

Erhaltungstherapie des Ovarialkarzinoms

PARP-Inhibitoren gewinnen an Bedeutung in der Erhaltungstherapie

Um Frauen mit unheilbarem Ovarialkarzinom ein möglichst langes und beschwerdefreies Leben zu ermöglichen, ist eine Erhaltungstherapie unumgänglich – darüber sind sich Prof. Cristiana Sessa, Istituto Oncologico della Svizzera Italiana (IOS), Bellinzona, PD Dr. Christian Kurzeder, Gynäkologisches Tumorzentrum, Universitätsspital Basel, und Prof. Jalid Sehoul, Klinik für Gynäkologie mit Zentrum für onkologische Chirurgie, Charité Berlin, einig. Am diesjährigen SOHC diskutierten sie in diesem Zusammenhang die zunehmende Bedeutung von PARP-Inhibitoren.

Etwa 80% der an einem Ovarialkarzinom im Stadium II–IV erkrankten Frauen erleiden ein Rezidiv (1). Ob es so weit kommt, hängt stark davon ab, ob die Tumorlast nach der primären Therapie einen bestimmten Schwellenwert überschreitet. Das Ziel der Erhaltungstherapie ist deshalb, die Tumorlast möglichst gering zu halten und so die Zeitdauer bis zur Progression zu verlängern. Dabei gilt es, potenziell negative Effekte der Behandlung auf die Lebensqualität zu minimieren. Als äusserst wirksame, spezifische und gut verträgliche Option in der Erhaltungstherapie ist die Familie der PARP-Inhibitoren auf dem Vormarsch. Um hier bestmögliche Ergebnisse zu erzielen, ist ein personalisiertes Therapiemanagement essenziell.

PARP-Inhibitor-Einsatz unabhängig vom BRCA-Mutationsstatus

Die beiden PARP-Inhibitoren Niraparib und Olaparib können das progressionsfreie Überleben (PFS) bei platinempfindlichem, rezidiviertem Ovarialkarzinom nachweislich signifikant verlängern (2, 3). Dass die Wahrscheinlichkeit, von einer Olaparib-Behandlung profitieren zu können, bei Vorhandensein einer BRCA-Mutation am höchsten ist, suggerierte eine retrospektive, vorgeplante Analyse der randomisierten, doppelblinden, plazebo-kontrollierten Phase-II-Studie Study 19 mit 265 Patientinnen mit platinempfindlichem, rezidiviertem, hochgradig serösem Ovarialkarzinom und mindestens zwei vorgängigen platinbasierten Behandlungslinien und Ansprechen auf die letzte platinbasierte Behandlung (4). Als «mutig» bezeichnete Kurzeder im

Rahmen eines Tesaro-Lunchsymposiums deshalb die randomisierte, doppelblinde, plazebo-kontrollierte Phase-III-Studie ENGOT-OV16/NOVA, in der von den 553 eingeschlossenen Patientinnen mit Platin-sensitivem (Krankheitsprogression > 6 Monate nach der letzten Behandlung) Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primärem Peritonealkarzinom mit überwiegend hochgradig seröser Histologie nur gut ein Drittel (203 Frauen) eine BRCA-Keimbahnmutation hatten. In dieser Studie verlängerte der PARP-Inhibitor Niraparib das progressionsfreie Überleben (PFS) signifikant – und zwar unabhängig vom BRCA-Mutationsstatus (siehe *Tabelle*) (2). Eine Analyse weiterer genetischer Untergruppen ergab, dass sogar Patientinnen ohne Defizienz der homologen Rekombination (HRD-negativ), die allgemein für das schlechteste Therapieansprechen bekannt sind, unter Niraparib eine Verlängerung des PFS erreichten (2). Im Licht dieser Studienergebnisse sei die genetische Testung bei

der klinischen Entscheidungsfindung in den Hintergrund gerückt, so Kurzeder.

Eine weitere «mutige» Studie sei zudem die laufende Phase-III-PRIMA-Studie (ClinicalTrials.gov. NCT02655016). Diese untersucht die Wirksamkeit von Niraparib als Erstlinien-Erhaltungstherapie nach platinbasierter Chemotherapie bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom, die zu einem grossen Teil keine BRCA-Mutation aufweisen. Mittlerweile wurde der primäre Studienendpunkt einer signifikanten Verbesserung des PFS unabhängig vom Biomarkerstatus der Frauen erreicht (5).

Bei BRCA-mutiertem, fortgeschrittenem Ovarialkarzinom konnte zuvor bereits in der Phase-III-Studie SOLO-1 ein verlängertes PFS unter Olaparib im Vergleich zu Plazebo in der Erstlinien-Erhaltungstherapie nach platinbasierter Chemotherapie beobachtet werden (6).

Individuelle Dosisanpassungen verbessern die Verträglichkeit bei gleicher Wirksamkeit

Aufgrund der meist langen Krankheitsgeschichte der Patientinnen ist laut Sehoul ein gutes Nebenwirkungsmanagement während der Erhaltungstherapie wichtig. Entscheidend für die Patientinnen seien hier vor allem nicht hämatologische Nebenwirkungen wie beispielsweise Nausea. Dass diese nicht immer in den Griff zu kriegen seien, darauf müsse

gBRCA		non-gBRCA			
Niraparib	Plazebo	Niraparib		Plazebo	
21,0	5,5	9,3		3,9	
HR 0,27; p < 0,001		HR 0,45; p < 0,001			
		HRD-positiv		HRD-negativ	
		Niraparib	Plazebo	Niraparib	Plazebo
		12,9	3,8	6,9	3,8
		HR 0,38; p < 0,001		HR 0,58; p = 0,02	
		sBRCA		BRCA wt	
		Niraparib	Plazebo	Niraparib	Plazebo
		20,9	11,0	9,3	3,7
		HR 0,27; p = 0,02		HR 0,38; p < 0,001	

Tabelle: Medianes progressionsfreies Überleben unter Niraparib im Vergleich zu Plazebo.

gBRCA: BRCA-Keimbahnmutation; non-gBRCA: keine BRCA-Keimbahnmutation; HRD: Defizienz der homologen Rekombination; sBRCA: somatische BRCA-Mutation; BRCA wt: Wildtyp-BRCA. Zeitangaben in Monaten (adapt. nach [2]).

man die Patientin zu Beginn einer Therapie vorbereiten. Dies könne zu einer besseren Akzeptanz beitragen.

Hämatologische Nebenwirkungen einer Niraparib-Behandlung können hingegen durch Dosisanpassungen gut gehandhabt werden. Laut Sehouli könne zum Beispiel eine Thrombozytopenie vierten Grades, die klinisch relevant sein könnte, fast eliminiert werden.

In der ENGOT-OV16/NOVA Studie trat eine Thrombozytopenie dritten oder vierten Grades meist nur zu Beginn der Therapie auf (mediane Zeit zum Ausbruch: 23 Tage) und war durch individuelle Dosisanpassungen gut handhabbar (mediane Zeit zur Auflösung: 10 Tage), ohne dabei dem positiven Effekt auf PFS und Gesamtüberleben (OS) entgegenzuwirken (2, 7). Als Prädiktoren für die Entwicklung einer Thrombozytopenie dritten/vierten Grades wurden ein Körpergewicht < 77 kg und eine Thrombozytenzahl < 150 000 / μ l identifiziert (7). Diese Beob-

achtungen haben dazu geführt, dass Swissmedic eine individuell angepasste Startdosierung für Niraparib empfiehlt (täglich 200 mg, bei \geq 77 kg und einer Thrombozytenzahl \geq 150 000/ μ l: täglich 300 mg) (8). Die aussergewöhnlich gute Bioverfügbarkeit von Niraparib ermögliche Dosisreduktionen, ohne dass man einen Wirkverlust befürchten müsse, schlussfolgerten Sehouli und Sessa.

Die Zukunft der PARP-Inhibitoren

In einem abschliessenden Ausblick auf die Therapieentwicklungen betonte Sessa, dass die richtige Sequenz und die Kombination verschiedener Behandlungen hier entscheidend für das Outcome seien. Um das grosse Potenzial der PARP-Inhibitoren diesbezüglich zukünftig voll ausnutzen zu können, untersuchen aktuelle Studien ihren Einsatz unter anderem in Kombination mit Angiogenesehemmern und Immuntherapie. Die ersten Ergebnisse lassen auf eine vielver-

sprechende Zukunft der PARP-Inhibitoren in der Erhaltungstherapie bei Ovarialkarzinom hoffen. ■

Jennifer Keim

Referenzen:

1. Hanks LC et al.: The impact of second to sixth line therapy on survival of relapsed ovarian cancer after primary taxane/platinum-based therapy. *Ann Oncol* 2012; 23(10): 2605–2612.
2. Mirza MR et al.: Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer. *N Engl J Med* 2016; 375(22): 2154–2164.
3. Ledermann J et al.: Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *N Engl J Med* 2012; 366(15): 1382–1392.
4. 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): 852–861.
5. Pressemitteilung: GSK announces positive headline results in Phase 3 PRIMA study of ZEJULA (niraparib) for patients with ovarian cancer in the first line maintenance setting. 15. Juli, 2019.
6. Moore K et al.: Maintenance olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med* 2018; 379(26): 2495–2505.
7. Berek JS et al.: Safety and dose modification for patients receiving niraparib. *Ann Oncol* 2018; 29(8): 1784–1792.
8. www.swissmedicinfo.ch