

Gynäkologische Malignome

Neue Strategien für rezidierte Eierstockkarzinome

Bei rezidiertem Ovarialkarzinom hat die erneute Behandlung mit dem PARP-Hemmer Olaparib nach einer Erhaltungstherapie ein signifikant verlängertes progressionsfreies Überleben (PFS) (verglichen mit Placebo) gezeigt, so eine randomisierte Phase-III-Studie (1). Interessant: Diesen Überlebensvorteil hatten sowohl Patientinnen mit BRCA1/2-mutierten als auch diejenigen mit nicht BRCA1/2-mutierten Tumoren. Eine weitere Studie wies die Bedeutung der HRR (= homologe Rekombinationsreparatur) als Biomarker nach (2).

Immer häufiger erhalten Patientinnen mit epithelalem Ovarialkarzinom einen PARP-Hemmer als Upfront-Therapie, seitdem mehrere klinische Studien hohe Wirksamkeit gezeigt haben. Beispielsweise verlängerte Olaparib die Zeit bis zum Rezidiv bei BRCA1/2-mutierten Tumoren und Niratinib das PFS unabhängig vom homologen Rekombinationsreparationsstatus. Die Erhaltung der Platinsensitivität bei Patientinnen mit Krankheitsprogression unter oder nach PARP-Hemmer-Erhaltungstherapie bleibt aber weiterhin eine Herausforderung.

Studie OReO/ENGOT Ov-38

Diese randomisierte, doppelblinde Studie untersuchte als erste Phase-III-Studie die erneute PARP-Hemmer-Gabe nach Erhal-

tungstherapie (1): Die Patientinnen mit platinsensitivem epithelalem Eierstockkrebs, welche vorgängig bereits eine PARP-Hemmer-Erhaltungstherapielinie hatten, wurden im Verhältnis 2:1 für Olaparib oder Placebo randomisiert, und das bis zur Krankheitsprogression. Von den eingeschlossenen 220 Frauen hatten 112 eine BRCA1/2-mutierte und 108 keine solche Erkrankung. Fast alle Patientinnen (93% bzw. 86%) waren mit mehr als drei Chemotherapielinien schwer vorbehandelt. Die mittlere Dauer der vorhergegangenen PARP-Hemmer-Therapie war bei denjenigen mit BRCA1/2-Mutation deutlich länger (18,3–21,2 Monate) als bei den anderen (12,4–12,6 Monate). Primärer Endpunkt war das durch die Prüfarzte bestimmte PFS.

Resultate: signifikant verlängertes PFS nach starker Vorbehandlung

In der Gruppe der Frauen mit BRCA1/2-Mutation (n = 112) lebten 35% unter Olaparib progressionsfrei nach 6 Monaten, unter Placebo nur 13%. Nach 12 Monaten waren 13% versus 0% noch ohne Krankheitsprogression. Auf den ganzen Studienzeitraum bezogen betrug das mediane PFS 4,3 Monate, unter Placebo nur 2,8 Monate (Hazard Ratio: 0,57; 95%-KI: 0,37–0,87).

In der Gruppe der Frauen ohne BRCA1/2-Mutation lebten nach 6 Monaten 30% progressionsfrei unter Olaparib (7% unter Placebo) und nach 12 Monaten 14% (bzw. 0%). Die mediane PFS-Dauer betrug bei diesen Patientinnen 5,3 Monate unter Olaparib (vs. 2,8) (HR: 0,43; 95%-KI: 0,26–0,71).

Die Nebenwirkungen von Grad 3 und 4 waren erwartungsgemäss häufiger unter dem Verum (bei 15% vs. 5% bei BRCA1/2-Mutation und bei 21% vs. 8% ohne Mutation), auch war die Abbruchrate unter Olaparib höher (3% bzw. 1% vs. 0%).

Bei Betrachtung dieser Resultate sei bemerkenswert, dass die Patientinnen

schwer vorbehandelt gewesen seien und dass ein grösserer Teil der Frauen unter der erneuten Olaparib-Therapie einen Langzeitnutzen gehabt habe. Hinzu komme, dass nicht nur diejenigen mit BRCA1/2-Mutation profitiert hätten, so die Autoren.

Biomarkeranalysen zur Rolle des homologen Rekombinationsdefizits

Seit einiger Zeit ist bekannt, dass das Vorhandensein eines HRD (homologen Rekombinationsdefizits) mit verbesserter Wirksamkeit der PARP-Hemmer-Therapie assoziiert ist; allerdings ist die Interaktion zwischen HRD und der kombinierten PARP-Hemmer-Behandlung unklar. Swisher und Kollegen unternahm verschiedene HRD-Messungen und setzten diese mit den klinischen Resultaten der Phase-III-Studie NRG-GY004 in Beziehung (2). Diese randomisierte Studie verglich die Zugabe von Olaparib (Kohorte A) versus Cediranib und Olaparib (Ko-

horte B) zur platinbasierten Chemotherapie bei Patientinnen mit rezidiertem platinsensitivem Ovarialkarzinom. Mit einem zielgerichteten Next-Generation-Sequenz-Assay bestimmten sie Mutationen in DNA-Repair- oder assoziierten Genen auf der Keimbahn und der Tumor-DNA und setzten diese in Beziehung zu den klinischen Ergebnissen und der homologen Rekombinationsreparatur (HRR) bei BRCA1/2-Wildtyp (wt) und -Mutation (m). Hier fanden sie, dass HRRwt prognostisch ist. Prädiktiv war der HRR-Status für das Ansprechen von Olaparib versus Chemotherapie.

Ermutigende erste Ergebnisse unter RAF/MEK- plus FAK-Hemmer

Eine Phase-I-Studie untersuchte die Gabe des RAF/MEK-Hemmers VS-6766 plus des FAK-Hemmers Defactinib bei serösem Low-Grade-Ovarialkarzinom (3), da diese Tumoren kaum auf konventionelle Chemotherapien ansprechen. Die

25 eingeschlossenen Patientinnen (mittleres Alter 57 Jahre) waren stark vorbehandelt. Die Gesamtansprechrate betrug 46%, bei Patientinnen mit KRAS-Mutation 64%. Das mediane PFS im Gesamtkollektiv betrug 23 Monate, 13 von 24 Patientinnen waren bei Studienende noch unter Therapie. Die Kombination zeigte Wirksamkeit bei toleriertem Nebenwirkungsprofil und wird weiter untersucht. ■

Bärbel Hirle

Quellen:

1. Pujade-Lauraine E.: Maintenance olaparib rechallenge in patients (pts) with ovarian carcinoma (OC) previously treated with a PARP inhibitor (PARPi): Phase IIIb OReO/ENGOT Ov-38 trial. ESMO Congress 2021, Abstract LBA33.
1a: Report im ESMO «Daily Reporter» 2021 zur Studie.
2. Swisher E et al.: Association of homologous recombination deficiency (HRD) with clinical outcomes in a phase III study of olaparib or cediranib and olaparib compared to platinum-based chemotherapy in recurrent platinum-sensitive ovarian cancer (PSOC): Biomarker analyses from NRG-GY004. ESMO Congress 2021, Abstract LBA34.
3. Banerjee S et al.: Phase I study of the combination of the dual RAF/MEK inhibitor VS-6766 and the FAK inhibitor defactinib: Results of efficacy in low grade serous ovarian cancer. ESMO Congress 2021, Abstract 725MO.