

## Kasuistik: Rezidivierendes Ovarialkarzinom – Erfolgreiche Langzeittherapie mit Treosulfan

**Patientinnen mit rezidivierendem Ovarialkarzinom haben meist eine schlechte Prognose. In Einzelfällen kann jedoch durch den sequenziellen Einsatz verschiedener Chemotherapieregime und Behandlungsmethoden bei einer günstigen Tumorbiologie die Prognose erheblich verbessert werden. Das Alkylanz Treosulfan (Ovastat®) zeigt in Studien eine gute Wirksamkeit und Verträglichkeit auch bei vorbehandelten Patientinnen mit Ovarialkarzinom (1-3). Andreas Kuznik und Dr. Jürgen Schulze-Tollert von der Frauenklinik am Krankenhaus Freudenstadt beschreiben den Fall einer älteren Patientin, die wegen eines Ovarialkarzinoms mehrfach erfolgreich mit Treosulfan behandelt wurde.**

### **Diagnosen**

Bei der damals 68-jährigen Patientin wurde 1998 bei der Erstdiagnose ein serös papilläres Ovarialkarzinom (FIGO IIIC, G2) festgestellt. Bereits im Jahr 1985 wurde ein Mammakarzinom rechts diagnostiziert. Als Nebendiagnose fand sich 1998 ein Carcinosarcom des Corpus uteri (pT1b pNx pMx, G2) und 08/2004 ein duktales Carcinoma in situ (DCIS). Hier erfolgte daher eine sekundäre Ablatio der Mamma links.

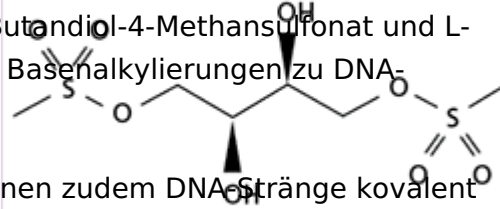
### **Krankheits- und Therapieverlauf**

Im Anschluss an die Operation des Ovarialkarzinoms (1998) erfolgte zunächst die Standardtherapie mit 6 Zyklen Paclitaxel/Carboplatin. 2001 lag bei der Patientin ein maligner Aszites vor und im Bruchsack einer operierten Femoralhernie wurden Karzinominfiltrate gefunden.

In der Rezidivsituation von 2001 bis 2008 wurde die Patientin nacheinander mit Topotecan (06/2001-10/2001), Treosulfan (4/2002-6/2002), Cyclophosphamid (06/2004-10/2004) und erneuter mehrfacher Gabe von Treosulfan (05/2005-08/2005 sowie 12/2006) und PEG-liposomalem Doxorubicin (11/2007-01/2008) behandelt. Bei beginnender Lebermetastasierung wurden die Lebermetastasen jeweils 2008 und 2009 einer Chemoembolisation unterzogen. Ausschlaggebend für den Beginn einer neuen Behandlungssequenz war nicht das Ansteigen des Tumormarkers CA-125 allein, sondern vor allem das Auftreten eines behandlungswürdigen Aszites.

## Wirkungsmechanismus Treosulfan

Das Zytostatikum Treosulfan gehört zur Gruppe der alkylierenden Agentien. Über eine intramolekulare nukleophile Substitution entstehen aus dem Prodrug Treosulfan die wirksamen Endprodukte 1,2-Epoxy-3,4-Butandiol-4-Methansulfonat und L-Diepoxybutan, die u.a. durch Basenalkylierungen zu DNA-Strangbrüchen führen.



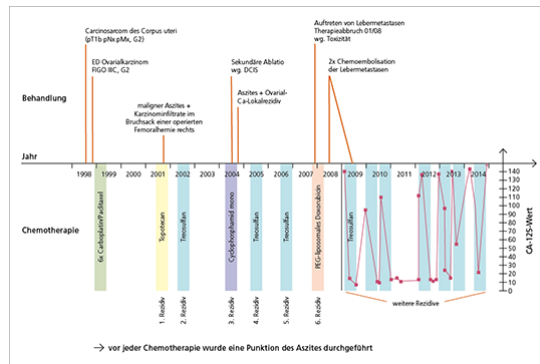
Bifunktionale Alkylantien können zudem DNA-Stränge kovalent verbinden (Crosslinking). Dies führt zu einer Hemmung der DNA-Synthese, wodurch proliferative Prozesse verhindert werden. Hauptnebenwirkungen der Zytostatika sind Übelkeit, Anämie und eine Schwächung des Immun-systems. Treosulfan wird in der Palliativtherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms angewendet.

## Aszites-Therapie

Vor Beginn der Treosulfan-Therapie wurde deshalb jeweils eine Aszitespunktion durchgeführt. Das Aszitesvolumen lag zwischen 2.000 und 3.200 ml. Zytologisch wurde eine Carcinomatosis peritonei (Ovarialkarzinom) in der Aszitesflüssigkeit nachgewiesen. Durch die an die Aszitespunktion anschließenden Treosulfan-Applikationen gelang es jeweils, die Neubildung von Aszites zu verzögern. Außerdem normalisierten sich durch die Chemotherapie die CA-125-Werte. Auch die CA-15-3-Werte reagierten mit deutlichem Abfall auf die Treosulfantherapie.

Zwischen 2009 und 2014 wurden mit Unterbrechungen weitere 26 Zyklen Treosulfan i.v. appliziert (Abb. 1). Treosulfan wurde intravenös mit einer Dosierung von 7 g/m<sup>2</sup> (q3w, ab 2012 q4w) verabreicht. Ab 05/2014 wurde die Treosulfandosis auf 5 g/m<sup>2</sup> reduziert.

Abb. 1: Krankheits- und Behandlungsverlauf 1998-2014. Der rote Kurvenverlauf veranschaulicht den Zusammenhang zwischen der Treosulfan-Therapie und dem jeweiligen Abfall der CA-125-Werte (mit freundlicher Genehmigung von Kuznik/Schulze-Tollert).



Die Treosulfan-Therapie wurde exzellent vertragen; es traten keine schwerwiegenden Toxizitäten (Grad 3/4) auf. Während der Therapien wies die Patientin u.a. folgende Begleiterkrankungen auf: Hypertonie, Dyspnoe, Vorhofseptumaneurysma und periphere Neuropathie mit Gangunsicherheit.

## Diskussion

### *Erhalt der Lebensqualität als vorrangiges Ziel*

Strategisches Ziel der onkologischen Therapie ist es heute, eine Krebserkrankung zu „chronifizieren“. Da eine echte Heilung in fortgeschrittenen Stadien meist nicht möglich ist, ist es gerade in dieser Situation oberste Priorität, den Patientinnen über einen möglichst langen Zeitraum eine normale Lebensführung zu ermöglichen. Bei der hier besprochenen Patientin wurde das Ziel des Langzeitüberlebens durch eine intermittierende Treosulfan-Therapie und begleitende Aszitespunktionen, jeweils vor der Treosulfangabe, erreicht. Grad-3/4-Toxizitäten traten nicht auf, so konnte die Lebensqualität trotz Therapie erhalten werden.

### *Keine Resistenz gegen Treosulfan im Langzeitverlauf*

Die Patientin entwickelte trotz langjähriger Therapie keine Resistenz gegen Treosulfan. Das Ansprechen auf die Therapie konnte während der gesamten Treosulfan-Behandlung über die Tumormarker CA-125 und CA-15-3 verfolgt werden. Die Patientin stellte sich zuletzt Ende 2014 in gutem Allgemeinzustand zur Besprechung der weiteren Therapie bei Herrn Kuznik vor. Die Blutuntersuchung ergab einen stark angestiegenen CA-125-Wert von 190. Die Patientin verstarb kurz darauf altersbedingt, bevor eine weitere Therapie begonnen werden konnte.

## Fazit

Treosulfan ist aufgrund seines günstigen Nebenwirkungsprofils für die Langzeitbehandlung insbesondere älterer Patientinnen eine hervorragende Therapieoption.



## **Andreas Kuznik**

Krankenhäuser Landkreis Freudenstadt gGmbH  
Frauenklinik  
Karl-von-Hahn-Straße 120  
72250 Freudenstadt

(ghk)

### **Literatur:**

- (1) Gropp M et al. *Gynecol Oncol* 1998; 71: 94-98.
- (2) Meier W et al. *Gynecol Oncol* 2009; 114: 199-205.
- (3) Mahner S et al. *J Cancer Res Clin Oncol* 2012; 138: 1413-19.