

02. August 2017

BCRA-Testung/PARP-Inhibition beim Ovarialkarzinom

In Deutschland erkranken jährlich etwa 7.500 Frauen an einem Ovarialkarzinom (1). Trotz radikaler Operationstechniken und einer Platin-basierten Firstline-Chemotherapie erleiden ca. 65% der Patientinnen ein Rezidiv innerhalb der ersten 3 Jahre (1). Aufgrund der hohen Rezidivraten werden für die Therapie des Ovarialkarzinoms neue wirksamere Therapiemöglichkeiten dringend benötigt.

Für Patientinnen mit einem Platin-sensitiven Rezidiv mit BRCA-Mutation (entweder in der Keimbahn oder im Tumor) steht seit Juni 2016 mit Olaparib der erste PARP-Inhibitor (PARP=Poly-ADP Ribose-Polymerase) als zielgerichtete Erhaltungstherapie zur Verfügung. Durch die Mutationen der Tumorsuppressor-Gene BRCA1 bzw. BRCA2 (BRCA=breast cancer susceptibility gene) wird das Erkrankungsrisiko für ein Ovarialkarzinom auf 40-60% bzw. 10-20% erhöht (3-6).

Der Wirkung von PARP-Inhibitoren liegen Defekte in DNA-Reparaturmechanismen zugrunde, die mit Mutationen im BRCA1- und BRCA2-Gen assoziiert sind. Ein wesentlicher Reparaturmechanismus für Einzelstrang-Brüche in der DNA der Tumorzelle wird durch Hemmung des PARP-Komplexes ausgeschaltet – es kann dadurch bei der Zellteilung leichter zu Doppelstrangbrüchen kommen. In Tumorzellen mit Mutationen in BRCA1 oder BRCA2 können diese nicht repariert werden, sodass es in diesen Zellen zu genomischer Instabilität und in der Folge zur Apoptose kommt (7, 8).

Der PARP-Inhibitor Olaparib ist zur Erhaltungstherapie für Patientinnen mit einem Platin-sensitiven Rezidiv eines high-grade serösen epithelialen Ovarial-, Eileiter- oder primären Peritonealkarzinoms mit BRCA-Mutation (in der Keimbahn und/oder somatisch), die auf eine Platin-basierte Chemotherapie vollständig oder partiell angesprochen haben, zugelassen (9).

Innerhalb einer Phase-II-Studie konnte durch die Erhaltungstherapie mit Olaparib die progressionsfreie Überlebenszeit (PFS) von Patientinnen mit Ovarialkarzinom und BRCA-Mutation von median 4,3 Monaten unter Placebo auf 11,2 Monate verlängert werden (HR=0,18; 95%-KI: 0,10-0,31; $p<0,0001$ (2)). Die Ergebnisse zur Effektivität von Olaparib bei Patientinnen mit BRCA-Mutation konnten auch in der nachfolgenden Phase-III-Studie, die beim Jahrestreffen der Society of Gynecologic Oncology erstmals gezeigt wurden, bestätigt werden mit einer Verlängerung des PFS von 5,5 auf 19,1 Monate (HR=0,30, 95%-KI: 0,22-0,41; $p<0,001$) (Abb. 1) (10).

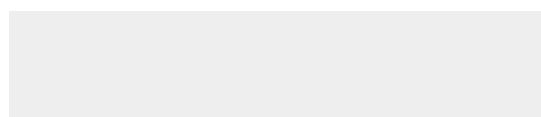
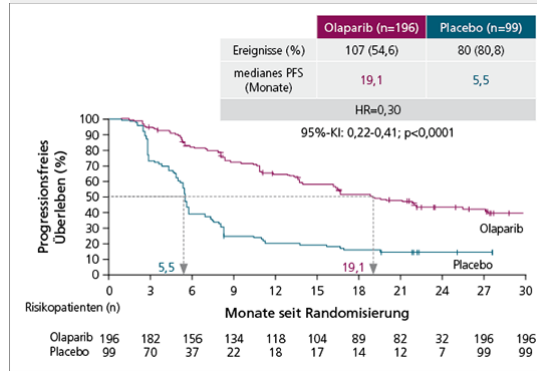


Abb. 1: Signifikante Verlängerung des PFS unter Olaparib um 13,6 Monate im Vergleich zu Placebo (10).



Zusätzlich konnte die Zeit bis zur nächsten Folgetherapie (TFST) signifikant von 6,3 auf 15,6 Monate und die Zeit bis zur zweiten nachfolgenden Therapie (TSST) signifikant von 15,2 auf 23,8 Monate verlängert werden. Die mediane Gesamtüberlebenszeit der Patientinnen mit BRCA-Mutation verlängerte sich durch Olaparib im Vergleich zu Placebo von 31,9 auf 34,9 Monate (2).

Unter der Erhaltungstherapie mit Olaparib kam es zu keinen schwerwiegenden Nebenwirkungen. Die häufigsten Nebenwirkungen, die aber selten zum Therapieabbruch führten, waren Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Dyspepsie, Erschöpfung, Kopfschmerzen, Dysgeusie, verminderter Appetit, Schwindel, Anämie, Neutropenie, Lymphopenie, erhöhtes mittleres korpuskuläres Volumen und erhöhte Kreatinin-Werte (2).

Die Zulassung von Olaparib gilt für Patientinnen mit einer nachgewiesenen BRCA1- oder BRCA2-Mutation durch einen molekulargenetischen Test an Blut- oder Tumorgewebe (2).

Ein weiterer PARP-Inhibitor Rucaparib wurde in den USA im Dezember 2016 zugelassen. In 2 Phase-II-Studien wurden 106 Patientinnen eingeschlossen, bei denen es nach einer oder 2 früheren Chemotherapien zur Tumorprogression gekommen war. Unter einer Upfront-Therapie mit Rucaparib kam es bei 54% zu einer Rückbildung des Tumors, die im Median über 9,2 Monate anhielt (11). Die Zulassung für Deutschland ist noch ausstehend.

Die Nebenwirkungen sind ähnlich wie bei Olaparib. Am häufigsten kommt es zu Übelkeit, Erschöpfung, Erbrechen, Anämien, Bauchschmerzen, Geschmacksstörungen, Verstopfung, Appetitmangel, Diarrhoe, Thrombozytopenie und Dyspnoe. Das Medikament schädigt das Knochenmark (myelodysplastisches Syndrom) und ist teratogen (11).

In der ENGOT-OV16/NOVA-Studie wurde der neue PARP-Inhibitor Niraparib mit Placebo bei 553 Patientinnen mit einem Platin-sensiblen Rezidiv eines serös-papillären high-grade Ovarial-, Tuben- oder Peritonealkarzinom untersucht (12).

Alle Patientinnen, die auf eine Platinbasierte Chemotherapie angesprochen hatten, wurden im Rahmen der Studie auf eine zusätzliche Erhaltungstherapie mit Niraparib oder Placebo randomisiert. Primärer Endpunkt der Studie war das PFS. Nicht nur bei den 203 BRCA-positiven Patientinnen kam es zu einer Verlängerung des PFS von 5,5 auf 21,0 Monate (HR=0,27; 95%-KI: 0,17-0,41). Auch bei 350 Patientinnen ohne BRCA-Mutation verbesserte Niraparib das PFS von 3,9 auf 9,3 Monate (12). Niraparib wurde bereits in den USA als Erhaltungstherapie nach Ansprechen

auf eine Platinhaltige Chemotherapie unabhängig vom BRCA-Status zugelassen. Die Zulassung für Deutschland wird zeitnah erwartet, derzeit ist das Präparat bereits im Rahmen eines Compassionate-Use-Programms verfügbar.

Im Rahmen der AGO-OVAR 20/Paola Studie wird der PARP-Inhibitor Olaparib in der Firstline-Therapie des Ovarialkarzinom untersucht. Die Studie hat die Rekrutierung bereits abgeschlossen. Niraparib ist als Option einer Erhaltungstherapie im Rahmen der Placebo-kontrollierten AGO-OVAR 21/PRIMA Studie (Niraparib vs. Placebo bei Patientinnen, die nicht zusätzlich Bevacizumab als Erhaltungstherapie erhalten) verfügbar.

PD Dr. med. Gülten Oskay-Özcelik

Gülten Oskay-Özcelik
Praxisklinik Krebsheilkunde
für Frauen Standort Spandau
Markt 2-3
13597 Berlin



PD Dr. med. Philipp Harter

Klinik für Gynäkologie und gynäkologische Onkologie
Kliniken Essen Mitte
Henricistrasse 92
45136 Essen

Literatur:

- (1) Robert Koch-Institut. *Krebs in Deutschland 2009/2010*. 9. Ausgabe (2013).
- (2) Ledermann J et al. *Lancet Oncol* 2014;15:852-61.
- (3) Malander S et al. *Eur J Cancer* 2004;40:422-8.
- (4) Majdak EJ et al. *Eur J Cancer* 2005;41:143-50.
- (5) Alsop K et al. *J Clin Oncol* 2012;30:2654-63.
- (6) Mavaddat N et al. *J Natl Cancer Inst* 2013;105:812-22.
- (7) Chen A. *Chin J Cancer* 2011;30:463-71.
- (8) Fong PC et al. *J Clin Oncol* 2010;28:2512-9.
- (9) LynparzaTM Fachinformation, Stand: Dezember 2014.
- (10) Pujade-Laraune E et al. *SGO* 2017.
- (11) Swisher M E et al. *Lancet* 2017;18:p75-87.
- (12) Mirza MR et al. *N Engl J Med* 2016;375: 154-64.