



FrauenHeilKunde-INFO

Newsletter Gynäkologische Onkologie

Februar 2022



Liebe Kolleginnen und Kollegen,

mit dem ersten Rundschreiben des neuen Jahres 2022 dürfen wir Ihnen erstmalig unseren Newsletter wie angekündigt ausschließlich digital zukommen lassen.

Auch im neuen Jahr begleitet uns Corona, sodass wir dieses Thema kurz greifen dürfen. Wir möchten Sie darauf hinweisen, dass, aufgrund der beobachteten Lymphknotenschwellungen nach Impfungen, Patientinnen mit (Verdacht auf) Brustkrebs eine kontralaterale Impfung erhalten sollten, um Unklarheiten und Sorgen in der Vor- und Nachsorge vermeiden zu können.

Der Fokus dieses Newsletters liegt auf den neuen medikamentösen Therapien beim fortgeschrittenen Endometrium-, Zervix- und Ovarialkarzinom, welche wir Ihnen in übersichtlichen Therapiealgorithmen näherbringen möchten. Die Therapiealgorithmen sind per Klick vergrößert darstellbar und des Weiteren als Druckversion an diesen Newsletter angehängt.

In der Hoffnung, Sie mit diesem Newsletter in Ihrer täglichen Arbeit zu unterstützen, verbleibe ich mit kollegialem Gruß,

Ihr

Prof. Dr. Matthias W. Beckmann

Molekulare Klassifikation und neue medikamentöse Therapien beim Endometriumkarzinom

Für die gynäkologischen Tumore – Uterus-, Zervix- und Ovarialkarzinom – wurden die neuesten Studien, Therapieoptionen und Nebenwirkungen vorgestellt. Beim primären Endometriumkarzinom wurde die neue molekularpathologische Klassifikation und die möglichen Therapieoptionen präsentiert. Unterschieden werden zukünftig nicht mehr alleine die beiden Typen endometrioides Typ I Endometriumkarzinom und das Typ II Karzinom mit vor allem seröser Histologie.

Die Klassifikation in vier Kategorien erfolgt auf der Grundlage des Ergebnisses Cancer Genome Atlas Projekt (2011): Die POLE mutierte Gruppe, die p53 mutierte Gruppe, die mit Mikrosatelliteninstabilität und Patientinnen ohne diese drei Mutationen (siehe Abbildung 1). Hiernach richten sich die Therapieoptionen: Operation, Strahlentherapie bzw. medikamentöse Therapie.

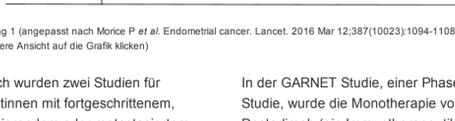


Abbildung 1 (angepasst nach Morice P et al. Endometrial cancer. Lancet. 2016 Mar 12;387(10023):1094-1108) (für größere Ansicht auf die Grafik klicken)

Kürzlich wurden zwei Studien für Patientinnen mit fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasiertem Endometriumkarzinom nach Carboplatin- und Paclitaxel-haltiger Vortherapie publiziert, aus denen sich die Zulassung von zwei Therapien ergab. Die Keynote 775 Studie zeigte einen signifikanten Gesamtüberlebensvorteil für die Patientinnen mit der Kombinationstherapie Pembrolizumab und Lenvatinib (eine Kombination aus Immuntherapeutikum und einem oralen Kinasehemmer) unabhängig von der Mikrosatelliteninstabilität bzw. dem Mismatch-Reparaturstatus der in der Beurteilung entweder erhalten (profizient) oder nicht erhalten (defizient) sein kann und zusammen mit der Mikrosatelliteninstabilität angegeben wird.

In der GARNET Studie, einer Phase I/II Studie, wurde die Monotherapie von Dostarlimab (ein Immuntherapeutikum) bei Patientinnen mit soliden Tumoren (u.a. Endometriumkarzinom) unterschiedlicher Entitäten, die alle eine Mikrosatelliteninstabilität aufwiesen, untersucht. Es kam es zu einer sehr hohen Ansprechrate mit Dostarlimab, was zur Zulassung führte. In der Diagnostik bedeutet dies zukünftig die Notwendigkeit zur Bestimmung der einzelnen molekularpathologischen Subgruppe bereits am Abradat bzw. an der Metastase, um die Weichen für unsere Patientinnen optimal stellen zu können. In der Therapie (siehe Abbildung 2) ist dies eine stärkere Individualisierung für die einzelnen Frauen mit fortgeschrittenem Endometriumkarzinom.

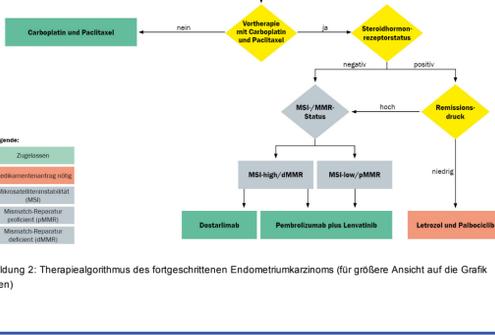


Abbildung 2: Therapiealgorithmus des fortgeschrittenen Endometriumkarzinoms (für größere Ansicht auf die Grafik klicken)

PARP-Inhibitoren in der Primärtherapie beim high-grade serösen Ovarialkarzinom

Die derzeitige Standard-Chemotherapie beim Erstdiagnose besteht aus 6 Zyklen Carboplatin und Paclitaxel. Die Gabe von Bevacizumab bei fortgeschrittenem high-grade Ovarialkarzinom parallel zur Chemotherapie und als alleinige Erhaltungstherapie für insgesamt 15 Monate konnte das progressionsfreie Überleben signifikant verlängern.

In der PAOLA-1-Studie wurde die Wirksamkeit der Erhaltungstherapie mit dem PARP-Inhibitor Olaparib (300 mg Filmtablette p.o. 2 mal täglich für 2 Jahre) in Kombination mit Bevacizumab (15 mg/kg KG i. v., q3w, für maximal 15 Monate) bei Frauen mit neu diagnostiziertem fortgeschrittenem high-grade-serösem oder endometrioidem Ovarialkarzinom, Tubenkarzinom oder primär peritonealem Karzinom (Stadium III/IV) nach Platin/Taxan-haltiger Erstlinien-Chemotherapie plus Bevacizumab unabhängig vom BRCA-Mutationsstatus geprüft. Die Kombination aus Olaparib und Bevacizumab führte zu einer signifikanten Verlängerung des PFS von 16,6 Monate auf 22,1 Monate im Vergleich zur alleinigen Bevacizumab-Therapie. Im Rahmen der Subgruppen-Analysen war der Effekt für die BRCA-positiven Patientinnen besonders ausgeprägt mit einer Verlängerung des PFS um 15,7 Monate und fast vergleichbar für die Patientinnen mit HRD-Nachweis. Wenn auch nicht dafür prospektiv stratifiziert wurde, zeigte sich für HRD-negative Patientinnen dagegen kein signifikanter Effekt.

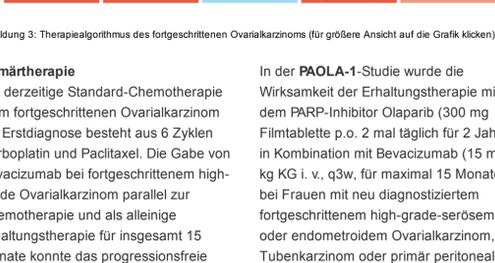


Abbildung 3: Therapiealgorithmus des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms (für größere Ansicht auf die Grafik klicken)

Primärtherapie

Die derzeitige Standard-Chemotherapie beim Erstdiagnose besteht aus 6 Zyklen Carboplatin und Paclitaxel. Die Gabe von Bevacizumab bei fortgeschrittenem high-grade Ovarialkarzinom parallel zur Chemotherapie und als alleinige Erhaltungstherapie für insgesamt 15 Monate konnte das progressionsfreie Überleben signifikant verlängern.

In der PAOLA-1-Studie wurde die Wirksamkeit der Erhaltungstherapie mit dem PARP-Inhibitor Olaparib (300 mg Filmtablette p.o. 2 mal täglich für 2 Jahre) in Kombination mit Bevacizumab (15 mg/kg KG i. v., q3w, für maximal 15 Monate) bei Frauen mit neu diagnostiziertem fortgeschrittenem high-grade-serösem oder endometrioidem Ovarialkarzinom, Tubenkarzinom oder primär peritonealem Karzinom (Stadium III/IV) nach Platin/Taxan-haltiger Erstlinien-Chemotherapie plus Bevacizumab unabhängig vom BRCA-Mutationsstatus geprüft. Die Kombination aus Olaparib und Bevacizumab führte zu einer signifikanten Verlängerung des PFS von 16,6 Monate auf 22,1 Monate im Vergleich zur alleinigen Bevacizumab-Therapie. Im Rahmen der Subgruppen-Analysen war der Effekt für die BRCA-positiven Patientinnen besonders ausgeprägt mit einer Verlängerung des PFS um 15,7 Monate und fast vergleichbar für die Patientinnen mit HRD-Nachweis. Wenn auch nicht dafür prospektiv stratifiziert wurde, zeigte sich für HRD-negative Patientinnen dagegen kein signifikanter Effekt.

Die Häufigkeit einer somatischen sporadischen pathogenen BRCA-Mutation wird bei Patientinnen mit high-grade serösem Ovarialkarzinom mit ca. 6-7 % angegeben. BRCA-Keimbahnmutationen sind weitaus häufiger und liegen bei etwa 17 % bei Patientinnen mit high-grade serösem Ovarialkarzinom vor. Erkrankte Patientinnen mit high-grade serösem Ovarialkarzinom können über unser Familiäres Brust- und Eierstockkrebszentrum (FBREK) auf die bekannten Genmutationen getestet werden. Zunächst erfolgt im klinischen Alltag als erster Schritt die leitlinienkonforme humangenetische Testung auf Keimbahnmutationen. Liegt ein negatives Testergebnis vor, erfolgt die Testung am Tumorblock (HRD-Testung inkl. somatische BRCA-Mutationen).

In der PRIMA-Studie wurde der Effekt einer Erhaltungstherapie von Niraparib nach platin sensitiver Erstlinien-Chemotherapie untersucht und zeigte unabhängig vom BRCA-Status einen signifikanten Effekt auf das PFS von 8,2 Monate auf 13,8 Monate.

In der REZIVSITUATION ist die Behandlung mit PARP-Inhibitoren seit Jahren eine etablierte Therapie ohne neue zusätzliche Erkenntnisse.

Neue medikamentöse Therapieansätze bei der Patientin mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom

Die Prognose der Patientin mit metastasiertem Zervixkarzinom ist schlecht. Zu den zur Verfügung stehenden Therapieoptionen gehörten lange Zeit die Mono- oder Kombinationschemotherapien. Seit 2015 ist Bevacizumab zur Behandlung des rezidivierten oder metastasiertem Zervixkarzinom in der ersten Therapielinie in Kombination mit einer platinhaltigen Therapie in Deutschland zugelassen. In der GOG240-Studie konnten gezeigt werden, dass durch die Hinzunahme von Bevacizumab ein Überlebensvorteil von 3,5 Monaten (13,3 Monate vs. 16,8 Monate; HR 0,77 [95 %-KI 0,062-0,95]; p=0,007) erreicht wird. Die am häufigsten eingesetzte Kombinationstherapie ist Carboplatin, Paclitaxel und Bevacizumab. Platinnave Patientinnen sollten statt Carboplatin Cisplatin erhalten. Dies hat einen Überlebensvorteil von 10 Monaten gezeigt.

Ca. 89 % der eingeschlossenen Karzinome waren PD-L1 positiv. In der Subgruppe der PD-L1 negativen Karzinome war der Überlebensvorteil fraglich. Die Autoren der Studie geben an, dass die Subgruppe der PD-L1 negativen Karzinome zu klein ist, um eine Aussage über die Wirksamkeit bei PD-L1 negativen Tumoren zu treffen. Diese Daten führten in den USA zur Zulassung von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel bei PD-L1 positiven Zervixkarzinomen durch die FDA.

Eine weitere neue Therapieoption stellen die Checkpointinhibitoren dar. In der Phase II-Studie Keynote-158 wurden PD-L1 positive Zervixkarzinome (Combined positive score (CPS) ≥ 1), die bereits multiple vorbehandelt waren, mit Pembrolizumab 200mg i.v. q21d behandelt. Dabei wurde ein Ansprechen von 14,6 % beobachtet. Diese Studie war Grundlage zur Aufnahme von Pembrolizumab als Therapieoption ab der zweiten Linie zur Mono-Behandlung von PD-L1 positiven Zervixkarzinomen in die neue S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom AWMF-Registernummer 032/0330L.“

Im Oktober 2021 hat Tisotumab Vedotin in den USA die Zulassung zur Behandlung von Patientinnen mit metastasiertem Zervixkarzinom durch die FDA bekommen. Tisotumab Vedotin ist ein Anti-Körper-Wirkstoff-Konjugat. Dabei wird über einen Antikörper, der gegen den Tissue-Factor (TF) gerichtet ist, die Chemotherapie Monomethylauristatin E in die Tumorzellen geschleust. In der Studie innovaTV 204 (Phase II) konnte bei Patientinnen mit metastasiertem Zervixkarzinom, die nicht mehr als zwei Vortherapien erhalten haben (eine davon muss eine platin-basierte Chemotherapie gewesen sein), eine objektive Ansprechrate von 24 % (95 % KI: 15,9 %, 33,3 %) und eine Ansprechdauer von 8,3 Monaten gezeigt werden.

Im September 2021 wurden die Daten der Phase-III Studie Keynote-826 publiziert. In dieser Studie wurde Pembrolizumab zur platinhaltigen Kombinationschemotherapie mit Paclitaxel ergänzt. Wahlweise wurde zusätzlich Bevacizumab gegeben. Der primäre Endpunkt war das Gesamtüberleben. Durch die Hinzunahme von Pembrolizumab wurde das Gesamtüberleben deutlich verbessert. Das mediane Gesamtüberleben in der Gruppe der Patientinnen, die mit Pembrolizumab behandelt worden waren, war 24,4 Monate versus 16,5 Monate in der Placebo-Gruppe.

Mit den oben genannten neuen Therapieoptionen stehen der Patientin mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom neue vielversprechende Strategien zur Verfügung, die die Prognose zum Teil deutlich verbessern.

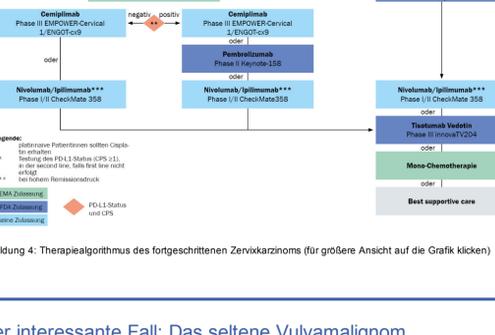


Abbildung 4: Therapiealgorithmus des fortgeschrittenen Zervixkarzinoms (für größere Ansicht auf die Grafik klicken)

Der interessante Fall: Das seltene Vulvamalignom

Das Vulvakarzinom ist eine Krebserkrankung, die ca. 5,8 von 100.000 Frauen betrifft und dessen Häufigkeit zunimmt. Es handelt sich um das vierthäufigste weibliche Genitalkarzinom, die häufigste Form ist das vorhernende plattenepitheliale Karzinom. Der Hauptmanifestationsort des Vulvakarzinoms befindet sich an den Labia majora. Es gibt kein pathognomonisches klinisches Erscheinungsbild, auch die Symptome können vielfältig sein. So können z.B. Schmerzen, Dysurie, Pruritus, Ausfluss und Ulzerationen auftreten. Auch asymptomatische Verlaufsformen sind möglich. Mitunter wird das Vulvakarzinom darum auch als „Chamäleon“ unter den Krebserkrankungen bezeichnet.

Entsprechend der Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms (Kurzversion 3.3, 2020f, AWMF Registernummer: 032/024OL), wurde die Längsapparotomie mit Kolpektomie mit ausreichendem Sicherheitsabstand durchgeführt. Die Patientin erhält eine adjuvante Immuntherapie mit Nivolumab und ist seitdem rezidivfrei.

Aufgrund der vielfältigen Manifestationsformen gestaltet sich die Diagnostik des Vulvakarzinoms häufig schwierig, das auch unter scheinbar gutartigen Läsionen können sich Krebsvorstufen oder ein invasives Karzinom verbergen. Gerade bei therapieresistenten, initial als benigne eingestuft Befunden ist darum zeitnah eine weitere Diagnostik zum Ausschluss von Malignität indiziert.

Beim zweiten Fallbeispiel handelt es sich um ein rezidiertes Bartholinisches und nicht in sano rezidiertes Bartholinisches Karzinom links. Es erfolgte nach Literaturrecherche die radikale in sano-Nachresektion mit inguino-femorale und pelvine Lymphonodektomie links.

Auch histopathologisch gibt es neben dem klassischen Plattenepithelkarzinom der Vulva weitere, deutlich seltenere Entitäten von Vulvamalignomen, von denen wir Ihnen im Folgenden exemplarisch einige an Fallbeispielen präsentieren wollen.

Als dritten Fall präsentieren wir Ihnen eine Patientin mit Zustand nach Zervixkarzinom in der Schwangerschaft. Nachdem die Nachsorge initial unauffällig verlief, stellte sich die Patientin mit einer erhabenen Läsion an der Labia majora rechts vor. Die Histologie ergab ein Mukoepitheloidkarzinom der Vulva. Nach Literatursichtung wurde die radikale Hemivulvektomie durchgeführt. Die Nachsorge der Patientin ist bislang unauffällig.

Es stellte sich eine Patientin mit vaginalen Blutungen und eingeschränkter Miktion vor, bei welcher nach einem mukosalen Melanom der Vulva diagnostiziert wurde.

Insgesamt stellen diese Fallbeispiele spannende, jedoch auch sehr seltene Vertreter der heterogenen Gruppe des Vulvamalignoms dar. Wir möchten Sie mit diesem Beitrag dafür sensibilisieren, therapieresistente und/oder suspekthe Lokalf Befunde zu erkennen und eine entsprechende weitere Abklärung einzuleiten.

Veranstaltungen

Grundkurs Endometriose "Endo I"
5. Februar 2022, www.uker.de/fk-endometriose

Update Mammakarzinom 2022
16. März 2022, www.uker.de/fk-mamma-update-2022

23. Erlanger Koloskopie-Kurs
13. - 14. Mai 2022, www.uker.de/fk-koloskopiekurs-2022

Impressum

Herausgeber:
Universitätsklinikum Erlangen
Frauenklinik
Universitätsstr. 21/23
91054 Erlangen

V.i.S.d.P.:
Prof. Dr. Matthias W. Beckmann

Gesamtherstellung:
Universitätsklinikum Erlangen
Kommunikation
91012 Erlangen

Tel.: 09131 85-33553
Fax: 09131 85-33456

Falls Sie ihre Abonnements verwalten oder abbestellen möchten, klicken Sie [HIER](#).

fk-direktion@uk-erlangen.de
www.frauenklinik.uk-erlangen.de