmen.
- Zur Reduktion von Fremdblut kann Erypo<sup>®</sup> vor einem großen orthopädischen Eingriff bei Erwachsenen ohne Eisenmangel angewendet werden, bei denen ein hohes Risiko von Transfusionskomplikationen zu erwarten ist.

### **Nebenwirkungen von Erypo<sup>®</sup>**

In seltenen Fällen wurden folgende Nebenwirkungen beobachtet: grippeähnliche Symptome, lokale und generalisierte Hautreaktionen, Thrombozytose, Anstieg des Blutdrucks, Verstärkung einer vorbestehenden Hypertonie, evtl. erhöhtes Risiko für thromboembolische Ereignisse, in seltenen Fällen Erythroblastopenie.

## **2.4 Probandinnenauswahl**

### **2.4.1 Einschlusskriterien**

- Zytostatisch vorbehandelte Patientinnen mit histologisch gesichertem Ovarialkarzinom, FIGO-Stadium IIB-IV
- Primäre Operation des Ovarialkarzinoms, die *nicht länger als 6 Wochen vor Studieneintritt zurück liegt*
- Keine vorausgegangene Chemotherapie, Strahlentherapie oder Immuntherapie für die Erkrankung
- Adäquate Knochenmarks-, Leber- und Nierenfunktion:
  - Leukozyten  $\geq 2.0 \times 10^9/L$

- Thrombozyten  $\geq 100 \times 10^9/L$
- Serum-Bilirubin  $\leq 2,0 \text{ mg\%}$
- Serum-Kreatinin  $\leq 1.5 \text{ mg\%}$  oder Kreatinin-Clearance  $\geq 60 \text{ ml/min}$
- Hämoglobin  $\geq 9 \text{ mg/dl}$
- SGOT, SGPT, AP  $\leq 3 \times$  oberer Labornormalwert
- Frauen im Alter  $\geq 18$
- ECOG-Status 0 - 2
- *Bereitschaft des Patienten zur protokollgerechten Behandlung und Nachbeobachtung*
- Vor Beginn der Studie muss die unterschriebene Patienten-Einverständniserklärung vorliegen

#### **2.4.2 Ausschlusskriterien**

- Nicht eingeschlossen wurden Schwangere, Stillende und Frauen im gebärfähigen Alter ohne sichere Kontrazeption.
- Gleichzeitige Teilnahme in anderen klinischen Studien mit speziellem Versicherungsschutz
- Alkohol-, Medikamenten, Drogenabhängigkeit
- Akute Infektion oder andere schwerwiegende Begleiterkrankungen, welche die Teilnahme an der Studie beeinträchtigen
- Bekannte, individuelle Hypersensitivität auf Paclitaxel oder Cremophor oder einem der sonstigen Hilfsstoffe von Taxol<sup>®</sup> oder gegen Erypo<sup>®</sup> oder einem seiner Bestandteile
- Strahlenbehandlung innerhalb der letzten 4 Wochen vor Studieneintritt  
( Ausnahme einer Strahlenbehandlung bei Vorliegen von Skelettmetastasen)
- Vorbestehende Herzerkrankung, Infarkt innerhalb der letzten 6 Monate, Arrhythmien (Loan -?) > 2, AV-Block Grad 2 und/oder 3
- Vorausgegangene andere Neoplasie, ausgenommen Ovar-, Peritoneal- oder Tubenkarzinom FIGO IIb – IV, die die Prognose der Patientin entscheidend negativ beeinflussen
- Zerebrales Krampfleiden
- bekannter Vitamin B12 oder Folsäuremangel
- Schwangerschaft, Stillzeit, keine adäquate Kontrazeption bei Frauen im gebärfähigen Alter

### **2.4.3 Abbruchkriterien**

Ein Abbruch der Studie konnte auf Wunsch der Patientin jederzeit erfolgen. Bei inakzeptablen Toxizitäten und/oder einer Tumorprogression nach Einschätzung des Prüfarztes musste die Studie vorzeitig durch den Prüfarzt abgebrochen werden.

## **3 STATISTIK**

### **3.1 Statistische Auswertung**

Zur Datenerfassung und statistischen Auswertung wurde SPSS für Windows-Software Release 11.0 (*SPSS Inc., Chicago, IL, USA, 2001*) verwendet.

Unter der derzeit als Standard geltenden Therapie (Taxol<sup>®</sup> plus Carboplatin) beträgt die durchschnittliche progressionsfreie Zeit ca. 70 Wochen. Dies bedeutet, dass die Progressionsrate innerhalb eines Jahres nach Beginn der Therapie bei etwa 50% liegt. Als klinisch relevant wurde ein Anstieg der durchschnittlichen progressionsfreien Zeit um ca. 40% auf ca. 98 Wochen oder länger erachtet. Dies hätte eine Verringerung der Progressionsrate um ca. 15% auf 35% zur Folge. Dies bedeutet, dass die zu testende Kombination in einer nachfolgenden Phase-III-Studie nur dann weiter untersucht wird, wenn die Progressionsrate innerhalb eines Jahres unter 50% liegt.

Die Berechnung des erforderlichen Stichprobenumfangs basierte auf folgenden Annahmen: Die Wahrscheinlichkeit, eine wahre Progressionsrate innerhalb eines Jahres über 50% zu akzeptieren, betrage = 5% (Irrtumswahrscheinlichkeit). Die Wahrscheinlichkeit, eine wahre Progressionsrate unter 35% zu übersehen, betrage = 20% (Power = 80%). Dies ergibt, dass in die Studie 67 Patientinnen aufzunehmen sind. Die Hypothese, dass die Progressionsrate unter 50% beträgt, wird akzeptiert, wenn innerhalb eines Jahres bei weniger als 26 Patientinnen eine Progression beobachtet wurde.

Unter der Annahme, dass pro Jahr ca. 30 – 35 Patientinnen rekrutiert werden können, ist die Rekrutierungsphase nach 2 Jahren abgeschlossen. Werden die Patientinnen länger beobachtet, dann verändern sich die Progressionsraten bzgl. der Bewertung des Therapieeffekts. Werden die Patientinnen über einen Zeitraum von 3 Jahren nachverfolgt, dann beträgt die durchschnittliche Beobachtungsdauer 3 Jahre. Die Progressionsrate unter der Vergleichstherapie (Paclitaxel plus Carboplatin) liegt in diesem Zeitraum bei ca. 90%, d. h. bei nahezu allen Patientinnen wird innerhalb der angegebenen Studiendauer eine Progression auftreten. Unter den mit Carboplatin, gefolgt von Paclitaxel behandelten Patientinnen liegt die Progressionsrate unter den angenommenen Werten (durchschnittliche Dauer bis zum Auftreten einer Progression = 98 Wochen) bei ca. 80%. Damit darf nur bei

maximal 56 der 67 Patientinnen (= 85%) eine Progression aufgetreten, um auf eine ausreichende Wirkung der neuen Therapie (Carboplatin gefolgt von Paclitaxel ) zu schließen.

### **Statistische Methoden**

Das primäre Zielkriterium (progressionsfreie Zeit bzw. Progressionsrate) wird mittels einer Kaplan-Meier Kurve beschrieben und anhand der beobachteten Zeiten bzw. Raten beurteilt. Bei der angenommenen durchschnittlichen Beobachtungsdauer von ca. 3 Jahren (2 Jahre Rekrutierung und 3 Jahre Nachbeobachtung) wird die Hypothese einer ausreichenden Wirkung angenommen, wenn bei weniger als 56 Patientinnen eine Progression aufgetreten ist. Die Progressionsrate liegt damit unter 83.6% mit einem 90%-Konfidenzbereich von 74% bis 90%.

Die übrigen Zielparameter wurden ebenfalls in Form einer Kaplan-Meier Kurve (progressionsfreies Überleben) bzw. als relative Häufigkeiten einschl. der 90%-Konfidenzbereiche angegeben.

Folgende statistische Analyse-Methoden kamen zur Anwendung:

Die Response- und Toxizitätsanalysen wurden mit dem nicht-parametrischen Wilcoxon-Test geprüft. Als statistisch signifikant wurde bei allen Analysen ein p-Wert von  $\leq 0,05$  angesehen. Die Kurven für das Gesamtüberleben und progressionsfreie Überleben wurden nach Kaplan-Meier berechnet und dargestellt. Das mediane Überleben wurde mit dem 95%igen Konfidenzintervall (KI) aufgeführt.

Für die Vergleiche der Lebensqualitätsindikatoren zu jeweils zwei Zeitpunkten wurden T-Test für verbundene Stichproben durchgeführt. Der zeitliche Verlauf der

Lebensqualitätsindikatoren wurde mittels Varianzanalysen für Messwiederholung (allgemeine lineare Modelle, GLM) analysiert. Die Innersubjektkontraste (linear, quadratisch oder kubisch) wurden bestimmt und die geschätzten Mittelwerte im Zeitverlauf geplottet.

Graphiken wurden mit SPSS (Balken-, Kreisdiagramme, Box-Plots, Kaplan Meier Kurven) und dem Programm Microsoft Power Point erstellt.

## 4 ERGEBNISSE

### 4.1 Patientinnencharakterisierung

Insgesamt konnten 104 Patientinnen in das Studienkonzept eingebunden werden.

Der Rekrutierungsverlauf ist in Abbildung 1 dargestellt.

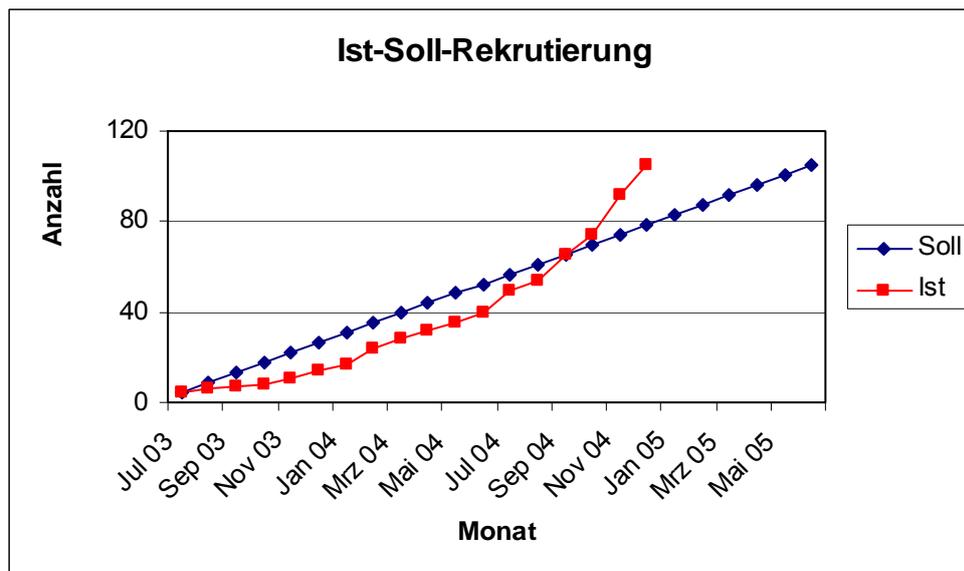
Tabelle 4 fasst die wichtigsten Charakteristika der Patientinnen zusammen.

**Tab. 4: Patientinnencharakteristika**

Merkmal		
Anzahl der Patientinnen (Pat.)	104	
Auswertbare Pat. für Analyse der Toxizitäten	104	
Auswertbare Pat. für Analyse des Anspruchs	65	
Medianes Alter, in Jahren (Spannbreite)	60 (23–80)	
Medianer Body Mass Index (Spannbreite)	24,4 (16,2–46,7)	
*ECOG		
0	25	(24%)
1	68	(65,4%)
2	8	( 7,7%)
k.A.	3	( 2,9%)
FIGO-Stage		
IB	1	( 1%)
IC	6	( 5,8%)
IIA	3	( 2,9%)
IIB	5	( 4,8%)
IIC	4	( 3,9%)
IIIA	4	( 3,9%)
IIIB	9	( 8,7%)
IIIC	57	(54,8%)
IV	15	(14,4%)
Grading		
I	3	( 2,9%)
II	38	(36,5%)
III	60	(57,7%)
n.d.	3	( 2,9%)
Histologie		
Serös-papillär	85	(81%)
endometroid	9	( 9%)
Muzinös	7	( 7%)
Klarzellig	3	( 3%)
Postoperativer Tumorrest		
Makroskopisch tumor frei	42	(40,4%)
□ 2 cm	45	(43,3%)
> 2 cm	10	( 9,6%)
k,A,	7	( 6,7%)
Operationsmethoden		
Omentektomie	91	(87,5%)
Hysterektomie	79	(76,0%)
Lymphadenektomie	68	(65,4%)
Darmresektion	36	(34,6%)
Aszites (≥ 500ml)		
Yes	58	(55,8%)

\*Eastern Cooperative Oncology Group Performance Score, k.A.= keine Angaben

**Abbildung 1: Rekrutierungsverlauf**



Das mediane Alter lag bei 60 Jahren, die jüngste Patientin war 23 Jahre und die älteste Patientin 80 Jahre alt. Der Großteil der Patientinnen wurde in einem fortgeschrittenen Tumorstadium FIGO III oder IV diagnostiziert.

## 4.2 Therapie

Innerhalb der Studie konnten insgesamt 1.457 Applikationen (Zyklen) von Chemotherapien verabreicht werden. Die mediane Zyklenanzahl lag bei 16 Zyklen, der Range bei 1-16 Applikationen. Insgesamt konnten 82 der 104 (78,8%) Patientinnen alle im Studienprotokoll vorgesehenen Chemotherapie Kurse erhalten.

Eine Therapieverzögerung von mehr als sieben Tagen trat bei 22 Zyklen (1,5%) und 19 (18,3%) Patientinnen auf. Hierbei wurden hämatologische Nebenwirkungen (77,3%) als häufigste Begründung der Therapieverschiebung dokumentiert.

Nur bei 9 Patientinnen (8,7%) zeigte sich klinisch eine Tumorprogression unter der Carboplatin-Behandlung.

Bei insgesamt 22 (21%) Patientinnen wurde die Therapie vorzeitig abgebrochen. Tabelle 5 stellt die Gründe für den Therapieabbruch dar. In einem Drittel war ein Rezidiv/Progression der Grund für den Abbruch.

**Tab. 5:** Gründe für Therapieabbruch

Grund Therapieabbruch	Text "Sonstiges"	Anzahl Pat.	% Pat. (n = 19)
Rezidiv / Progression		6	31,6%
Tod		4	18,18%
Wunsch der Patientin		4	18,18%
schwere hämatologische Nebenwirkungen		2	9,09%
schwere nicht-hämatologische Nebenwirkungen		2	9,09%
grobe Protokollverletzung (einschl. Non-Compliance)		1	4,55%
Sonstiges	Pausenintervall von 37 Tagen zwischen Zyklus 4 und 5; Patientin nach Zyklus 4 out of study	1	4,55%
Sonstiges	Rektumkarzinom als Zweitkarzinom	1	4,55%
Sonstiges	Umstellung auf Carboplatin mono im Carl-Thiem-Klinikum Cottbus	1	4,55%
		22	100,01%

Tabelle 6 fasst die wichtigsten Aspekte zusammen.

**Tab. 6: Therapiemerkmale**

Gesamtzyklen (Patientinnen)	1457 (104)
Zyklen, median (Spannbreite)	16 (1-16)
Zyklen mit Carboplatin, Gesamt	402
Carboplatin-Dosis [AUC], median (Spannbreite)	5 (4-5)
Zyklen mit Paclitaxel, Gesamt	1055
Paclitaxel Dosis [mg/m <sup>2</sup> ], median (Spannbreite)	80 (60–90)
Anzahl der Patientinnen mit 16 Applikationen	82 (78.8%)
Therapieverschiebungen > 7 Tage, Zyklen / Patientinnen	22 (1.51%) / 19 (18.3%)
Dosisreduktionen, Zyklen / Patientinnen	31 (2.13%) / 16 (15.4%)
Zyklen mit Erythropoetin Applikationen/ Patientinnen	924 (63.4%) / 101 (97.1%)

#### 4.2.1 Therapiebedingte Nebenwirkungen

Alle 104 Patientinnen konnten bezüglich der hämatologischen und nicht-hämatologischen Nebenwirkungen ausgewertet werden. Es traten keine chemotherapiebedingten Todesfälle oder nicht erwartete Nebenwirkungen unter der Therapie auf.

#### 4.2.2 Hämatologische Nebenwirkungen

Das hämatologische Toxizitätsprofil war insgesamt exzellent. Die häufigsten Nebenwirkungen wurden lediglich als Grad I eingestuft. Anämie Grad III und IV wurden nur bei 2% der Patientinnen während der Behandlung mit Carboplatin und nur bei 1% während der Behandlung mit Paclitaxel beobachtet. Leukopenie Grad 3 und 4 resultierten bei 12,5% und 0% der Patientinnen unter der Carboplatin Therapie und bei 9,5% und 1,1% der Patientinnen unter der Behandlung mit Paclitaxel. Thrombozytopenie war die häufigste hämatologische Grad 4 Toxizität: bei 4,8% der Patientinnen traten diese unter der Carboplatintherapie und bei 3,2% der Patientinnen unter der Paclitaxeltherapie auf.

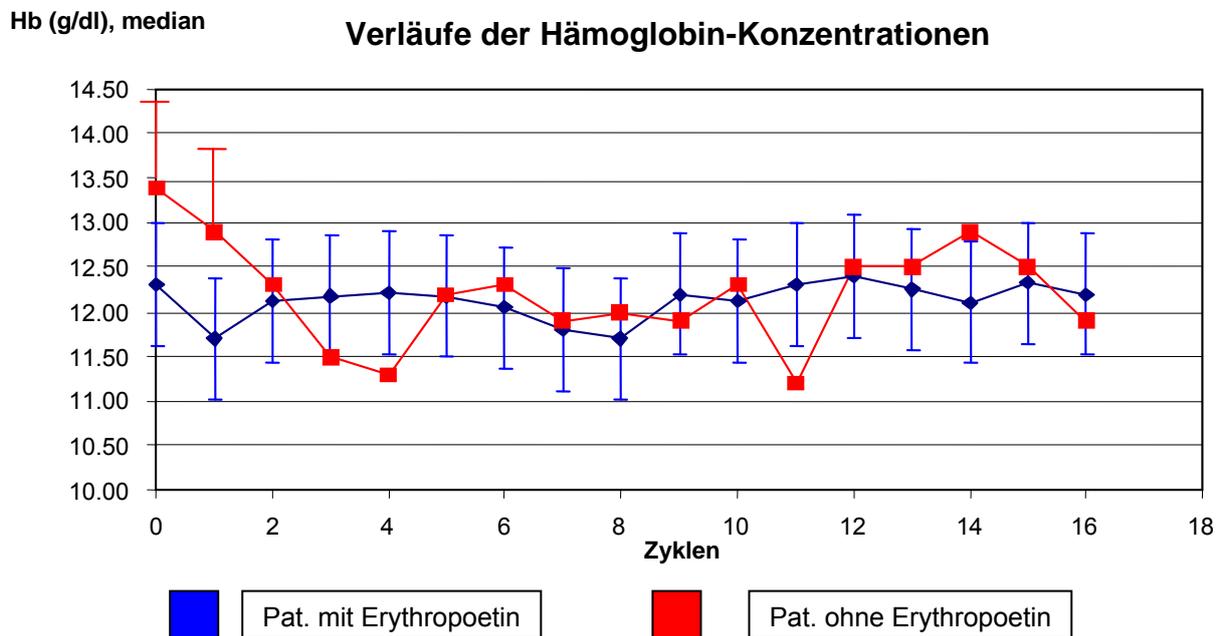
**Tab. 7 : Hämatologische Nebenwirkungen**

Hämatologische Toxizitäten	Grad 3	Grad 4	Grad 3	Grad 4	Grad 3	Grad 4
	Gesamt-Zyklen, n=1457 (Pat., n=104)	Gesamt-Zyklen, n=1457 (Pat., n=104)	Carboplatin - Zyklen, n=402 (Pat., n=104)	Carboplatin -Zyklen, n=402 (Pat., n=104)	Paclitaxel -Zyklen, n=1055 (Pat., n=95)	Paclitaxel - Zyklen, n=1055 (Pat., n=95)
	%	%	%	%	%	%
Anämie	0 (1)	0 (2)	1 (1)	0 (1)	0 (0)	0 (1)
Leukopenie	2 (21)	0 (1)	4 (12,5)	0 (0)	1 (9,5)	0 (1)
Neutropenie	1 (4)	0 (2)	2 (4)	0 (0)	0 (3)	1 (2)
Thrombozytopenie	1 (9)	1 (8)	3 (9)	2 (4,8)	0 (0)	1 (3,2)
Neutropenisches Fieber	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Insgesamt wurde Erythropoetin bei 101 (97,1%) Patientinnen simultan zur Chemotherapie eingesetzt. Unter dem Einsatz von Erythropoetin während der Chemotherapie konnten die Hämoglobin-Werte insgesamt sehr stabil gehalten werden. Im Vergleich hierzu zeigten die Patientinnen, die keine Erythropoetin-Applikationen erhielten und lediglich mit Erythrozytenkonzentraten behandelt wurden, deutlich häufiger Schwankungen der Hämoglobinkonzentrationen.

Die Hämoglobin-Verläufe während der Chemotherapieapplikationen sind in Abbildung 2 wiedergegeben.

**Abb. 2: Mediane Hämoglobin-Werte unter der Chemotherapie (blaue Kurve = Patientinnen mit Erythropoetin, rote Kurve= Patientinnen ohne Erythropoetin**



#### 4.2.3 Nicht-hämatologische Nebenwirkungen

Die Studientherapie mit Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel wurde von den Patientinnen auch bezüglich der nicht-hämatologischen Nebenwirkungen sehr gut toleriert. Die Symptome Nausea (14,9%), Fatigue (14,7%) und Obstipation (11,2%) waren die häufigsten Nebenwirkungen unter der Carboplatin-Chemotherapie.

Nausea mit den Ausprägungsgraden I, II und III wurden mit einer Häufigkeit von 12,4%, 2% und 0,5% der Carboplatinzyklen dokumentiert.

Als häufigste Nebenwirkungen unter der Paclitaxelbehandlung wurden Alopezie (Grad 1/2; 21.2 %), Fatigue (Grad 1/2; 5.7%) und Polyneuropathie (Grad 1/2; 10.2%) dokumentiert. Thrombosen bzw. thromboembolische der Grad 3 und 4 traten bei 4 Patientinnen auf. Jeweils zwei Patientinnen entwickelten eine Grad 3-Thrombose unter der Behandlung mit Carboplatin und Paclitaxel. Eine weitere Patientin entwickelte eine Thrombose Grad 2 unter der Behandlung mit Paclitaxel.

Die einzelnen Nebenwirkungen sind in der Tabelle 8 zusammengefasst.

**Tab. 8 : Nicht-hämatologische Nebenwirkungen; CTC Grad III/IV**

Nicht-hämatologische Toxizitäten	Grad 3	Grad 4	Grad 3	Grad 4	Grad 3	Grad 4
	Gesamtzyklen, n=1457 (Pat., n=104)	Gesamtzyklen, n=1457 (Pat., n=104)	Carboplatin Zyklen, n=402 (Pat., n=104)	Carboplatin Zyklen, n=402 (Pat., n=104)	Paclitaxel Zyklus, n=1055 (Pat., n=95)	Paclitaxel Zyklen, n=1055 (Pat., n=95)
	%	%	%	%	%	%
Nausea	0 (2)	0 (0)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Emesis	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Fatigue	0 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (3)	0 (0)
Alopezie	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Polyneuropathie	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Diarrhoe	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Thrombose / Embolie	2 (3)	0 (1)	2 (3)	0 (0)	1 (2)	0 (1)

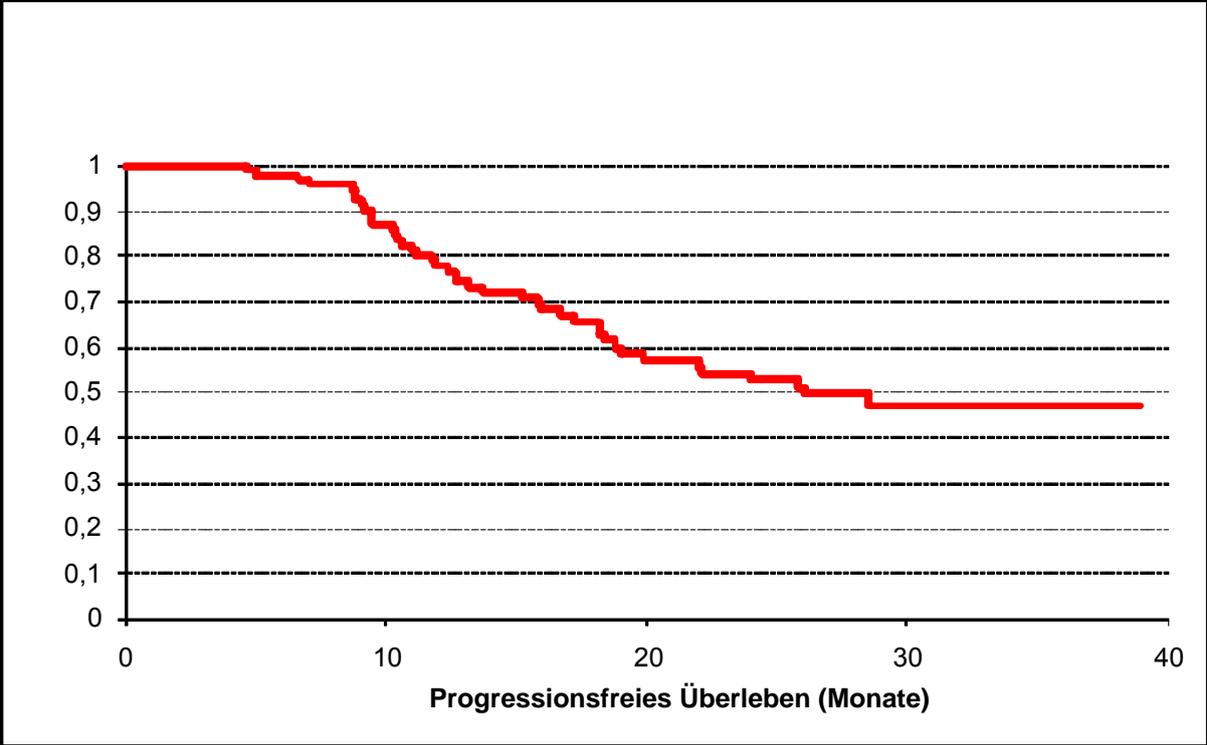
#### 4.3 Ansprechraten und klinisches Outcome

Bei 76 Patientinnen konnte ein CA-125-Wert zu Bestimmung der serologischen Response verwendet werden. Bei 64 (84% 95% KI 76,0-92,4%) Patientinnen mit erhöhten CA-125-Konzentrationen vor Beginn der Studientherapie konnte eine Normalisierung der Werte (< 35 U/ml) beobachtet werden. Neun Patientinnen (12%, 95%KI 4,6-19,1%) erreichten eine partielle CA-125 Remission, eine Patientin (1% (95% KI 0-4,0%)) zeigte einen stabilen CA-125 Verlauf. Bei zwei Patientinnen (3%, 95%KI 0-6,4%) wurde eine signifikante CA-125 Erhöhung während der Chemotherapie dokumentiert. Bei 65 Patientinnen konnte zusätzlich entsprechend den UICC Kriterien das Ansprechen ausgewertet werden. Hierbei zeigten 16 Patientinnen (24,6%, 95% KI:14,1-35,1) eine Tumorprogression (PD), 33 Patientinnen (50,8%, 95% KI:38,6%-63) ein Therapieansprechen, wobei 15,4% der Patientinnen eine partielle Remission (PR) und 35,4% eine komplette Remission (CR) erreichten. Bei 3,1% (95% KI:0-7,4%) der Patientinnen wurde ein „stable disease“ dokumentiert.

#### 4.4 Progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben

Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 23 Monaten (Spannbreite 1-42 Monate) lag das mediane progressionsfreie Überleben bei 25,4 Monaten (95% KI: 18,8 - > 40 Monate) (Abb. 3), und das mediane Gesamtüberleben war noch nicht erreicht (Abb.4).

**Abb. 3: Progressionsfreies Überleben**



**Abb. 4: Gesamtüberleben**



## 4.5. Lebensqualität

### QLQ C30

Aus den 30 Items wurden 5 Funktionalitätsskalen, ein globales Lebensqualitätsmaß und 3 Symptomskalen gebildet, sowie 7 einzelne Symptome bzw. Probleme angeführt. Für die Funktionalitätsskalen: physisch (5 Items), Rolle (2 Items), kognitiv (2 Items), emotional (4 Items), sozial (2 Items) und die globale Lebensqualität (2 Items) wurden die negativ formulierten Items umkodiert, anschließend addiert und in einen Wertebereich von 0 bis 100 transformiert, wobei hohe Werte auf eine bessere Lebensqualität hinweisen. Fehlende Werte wurden durch den Mittelwert der anderen Items der Skala ersetzt, sofern mindestens die Hälfte der Items beantwortet wurden. Die Symptomskalen: Fatigue (3 Items), Übelkeit/Erbrechen (2 Items) und Schmerz (2 Items) wurden entsprechend allerdings ohne Umcodierung gebildet. Sie wurden wie die Einzelsymptome/-probleme in einen Wertebereich von 0 bis 100 transformiert, wobei hohe Werte auf ein höheres Maß an Symptomen/Problemen hinweisen. Insgesamt konnten von 81 Patientinnen für die Fragebögen ausgewertet werden, wobei Rücklaufquote zu den einzelnen Erhebungszeitpunkten signifikant abnahm.

### Deskription

**Tab. 9: Physische Funktionalität**

	Physische Funktionalität		
	N	Mittelwert	SD
Basis	81	57,24	23,58
Chemotherapie	59	70,62	20,53
Abschlussunters.	51	67,03	29,17
Follow-Up 6 Monate	26	78,14	19,14
Follow-Up 12 Monate	23	81,45	18,74
Follow-Up 24 Monate	14	75,71	24,61
Gesamt	254	67,66	24,65

**Tab. 10: Rollen Funktionalität**

	Rollen Funktionalität		
	N	Mittelwert	SD
Basis	73	41,10	36,54
Chemotherapie	57	66,37	26,26
Abschlussunters.	47	57,09	30,44
Follow-Up 6 Monate	26	69,87	26,67
Follow-Up 12 Monate	21	78,57	24,80
Follow-Up 24 Monate	14	75,00	25,94

**Tab. 11: Kognitive Funktionalität**

	Kognitive Funktionalität		
	N	Mittelwert	SD
Basis	79	80,80	24,18
Chemotherapie	56	81,25	21,80
Abschlussunters.	49	79,93	25,23
Follow-Up 6 Monate	25	86,00	17,80
Follow-Up 12 Monate	23	83,33	23,57
Follow-Up 24 Monate	14	82,14	19,02

**Tab. 12: Emotionale Funktionalität**

	Emotionale Funktionalität		
	N	Mittelwert	SD
Basis	80	58,89	24,47
Chemotherapie	57	66,08	23,14
Abschlussuntersuchung	50	60,78	25,68
Follow-Up 6 Monate	26	70,83	22,88
Follow-Up 12 Monate	23	69,57	20,35
Follow-Up 24 Monate	14	71,43	26,50

**Tab. 13: Soziale Funktionalität**

	Soziale Funktionalität		
	N	Mittelwert	SD
Basis	75	54,22	35,94
Chemotherapie	57	68,13	27,15
Abschlussunters.	50	66,33	31,31
Follow-Up 6 Monate	26	76,92	21,12
Follow-Up 12 Monate	23	76,09	22,93
Follow-Up 24 Monate	14	82,14	20,11

**Tab. 14: Globale Funktionalität**

	Globale Lebensqualität		
	N	Mittelwert	SD
Basis	78	48,61	26,16
Chemotherapie	56	60,86	19,20
Abschlussunters.	49	57,65	24,64
Follow-Up 6 Monate	26	66,03	20,94
Follow-Up 12 Monate	22	69,32	22,48
Follow-Up 24 Monate	14	65,48	29,75

**Tab. 15: Fatigue**

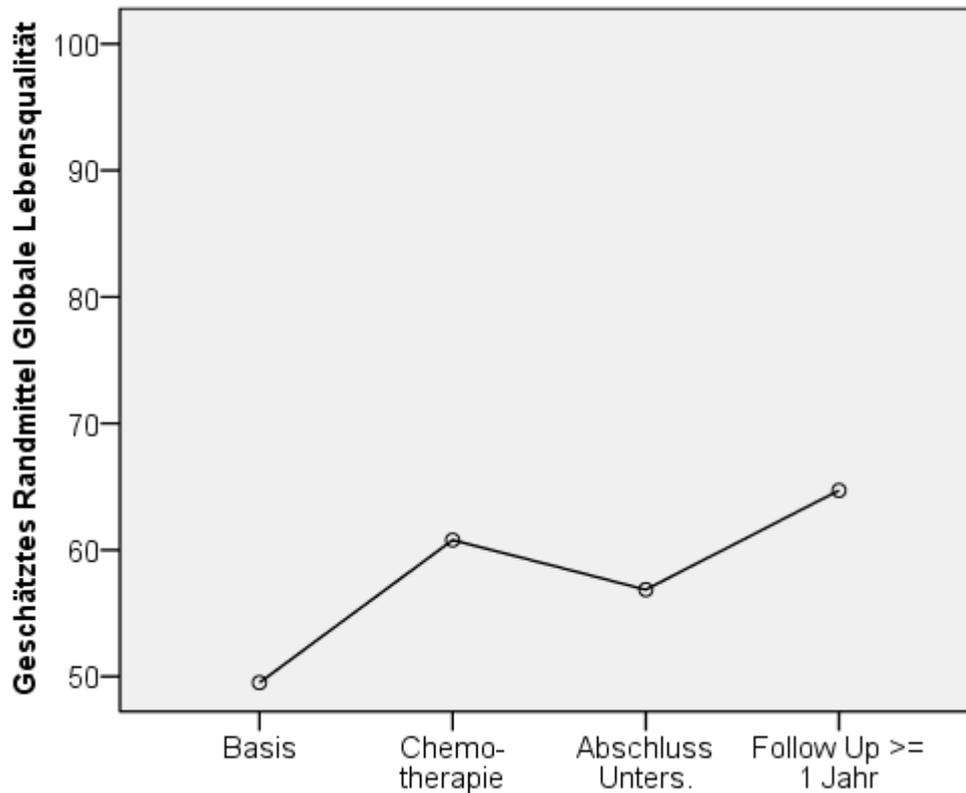
	Fatigue		
	N	Mittelwert	SD
Basis	81	54,39	29,49
Chemotherapie	58	41,00	23,66
Abschlussunters.	50	46,44	31,24
Follow-Up 6 Monate	26	29,91	25,68
Follow-Up 12 Monate	23	27,54	27,60
Follow-Up 24 Monate	14	33,73	34,35

**Tab. 16: Zusammenfassende Beurteilung der QLQ C30 Analyse**

	Innersubjekt- kontrast	Verlauf (Basis-Chemo-Abschluss- Follow Up)
Physische Funktionalität	kubisch ( $p < 0,001$ )	sig. steigend, n.s. fallend, sig. steigend
Rollen Funktionalität	kubisch ( $p < 0,001$ )	sig. steigend, sig. fallend, sig. steigend
Kognitive Funktionalität	keine sig. Veränderungen	
Emotionale Funktionalität	keine sig. Veränderungen	
Soziale Funktionalität	linear ( $p = 0,039$ )	sig. steigend, minimal (n.s.) fallend, sig. steigend
Globale Lebensqualität	kubisch ( $p = 0,005$ )	sig. steigend, n.s. fallend, n.s. steigend
Fatigue	kubisch ( $p = 0,001$ )	sig. fallend, leicht (n.s.) steigend, sig. fallend
Übelkeit und Erbrechen	kubisch ( $p = 0,026$ )	sig. steigend, sig. fallend, n.s. fallend
Schmerz	kubisch ( $p = 0,034$ )	sig. fallend, sig. steigend, leicht (n.s.) fallend

Es zeigten sich keine signifikanten Veränderungen im Zeitverlauf bei kognitiver und emotionaler Funktion. Die soziale Funktion wies auf eine Verbesserung der Lebensqualität im Laufe von Therapie und Follow Up hin mit einem Stillstand zwischen Chemotherapie und Abschlussuntersuchung (linearer Innersubjektkontrast  $p = 0,039$ ). Alle anderen Skalen zeigten einen ausgeprägten kubischen Verlauf mit einer Verbesserung der Lebensqualität bzw. sinkenden Beschwerden, mit einer anschließenden Verschlechterung bis zur Abschlussuntersuchung und einer deutlichen Verbesserung im Follow up. Nur Übelkeit und Erbrechen entwickelten sich anders; die Symptome stiegen während der ersten Chemotherapie signifikant an und nahmen bis zur Abschlussuntersuchung wieder signifikant ab, was sich im Follow Up fortsetzte aber statistisch nicht mehr signifikant gegenüber der Abschlussuntersuchung. In der Gesamtauswertung der Lebensqualität zeigte sich die deutliche Verbesserung nach Abschluss der Therapie (Abb. 5).

**Abb.5: Globale Lebensqualität (n=17)**



### **QLQ Ovar28**

Die 7 Subskala wurden entsprechend der ursprünglich angenommenen Struktur gebildet (Greimel et al. 2003): Magen/Darm (7 Items), periphere Neuropathie (3 Items), andere Nebeneffekte der Chemotherapie (7 Items), hormonelle Symptome (2 Items), Körperimage (2 Items), Krankheitslast/Einstellung zur Krankheit und Behandlung (3 Items), sexuelle Funktionalität (4 Items). Alle Skalen außer sexuelle Funktionalität sind Symptomskalen, bei denen ein hoher Wert ein höheres Maß an Symptomen/Problemen.

Insgesamt konnten von 78 Patientinnen für die Fragebögen ausgewertet werden, wobei Rücklaufquote zu den einzelnen Erhebungszeitpunkten signifikant abnahm.

## Deskription

**Tab. 17: Magen-Darmprobleme**

	Magen- /Darmprobleme		
	N	Mittel- wert	SD
Basis	78	37,12	24,01
Chemotherapie	59	27,22	18,91
Abschlussunters.	48	29,38	23,59
Follow-Up 6 Monate	26	22,99	23,42
Follow-Up 12 Monate	22	22,33	25,32
Follow-Up 24 Monate	14	15,65	13,91

**Tab. 18: Periphere Neuropathie**

	Periphere Neuropathie		
	N	Mittel- wert	SD
Basis	77	19,55	23,22
Chemotherapie	60	19,07	22,79
Abschlussunters.	48	51,16	34,74
Follow-Up 6 Monate	25	36,00	27,08
Follow-Up 12 Monate	22	22,98	27,87
Follow-Up 24 Monate	13	29,06	26,27

**Tab. 19: Hormonelle Symptome**

	Hormonelle Symptome		
	N	Mittel- wert	SD
Basis	74	26,58	27,71
Chemotherapie	60	32,22	28,60
Abschlussunters.	48	37,15	33,73
Follow-Up 6 Monate	26	41,67	40,07
Follow-Up 12 Monate	22	40,15	29,84
Follow-Up 24 Monate	14	40,48	29,03

**Tab. 20: Körperimage**

	Körperimage		
	N	Mittelwert	SD
Basis	76	38,16	32,64
Chemotherapie	54	27,78	26,89
Abschlussunters.	44	40,53	33,41
Follow-Up 6 Monate	24	33,33	34,05
Follow-Up 12 Monate	20	34,17	35,65
Follow-Up 24 Monate	14	29,76	32,14

**Tab. 21: Krankheitslast**

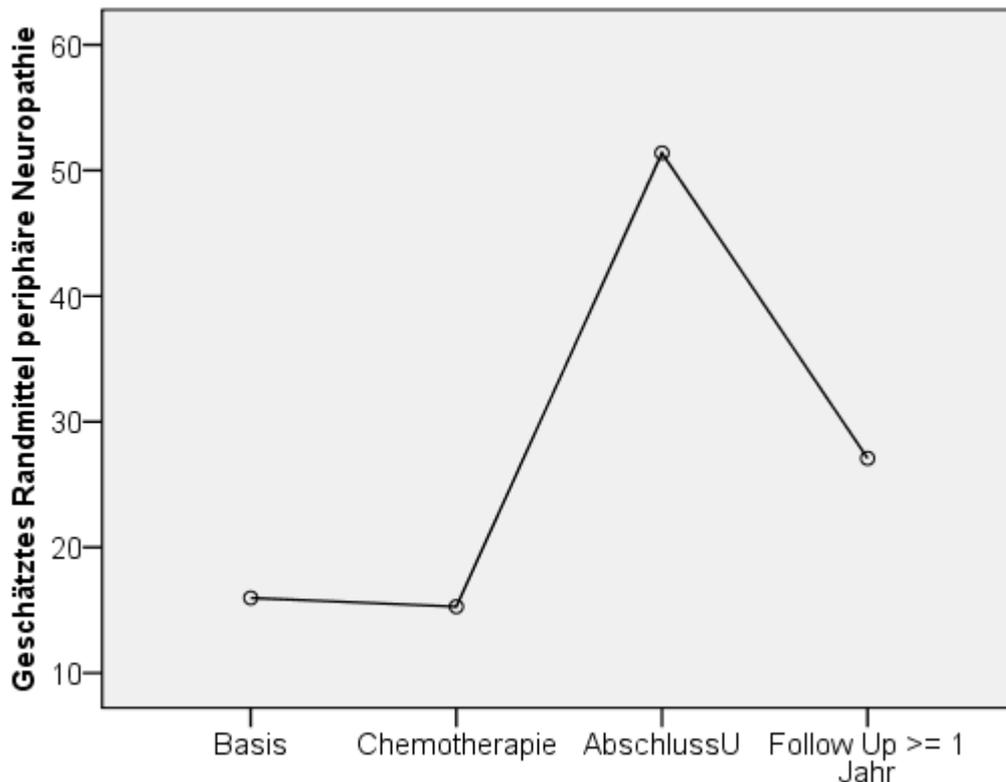
	Krankheitslast /Einstellung zur Krankheit und Therapie		
	N	Mittelwert	SD
Basis	77	72,29	24,77
Chemotherapie	56	58,13	23,88
Abschlussunters.	47	63,71	25,98
Follow-Up 6 Monate	24	51,85	28,83
Follow-Up 12 Monate	22	47,47	26,82
Follow-Up 24 Monate	14	36,90	31,40

**Tab. 22: Zusammenfassendes Ergebnis der Auswertung des QLQ-28 Fragebogens.**

	Innersubjekt-kontrast	Verlauf (Basis-Chemo-Abschluss-Follow Up)
Magen-Darm	linear ( $p=0,018$ )	sig. fallend, minimal steigend, sig. fallend zum FU 2 Jahre
Periphere Neuropathie	kubisch ( $p<0,001$ )	gleichbleibend, sig. steigend, sig. Fallend
andere Chemotherapie Nebeneffekte	kubisch ( $p<0,001$ )	sig. (leicht) steigend, hoch sig. steigend, sig. Fallend
Hormonelle Symptome	keine sig. Veränderungen	
Körperimage	kubisch ( $p=0,005$ )	leicht (n.s.) fallend, sig. steigend, sig. Fallend
Krankheitslast/Einstellung zur Krankheit und Behandlung	linear ( $p=0,015$ ) kubisch ( $p=0,016$ )	sig. fallend, leicht (n.s.) steigend, sig. fallend

Bei der Polyneuropathie zeigte sich eine deutliche Zunahme während der Chemotherapie und eine schnelle Erholung innerhalb der ersten 12 Monate nach Abschluss der Behandlung (Abb.6).

**Abb. 6: Polyneuropathie im Verlauf der Therapie (n=16)**



### **FACT-Anämie-Fragebogen**

Der FACT-Anämiefragebogen besteht aus den 27 Items des Fact-G und aus 20 weiteren Items (zusätzliche Faktoren). Aus den ersten 27 Items (benutzte Version mit 26 Items) werden vier Subskalen gebildet: körperliches Wohlbefinden (7 Items), psychisches Wohlbefinden (6 Items), soziales Wohlbefinden (7 Items) und Funktionsfähigkeit (7 Items). Subskala Funktionsfähigkeit nur mit 6 Items (gegenüber englischer Version fehlt „Ich kann mein Leben genießen“), aber berechnet als seien es 7 Items (wegen Vergleichbarkeit mit internationalen Studien).

Aus 13 der 20 zusätzlichen Faktoren wird die Subskala Fatigue gebildet.

Zur Skalenbildung wurden die negativ formulierten Items recordiert und die jeweiligen Items anschließend addiert, so dass ein hoher Wert eine bessere Lebensqualität anzeigt. Fehlende Werte wurden durch den Mittelwert der Items der Subskala ersetzt, sofern mehr als die Hälfte der jeweiligen Items beantwortet wurde.

Zusätzlich konnten noch Gesamtskalen berechnet werden, sofern mindesten 80% der jeweiligen Items beantwortet wurden. Für Fact-G werden die ersten vier Skalen addiert, für Fact-An werden die ersten vier Skalen, die Fatigue und die restlichen zusätzlichen Faktoren addiert, Für den Trial Outcome Index werden die Skalen körperliches Wohlbefinden, Funktionsfähigkeit und die zusätzlichen Faktoren addiert. Insgesamt konnten von 75 Patientinnen für die Fragebögen ausgewertet werden, wobei Rücklaufquote zu den einzelnen Erhebungszeitpunkten signifikant abnahm.

**Deskription:**

**Tab. 23: Seelisches Wohlbefinden**

	Seelisches Wohlbefinden		
	N	Mittelwert	SD
Basis	75	16,39	4,48
Chemotherapie	55	17,85	4,35
Abschlussunters.	49	17,16	4,35
Follow-Up 6 Monate	25	18,16	4,34
Follow-Up 12 Monate	21	18,51	3,91
Follow-Up 24 Monate	15	20,00	4,17

**Tab. 24: Funktionsfähigkeit**

	Funktionsfähigkeit		
	N	Mittelwert	SD
Basis	75	13,11	6,19
Chemotherapie	54	15,86	5,03
Abschlussunters.	49	15,52	5,91
Follow-Up 6 Monate	25	18,44	5,39
Follow-Up 12 Monate	21	20,10	3,84
Follow-Up 24 Monate	15	20,84	4,43

**Tab. 25: Körperliches Wohlbefinden**

	Körperliches Wohlbefinden		
	N	Mittelwert	SD
Basis	75	19,67	5,71
Chemotherapie	56	20,85	5,01
Abschlussuntersuchung	50	20,81	6,35
Follow-Up 6 Monate	25	23,13	5,35
Follow-Up 12 Monate	21	23,48	5,25
Follow-Up 24 Monate	15	24,13	3,96

**Tab. 26: Soziales Wohlbefinden**

	Soziales Wohlbefinden		
	N	Mittelwert	SD
Basis	75	24,01	4,90
Chemotherapie	54	24,59	4,05
Abschlussunters.	50	23,24	4,68
Follow-Up 6 Monate	25	24,20	4,96
Follow-Up 12 Monate	21	23,48	4,69
Follow-Up 24 Monate	14	23,11	6,19

**Tab. 27: Fatigue**

	Fatigue		
	N	Mittelwert	SD
Basis	75	32,51	11,83
Chemotherapie	56	36,40	11,32
Abschlussunters.	50	35,40	13,17
Follow-Up 6 Monate	24	39,59	10,96
Follow-Up 12 Monate	21	42,87	10,30
Follow-Up 24 Monate	13	42,96	11,50

**Tab. 28: FACT-G**

	FACT-G (PWB + FWB + EWB + SWB)		
	N	Mittel- wert	SD
Basis	72	73,43	14,65
Chemotherapie	52	79,25	14,66
Abschlussunters.	48	77,12	15,80
Follow-Up 6 Monate	25	83,94	15,11
Follow-Up 12 Monate	21	85,57	13,37
Follow-Up 24 Monate	14	89,15	15,95

**Tab. 29: FACT-Anämie**

	FACT-An (PWB + FWB + EWB + SWB + Zusätzliche Faktoren)		
	N	Mittel- wert	SD
Basis	72	126,68	27,16
Chemotherapie	52	137,57	28,42
Abschlussunters.	47	133,77	32,02
Follow-Up 6 Monate	24	144,88	29,03
Follow-Up 12 Monate	21	150,68	25,98
Follow-Up 24 Monate	12	154,42	31,90

**Tab. 30: Trial Outcome Index (TOI)**

	Trial Outcome Index (TOI) anemia (PWB + FWB + Zusätzliche Faktoren)		
	N	Mittel- wert	SD
Basis	72	85,61	23,70
Chemotherapie	54	93,92	23,36
Abschlussunters.	48	91,94	28,23
Follow-Up 6 Monate	24	102,71	23,37
Follow-Up 12 Monate	21	108,69	21,69

	Trial Outcome Index (TOI) anemia (PWB + FWB + Zusätzliche Faktoren)		
	N	Mittelwert	SD
Basis	72	85,61	23,70
Chemotherapie	54	93,92	23,36
Abschlussunters.	48	91,94	28,23
Follow-Up 6 Monate	24	102,71	23,37
Follow-Up 12 Monate	21	108,69	21,69
Follow-Up 24 Monate	13	109,45	22,66

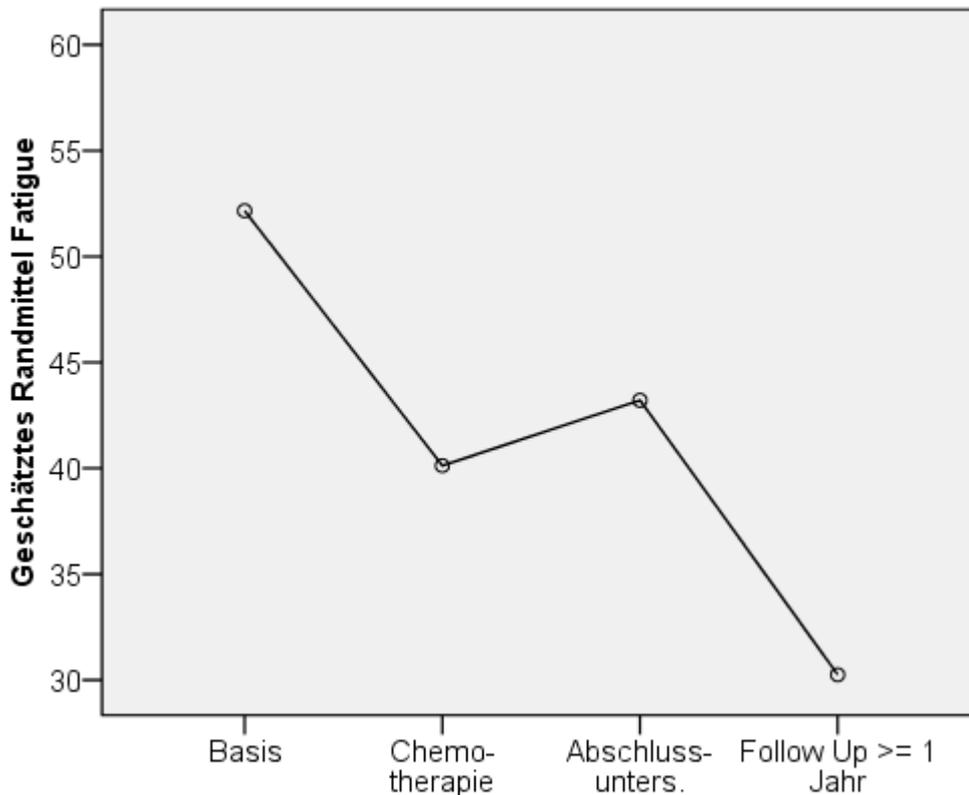
**Tab. 31: Zusammenfassung der Gesamtergebnisse der Auswertung des Fact-Anämie Fragebogens.**

	Innersubjekt- kontrast	Verlauf (Basis-Chemo-Abschluss- Follow Up)
Seelisches Wohlbefinden	keine sig. Veränderungen	
Funktionsfähigkeit	linear ( $p < 0,001$ )	sig. steigend, gleich, sig. Steigend
Körperliches Wohlbefinden	keine sig. Veränderungen	
Soziales Wohlbefinden	keine sig. Veränderungen	
Fatigue	linear ( $p = 0,025$ )	sig. steigend, gleich, sig. Steigend
FACT-G (PWB + FWB + EWB + SWB)	(linear n.s. ( $p = 0,051$ ))	sig. steigend, n.s. fallend, sig. Steigend
FACT-An (PWB + FWB + EWB + SWB + Zusätzliche Faktoren)	kubisch ( $p = 0,037$ )	sig. steigend, n.s. fallend, sig. steigend
Trial Outcome Index (TOI) anemia (PWB + FWB + Zusätzliche Faktoren)	kubisch ( $p = 0,020$ ) linear ( $p = 0,021$ )	sig. steigend, n.s. fallend, sig. steigend

Keine signifikanten Veränderungen im Zeitverlauf zeigten sich bei seelischem, körperlichem und sozialem Wohlbefinden sowie bei Fact-G. Die Skalen Funktionsfähigkeit und Fatigue wiesen auf eine Verbesserung der Lebensqualität im Laufe von Therapie und dem Zeitpunkt der letzten Nachbeobachtung hin mit einem Stillstand zwischen Chemotherapie und Abschlussuntersuchung (linearer Innersubjektkontrast  $p < 0,001$  bzw  $p = 0,025$ ). Für die Fact-An und den Trial Outcome Index zeigte sich ein ähnliches Bild, jedoch mit leicht (n.s.)

sinkender Lebensqualität von Chemotherapie bis zur Abschlussuntersuchung (kubischer Innersubjektkontrast  $p=0,037$  bzw  $p=0,020$ ).

**Abb. 7: Fatigue-Symptomatik im Verlauf der Therapie (n=18)**



## 5 DISKUSSION

### 5.1 Gesamtergebnisse

Die Behandlungsergebnisse beim Ovarialkarzinom konnten auf Basis klinischer Studien in den letzten Jahren erheblich verbessert werden. Die aktuelle Standardtherapie besteht hierbei aus einer Primäroperation mit dem Ziel der maximalen Tumorreduktion und einer adjuvanten systemischen Chemotherapie aus Paclitaxel und Carboplatin für die FIGO-Stadien IIb-IV [du Bois et al. 2009, Schmalfeldt et al. 2007].

Die Qualitätssicherungsstudie der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) konnte eindeutig zeigen, dass Patientinnen mit optimaler Operation und optimaler Chemotherapie die besten Langzeitergebnisse aufweisen und dass eine suboptimale Behandlung erhebliche negative Effekte auf das progressionsfreie Überleben und auf das Gesamtüberleben haben. Insuffizienzen in einem der Module können nicht durch das andere Modul ausgeglichen werden [du Bois et al. 2005]. Auch beim Ovarialkarzinom versprechen die neuen zielgerichteten Therapien neue Möglichkeiten zur Verbesserungen des Outcomes,

wobei sich der Grossteil der neuen „zielgerichteten Substanzen“ erst in Phase-I und II Studien geprüft werden [Burger et al.2007]. Problematisch bei der Etablierung der zielgerichteten Therapiekonzepte ist aber die Tatsache, dass aktuell für die einzelnen Therapeutika keine validen prädiktiven Faktoren für die Patientinnenselektion beim Ovariakarzinom existieren.

Insgesamt scheint die Kombination aus zielgerichteten Substanzen mit systemischen Chemotherapien am vielversprechendsten zu sein.

Erste Ergebnisse der aktuellen Firstline-Phase –III-Studie mit Paclitaxel plus Carboplatin in Kombination mit dem Angiogeneseinhibitor Bevacizumab werden erst für Ende 2011 erwartet.

Theoretisch lassen sich die Therapieergebnisse in der Firstline Therapie auch durch Einbau einer dritten, nicht-kreuzresistenten Substanz verbessern. Die bisherigen Studien zur Addition einer dritten Substanz waren jedoch bisher alle erfolglos. So wurde z. B. 2009 die 5-armige Studie der GOG (#182) mit 4.312 Patientinnen publiziert, die verschiedene Tripletten und Dubletten mit Paclitaxel und Carboplatin kombinierten und außer einer Erhöhung der Toxizitäten keine Outcomeverbesserung zeigte [Bookman et al. 2009]. Im Jahr 2008 wurden auf der Jahrestagung der American Society of Clinical Oncology die Ergebnisse der Intergroup-Phase-III-Studie der NCIC-EORTC-GEICO an über 800 Patientinnen vorgestellt, bei der 4 Zyklen Topotecan plus Cisplatin vier weiteren 4 Zyklen mit Paclitaxel plus Carboplatin vorangestellt und gegen den Standard aus Paclitaxel/Carboplatin verglichen wurde. Wieder konnte, ähnlich den Resultaten der vorherigen Phase-III-Studien (GOG 0182, MITO und AGO-GINECO-NSGO) mit über 1400 Patientinnen, kein Nutzen für den Einbau des Topotecans in die Firstline Therapie demonstriert werden.

Aktuell wurden die Ergebnisse der AGO-GINECO-NSGO-Studie zum Einbau von Gemcitabine zur Paclitaxel plus Carboplatin-Kombination ebenfalls mit fehlendem Vorteil der Dreier-Kombination präsentiert, so dass das Kapitel der „Chemotherapie-Triplets“ beim Ovariakarzinom nach über 10.000 Patientinnen in Phase-III-Studien nun endgültig geschlossen werden kann [Herrstedt et al. 2009, du Bois et al. 2008].

Verschiedene Arbeitsgruppen fokussieren aktuell ihre klinischen Forschungsaktivitäten auf die Optimierung der Standardtherapie mit Paclitaxel und Carboplatin, da verschiedene präklinische aber auch klinische Studien eine weitere mögliche Effektivitätssteigerung durch Dosis- bzw. Applikations und Schemomodifikation hinweisen [Katsumata et al. 2001, Sehouli et al. 2008, Isonishi et al. 2008, Van der Burg et al. 2009].

Hierbei wird unter anderem auch die Erhöhung der Dosisdichte mittels Intervallverkürzung in verschiedenen mono- und multizentrischen Studien untersucht, wobei sich viele Protokolle sowohl in der Dosis als auch im Schedule unterscheiden [Katsumata et al. 2001, Sehouli et al. 2008, Isonishi et al. 2008, Van der Burg et al. 2009].

Häufig wird nur das Paclitaxel dosisintensiviert appliziert, da verschiedene, meist retrospektive Studienergebnisse einen Vorteil der Dosisintensivierung eher für das Paclitaxel und weniger für das Carboplatin vermuten lassen [Markman 2000, Isonishi et al. 2008]. Insbesondere die Nebenwirkungen bei Erhöhung der Platindosisdichte induzierten in diesen Untersuchungen häufig Therapieverschiebungen aufgrund von hämatologischen Nebenwirkungen.

Der Ansatz der Intervallverkürzung wurde auch vor kurzem von einer holländischen Arbeitsgruppe um Mari van der Burg präsentiert [Van der Burg et al. 2009]. Hierbei wurden insgesamt 290 Patientinnen mit primärem fortgeschrittenem Ovarialkarzinom (FIGO II bis IV) in eine prospektive Phase-III-Studie eingebracht. Verglichen wurden 3 Zyklen Paclitaxel in einer Dosierung von 175mg/m<sup>2</sup> plus entweder Cisplatin 75mg/m<sup>2</sup> oder Carboplatin AUC6, q21d, gefolgt von 6 Zyklen Paclitaxel 175mg/m<sup>2</sup>, q21d mit 6 Zyklen Paclitaxel 90mg/m<sup>2</sup>, q 7d plus entweder Cisplatin 70mg/m<sup>2</sup> oder Carboplatin AUC4 (Tag 1,8,15 und Tag 29, 36, 43), gefolgt von 6 Zyklen Paclitaxel 175mg/m<sup>2</sup>, q 21d. Bei einem günstigeren Toxizitätsprofil im wöchentlichen Therapiearm zeigten sich in beiden Therapiearmen annähernd gleiche Ansprechraten (72% vs 74%).

Carboplatin hat aber beim Ovarialkarzinom bei gleicher Wirksamkeit deutliche Vorteile im hämatologischen und nicht-hämatologischen Toxizitätsprofil und sollte primär für derartige Konzepte eingesetzt werden [Greimel et al. 2006].

Die Arbeitsgruppe Ovarialkarzinom der Nord-Ostdeutschen Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO) präsentierte bereits auf dem ASCO 2005 die Ergebnisse ihrer Phase-II-Studie zum wöchentlichen Einsatz von Paclitaxel (80mg/m<sup>2</sup>) und Carboplatin (AUC 2) (Sehouli et al. 2005). Inzwischen liegt auch die Volltextversion vor [Sehouli et al. 2008]. Insgesamt wurden in diese multizentrische Studie 130 Patientinnen eingeschlossen und 1.676 Zyklen analysiert. Das Nebenwirkungsspektrum war sehr günstig, insbesondere die hämatologischen Toxizitäten waren sehr gering ausgeprägt. Die Polyneuropathierate war vergleichbar mit dem klassischen 3-Wochen-Regime. Die Japanische Gynäkologische Onkologische Studiengruppe (JGOG) präsentierte auf dem ASCO 2008 die Resultate einer randomisierten Phase-III-Studie an 637 Patientinnen der Stadien II bis IV [Isonishi et al. 2008]. Hierbei wurden folgende Regime miteinander verglichen: Arm A: Paclitaxel 180mg/m<sup>2</sup>

+ Carboplatin AUC 6.0, q21 Tage vs. Arm B: wöchentlich Paclitaxel 80mg/m<sup>2</sup> (Tag 1, 8, 15) + Carboplatin /AUC 6.0 Tag 1) q 21 Tage. Zwei Aspekte bei den Patientinnencharakteristika sind erwähnenswert. Zum einen ist der Anteil der Patientinnen mit klarzelligen oder muzinösen Ovarialkarzinom mit 16% im Vergleich zu Studien aus Europa oder USA bekanntermaßen hoch und zum anderen erscheint der Anteil der Patientinnen mit „optimalem“ chirurgischem Outcome mit 45% eher unter dem Level grösserer Zentren. Zwar waren die Ansprechraten in beiden Therapiearmen nicht unterschiedlich (56% vs 53%) aber das mediane progressionsfreie Überleben im dosisintensivierten Regime mit 28 Monaten im Vergleich zum konventionellen Arm fast 11 Monate signifikant länger [Isonishi et al., 2008]. Die Nachbeobachtungszeit erscheint aber als nicht ausreichend; anders ist nicht zu erklären, warum eine eher unübliche 2-Jahres-Gesamtüberlebensrate angegeben wurde. Hierbei zeigten sich erwartungsgemäß keine signifikanten Unterschiede (84% vs. 78%). Daher können bisher keine Schlussfolgerungen zur Effektivität dieses Regimes gemacht werden. Die italienische Studiengruppe MITO plant aktuell eine neue randomisierte Studie, die Paclitaxel in einer Dosis von 60mg/m<sup>2</sup> mit Carboplatin in einer Dosis von AUC 2 in einem wöchentlichen Therapierrhythmus (Tag 1,8,15,q21d) mit dem konventionellen Therapiearm vergleicht. Zu begrüßen ist prinzipiell, dass hierbei die Lebensqualität trotz der methodischen Schwierigkeiten als primäres Studienziel definiert ist. Nur wenn aber der „dosisintensivierte“ Ansatz dem konventionellen Konzept hinsichtlich der Tumorkontrolle nicht unterlegen ist, kann bei „besserer Lebensqualität“ das Ergebnis den Therapiestandard verändern. Die Polyneuropathie stellt bei der Chemotherapie ein besonderes Problem dar und kann die Lebensqualität der Patientinnen erheblich beeinträchtigen. In der aktuellen Studie mit sequentiellem Einsatz von Paclitaxel und Carboplatin konnten wir eine insgesamt sehr geringe Polyneuropathierate feststellen. Erfreulicherweise war keine Grad III/IV-Ausprägung zu beobachten und im Rahmen unserer Lebensqualitätsanalysen auch eine rasche Erholung im ersten Jahr nach Abschluss der Chemotherapie, dies konnten auch andere Arbeitsgruppen beschreiben [Pignata et al., 2008]. Die Prävalenz der Polyneuropathie liegt beim konventionellen 3-Wochen-Regime im Allgemeinen zwischen 13% und 30% [Greimel et al. 2006, Ozols 2003, Bookman et al. 2009]. In unserer vorherigen Studie mit wöchentlichem Paclitaxel und Carboplatin beobachteten wir eine Rate von 31,8%, wobei 2,3% eine Grad III-Ausprägung zeigten [Sehouli et al. 2008]. Dieser indirekte Vergleich hat selbstverständlich seine methodischen Limitationen, die nur durch eine prospektive Studie ausgeschlossen werden können. Bei der simultanen Applikation von Paclitaxel und Carboplatin im wöchentlichen Rhythmus

zeigte sich zudem die Anämie als einer der Hauptgründe für Therapieverschiebungen und vorzeitigen Therapieabbrüchen. Von 34 Patientinnen, die eine hämatologische Grad III- oder IV-Toxizität entwickelten, brachen 14 Patientinnen die Studientherapie vorzeitig ab. Daher inkorporierten wir in das aktuelle sequentielle Konzept mit Carboplatin und Paclitaxel die prophylaktische Gabe von Erythropoietin.

Trotz der Tatsache, dass Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom und zytoreduktiver Operation sowie systemischer Chemotherapie ein besonderes Risiko für die Entwicklung von Thrombosen und Embolien besitzen, haben wir in unserer Studie mit Behandlung von 97% der Patientinnen mittels Erythropoietin Injektionen keine signifikante Erhöhung der thromboembolischen Ereignissen beobachtet. Nur 5 (4,8%) Patientinnen entwickelten während der Studientherapie derartige Ereignisse, was im Rahmen der Angaben anderer publizierten Studien (2,8-8,8%) liegt [Tateo et al. 2005, Rodriguez et al. 2007].

Aufgrund aktueller Studiendaten zu Kopf-Hals-Tumoren, Mammakarzinomen, nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinomen (NSCLC) und Tumoranämien (Patienten mit einer Anämie ohne Chemotherapie), die geringere Überlebensraten für die mit Erythropoietin behandelten Patienten zeigten [Henke et al. 2003; Leyland-Jones et al. 2005, Wright et al. 2007; Smith et al. 2008], ist eine teils kontroverse Diskussion bezüglich der Sicherheit der Erythropoietin-Therapie entfacht worden.

Bei der kritischen Analyse der Daten sollte jedoch berücksichtigt werden, dass diese Studien zum Teil Behandlungssituationen (Behandlung Tumoranämie ohne Chemotherapie) untersuchten, für die die ESF-Therapie nicht zugelassen ist und die empfohlenen Ausgangs- bzw. Zielhämoglobinwerte nicht eingehalten wurden. In unserer Studie wurde strikt darauf geachtet, dass die Hämoglobinkonzentration nicht einen Wert von 13g/dl überschritt. Zwei Metaanalysen zur Behandlung mit ESF konnten dagegen keinen negativen Effekt hinsichtlich des Überlebens zeigen [Bohlius et al. 2006; Ross et al. 2006]. Auch die Arbeitsgruppe um Blohmer konnte keinen Nachteil durch den prophylaktischen Einsatz von Erythropoietin bei Patientinnen mit High risk Zervixkarzinom feststellen. Die Erythropoietin-Gruppe zeigte ähnlich unserer aktuellen Studie erwartungsgemäß einen stabileren medianen Hb-Wert, eine geringere Transfusionsrate. Außerdem konnte Blohmer zusätzlich einen Trend zu einer niedrigeren Rezidivrate im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne Erythropoietingaben beobachten [Blohmer et al. 2001].

Zusammenfassend sehen wir keine Bedenken zu einer Erythropoetingabe während der Chemotherapie beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom, wenn die allgemein gültigen Grundsätze der Applikation eingehalten werden [Bokemeyer et al. 2007].

In der hier präsentierten Studie setzten wir nur das Paclitaxel, nicht jedoch das Carboplatin in den wöchentlichen Therapierhythmus, da verschiedene klinische und präklinische Studien einen „dose-dense-effect“ beim Ovarialkarzinom nur für das Paclitaxel, aber nicht für das Carboplatin beschreiben [Liebmann et al. 1993, Lopes et al. 1993].

Neuere monozentrische Phase-I/II-Studien berichten zwar von hohen Ansprechraten einer dosisdichten Behandlung, die jedoch noch nicht durch Phase-III-Studien bestätigt worden sind [Sharma et al. 2009, Cadron et al. 2009].

Außerdem beschreiben einige Studien an Xenograft-Modellen zusätzliche anti-angiogenetische Effekte für niedrig dosierte Paclitaxel Infusionen. Darüber hinaus induziert die wöchentliche Applikation von Platinanaloga häufiger als die Gabe von Paclitaxel hämatologische Nebenwirkungen, die eine Therapieverzögerung verursachen.

Um die Therapielänge vergleichbar zu machen, wurde in der hier von uns vorgestellten Studie Carboplatin im Abstand von 3 Wochen, gefolgt von 12 Applikationen von Paclitaxel im wöchentlichen Rythmus verabreicht, womit eine geringere Gesamtdosis von Carboplatin im Vergleich zur konventionellen Behandlung mit Carboplatin nach AUC 5 resultierte.

Die optimale Gesamtdosis für das Carboplatin ist aber bisher noch nicht definiert. Verschiedene Untersuchungen konnten keine Verbesserung des progressionsfreien Überlebens oder des Gesamtüberlebens durch eine Dosiserhöhung oder Verlängerung der Therapiezyklen mit platinhaltigen Zyklen beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom erzielen [Jakobsen et al. 1997, Gore et al. 1998, Kaye et al. 2009]. Daher sollten auch zukünftige Studien die Optimierung der Carboplatindosis untersuchen.

Nach den Erfahrungen mit der simultanen wöchentlichen Applikation von Carboplatin und Paclitaxel [Sehouli et al. 2002 und 2008] wurde nun erstmals diese Studie zum sequentiellen Einsatz von Carboplatin im Abstand von 21 Tagen, gefolgt von der wöchentlichen Applikation von Paclitaxel konzipiert. Hierbei konnten wir neben der vielversprechenden Wirksamkeit ein besonders günstiges Nebenwirkungsprofil dieses Regimes demonstrieren.

Im indirekten Vergleich unserer Ergebnisse zu der kürzlich präsentierten Japanischen Studie (JCGO Trial) scheinen die von uns hier vorgestellten Toxizitäten geringer zu sein [Isonishi et al. 2008].

In der aktuellen Studie beobachteten wir nur bei 3% der Patientinnen eine Grad III/IV-

Anämie, wobei in der japanischen Studie 69% eine Grad III/IV-Anämie entwickelten. Anzumerken ist aber, dass der Grossteil unserer Patientinnen Erythropoetingaben erhielt. Informationen über die Rate der sekundär applizierten Erythropotingaben wurden bei der ASCO Präsentation der japanischen Studie nicht angegeben.

In der NOGGO-Studie mit simultanen und wöchentlichen Applikation von Paclitaxel und Carboplatin lag die Grad III/IV-Anämierate bei 55,8%, wobei in dieser Studie keine Gaben von Erythropoetin erlaubt waren. Auch die Raten von Leukopenie (92%) und Thrombozytopenien (44%) waren in dieser Studie höher. In der sequentiellen Studie erhielten nur 21% der Patientinnen nicht die komplette Anzahl der geplanten Zyklen. Im Vergleich hierzu konnten 33,3% der Patientinnen aus der NOGGO-Studie mit simultaner wöchentlicher Gabe von Paclitaxel und Carboplatin und 53% der Patientinnen der Japanischen Studie wegen Toxizitäten nicht die kompletten Therapiezyklen erhalten.

Trotz der methodischen Limitationen des Vergleiches nicht-randomisierter Studien scheint der sequentielle Studienansatz vergleichbare Effektivitätsdaten bezüglich des progressionsfreien und Gesamtüberlebens zu erzielen.

Aufgrund der hier präsentierten Ergebnisse sollte eine prospektive Phase-III-Studie initiiert werden, die die sequentiell applizierte Kombination aus Carboplatin (q21d) und Paclitaxel (q1w) gegen das etablierte 3-Wochen Regime beider Substanzen vergleicht.

Aktuell versuchen verschiedene Arbeitsgruppen, das Therapiekonzept der kombinierten intraperitonealen und intravenösen Chemotherapie der GOG 172-Studie zu optimieren, da das Primärkonzept erhebliche Toxizitäten induzierte und nur ein geringer Teil der Patientinnen dem Studienprotokoll komplett folgen konnte [Armstrong et al. 2006, Walker et al. 2006].

Ist ein idealer Standardarm definiert, sollte auch dieser in die Diskussion zur prospektiven Studie zum Einsatz der wöchentlichen Therapie Einzug finden. Hierbei sollte das progressionsfreie Überleben als primäres Studienziel definiert werden.

Als sekundäre Studienziele sollten die Lebensqualität (EORTC QIQ30, Ovar 28) und Kosten-Nutzen Analysen formuliert werden.

## 6 ZUSAMMENFASSUNG

### *Einleitung:*

Der aktuelle nationale und internationale Therapiestandard beim fortgeschrittenen Ovarial-, Tuben und Peritonealkarzinoms (FIGOIIb-IV) besteht aus einer primären zytoreduktiven Chirurgie, gefolgt von 6 Zyklen Paclitaxel (175mg/m<sup>2</sup>) und Carboplatin (AUC 5) im Abstand von 21 Tagen. Alle aktuellen Versuche zur Verbesserung des progressionsfreien und Gesamtüberleben mittels Einbau einer nicht-kreuzresistenten chemotherapeutischen oder zielgerichteten Substanz sind bisher fehlgeschlagen

Auf Basis verschiedener präklinischer und klinischer Studien untersuchen daher verschiedene Arbeitsgruppen aktuell die Optimierung der zytostatischen Behandlung mittels Veränderung des Therapieregimes. Hierbei scheint die wöchentliche Applikation von Paclitaxel zusätzliche Tumoreffekte zu induzieren. Einen Vorteil hinsichtlich der Tumorkontrolle einer wöchentlichen Applikation von Platinanaloga konnten ältere Studien jedoch nicht zeigen.

Eine sequentielle Gabe beider Substanzen verspricht zusätzlich eine Erniedrigung der hämatologischen und nicht-hämatologischen Toxizitäten. Hierbei könnten insbesondere auch Vorteile bezüglich der Langezeittoxizität betreffend der Polyneuropathie resultieren.

### Patientinnen und Methodik:

Im Rahmen einer multizentrischen Studie wurden 4 Zyklen Carboplatin (AUC 5) im Abstand von 21 Tagen, gefolgt von 12 Applikationen Paclitaxel (80mg/m<sup>2</sup>) an 105 Patientinnen mit Ovarial-, Tuben- oder Peritonealkarzinom untersucht.

Da aus anderen Studien bekannt war, dass Anämie eine der häufigsten kumulativen Nebenwirkungen bei dosisintensivierten bzw. intervallverkürzten Therapien mit Carboplatin und Paclitaxel ist, waren in dem vorliegenden Konzept prophylaktische Applikationen von Erythropoetin erlaubt.

### *Ergebnisse:*

Aus insgesamt 27 Institutionen aus Deutschland wurden 104 Patientinnen mit histologisch gesichertem Ovariakarzinom rekrutiert.

Das mediane Alter der Patientinnen lag bei 60 Jahren und die Spannweite von 23 bis 80 Jahren. Im Median wurden 16 Chemotherapieinfusionen bei einer Spannweite von 1-16 Gaben) appliziert. Die Inzidenz der nicht-hämatologischen Nebenwirkungen war insgesamt gering. Nur 41% der Patientinnen erfuhren eine Alopezie (Grad I-II). Höhergradige Neurotoxizitäten (Grade III-IV) wurden überhaupt nicht beobachtet. Grad III-IV-hämatologische Nebenwirkungen wurden bei 43 % der Patientinnen dokumentiert, wobei

Thrombozytopenien bei 17%, Anämien bei 3%, Leukopenien bei 23% beobachtet wurden. Neutropenisches Fieber traten bei keiner der Patientinnen auf.

Insgesamt erhielten 97% der Patientinnen Erythropoetin-Applikationen, wobei nur bei 5% der Patientinnen thromboembolische Ereignisse beobachtet wurden und somit keine signifikante Erhöhung des Thromboserisikos zu verzeichnen ist.

Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 23 Monaten (Spannbreite: 1-42 Monate) waren insgesamt 32 Patientinnen an der Erkrankung verstorben. Das mediane progressionsfreie Überleben lag bei 25,4 Monaten (95% KI: 18.8-40+). Das mediane Gesamtüberleben war noch nicht erreicht.

#### *Schlussfolgerung:*

Die vorliegende prospektive Studie konnte die gute Verträglichkeit des sequentiellen Therapieregimes und vielversprechende Effektivitätsdaten zeigen. Im Vergleich zu anderen Studien zur Schedule-Optimierung scheint das sequentielle Therapiekonzept deutliche Vorteile im Nebenwirkungsspektrum bei vergleichbarer Effektivität zu bieten.

Aufgrund der präsentierten Ergebnisse sollte daher eine prospektive Phase-III-Studie initiiert werden, die die sequentiell applizierte Kombination aus Carboplatin (q21d) und Paclitaxel (q1w) mit dem etablierten 3-Wochen Regime beider Substanzen vergleicht.

Hierbei sollte das progressionsfreie Überleben als primäres Studienziel definiert werden.

Als sekundäre Studienziele sollten die Lebensqualität (EORTC QLQ30, Ovar 28) und Kosten-Nutzen Analysen formuliert werden. Eine systematische und prospektive Untersuchung der Polyneuropathie sollte ebenfalls wichtiger Aspekt der Studie sein, um bezüglich dieser relevanten Nebenwirkung valide Daten zur akuten und chronischen (Langzeit-)Toxizität generieren zu können. Auch mit dem Hintergrund der potentiellen Möglichkeiten der zahlreichen neuen zielgerichteten Substanzen ist eine Optimierung der aktuellen zytotoxischen Standardtherapie des Ovarialkarzinoms als Grundlage neuer Kombinationen wichtig.

## **6.1 Zusammenfassung (englisch)**

### *Background:*

For the adjuvant setting of advanced ovarian cancer (AOC) after primary radical surgery the combination of paclitaxel and platinum in a three weeks schedule has emerged as the current standard. All the current various attempts to improve the progression free and overall survival by adding a third cytotoxic agent or a molecular biological target have failed in various

randomized trials. In preclinical studies additional anti-angiogenic effects of low dose paclitaxel infusion was demonstrated but not for the platinum compounds. A sequential schedule of carboplatin and paclitaxel has the potential to improve the therapeutic index.

#### **Patients and Methods:**

In this multicenter phase II trial 4 cycles of carboplatin at a dose of AUC 5 (d1/q21d) followed by 12 cycles weekly paclitaxel at a dose of 80mg/m<sup>2</sup> (d1/q7d) were applied after primary radical surgery. The patients were recruited from 27 German centers. Eligible were all optimally or suboptimal debulked patients with FIGO IA to IV ovarian cancer. All patients with hemoglobin levels lower than 12 mg/dl received erythropoietin additionally due the experience that anemia is frequently observed in dose-dense chemotherapies.

#### *Results:*

Overall, 105 patients from 27 institutions were enrolled into the present trial. The median age of the patients was 60 years (range 23-80 years). A median number of 16 courses (range 1-16) were applied. The incidence of non-hematological toxicities was very low. Only 41% of all patients experienced alopecia (grade I-II). Severe neurotoxicity (grade III-IV) was not observed. Grade III-IV hematological toxicity (43 % of all pts) included thrombocytopenia (17%), anemia (3%), leucopenia (23%), neutropenic fever (0%).

Overall, 97% received erythropoietin during chemotherapy. Thromboembolic events (4%) were not increased in patients who received erythropoietin. After a median time of 23 months (range: 1-42 months) 32 patients had died, the median overall survival was not reached. The progression free survival was 25.4 months (95% CI: 18.8-40+).

#### *Conclusion:*

This present prospective study indicated the excellent toxicity profile and demonstrated promising anti-tumor activity. These results suggest that this sequential regimen using weekly paclitaxel represents an efficacious and well-tolerated regimen. A randomized study comparing this new schedule with the conventional 3-week protocol is warranted. Hereby, progression free survival should be the primary objective, and analyzes of cost-effectiveness including quality of life measurements (EORTC QLQ30, Ovar 28) should be defined as second objectives.

Furthermore, a systematic evaluation of the neurotoxicity should be incorporated in the prospective trial to define the best therapeutic index of the different regimens for patients with advanced ovarian cancer.

## 7 LITERATURVERZEICHNIS

Abels RI: Use of recombinant human erythropoietin in the treatment of anemia in patients who have cancer. *Semin Oncol* 1992; 19: 29-35.

Abu-Rustum NR, Aghajanian C, Barakat RR, Fennelly D, Shapiro F, Spriggs D. Salvage weekly paclitaxel in recurrent ovarian cancer. *Semin Oncol* 1997; 24(5 Suppl 15):62-67.

AGO-Leitlinien. State of the art 2009: [www.ago-ovar.de](http://www.ago-ovar.de)

Armstrong, DK, Bundy B, Wenzel L, Huang HQ, Baergen R, Lele S, Copeland LJ, Walker JL, Burger RA .Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel for ovarian cancer. *N Engl J Med* 2006; 354: 34-43.

Barduagni M, Alessandra F, De Marinis F et al. Carboplatin and weekly paclitaxel (P): a phase I-II study in advanced NSCLC. *Proc Am Soc Clin Oncol* 19, 1913, 1999 (ich finde ähnlicher Überschrift- s.1.1 am Ende der Liste)

Barrett-Lee PJ, Bailey NP, O'Brien ME, Wager E et al.: Large-Scale UK audit of blood transfusion requirements and anemia in patients receiving cytotoxic chemotherapy. *Brit J Canc* 2000, 82: 93-7

Belani CP, Aisner J, Day R, Ramanathan R, Jett J, Capozzoli MJ, Bahri S, Hiponia D. Weekly paclitaxel and carboplatin with simultaneous thoracic radiotherapy for locally advanced non-small cell lung cancer: three years follow-up. *ASCO Annual Meeting 1997*, abstract 1608

Belotti D, Vergani V, Drudis T, Borsotti, P, Pitelli, MR, Viale G, Giavazzi R und Taraboletti: The microtubule-affecting drug paclitaxel has antiangiogenic activity. *Clin Cancer Res* 1996; 2(11):1843-9.

Benedet JL, Bender H, Jones H 3rd, Ngan HY, Pecorelli S. FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. *Int J Gynaecol Obstet.* 2000 Aug;70(2):209-62.

Berek JS. Interferon plus chemotherapy for primary treatment of ovarian cancer, commentary. *Lancet* 2000; 356:6-7.

Bernaudin M, Marti HH, Roussel S, .Divoux D, Nuvelot A, MacKenzie ET, Petit EA potential role for erythropoietin in focal permanent cerebral ischemia in mice. *J Cereb Blood Flow Metab* 1999;(19) :643-51.

Bertelsen K, Grenman S, Rustin GJS. How long should first-line chemotherapy continue? *Ann Oncol* 10(Suppl):17-20, 1999.

Blohmer JU, Paepke S, Bohmer D, Ernhardt B, Sehouli J, Elling D, Lichtenegger W. [Adjuvant chemotherapy of cervix carcinoma –results of a phase II study]. Zentralbl Gynakol 2001; 123(5): 286–91.

Bohlius J, Wilson J, Seidenfeld J, Piper M, Schwarzer G, Sandercock J, Trelle S, Weingart O, Bayliss S, Djulbegovic B, Bennett CL, Langensiepen S, Hyde C, Engert A. Recombinant human erythropoietins and cancer patients: updated meta-analysis of 57 studies including 9353 patients. J Natl Cancer Inst 2006; 98(10): 708–14.

Bokemeyer C, Aapro MS, Courdi A, Foubert J, Link H, Osterborg A, Repetto L, Soubeyran P, European Organization for Research and Treatment of cancer (EORTC) Taskforce for the Elderly. Eur J Cancer, 2007; 43 (2): 258-270

Bokemeyer C et al. Anämie bei Tumorpatienten. Der Onkologe 2007; 13(Suppl 5): 1–7.

Bolis G, Favalli G, Danese S, Zanaboni F, Mangili G, Scarabelli C, Tateo S, Valsecchi MG, Scarfone G, Richiardi G, Frigerio L, Melpignano M, Villa A, Parazzini F : Weekly cisplatin given for 2 months versus cisplatin plus cyclophosphamide given for 5 months after cytoreductive surgery for advanced ovarian cancer. J Clin Oncol 1997; 15(5):1938-44.

Bookman MA, Brady MF, McGuire WP, Harper PG, Alberts DS, Friedlander M, Colombo N, Fowler JM, Argenta PA, De Geest K, Mutch DG, Burger RA, Swart AM, Trimble EL, Accario-Winslow C, Roth LM. J Clin Oncol. Evaluation of new platinum-based treatment regimens in advanced-stage ovarian cancer: a Phase III Trial of the Gynecologic Cancer Intergroup 2009 Mar 20;27(9):1419-25. Epub 2009 Feb 17

Breier S, Lebedinsky C, Pelayes L, Nicolaci N, Roffé C, Traine G, Breier V. Phase I study of weekly Paclitaxel (P) in previously treated patients (pts). 21 European Society for Medical Oncology Congress, Nov.2-5/1996, Abstract 641

Briasoulis E et al. Long term weekly administration of Paclitaxel (PTX) in chemotherapie naive patients, phase I study: single versus cumulative dose limiting toxicity (sDLT/ cDLT). Proceedings of ASCO , Volume 16, abstract 811(ich kann das nicht finden) ?

Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong, DK, Trimble EL and Montz FJ. Survival impact of maximum cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum-era: a meta-analysis of 6,885 patients. J Clin Oncol 20:1248-59, 2002.

Burger R. A., Sill M., J. Monk, Greer B., Sorosky J. Phase II trial of bevacizumab in persistent or recurrent epithelial ovarian cancer (EOC) or primary peritoneal cancer (PPC): a Gynecologic Oncology Group (GOG) study. Journal of Clinical Oncology, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings. Vol 23, No. 16S, Part I of II (June 1 Supplement), 2007

Boyd J. Molecular genetics of hereditary ovarian cancer. In: Rubin S, Sutton G, eds. 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.

Cadron I, Leunen K, Amant F, Van Gorp T, Neven P, Vergote I. The "Leuven" dose-dense paclitaxel/carboplatin regimen in patients with recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2007 Aug;106(2):354-61

Calvert AH, Newell DR, Gumbrell LA, O' Reilly S, Burnell M, Boxall FE, Siddik ZH, Judson IR, Gore ME, Wiltshaw. Carboplatin dosage: prospective evaluation of a simple formula based on renal function. *J Clin Oncol* 7:1748-56, 1989.

Cannistra S. A., Matulonis U., Penson R., Wenham R, Armstrong D., Burger R. A., Mackey H., Douglas J., Hambleton J, McGuire W. Bevacizumab in patients with advanced platinum-resistant ovarian cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 24, No. 18S (June 20 Supplement), 2006: 5006

Cella D: The Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia (FACT-An) Scale: A new tool for the assessment of outcomes in cancer anemia and fatigue. *Semin Hematol.*, 1997 Juli 34(3 Suppl.2): 13-19.

Chang A, Hui L, Boros L, Asbury R, Rubins J. Phase I study of weekly one-hour paclitaxel treatment in advanced malignant diseases. *Proceedings of ASCO Annual Meeting 1997*. Volume 16, abstract 817. Identifying hemoglobin level for optimal quality of life : results of an incremental analysis. *Proceedings of ASCO Annual Meeting 1999*, abstract 2215

Clarke-Pearson DL. Clinical practice. Screening for ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2009 Jul 9;361(2):170-7.

Cohen CJ, Jennings TS. Screening for ovarian cancer: the role of non-invasive imaging techniques. *Am J Obstet Gynecol*. 1994 Apr;170(4):1088-94.

Conte PF, Favalli G, Gadducci A, Katsaros D, Benedetti Panici PL, Carpi A, Scambia G, Ballardini M, Nanni N, Pecorelli S, and other members of the After 6 Italian Cooperative Group Final results of After-6 protocol 1: A phase III trial of observation versus 6 courses of paclitaxel (Pac) in advanced ovarian cancer patients in complete response (CR) after platinum-paclitaxel chemotherapy (CT). *Journal of Clinical Oncology*, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, No. 18S (June 20 Supplement), 2007: 5505.

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 Oct 21;307(17):1047-51

Csóka K, Dhar S, Fridborg H, Larsson R, Nygren P. Differential Activity of Cremophor EL and paclitaxel in patients' tumor cells and in human carcinoma cell lines in vitro. *Cancer* 1997 Mar 15,1225-1233.

Dembo AJ, Davy M, Senwig AE, Berle EJ, Bush RS, Kjorstad K. Prognostic factors in patients with stage I epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1990 Feb;75(2):263-73.

Demetri GD, Kris M, Wade J, Degos L, Cella D.: Quality of Life benefit in chemotherapy patients treated with Epoetin alfa is dependent of disease response or tumor type: results from a prospective community oncology study. Procrit Study Group. *J Clin Oncol*, 1998 Oct;16(10):3412-25.

DePriest PD, Varner E, Powell J, et al: The efficacy of a sonographic morphology index in identifying ovarian cancer: A multi-institutional investigation. 1994, *Gynecol Oncol* 55:174–178

du Bois A, Quinn M, Thigpen T, Vermorken J, Avall-Lundqvist E, Bookman M, Bowtell D, Brady M, Casado A, Cervantes A, Eisenhauer E, Friedlaender M, Fujiwara K, Grenman S, Guastalla JP, Harper P, Hogberg T, Kaye S, Kitchener H, Kristensen G, Mannel R, Meier W, Miller B, Neijt JP, Oza A, Ozols R, Parmar M, Pecorelli S, Pfisterer J, Poveda A, Provencher D, Pujade-Lauraine E, Randall M, Rochon J, Rustin G, Sagae S, Stehman F, Stuart G, Trimble E, Vasey P, Vergote I, Verheijen R, and Wagner U. 2004 consensus statement on the management of ovarian cancer: final document of the 3rd International Gynecologic Cancer Intergroup Ovarian Cancer Consensus Conference (GCIG OCCC 2004). 2005. *Annals of Oncology* 16 (Supl. 8) viii7-viii12, 2005, European Society for Medical

du Bois A, Schmalfeldt B, Meier W, Sehouli J, Pfisterer J. Ovarian cancer--can intraperitoneal therapy be regarded as new standard in Germany? *Int J Gynecol Cancer*. 2006 Sep-Oct;16(5):1756-60.

du Bois A, Weber B, Rochon J, Meier W, Goupil A, Olbricht S, Barats Jean-Claude, Kuhn W, Orfeuvre H, Wagner U, Richter B, Lueck HJ, Pfisterer J, Costa S, Schroeder W, Kimmig R, Pujade-Lauraine E for AGO-OVAR and GINECO. Addition of epirubicin as third drug to carboplatin-paclitaxel in firstline treatment of advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 24: 1127-1135

du Bois A., Kristensen G, Joly F, Müller HH, Belau A, Avall-Lundqvist E, Weber B, Hanker L, Lindegaard J, Levy E, Lück HJ, Wollschläger U, Canzler U, Schröder W, Sehouli J, Houbert J. Randomized phase-III study (AGO-OVAR-9, GINECO-TCG, NSGO-OC-0102): gemcitabine – paclitaxel-carboplatin (TCG) vs. Paclitaxel-carboplatin (TC) as first-line treatment of ovarian cancer (OC), 12th IGCS Biennial Meeting, Abstract 2008\_480, 2008

du Bois A, Rochon J, Lamparter C, and Pfisterer J. Das Qualitätssicherungsprogramm der AGO Organkommission OVAR (QS-OVAR): Versorgungsstruktur und Realität in Deutschland 2001. The Quality Assurance Program of the AGO Organkommission OVAR (QS-OVAR): Pattern of Care and Reality in Germany 2001. 2005. *Zentralbl Gynakol*. 2005 Feb; 127(1):9-17.

Eichbaum MH, Weiss LM, Bruckner T, Schneeweiss A, Sinn HP, Gebauer G, Fersis N, Kussmaul J, Sohn C. Prognostic impact of hemoglobin levels before and during

carboplatin/taxane-based chemotherapy in patients with primary invasive epithelial ovarian cancer. *Med Sci Monit.* 2009 Apr;15(4):CR156-63.

Eisenhauer EA, Vermorken LB, van Glabbeke M: Predictors of response to subsequent chemotherapy in platinum pretreated ovarian cancer: A multivariate analysis of 740 patients. *Annals of Oncology* 1997; 8:963-968.

El Khalfaoui K, Oskay-Ozcelik G, Richter R, Pietzner K, Harter P, Münstedt K, Mahner S, Hasenburg A, Wimberger P and Sehouli J. Prognostic factors in ovarian cancer patients with brain metastases: Results of a German multicenter study. *Journal of Clinical Oncology*, 2009 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). Vol 27, No 15S (May 20 Supplement), 2009: e16527

Enomoto T, Kuragaki C, Yamasaki M, Sugita N - Is clear cell carcinoma and mucinous carcinoma of the ovary sensitive to combination chemotherapy with paclitaxel and carboplatin? ASCO Annual Meeting 2003, Abstract 1797

Fathalla MF. Incessant ovulation – a factor in ovarian neoplasia? *Lancet* 1971;2(7716):163.

Fenelly D, Aghajanian C, Shapiro F, O'Flaherty C, McKenzie M, O'Connor C, Tong W, Norton L: Phase I and pharmacologic study of paclitaxel administered weekly in patients with relapsed ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1997;15(1):187-192.

Fenelly D, Shapiro F, Aghajanian C, et al: Application of dose-intensive paclitaxel (PTX) utilizing a weekly (W) one-hour (H) infusion schedule: efficacy and feasibility in patients (PTS) with recurrent ovarian cancer. 21. European Society for Medical Oncology Congress, abstract 327P, 1996

Frasci G, Comella A, Parziale A, Casaretti R, Daponte A, Gravina A: Cisplatin-paclitaxel weekly schedule in advanced ovarian cancer. *Annals of Oncology* 8:291-293, 1997.

Friberg G, Oza A. M, Morgan RJ, Vokes EE, Gandara DR, Fleming GF. Bevacizumab (B) plus erlotinib (E) for patients (pts) with recurrent ovarian (OC) and fallopian tube (FT) cancer: Preliminary results of a multi-center phase II trial. *Journal of Clinical Oncology*, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 24, No. 18S (June 20 Supplement), 2006: 5018.

Fuks Z, Newmann CE, Ford C, Jordan JH. Patterns of spread of ovarian carcinoma: relation to therapeutic strategies. *Ovarian Cancer.* 1989;39-51.

Glaspy J, Bukowski R, Steinberg D, Taylor C, Tchekmedyian S, Vadhan-Raj S. Impact of therapy with epoetin alfa on clinical outcomes in patients with nonmyeloid malignancies during cancer chemotherapy in community oncology practice. Procrit Study Group. *J Clin Oncol.* 1997 Mar;15(3):1218-34.

Glaus A: Fatigue in patients with cancer – analyses and assessment. *Recent Results in Cancer research.* Springer Heidelberg 145:54-76, 1998.

Gore M, Mainwaring P, A'Hern R, MacFarlane V, Slevin M, Harper P, Osborne R, Mansi J, Blake P, Wiltshaw E, Shepherd J. Randomized Trial of dose-intensity with single-agent carboplatin in patients with epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16(7):2426-2434.

Gorio A, Gokmen N, Erbayraktar S, Yilmaz O, Madaschi L, Cichetti C, Di Giulio AM, Vardar E, Cerami A and Brines M. Recombinant human erythropoietin counteracts secondary injury and markedly enhances neurological recovery from experimental spinal cord trauma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002 Jul 9;99(14):9450-5. Epub 2002 Jun 24

Grau C, Overgaard J: Significance of hemoglobin concentration for treatment outcome. *Blood Perfusion and Microenvironment of human tumors*. Springer Verlag, Berlin 1998: 101-112.

Grothey A, Burghardt F and Bremer A. Phase I/II trial of weekly applications of taxol in chemoresistant breast and ovarian cancer [Abstract]. *Ann Hematol* 73 (1996), p. 273.

Groopman JE, Itri LM: Chemotherapy-induced anemia in adults: Incidence and treatment. *JNCI* 91:1991; 1616-1634.

Gompel C, Silverberg St G: Pathology in Gynecology and Obstetrics. 4th edition. Chapter 4, The Corpus Uteri 163-284. J B Lippincott Company, Philadelphia, 1994.

Greimel ER, Bjelic-Radisic V, Pfisterer J, Hilpert F, Daghofer F and Andreas du Bois: Randomized Study of the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group Comparing Quality of Life in Patients With Ovarian Cancer Treated With Cisplatin/Paclitaxel Versus Carboplatin/Paclitaxel. *J Clin Oncol* 2006; 24 (4): 579-586.

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.

Hakes TB, Chalas E, Hoskins WJ, Jones WB, Markman M, Rubin SC, Chapman D, Almadrones L, Lewis JL. Randomized prospective trial of 5 versus 10 cycles of cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in advanced ovarian carcinoma. *Gyn Oncol* 1992; 45(3):284-289.

Hann DM, Jacobsen LM, Azzarello LM, Martin SC, Curran SL, Fields KK, Greenberg H, Lyman G. Measurement of fatigue in cancer patients: development and validation of the Fatigue Symptom Inventory. *Quality of Life Research* 1998; 7(4):301-310.

Henke M, Laszig R, Rube C, Schäfer U, Haase KD, Schilcher B, Mose S, Beer KT, Burger U, Dougherty C, Frommhold H. Erythropoietin to treat head and neck cancer patients with anaemia undergoing radiotherapy: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2003 Oct 18;362(9392):1255-60.

Hensley ML, Lebeau D, Leon LF.: Identifikation of Risk Factors for Requiring Transfusion during Front-Line Chemotherapy for Ovarian Cancer. *Gynecol. Oncol* 2001;81:485-489.

Henrich W, Foutopolou C, Sehouli J, Fuchs I, Wolf C, Schmider A, Denkert C, Lichtenegger W, Sehouli J. Value of Preoperative Transvaginal Ultrasound (TVS) in the Description of tumor pattern in Ovarian Cancer Patients: Results of a Prospective Study. *Anticancer Research*, 27: 4289-4294, 2007

Herrstedt J, Huober J, Priou F, Müller H, Baekelandt M, Kurzeder C, Pfisterer J, Stähle A, Ray-Coquard I, du Bois A. A randomized, phase III study (AGO-OVAR-9, GINECO-TCG, NSGO-OC-0102): Gemcitabine-paclitaxel-carboplatin (TCG) versus paclitaxel-carboplatin (TC) as first-line treatment of ovarian cancer (OC): Survival of FIGO stage I-IIA patients. *J Clin Oncol* 2009; 27(18S): LBA5510.

Hess V, A'Hern RP, Gore ME, et al. Relative platinum-resistance of mucinous carcinoma of the ovary. Program and abstracts of the 39th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology; May 31-June 3, 2003; Chicago, Illinois. Abstract 1796.

Högberg T, Glimelius B, Nygren P; SBU-group. Swedish Council of Technology Assessment in Health Care. A systematic overview of chemotherapy effects in ovarian cancer. *Acta Oncol*. 2001;40(2-3):340-60.

Höper J, Plasswilm L, Tannapfel a, Cordes N, Demir R: Posterpresentation ECCO 9, 1997.

Isonishi S, Yasuda M, Takahashi F, Katsumata N, Kimura E, Aoki K, Jobo T, Terauchi F, Tsuda H, Sugiyama T. Randomized phase III trial of conventional paclitaxel and carboplatin (c-TC) versus dose dense weekly paclitaxel and carboplatin (dd-TC) in women with advanced epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer: Japanese Gynecologic Oncology. *J Clin Oncol* 26: 2008 (May 20 suppl; abstr 5506).

Irvine DM, Vincent L, Bubela N, Thompson L, Graydon J. A critical appraisal of the research literature investigating fatigue in the individual with cancer. *Cancer Nursing*,1991;14(4): 188-199.

Itri LM: Managing Cancer-related anemia with epoetin alfa. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(1): 73-77.

Jacobs I and Lancaster J. The molecular genetics of sporadic and familial epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 1996;6:337-355.

Jakobsen A, Bertelsen K, Andersen JE, Havsteen H, Jakobsen P, Moeller KA, Nielsen K, Sandberg E, Stroeyer I. Dose-effect study of carboplatin in ovarian cancer: a danish ovarian cancer group study. *J Clin Oncol* 1997;15(1):193-198.

Jelliffe RW. Creatinine clearance: bedside estimate. *Ann Intern Med* 1973; 79:604-5.

Jemal, A, Siegel R, Ward E, Yongping Hao D, Xu J, Taylor M and Thun MJ. Cancer Statistics. 2008 CA Cancer J Clin 2008; 58:71-96.

Katsumata N, Watanabe T, Mukai H, et al. A phase II trial of weekly paclitaxel/carboplatin as salvage chemotherapy in patients with relapsed ovarian cancer [Abstract]. Proc Am Soc Clin Oncol 2001; 19:865.

Kaye SB, Vasey P, Rustin G, Pledge P, Williams C, Gabra H, Skailes G, Lamont A, Lewsley L, Paul J Randomized trial of inpatient dose escalation of single agent carboplatin as first-line treatment for advanced ovarian cancer: An SGCTG study (SCOTROC 4). J Clin Oncol 27:15s, 2009 (suppl; abstr 5537

Kobayashi H, Kajiwara H, Kanayama S, Yamada Y, Furukawa N, Noguchi T, Haruta S, Yoshida S, Sakata M, Sado T, Oi H. Molecular pathogenesis of endometriosis-associated clear cell carcinoma of the ovary (review). Oncol Rep, 2009 Aug; 22 (2): 233-240.

Kumagai M, Fujii T, Komatsu M, Kusuda T, et al. Paclitaxel plus carboplatin in ovarian cancer—comparison of adverse effects between monthly and weekly administration. Gan To Kagaku Ryoho 2001; 31:555-9.

Kurihara M, Sakamoto H, Ohta Y, Takami T, Takami M, Nakayan H, Ohtani K, Masaoka N, Yamamoto T, Satoh K. Patient compliance and the quality of life are well maintained in weekly paclitaxel and carboplatin therapy for advanced gynecologic cancers in Japanese women. Gan To Kagaku Ryoho 2001; 28:55-61.

Kurtz AB, Tsimikas JV, Tempany CM, Hamper UM, Arger PH, Bree RL, Wechsler RJ, Francis IR, Kuhlmann JE, Siegelmann ES, Mitchell DG, Silverman SG, Brown DL, Sheth S, Coleman BG, Ellis JH, Kurman RJ, Caudry DJ, McNeil BJ. Diagnosis and staging of ovarian cancer: comparative values of Doppler and conventional US, CT, and MR imaging correlated with surgery and histopathologic analysis—report of the Radiology Diagnostic Oncology Group. Radiology. 1999 Jul;212(1):19-27.

Lambert HE, Rustin GJ, Gregory WM, Nelstrop AE. A randomized trial of five versus eight courses of cisplatin or carboplatin in advanced epithelial ovarian carcinoma. A North Thames Ovary Group Study. Ann Oncol. 1997 Apr;8(4):327-33.

Leitzmann MF, Koebnick C, Danforth KN, Brinton LA, Moore SC, Hollenbeck AR, Schatzkin A, Lacey JV Jr. Body mass index and risk of ovarian cancer. Cancer. 2009 Feb 15;115(4):812-22.

Leyland-Jones B, Semiglazov V, Pawlicki M, Pienkowski T, Tjulandin S, Manikhas G, Makhson A, Roth A, Dodwell D, Baselga J, Biakhov M, Valuckas K, Voznyi E, Liu X, Vercammen E. Maintaining normal hemoglobin levels with epoetin alfa in mainly nonanemic patients with metastatic breast cancer receiving first-line chemotherapy: a survival study. J Clin Oncol. 2005 Sep 1;23(25):5960-72. Epub 2005 Aug 8.

Levanon K, Crum C, Drapkin R. New insights into the pathogenesis of serous ovarian cancer and its clinical impact. *J Clin Oncol*. 2008 Nov 10;26(32):5284-93.

Lichtenegger W, Sehoul J, Buchmann E, Karajanev C, Weidemann H. Operative results after primary and secondary debulking-operations in advanced ovarian cancer. *Journal of Obstet and Gyn Res* 12/1998; 24(6) : 447-451.

Liebmann JE, Cook JA, Lipschultz C, Teague D, Fisher J, Mitchell JB: Cytotoxic studies of paclitaxel (Taxol® ) in human tumor cell lines. *Br J cancer* 1993; 68(6):1104-1109.

Littlewood TJ, Rapoport B, Bajetta E, Nortier J. Possible relationship of hemoglobin levels with survival in anemic cancer patients receiving chemotherapy. *Proc ASCO* 19, abstract 2381,2000.

Littlewood TJ, Bajetta E, Nortier JWR, Vercaemmen E, Rapoport B: Effects of Epoetin Alfa on Hematologic Parameters and Quality of Life in Cancer Patients Receiving Nonplatinum Chemotherapy: Results of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J Clin Oncol* 2001; 19(11): 2865-2874.

Loeffler TM, Freund W, Lipke J, Hausamen TU: Schedule- and dose-intensified paclitaxel as weekly 1-hour infusion in pretreated solid tumors: results of a phase I/II trial. *Sem Oncol* 1996; 23(6):32-34.

Loeffler TM, Freund W, Hausamen TU. Dose-dense weekly paclitaxel and carboplatin in advanced solid tumors. *ASCO* 1997, abstract 779.

Lokich J, Anderson N. Carboplatin versus cisplatin in solid tumors: An analysis of the literature. *Ann Oncol* Jan 1998; 9:13-21.

Lopes NM, Adams EG, Pitts TW, Bhuyan BK. Cell kinetics and cell cycle effects of Taxol® on human and hamster ovarian cell lines. *Cancer Chemoth Pharmacol* 1993; 32(3):235-242.

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.

Lück H-J, et al. Ist die wöchentliche ambulante Paclitaxel-Therapie als 1-h Infusion bei mehrfach vorbehandelten Patientinnen mit metastasierten Breast- bzw. Ovarialkarzinom eine neue Therapieoption? *Norddeutscher Gynäkologenkongreß* 1997 B4.10(das kann ich nicht finden)

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: Weekly Paclitaxel in the management of ovarian cancer. *Seminars in Oncology* 2000; 27(3/7):37-40.

Markman M, Kulp B, Peterson G, Kennedy A: Weekly carboplatin as a strategy to prevent severe treatment-related emesis. *Gynecol Oncol* 2000; 78(2):265-265.

Markman M, Blessing J, Rubin SC, Connor J, Hanjani P, Waggoner S. Phase II trial of weekly paclitaxel (80 mg/m<sup>2</sup>) in platinum and paclitaxel-resistant ovarian and primary peritoneal cancers: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2006;.101(3):436-40.

Markman M, Liu PY, Moon J, Monk BJ, Copeland L, Wilczynski S, Alberts D. Impact on survival of 12 versus 3 monthly cycles of paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>) administered to patients with advanced ovarian cancer who attained a complete response to primary platinum-paclitaxel: follow-up of a Southwest Oncology Group and Gynecologic Oncology Group phase 3 trial. *Gynecol Oncol*. 2009 Aug;114(2):195-8. Epub 2009 May 17.

McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, Homesley HD, Creasman WT, Berman ML, Ball H, Berek JS, Woodward J. Assessment of dose-intensive therapy in suboptimally debulked ovarian cancer: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 1995;13(7):1589-1599.

Mc Guire WP, Hoskins WJ, Brady MF, Kucera PR, Partridge EE, Look KY, Clarke-Pearson DL, Davidson M: Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and IV ovarian cancer. *N Engl J Med*. 1996 Jan 4;334(1):1-6.

Menon U, Talaat A, Rosenthal AN, Macdonald ND, Jeyerajah AR, Skates SJ, Sibley K, Oram DH, Jacobs IJ. 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, Ryan A, Burnell M, Sharma A, Lewis S, Davies S, Philpott S, Lopes A, Godfrey K, Oram D, Herod J, Williamson K, Seif MW, Scott I, Mould T, Woolas R, Murdoch J, Dobbs S, Amso NN, Leeson S, Cruickshank D, McGuire A, Campbell S, Fallowfield L, Singh N, Dawney A, Skates SJ, Parmar M, Jacobs I. 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). *Lancet Oncol*. 2009 Apr;10(4):327-40.

Mørch LS, Løkkegaard E, Andreasen AH, Krüger-Kjaer S, Lidegaard O. Hormone therapy and ovarian cancer. *JAMA*. 2009 Jul 15;302(3):298-305

National Cancer Institute: Cancer Therapy Evaluation Program: Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE). [Http://ctep.cancer.gov/reporting/ctc\\_v30.html](http://ctep.cancer.gov/reporting/ctc_v30.html)

Narod SA, Sun P, Ghadirian P, Lynch H, Isaacs C, Garber J, Weber B, Karlan B, Fishman D, Rosen B, Tung N, Neuhausen SL. Tubal ligation and risk of ovarian cancer in carriers of

BRCA 1 or BRCA 2 mutations: a case-control study. *Lancet*. 2001 May 12;357(9267):1467-70.

Nowrouzian M, Kasper C, Oberhoff C: Pathophysiology of cancer-related anemia. In Smyth JF, Boogarts MA, Ehmer BRM (eds): *rhErythropoietin in cancer supportive treatment*. New York, Marcel Dekker, 1996

Obermair A, Petru E, Windbichler G, Peters-Engl C, Graf AH, Stummvoll W, Kaider A, Kurschel S, Kölbl H, Sevelda P. Significance of pretreatment serum hemoglobin and survival in epithelial ovarian cancer. *Oncol Rep*. 2000 May-Jun;7(3):639-44.

O'Boyle J, Lin WM, Coleman R, Miller D, Farrar D, King M. Combined carboplatin and weekly paclitaxel (P) chemotherapy for recurrent gynecologic malignancies: preliminary data. *Proc Am Soc Clin Oncol* 19: 2000 (abstr 1623D).

Ozols RF, Bundy BN, Greer BE, Fowler JM, Clarke-Pearson D, Burger RA, Mannel RS, DeGeest K, Hartenbach EM, Baergen R; Gynecologic Oncology Group. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 2003 Sep 1;21(17):3194-200. Epub 2003:

Panici PB, Maggioni A, Hacker N, Landoni F, Ackermann S, Campagnutta E, Tamussino K, Winter R, Pellegrino A, Greggi S, Angioli R, Mancini N, Scambia G, Dell'Anna T, Fossati R, Floriani I, Rossi RS, Grassi R, Favalli G, Raspagliesi F, Giannarelli D, Martella L, Mangioni C. Systematic aortic and pelvic lymphadenectomy versus resection of bulky nodes only in optimally debulked advanced ovarian cancer: a randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst*. 2005 Apr 20;97(8):560-6.

Parazzini F, Valsecchi G, Bolis G, Guarnerio P, Reina S, Polverino G, Silvestri D. Pelvic and paraortic lymph nodal status in advanced ovarian cancer and survival. *Gynecol Oncol*. 1999 Jul;74(1):7-11.

Pecorelli S, Benedet J, Beller U, Creasman W, Heintz A, Pettersson F. FIGO Annual Report on the Results of Treatment in Gynaecological Cancer. FIGO Annual Report on the Results of Treatment in Gynaecological Cancer. Oxford, England: Isis Medical Media Ltd, 2001;6:1-184.

Pfisterer J, Kaye SB, Vasey PA. Docetaxel in ovarian cancer: phase III perspectives and future development. *Semin Oncol*. 2002 Jun;29(3 Suppl 12):22-27.

Pfisterer J, Weber B, Reuss A, Kimmig R, du Bois A, Wagner U, Bourgeois H, Meier W, Costa S, Blohmer JU, Lortholary A, Olbricht S, Stähle A, Jackisch C, Hardy-Bessard AC, Möbus V, Quaas J, Richter B, Schröder W, Geay JF, Lück HJ, Kuhn W, Meden H, Nitz U, Pujade-Lauraine E; AGO-OVAR; GINECO. Randomized phase III trial of topotecan following carboplatin and paclitaxel in first-line treatment of advanced ovarian cancer: a gynecologic cancer intergroup trial of the AGO-OVAR and GINECO. *J Natl Cancer Inst*. 2006 Aug 2;98(15):1036-45.

Piccart MJ, Bertelsen K, James K, Cassidy J, Mangioni C, Simonsen E, Stuart G, Kaye S, Vergote I, Blom R, Grimshaw R, Atkinson RJ, Swenerton KD, Trope C, Nardi M, Kaern J, Tumolo S, Timmers P, Roy JA, Lhoas F, Lindvall B, Bacon M, Birt A, Andersen JE, Zee B, Paul J, Baron B, Pecorelli S. Randomized intergroup trial of cisplatin – paclitaxel versus cisplatin-cyclophosphamide in women with advanced epithelial ovarian cancer: three years results. *J Natl Cancer Inst.* 2000 May 3;92(9):699-708.

Pignata S, Scambia G, Savarese A, Sorio R, Breda E, Ferrandina G, Gebbia V, Musso P, Gallo C, Perrone F. Carboplatin plus paclitaxel (CP) versus carboplatin plus stealth liposomal doxorubicin (CLD) in patients with advanced ovarian cancer (AOC): Activity and safety results of the MITO-2 randomized multicenter trial. *J Clin Oncol* 27:18s, 2009 (suppl; abstr LBA5508)

Pignata S, Breda E, Scambia G, Pisano C, Zagonel V, Lorusso D, Greggi S, De Vivo R, Ferrandina G, Gallo C, Perrone F. A phase II study of weekly carboplatin and paclitaxel as first-line treatment of elderly patients with advanced ovarian cancer. A Multicentre Italian Trial in Ovarian cancer (MITO-5) study. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2008 Jun;66(3):229-36.

Purdie DM, Webb PM, Siskind V, Bain CJ, Green AC. The different etiologies of mucinous and nonmucinous epithelial ovarian cancers. *Gynecol Oncol.* 2003 Jan;88(1 Pt 2):S145-8

Reles A, Wein U, Lichtenegger W. Transvaginal color Doppler sonography and conventional sonography in the preoperative assessment of adnexal masses. *J Clin Ultrasound* 1997;25:217-225.

Ricke J, Sehouli J, Hach C, Hänninen EL, Lichtenegger W, Felix R. Prospective evaluation of contrast-enhanced MRI in the depiction of peritoneal spread in primary or recurrent ovarian cancer. *Epub* 2002 Nov 05. *Eur Radiol.* 5/2003;13(5):943-949.

*Journal of Clinical Oncology*, Vol 20, Issue 19 (October), 2002: 4083-4107.

Rizzo D, Lichtin A, Woolf S, Seidenfeld J, Bennett C, Cella D, Djulbegovic B, Goode M, Jakubowski A, Lee S, Miller C, Rarick M, Regan D, Browman G, Gordon M: Use of Epoetin in Patients with Cancer: Evidence-Based Clinical Practice Guidelines of the American Society of Clinical Oncology and the American Society of Hematology. *Journal of Clinical Oncology*, 2002;4083-4107.

Robert Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland 2003 – 2004. Häufigkeiten und Trends. 6. überarbeitete Auflage, 2008 ([www.rki.de](http://www.rki.de))

Rodriguez AO, Wun T, Chew H, Zhou H, Harvey D, White R. Venous thromboembolism in ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2007; 105: 784-790.

Ross SD, Allen IE, Henry DH, Seaman C, Sercus B, Goodnough LT.

Clinical benefits and risks associated with epoetin and darbepoetin in patients with chemotherapy-induced anemia: a systematic review of the literature. *Clin Ther.* 2006 Jun;28(6):801-31. Review. Erratum in: *Clin Ther.* 2007 May;29(5):985-6.

Rustin GJS, Nelstrop A, Stilwell J, Lambert HB for the North Thames Ovary Group. Savings obtained by CA 125 measurements during therapy for ovarian carcinoma. *Eur J Cancer* 1992; 28(1): 79-82.

Rustin GJS, Nelstrop AE, McClean P, Brady MF, McGuire WP, Hoskins WJ, Mitchell H, Lambert HE. Defining response of ovarian carcinoma to initial chemotherapy according to serum Ca 125. *J Clin Oncol.* 1996 May;14(5):1545-51.

Rustin GJS, van der Burg MEL, Berek JS. Tumour Markers. *Ann Oncol* 1993;4:871-877.

Rustin GJS, Nelstrop AE, Tuxen MK, Lambert HE. Defining progression of ovarian carcinoma during follow-up according to Ca 125: A North Thames Ovary Group study. *Ann Onco* 1996; 7:361-364.

Rustin GJS, Nelstrop AE, Bentzen SM, Piccart MJ, Bertelsen K. Use of tumour markers in monitoring the course of ovarian cancer. *Ann Oncol* 1999; 10 (Suppl): 21-27.

Saif MW, Mehra R. Incidence and management of bevacizumab-related toxicities in colorectal cancer. *Expert Opin Drug Saf.* 2006 Jul;5(4):553-66.

Sabbatini P, Cella D, Chanan-Khan A et al. Cancer and treatment-related anemia. *National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology*, v.1.2003. Rockledge, PA: National Comprehensive Cancer Network, Inc., 2002:ANEM-1-4, ANEM-A, MS-1-9, REF-1-2

Safra T, Bernstein Molho R, Grisaru D, Spigel S, Geva R, Matcejevsky D, Inbar M, J Menzcer J and Levy T. A phase-II study evaluating safety and efficacy with weekly paclitaxel and carboplatin as a primary treatment for patients with advanced epithelial ovarian cancer (EOC). *J Clin Oncol* 2006; 24: abstract 5077.

Safra T, Groshen S, Jeffers S, Tsao-Wei DD, Zhou L, Muderspach L, Roman L, Morrow CP, Burnett A, Muggia FM. Treatment of patients with ovarian carcinoma with pegylated liposomal doxorubicin: analysis of toxicities and predictors of outcome. *Cancer.* 2001 Jan 1;91(1):90-100.

Schelling M, de Waal JC. Präoperative Diagnostik, Diagnosesicherung. In Kuhn: *Manual maligne Ovarialtumoren Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge.* Tumorzentrum München 2001;14-15.

Schiff PB, Horwitz SB: Taxol® stabilizes microtubules in mouse fibroblasts. *Proc Natl Acad Sci USA* 1980; 77(3): 1561-1565.

Schmalfeldt B, du Bois A, Burges A, Emons G, Fink D, Gropp M, Hasenburg A, Jäger W, Kimmig R, Kiechle M, Kommoss F, Kreienberg R, Kuhn W, Lück HJ, Meier W, Münstedt K, Ortmann O, Pfisterer J, Richter B, Runnebaum I, Schröder W, Sehouli J, Tanner B, Wagner U, Weis J. Diagnosis and treatment of malignant ovarian tumors 2005: recommendations of the Kommission Ovar of the AGO. Zentralbl Gynakol. 2006 Feb;128(1):11-7.

Schwartz AL: The Schwartz Cancer Fatigue Scale: Testing, Reliability and Validity. Oncology Nursing Forum 1998; 2(4): 711-717.

Sehouli J, Henrich W, Braicu I, Lichtenegger W. Präoperative Diagnostik beim Ovarialkarzinom Was ist sinnvoll, was ist entbehrlich? Der Gynäkologe. Bandc 39, Nr. 6, 2006, 428-437.

Sehouli J, Stengel D, Elling D, Ortmann O, Blohmer J, Riess H, Lichtenegger W; Ovarian Cancer Study Group of the Nordostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO). First-line chemotherapy with weekly paclitaxel and carboplatin for advanced ovarian cancer: a phase I study. Gynecol Oncol 2002; 85(2): 321–6.

Sehouli J, Mustea A, Konsgen D, Lichtenegger W. Conventional and experimental prognostic factors in ovarian cancer. Zentralbl Gynakol. 2004 Oct;126(5):315-22.

Sehouli J, Oskay-Oezcelik G, Camara O, Keil E, Ledwon P, Diedrich K, Elling D, Gebauer G, Christiansen C, Ortmann O, Lichtenegger W. Charité, Medical Univ, Berlin, Germany; North-Eastern German Society of Gynaecological Oncology, Berlin, Germany. Final analysis of weekly paclitaxel and weekly carboplatin (P) as first-line chemotherapy in 130 patients with advanced ovarian cancer (AOC), Journal of Clin Oncol, Proceedings of ASCO 2005, Vol 23, No 16S, abstract 5057

Sehouli J, Stengel D, Mustea A, Camara O, Keil E, Elling D, Ledwon P, Christiansen B, Klare P, Gebauer G, Schwarz M, Lichtenegger W. Weekly paclitaxel and carboplatin (PC-W) for patients with primary advanced ovarian cancer: results of a multicenter phase-II study of the NOGGO. Cancer Chemotherapy and Pharmacology 2008; 61(2):243-50.

Sehouli J, Stengel D, Elling D, Ortmann O, Blohmer J, Riess H, Lichtenegger W. First-Line chemotherapy with weekly paclitaxel and carboplatin für advanced ovarian cancer: a phase I study. Gynecologic Oncology 2002; 85(2):321-26.

Seidmann AD , Murphy B, Hudis C et al. Activity of Taxol® (T) by weekly 1 hour infusion in patients with metastatic breast cancer (MBC): a phase II and pharmacologic study. Proceedings of ASCO 1997, abstract 517

Sharma R, Graham J, Mitchell H, Brooks A, Blagden S, Gabra H. Extended weekly dose-dense paclitaxel/carboplatin is feasible and active in heavily pre-treated platinum-resistant recurrent ovarian cancer. Br J Cancer 2009; Mar 10;100(5):707-12. Epub 2009 Feb 17.

Silver DF, Piver MS. Effects of recombinant human erythropoietin on the antitumor effect of cisplatin in SCID mice bearing human ovarian cancer: A possible oxygen effect. *Gynecol Oncol*, 1999 May;73(2):280-4.

Silverberg SG. Prognostic significance of pathologic features of ovarian carcinoma (Review). *Current Topics Pathol* 1989;78:85-109.

Simon AM, Zittoun R. Fatigue in cancer patients. *Curr Opin Oncol*.1999 Jul;11(4): 244-249.

Sirén AL, Knerlich F, Poser W, Gleiter CH, Brück W, Ehrenreich H. Erythropoietin and erythropoietin receptor in human ischemic/hypoxic brain.2001 Mar;101(3):271-6.

Smith RE Jr, Aapro MS, Ludwig H, Pintér T, Smakal M, Ciuleanu TE, Chen L, Lillie T, Glaspy JA. Darbepoetin alpha for the treatment of anemia in patients with active cancer not receiving chemotherapy or radiotherapy: results of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Oncol*. 2008 Mar 1;26(7):1040-50. Epub 2008 Jan 28.

Stone P, Richards M, Hardy J. Fatigue in patients with cancer. *Eur J Cancer* 1998 Oct; 34(11): 1670-7.

Swenerton K, Hoskins P, Stuart G, Batist G, Pike J, Onetto N, Fisher B, Eisenhauer E. Phase I study of bi-weekly paclitaxel/cisplatin as initial therapy for advanced ovarian cancer. A study of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *Ann Oncol* 1996 Dec;7(10):1077-9.

Tateo, L. Mereub, S. Salamanoa, C. Klersyc, M. Baroned, A.C. Spyropoulos, F. Piovellad. Ovarian cancer and venous thromboembolic risk. *Gynecologic Oncology* 99 (2005) 119 – 125.

The Cochrane Collaboration: Intraperitoneal chemotherapy for the initial management of primary epithelial ovarian cancer (Review); *The Cochrane Library* 2006, Issue 1:1-28

Tempany CM, Zou KH, Silverman SG, Brown DL, Kurtz AB, McNeil BJ. Staging of ovarian cancer in the peritoneum, lymphnodes and liver: comparison of imaging modalities - a report from the RDOG group. *Radiology [Suppl] RSNA abstract book* 1998;209:258.

ten Bokkel Huinink WW, de Swart CA, van Toorn DW, Morack G, Breed WP, Hillen HF, van der Hoeven JJ, Reed NS, Fairlamb DJ, Chan SY, Godfrey KA, Kristensen GB, van Tinteren H, Ehmer B. Controlled multicentre study of the influence of subcutaneous recombinant human erythropoietin on anaemia and transfusion dependency in patients with ovarian carcinoma treated with platinum-based chemotherapy. *Med. Onc*, 1998 Sep;15(3):174-82.

Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, Verweij J, Van Glabbeke M, van Oosterom AT, Christian MC, Gwyther SG. 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 Feb 2;92(3):205-16.

Thigpen T, Brady MF, Omura GA, Creasman WT, McGuire WP, Hoskins WJ, Williams S. Age as a prognostic factor in ovarian carcinoma. The Gynecologic Oncology Group experience. *Cancer* 1993 Jan 15; 71 (2 Suppl): 606-614.

Timor-Tritsch IE, Lerner JP, Monteagudo A, Santos R. Transvaginal ultrasonographic characterization of ovarian masses by means of color flow-directed Doppler measurements and a morphologic scoring system. *Am J Obstet Gynecol.* 1993 Mar; 168(3 Pt 1):909-13.

Tuxen MK, Soletormos G, Dombernowsky P. Serum Tumour marker CA-125 in monitoring of ovarian cancer during first-line chemotherapy. *Br J Cancer* 2001 May 18; 84(10):1301-7.

Van der Burg M, de Wit G, Stoter J, Verveij J. Phase-I-study of weekly cisplatin and weekly or 4-weekly Taxol® (T): a highly active regimen in advanced epithelial ovarian cancer (oc). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998;17:335a, abstract 1370.

Van der Burg M, Janssen JT, Ottevanger PB, Kerkhofs LG, Valster F, Stouthard JM, Onstenk W, Termorshuizen F, Verweij J. Multicenter randomized phase III trial of 3-weekly paclitaxel/platinum (PC3w) versus weekly paclitaxel/platinum (PCw) induction therapy followed by PC3w maintenance therapy in advanced epithelial ovarian cancer (EOC). *J Clin Oncol* 27:15s, 2009 (suppl; abstr 5538)

van Nagell JR, De Priest PD, Reedy MB, Gallion HH, Ueland FR, Pavlik EJ, Kryscio RJ. The efficacy of transvaginal sonographic screening in asymptomatic women at risk for ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2000 Jun;77(3):350-356.

Varricchio CG. Selecting a tool for measuring fatigue. *Oncol Nurs Forum.* 1985 Jul-Aug;12(4):122-7.

Vergote IB, Kaern J, Abeler VM, Pettersen EO, De Vos LN, Tropé CG. Analysis of prognostic factors in stage I epithelial ovarian carcinoma: importance of degree of differentiation and deoxyribonucleic acid ploidy in predicting relapse. *Am J Obstet Gynecol* 1993 Jul; 169(1):40-52.

Vergote I, De Brabanter J, Fyles A, Bertelsen K, Einhorn N, Sevelde P, Gore ME, Kaern J, Verrelst H, Sjövall K, Timmerman D, Vandewalle J, Van Gramberen M, Tropé CG. Prognostic importance of degree of differentiation and cyst rupture in stage I invasive epithelial ovarian carcinoma. *Lancet.* 2001; 357(9251):176-82.

Vogelzang NJ, Breitbart W, Cella D, Curt GA, Groopman JE, Horning SJ, Itri LM, Johnson DH, Scherr SL, Portenoy RK. Patient, caregiver, and oncologist perceptions of cancer-related fatigue: results of a tripart assessment survey. The Fatigue Coalition. *Semin Hematol.* 1997 Jul;34(3 Suppl 2):4-12.

Walker JL, Armstrong DK, Huang HQ, Fowler J, Webster K, Burger RA, Clarke-Pearson D. Intraperitoneal catheter outcomes in a phase III trial of intravenous versus intraperitoneal chemotherapy in optimal stage III ovarian and primary peritoneal cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol.* 2006 Jan;100(1):27-32.

Wimberger P, Lehmann N, Kimmig R, Burges A, Meier W, Hoppenau B, du Bois A; AGO-OVAR. Impact of age on outcome in patients with advanced ovarian cancer treated within a prospectively randomized phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group (AGO-OVAR). *Gynecol Oncol.* 2006 Feb;100(2):300-7.

Wimberger P, Lehmann N, Kimmig R, Burges A, Meier W, Du Bois A; Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group. Prognostic factors for complete debulking in advanced ovarian cancer and its impact on survival. An exploratory analysis of a prospectively randomized phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group (AGO-OVAR). *Gynecol Oncol.* 2007 Jul;106(1):69-74. Epub 2007 Mar 29.

Winningham M, Nail L, Burke M, Brophy L, Cimprich B, Jones L, Pickard-Holley s, Rhodes v, St Pierre B, Beck S, et al. Fatigue and the cancer experience: the state of the knowledge. *Oncol Nurse Forum* 1994 Jan-Feb; 21(1):23-36.

Wright JD., Alvarezsecord A., Numnum T. M, Rocconi RP, Powell MA., Berchuck A., Alvarez RD., Trinkaus K., Rader JS and Mutch DG. A multi-institutional evaluation of the safety and efficacy of bevacizumab for recurrent, platinum-resistant ovarian cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 24, No. 18S (June 20 Supplement), 2006: 5019

Yellen SB, Cella DF, Webster K, Blendowski C, Kaplan E. Measuring fatigue and other anemia-related symptoms with functional assessment of cancer therapy (FACT) measurement system. *Journal of Pain and Symptom Management*, 1997 Feb; 13(2):63-74.

Zahner J, Meran J, Karthaus M: Erschöpfung und Müdigkeit – ein vernachlässigtes Problem in der Hämatonkologie. *Wien Med Wochenschr.* 2001;151(3-4):89-93.

## **8 DANKSAGUNG**

Als erstes möchte ich mich herzlich bei meinem Doktorvater Herrn Professor Dr. Werner Lichtenegger für die Überlassung des Themas und besonders für seine Fähigkeit, mir immer wieder Motivation zu geben, bedanken.

Des Weiteren geht mein Dank an meinen Ehemann, aber auch an meine Eltern. Ohne ihre Willensstärke und Unterstützung wäre die Arbeit sicher heute nicht fertig geworden und hätte keinen Spaß gemacht und. Besonderer Dank geht an Dr. Richter, die mich durch das Labyrinth der Statistik geführt hat.

Abschließend möchte ich mich natürlich bei allen Patientinnen bedanken, die mir diese Dissertation erst ermöglicht haben.

## **9 SELBSTÄNDIGKEITSERKLÄRUNG**

Ich, Britta Köhn, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema „Prospektive Multizentrische Phase-II-Studie: Carboplatin mit nachfolgender Paclitaxel-Therapie unter zusätzlicher Applikation von Epoetin alfa (Erypo®) bei Patientinnen mit fortgeschrittenem epitheliale Ovarialkarzinom im FIGO-Stadium IA /G3 – IV“ 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.

## **10 LEBENSLAUF**

**Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht**