

Onkologika in der Gynäkologie

Neue zielgerichtete Therapien in der gynäkologischen Onkologie und Senologie

In der Behandlung gynäkologischer Tumore und der Mamma-karzinome kommen heute zielgerichtete Therapien häufig zum Einsatz. Die bei anderen Tumoren sehr effektive Immuntherapie mit Checkpoint-Inhibitoren zeigte bis jetzt bei diesen Tumoren kaum Aktivität. Weitere Fortschritte sind auf diesem Gebiet erst mit Kombinationstherapien zu erwarten. Dieser Artikel gibt einen kurzen Überblick.



Dipl. Ärztin Larissa Greive
St. Gallen

Dans le traitement des tumeurs gynécologiques et des carcinomes mammaires les thérapies ciblées sont aujourd'hui fréquemment utilisées. L'immunothérapie avec des « checkpoint inhibitors » qui est très efficace dans d'autres tumeurs jusqu'ici n'était guère active dans ces tumeurs. D'autres progrès dans ce domaine sont à attendre uniquement avec des thérapies combinées. Cet article donne un bref aperçu.

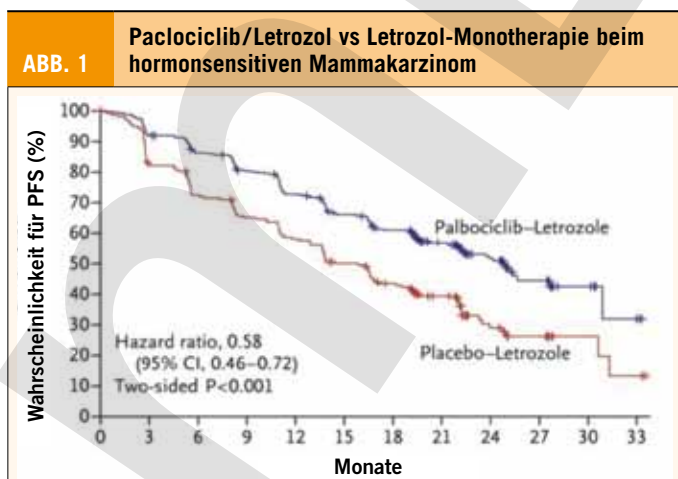
Das Ovarialkarzinom

Das Ovarialkarzinom tritt relativ selten auf (ca. 3% Neuerkrankungen/Jahr in der Schweiz), steht aber bei der karzinombedingten Mortalität der Frau weiterhin an fünfter Stelle (1). Die 5-Jahresüberlebensrate beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom, ab FIGO III, liegt bei nur ca. 25%. Umso wichtiger ist neben einer optimalen operativen Therapie mit dem Ziel einer makroskopischen Tumorfreiheit, die Wahl der additiven medikamentösen Therapie. Als Standard gilt eine platinhaltige Chemotherapie über 6 Zyklen, meist kombiniert mit einem Taxan.

Bevacizumab (Avastin®)

In dieser Situation wurde auch der Zusatz von Bevacizumab intensiv untersucht. Die Tumorzellen benötigen zu Wachstum und Ausbreitung neue Blutgefässe. Hierbei spielt der vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktor (VEGF) eine entscheidende Rolle. Bevacizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper gegen VEGF und somit ein

Angiogenese-Inhibitor. Durch Bindung von Bevacizumab an den tumorassoziierten Wachstumsfaktor VEGF wird die Bildung von neuen Blutgefässen verhindert und die Versorgung des Tumors unterbunden (2). Nach zytoreduktiver Operation von lokal fortgeschrittenen Stadien konnte durch Zugabe von Bevacizumab zur Kombinationstherapie mit Carboplatin/Taxol und anschliessender Erhaltungstherapie mit Bevacizumab alleine das progressionsfreie Überleben in 2 grossen Studien signifikant verlängert werden (3). Das Gesamtüberleben wurde aber nur in einer der beiden Studien in der Subgruppe der Patientinnen deutlich verlängert, bei denen keine makroskopische Tumorfreiheit erreicht werden konnte (über 1 cm Tumorreste). Daher beschränkt sich die Schweizer Zulassung auf diese Subgruppe sowie auf Patientinnen mit initialem Stadium IV. Unerwünschte Wirkungen treten meist in leichter oder mittelschwerer Form auf, die häufigsten sind: Hypertonie und Proteinurie. Das thromboembolische Risiko ist erhöht unter Bevacizumab, daher ist eine entsprechende Karenzzeit zu operativen Eingriffen wenn möglich zu beachten. Zudem wurden gastrointestinale Perforationen und Wundheilungsstörungen gesehen, vor allem bei sehr ausgedehntem Tumorbefall (2). Die meisten Frauen mit Ovarialkarzinomen erleiden leider ein Rezidiv und müssen wiederholt mit Systemtherapien behandelt werden. 2 grosse Studien (Oceans und GOG-0213) konnten zeigen, dass der Zusatz von Bevacizumab zu verschiedenen Chemotherapien bei Patientinnen mit platin-sensitiven Ovarialkarzinomen das progressionsfreie Überleben deutlich verlängern kann, so dass Bevacizumab in dieser Indikation zugelassen ist. Im weiteren Krankheitsverlauf zeigt sich irgendwann ein ungenügendes Ansprechen auf eine platinhaltige Therapie, so dass die therapeutischen Möglichkeiten weiter eingeschränkt werden. Hier konnte mit der Aurelia-Studie gezeigt werden, dass mit dem Zusatz von Bevacizumab ein deutlicher Vorteil für die Patientinnen erreicht werden kann. All diese Resultate wurden erreicht ohne vorherige Gabe von Bevacizumab in früheren Linien. Die schwierigste Frage bleibt also, in welcher Linie bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom Bevacizumab am besten und effektivsten eingesetzt werden soll.



PARP-Inhibitoren (Olaparib (Lynparza®), Rucaparib (Rubraca®))

Bei ca. 15% aller Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom kann ein Keimbahndefekt im BRCA-1 oder 2-Gen nachgewiesen werden. Weitere ca. 6% weisen diesen Defekt nur in den Tumorzellen auf. Bei einem solchen Gendefekt fällt ein wichtiger Bestandteil der

modifiziert nach (10)

ABB. 2 Schem. Darstellung einer HER2-positiven Tumorzelle mit den Ansatzpunkten verschiedener Therapeutika

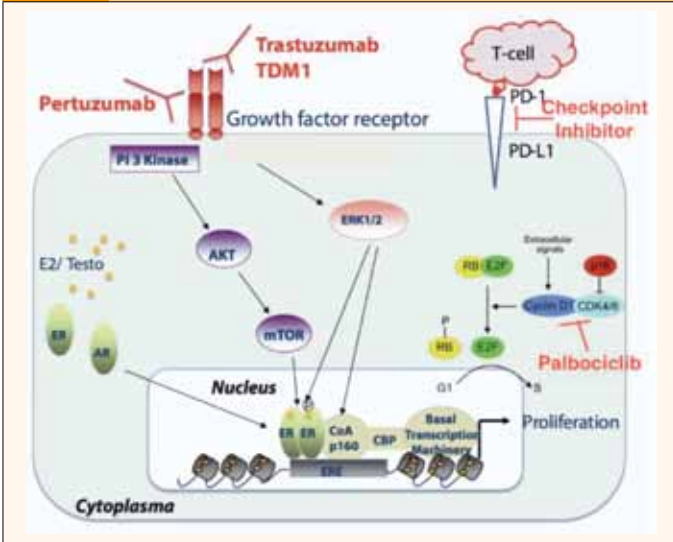
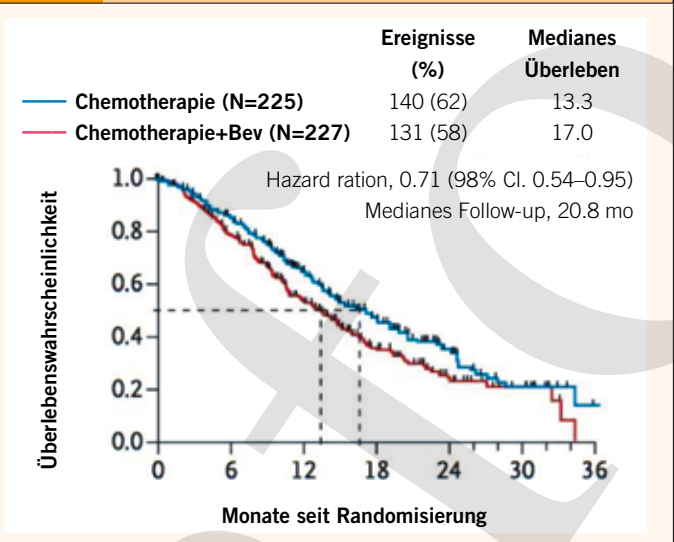


ABB. 3 Bevacizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie allein beim metastasierten Zervixkarzinom



modifiziert nach (13)

DNA-Reparaturmechanismen aus. Mutierte Zellen werden einerseits nicht mehr eliminiert, andererseits bedarf es zur Proliferation der Tumorzellen das DNA-Reparaturenzym Poly-ADP-Ribose-Polymerase (PARP). Bei BRCA-positiven Ovarialkarzinomen kann ein PARP-Inhibitor diese Tumorzellproliferation aber unterbinden. Bei Patientinnen mit diesen Gendefekten und Vorliegen eines Ovarialkarzinoms konnte der PARP-Inhibitor Olaparib nach gutem Ansprechen auf eine Platintherapie als Erhaltungstherapie im Vergleich zu Placebo die Zeit bis zur nächsten Therapie deutlich verlängern (4). Rucaparib zeigt in weiteren Studien vergleichbare Daten (5). Beide Substanzen sind als orale Medikation zugelassen und zeigen ebenfalls einen Effekt bei BRCA-negativen Ovarialkarzinomen, dieser ist allerdings weniger eindrücklich. Auf diesem Gebiet laufen weitere Studien, deren Ergebnisse noch abzuwarten sind. Eine unerwünschte Wirkung liegt vor allem in der Hämatotoxizität, die oft eine Dosisanpassung erforderlich macht.

Das Mammakarzinom

Wesentlich häufiger sind wir mit einer Patientin mit Mammakarzinom konfrontiert. Jede 7.-8. Frau erkrankt in ihrem Leben an einem Mammakarzinom. Spätestens seitdem die Tumorbiologie des Mammakarzinoms besser verstanden wird, ist ein Mammakarzinom nicht gleich ein Mammakarzinom. Bei jeder Patientin wird ein individuelles Therapiekonzept gemäss der Tumorbiologie erarbeitet. Mit zunehmendem Verständnis für das Mammakarzinom wurden weitere Therapieoptionen entwickelt. So wurden in den letzten Jahren viele neue zielgerichtete Therapien erforscht und teilweise bereits etabliert.

HER2-positive Mammakarzinome: Trastuzumab (Herceptin®), Pertuzumab (Perjeta®), Trastuzumab Emtansin (Kadcyla®), Lapatinib (Tyverb®)

Mammakarzinom-Patientinnen mit Überexpression des humanisierten epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors 2 (HER2) zeigen eine aggressivere Tumorbiologie und sprechen auf Standardtherapien weniger gut an. Die Entwicklung zielgerichteter Substanzen, wie Trastuzumab konnte vor über 15 Jahren einen Durchbruch in der Angleichung des Überlebens bringen. In der adjuvanten Situation verringerte der Zusatz von Trastuzumab zur Chemotherapie über ein Jahr die Rückfälle um insgesamt 40%! Auch beim metastasierten HER2-positiven Mammakarzinom wird standardmässig mit einer Kombinationstherapie aus Trastuzumab und Chemotherapie behandelt. Wichtig zu

bemerken ist dabei die gute Verträglichkeit der Behandlung (6). 2013 wurde mit der Zulassung eines weiteren HER-2-Dimerisierungsinhibitors, welcher an einem anderen Epitop bindet, die Wirkung von Trastuzumab effektiv ergänzt. Pertuzumab zeigte in der CLEOPATRA-Phase-III-Studie in Form einer Doppelblockade am HER-2-Rezeptor mit Trastuzumab plus Docetaxel eine weitere Mortalitätsreduktion in der Erstlinientherapie (7) und ist dort heute die Standardtherapie. Pertuzumab wurde in Kombination mit Chemotherapie und Trastuzumab auch in der adjuvanten Situation geprüft, zeigte aber insgesamt enttäuschende Resultate. Das schon sehr gute Resultat durch die Kombination Trastuzumab/Chemotherapie konnte nicht relevant verbessert werden. Der Zusatz von Pertuzumab bleibt aber eine Option in gewissen Hochrisikogruppen.

Als Zweitlinientherapie wurde für das metastasierte-HER-2-positive Mammakarzinom ein Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (Trastuzumab Emtansin) weiterentwickelt. Ein Verbindungsstück, der so genannte Linker, baut eine Brücke zwischen dem Antikörper Trastuzumab und dem angehängten Zytostatikum DM1. Es erfolgt ein gezielter Transport und Bindung des Antikörpers an die Tumorzelle mit bekannter Wirkung (Blockade der Signalkaskade und induzierte Zelltoxizität). Des Weiteren wird das Zytostatikum in die Tumorzelle transportiert. Dort wird die sehr aktive Chemotherapie DM1 freigesetzt, stört direkt den Zellzyklus und es kommt zur Apoptose der Tumorzelle. Als unerwünschte Wirkung treten Thrombozytopenien und erhöhte Leberparameter auf, diese sind nach Dosisreduktion meist regredient (8).

Als weitere Zweitlinientherapie kommt Lapatinib zum Einsatz. Der duale Tyrosinkinaseinhibitor wirkt auf den EGF- und HER2-Rezeptor. Durch seine kleine Molekülstruktur ist das Medikament auch ZNS-gängig und kann bei Patientinnen mit Gehirnmetastasen eingesetzt werden. Es wird meistens in späteren Linien in Kombination mit dem oralen 5-FU-Präparat Capecitabine (Xeloda®) eingesetzt.

PARP-Inhibitoren

Wie bereits im Rahmen des Ovarialkarzinoms erläutert, können bei BRCA-mutierten Karzinomen PARP-Inhibitoren erfolgreich eingesetzt werden. Das Mammakarzinom zeigt bei ca. 5-10% eine familiäre Häufung und davon bei ca. 50% eine nachgewiesene Genmutation. In der metastasierten Situation konnte ein signifikanter Benefit bezüglich progressionsfreiem Überleben mit einer oralen Monotherapie mit Olaparib gegenüber bisherigen Standardchemotherapien gezeigt werden. Insgesamt traten zusätzlich weniger Nebenwirkungen auf (9).

CDK4/6-Inhibitor (Palbociclib) (Ibrance®)

Eine besondere Herausforderung stellt das hormon-sensitive, metastasierte Mammakarzinom dar, wenn die seit vielen Jahren bekannten endokrinen Therapien den Tumor nicht mehr adäquat kontrollieren können. Seit mehreren Jahren wird intensiv an einer Hemmung vom CDK 4/6 zur Zykluskontrolle bei endokriner Resistenz geforscht.

Die cyclin-abhängige Kinase, insbesondere CDK 4/6, hat, durch eine Phosphorylierung des Tumorsuppressors Retinoblastomprotein, eine Schlüsselfunktion im Zellzyklus. Die Zelle kann in einen neuen Zellzyklus eintreten. Diese Dysregulation stellt ein Merkmal der Karzinogenese des Mammakarzinoms dar. Als zentralen Angriffspunkt macht man sich in der Therapie des fortgeschrittenen Mammakarzinoms bei endokriner Resistenz diesen zu Nutze.

Palbociclib hemmt die Phosphorylierung und zeigt synergistische, anti-proliferative Wirkung hormonsensitiver Mammakarzinome in Kombination mit einer endokrinen Therapie. In zwei grossen Studien konnte ein verlängertes, progressionsfreies Überleben durch den Einsatz von Palbociclib, beziehungsweise Ribociclib in Kombination mit Letrozol gegenüber der Standardtherapie mit Letrozol alleine gezeigt werden bei Erstlinientherapie von Frauen mit metastasiertem Brustkrebs (10).

Ein ähnlicher Effekt konnte bei Palbociclib zusammen mit Fulvestrant in der 2-Linientherapie gesehen werden. Ein klinischer Benefit zeigt sich bei 66% mit Palbociclib plus Fulvestrant vs. 40% mit Placebo plus Fulvestrant (11).

Die Wirksamkeit konnte in allen untersuchten Subgruppen bestätigt werden, unabhängig von der Metastasenlokalisierung, dem Alter, der Vortherapie und dem Menopausenstatus. Die häufigste Nebenwirkung ist eine reversible Neutropenie Grad 3/4. Die Zulassung erfolgte bisher für Patientinnen mit hormonsensitivem, HER2-negativem fortgeschrittenem Mammakarzinom (lokal fortgeschritten oder metastasiert) in Kombination mit Fulvestrant nach vorgängiger endokriner Therapie, die «First line»-Zulassung wird aber bald erwartet. Verschiedene offene Fragen bleiben: Soll jede Frau von Beginn an mit der (teuren) Kombination behandelt werden, oder genügt es bei nicht mehr Ansprechen auf eine endokrine Monotherapie den CDK4/6-Inhibitor hinzuzufügen? Oder hängt die beste Strategie von der Biologie des Tumors ab? Hier bedarf es noch vieler Studien.

PD-1 Inhibitor (Pembrolizumab®)

Die Immunantwort hängt von hemmenden und stimulierenden Mechanismen des Immunsystems ab. Die T-Zell-Antwort wird an sogenannten Immun-Checkpoints geregelt. Tumorzellen bedienen sich dieser Checkpoints, um einer Immunantwort zu entgehen. Zu diesen Substanzen laufen derzeit eine Reihe von klinischen Studien. Diese Immuntherapien haben sich bei anderen Tumortypen wie z. B. dem Malignen Melanom, Lungen-, HNO- und Nierenzellkarzinomen wie noch weiteren Tumoren etabliert.

Beim Mammakarzinom, insbesondere dem triple-negativen oder HER2-positiven Subtyp, wird der Einsatz von einem PD-1 Inhibitor im fortgeschrittenen Stadium aktuell in Studien evaluiert. Das IgG-Immunglobulin verhindert die Bindung des PD-1 (Programmed Death-1) Rezeptors mit seinen Liganden an den T-Lymphozyten, dadurch wird die geblockte Immunantwort gegen den Tumor wieder aktiv. Eine Kombination mit einer Chemotherapie scheint in ersten Ergebnissen eine höhere Ansprechrate zu zeigen. Als Nebenwirkungen wurden bisher erythematöse Veränderungen, Diarrhoe und Fatigue beschrieben (12). Die ER-positiven Mammakarzinome scheinen nicht immunogen zu sein und deshalb ist mit alleiniger Immuntherapie kaum etwas zu erreichen. Bei den triple-negativen Mammakarzinomen zeigt sich ein Ansprechen im tiefen zweistelligen Bereich. Hier laufen weitere Untersuchungen.

Das Zervixkarzinom

In der Schweiz erkranken etwa 250 Frauen im Jahr an einem Zervixkarzinom. Die Ursache liegt in einer Infektion mit Humanen Papilloma Viren. Trotz Screening- (Gynäkologische Jahreskontrolle) und Präventionsmassnahmen (HPV-Immunsierung) erkranken ca. 45% der Patientinnen vor dem 50. Lebensjahr.

Bevacizumab

Beim metastasierten Zervixkarzinom konnten über Jahre kaum Fortschritte in der Systemtherapie verzeichnet werden. Nun konnte erstmals nach einigen Jahren eine neue Therapie für das Zervixkarzinom zugelassen werden. Durch den Zusatz des Antiangiogenese-Hemmers Bevacizumab in der Erstlinientherapie in Kombination mit Chemotherapie für persistierende, rezidivierende oder metastasierende Zervixkarzinome konnte das Gesamtüberleben um fast vier Monate verlängert werden. Vorsicht ist allerdings geboten, da sich insbesondere bei Vorbehandlung mit einer Radiotherapie eine erhöhte Rate an gastrointestinalen-vaginalen Fisteln zeigte (13).

Dipl. Ärztin Larissa Greive

Prof. Dr. med. René Hornung, Dr. med. Alexander Markus

Frauenklinik Kantonsspital St. Gallen
Rorschacherstr. 95, 9007 St. Gallen
Larissa.Greive@kssg.ch

PD Dr. med. Thomas Ruhstaller

Brustzentrum St. Gallen, Kantonsspital St. Gallen

+ **Interessenskonflikt:** Die Autoren haben keinen Interessenskonflikt im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Take-Home Message

- ◆ Die zielgerichteten Therapien kommen heutzutage häufig zum Einsatz in der Behandlung gynäkologischer Tumore und den Mammakarzinomen
- ◆ Der VEGF-Inhibitor Bevacizumab kann beim Ovarialkarzinom, Mammakarzinom und Zervixkarzinom eingesetzt werden, zeigt aber verschiedene Wirksamkeiten
- ◆ Der grösste Fortschritt seit der Einführung des Trastuzumab stellen sicherlich die Resistenzblocker CDK 4/6-Inhibitoren beim hormonsensitiven Mammakarzinom dar
- ◆ Die bei anderen Tumoren so effektive Immuntherapie mit Checkpoint-Inhibitoren zeigte bis jetzt bei diesen Tumoren kaum Aktivität. Hier sind weitere Fortschritte erst mit Kombinationstherapien zu erwarten und weitere Studien notwendig

Messages à retenir

- ◆ De nos jours, les thérapies ciblées sont souvent utilisées dans le traitement des tumeurs gynécologiques et des carcinomes mammaires
- ◆ L'inhibiteur de VEGF, le bevacizumab, peut être utilisé dans le carcinome ovarien, le carcinome du sein et le carcinome cervical, mais présente une efficacité différente
- ◆ Les progrès les plus importants depuis l'introduction du trastuzumab sont certainement les inhibiteurs sélectifs de CDK 4/6 dans le carcinome mammaire sensible aux hormones
- ◆ L'immunothérapie avec les « checkpoint inhibitors », qui est si efficace dans d'autres tumeurs, a jusqu'à présent montré que peu d'activité dans ces tumeurs, d'autres progrès sont à attendre seulement avec des thérapies combinées et d'autres études sont nécessaires

Literatur:

1. Krebsliga Schweiz, Stand 11/2016
2. Fachinformation Avastin
3. Burger RA et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011;365:2473-2483
4. Ledermann J et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *N Engl J Med* 2012;365:1382-1392 (Study 19, *N Engl. Journal* 2012???)
5. Swisher EM et al. Rucaparib in relapsed, platinum-sensitive high-grade ovarian carcinoma (ARIEL2 Part 1): an international, multicentre, open-labeled, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:35-87
6. Dawood S et al. Prognosis of women with metastatic breast cancer by HER2 status and trastuzumab treatment: an institutional-based review. *J Clin Oncol*, 2010;28:92-98
7. Swain SM et al. Pertuzumab, trastuzumab, and doxorubicin in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2015;372:724-734
8. Verma S et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012;367:1783-1791
9. Robson M et al. Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline BRCA mutation. *N Engl J Med*. 2017; 377:523-533
10. Finn RS et al. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2016 ;375 :1925-1936
11. Cristofanilli M et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2016;17:425-439
12. Nanda J et al. Pembrolizumab in patients with advanced triple-negative breast cancer: Phase Ib KEYNOTE-012 study. *J Clin Oncol* 2016;34:2460-2467
13. Tewari K et al. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 2014;370:734-743