



FrauenHeilKunde – INFO

Newsletter Gynäkologische Onkologie

Ausgabe: April 2021

Editorial



Liebe Kolleginnen und Kollegen,

mit dem neuen Newsletter möchten wir Sie über Neuigkeiten aus dem Bereich der Gynäkologischen Onkologie informieren.

So gibt es beispielsweise für die systemische Therapie beim primären Ovarialkarzinom einige

Neuerung in der Erhaltungstherapie und auch für das metastasierte bzw. rezidierte Endometriumkarzinom liegen neue Daten vor. Weil die Immuntherapie in der Krebsbehandlung eine immer wichtigere Rolle einnimmt,

möchten wir Sie außerdem über die Keynote-775-Studie informieren, in der die Behandlung von Frauen mit Endometriumkarzinom mit dem Immuntherapeutikum Pembrolizumab in Kombination mit dem Kinasehemmer Lenvatinib untersucht wurde.

Zudem stellen wir Ihnen die erst kürzlich aktualisierte S3-Leitlinie Zervixkarzinom vor.

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

Prof. Dr. Matthias W. Beckmann

Krebsvorstufen und Krebs: Welche Impfungen sind sinnvoll?

Die aktuelle Studienlage bestätigt, dass eine adjuvante HPV-Impfung der Rezidivprophylaxe dienen kann. In einer Metaanalyse und einem systematischen Review konnte gezeigt werden, dass durch die adjuvante HPV-Impfung das Rezidivrisiko einer CIN I–III signifikant von 9,7 Prozent auf 6,3 Prozent absolut gesenkt werden kann (relatives Risiko 0,67, 95 Prozent, KI: 0,52–0,85). Dies beträgt eine Number needed to treat (NNT) von 29. In den höher-

gradigen Vorstufen ab CIN II kann durch eine adjuvante Impfung sogar eine deutlich höhere Risikoreduktion erreicht werden (relatives Risiko 0,36, 95 Prozent, KI 0,23–0,55). Das Risiko einer \geq VIN II/HSIL konnte durch eine HPV-Impfung um 25 Prozent gesenkt werden, wobei diese Daten bei kleinem Kollektiv nur eingeschränkt beurteilbar sind.

Impfen bei Immundefizienz

Ob Patientinnen während und nach einer antineoplastischen Therapie geimpft werden sollten, hängt immer vom individuellen Grad der bestehenden Immunsuppression und des Infektionsrisikos ab.

Unter antineoplastischer Therapie können Totimpfstoffe (z. B. Influenza, Pertussis, Poliomyelitis, Pneumokokken, Haemophilus influenzae Typ b (Hib), Meningokokken, Tetanus, Diphtherie, Hepatitis A und B) ohne Sicherheitsbedenken jederzeit verabreicht werden. Als Zeitpunkt ist der Beginn des Therapiezyklus bei normwertiger Lympho-

zytenzahl zu bevorzugen. Nach einer Hepatitis-B-Impfung sollte vier bis acht Wochen nach Abschluss der Grundimmunisierung oder Auffrischimpfung eine serologische Kontrolle erfolgen (Anti-HBs). Lebendimpfstoffe (z. B. Masern, Mumps, Röteln und Varizellen) sind während einer antineoplastischen Therapie kontraindiziert. Eine passive Immunisierung mittels polyvalentem Ig/Hyper-Ig ist möglich.

Totimpfstoffe sollten erst nach drei Monaten im Anschluss an eine antineoplastische Therapie eingesetzt werden,

Fortsetzung des Artikels von Seite 1

Lebendimpfstoffe erst nach sechs Monaten. Nach einer antineoplastischen Therapie wird eine einmalige Wiederholungsimpfung nach der Grundimmunisierung empfohlen.

Zwischen Totimpfstoffen und der Gabe von Blutprodukten oder Immunglobulinen bedarf es keinen zeitlichen Abstand. Bei einer MMR/Varizellen-Impfung sollte erst nach einem dreiwöchigen Abstand ein Blutprodukt gegeben werden. Nach Gabe eines Blutproduktes bedarf es drei bis acht Monate Abstand zur Impfung mit Lebendimpfstoffen (je nach Blutprodukt). Falls diese Abstände nicht eingehalten werden können, sollte vier bis acht Wochen nach Abschluss der Grundimmunisierung oder Auffrischung eine serologische Kontrolle erfolgen.

Kontaktpersonen immunsupprimierter oder immundefizienter Patientinnen sollten gemäß STIKO-Impfempfehlungen geimpft sein. Besonders wichtig ist der vollständige Schutz gegen Masern, Mumps, Röteln und Varizellen.

Im Zustand nach Splenektomie sollte zusätzlich zu allen Standardimpfungen der Immunschutz bei folgenden Indikationsimpfungen geprüft und zwei bis vier Wochen postoperativ nachgeimpft werden: Pneumokokken, Hib, Meningokokken der Serogruppen A, C, W, Y und B, sowie der jährlichen Influenza.

Update S3-Leitlinie:

Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom

Neue FIGO-Klassifikation (2018):

Die vorgeschlagene FIGO-Klassifikation integriert lange vorhandene Kritikpunkte, wie zum Beispiel die Einbindung bildgebender oder operativer diagnostischer Verfahren und die Klassifikation der paraortalen Lymphknoten als pN1 und nicht mehr pM1. Aufgrund der derzeit nicht kongruenten Klassifikation zwischen FIGO (neu) und TNM (alt) ist in der jetzigen überarbeiteten Version 2021 aber weiterhin die alte FIGO-Version gültig. Weil die neue Klassifikation erst 2018 publiziert wurde, liegen aktuell auch noch keine Daten aus Studien vor, die auf der neuen Klassifikation basieren. Die Leitliniengruppe führt hier daher die alte Version weiter fort.

Operative Therapien:

In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass die offene radikale Hysterektomie bei Patientinnen mit Zervixkarzinom bis FIGO-Stadium 1b1 ein besseres Overall-Survival bei abdominaler als bei minimalinvasiver Technik hat. Eine entsprechende Empfehlung zur Information der Patientin über die aktuelle Datenlage wurde ergänzt.

Darüber hinaus ist die Integration des Sentinellymphknoten als Konzept bei Tumoren bis zu 2 cm und bei pT1a1 und L1 erfolgt. Methodisch zeigt sich hier, dass die blau radioaktive Markierung gleichwertig zum intraoperativen Indocyaningrün (ICG) ist, so dass sich der Einsatz der Technik geändert hat.

Radio(chemo)therapie:

Die Radiochemotherapie ist weiter als der Standard definiert. Nochmals hervorgehoben wurden die Daten zur intensitätsmodulierten Radiotherapie (IMRT) und die individualisierte MRT-gestützte Brachytherapie beziehungsweise die image-guided adaptive Brachytherapie.

Diese ist ein obligater Bestandteil der Behandlung der Zervixkarzinompatientin und sollte an einem Ort durchgeführt werden.

In der Rezidiv- und Metastasierungssituation sind, sowohl was die Bildgebung als auch die medikamentöse Therapie angeht, mehrere Studienergebnisse eingeführt worden:

Das PET-CT ist der Rezidivsituation vor geplanter Therapie wie Exenteration oder Radiochemotherapie vorbehalten. In anderen Situationen sollte es nur bei Unklarheit durchgeführt werden, nicht aber in der Routine.

Bei der medikamentösen Therapie ist die Hinzunahme des monoklonalen Antikörpers Bevacizumab in der Erstlinientherapie der primären Rezidiv- beziehungsweise Metastasentherapie jetzt Standard. Zusätzlich kann bei Patientinnen mit Platin-Vorbehandlung das Zytostatikum Cisplatin durch Carboplatin äquivalent ersetzt werden. Bei Platin-naiven Patientin sollte Cisplatin weiter verordnet werden.

In Bezug auf die Second-Line-Therapien sind Informationen über Nab-Paclitaxel, Vinorelbine, Ifosfamid, Topotecan, Pemetrexed oder Irinotecan vorhanden. Diese können alle in der Zweitlinientherapie eingesetzt werden, wobei die Studien hierzu keinen Vergleich zu Best Supportive Care integriert haben.

Als neue Substanzklasse sind die Checkpointinhibitoren hinzugekommen. Hier zeigt sich, dass Pembrolizumab bei PD-L1 positiven Karzinomen einen Effekt hat. Wenn es gegeben werden soll, dann in der Second-Line und nicht in den höheren Linien.

PARP-Inhibitoren in der Erhaltungstherapie des Ovarialkarzinoms

Poly-ADP-Ribose-Polymeraseinhibitoren (PARP) sind seit mehreren Jahren als Standardtherapie des rezidivierten Platin-sensitiven Ovarialkarzinoms zugelassen. Die Ergebnisse aus den Studien PRIMA und PAOLA-1 unterstreichen den hohen Stellenwert von PARP-Inhibitoren auch in der Erhaltungstherapie des primären Ovarialkarzinoms.

In der PRIMA-Studie erhielten Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom und einem hohen Rezidivrisiko den PARP-Inhibitor Niraparib, wenn sie auf eine platinhaltige neoadjuvante Chemotherapie angesprochen hatten. Insgesamt wurde im Vergleich zu Placebo das progressionsfreie Überleben (PFS) signifikant um ca. fünf Monate verbessert (PFS 13,8 vs. 8,2 Monate; Hazard Ratio 0,62), in der Subgruppe mit Homologer-Rekombinations (HR)-Defizienz sogar um ca. elf Monate (PFS 21,9 vs. 10,4 Monate; Hazard Ratio, 0,43). HR-kompetente Patientinnen profitierten ebenfalls, allerdings in geringerem Maße.

In der PAOLA-1-Studie wurde Olaparib und Bevacizumab gegenüber Placebo und Bevacizumab untersucht. Auch hier zeigte sich für das PFS ein Vorteil von ca. fünf Monaten (PFS 22,1 vs. 16,6 Monate; Hazard Ratio 0,59). Das PFS für Patientinnen mit einer BRCA1/2-Mutation oder HR-Defizienz war um ca. 20 Monate verbessert (PFS 37,2 vs. 17,7 Monate; Hazard Ratio 0,33). Im Unterschied zur

PRIMA-Studie hatten Patientinnen ohne HR-Defizienz jedoch keinen Nutzen.

Die molekularen Eigenschaften des Ovarialkarzinoms haben somit einen direkten Einfluss auf die weitere medikamentöse Therapie. Über unser Familiäres Brust- und Eierstockkrebszentrum können Patientinnen mit Ovarialkarzinom eine genetische Keimbahntestung aus einer Blutprobe erhalten. Hierbei werden neben den Genen BRCA1/2 auch eine Reihe weiterer Panelgene untersucht, die eine Bedeutung für die Patientin und deren Familie haben können. In ca. zehn bis zwanzig Prozent der Fälle kann unabhängig von der Familienanamnese eine Mutation gefunden werden. Bei einem negativen Testergebnis in der Keimbahn erfolgt bei Frauen mit einem Ovarialkarzinom, G3, im Stadium III/IV eine weitere molekularpathologische Analyse des Tumormaterials auf eine HR-Defizienz, welche in ca. 30 bis 40 Prozent der Fälle gefunden werden kann.

Gemäß der EMA-Zulassung von September 2020 können Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom im Stadium III/IV und einem BRCA1/2-Mutationsnachweis oder einer HR-Defizienz die Erhaltungstherapie mit Olaparib und Bevacizumab bekommen. Bei Patientinnen ohne einen solchen Nachweis erfolgt die Erhaltungstherapie mit Niraparib oder Bevacizumab nach Empfehlung der Tumorkonferenz.

Hereditäres Endometriumkarzinom

Etwa fünf Prozent aller Endometriumkarzinome lassen sich auf eine genetische Veranlagung zurückführen. Diese sogenannten hereditären Endometriumkarzinome treten im Rahmen von erblichen Tumorsyndromen auf – das Lynch-Syndrom ist dabei mit Abstand das häufigste.

Als Ursache beim Lynch-Syndrom lassen sich Mutationen in den sogenannten Mismatch-Repair-Genen (u. a. MLH1, PMS2, MSH2 und MSH6) finden. Assoziierte Karzinome des Lynch-Syndroms sind: Kolorektalkarzinome, Endometriumkarzinome, Ovarialkarzinome, Nierenbecken-/Ureterkarzinome, Gastrointestinale Tumoren (Magenkarzinom, Gallengangskarzinom, Dünndarmkarzinom), ZNS-Tumoren, Pankreaskarzinome sowie Talgdrüsentumoren.

Zur Identifikation von Patientinnen mit Verdacht auf ein Lynch-Syndrom werden die revidierten Bethesda-Kriterien verwendet. Ebenso hat die Deutsche Krebsgesellschaft eine Checkliste zur Erfassung einer möglichen erblichen Belastung für das Lynch-Syndrom online zur Verfügung gestellt.

Bei Verdacht auf das Vorliegen eines Lynch-Syndroms können die oben genannten Mismatch-Repair-Genimmunhistochemisch am Tumorgewebe untersucht werden. Des Weiteren kann eine Mikrosatellitenanalyse und eine MLH1-Promotormethylierungsanalyse durchgeführt werden. Unabhängig vom Ergebnis dieser Untersuchungen wird den Patientinnen eine humangenetische Beratung empfohlen.

In den USA erfolgte 2017 die Zulassung des PD-1-Antikörpers Pembrolizumab bei Nachweis einer Mikrosatelliteninstabilität beziehungsweise einer Mismatch-Repair-Defizienz. Dies ist die erste tumoragnostische Immuntherapie, welche jemals von der amerikanischen Zulassungsbehörde FDA für die nicht-resezierbare/metastasierte Behandlungssituation zugelassen wurde.

Aktuell wird die Kombination von Pembrolizumab mit dem oralen Multikinase-Inhibitor Lenvatinib im Rahmen der KEYNOTE-775-Studie bei Patientinnen mit Endometriumkarzinom in der metastasierten Zweitlinientherapie untersucht. In diese Studie konnten deutschlandweit – auch

Fortsetzung des Artikels von Seite 3

dank Ihrer Unterstützung – die meisten Patientinnen an unserem Zentrum eingeschlossen werden. In einer ersten Analyse war die Kombination aus Pembrolizumab und

Lenvatinib der Standardchemotherapie überlegen – unabhängig vom Ergebnis einer Mikrosatellitenanalyse bzw. Mismatch-Repair-Defizienz.

SOP (Beilage) zur Diagnostik beim Mammakarzinom und gynäkologischen Tumoren

Diese SOP soll die Diagnostik bei hochgradigen Verdachtsdiagnosen oder gesicherten Diagnosen einer primären malignen Grunderkrankung der Brust (Mammakarzinom) und der häufigsten gynäkologischen Malignome (Endometriumkarzinom, Ovarialkarzinom, Zervixkarzinom, Vulva- und Vaginalkarzinom) zur Festlegung des cTNM beschreiben und damit die Grundlage einer möglichst genauen Therapieentscheidung unterstützen.

Die SOP deckt keine operativen Maßnahmen eines Stagings der malignen Grunderkrankung ab. Das Tumorstadium kann sich abschließend durch eine Operation

erhöhen, so dass erneut geprüft werden muss, ob eine abschließende Maßnahme zur Umgebungsdiagnostik nachzuholen ist.

Bei jeder Verdachtsdiagnose oder externen Krebsdiagnose ist eine Eigen-, Fremd- und Familienanamnese durchzuführen, ggf. sollte eine genetische Beratung nach Kriterien des Konsortiums für Familiären Brust- und Eierstockkrebs erfolgen. Weiterhin ist zu klären, ob symptomorientiert oder aufgrund von nicht durchgeführter Vorsorge eine erweiterte Diagnostik auf andere Malignome erfolgen muss.

Personalia

Schwerpunkt spezielle Geburtshilfe

- Dr. Michael Schneider, Oberarzt
- Dr. Florian Stumpfe, stv. Oberarzt

Fachärztin

- Dr. Sophia Antoniadis

DEGUM II

- Dr. Michael Schneider, Oberarzt
- Dr. Florian Stumpfe, stv. Oberarzt

Veranstaltungen

22. Erlanger Kolposkopie-Tag

12. Juni 2021, weitere Informationen: www.uker.de/fk-kolposkopietag-2021

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.