

Update – aktuelle Therapiemöglichkeiten

Chemotherapie bei gynäkologischen Tumoren

Der folgende Artikel beschreibt im Wesentlichen das onkologische Management von Patientinnen mit Genitalkarzinomen im Hinblick auf die Standard Chemotherapie. Der Fokus liegt auf den drei häufigsten Karzinomen: Ovarial-, Zervix- und Endometriumkarzinom. Neue Medikamente, insbesondere vielversprechende Target-Therapien, werden ebenfalls kurz vorgestellt.



L'article passe en revue la prise en charge oncologique actuelle sous l'angle des régimes de chimiothérapie „standard“ pour les trois carcinomes gynécologiques les plus fréquents, à savoir le carcinome de l'ovaire, du col utérin et de l'endomètre. Un bref aperçu sur quelques nouveaux médicaments et des thérapies ciblées (« target therapies ») est également donné.

Dank neuer Behandlungsmöglichkeiten hat sich die Prognose der weiblichen Genitalkarzinome in den letzten Jahren verbessert. Die gynäkologische Onkologie wird sich in den kommenden Jahren weiter entwickeln. So werden in Zukunft auch bei den weiblichen Genitalkarzinomen genetische Eigenschaften der Tumoren, z.B. sogenannte „Driver-Mutationen“, die Behandlung bestimmen.

Klassischerweise können weibliche Genitalkarzinome nach Organlokalisierung unterschieden werden: das klassische Ovarialkarzinom, einschliesslich des Tubenkarzinoms und primären peritonealen Karzinoms, das Zervixkarzinom, das Endometriumkarzinom, das Vulvakarzinom und das Vaginalkarzinom. Alle diese Tumorerkrankungen werden unterschiedlich behandelt. Dabei spielt neben der primären gynäko-onkologischen Operation auch die Radiotherapie und Chemotherapie eine wichtige Rolle. Durch die moderne multimodale Therapie hat sich die Prognose erfreulicherweise über die letzten Jahre langsam aber stetig verbessert. Allerdings bleibt, insbesondere für das Ovarialkarzinom und das fortgeschrittene Zervixkarzinom, weiterhin ein hoher Bedarf an prognoseverbessernden Behandlungsmethoden.

Ovarialkarzinom

Bei der Behandlung des Ovarialkarzinoms im fortgeschrittenen Stadium bleibt der Goldstandard die optimale zytoreduktive Operation mit der anschliessenden Chemotherapie. Die Behandlung sollte 6 Zyklen einer Therapie mit Carboplatin/Paclitaxel (alle 3 Wochen) umfassen (1). Daten aus Japan zeigten, dass die Behandlung mit wöchentlichem Paclitaxel in der 1st Line das Outcome bezüglich der Progressionsfreiheit und des Überlebens verbesserten (2). Die europäischen Daten der MITO 7 Studien zeigten allerdings keine Prognoseverbesserung (3). Die Daten sollten mit der Patientin besprochen werden. Bei der wöchentlichen Gabe des Paclitaxel kann die Knochenmarkstoxizität problematisch sein.



Dr. med. Marcus Vetter
Basel



Prof. Dr. med.
Viola Heinzelmänn-Schwarz
Basel

In der Rezidivsituation muss zwischen einer platin-sensiblen (Zeitpunkt der letzten Platingabe bis zur Progression der Erkrankung > 12 Monate), partiell platin-sensibel (Zeitpunkt der letzten Platingabe bis zur Progression 6–12 Monate) und platin-resistenten (Zeitpunkt der letzten Platingabe bis zur Progression < 6 Monate) Situation unterschieden werden. In der Platin-sensiblen Situation, sollte die Behandlung mit einer Carboplatin-Kombinationstherapie, z.B. mit Paclitaxel, Gemcitabin oder pegyliertem Doxorubicin erfolgen, da dies einen Survival-Benefit in einer Metaanalyse gezeigt hat (4).

Bei den partiell Platin-sensiblen Tumoren wird momentan ein Platin-freies Regime mit Trabectedin und liposomalem Doxorubicin gegen ein Platin-haltiges Regime untersucht. Die Hypothese ist dabei, dass eine volle Platin-Sensibilität im Verlauf der Erkrankung wieder erlangt werden kann und dadurch die Prognose möglicherweise verbessert wird. (INO VATYON Studie, ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01379989).

Neuere vielversprechende Therapien beim Ovarialkarzinom sind die Behandlung mit Angiogenese-Inhibitoren, die die Tumorangio-genese hemmen oder PARP (Poly-ADP-Ribose-Polymerase)-Inhibitoren, die wichtige Enzyme bei der DNA-Reparatur hemmen. (5, 6).

Bei der Hemmung der Angiogenese hat das Medikament Bevacizumab in mehreren Phase-III-Studien seinen Endpunkt PFS (progressionsfreies Überleben) erreicht und ist seit 2012 in der Schweiz in der 1st Line beim Ovarialkarzinom in der Hochrisikosituation (suboptimales Debulking und FIGO Stadium IV) zugelassen. Die Tabelle 1 zeigt die wichtigsten Studien zu Bevacizumab und anderen Angiogenese-Inhibitoren (7–12).

Die Daten für den PARP Inhibitor Olaparib wurden bereits 2009 in der Phase-I publiziert, bis zur Zulassung in der EU und den USA sind dann noch 6 Jahre vergangen (6). In der EU ist das Medikament als Erhaltungstherapie nach Chemotherapie bei Patientinnen mit einer BRCA 1 oder 2 Keimbahnmutation zugelassen. In der Studie 19, bei der alle Patientinnen mit einem serösen „High-grade“ Karzinom

eingeschlossen wurden, konnte signifikant eine Verbesserung von 3.6 Monaten für den primären Endpunkt PFS gezeigt werden (13). In der post-hoc Analyse der Patientinnen, die eine BRCA 1 oder 2 Mutation hatten, war das PFS signifikant um 6.8 Monate verbessert (14).

Im Gegensatz dazu ist Olaparib in den USA durch die Zulassungsbehörde FDA für Patientinnen mit einer BRCA Mutation zugelassen, die drei oder mehr Chemotherapien erhielten. Auch Patientinnen, bei denen eine Platin-refraktäre Situation vorliegt, können mit Olaparib behandelt werden (15).

Die Kombination von Angiogenese- und PARP-Inhibitor scheint sehr effektiv zu sein. Die Phase-II-Studie von Lui et al. bei Platin-sensiblen Rezidiv untersucht die Kombination von Cediranib, einem Multikinaseinhibitor mit Olaparib versus Olaparib-mono (16). Dabei zeigte sich ein signifikant verlängertes PFS von 17.7 versus 9 Monaten. Die Toxizität war im Kombinationsarm vor allem Fatigue, Diarrhoe und arterielle Hypertonie. Die Autoren empfahlen eine „Quality of life Analyse“ für die Phase-III-Studie.

Zervixkarzinom

Die Behandlung des Zervixkarzinoms beinhaltet in den Frühstadien bis FIGO II in der Regel die chirurgische Resektion. Bei negativen prognostischen Faktoren, wie atypischer Histologie, R1-Situation, Nachweis tumorbefallener Lymphknoten, Gefäßinvasion, grosser Tumoren >4 cm oder undifferenzierter Histologie, kann in der Regel eine adjuvante kombinierte Radiochemotherapie empfohlen werden (17).

Bei den fortgeschrittenen Stadien bis FIGO IV A ist die kombinierte Radio-Chemotherapie mit wöchentlichem Cisplatin weiterhin der weltweite Standard der Behandlung des Zervixkarzinoms mit kurativem Potential (18). Eine zusätzliche adjuvante Chemotherapie nach Radio-Chemotherapie, z.B. mit der Kombination Cisplatin/Gemcitabin, hat sich bisher nicht durchgesetzt. Gründe dafür sind, dass die Datenlage noch nicht ausreicht und die zusätzliche Chemotherapie eine erhöhte Toxizität hat (19).

In der palliativen Situation sind Platine inkl. Cisplatin/Carboplatin, Topotecan, Gemcitabin wirksame Substanzen. Die Kombination verschiedener Cisplatin-Doubletten wurde in einer 4-armigen Studie getestet mit Cisplatin/Paclitaxel, Cisplatin/Topotecan, Cisplatin/Vinorelbine oder Cisplatin/Gemcitabin. Die Studie zeigt einen Trend für eine verbesserte Ansprechrate, PFS und OS (overall survival) für die Kombination Cisplatin/Paclitaxel (20). In der palliativen Situation kann bei Patienten, die bereits mit Cisplatin vorbehandelt wurden, z.B. im Rahmen einer Radio-Chemotherapie, eine Carboplatin-basierte Therapie gewählt werden ohne Nachteile bezüglich Outcome (21).

Seit 2015 ist Bevacizumab auch beim Zervixkarzinom von der FDA zugelassen. Die Arbeit von Tewari et. al. zeigte erstmals einen Überlebensvorteil für die Behandlung mit Bevacizumab auf (22). Diese vierarmige Studie untersuchte die beiden Kombinationen Cisplatin/Paclitaxel oder Topotecan/Paclitaxel jeweils mit oder ohne Bevacizumab. Die Patientinnen wurden nach der initialen Chemotherapie noch mit einer weiteren Bevacizumab Maintenance Therapie bis zur Progression der Erkrankung behandelt. Dabei fand sich ein Überlebensvorteil von rund drei Monaten gegenüber den Patienten, die nur die Chemotherapie erhielten. Durch die Hinzunahme der Behandlung mit Bevacizumab scheint die Lebensqualität der Patientinnen erhalten zu bleiben (23).

Endometriumkarzinom

Die Behandlung des Endometriumkarzinoms, insbesondere in den fortgeschrittenen Stadien, umfasst ebenfalls die multimodale Therapie mit Chirurgie, Radiotherapie und Chemotherapie. In den meisten Fällen ist die Prognose jedoch meist auch ohne eine adjuvante Chemotherapie gut. Rund 50% der Patientinnen haben bei Präsentation einen niedrig-gradigen Tumor und ein FIGO Stadium I. Das 5-Jahres-Rezidiv-freie-Überleben liegt dann bei >90% ohne Chemotherapie (24).

Patientinnen mit Hochrisikotumoren (FIGO Stadium IB G3, Stadium II und III, alle Typ II Karzinome) sollte eine Chemotherapie empfohlen werden. Die Prognose für diese Patientinnen ist deutlich schlechter mit einem 5-Jahres-Rezidiv-freien-Überleben von <50% (25). Bezüglich der Wahl der Chemotherapie sind die meisten Daten für Cisplatin-Derivate und Paclitaxel publiziert. Bezüglich der Dauer oder Sequenz gibt es keine eindeutige Evidenz oder gar Standards.

Eine Metaanalyse aus dem Jahre 2011 untersuchte bei mehr als 2000 Patientinnen das Outcome nach OP und Radiotherapie mit einer zusätzlichen in der Regel Platin-basierten Chemotherapie oder ohne weitere Chemotherapie. Dabei zeigte sich ein signifikant verbessertes Outcome für Patientinnen, die eine Chemotherapie erhielten (PFS: RR 0.63 (0.44–0.89) und OS: RR 0.68 (0.45–1.02)). Zudem konnte auch das Rezidivrisiko ausserhalb des kleinen Beckens signifikant gesenkt werden (26).

In der palliativen Situation ist beim Typ I Karzinom mit positiven Steroidrezeptoren die endokrine Therapie, z.B. mit Medroxyprogesteron die Therapie der Wahl. Bei hohem Remissionsdruck bzw. bei Typ II Karzinomen ist die Behandlung mit einer Platin-basierten Chemotherapie die Therapie der Wahl.

Neue Therapieansätze mit Target-Therapien sind in Entwicklung und vielversprechend. Eine Phase-II-Studie mit dem Tyrosinkinasein-

TAB. 1 Übersicht wichtiger Studien zur Therapie des Ovarialkarzinoms mit Angiogenesehemmern in der primären und Rezidivsituation

Primäre Therapie				Rezidiv Therapie		
Platin-sensibel				Platin-sensibel		Platin-resistent
Studie	ICON7	GOG 0218	AGO*1 OVAR 16	OCEANS	ICON6	AURELIA
Medikament	Bev	Bev	Pazopanib	Bev	Cediranib	Bev
▲ Med. PFS	+2,4 M	+3,8 M	+5,6 M	+4,0 M	+2,4 M	+3,3 M
▲ Med. OS	ND +9,4 M.*2	ND	NR	ND	+2,7 M.	ND

*1 Für Pat. mit stabiler Erkrankung nach 1st Line. OS = Overall Survival, PFS = Progression free survival, M = Monate, Bev = Bevacizumab, *2 Gruppe mit Hochrisiko für eine Progression (Stadium III Restbefund >1 cm, Stadium IV), ND = kein signifikanten Unterschied, NR = Noch nicht erreicht.

hibitor Dovotinib gegen den Fibroblasten Wachstumsfaktor Rezeptor (FGFR-2) in der 2nd Line nach Chemotherapie zeigte eine Progressionsfreiheit nach 18 Wochen von rund 30%. Die Patientinnen wurden dabei nach FGFR-2 Mutationsstatus stratifiziert. Der Mutationsstatus bei dieser Arbeit war nicht entscheidend für das Outcome, die Arbeit wurde von den Autoren als explorativ bewertet (27).

Auch Medikamente, die die Angiogenese hemmen und sogenannte mTOR-Inhibitoren, sind für das Endometriumkarzinom in frühen Phase-I- und -II-Studien getestet und zum Teil vielversprechend (28,29). Hier wird es in den kommenden Jahren sicher weitere Fortschritte geben.

Dr. med. Marcus Vetter
Prof. Dr. med. Viola Heinzelmann-Schwarz

Gynäkologisches Tumorzentrum, Universitätsspital Basel
 Spitalstrasse 21, 4031 Basel
 viola.heinzelmann@usb.ch

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

Literatur:

1. Du Bois A et al. 2004 consensus statements on the management of ovarian cancer: final document of the 3rd International Gynecologic Cancer Intergroup Ovarian Cancer Consensus Conference (GCIG OCCO 2004). *Ann Oncol* 2005;16 Suppl 8:viii7-viii12
2. Katsumata N et al. Long-term results of dose-dense paclitaxel and carboplatin versus conventional paclitaxel and carboplatin for treatment of advanced epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer (JGOG 3016): a randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Oncol* 2013;14(10):1020-6

3. Pignata S et al. Carboplatin plus paclitaxel once a week versus every 3 weeks in patients with advanced ovarian cancer (MITO-7): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15(4):396-405
4. Raja FA et al. Platinum versus platinum-combination chemotherapy in platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: a meta-analysis using individual patient data. *Ann Oncol* 2013;24(12):3028-34
5. McCabe N et al. Deficiency in the repair of DNA damage by homologous recombination and sensitivity to poly(ADP-ribose) polymerase inhibition. *Cancer Res* 2006;66:8109-15
6. Fong PC et al. Inhibition of poly (ADP-ribose) polymerase in tumors from BRCA mutation carriers. *N Engl J Med* 2009;361(2):123-34
7. Oza AM et al. Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): overall survival results of a phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol* 2015. pii: S1470-2045(15)00086-8
8. Burger RA et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011;365(26):2473-83
9. Du Bois A et al. Incorporation of pazopanib in maintenance therapy of ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2014;32(30):3374-82
10. Aghajanian C et al. OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *J Clin Oncol* 2012;30(17):2039-45
11. Ledermann JA et al. Randomized double-blind phase III trial of cediranib (AZD 2171) in relapsed platinum-sensitive ovarian cancer: Results of the ICON6 trial. *European Cancer Congress. Abstract 10. Presented September 30, 2013*
12. Pujade-Lauraine E et al. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: The AURELIA open-label randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2014;32(13):1302-8
13. Ledermann J et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *N Engl J Med* 2012;366(15):1382-92
14. Ledermann J et al. 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* 2014;15(8):852-61
15. Kaufman B et al. Olaparib monotherapy in patients with advanced cancer and a germline BRCA1/2 mutation. *J Clin Oncol*. 2015;33(3):244-50
16. Liu JF et al. Combination cediranib and olaparib versus olaparib alone for women with recurrent platinum-sensitive ovarian cancer: a randomised phase 2 study. *Lancet Oncol* 2014;15(11):1207-14
17. Peters WA et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol* 2000;18(8):1606-13
18. Morris M et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. *N Engl J Med* 1999;340(15):1137-43
19. Due as-González A et al. Efficacy in high burden locally advanced cervical cancer with concurrent gemcitabine and cisplatin chemoradiotherapy plus adjuvant gemcitabine and cisplatin: prognostic and predictive factors and the impact of disease stage on outcomes from a prospective randomized phase III trial. *Gynecol Oncol* 2012;126(3):334-40
20. Monk BJ et al. Phase III trial of four cisplatin-containing doublet combinations in stage IVB, recurrent, or persistent cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2009;27(28):4649-55
21. Kitagawa R et al. A randomized, phase III trial of paclitaxel plus carboplatin (TC) versus paclitaxel plus cisplatin (TP) in stage IVb, persistent or recurrent cervical cancer: Japan Clinical Oncology Group study (JCOG0505). *J Clin Oncol* 2012;30(suppl; abstr 5006)
22. Tewari KS et al. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 2014;370(8):734-43
23. Penson RT et al. Bevacizumab for advanced cervical cancer: patient-reported outcomes of a randomised, phase 3 trial (NRG Oncology-Gynecologic Oncology Group protocol 240). *Lancet Oncol* 2015;16(3):301-11
24. Creasman WT et al. Carcinoma of the corpus uteri. *J Epidemiol Biostat* 2001;6(1):47-86
25. Pectasides D et al. Systemic therapy in metastatic or recurrent endometrial cancer. *Cancer Treat Rev* 2007;33(2):177-90
26. Johnson N et al. Adjuvant chemotherapy for endometrial cancer after hysterectomy. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(10):CD003175
27. Konecny GE et al. Second-line dovitinib (TKI258) in patients with FGFR2-mutated or FGFR2-non-mutated advanced or metastatic endometrial cancer: a non-randomised, open-label, two-group, two-stage, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2015;13:pii :S1470-2045(15)70159-2
28. Aghajanian C et al. Phase II trial of bevacizumab in recurrent or persistent endometrial cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2011;29(16):2259-65
29. Oza AM et al. Phase II study of temsirolimus in women with recurrent or metastatic endometrial cancer: a trial of the NCIC Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 2011;29(24):3278-85

Take-Home Message

- ◆ Verbesserte Operationsmethoden, neue Bestrahlungs- und Chemotherapien und Target-Therapien haben die Prognose für die Gruppe der Genitalkarzinome der Frau in den letzten Jahrzehnten verbessert
- ◆ Die Platin-basierte Chemotherapie ist weiterhin das Rückgrat und bisher, trotz moderner Target-Therapien, nicht ersetzbar
- ◆ Neuere Therapieansätze wie z.B. die Kombination von Angiogenese- und PARP-Inhibitoren beim Ovarialkarzinom, haben eindrückliche PFS-Daten gezeigt, vergleichbar mit Platin-basierter Chemotherapie
- ◆ Möglicherweise kann die Immuntherapie, die momentan in verschiedenen Bereichen der Onkologie sehr ermutigende Ergebnisse liefert, auch bei den Genitalkarzinomen der Frau, insbesondere dem Ovarialkarzinom, eine weitere Verbesserung der Prognose bewirken

Messages à retenir

- ◆ Le pronostic pour les cancers gynécologiques s'est amélioré dans les dernières décennies grâce à des techniques chirurgicales perfectionnées, de nouvelles radio- et chimiothérapies et des thérapies ciblées („target therapies“)
- ◆ La «colonne vertébrale» de la chimiothérapie reste la thérapie à base de sels de platine, à laquelle on ne peut pas renoncer malgré l'introduction de thérapies ciblées modernes
- ◆ Pour le cancer de l'ovaire, des thérapies novatrices telles que la combinaison d'inhibiteurs de l'angiogénèse et de la PARP ont montré d'impressionnants résultats dans la durée sans progression, comparables aux données de la chimiothérapie à base de platine
- ◆ Dans bien des domaines d'oncologie, l'espoir majeur se porte actuellement sur l'immunothérapie, qui fournit déjà des résultats prometteurs. En gynécologie, une amélioration ultérieure du pronostic est ainsi espérée notamment pour le cancer de l'ovaire