Aromataseinhibition und ovarielle Erholung bei postmenopausalem Brustkrebs

Eine Follikelstimulation ist unter der Therapie mit einem Aromataseinhibitor (AI) unerwünscht. Daher sind AI bei prämenopausalen Frauen kontraindiziert. Aber auch bei postmenopausalen Frauen kann es zur Erholung der Ovarfunktion kommen. Gibt es prädiktive Faktoren?

Bei postmenopausalen Frauen reduzieren AI das zirkulierende Östrogen um bis zu 98 %. Die ovarielle Aromatase-Aktivität wird durch Gonadotropin reguliert, das bei sinkenden Östrogenspiegeln ansteigt. In prämenopausalen Patientinnen mit ovarieller Restfunktion nach Chemotherapie kann dieser Rückkopplungsmechanismus unter AI unerwünscht zur Follikelstimulation führen.

Lea K. Krekow und Kollegen untersuchten Inzidenz und prädiktive Faktoren für eine OFR („ovarian function recovery“). Sie folgten 177 Frauen (Alter: 40–49 Jahre) mit Östrogenrezeptor-positivem Brustkrebs, die unter einer adjuvanten Cyclophosphamid-basierten Che-

motherapie keine Menstruation mehr hatten und postmenopausal noch Serum-Östradiol (E2) aufwiesen. Die Frauen hatten mindestens 1 Jahr lang Tamoxifen erhalten und dann Letrozol 2,5 mg/Tag für ≥ 2 Jahre. Gemessen wurden FSH und E2 über 2 Jahre. Primäres Ziel war es, zu prüfen, ob wiederholte FSH-Messungen unter einem AI eine OFR (definiert als Wiederauftreten von Menses oder prämenopausalen E2-Werten) voraussagen können. Von 173 auswertbaren Patientinnen erlebten 67 (39 %) einen Wiederanstieg der ovariellen Funktion. 56 (32 %) zeigten prämenopausale E2-Spiegel ohne Menses und 11 (6 %) hatten erneute Menstruationen.

Ein Alter < 45 Jahren erwies sich als signifikanter Prädiktor für eine OFR. Die Altersgruppe 40–44 Jahre hatten ein 3-fach höheres Risiko einer OFR und die Altersgruppe 45–49 Jahre (Odds Ratio 3,179; $p = 0,0145$).

Nachweisbares Inhibin B war ein weiterer signifikanter Prädiktor einer OFR.

Fazit: Bei einem erheblichen Teil der Patientinnen zwischen 40 und 49 erholt sich die ovariellen Funktionen nach chemotherapieinduzierter Amenorrhö unter adjuvanter AI-Therapie. Stärkster Prädiktor ist das Alter. Bei jüngeren Frauen sollte man daher nicht mehr von einer Wirksamkeit der AI-Therapie ausgehen. Eine AI-Therapie sollte jenen Frauen vorbehalten bleiben, die das Alter der natürlichen Menopause erreicht bzw. überschritten haben.

Brigitte Schalhorn

Krekow LK et al. Incidence and predictive factors for recovery of ovarian function in amenorrheic women in their 40s treated with letrozole. *J Clin Oncol.* 2016;34(14):1594–600.

Fortgeschrittenes Ovarialkarzinom: dosisdichtes Paclitaxel plus Carboplatin

Um den Stellenwert des dosisdichten Paclitaxel/Carboplatin-Regimes zu testen, wurden die GOG-0262-Studie durchgeführt. Nun liegen die Ergebnisse vor.

In der Studie wurden 692 Ovarialkarzinompatientinnen (FIGO-Stadium III: 67 %, Stadium IV: 30 %), deren Tumor nicht R0 reseziert werden konnte, in 2 Armen behandelt. In beiden Studienarmen erhielten die Patientinnen 6 Zyklen Carboplatin (AUC 6 an Tag 1 q21d). Die 6 Zyklen Paclitaxel wurden in beiden Armen unterschiedlich verabreicht: im Standardarm mit 75 mg/m² an Tag 1 q21d und im experimentellen Arm mit 80 mg/m² an den Tagen 1, 8 und 15 q21d. Auf eigenen Wunsch konnten die Patientinnen zusätzlich Bevacizumab (BEV; 15 mg/kg, q21d, beginnend mit Zyklus 2 Therapiezyklen und fortgesetzt bis zur

Krankheitsprogression oder inakzeptablen Nebenwirkungen) erhalten. Primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS). 84 % der Patienten erhielten zusätzlich Bevacizumab; bei 13 % erfolgte die Therapie neoadjuvant. Die Patientinnen wurden nach Allgemeinzustand, FIGO-Stadium und Bevacizumab-Gabe stratifiziert.

Nach median 28 Monaten lebten noch 67 % der Patientinnen. In der ITT-Analyse verbesserte die wöchentliche Paclitaxelgabe das PFS im Vergleich zur dreiwöchigen Applikation nicht (median 14,7 vs. 14,0 Monate). Davon abweichend zeigte die Analyse der kleinen Subgruppen der Frauen, die kein BEV erhielten, unter der dosisdichten Paclitaxelgabe eine Verlängerung des PFS von 10,3 auf 14,2 Monate ($p = 0,03$). Bei den BEV-Patientinnen ergaben sich praktisch identische PFS-Werte (14,9 vs. 14,7 Monate).

Eine Neutropenie vom Grad 3/4 war die häufigste unerwünschte Wirkung (78 %) in der Gesamtpopulation, gefolgt von gastrointestinalen Nebenwirkungen (21 %), davon 2 % gastrointestinale Perforationen, Fisteln oder Wandnekrosen. Unter der wöchentlichen Applikation von Paclitaxel waren Grad-3/4-Anämien und sensorische Neuropathien vom Grad 2–4 häufiger. Insgesamt hatten die Patientinnen im dosisdichten Arm eine etwas schlechtere Lebensqualität, der Unterschied war aber klinisch nicht relevant.

Fazit: In dieser großen randomisierten Phase-III-Studie führte das dosisdichte wöchentlich verabreichte Paclitaxel in Kombination mit Carboplatin nicht zu einem besseren progressionsfreien Überleben der Patientinnen mit Ovarialkarzinom als der bisherige Standard.

Brigitte Schalhorn

Chan JK et al. Weekly vs. Every-3-Week Paclitaxel and Carboplatin for Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2016;374(8):738–48.