

WISSEN AKTUELL

Gynäkologie-Update 2015 zu HIPEC und PARP-Inhibitoren

Stellenwert neuer Therapien beim Ovarialkarzinom

Ein Gynäkologie-Update ohne Neues zum Ovarialkarzinom wäre unvollständig. Im deutschsprachigen Raum ist Prof. Dr. med. **Jalid Sehouli**, Direktor der Klinik für Gynäkologie an der Charité-Universitätsmedizin Berlin, einer der Vorreiter, wenn es um neue Therapien für diese immer noch problematische Krebserkrankung geht. Beim 6. Gynäkologie-Update 2015 am Universitätsspital Zürich berichtete er von den ersten Erfahrungen mit den hyperthermen intraperitonealen Chemotherapie (HIPEC) und PARP-Inhibitoren.

Das Ovarialkarzinom verlangt einen multimodalen Therapieansatz“, betonte Prof. Dr. med. **Jalid Sehouli** ganz zu Beginn seines Vortrages beim 6. Gynäkologie-Update. Die Erkrankung sei in mehr als drei Viertel der Fälle bereits fortgeschritten und habe meist eine grosse Tumorlast, lieferte er die Begründung gleich nach. Mehrere Fragen seien zum Zeitpunkt der Diagnosestellung elementar: Macht eine operative Intervention Sinn? Falls ja, stelle sich die Frage, wie man vorgehen sollte und was machbar sei. Bereits zu diesem Zeitpunkt sollte man zudem ein Konzept für die postoperative Phase haben. Die hypertherme intraperitoneale Chemotherapie (HIPEC) sei zwar hochinteressant, führte der Experte aus, aber noch nicht so weit entwickelt, dass sie ausserhalb von Studien in der gynäkologischen Onkologie quasi als Standard eingesetzt werden kann.



Prof. Dr. med. Jalid Sehouli

Tumorlast senken

Die zytoreduktive Chirurgie (CRS) beim Ovarialkarzinom gilt als unstrittige Massnahme. „Je geringer die Tumorlast ist, umso bes-

ser wird das Ergebnis sein“, begründete Prof. Sehouli diesen Schritt. Die Operation erfolge je nach Ausbreitung der Peritonealkarzinose selektiv, die 2,5 m² Peritonealfläche werde je nach Befallsmuster abgetragen. Das Peritoneum als das Mutterorgan des Ovars bilde einen idealen Absiedelungsort, und die Tumorfreiheit zu erzielen, habe erste Priorität. Prof. Sehouli: „Es ist kein einfacher Eingriff und häufig rein palliativ.“ Die Frage sei, was geht und was meiner Patientin hilft; sie verlange eine ehrliche Diskussion.

Grundsätzlich sollte im Rahmen der CRS eine makroskopisch komplette Entfernung aller Tumorareale und Lymphknotenstrassen angestrebt werden, sofern dies chirurgisch-technisch möglich und onkologisch sinnvoll sei, betonte er. „Die Operation ist keine Salami-technik, es gilt, die Gefässe aufzusuchen und wenn möglich ein Kompartiment oder Strukturen wie das Omentum majus en bloc zu resektieren. Im Anschluss daran können verbliebene Tumorareale mittels HIPEC behandelt werden, ein interessanter Ansatz, aber noch kein Standard“, betonte Prof. Sehouli die Vorgehensweise.

Daten zu HIPEC

Bei der HIPEC wird die Chemotherapie-Lösung auf 42 bis 43°C erhitzt und mittels eines geschlossenen oder offenen Systems gleichmässig im Peritonealraum verteilt. Chemotherapeutika, die in Studien mit regionaler Hyperthermie kombiniert wurden, sind Caelyx, Topotecan, Treosulfan, Paclitaxel, Gemcitabine und Carboplatin. Das Hauptproblem der intraperitonealen Therapie liegt in der ausgeprägten Toxizität sowie in katheterassoziierten Komplikationen.

Bisher gibt es weder im Rahmen der Primäroperation noch bei der Rezidivoperation des Ovarialkarzinoms randomisierte Studien zur HIPEC. Sämtliche intraperitoneale Therapieschemata wurden bisher nicht mit dem Standard der i. v.-Kombinationschemotherapie mit Carboplatin und Paclitaxel verglichen. Die Datenlage zur HIPEC beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom ist sehr heterogen, da die Auswahlkriterien der Studienpopulation, die

Tumorbiologie als Schlüssel

Neue molekularbiologische Untersuchungen zeigen, dass es sich beim „Eierstockkrebs“ um verschiedene tumorbiologische Typen handelt: Typ I ist das „low grade“-Karzinom und Typ II das „high grade“-Karzinom. Als Ursprung des high-grade-Karzinoms gilt die Krebsvorstufe STIC (seröses tubuläres in-situ-Karzinom), die vom Eileiter zum Eierstock wandert und sich dort zum Ovarial-Karzinom verändert. Das high-grade-Karzinom ist deutlich aggressiver als das low-grade-Karzinom und unterscheidet sich von diesem sowohl in der Diagnostik bei der Tumorstadieneinteilung als auch in den Ansprechraten auf die Chemotherapie.

Davon abzugrenzen sind die Borderline-Tumoren des Ovars (10). Hierbei handelt es sich um Tumoren mit niedrigem malignem Potenzial. Borderline-Tumoren des Ovars (BOT) zeigen atypische Epithelproliferation ohne destruierende Stromainvasion. Es treten überwiegend seröse papilläre Strukturen (S-BOT, 50%) und muzinöse (M-BOT, 46%) Typen auf. Endometrioid, klarzellige und transitorialzellige (4%) sind selten. Die Terminologie der WHO 2014 und des Bethesda Consensus Meeting on Borderline Tumors of the Ovary empfehlen diese Begriffe. Man sollte unbedingt vermeiden, von „Karzinom mit niedrigem malignem Potenzial“ oder jeder anderen Kombination mit dem Terminus „Karzinom“ zu sprechen, um Übertherapien zu vermeiden, betonte Prof. Jalid Sehouli.

Dosierungen und die Dokumentation des postoperativen Verlaufes variieren stark. Drei grosse prospektiv-randomisierte Studien an insgesamt 1423 Patientinnen mit Stadium-III-Ovarialkarzinom konnten keinen signifikanten Vorteil im medianen Überleben bei postoperativer Gabe einer kombinierten intraperitoneal/intravenösen Chemotherapie (SPIC: sequential postoperative intraperitoneal chemotherapy) im Vergleich zu alleiniger intravenöser Chemotherapie zeigen (4[–66 Monate vs. 41–49 Monate) (Armstrong et al., N Engl J Med 2006 (1), n=415 Patienten; Markman et al., J Clin Oncol 2001 (2), n=462 Patienten; Alberts et al., N Engl J Med 1996 n=546, (3)). Bei zum Teil deutlich erhöhten Komplikationsraten konnte keine dieser Studien bezüglich des Gesamtüberlebens bislang einen Vorteil aufzeigen (4).

Das Problem der HIPEC ist eine schlechte Verträglichkeit sowie eine hohe Rate an katheterassoziierten Komplikationen (5). Nächste Stufe bei der HIPEC-Verbesserung muss eine Reduktion der systemischen und lokalen Toxizität sein. Die Auswahl des besten Regimes (Carboplatin statt Cisplatin, wöchentlich Paclitaxel) steht noch aus. Die Symptomatik der Patientin und die Tumorbiologie müssen mehr Berücksichtigung finden. Es sei ein Unterschied, ob eine trockene (schlechtere Prognose) oder eine feuchte Peritonealkarzinose vorliege. Viele offene Fragen stehen nach Prof. Sehouli im Raum: Welchen Einfluss hat die Chirurgie, was bringt ein Zyklus HIPEC, was bringt eine Erhaltungstherapie? Gibt es prädiktive Marker?

Fazit von Prof. Sehouli zu HIPEC: „In keiner der bisherigen Studien zeigte sich ein so grosser Vorteil, dass wir einen neuen Standard haben.“ Daher wurde auch eine klare Empfehlung gegen den Einsatz der HIPEC ausserhalb von Studien in der aktuellen S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des Ovarialkarzinoms im interdisziplinären Konsens formuliert (6).

Stellungnahme der AGO-Kommission OVAR zum Einsatz der HIPEC (Hypertherme intraperitoneale Chemotherapie) beim primären und rezidierten Ovarialkarzinom: Zusammenfassend

existieren bisher keine Daten, die eine Verbesserung des progressionsfreien oder Gesamtüberlebens durch die zusätzliche Durchführung einer HIPEC zur zytoreduktiven Operation gezeigt haben. Ebenso kann aufgrund der vorliegenden Daten die erhöhte operative Komplikationsrate nicht dahingehend bewertet werden, dass die HIPEC als sicher durchführbar einzustufen sei. Beim Ovarial-, Tuben- oder primären Peritonealkarzinom soll die HIPEC daher nicht ausserhalb von prospektiven kontrollierten Studien weder in der Primär- noch in der Rezidivtherapie durchgeführt werden. Diese klare Empfehlung gegen den Einsatz der HIPEC ist so auch in der aktuellen S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des Ovarialkarzinoms im interdisziplinären Konsens formuliert (6).

PARP-Inhibitoren

Verschiedene Untersuchungen mit massgeblicher Initiative deutscher Studienzentren konnten zeigen, dass das Prinzip der zielgerichteten Therapie auch beim Ovarialkarzinom Einzug finden wird. Ein Ansatz ist die Therapie mit PARP[Poly-(ADP-Ribose)-Polymerase]-Inhibitoren, Olaparib und Iniparib sind die ersten beiden Vertreter dieser neuen Substanzklasse (7). Insbesondere bei Ovarialkarzinompatientinnen mit nachgewiesener BRCA-1/2-Mutation gibt es deutliche Hinweise auf eine Wirksamkeit.

Bei Patientinnen mit fortgeschrittenem serösem Ovarialkarzinom zeigte Olaparib in einer randomisierten Phase-II-Studie eine deutliche Aktivität als Monotherapie. Für die Gesamtkohorte der eingeschlossenen Patientinnen zeigte sich ein signifikanter Prognosevorteil bezüglich progressionsfreiem Überleben für die Olaparib-Erhaltungstherapie mit 2 × 400 mg oral von 3,6 Monaten im Vergleich zur Placebogruppe (8,4 vs. 4,8 Monate, HR 0,35; 95 %-KI 0,25–0,49; p < 0,001; (8)). Dieser Effekt des PARP-Inhibitors wurde bei einer bereits im Vorfeld geplanten Subgruppenanalyse gemäss des BRCA-Mutationsstatus umso deutlicher. Hier verlängerte sich das PFS bei den Patientinnen mit nachgewiesener BRCA-Mutation auf 11,2 Monate im Vergleich zu 4,3 Monaten bei Patientinnen mit BRCA-Wildtyp (HR = 0,18, 95 %-KI 0,11–0,31, p < 0,00001 (9)).

Zurzeit befinden sich in Deutschland 2 Phase-III-Studien in der Rekrutierungsphase. Sie untersuchen sowohl den Einsatz des PARP-Inhibitors Niraparib (AGO-OVAR 2.22) für Patientinnen mit schlecht differenziertem Ovarialkarzinom mit nachgewiesener Mutation oder ohne als auch das zuvor beschriebene Olaparib bei Patientinnen mit nachgewiesener BRCA-Mutation (AGO-OVAR 2.23). Details zu den Studienprotokollen und zum nächstgelegenen Studienzentrum sind auf der Homepage der AGO-Studiengruppe www.ago-ovar.de aufgeführt.

Fazit von Prof. Sehouli: Zielgerichtete Therapien versprechen bessere Ansprechraten und eine längere Remissionsdauer bei recht guter Verträglichkeit. Dennoch bleiben verschiedene Fragen offen: Welche Patientin profitiert von welcher Therapiestrategie? Wie können wir Faktoren identifizieren, die sowohl die Wirksamkeit als auch die Nebenwirkungsrisiken vorher beschreiben? Dazu sind weitere multizentrische Studien mit einem intensiven Programm zur transnationalen Forschung notwendig. Daher sollten Patientinnen auch weiterhin in Studien eingeschlossen werden.

▼ SMS

Quelle: 6. Internationaler Kongress GYNÄKOLOGIE-UPDATE 2015 der Klinik für Gynäkologie am UniversitätsSpital Zürich vom 22. bis 24. Januar 2015.

1st European Prof. DeLancey Honorary Symposium

Urogynäkologen ehrten „ihren Lehrer“



Prof. Dr. med.
John O.L. DeLancey

Beim 6. Internationalen Kongress GYNÄKOLOGIE UPDATE 2015 stand der Samstag ganz im Zeichen der Urogynäkologie und im Speziellen der Ehrung von Prof. Dr. John O.L. DeLancey, Ann Arbor. Prof. DeLancey hat mit seiner Forschungs-, vor allem aber seiner Lehrtätigkeit nicht nur die aktuell tätige Riege der Schweizer Urogynäkologen geprägt.

Die Vortragenden des 1st European Prof. DeLancey Honorary Symposium waren alle bei Prof. DeLancey für Studienaufenthalte gewesen und dort vom

Virus der Neugierde angesteckt worden. Beforscht wurden zum Beispiel die Anatomie, die Darstellung des Beckenbodens und die Vermessung. Muskel und Nervenschäden beim Geburtsvorgang und die Prophylaxe sind auch heute noch wichtige Fragenstellung. Schlingenoperationen, TVT, das Komplikations- und Rezidivmanagement sind noch längst nicht optimal. Es gilt, die Indikationen für die beste Vorgehensweise im Einzelfall festzulegen. Mit einem FMH Titel Urogynäkologie hofft man, die Versorgung der Schweizer Patientinnen weiter zu verbessern, wie Dr. Cornelia Betschart, Zürich, kurz berichtete.

Die Themen des 1st European Prof. DeLancey Honorary Symposium waren vielfältig. Prof. Dr. Ursula Peschers, München, stellte die provokante Frage, ob der Uristix zum Infektausschluss und zur Diagnostik von Harnwegsinfekten obsolet sei. Die Antwort: Jein. Als Ausschluss bei der jungen Frau sei er gut geeignet, für alle anderen Fragestellungen reiche er nicht.

Dr. David Scheiner, Zürich, fasste zusammen, was beim Befund einer Mikrohämaturie zu tun sei. Der Blick ins Mikroskop gehört auch heute noch zu den ersten Abklärungsschritten. Als Experte für den Einsatz von Botulinumtoxin, das nun auch ohne Kostengutspreche zum Einsatz kommen kann, listete er die Indikationen für diese Therapie auf.

PD Dr. Daniel Perucchini und Prof. Dr. Ralf Tunn aus Berlin erläuterten die sehr guten Erfolge bei ihren Patientinnen mit Mirabegron. Der β -Adrenorezeptoragonist wird in der Praxis first und second line eingesetzt, zu achten ist auf die Kardiotoxizität.

Ob die Roboterchirurgie tatsächlich das non plus ultra ist? Nach Prof. Dr. Gabriel Schär noch lange nicht. Den State of the Art bei den Schlingenoperationen präsentierte Prof. Dr. Rajeev Ramanah, Besançon und Prof. Dr. Stergios K. Doumouchtsis, London erläuterte die Möglichkeiten bei der Rezidivinkontinenz. Er verwies darauf, wie wichtig die präoperative Abklärung der Erwartungen der Patientin für den Erfolg ist. Auch Prof. Dr. Karl Tamussino, Graz, sieht die Zufriedenheit mit dem Ergebnis einer Therapie als wichtigsten Faktor für die Lebensqualität an.

Einen Ausblick auf die Zukunft gab Prof. DeLancey: Er denkt, dass bis spätestens 2030 die Bildgebung des Beckenbodens und der inneren Genitalorgane so gut sein werden, dass eine operative Therapie nicht mehr den Effekt, sondern die Ursache beheben kann. Bei der Darstellung der Struktur und Funktion des Beckenbodens und seiner Störungen mittels Ultraschall sind die Ligamenta, die Vaginalwandfaktoren und der Musculus levator ani besonders interessant. Bei der Planung der Therapie wird die Ursache im Vordergrund stehen, die Erfolge werden sich verbessern.

Quelle: 6. Internationaler Kongress GYNÄKOLOGIE UPDATE 2015

▼ SMS

ANKÜNDIGUNG



Vol. 5 – Ausgabe 3 – Juni 2015

Was bietet Ihnen die kommende Ausgabe?

FORTBILDUNG ➡ Abklärung bei Polyhydramnion

Kontrazeption bei Frauen über 40

Nachsorge beim Mammakarzinom

KONGRESS

Interaktive Fortbildung Maternité Triemli (Teil 2)

Literatur:

1. Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, Huang HQ, Baergen R, Lele S, et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2006;354: 34-43.
2. Markman M, Bundy BN, Alberts DS, Fowler JM, Clark-Pearson DL, Carson LF, et al. Phase III trial of standard-dose intravenous cisplatin plus paclitaxel versus moderately high-dose carboplatin followed by intravenous paclitaxel and intraperitoneal cisplatin in small-volume stage III ovarian carcinoma: an intergroup study of the Gynecologic Oncology Group, Southwestern Oncology Group, and Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2001;19: 1001-7.
3. Alberts DS, Liu PY, Hannigan EV, O'Toole R, Williams SD, Young JA, et al. Intraperitoneal cisplatin plus intravenous cyclophosphamide versus intravenous cisplatin plus intravenous cyclophosphamide for stage III ovarian cancer. *N Engl J Med* 1996;335: 1950-5.
4. Chan DL, Morris DL, Rao A, Chua TC. Intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer: a review of tolerance and efficacy. *Cancer Manag Res*;4: 413-22.
5. Chua TC, et al: Should the treatment of peritoneal carcinomatosis by cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy still be regarded as a highly morbid procedure?: a systematic review of morbidity and mortality. *Ann Surg* 2009;249: 900-7.
6. Deutsche Krebsgesellschaft, AWMF. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Langversion 1.0. <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html>. AWMF Registrierungsnummer: 032-0350L (2013)
7. Ellisen LW. PARP inhibitors in cancer therapy: promise, progress, and puzzles. *Cancer Cell* 2011;19(2):165-7.
8. Ledermann J et al (2012) Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *N Engl J Med* 366:1382-1392. doi:10.1056/NEJMoa1105535 [PubMed][CrossRef]
9. Ledermann J et al (2014) Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 15:852-861.
10. du Bois A, Ewald-Riegler N, du Bois O, Harter P: Borderline tumors of the ovary – a systematic review. *GebFra* 2009; 69(9): 807-33.