

Jahreskongress der Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe 2018, Interlaken

«Wir stehen beim Ovarialkarzinom vor einer Revolution...»

Das Ovarialkarzinom ist immer noch die häufigste Todesursache bei malignen gynäkologischen Erkrankungen und mit einer schlechten Prognose behaftet. Obwohl mit den erhältlichen Behandlungsmethoden hohe Ansprechraten erreicht werden können, erleidet die Mehrzahl der Patientinnen ein Rezidiv, wonach eine Heilung praktisch unmöglich ist, zeichnete PD Dr. med. Christian Kurzeder, USB Basel anlässlich eines Symposiums an der Jahrestagung der gynécologie suisse 2018 ein düsteres Bild. Über die letzten Jahre konnte jedoch eine Steigerung des Gesamtüberlebens beobachtet werden, die sich mehrheitlich auf die Verbesserung der Behandlungsoptionen in der Rezidiv-Situation zurückführen lässt. PARP-Inhibitoren haben dabei substantiell zur Verbesserung der Behandlung von Ovarialkarzinom-Rezidiven beigetragen.

Ein Wiederauftreten des Tumors bedeutet für Betroffene nicht nur die Rückkehr der Krebserkrankung. Untersuchungen zeigen, dass der Einfluss des Rückfalls auf Alltagsaktivitäten gross ist und körperliche Beschwerden an der Tagesordnung sind. So haben 70% der Betroffenen Einschränkungen in der Ausführung ihrer Arbeit oder sonstiger Aktivitäten [1]. Dies zeigt, wie wichtig für diese Frauen Behandlungsoptionen mit einem möglichst langen therapiefreien Intervall sind.

Ein grundlegender Ansatz der Tumorbehandlung ist das Verursachen von Doppelstrangbrüchen in der DNA der Tumorzellen durch Chemo- oder Radiotherapie. Tumorzellen können diesen Prozess jedoch über DNA-Reparaturmechanismen umgehen. Antitumorthérapien, die diese Reparaturmechanismen als Target haben, können also die Wirkung der Chemo- bzw. Radiotherapie erhöhen. Auf diesem Prinzip basiert die Entwicklung der PARP-Inhibitoren, welche das Enzym Poly-(Adenosin-Diphosphat [ADP])-Ribose-Polymerase (PARP) hemmen, das massgeblich an der DNA-Reparatur beteiligt ist [2]. Da der Inhibitor die Reparatur der DNA-Schäden verhindert, welche durch die Chemo- oder Radiotherapie verursacht wurden, werden diese Substanzen vor allem in der Erhaltungstherapie eingesetzt [2].

Der erste zugelassene PARP-Inhibitor Olaparib zeigte dementsprechend gute Resultate in der Erhaltungstherapie bei Patientinnen mit Platin-sensitivem Rezidiv, allerdings nur bei einem kleinen Teil der Patientinnen, denjenigen mit BRCA-Keimbahnmutation. Dies ist jedoch kein Klasseneffekt von PARP-Inhibitoren, wie die Resultate der ENGOT-OV16/NOVA-Studie zeigen [3]. In diese randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie wurden 553 Patientinnen mit Platin-sensitivem (Krankheitsprogression > 6 Monate nach der letzten Behandlung) Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primärer Peritonealkarzinose mit überwiegend hochgradig seröser Histologie eingeschlossen. Die Patientinnen hatten mindestens zwei vorgängige Behandlungslinien erhalten und zeigten ein vollständiges oder partielles Ansprechen auf die letzte Platin-basierte Chemotherapie [3].

Die Studie beinhaltete zwei unabhängige Kohorten, die jeweils im Verhältnis 2:1 auf eine einmal tägliche Behandlung mit Niraparib oder Placebo randomisiert wurden. Die eine Kohorte schloss 203 Patientinnen mit einer BRCA-Keimbahnmutation (gBRCA-Kohorte) und die andere Kohorte 350 Patientinnen ohne BRCA-Keimbahnmutation (non-gBRCA-Kohorte) ein [3].

In der gBRCA- und der non-BRCA-Kohorte konnte unter Niraparib ein signifikant längeres medianes progressionsfreies Überleben (PFS) als unter Placebo gezeigt werden [3]. Dies war auch in den Subgruppen der non-BRCA-Kohorte zu beobachten, welche jeweils unterschiedliche tumorbiologische Merkmale aufwiesen [3]. Darüber hinaus profitierten Patientinnen mit partiellem Ansprechen auf eine Platin-basierte Chemotherapie ebenso wie Patientinnen mit komplettem Ansprechen, sowie Patientinnen mit oder ohne vorgängige Bevacizumab-Behandlung [3]. Abgesehen davon war in beiden Kohorten das Chemotherapie-freie Intervall und die Zeit bis zur nachfolgenden Behandlung in der Niraparib-Gruppe signifikant verlängert [3]. Die Gruppe der Patientinnen ohne BRCA-Mutationen schloss auch diejenigen mit HRD (homologous recombination deficiency)-positivem Tumor mit wildtypischem BRCA, sowie Patientinnen mit somatischen BRCA-Mutationen ein. Die Resultate waren auch in dieser Subgruppe konsistent [3]. Für die Beurteilung des Gesamtüberlebens ist es allerdings noch zu früh.

Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen in der Niraparib-Gruppe waren Thrombozytopenie (33.8%), Anämie (25.3 %) und Neutropenie (19.6%). Die Thrombozytopenie lässt sich jedoch durch Dosisanpassungen gut handhaben [3].

Insgesamt sind dies bedeutende Resultate für die Patientinnen, erhöhen sie doch das Armamentarium beim rezidierten Ovarialkarzinom und zwar unabhängig vom BRCA- und HRD-Status, also unabhängig von der zugrundeliegenden Tumorbiologie. Das erleichtert den Therapiestart mit Niraparib in der Praxis, da kein vorgängiger Nachweis einer BRCA-Mutation notwendig ist. So erklärte PD Dr. Kurzeder im Rahmen des Symposiums unter dem Vorsitz von Prof. Dr. med. Daniel Fink, USZ: «Wir stehen beim Ovarialkarzinom vor einer Revolution, da wir nun PARP-Inhibitoren für deutlich mehr Patientinnen einsetzen können.»

▼ red.

Quelle: Lunch-Symposium «New perspectives in PARP inhibition» der Firma Tesaro im Rahmen des SGGG 2018, Interlaken, 27.-29.6.2018.

Literatur

1. Colombo, N., D. Lorusso, and P. Scollo, Impact of recurrence of ovarian cancer on quality of life and outlook for the future. *International Journal of Gynecological Cancer*, 2017. 27(6): p. 1134.
2. Spriggs, D.R. and D.L. Longo, PARP inhibitors in ovarian cancer treatment. 2016, Mass Medical Soc.
3. Mirza, M.R., et al., Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer. *New England Journal of Medicine*, 2016. 375(22): p. 2154-64.