

10. Dezember 2018

DGHO 2018: PARP-Inhibition verbessert die Therapie beim Ovarialkarzinomrezidiv

Mit der Anwendung zielgerichteter Substanzen, die Signalwege blockieren und das Mikro-Environment von Tumoren verändern, sodass immunonkologische Ansätze effektiver eingesetzt werden können, erlebt die Onkologie derzeit bewegte Zeiten, konstatierte Prim. Univ.-Prof. Dr. Richard Greil, Salzburg, auf einem Symposium von Tesaro Bio Deutschland im Rahmen der DGHO-Jahrestagung 2018. In der Therapie des Ovarialkarzinoms stellte die Chemotherapie vor 10 Jahren noch die alleinige systemische Therapieoption dar, die dann durch die Antiangiogenese ergänzt wurde. Heute kann Patientinnen mit rezidiviertem Ovarialkarzinom nach Ansprechen auf die platinbasierte Chemotherapie eine Erhaltungstherapie mit einem PARP-Inhibitor angeboten werden. Niraparib (Zejula®) konnte bei Patientinnen mit und ohne BRCA-Keimbahnmutation das progressionsfreie Überleben signifikant verlängern.

PARP-Inhibitoren finden ihre Rationale bei Tumoren, die eine Defizienz der Homologen Rekombination (HR) aufweisen, erläuterte Univ.-Prof. Dr. Alexander Reinhaller, Wien. Beim Ovarialkarzinom ist das ein nicht unerheblicher Anteil. Nach neuester Forschung geht man von etwa über 50% HR-defizienter Tumoren aus (1). Auch wenn diese Tumoren besonders gut auf PARP-Inhibitoren ansprechen, zeigte sich Reinhaller überzeugt, dass auch unter den heute als nicht-HR-defizient klassifizierten Patientinnen Frauen sind, die auf PARP-Inhibitoren ansprechen können.

NOVA-Studie untersuchte PARP-Inhibitor erstmals unabhängig vom BRCA-Mutationsstatus der Patientinnen

„Die Studienhypothese der Phase-III-Studie AGO-OVAR 2.22/ENGOT-OV16/NOVA (kurz NOVA-Studie), die zur Zulassung von Niraparib führte, war, dass der PARP-Inhibitor bei allen Patientinnen, die ein platinsensitives Rezidiv eines Ovarialkarzinoms hatten und auf Platin ansprechen, eine Wirkung zeigen würde - unabhängig von ihrem BRCA-Mutationsstatus“, so Reinhaller. 553 Patientinnen wurden in zwei prospektiv gebildete Kohorten eingeteilt: 203 Frauen in die Kohorte mit BRCA-Keimbahnmutation (gBRCAmut) und 350 in die Kohorte ohne BRCA-Keimbahnmutation (non-gBRCAmut) (2). Die non-gBRCAmut-Kohorte wurde anhand des Tumorgewebes noch weiter in Subgruppen unterteilt: Die Tumoren wurden rückwirkend auf ihren HRD-Status hin untersucht. Beide Kohorten - mit BRCA- und ohne BRCA-Keimbahnmutation - erhielten maximal 8 Wochen nach der letzten Platin-basierten Chemotherapie nach einer 2:1 Randomisierung täglich entweder 300 mg Niraparib oral oder Plazebo in 28-tägigen Zyklen. Die demographischen und klinischen Eigenschaften der Patientinnen waren in beiden Kohorten ausgewogen verteilt.

Signifikante Verlängerung des PFS

Die Erhaltungstherapie mit Niraparib verlängerte das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) in den beiden Kohorten signifikant. Bei den 203 Frauen mit BRCA-Keimbahnmutation war es unter Niraparib mit 21,0 Monaten signifikant länger als unter Plazebo mit 5,5 Monaten (HR=0,27; $p < 0,001$). „Das ist ein Ergebnis, wie man es in der Onkologie selten sieht. Eine HR von 0,27 ist schon ein gewaltiger Unterschied“, kommentierte Reinhaller, gab aber auch zu bedenken, dass es sich bei den gBRCAmut-Patientinnen mit platinsensiblen Rezidiv, die auf die

letzte Platin-haltige Chemotherapie erneut ansprechen, um ein sehr günstiges Kollektiv gehandelt hatte. Jedoch zeigte sich auch bei Patientinnen ohne BRCA-Keimbahnmutation ein mit 3,9 Monate unter Plazebo und 9,3 Monate unter Niraparib (HR=0,45; $p < 0,001$) signifikanter Unterschied beim progressionsfreien Intervall. Interessante Ergebnisse lieferte auch die Subgruppenanalyse bei den Patientinnen ohne BRCA-Keimbahnmutation. In der vorab definierten exploratorischen Analyse der Subgruppe der HRD-positiven Patientinnen mit somatischer BRCA-Mutation ($n=47$) führte die Niraparib-Erhaltungstherapie zu einer ähnlichen Reduktion des Progressionsrisikos wie in der Kohorte der 203 Frauen mit BRCA-Keimbahnmutation mit derselben HR von 0,27. „Aber auch HRD-positive Patientinnen ohne jegliche BRCA-Mutation profitierten sehr gut von der Therapie. Sogar bei den 134 Patientinnen ohne BRCA-Keimbahnmutation und ohne Defizienz der HR kam es zu einer signifikanten Verlängerung des PFS von 3,8 Monaten unter Plazebo auf 6,9 Monate ($p=0,0226$)“, führte Reinthaller aus und ergänzte: „Bisher gibt es leider keine Tests, die uns vorhersagen könnten, welche Patientinnen nicht von der PARP-Inhibition profitieren werden“. Gemäß der Zulassung von Niraparib können alle Patientinnen mit platinsensitivem Rezidiv bei Ansprechen auf die Platin-haltige Chemotherapie im Rahmen einer Erhaltungstherapie mit dem PARP-Inhibitor behandelt werden. „Die Effektivität möglicher Folgetherapien wird durch die Erhaltungstherapie mit Niraparib nicht negativ beeinflusst“, ergänzte Reinthaller.

Blutbildveränderungen erfordern Kontrollen und häufig auch Dosismodifikationen

Bei den Grad-3- oder 4-Nebenwirkungen, die bei mehr als 5% der Patientinnen auftraten, spielen neben Fatigue und Hypertension vor allem die hämatologischen Veränderungen eine Rolle, insbesondere die Thrombozytopenie. Die mediane Zeit bis zum Auftreten einer Thrombozytopenie lag in der NOVA-Studie bei etwa 3 Wochen. Die Werte erholten sich in der Regel nach Therapiepause innerhalb von 10 Tagen. „Hier sehen wir also kurze Verläufe im Unterschied zur Chemotherapie, denn bei Niraparib ist keine direkte toxische Wirkung auf das Knochenmark zu erwarten“, erklärte Reinthaller. 40% der Patientinnen benötigten aufgrund der Thrombozytopenie eine Dosisanpassung. Insgesamt hatten 70% der Frauen eine Dosisreduktion laut Studienprotokoll, wie Reinthaller berichtete. Therapieabbrüche waren infolge der Dosisanpassungen aber sehr selten notwendig, die Rate an Therapieabbrüchen aufgrund von Thrombozytopenie, Neutropenie und Anämie lag bei 3% bzw. 2% und 1%. Das PFS war bei den Patientinnen mit einer Reduktion der Dosis auf 200 oder 100 mg täglich konsistent mit dem der Patientinnen, die auf der 300 mg Startdosis blieben, wie eine exploratorische Analyse zeigte. Die Analyse identifizierte außerdem zwei Faktoren als signifikante Prädiktoren für eine frühe Dosismodifikation aufgrund einer Grad-3- oder -4-Thrombozytopenie: ein Baseline-Körpergewicht unter 77 kg oder ein Ausgangswert bei den Thrombozyten unter $150.000/\mu\text{l}$ (3). „Bei Patientinnen unter 77 kg sollte man eine Startdosis von 200 mg Niraparib wählen“, ergänzte Reinthaller.

In der abschließenden Diskussion betonten die Experten, dass in der NOVA-Studie keine klinischen Prädiktoren für das Ansprechen auf Niraparib identifiziert wurden. Einziger bekannter klinischer Parameter bleibt das Ansprechen auf Platin. Die Tiefe der Remission (komplette Remission oder vorhandener Tumorrest oder Rest-Aszites) hat dabei keine Bedeutung. Die Testung des BRCA-Status der Patientinnen wird zwar nicht mehr zur Entscheidung für eine PARP-Inhibitor-Therapie herangezogen, hat laut Prof. Dr. Jacobus Pfisterer, Kiel, aber dennoch weiterhin ihre Berechtigung. Zum einen haben Patientinnen mit BRCA-Mutation eine bessere Prognose und die Frauen ein Anrecht auf diesbezügliche Information, zum anderen haben solche Mutationen Implikationen für die Familien der Patientinnen.

Zukünftige Perspektiven

Auch wenn die Verbesserung der Hazard Ratio bei den Patientinnen ohne BRCA-Keimbahnmutation und ohne HR-Defizienz in der NOVA-Studie deutlich weniger ausgeprägt war als bei den Patientinnen mit hereditärer oder somatischer Keimbahnmutation, so liege sie doch in der Größenordnung, wie sie auch durch die Ergänzung der Chemotherapie mit Bevacizumab in Phase-III-Studien erzielt wurde, erklärte Pfisterer. Ein zentraler Punkt der Forschung betrifft die Steigerung der Effektivität der Therapien für HRD-negative Patientinnen. Hierzu wird die Rolle von Kombinationen aus Angiogenesehemmern und PARP-Inhibitoren untersucht.

Interaktionen zwischen Tumor und Immunsystem und die Möglichkeiten, die Immunantwort auf den Tumor zu verbessern, bildeten das Thema des Vortrags von Dr. Gabriel Rinnerthaler, Salzburg. Die Möglichkeiten einer adaptiven Immunantwort auf den Tumor werden durch verschiedene Faktoren bestimmt. Eine Determinante eines immunogenen Tumors ist der Anteil von präsentierten Neoantigenen, der bei großer Mutationslast

besonders hoch ist. „Solche präexistenten Veränderungen gehen mit einer besseren Prognose einher. Unser Ziel ist es, diese Faktoren durch eine Therapie zu beeinflussen, um den Tumor besser durch das Immunsystem angreifbar zu machen“, erklärte Rinnerthaler. Aktuelle Studienkonzepte zielen deshalb darauf ab, aus dem schwach immunogenen Ovarialkarzinom einen stark immunogenen Tumor zu machen, um die Effektivität von Immuncheckpoint-Inhibitoren zu erhöhen.

Dr. Petra Ortner

Quelle: Tesaro

Literatur:

(1) Konstantinopoulos PA et al. Cancer Discov 2015;5:1137-54.

(2) Mirza MR et al. N Engl J Med 2016;375:2154-64.

(3) Berek JS et al. Ann Oncol 2018;29:1784-92.