

# Bevacizumab in der First-Line-Therapie des Ovarialkarzinoms

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

Für die Kommission: S. Mahner, A. du Bois, J. Sehouli, J. Pfisterer, U. Wagner

**Im Juni 2010 hat die Amerikanische Gynecologic Oncology Group (GOG) auf dem Kongress der American Society of Clinical Oncology (ASCO) die Phase-III-Studie GOG-218 zum Einsatz von Bevacizumab in der First-Line-Therapie des Ovarialkarzinoms vorgestellt (1). Die Ergebnisse und möglichen Schlussfolgerungen werden hier kritisch diskutiert.**

In dieser plazebokontrollierten Studie konnte ein Vorteil für die Kombination Carboplatin AUC 6 und Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> + Bevacizumab 15 mg/kg parallel zur Chemotherapie beginnend am zweiten Zyklus und als Erhaltungstherapie für 16 Zyklen nach Abschluss der Chemotherapie gegenüber dem derzeitigen Standard Carboplatin AUC 6 und Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> gezeigt werden. Das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) der Patientinnen mit Bevacizumab-Erhaltungstherapie war mit 14,1 Monaten signifikant länger als im Standardarm (10,3 Monate), mit einer Hazard-Ratio von 0,72 (95% KI 0,63-0,82). Der in einem dritten Arm untersuchte Einsatz von Bevacizumab während der Chemotherapie ohne Erhaltungstherapie führte mit 11,2 Monaten zu keiner signifikanten Verlängerung des PFS. Die ebenfalls präsentierten, jedoch aufgrund der frühen Auswertung noch nicht aussagekräftigen Daten zum Gesamtüberleben zeigen bislang keinen Unterschied.

Im Erhaltungstherapie-Arm war die Rate an Hypertonie Grad  $\geq 2$  mit 23% signifikant höher als im Standard-Arm (7%), bei den übrigen Parametern, inklusive der Rate an gastrointestinalen Perforationen, zeigten sich keine signifikant unterschiedlichen Toxizitätsraten.

Die Studie GOG-218 bestätigt als erste kontrollierte Phase-III-Studie die klinische Wirksamkeit der Antiangiogenese beim primären Ovarialkarzinom (2–4), wie sie bereits aufgrund präklinischer und früherer klinischer Untersuchungen postuliert wurde (5, 6).

Das im Standardarm beobachtete PFS von 10,3 Monaten ist gegenüber den sonst im Rahmen von Phase-III-Studien zur First-Line-Therapie des Ovarialkarzinoms für Carboplatin/Paclitaxel beobachteten 16–17 Monaten vergleichsweise gering und spiegelt die Patientinnenselektion der GOG-218-Studie wider, die nur Patientinnen mit postoperativem Tumorrest und entsprechend eingeschränkter Prognose (7) einschloss.

## Kritische Anmerkungen zur Methodik

Zur Methodik der Studie gibt es wichtige Kritikpunkte. Zum einen wurde während der laufenden Studie der primäre Endpunkt von Gesamtüberleben auf PFS geändert. Aufgrund des in den USA häufig vermuteten Cross-overs der Patientinnen aus dem Kontrollarm zu einer Bevacizumab-Therapie besteht die Befürchtung, dass eine aussagekräftige Analyse des Gesamtüberlebens nur eingeschränkt mög-

lich sein wird. Ob diese Befürchtung gerechtfertigt ist bleibt unklar, da bislang keine Daten zum Einsatz eventueller Nachfolgetherapien publiziert wurden und der Einfluss eines späteren Einsatzes von Bevacizumab auf das Gesamtüberleben nicht gesichert ist. Zusätzlich wurden wichtige Einschlusskriterien während der laufenden Studie geändert, um neben den initial geplanten Patientinnen mit postoperativem Tumorrest  $>10$  mm auch Patientinnen mit kleinerem Tumorrest einzuschließen.

Parallel zu der amerikanischen Studie hat die AGO im Rahmen der GCIG (Gynecologic Cancer Intergroup) mit der AGO-Ovar-11 (ICON 7)-Studie eine weitere Phase-III-Studie mit Bevacizumab in der First-Line-Therapie des Ovarialkarzinoms durchgeführt. In dieser Studie wurde die geringere Dosis von 7,5 mg/kg Bevacizumab parallel zur Chemotherapie und als Erhaltungstherapie für zwölf Zyklen eingesetzt, und es wurden auch Patientinnen mit optimalem Operationsergebnis (makroskopisch tumorfrei) und frühem Ovarialkarzinom eingeschlossen. Die Rekrutierung wurde 2009 abgeschlossen, erste positive Trends wurden der Presse bereits mitgeteilt; detaillierte Ergebnisse werden demnächst erwartet.

Aufgrund der Ergebnisse der GOG-218-Studie stellt sich die Frage, ob der parallele Einsatz von antiangiogener Therapie und Chemotherapie grundsätzlich notwendig ist oder ob eine alleinige Erhaltungstherapie nach Abschluss der Chemotherapie ausreicht oder sogar besser ist, da die GOG-218 für den Behandlungsarm, in dem nur parallel zur Chemotherapie Bevacizumab eingesetzt wurde, keine Verbesserung zeigte. Die Frage der reinen Erhaltungstherapie („main-

tenance“) untersuchte die jüngst abgeschlossene Studie AGO-Ovar-16. In dieser Studie wurde plazebokontrolliert der Einsatz von Pazopanib, einem oralen Tyrosinkinaseinhibitor des VEGF-Rezeptors, untersucht, der im Anschluss an sechs Zyklen Carboplatin/Paclitaxel eingesetzt wurde.

Weiterhin wirft die GOG-Studie die Frage auf, ob eine Verlängerung der Erhaltungstherapie über ein Jahr hinaus möglicherweise zu einer zusätzlichen Verbesserung des PFS führen kann. Dafür spricht die in der GOG-218 beobachtete hohe Rate an Rezidiven unmittelbar nach Beendigung der Erhaltungstherapie. Diese Fragestellung wird von der derzeit laufenden AGO-Studie Ovar-12 geprüft, in der eine Erhaltungstherapie mit Vargatef, einem oralen Tyrosinkinaseinhibitor des VEGF-Rezeptors, über einen Zeitraum von mehr als zwei Jahren versus Plazebo untersucht wird.

### Aspekte der Lebensqualität berücksichtigen

Zusammengefasst liefert die GOG-218-Studie einen wichtigen Beitrag zur Behandlung des Ovarialkarzinoms. Die Ergebnisse zum progressionsfreien Überleben zeigen einen signifikanten Vorteil. Die Daten zum medianen Gesamtüberleben und zur Lebensqualität liegen noch nicht vor und sollten zur endgültigen Bewertung der Studie abgewartet werden, da eine Verlängerung des PFS einen limitierten Benefit darstellt und die Verzögerung des Progresses um vier Monate durch eine um mehr als zwölf Monate längere Therapie erreicht wird.

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt kann die Kombination Carboplatin/Paclitaxel + Bevacizumab nicht als allgemeiner Therapiestandard empfohlen werden. Erst nach Auswertung der ICON-7-Studie und nach Ergebnissen zum Gesamtüberleben kann abschließend eine Risiko-Nutzen-Analyse vorgenommen werden. Hierbei werden neben den Ergebnissen zum

PFS und Gesamtüberleben auch Aspekte der Lebensqualität entscheidend sein.

### Literatur

1. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, et al.: Phase III trial of bevacizumab (BEV) in the primary treatment of advanced epithelial ovarian cancer (EOC), primary peritoneal cancer (PPC), or fallopian tube cancer (FTC): A Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* (Meeting Abstracts) 28:LBA1-, 2010.
2. Burger RA, Sill MW, Monk BJ, et al.: Phase II trial of bevacizumab in persistent or recurrent epithelial ovarian cancer or primary peritoneal cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 25 (2007) 5165–5171.
3. Cannistra SA, Matulonis UA, Penson RT, et al.: Phase II study of bevacizumab in patients with platinum-resistant ovarian cancer or peritoneal serous cancer. *J Clin Oncol* 25 (2007) 5180–5186.
4. Garcia AA, Hirte H, Fleming G, et al.: Phase II clinical trial of bevacizumab and low-dose metronomic oral cyclophosphamide in recurrent ovarian cancer: a trial of the California, Chicago, and Princess Margaret Hospital phase II consortia. *J Clin Oncol* 26 (2008) 76–82.
5. Byrne AT, Ross L, Holash J, et al.: Vascular endothelial growth factor-trap decreases tumor burden, inhibits ascites, and causes dramatic vascular remodeling in an ovarian cancer model. *Clin Cancer Res* 9 (2003) 5721–5728.
6. Mahner S, Woelber L, Eulenburg C, et al.: TIMP-1 and VEGF-165 serum concentration during first-line therapy of ovarian cancer patients. *BMC Cancer* 10 (2010) 139.
7. du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, et al.: Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). *Cancer* 115 (2009) 1234–1244.

### Korrespondenzadresse

**Prof. Dr. med. Uwe Wagner**  
 Universitätsklinikum Gießen und Marburg – Standort Marburg  
 Klinik für Gynäkologie,  
 Gynäkologische Endokrinologie  
 und Onkologie  
 Baldingerstraße  
 35033 Marburg (Lahn)  
 wagneru@med.uni-marburg.de