

## **AGO-Studiengruppe Ovarialkarzinom Protokolle OVAR-4 und OVAR-5: Kombination von Epirubicin mit Carboplatin-Paclitaxel in der Primärtherapie des Ovarialkarzinoms**

A. du Bois, H. J. Lück, Th. Bauknecht, W. Meier, B. Richter, W. Kuhn, J. Quaas,  
J. Pfisterer

Die aktuelle Standardtherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms besteht aus Paclitaxel, kombiniert mit Cisplatin [1] oder Carboplatin [2]. Diese Kombination zeigt signifikant bessere Ergebnisse als die ältere Standardkombination, bestehend aus einem Platinanalogon und einem Alkylans. Als eine weitere Option zur Verbesserung der Therapieergebnisse wird die Inkorporation einer dritten, nicht kreuzresistenten Substanz in die Primärtherapie angesehen. Anthrazykline erfüllen die Kriterien, die an eine solche „dritte Substanz“ gestellt werden. Metaanalysen konnten zeigen, daß Anthrazykline, wenn sie mit Platin und Alkylantien kombiniert werden, zu einer Verbesserung der Therapieergebnisse beitragen [3, 4, 5].

### **AGO-Protokoll OVAR-4**

In einer Phase-I/II-Studie wurde die Dreierkombination Epirubicin-Paclitaxel-Carboplatin (ET-Carbo) untersucht. Hierzu wurden 26 Patientinnen mit Ovarial- (21 Pat.) oder Peritonealkarzinom (5 Pat.) eingeschlossen. Die Therapie bestand aus Epirubicin in steigender Dosierung (60 - 75 - 90 mg/m<sup>2</sup>), gefolgt von einer 3-Stunden-Infusion mit 175 mg/m<sup>2</sup> Paclitaxel und Carboplatin in einer Dosis von AUC 5. Als Begleitmedika-

ion wurden Dexamethason, ein 5-HT<sub>1</sub>, ein H<sub>1</sub>- und ein H<sub>2</sub>-Antagonist verabreicht, eine prophylaktische G-CSF-Gabe war nicht vorgesehen. Jeweils 8 Patientinnen pro Dosisstufe wurden eingeschlossen. Als dosislimitierende Toxizität (DLT) wurden Thrombopenie Grad 4, Neutropenie Grad 4 > 7 Tage, neutropenisches Fieber und nicht-hämatologische Toxizitäten Grad 3, die einer Fortsetzung der Therapie entgegenstehen, definiert. Nach Erreichen einer DLT bei 2/8 Patientinnen pro Dosislevel wurde die maximal tolerable Dosis (MTD) im nächstniedrigeren Level definiert. Zur Bestätigung wurden mindestens 8 weitere Patientinnen in diesen Level eingeschlossen. 26 Patientinnen wurden zwischen 6/97 und 10/97 rekrutiert und erhielten 140 Therapiezyklen. Nur 1/8 Patientinnen in Dosislevel 1 (60 mg/m<sup>2</sup> Epirubicin) entwickelte eine DLT (Neutropenie Grad 4 > 7 Tage), so daß weitere 8 Patientinnen in Level 2 (75 mg/m<sup>2</sup> Epirubicin) aufgenommen wurden. Da in diesem Level 4/8 Patientinnen eine DLT erreichten (Neutropenie Grad 4 > 7 Tage, neutropenisches Fieber), konnte keine weitere Dosis-skalation durchgeführt werden. Zur Bestätigung der MTD wurden weitere 10 Patientinnen in Level 1 eingeschlossen. Bei den insgesamt 18 Patientinnen in diesem Dosislevel wurde nur bei 2 Patientinnen eine DLT erreicht (Neutropenie Grad 4 > 7 Tage, Thrombopenie Grad 4); damit war die MTD für ET-Carbo (60 mg/m<sup>2</sup> +175 mg/m<sup>2</sup> 3 h + AUC 5) bestätigt. Bei der Analyse des höchsten Grades pro Patientin wurden folgende Toxizitäten beobachtet: Eine Neutropenie Grad 4 trat bei 62,5% und 87,5% der Patientinnen in Level 1 und 2 auf; eine Thrombopenie Grad 3/4 trat bei 29% und 75% in Level 1 und 2 auf; sowohl sekundäres G-CSF als auch Antibiotika und Bluttransfusionen wurden häufiger in Level 2 verabreicht; schwere nicht-hämatologische Toxizitäten wurden nicht beobachtet. Bei 5/8 Patientinnen in Level 2 war eine Dosisreduktion im Laufe der Therapie notwendig.

Bei 6 Patientinnen mit primärem Ovarialkarzinom lag ein meßbarer Tumor vor. 4 Patientinnen erreichten eine Komplet- und 1 Patientin eine Partialremission. 10/14 Patientinnen mit nicht meßbarem Tumor wiesen keinen Hinweis auf einen Tumor bei Therapieende auf, 3 von diesen Patientinnen erhielten eine Second-look-Operation, wobei 2x eine pathologische Kompletremission und einmal nur mikroskopischer Tumornachweis beschrieben wurden. Bei 2/21 Patientinnen trat eine Progression auf. Ähnliche Ergebnisse wurden auch von anderen Arbeitsgruppen, die im Rahmen von Phase-I/II-Studien die Dreierkombination eines Anthrazyklins mit einem Platinanalogon und Paclitaxel untersucht haben, berichtet [6, 7, 8, 9, 10, 11]. Unsere Ergebnisse führten dazu, die Kombination ET-Carbo im Rahmen einer Phase-III-Studie der AGO zeiter zu evaluieren.

#### AGO-Protokoll OVAR-5

Im November 97 wurde die prospektiv randomisierte Phase-III-Studie *OVAR-5* in internationaler Kooperation mit der französischen GINECO-Gruppe gestartet. Bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom FIGO IIb-IV wird die Dreierkombination ET-Carbo mit einer Standardtherapie, bestehend aus Carboplatin AUC 5 und Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup>, verglichen. In beiden Armen werden 6 Zyklen in 3wöchigem Abstand appliziert. 800 Patientinnen müssen rekrutiert werden, damit ein 8%-Unterschied im 3-Jahres-Gesamtüberleben wie ihn die Metaanalysen für eine Addition von Anthrazyklinen zu einer Platintherapie beschrieben haben, als signifikant erkannt werden kann. Innerhalb der ersten

10 Monate konnten bereits mehr als 500 Patientinnen in die Studie aufgenommen werden. Eine Interimsanalyse liegt noch nicht vor. Diese AGO-Studie ist derzeit noch offen, und Protokolle können im Studiensekretariat (Fax: 0721 8108 3801) angefordert werden.

#### Literatur

1. McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF et al. (1996) Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 334: 1–6
2. du Bois A, Richter B, Warm M et al. (1998) Cisplatin/paclitaxel vs carboplatin/paclitaxel as 1st-line treatment in ovarian cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 17, abstr 1395
3. Ovarian Cancer Meta-Analysis Project (1991) Cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin chemotherapy for ovarian carcinoma: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 9: 1668–1674
4. A'Hern RP, Gore ME (1995) Impact of doxorubicin on survival in advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 45: 726–732
5. Fanning J, Bennett TZ, Hilgers RD (1992) Metaanalysis of cisplatin, doxorubicin, and cyclophosphamide versus cisplatin and cyclophosphamide chemotherapy of ovarian carcinoma. *Obstet Gynecol* 80: 954–960
6. Naumann RW, Alvarez RD, Omura GA et al. (1997) A phase I study of paclitaxel and cisplatin with escalating doses of doxorubicin in patients with previously untreated epithelial ovarian cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 16, abstr 1333
7. Hill ME, Moore J, Johnston SR et al. (1997) G-CSF, cis/carboplatin, Adriamycin® and Taxol® for advanced ovarian cancer: active but toxic. *Proc Am Soc Clin Oncol* 16, abstr 1321
8. Dimopoulos MA, Papadimitriou CA, Akrivos T et al. (1997) Paclitaxel, cisplatin and epirubicin with G-CSF for newly diagnosed patients with epithelial ovarian cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 16, abstr 1313
9. Gregg S, Benedetti-Panici P, Amoroso M et al. (1998) Phase I trial of dose-escalated epirubicin (E), and paclitaxel (T), in combination with cisplatin (P) + G-CSF in advanced ovarian cancer (AOC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 17, abstr 1411
10. Brunetti I, Tanganeli L, Romanini A et al. (1998) Epi-doxorubicin (EPIDOX), carboplatin (CBDCA) and paclitaxel (PTX) in advanced epithelial ovarian cancer (AEOC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 17, abstr 1350
11. Kristensen GB, Trope C (1998) Carboplatinum, paclitaxel, and epirubicin combination as first-line chemotherapy in ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 68: 117, abstr 184

## Zusammenfassung Aktuelle Entwicklung der Therapie des Ovarialkarzinoms Stand der klinischen Forschung in Deutschland – die AGO-Studien

H. G. Meerpohl

In der Primärbehandlung epithelialer Ovarialkarzinome konnten in den letzten Jahren erkennbare Fortschritte erzielt werden. In 6 Einzelbeiträgen unternahmen Mitglieder