

- ▶ Unter den innovativen Präsentationen im Bereich der gynäkologischen Onkologie fanden sich beim Ovarialkarzinom Studien zur **Antiangiogenese** mit neuen Substanzen sowie die Evaluierung prädiktiver Marker für Bevacizumab, Studien zu **PARP-Inhibitoren** mit Genexpressionsanalysen zur Patientenselektion und erste Studien zur Immuntherapie mit **Checkpoint-Inhibitoren**.
- ▶ Studien beim Endometriumkarzinom, etwa zur adjuvanten Chemotherapie bei Hochrisiko-Kollektiven oder dem Einsatz von Bevacizumab in dieser Indikation, könnten, wenn sich die Daten bestätigen, die klinische Praxis beeinflussen.



## ASCO-Highlights zu gynäkologischen Tumoren

### Ovarialkarzinom

#### Antiangiogenese

**TRINOVA-1-Studie mit Trebananib:** Im Rahmen dieser Phase-III-Studie wurde eine Therapie mit wöchentlichem Taxol ± Trebananib, einem Angiopoietin-Peptid, bei Patientinnen mit rezidiviertem epithelalem Ovarialkarzinom verglichen. Der primäre Endpunkt dieser Studie wurde bereits letztes Jahr berichtet. Hier zeigte sich ein mittleres progressionsfreies Überleben (PFS) von 7,2 und 5,4 Monaten zugunsten der experimentellen Kombinationstherapie (HR: 0,66;  $p < 0,001$ ). In Bezug auf das mediane Gesamtüberleben ergab sich ein nicht signifikanter Unterschied zugunsten des experimentellen Arms mit 19,3 und 18,3 Monaten (HR: 0,95;  $p = n. s.$ ). Im Rahmen einer geplanten Subgruppenanalyse von Patientinnen mit Aszites zeigte sich im experimentellen Arm ein signifikant verbessertes medianes Gesamtüberleben mit 14,5 und 12,3 Monaten (HR: 0,72;  $p = 0,011$ ). Bei Patientinnen im Chemotherapie + Trebananib-Arm trat u. a. eine vermehrte Rate an Ödembildungen auf, jedoch waren die Nebenwirkungen ohne negativen Einfluss auf die Lebensqualität (QOL).

**Prädiktive Tumorbiomarker für Bevacizumab:** Im Rahmen der adjuvanten GOG-218-Studie mit Carboplatin-Paclitaxel ± Bevacizumab wurden Serumproben prospektiv gesammelt und prädikti-

ve Biomarker für das Ansprechen auf eine Therapie mit Bevacizumab analysiert. Dabei konnte der Biomarker CD31 (ein bekannter Endothelzellmarker) als potenzieller prädiktiver Parameter identifiziert werden ( $p = 0,02$ ). Außerdem zeigte die Tumorkonzentration von VEGF-A sowie die Mikrogefäßdichte („microvessel density“) und die Anwesenheit von Aszites eine (allerdings nicht signifikante) Wertigkeit. Sollten sich die Ergebnisse in weiteren Studien bestätigen lassen, könnte CD31 als prätherapeutischer Parameter zur Selektion von Patientinnen eingesetzt werden, die von einer Bevacizumab-Therapie profitieren.

#### PARP-Inhibitoren

**ARIEL2-Studie mit Rucaparib:** Im Rahmen des ersten Teils dieser Phase-II-Studie wurde eine Therapie mit dem PARP-Inhibitor Rucaparib bei Patientinnen mit rezidiviertem platinempfindlichem BRCA-mutiertem epithelalem Ovarialkarzinom untersucht. Die Therapie wurde im Wesentlichen gut toleriert. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Fatigue, Übelkeit und Anämie. Alle Grad-3/4-Nebenwirkungen konnten durch Dosisreduktion reguliert werden. Bei dem stark vortherapierten Patientinnenkollektiv wurde eine Gesamtansprechrate (komplettes und partielles Therapieansprechen) von 74 % beobachtet. Mittels Genexpressionsanalysen („next generation sequencing“) wurde das Vorhandensein von defizienter homologer Rekombinati-

on („homologous recombination deficiency“, HRD) im Tumorgewebe untersucht. Anhand des molekularen Genotyps wurden drei Gruppen definiert: BRCA-mutiert (20 %), BRCA-like (40 %), Biomarker-negativ (40 %). In den Gruppen zeigte sich ein PFS von 9,4, 7,1 und 3,7 Monaten (HR: 0,61). Die HRD-Bestimmung kann herangezogen werden, um prätherapeutisch Patientinnen zu selektionieren, die von einer Therapie mit Rucaparib profitieren könnten. Eine Validierung der Ergebnisse ist in zwei weiteren prospektiven Studien geplant. In anderen Studien wurden Ergebnisse bzgl. der Performance eines quantitativen HRD-Tests berichtet. Es zeigte sich, dass die Testung der HRD über eine einfache Tumor-BRCA-Mutationsdiagnostik hinaus möglich ist. Durch die neueren Tests lässt sich bei etwa aller Patientinnen mit epithelalem Ovarialkarzinom eine HRD im Tumor nachweisen. Die Promoter-Hypermethylierung der DNA der BRCA-1,2-Gene dürfte jedoch eine untergeordnete klinische Bedeutung haben.

**Olaparib bei niedrigem genetischem Risiko:** Im Rahmen dieser Phase-II-Studie wurde eine Therapie mit Carboplatin AUC 2–4 in Kombination mit Olaparib 2-mal 400 mg (Tag 1–7) bei 30 Patientinnen mit sporadischem epithelalem Ovarialkarzinom nach intensiven Vortherapien untersucht. Die häufigsten therapieassoziierten Grad-3/4-Nebenwirkungen waren Neutropenien bei 23 %,



Thrombopenien bei 20 % und Anämien bei 13 % aller Patientinnen. Auch bei Patientinnen ohne nachgewiesene BRCA-Mutation zeigte sich klinische Aktivität einer PARP-Inhibitor-Therapie. Es wurde eine Gesamtansprechrate von insgesamt 20 % erzielt und eine Ansprechrate von 36 % bei Patientinnen mit platin sensitivem Rezidiv.

### Immuntherapie mit Checkpoint-Inhibitoren

**Anti-PD-L1, Anti-PD-1:** Derzeit wird eine Vielzahl an Immuntherapien bei verschiedenen soliden Tumoren inklusive dem epithelialen Ovarialkarzinom untersucht. Zwei Phase-I-Studien untersuchten die Therapie mit PD-L1- („programmed cell death ligand“) und PD-1-Antikörpern bei intensiv vortherapierten Patientinnen.

**Avelumab:** Insgesamt erhielten 75 Patientinnen eine Therapie mit Avelumab, einem Anti-PD-L1-Antikörper, 10 mg/kg i. v. alle 2 Wochen. Folgende Nebenwirkungen (Grad 3/4 bei 8 %) wurden unter der Therapie beobachtet: Fatigue 16 %, Nausea 10,7 %, Schüttelfrost 12 % sowie Hypothyreose 5 %. Eine Gesamtansprechrate von 10,7 % wurde beobachtet, bei 15 % aller Tumoren zeigte sich eine Reduktion der Größe um mindestens 30 %. Bei dieser frühen Studie handelt es sich um die bisher größte dokumentierte Studie mit einem Anti-PD-L1-Pathway-Inhibitor beim epithelialen Ovarialkarzinom, eine Phase-III-Studie ist geplant.

**Pembrolizumab:** Patientinnen mit rezidiviertem epithelialen Ovarialkarzinom erhielten eine Therapie mit Pembrolizumab 10 mg/kg i. v., einem Anti-PD-1-Antikörper, alle 2 Wochen. Als häufigste Nebenwirkungen wurden Arthralgien, Diarrhö und Hypothyreose beobachtet. Die Ergebnisse zeigten Antitumoraktivität, teilweise langes Therapieansprechen mit einer Gesamtansprechrate von 11,5 % bei akzeptablem Nebenwirkungsprofil. Aufgrund der Ergebnisse dieser beiden

Studien und anderer (prä-)klinischer Untersuchungen wird die Immuntherapie in Zukunft voraussichtlich weiterhin intensiv untersucht werden und könnte einen Stellenwert in der Behandlung des epithelialen Ovarialkarzinoms einnehmen.

### Weitere neue Therapieprinzipien

**Paclical, eine neue Chemotherapie-Formulierung:** Im Rahmen dieser Phase-III-Studie wurde eine Therapie mit Carboplatin AUC 5–6 und Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> mit einer Therapie mit Carboplatin und Paclical 250 mg/m<sup>2</sup>, einer Cremophor-freien, mizellaren Formulierung von Paclitaxel, bei Patientinnen mit platin sensitivem epithelialen Ovarialkarzinom im Rezidiv untersucht. Insgesamt wurden 789 Patientinnen randomisiert. Beide Therapien führten zu einem vergleichbaren medianen PFS mit 10,3 und 10,7 Monaten (HR: 0,86; p = 0,9). Aufgrund der erhöhten Paclitaxel-Dosis zeigte sich im experimentellen Arm eine höhere Rate an Grad-3/4-Neutropenien (29 % vs. 20 %) und insgesamt eine erhöhte Rate an Nebenwirkungen. Es zeigte sich kein Unterschied in der Rate an Neuropathien. Paclical stellt eine gleich effektive Alternative zu Paclitaxel in einer anderen Formulierung dar, die keine antiallergische Prämedikation benötigt und innerhalb einer Stunde infundiert werden kann.

**PENELOPE-Studie mit Pertuzumab:** Im Rahmen dieser Phase-III-Studie (MO28113/AGO-OVAR 2.20) wurden 206 Patientinnen mit rezidiviertem, platinrefraktärem epithelialen Ovarialkarzinom und niedriger HER3-Expression eingeschlossen. Patientinnen wurden einer Therapie mit Chemotherapie ± Pertuzumab oder Placebo zugeordnet. Als Chemotherapie wurde entweder Paclitaxel, Gemcitabin oder Topotecan verabreicht und nach Bestimmung des HER-Status (mRNA-Expression) mit dem HER2-Dimerisierungshemmer oder Placebo kombiniert. Es wurde eine erhöhte Rate an Diarrhöen und Neutropenien im experimentellen Arm beobachtet. Es

zeigte sich kein signifikanter Unterschied im medianen PFS mit 4,3 und 2,5 Monaten (HR: 0,74; p = 0,12).

**Wee1-Kinaseinhibitor AZD1775:** Im Rahmen dieser placebokontrollierten Phase-II-Studie wurde eine Therapie mit Paclitaxel und Carboplatin ± AZD1775, einem Wee1-Kinaseinhibitor, bei Patientinnen mit platin sensitivem TP-53-mutierten epithelialen Ovarialkarzinom verglichen. AZD1775 wirkt synergistisch mit zytotoxischer Therapie durch Schädigung der DNA. Insgesamt wurden 121 Patientinnen eingeschlossen. Es zeigte sich ein verbessertes PFS mit 42,9 vs. 34,9 Wochen zugunsten des experimentellen Arms (HR: 0,45; p = 0,03). Die Therapie wurde gut toleriert, und es zeigten sich keine dosislimitierenden Toxizitäten. Eine weitere Untersuchung im Rahmen einer Phase-III-Studie soll die positiven Ergebnisse dieser Studie bestätigen.

### Endometriumkarzinom

**MITO-END-2-Studie:** Im Rahmen dieser Phase-II-Studie der Multicenter-Italian-Trials-in-Ovarian-Cancer-and-gynecologic-Malignancies-(MITO-)Studiengruppe wurde eine Therapie mit Carboplatin und Paclitaxel ± Bevacizumab (CP/CPB) bei Patientinnen mit fortgeschrittenem (Stadium III–IV) oder rezidiviertem Endometriumkarzinom untersucht. Es wurden insgesamt 108 Patientinnen eingeschlossen, davon knapp 70 % mit rezidivierter Erkrankung. Es wurden median 6 (1–8) Zyklen Chemotherapie verabreicht, wobei im Bevacizumab-haltigen Arm im Vergleich zu Chemotherapie vermehrt therapieassoziierte Nebenwirkungen beobachtet wurden: Thromboembolien: 5,7 % vs. 0 % (p = 0,01), Grad-1/2-Hypertonie: 21,1 % vs. 0 % (p < 0,001). In Hinsicht auf das progressionsfreie Überleben zeigte sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des CPB-Arms mit median 13 vs. 8,7 Monaten (HR: 0,5; p = 0,036). Sollten sich die Daten im Rahmen einer Phase-III-Studie bestätigen, könnte die Therapie mit Car-

boplatin-Paclitaxel + Bevacizumab als Standardtherapie beim fortgeschrittenen und rezidivierten Endometriumkarzinom gelten.

**GOG 86P:** Im Rahmen dieser Phase-II-Studie wurden drei verschiedene Carboplatin-haltige Kombinationschemotherapien ± Bevacizumab beim fortgeschrittenen oder rezidivierten Endometriumkarzinom untersucht. Es konnte kein Unterschied zwischen den Therapien gezeigt werden. Verglichen mit Überlebensdaten einer historischen Kontrollgruppe einer prospektiven Studie zeigte sich jedoch ein signifikanter Überlebensvorteil im Chemotherapie+Bevacizumab-Arm. Die vorläufigen Ergebnisse dieser beiden Studien unterstützen den potenziellen Nutzen einer antiangiogenetischen Therapie bei Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidiviertem Endometriumkarzinom. Diese sollte derzeit allerdings nur im Rahmen klinischer Studien verabreicht werden.

**PORTEC-III-Studie:** Im Rahmen dieser Phase-III-Studie wurde eine Teletherapie ± adjuvanter Chemotherapie mit Carboplatin und Paclitaxel bei Patientinnen mit Hochrisiko-Endometriumkarzinom untersucht. Zur Definition von Hochrisiko

wurden folgende Parameter herangezogen:

- Stadium I, G3 mit Lymphgefäßinvasion (LVSI) oder tiefer Tumordinfiltration
- Stadium II–III Stadium I–III seröse oder klarzellige Tumoren

Es zeigten sich vermehrt hämatologische (32 % und 8 %), neurologische (11 % und 2 %) und gastrointestinale Nebenwirkungen (14 % und 7 %) in der Chemotherapie-Gruppe (alle  $p < 0,001$ ). Innerhalb der aktiven Studienphase unter Therapie und 6 Monate nach Therapie zeigte sich eine schlechtere Lebensqualität in der Chemotherapie-Gruppe, nach 1 Jahr jedoch kein Unterschied zwischen beiden Therapiegruppen. Patientinnen berichteten vermehrt über Muskelschmerzen, Sensitivitätsstörungen und Muskelschwäche unter Chemotherapie. Die Ergebnisse der Gesamtüberlebensanalyse werden innerhalb der nächsten 2 Jahre erwartet. Zusammenfassend waren die chemotherapieassoziierten Nebenwirkungen vergleichbar mit Ergebnissen von Ovarialkarzinomstudien, und die Therapie wurde im Wesentlichen gut toleriert. Sollte sich in der geplanten Überlebensanalyse ein Gesamtüberlebensvorteil in der Chemotherapie-Gruppe zeigen, wird die adjuvante

Chemotherapie in diesem Endometriumkarzinom-Hochrisikokollektiv als neuer Standard anzusehen sein.

## Zervixkarzinom

**Sentico-2-Studie:** Im Rahmen dieser Studie wurde das operative Staging des pelvinen Lymphknotenstatus mittels systematischer pelviner Lymphadenektomie bei Patientinnen mit Zervixkarzinom mit der Entfernung der Sentinel-Lymphknoten in Bezug auf die postoperative Morbidität verglichen. Insgesamt wurden 267 Patientinnen zu einer der beiden chirurgischen Interventionen randomisiert. Es zeigte sich in der Sentinel-Gruppe eine niedrigere Rate an Lymphödem der unteren Extremitäten (52 % und 33 %;  $p = 0,005$ ) und leichter Morbidität (50 % und 32 %;  $p = 0,007$ ). Es wurde kein Unterschied in schweren Morbiditäten beobachtet. Bezüglich onkologischer Sicherheit werden noch Ergebnisse zu einem späteren Zeitpunkt erwartet. Sollte sich die pelvine Sentinel-Lymphadenektomie beim frühen Zervixkarzinom im Rahmen der geplanten Gesamtüberlebensanalyse als onkologisch sicher erweisen, kann dieses Konzept zur Reduktion der postoperativen Morbidität angewendet werden. ■