



FrauenHeilKunde – INFO

Newsletter Gynäkologische Onkologie/Senologie

Ausgabe: Dezember 2019

Editorial



**Liebe Kolleginnen
und Kollegen,**

intensive Forschung und zunehmend mehr zielgerichtete Substanzen ermöglichen uns, der Patientin mit einem gynäkologischen Krebsleiden neue Behandlungsoptionen anzubieten. Mit diesem Newsletter möchten wir Sie über neue Medikamente

und Indikationen im Bereich der Mamma- und Ovarial-

karzinom-Behandlung informieren. Zusätzlich stellt die Beilage eine Übersicht unserer aktuellen Studien dar. An dieser Stelle möchte ich mich auch im Namen meiner MitarbeiterInnen ganz herzlich für die sehr gute Zusammenarbeit im Jahr 2019 bedanken. Ich wünsche Ihnen ein gesundes, zufriedenes und erfolgreiches neues Jahr! Wir sehen uns in 2020.

Mit kollegialem Gruß

Prof. Dr. Matthias W. Beckmann

Genexpressionstestung beim Mammakarzinom – Oncotype DX vom GBA als neue Entscheidungshilfe zugelassen

Genomische Tests wie der Oncotype DX Breast Recurrence Score Test sind heutzutage ein Teil der Therapieentscheidung von Patientinnen mit primärem, frühem Mammakarzinom. Faktoren, die zur Ermittlung des Rezidivrisikos herangezogen werden, beinhalten das Alter der Patientin, die Tumorgroße, den Nodalstatus, das Grading sowie den Hormonrezeptor- und HER2-Status des Tumors. Anhand dieser Faktoren wird das Therapieregime mit festgelegt, wobei entschieden wird, ob eine Chemotherapie notwendig ist.

Der Oncotype DX Breast Recurrence Score Test kann bei Patientinnen mit invasivem Brustkrebs im Frühstadium der Erkrankung eingesetzt werden, bei denen das Rückfallrisiko anders nicht sicher bestimmt werden kann. Er kann eine Aussage darüber treffen, inwieweit die Patientin von einer Chemotherapie profitiert und wie hoch ihr Rückfallrisiko sowie das Risiko für Fernmetastasen ist. So soll eine Über- oder Untertherapie von Patientinnen mit Brustkrebs verhindert werden.

Untersucht wird bei dem Test die Aktivität von 21 Genen im Paraffinschnitt des Tumorgewebes. Neben Genen für Hormonrezeptoren (Östrogen, Progesteron) werden auch Gene für Invasions- und Proliferationsmarker sowie die HER2-Aktivität untersucht, als Kontrolle sind fünf Referenzgene integriert. Das Ergebnis wird als Recurrence Score angegeben, ein Maß für die Rezidivrate von Fernmetastasen in zehn Jahren mit einem Punkte-

Tumorgroße	Nodalstatus	Immunohistochemie und Grading
pT1	N0	hormonrezeptorpositiv HER2-negativ G 1-2
pT2-3	N0	
pT1-3	N1 (mi)	
pT0-2	N1	
pT3	N1	

Tabelle 1: Tumoreigenschaften zum Einsatz des Oncotype DX

wert zwischen 0 und 100. Bei Werten <18 ist von einem niedrigen, bei Werten >31 von einem hohen Rezidivrisiko auszugehen. Die prognostische Aussagekraft dieses Gentests wurde über zehn Jahre in der TAILOR X-Studie prospektiv untersucht. Patientinnen mit einem mittleren Rezidivrisiko, also jene, die weder in die Niedrig- noch in die Hochrisikogruppe gehörten, profitierten nicht von der Hinzunahme einer Chemotherapie im Vergleich zu einer alleinigen Antihormontherapie. Auf diese Weise kann Patientinnen eine aggressive Behandlung ggf. erspart werden. Der gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat im Juni 2019 erstmals einen Biomarkertest für das primäre Mammakarzinom als Regelleistung der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) deklariert, so dass dieser künftig für Frauen mit Brustkrebs im frühen Stadium, bei denen das Rückfallrisiko unklar ist, angewendet werden kann.

Checkpoint-Inhibitoren in der Behandlung des Mammakarzinoms

Checkpointinhibitoren entfalten ihre antitumoröse Wirkung über die Steuerung des Immunsystems, indem Kontrollmechanismen, die im gesunden Körper eine Autoimmunreaktion verhindern, ausgeschaltet werden, um so eine körpereigene Abwehrreaktion gegen das Tumorgebilde zu triggern. In der Onkologie werden CTLA4-, PD1- oder PD-L1-Antikörper wie Ipilimumab, Atezolizumab oder Pembrolizumab seit einigen Jahren zur Behandlung von fortgeschrittenen Krebserkrankungen wie dem malignen Melanom, Bronchialkarzinom oder Hodgkin-Lymphom eingesetzt. In diesem Jahr ist mit Atezolizumab nun erstmals ein Checkpointinhibitor zur Erstlinientherapie des fortgeschrittenen/metastasierten triple-negativen Mammakarzinoms (TNBC) zugelassen worden. Die Kombination aus Antikörper und nab-Paclitaxel wurde in der IMpassion130-Studie gegenüber Placebo plus nab-Paclitaxel untersucht. Dabei konnte gezeigt werden, dass Patientinnen mit einem PD-L1-positiven Tumor von einer Therapie mit Atezolizumab deutlich profitieren (Verbesserung des

progressionsfreien Überlebens von 5,0 auf 7,5 Monate und des Gesamtüberlebens von 15,5 auf 25 Monate im Vergleich zum Kontrollarm). Da PD-L1-negative Patientinnen keinen signifikanten Nutzen vom Antikörper haben, muss bei allen Frauen, die für eine solche Therapie in Frage kommen, eine PD-L1-Testung angestrebt werden. Die Medikamentengruppe wird auch Einzug in der Behandlung des frühen TNBC genutzt. In der placebokontrollierten KEYNOTE-522-Studie wurde der Einsatz von Pembrolizumab zusammen mit einer Chemotherapie sowohl in der Neo- als auch Adjuvanz untersucht. Nach einer Follow-up-Zeit von 15,5 Monaten zeigte die Kombination bezüglich der pathologischen Komplettremission - welche mit einer besseren Prognose einhergeht - eine statistisch signifikante Verbesserung von 65% versus 51% gegenüber der Kontrollgruppe ohne Antikörper. Diese Entwicklungen stellen aktuell einen bedeutenden Fortschritt in der Behandlung des prognostisch ungünstigen TNBC dar.

PARP-Inhibitoren zur Therapie des Ovarialkarzinoms

Mit Olaparib, Niraparib und Rucaparib stehen drei Medikamente aus der Gruppe der PARP-Inhibitoren zur Verfügung. Ein um 70% höheres progressionsfreies Überleben im Vergleich zur Kontrollgruppe ($p < 0,001$) in der Solo-1-Studie führte zur Zulassung von Olaparib als erstem PARP-Inhibitor zur Erhaltungstherapie nach einer platinbasierten Chemotherapie mit Komplett- oder Teilremission bei einem Rezidiv eines high-grade serösen epithelialen Ovarial-, Tuben- oder Peritonealkarzinoms mit BRCA-Mutation. Mittlerweile wurde die Zulassung in dieser Indikation auf Nicht-Mutationsträgerinnen erweitert. Dieses Jahr erhielt Olaparib außerdem die Zulassung für die adjuvante Erhaltungstherapie des BRCA-mutierten fortgeschrittenen high-grade serösen epithelialen Ovarial-, Tuben- oder Peritonealkarzinoms im Stadium FIGO III-IV, wenn ein Ansprechen nach platinhaltiger Primärtherapie besteht. Die doppelblinde, Placebo-kontrollierte, Phase-3-Studie PAOLA 1 untersuchte die Effizienz der Erhaltungstherapie von Olaparib in Kombination mit Bevacizumab. Hier konnte eine Steigerung des medianen progressionsfreien Überlebens von 22,1 versus 16,6 Monaten in der Gesamtpopulation gezeigt werden. Bei Patientinnen mit BRCA-Mutation oder einer homologen Rekombinations-Defizienz war das Ansprechen noch höher. Olaparib ist aktuell in Form von Kapseln und Filmtabletten erhältlich, die in der Dosis nicht äquivalent verwendet werden dürfen.

Niraparib, ein weiterer PARP-Inhibitor, ist zur Erhaltungstherapie in obiger Indikation ohne nachgewiesene BRCA-Mutation zugelassen. Die Anwendung von Niraparib ohne BRCA-Mutation beruht auf den Ergebnissen der NOVA-Studie, die zeigen konnte, dass unter Niraparib auch ohne BRCA-Mutation das mediane

progressionsfreie Überleben signifikant von 3,9 auf 9,3 Monate ($p < 0,001$) verlängert werden konnte.

Rucaparib ist zur Monotherapie bei platin sensitivem, rezidiertem oder progressivem, high-grade epithelalem Ovarial-, Eileiter- oder Peritonealkarzinom mit BRCA-Mutation, die mit zwei oder mehr vorherigen platinbasierten Chemotherapielinien behandelt wurden und keine weitere platinhaltige Chemotherapie tolerieren, zugelassen.

Auf dem ESMO 2019 wurden dieses Jahr Daten präsentiert, die für die Anwendung von PARP-Inhibitoren in der Erstdiagnose-Situation sprechen und somit die bisherigen Therapieschemata des erst diagnostizierten fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms verändern werden. Die PRIMA-Studie, eine Placebo-kontrollierte, Phase-3-Studie zur Beurteilung der Wirkung von Niraparib nach Ansprechen auf eine platinhaltige Chemotherapie bei einem neu diagnostizierten fortgeschrittenen Ovarialkarzinom, zeigte eine Erhöhung des medianen progressionsfreien Überlebens in der Niraparib-Gruppe im Vergleich zur Placebogruppe um 11,5 Monate ($p < 0,001$) bei Patientinnen mit einer homologen Rekombinations-Defizienz. Auch in der gesamten Studienpopulation wurde eine signifikante Erhöhung um 5,6 Monate ($p < 0,001$) festgestellt. Ebenso war die Rate des Gesamtüberlebens in dem betrachteten Studienzeitraum mit 84% vs. 77% unter Niraparib erhöht. Mit Veliparib liegt ein weiterer erfolgsversprechender PARP-Inhibitor in der Behandlung des erstdiagnostizierten Ovarialkarzinoms vor. Carboplatin und Paclitaxel wurden in Kombination mit Veliparib versus Placebo in der VELIA-Studie verglichen. In dieser Phase-3-Studie wurde gezeigt, dass die Kombination ein signifikant höheres progressionsfreies Überleben aufweist,

Fortsetzung des Artikels von Seite 2

sowohl in der Kohorte mit BRCA-Mutation (34,7 Monate vs. 22 Monate; $p < 0,001$), als auch in der Intention-to-treat-Gruppe (23,5 Monate vs. 17,3 Monate; $p < 0,001$).

Mit Olaparib ist nun erstmals auch ein PARP-Inhibi-

tor zur Behandlung des HER2-negativen fortgeschrittenen Mammakarzinoms mit BRCA-Mutation zugelassen. Diese Entwicklungen zeigen, dass sich die Standardtherapie des genetisch bedingten Mamma- und Ovarialkarzinoms zunehmend ändern wird.

Aufnahme ins Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs

Das Universitätsklinikum Erlangen ist Teil des Deutschen Konsortiums Familiärer Brust- und Eierstockkrebs. Um die Beratung und Behandlung von Risikofamilien mit erblichem Brust- und Eierstockkrebs zu vereinheitlichen, hat sich in Deutschland ein Verbund von 23 spezialisierten Zentren gebildet, welcher aus den Universitätskliniken Berlin, Dresden, Düsseldorf, Erlangen, Frankfurt am Main, Freiburg, Göttingen, Greifswald, Halle, Hamburg, Hannover, Heidelberg, Kiel, Köln, Leipzig, Mainz, München (LMU und TUM), Münster, Regensburg, Ulm, Tübingen und Würzburg besteht. An den Konsortialzentren arbeiten Frauenärzte, Humangenetiker, Molekularbiologen, Radiologen und Psychologen eng zusammen. Die Betreuung betroffener Familien orientiert sich an untereinander abgestimmten Standards, die auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen basieren und eine einheitliche Versorgungsqualität gewährleisten. Zu dem umfassenden Versorgungskonzept gehören die interdisziplinäre Beratung, die Risikorerhebung, die Genanalyse, die Umsetzung des intensivierten Früherkennungs- und Nachsorgeprogramms und die Durchführung von prophylaktischen Operationen. Zwischen den Zentren besteht ein enger Austausch. Die Beratung, Diagnostik und Therapie von Betroffenen an den Zentren des Deutschen Konsortiums sind Teil der Regelversorgung durch die Krankenkassen, sofern die Krankenkassen die entsprechenden Verträge mit den Konsortialzentren geschlossen haben.

Ausführliche Informationen finden Sie auch auf unserem Internetauftritt unter www.fbez.uk-erlangen.de

Telefon: 09131 85 43548
E-Mail: fbez@uk-erlangen.de.

Für Frauen mit einer BRCA1- oder BRCA2-Mutation wird die LIBRE-Studie am Familiären Brust- und Eierstockkrebszentrum in Zusammenarbeit mit der Abteilung für Sport- und Ernährungsmedizin angeboten. Es handelt sich um eine randomisierte, zweiarmige, multizentrische Studie zur Wirksamkeit eines strukturierten körperlichen Bewegungsprogramms und einer Ernährungsumstellung bei Frauen mit einer erblichen Hochrisikosituation für Brust- und Eierstockkrebs. Die primären Studienziele sind

Seite 4 →

Erhöhtes Risiko bei Familien mit einer der folgenden Konstellationen:

- mindestens drei Frauen mit Mammakarzinomkrankungen unabhängig vom Alter
- mindestens zwei Frauen mit Mammakarzinomkrankungen, davon eine vor dem 51. Geburtstag
- mindestens eine an Brustkrebs erkrankte Frau und mindestens eine an Eierstockkrebs erkrankte Frau oder eine an Brust- und Eierstockkrebs erkrankte Frau
- mindestens zwei Frauen mit Ovarialkarzinomkrankungen unabhängig vom Alter
- mindestens eine Frau mit Mammakarzinomkrankung vor dem 36. Geburtstag
- mindestens eine Frau mit einer bilateralen Mammakarzinomkrankung, die erste vor dem 51. Geburtstag
- mindestens ein Mann mit Mammakarzinomkrankung und eine Frau mit Mamma- oder Ovarialkarzinomkrankung unabhängig vom Alter
- mindestens eine Frau mit triple-negativer Mammakarzinomkrankung vor dem 50. Geburtstag*
- mindestens eine Frau mit Ovarialkarzinomkrankung vor dem 80. Geburtstag*

* Diese Einschlusskriterien wurden im Konsortium evaluiert. Ein Gentest ist bei diesen Einschlusskriterien im Rahmen von Spezialverträgen mit den Konsortialzentren möglich.

Tabelle 2: Indikationen für eine genetische Testung gemäß den Kriterien des Deutschen Konsortiums Familiärer Brust- und Eierstockkrebs

der Nachweis einer Ernährungsumstellung, einer Senkung des Körpergewichts und einer Steigerung der körperlichen Fitness. Sekundäre Studienziele sind der Nachweis der Verbesserung der Lebensqualität und Stressbewältigung sowie der Veränderung von Einstellungen und Überzeugungen zur körperlichen Ertüchtigung und gesunden Ernährung sowie die Senkung der Brustkrebsinzidenz.

Weitere Informationen hierzu erhalten Sie jederzeit in der Studienzentrale der Frauenklinik (fk-studienzentrale@uk-erlangen.de).

Einschlusskriterien	Frauen mit einer krankheitsverursachenden BRCA1- oder BRCA2-Mutation, ≥ 18 Jahre
Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none">■ Laufende Strahlen- oder Chemotherapie■ Vorliegen von Fernmetastasen, Lebenserwartung < 3 Jahre■ Relevante orthopädische/kardiale/pulmonale/psychiatrische Nebendiagnosen■ Untergewicht, Nahrungsmittelallergien, veganer Lebensstil, Schwangerschaft

Tabelle 3: Ein- und Ausschlusskriterien der LIBRE-Studie (Auszug)

Kommende Veranstaltungen

Gynäkologische Onkologie 2019:
18.12.2019, 16.00–18.30 Uhr,

Kolposkopie-Fortgeschrittenenkurs 2020:
07.02.2020, 07:45-19:30 Uhr und
08.02.2020, 08:30-16:00

Update Mammakarzinom 2020:
März 2020, nähere Informationen folgen

Kleiner Hörsaal der Frauenklinik, Universitätsklinikum Erlangen, Universitätsstrasse 21-23, 91054 Erlangen. Die Teilnahme ist jeweils kostenlos. Am Ende jeder Veranstaltung werden Teilnahmebescheinigungen mit Fortbildungspunkten ausgehändigt.

Personalia

PD Dr. med. Florian Faschingbauer hat die außerplanmäßige Professur für Gynäkologie und Geburtshilfe sowie die Stufe DEGUM III in der Ultraschall-Diagnostik erworben.

Dr. med. Thomas Hildebrandt und Dr. med. Stefanie Burghaus haben den Titel „Privatdozent/in für Gynäkologie und Geburtshilfe“ erworben.

Dr. med. Jutta Pretscher und Dr. med. Patrick Stelzl haben die Schwerpunktbezeichnung „Spezielle Geburtshilfe und Perinatalmedizin“ erworben.

Impressum

Herausgeber:

Universitätsklinikum Erlangen
Frauenklinik
Universitätsstr. 21/23
91054 Erlangen
Tel.: 09131 85-33553
Fax: 09131 85-33456
fk-direktion@uk-erlangen.de
www.frauenklinik.uk-erlangen.de

V.i.S.d.P.:

Prof. Dr. Matthias W. Beckmann

Gesamtherstellung:

Universitätsklinikum Erlangen, Kommunikation,
91012 Erlangen

Wenn Sie zukünftig keine Zusendung des Newsletters wünschen, dann bitten wir um eine kurze Rückmeldung an fk-direktion@uk-erlangen.de.