



04/19

# skriptum

Kongressjournal

**wmw** Wiener Medizinische Wochenschrift



8. – 11. Mai 2019, Salzburg

XXVIII. Wissenschaftliche Tagung der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie (AGO) der OEGGG 2019

17. Österreichischer Kongress

„Krebs bei der Frau“



Wissenschaftliche Leitung: Univ.-Prof. Dr. Christian Marth

# 04/19

## Inhalt

### brief des herausgebers

#### 2 Editorial

Christian Marth, Salzburg

### beiträge

#### 4 Lokusspezifische TP53 Mutationsanalyse

Katharina Knoll, Astrid Berger, Irina Tsubulak, Katharina Leitner, Christine Degasper, Hannah Welponer, Verena Wieser, Christian Marth, Heidi Fiegl, Alain Zeimet, Innsbruck

#### 8 Entscheidungskriterien für die neo-/adjuvante Therapie des HER2+ Mammakarzinoms

Elisabeth Reiser, Wien

#### 9 Radiochemotherapie und Nachsorge des Zervixkarzinoms

Alina Sturdza und Johannes Knoth, Wien

#### 11 Personalisierte Erhaltungstherapie beim Ovarialkarzinom

Edgar Petru, Graz

#### 12 Results of four million primary HPV-screenings in Turkey

Murat Gultekin, Ankara, Turkey

#### 14 Qualitätssicherung in der gynäkologischen Onkologie

Walter Dirschlmaier, Ried

#### 16 Die Entwicklung der PARP Inhibitoren

Christian Schauer, Graz

Impressum

## XXVIII. Wissenschaftliche Tagung der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie (AGO) der OEGGG 2019

### 17. Österreichischer Kongress

### „Krebs bei der Frau“

8. – 11. Mai 2019,  
Salzburg



## IMPRESSUM

**Herausgeber und Verleger:** Springer-Verlag GmbH, AT, Prinz-Eugen-Straße 8 – 10, 1040 Wien, Austria, Tel.: +43/1/330 24 15, Fax: +43/1/330 24 26; Internet: [www.springer.at](http://www.springer.at), [www.SpringerMedizin.at](http://www.SpringerMedizin.at); **Geschäftsführung:** Joachim Krieger, Juliane Ritt, Dr. Alois Sillaber; **Leitung Journale und Redaktionen:** Gabriele Hollinek; **Redaktion:** Prim. Dr. Herbert Kurz; **Redaktionssekretariat:** Susanna Hinterberger; **Produktion und Layout:** K & M Satz und Repro, Wiesbaden; **Leitung Verkauf Medizin:** Robert Seiwald; **Anzeigen:** Dipl.Tzt. Elise Haidenthaler, Gabriele Popernitsch. Es gilt die Anzeigenpreisliste 2019; **Erscheinungsweise:** 10x jährlich; **Abonnement:** WMW-Skriptum ist eine Beilage zur Wiener Medizinischen Wochenschrift (WMW); Die aktuellen Preise finden Sie auf [www.springer.com](http://www.springer.com); **Verlagsort:** Wien; **Herstellungsort:** Linz; **Erscheinungsort:** Wien; **Verlagspostamt:** 1040 Wien P.b.b.; **ISSN Print:** 1613-3803; Band 16, Heft 4/2019; **Design:** Wojtek Grzymala; **Druck:** Friedrich Druck & Medien GmbH, Linz, Austria. Alle namentlich gekennzeichneten Beiträge spiegeln nicht unbedingt die Meinung der Redaktion wider. Diese Beiträge fallen somit in den persönlichen Verantwortungsbereich des Verfassers. Die Redaktion übernimmt keine Haftung für unaufgefordert eingesandte Manuskripte. Mit „Sonderbericht“ oder „Advertorial“ gekennzeichnete Seiten sind entgeltliche Einschaltungen nach §26 Mediengesetz. **Allgemeiner Teil/Rechtliche Hinweise für Autoren:** Die Autorin/der Autor erklärt, dass ihr/sein Manuskript in dieser Form bislang nicht anderweitig veröffentlicht oder zur Veröffentlichung eingereicht wurde. Die Autorin/der Autor überträgt mit der Übergabe des fertigen Manuskripts und der Veröffentlichung in der Fachzeitschrift die notwendigen Nutzungsrechte zur Vervielfältigung und Verbreitung an den Verlag, insbesondere das Recht der Nutzung zu gewerblichen Zwecken durch Druck, Nachdruck, Verbreitung in elektronischer Form oder andere Verfahren und Medien durch Springer Nature. Die Autorin/der Autor holt, falls notwendig, die Nutzungsrechte an Texten und Bildern Dritter vor Übergabe des fertigen Manuskripts ein, eventuelle Ansprüche Dritter sind somit geklärt. **Hinweise zur Verwertung:** Die Zeitschrift sowie alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, auch auszugsweise, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen schriftlichen Zustimmung des Verlages. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Verarbeitung in elektronischen Systemen. **Produkthaftung:** Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften. Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen sind anhand anderer Literaturstellen oder der Packungsbeilage auf ihre Richtigkeit zu überprüfen. Der Verlag übernimmt hierfür keine Gewähr. **Eigentümer und Copyright-Inhaber:** © 2019 Springer-Verlag GmbH Austria, ein Teil von Springer Nature. Beilage zur Wiener Medizinischen Wochenschrift 7-8/2019.

## Willkommen in Salzburg!

### Liebe Kolleginnen und Kollegen!

Wir dürfen Sie herzlichst zur XXVIII. wissenschaftlichen Tagung der Österreichischen Arbeitsgemeinschaft für gynäkologische Onkologie (AGO), die vom 09.-11. Mai 2019 traditionsgemäß im Congress Salzburg stattfindet, einladen. Im letzten Jahr hat es in der Therapie des Zervixkarzinoms mehrere entscheidende Entwicklungen gegeben, die wir aus Aktualitätsgründen im Rahmen der AGO-Tagung berücksichtigen und uns daher heuer in besonderem Maße um das Zervixkarzinom kümmern werden.

Wir werden den Bogen spannen von neuen Aspekten bezüglich Screening und Diagnostik über die aktuellen Empfehlungen zur Therapie. Eine Übersicht über das Mammakarzinom gehört auch routinemäßig zum Repertoire. Der Bedeutung der Genetik und der Tumorcharakterisierung werden wir ebenfalls eine Sitzung widmen. Damit hoffen wir, Ihnen wiederum einen guten Mix von aktuellen Entwicklungen, neuesten Leitlinien und Zukunftsentwicklungen darlegen zu können.

Auch das onkologische Pflegepersonal ist wiederum zur Tagung eingeladen und wird einen spannenden Tag mit einem maßgeschneiderten Fortbildungsseminar am Freitag, den 10. Mai 2019, besuchen können. Es ist uns wichtig darauf hinzuweisen, dass die teilnehmenden Pflegepersonen auch zu allen anderen wissenschaftlichen Sitzungen herzlich eingeladen sind.

Der Tradition folgend, den „Ernst Wertheim Preis“ für besondere Verdienste um die gynäkologische Onkologie und Senologie zu verleihen, wird dieser im Rahmen der Tagung zum achtzehnten Mal vergeben.

Wie in den letzten Jahren sind alle jungen und älteren wissenschaftlich Tätigen unseres Faches wieder aufgerufen, ihre rezentesten wissenschaftlichen Ergebnisse um die gynäkologische Onkologie und Senologie als Posterbeiträge einzureichen. Die Poster werden in der „Poster-Session“ am Samstag mündlich vorgestellt und die drei besten Beiträge werden mit dem „Wolfgang Stummvoll Preis“ ausgezeichnet. Darüber hinaus wird die beste wissenschaftliche Arbeit der letzten drei Jahre auf dem Gebiet der gynäkologischen Onkologie und Senologie mit dem hochdotierten, im deutschsprachigen Raum ausgeschriebenen, AGO-Austria Young Scientist Award prämiert.

Wir sind überzeugt, dass es uns gelungen ist, ein großartiges Programm zusammenzustellen und freuen uns sehr, Sie in Salzburg begrüßen zu dürfen.

**Univ.-Prof. Dr. Christian Marth**  
interimistischer Präsident der AGO



© privat

**UNIV.-PROF. DR.  
CHRISTIAN MARTH**  
interimistischer Präsident  
der AGO

Katharina Knoll, Astrid Berger, Irina Tsubulak, Katharina Leitner, Christine Degasper, Hannah Welponer, Verena Wieser, Christian Marth, Heidi Fiegl, Alain Zeimet, Innsbruck

## Lokusspezifische TP53 Mutationsanalyse

Für genaue Aussagen ist eine komplette Sequenzierung notwendig

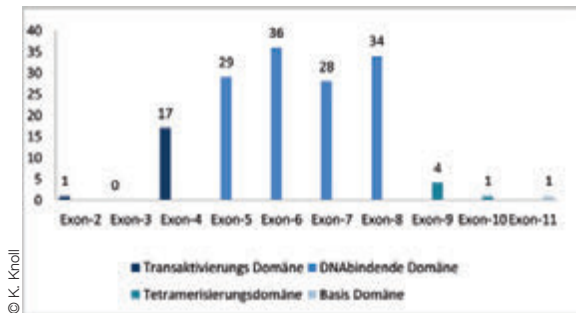


Abb. 1: Häufigkeit der Mutationen in den unterschiedlichen Domänen. Transaktivierungsdomäne 12 %, DNA-bindende Domäne 84 %, Tetramerisierungsdomäne 3,4 %, Basisdomäne 0,6 %

Bei TP53 handelt es sich um das am häufigsten mutierte Gen in menschlichen Krebszellen. Beim Ovarialkarzinom betragen die Mutationsraten je nach histologischem Typ bis zu 95%. Die meisten aktuellen Studien beschäftigen sich mit der

grundlegenden Frage, ob eine Mutation vorhanden ist oder nicht. Die wenigsten bestimmen jedoch die genaue Lokalisation und Funktion der Mutation. Die im Folgenden präsentierte Studie hingegen beschäftigt sich mit der klinisch-onkologi-

schen Wertigkeit der verschiedenen Mutationen im TP53 Gen.

Das Tumorsuppressorgen TP53 kodiert für das Protein p53, welches eine fundamentale Rolle in der DNA-Reparatur, im Zellzyklusarrest und in der Initiierung der Apoptose spielt [1]. Das Gen ist auf dem kurzen Arm des Chromosoms 17 lokalisiert und besteht aus 19.200 Nukleotiden, welche sich auf 11 Exons und 10 Introns aufteilen. Die beiden Transaktivierungsdomänen werden von den Exons 2-4 kodiert, die DNA-bindende-Domäne von den Exons 4-8, die Tetramerisierungsdomäne von den Exons 9-10 und die Basisdomäne von den Exons 10-11 [1]. Die Mutationshäufigkeit variiert stark in den einzelnen Domänen. In der DNA-bindenden Domäne fin-

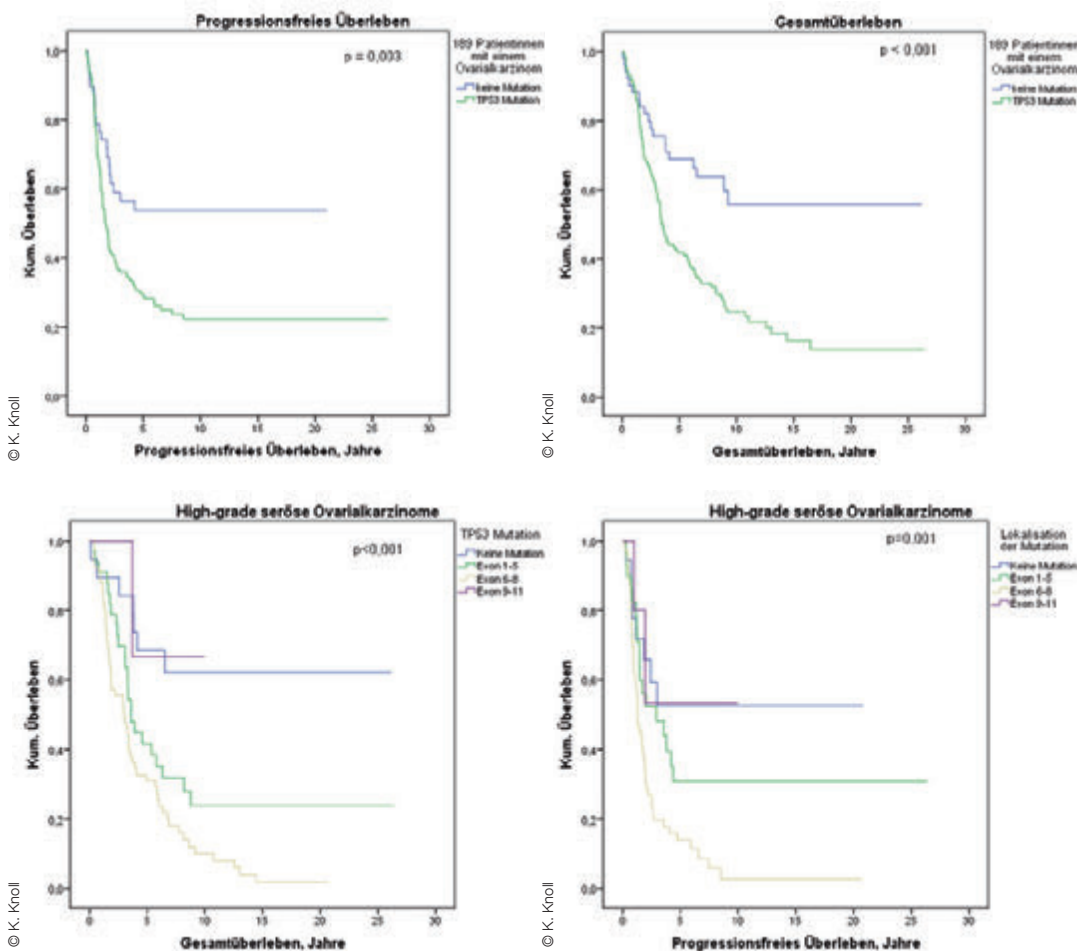


Abb. 2: Progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben der Patientinnen mit und ohne TP53 Mutation

Abb. 3: Progressionsfreies und Gesamtüberleben bei high-grade serösen Ovarialkarzinomen je nach Lokalisation der Mutation

den sich 84% der somatischen *TP53* Mutationen, wobei in der Tetramerisierungsdomäne lediglich 3,4% der Mutationen lokalisiert sind (Abb. 1). Zusätzlich zur Lokalisation der Mutation muss auch die Art der Mutation berücksichtigt werden. Man unterscheidet zwischen gain-of-function, loss-of-function und unklassifizierten Mutationen. Die gain-of-function Mutationen führen zu einer „pro-onkogenen“ Aktivität, die sowohl zur Progression als auch zur Chemoresistenz beitragen. Bei einer loss-of-function Mutation kommt es hingegen zur Verhinderung der Expression des p53 Proteins, wodurch die Proliferation genomisch suspekter oder entarteter Zellen nicht mehr verhindert werden kann [2]. Aufgrund dieser Funktion wird p53 auch als der „guardian of the genome“ bezeichnet. Das Wildtyp Allel wird hierbei meist maskiert. Eben dieser Verlust der Heterozygotie kann häufig im Ovarialkarzinom nachgewiesen werden.

Die Heterogenität der Mutationen führt somit zu einer unterschiedlichen prognostischen Relevanz derselben. Den *TP53* Status lediglich als Wildtyp oder mutiert zu bezeichnen führt somit zu einer Vereinfachung der komplexen Thematik [3].

In high-grade serösen Ovarialkarzinomen finden sich *TP53* Mutationsraten von 95%, diese sind viel seltener in low-grade oder Borderline Tumoren nachzuweisen [1]. Das high-grade seröse Ovarialkarzinom ist ein genetisch hochgradig instabiler Tumor, die genetische Instabilität ist wiederum eines der Hauptmerkmale von *TP53* mutierten Malignomen. Es ist anzunehmen, dass die *TP53* Mutation ein frühes Event in der Karzinogenese darstellt, welche anschließend eine Reihe von Amplifikationen anderer Gene nach sich zieht. Letztendlich sind die Mechanismen, die zu dieser globalen Instabilität führen, nicht endgültig geklärt.

Mehrere Studien haben bereits versucht, Korrelationen zwischen Gesamtüberleben, Chemoresistenz und dem Vorhandensein einer *TP53* Mutation nachzuweisen, lieferten jedoch kontroverse Ergebnisse. Dies könnte vor allem an einer unzureichenden Kategorisierung der Mutationen liegen.

### Wie korrelieren der *TP53* Mutationsstatus mit klinischen Parametern?

Wir haben ein Kollektiv, bestehend aus 189 Patientinnen, bei denen zwischen 1989 und 2014 ein Ovarialkarzinom diagnostiziert wurde, untersucht. Die DNA wurde aus den Tumorzellen extrahiert und

### Zur Person



© Jenewein, Frauenklinik Innsbruck

#### Dr.<sup>in</sup> Katharina Knoll

Universitätsklinik für Gynäkologie und Geburtshilfe  
Department Frauenheilkunde  
Medizinische Universität Innsbruck  
Anichstraße 35  
6020 Innsbruck  
E-Mail: Katharina.Knoll@i-med.ac.at

### Zur Person

#### OÄ Dr.<sup>in</sup> Astrid Berger

Universitätsklinik für Gynäkologie und Geburtshilfe  
Department Frauenheilkunde  
Medizinische Universität Innsbruck  
Anichstraße 35  
6020 Innsbruck  
E-Mail: astrid.berger@i-med.ac.at

### Zur Person

#### Dr.<sup>in</sup> Irina Tsibulak

Universitätsklinik für Gynäkologie und Geburtshilfe  
Department Frauenheilkunde  
Medizinische Universität Innsbruck  
Anichstraße 35  
6020 Innsbruck  
E-Mail: irina.tsibulak@i-med.ac.at

### Zur Person

#### Dr.<sup>in</sup> Katharina Leitner

Universitätsklinik für Gynäkologie und Geburtshilfe  
Department Frauenheilkunde  
Medizinische Universität Innsbruck  
Anichstraße 35  
6020 Innsbruck  
E-Mail: katharina.leitner@i-med.ac.at

### Zur Person

#### Dr.<sup>in</sup> Christine Degasper

Universitätsklinik für Gynäkologie und Geburtshilfe  
Department Frauenheilkunde  
Medizinische Universität Innsbruck  
Anichstraße 35  
6020 Innsbruck  
E-Mail: christine.degasper@i-med.ac.at

### Zur Person

#### Dr.<sup>in</sup> Hannah Welponer

Universitätsklinik für Gynäkologie und Geburtshilfe  
Department Frauenheilkunde  
Medizinische Universität Innsbruck  
Anichstraße 35  
6020 Innsbruck  
E-Mail: hannah.welponer@tirol-kliniken.at



TP53-Mutationsuntersuchungen (mittels „next generation sequencing“ und „TruSight Cancer Sequenzier Panel“) durchgeführt. Die erhaltenen Ergebnisse wurden mit klinischen Daten wie Alter bei Diagnosestellung, Tumorstadium, Resttumorstatus, progressionsfreiem und Gesamt-Überleben korreliert. Für die statistischen Auswertungen wurden Chi-Quadrat Tests, Kaplan-Meier- und Cox-Regressionsanalysen verwendet. Ein p-Wert < 0,05 wurde als statistisch signifikant angesehen.

## Ergebnisse

Dabei konnten wir feststellen, dass sich zwischen Patientinnen mit und ohne TP53 Mutation ein statistisch signifikanter Unterschied im progressionsfreien Überleben (PFS) ( $p = 0,003$ ) sowie im Gesamtüberleben (OS) ( $p < 0,001$ ) ergibt (Abb. 2).

In unserer Patientenkohorte konnte in 64 % der high-grade serösen Ovarialkarzinome eine TP53 Mutation nachgewiesen werden. In dieser Gruppe zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied ( $p = 0,001$ ) im PFS zwischen Mutationen in den Exons 1-5 und Exons 6-8 (Median: 2,95 vs. 1,31 Jahre) (Abb. 3). Derselbe Effekt konnte im OS gezeigt werden, wo der Median 3,62 und 3,01 Jahre (Exons 1-5 vs. Exons 6-8) betrug. Zusätzlich zeigt sich kein Unterschied sowohl im PFS ( $p = 0,87$ ) als auch im OS ( $p = 0,78$ ) zwischen der Gruppe, welche in den Exons 9-11 mutiert sind, und der Kontrollgruppe.

Bei hochpathogenen (C4/C5) TP53 Mutationen ist das Risiko der Progression (RR: 1,78;  $p = 0,025$ ), sowie das Risiko an der Erkrankung zu versterben (RR: 2,13;  $p = 0,002$ ) im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant erhöht.

## Prognostischer Faktor

Wir wissen, dass das Auftreten von Rezidiven und die damit verbundene Platinresistenz für die schlechte Prognose des Ovarialkarzinoms verantwortlich sind. Hierbei muss angenommen werden, dass das Vorhandensein von TP53 als driver-Mutation von entscheidender Relevanz ist. Demzufolge stellt dies einen wichtigen prognostischen Faktor dar. Es ist wichtig, die Art der Mutation (stille-/nonsense-/missense-Mutation) zu identifizieren, um zu eruieren, ob der unterschiedliche Grad der Pathogenität wirklich auf die Lokalisation der Mutation im TP53 Gen und nicht viel mehr auf die Art der Mutation zurückzuführen ist. Somit kann die prognostische Vorhersagekraft der TP53 Mutation verbessert

## Zur Person

### Dr.in Verena Wieser

Universitätsklinik für Gynäkologie und Geburtshilfe  
Department Frauenheilkunde  
Medizinische Universität Innsbruck  
Anichstraße 35  
6020 Innsbruck  
E-Mail: verena.wieser@i-med.ac.at

## Zur Person

### o. Univ.-Prof. Dr. Christian Marth

Universitätsklinik für Gynäkologie und Geburtshilfe  
Department Frauenheilkunde  
Medizinische Universität Innsbruck  
Anichstraße 35  
6020 Innsbruck  
E-Mail: christian.marth@i-med.ac.at

## Zur Person

### Assoz.-Prof.in PD Mag.a Dr.in Heidi Fiegl

Labor für klinische Biochemie der Frauenklinik Innsbruck  
Medizinische Universität Innsbruck  
Anichstraße 35  
6020 Innsbruck  
E-Mail: heidelinde.fiegl@i-med.ac.at

## Zur Person

### a. Univ.-Prof. Dr. Alain Zeimet

Universitätsklinik für Gynäkologie und Geburtshilfe  
Department Frauenheilkunde  
Medizinische Universität Innsbruck  
Anichstraße 35  
6020 Innsbruck  
E-Mail: alain.zeimet@i-med.ac.at

und die Behandlung der Patientinnen, im Sinne einer präziseren Medizin, womöglich optimiert werden. In Zukunft könnten durch „Silencing“ des mutierten TP53 Allels oder der Eliminierung des aberranten p53 Proteins (z.B. durch Hsp90 Inhibitoren) die Rezidivrate, Chemoresistenz und somit das 5-Jahres Überleben unserer Patientinnen verbessert werden.

In weiterer Folge sollen Assoziationen der unterschiedlichen TP53 Mutationen mit Amplifikationen und Mutationen anderer Gene im Genom des Ovarialkarzinoms erforscht werden.

## Fazit

Zusammengefasst konnte im Rahmen dieser Arbeit gezeigt werden, dass, um eine möglichst exakte prognostische Vorhersage treffen zu können, eine komplette Sequenzierung von TP53 notwendig ist.

Um in Zukunft TP53 basierte Therapieoptionen sicher anwenden zu können, ist ein genaues Verständnis der unterschiedlichen Mutationen und ihrer Folgen unumgänglich. ■

## LITERATUR

1. Li VD, Li KH, Li JT (2019) TP53 mutations as potential prognostic markers for specific cancers: analysis of data from The Cancer Genome Atlas and the International Agency for Research on Cancer TP53 Database. *J Cancer Res Clin Oncol* 145(3):625-636.
2. Garziera M, Cecchin E, Canzonieri V, et al (2018) Identification of Novel Somatic TP53 Mutations in Patients with High-Grade Serous Ovarian Cancer (HGSOC) Using Next-Generation Sequencing (NGS). *Int J Mol Sci* 19(5).
3. Leroy B, Ballinger ML, Baran-Marzak F, et al (2017) Recommended Guidelines for Validation, Quality Control, and Reporting of TP53 Variants in Clinical Practice. *Cancer Res* 77(6):1250-1260.

## Entscheidungskriterien für die neo-/adjuvante Therapie des HER2+ Mammakarzinoms

Nach St. Gallen Konferenz 2019

### Zur Person



**Dr.<sup>in</sup> Elisabeth Reiser**  
 Klinische Abteilung für allgemeine Gynäkologie  
 und gynäkologische Onkologie  
 Universitätsklinik für Frauenheilkunde  
 Medizinische Universität Wien  
 Währinger Gürtel 18-20  
 1090 Wien  
 E-Mail: elisabeth.reiser@meduniwien.ac.at

In 20-25 % Prozent aller Brustkrebspatientinnen wird eine HER2 Überexpression im Tumor nachgewiesen. Vor der Einführung von HER2 zielgerichteten Therapien zeigten Patientinnen mit dieser Überexpression ein deutlich schlechteres Überleben als Patientinnen mit hormonrezeptorpositivem Brustkrebs, ähnlich der Prognose des triple negativen Mammakarzinoms (TNBC). Erste Studien zeigten, dass der monoklonale Antikörper Trastuzumab (Herceptin®) in Kombination mit Chemotherapie das progressionsfreie Überleben sowie das Gesamtüberleben von Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom signifikant verbesserte. Darüber hinaus konnte beim frühen Mammakarzinom

ein verbessertes krankheitsfreies Überleben sowie Gesamtüberleben durch die adjuvante Therapie mit Trastuzumab für 1 Jahr nachgewiesen werden. Neben der HER2 Homodimerisierung, die durch Trastuzumab inhibiert wird, können auch Heterodimerisierung der HER Rezeptoren, vor allem HER2/HER3, zu einer Aktivierung und Proliferation der Brustkrebszellen führen. Eine Inhibition der HER2/HER3 Heterodimerisierung kann durch Pertuzumab (Perjeta®) erreicht werden.

### Neoadjuvante Therapie

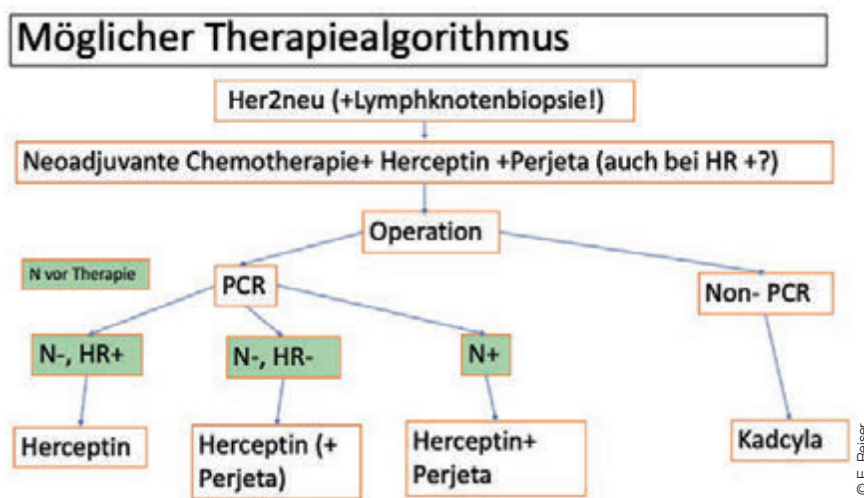
Die neoadjuvante Therapie des HER2 positiven Mammakarzinoms soll eine

Kombination aus Chemotherapie und dualer HER2-Blockade (Trastuzumab+ Pertuzumab) umfassen. Bei hormonrezeptorpositiven Tumoren kann eine Kombination aus Chemotherapie und Trastuzumab alleine überlegt werden (St. Gallen Konferenz 2019). Die Daten der NeoSphere Studie zeigten ein deutlich verbessertes komplettes pathologisches Ansprechen (pCR) bei Patientinnen mit Chemotherapie und der dualen Blockade. Durch diese Therapie erreichten 46% der Patientinnen eine pCR im Vergleich zu 29% der Patientinnen mit Chemotherapie und Trastuzumab alleine [1]. Das Erreichen einer pCR stellt einen starken Prognosefaktor dar, wie eine Metaanalyse zeigte: Insbesondere bei HER2 positiven und triple negativen Tumoren reduziert eine pCR das Risiko für einen Rückfall der Erkrankung um 68 und 82 % respektive [2].

### Komplettes pathologisches Ansprechen

Wurde durch die oben beschriebene neoadjuvante Chemotherapie ein komplettes pathologisches Ansprechen erzielt, richtet sich die adjuvante Therapie primär nach dem Lymphknoten- und Hormonrezeptorstatus, der vor Beginn einer neoadjuvanten Therapie erfasst werden soll.

Bei Patientinnen mit negativem Lymphknotenstatus, positivem Rezeptorstatus zum Zeitpunkt der Diagnosestellung und erreichter pCR soll die weitere adjuvante Therapie nur aus Trastuzumab für insgesamt 1 Jahr bestehen. Bei nodal negativen und hormonrezeptornegativen Patientinnen sollte bei Erreichen einer pCR durch die neoadjuvante Therapie adjuvant eine Kombination aus Trastuzumab und Pertuzumab – gemäß der Subgruppenanalyse des Aphinity Trials – für ein Jahr in Erwägung gezogen werden [3]. Bei Patientinnen mit hohem Risiko, die primär nodal positiv sind und eine pCR erreichten, ist eine adjuvante duale HER2 Blockade aus Trastuzumab und Pertuzumab indiziert. Bei frühen Tumorstadien (T1) kann der Verzicht einer adjuvanten HER2 gezielten Therapie diskutiert werden (St. Gallen Konferenz 2019).



**Abb. 1:** Möglicher Therapiealgorithmus. Patientinnen mit in der Bildgebung auffälligen Lymphknoten sollten eine Lymphknotenbiopsie erhalten. Die adjuvante Therapie richtet sich nach Erreichen der pCR und nach dem initialen Lymphknotenstatus bei Diagnosestellung. Diese Angaben beruhen auf der Abstimmung der St. Gallen Konferenz 2019

## Kein komplettes pathologisches Ansprechen

Für den Fall, dass kein komplettes pathologisches Ansprechen erreicht werden konnte, stehen neue Therapieoptionen zur Verfügung: Trastuzumab Emtansin (Kadcyla®), ein Antikörper-Wirkstoff-Konjugat, das aus dem Trastuzumab besteht, der kovalent mit dem Zytostatikum DM1 verbunden ist. Diese Substanz ist seit längerem in der metastasierten Situation zugelassen und zeichnet sich durch hohe Effektivität bei sehr günstigem Nebenwirkungsprofil aus. Die KATHERINE Studie konnte zeigen, dass sich bei Patientinnen mit Tumorrest nach neoadjuvanter Therapie das Risiko für einen Rückfall der

Erkrankung oder Tod signifikant unter Kadcyla® im Vergleich zu Herceptin halbieren ließ (HR=0,50 (95 % CI, 0,39-0,64)) [4]. Es besteht somit – zumindest gemäß der Abstimmung des Expertenpanels von St Gallen – die klare Indikation für den Einsatz von TDM1, bei Patientinnen mit Her2neu positivem Mammakarzinom, die nach neoadjuvanter Therapie keine pCR erreicht haben. Ein möglicher Therapiealgorithmus ist in (Abb. 1) zusammengefasst. ■

## LITERATUR

1. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Roman L, et al (2012) Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 13(1):25-32.

2. Spring LM, Fell G, Arfe A, et al (2018) Pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy and impact on breast cancer recurrence and mortality, stratified by breast cancer subtypes and adjuvant chemotherapy usage: Individual patient-level meta-analyses of over 27,000 patients. *SABCS 2018; Oral Session: General Session 2 (Abstract GS2-03)*.

3. von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, et al (2017) Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 377(2):122-131.

4. von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, et al (2019) Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 380(7):617-628.

Alina Sturdza und Johannes Knoth, Wien

# Radiochemotherapie und Nachsorge des Zervixkarzinoms

Lokale Kontrolle von 90 % nach fünf Jahren erreichbar

Trotz Sekundärprävention (Screenings mittels Zytologie) bleibt das Zervixkarzinom mit einer Inzidenz von derzeit 8,5/100.000 Frauen in Österreich [1] eine

schwerwiegende und optimalerweise interdisziplinär zu behandelnde Erkrankung. Jeder suspekten makroskopische Befund an der Portio sollte mittels Kolposkopie und

kolposkopisch gezielter Biopsie weiterführend abgeklärt werden.

## Klinische Hinweise

Obwohl sich das Zervixkarzinom in Frühstadien oft asymptomatisch präsentiert, gibt es manchmal klinische Hinweise wie postkoitale Kontaktblutungen, Blutungsanomalien wie beispielsweise Metrorrhagien oder Blutungen in der Postmenopause und/oder bräunlich oder blutig tingierten, häufig übelriechenden Fluor. In fortgeschrittenen Stadien kommt es weiters zu Dys-/Pollakisurie durch Harnwegsinfekte, Ureterkompression bzw. -infiltration mit teils rezidivierender Pyelonephritis bei Hydronephrose, Harnblaseninfiltration, Schmerzen im Beckenbereich, Lumbalgien durch Infiltration des Plexus sacralis, Obstipation durch Rektumkompression bzw. -infiltration und/oder Schwellung der unteren Extremität(en) durch Lymphstau oder Thrombose.

## Abklärung

Die initiale Abklärung erfolgt durch klinische Untersuchung inklusive Kolposkopie

## Zur Person



**Dr.<sup>in</sup> Alina Sturdza**  
 Universitätsklinik für Strahlentherapie  
 Medizinische Universität Wien  
 Währinger Gürtel 18-20  
 1090 Wien  
 E-Mail: alina.sturdza@meduniwien.ac.at

© privat

## Zur Person



**Dr. Johannes Knoth**  
 Universitätsklinik für Strahlentherapie  
 Medizinische Universität Wien  
 Währinger Gürtel 18-20  
 1090 Wien  
 E-Mail: johannes.knoth@meduniwien.ac.at

© Dr. Harald Herrmann



und bei Verdacht auf Malignom auch Biopsie der Cervix uteri. Die weiterführende Bildgebung besteht einerseits aus einem CT Thorax/Abdomen zur Beurteilung der Lymphknoten, zum Ausschluss von Fernmetastasen und zum Ausschluss einer Hydronephrose. Mittels MRT des kleinen Beckens können andererseits Tumorgöße, Infiltration der Parametrien und Tumorausdehnung in Nachbarorgane wie Blase und/oder Rektum beurteilt werden. Bei zeitnaher Verfügbarkeit bietet sich statt des CT Thorax/Abdomen aufgrund der höheren Sensitivität für Lymphknotenmetastasen die Durchführung eines PET-CT an.

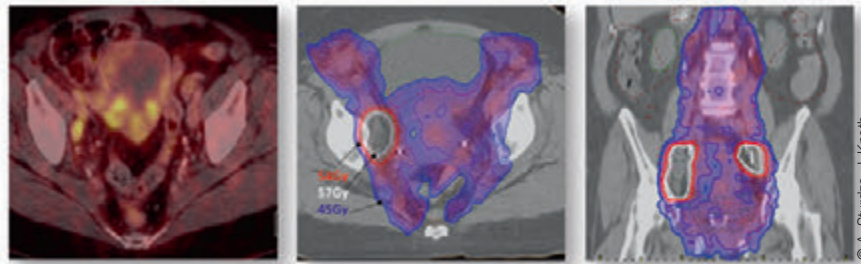
### Stadien

Die Stadieneinteilung erfolgt zumeist nach FIGO, wobei seit dem FIGO Cancer Report 2018 auch bildgebende und pathologische Befunde in das Staging einfließen. Weiters wurde das Stadium FIGO IB in drei Untergruppen aufgeteilt und ein neues Stadium FIGO IIIC zur Beschreibung von Lymphknotenmetastasen eingeführt [2]. Zunehmend wird jedoch entsprechend der Empfehlung der 2018 publizierten ESGO-ESTRO-ESP Guidelines [3] auch das TNM System angewandt.

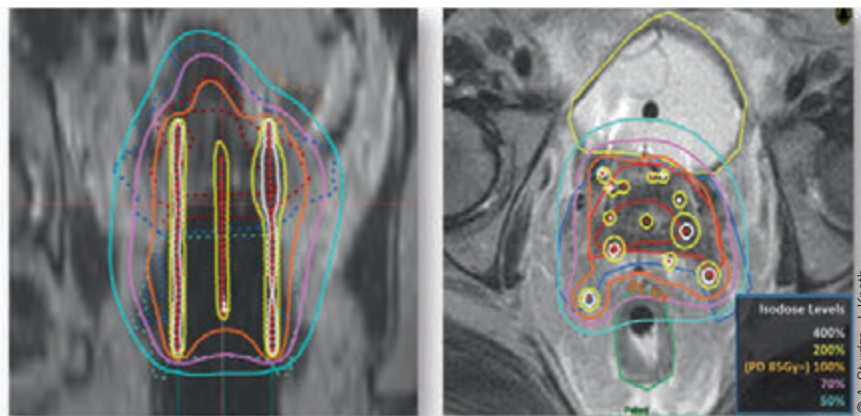
### Therapie

Die Behandlung des Zervixkarzinoms wurde in Europa im Rahmen der ESGO-ESTRO-ESP Guidelines homogenisiert. Ab dem Stadium T1b2/T2a2 bzw. bei positiven Lymphknoten wird darin die definitive Radiochemotherapie inklusive Brachytherapie empfohlen, um eine mit einer höheren Morbidität verbundenen Kombination aus Resektion und Bestrahlung zu vermeiden [3].

Die Radiotherapie besteht zunächst aus einer Teletherapie des Primärtumors inklusive des gesamten Uterus sowie der Beckenlymphabflusswege über fünf Wochen bis zu einer Gesamtdosis von 45-50,4 Gray (Gy) bei einer Einzeldosis von 1,8 Gy täglich. Idealerweise wird sie nach CT- und MRT-gestützter Planung mittels intensitätsmodulierter Radiotherapie (IMRT) bzw. „volumetric modulated arc therapy“ (VMAT) durchgeführt, um eine optimale Schonung der umgebenden Risikoorgane zu gewährleisten. Ein weiterer Ansatz zur Schonung des umliegenden Gewebes ist eine, je nach Blasenfüllung und Lage des Uterus, täglich adaptierte Anordnung des Zielgebiets, um ein „geographical miss“ zu vermeiden. Positive Lymphknoten können



**Abb. 1:** Simultan integrierter Boost der Lymphknoten, PET-CT Planung  
Links: PET-CT (axial) mit positivem Lymphknoten im Bereich der Iliacalgefäße rechts.  
Mitte: Bestrahlungsplanungs-CT (axial) mit Dosisverteilungen. Blau dargestellt die das gesamte Behandlungsareal umschließende 45 Gy-Isodosis. Rot bzw. weiß dargestellt die den mittels simultan integriertem Boost behandelten Lymphknoten umschließenden 54/57 Gy-Isodosen.  
Rechts: Bestrahlungsplanungs-CT (frontal) mit Dosisverteilungen. Hier auch Darstellung eines weiteren Boostvolumens im Bereich der Iliacalgefäße links.



**Abb. 2:** Image Guided Adaptive Brachytherapy, interstitielles Verfahren  
Frontale Ansicht links: Abgebildet sind der Stift im Cervikalkanal und Schemenhaft der Ringapplikator sowie zwei interstitielle Nadeln.  
Axiale Ansicht rechts: In der Mitte der Stift im Cervikalkanal umgeben von 12 interstitiellen Nadeln. Der Resttumor ist rot umrandet, die Harnblase gelb, das Rektum grün. Weiters abgebildet sind die Isodosenverteilungen; die den Tumor umschließende 85 Gy-Isodosis in orange.

mit einer höheren Einzeldosis pro Tag bis zu einer Äquivalenzdosis von 60 Gy auslastet werden (Abb. 1).

Konkomitant wird einmal wöchentlich Cisplatin in einer Dosierung von 40 mg/ m<sup>2</sup> Körperoberfläche über fünf Zyklen verabreicht [4]. Bei eingeschränkter Nierenfunktion stehen alternativ Carboplatin [5] bzw. Mitomycin/5-Fluorouracil [6] zur Verfügung.

Gegen Ende der Teletherapie wird ohne zeitliche Latenz eine Brachytherapie im Bereich des Resttumors angeschlossen. Um eine eventuelles Tumorshrinking vor Brachytherapie zu ermöglichen, sollten zu mindestens 38 Gy mittels Teletherapie appliziert worden sein. Die Brachytherapie sollte bevorzugt als „Image-guided adaptive brachytherapy“ (IGABT), welche als Gold Standard gilt, durchgeführt werden. Im Regelfall werden dabei nach MRT-gestützter Planung im HDR (high dose rate)-Verfahren nochmals 40-50 Gy Äquivalenzdosis in zwei Sitzungen über vier Fraktionen appliziert, so dass am Tumor in Summe aus Tele- und Brachytherapie 85-95 Gy verabreicht

werden. Sofern es die Resttumorgröße erfordert, sollte ein interstitielles Verfahren mit einer Kombination aus Stift-/Ringapplikator und Nadeln gewählt werden (Abb. 2). Die Gesamtbehandlungsdauer aus Tele- und Brachytherapie sollte 45-50 Kalendertage nicht übersteigen, da jeder zusätzliche Tag das Gesamtüberleben nach fünf Jahren um jeweils ein Prozent senkt.

Über alle Stadien hinweg kann mit Hilfe der beschriebenen Therapie eine lokale Kontrolle von 90 % und ein Gesamtüberleben von knapp 65 % nach fünf Jahren erreicht werden. Im Stadium T1b wird eine lokale Kontrolle von 98 % nach fünf Jahren erreicht. Auch bei fortgeschrittenen Tumoren in den Stadien T3b/T4 kann durch die Etablierung der MRT-gestützten Brachytherapie zu Beginn des 21. Jahrhunderts eine lokale Kontrollrate von 76 % nach fünf Jahren erzielt werden [7].

### Nachsorge

Die Nachsorge sieht Kontrollen alle drei Monate mittels gynäkologischer Untersu-

chung ± MRT des Beckens sowie Bestimmung des Tumormarkers (SCC) für die ersten zwei Jahre vor. Anschließend können die Intervalle bei Tumorfreiheit auf sechs Monate ausgeweitet werden. Nach fünf Jahren ist eine jährliche Kontrolle ausreichend. Zumindest einmal im Jahr sollte auch eine CT-Untersuchung von Thorax und Abdomen durchgeführt werden. Ob eine Ausweitung der Intervalle, basierend auf PET-CT und MRT Parametern, möglich ist (Stichwort: „Radiomics“ [8, 9]), müssen weitere Studien zeigen. ■

## LITERATUR

1. Statistik Austria (2018) Österreichisches Krebsregister (Stand 19.12.2018) und Todesursachenstatistik.
2. Bhatia N, Denny L (2018) FIGO Cancer

Report 2018. Int J Gynaecol Obstet 143 (Suppl 2):2-3.

3. Cibula D, Pötter R, Planchamp F, et al (2018) The European Society of Gynaecological Oncology/European Society for Radiotherapy and Oncology/European Society of Pathology Guidelines for the Management of Patients With Cervical Cancer. Int J Gynecol Cancer 28(4):641-655.
4. Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, et al (1999) Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. N Engl J Med 340(15):1144-1153.
5. Xue R, Cai X, Xu H, et al (2018) The efficacy of concurrent weekly carboplatin with radiotherapy in the treatment of cervical cancer: A meta-analysis. Gynecol Oncol 150(3):412-419.
6. Lorvidhaya V, Chitapanarux I, Sangruchi S, et al (2003) Concurrent mitomycin C, 5-fluorouracil, and radiotherapy in the treatment of locally advanced carcinoma of the cervix: a randomized trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 55(5):1226-1232.
7. Sturdza A, Pötter R, Fokdal LU, et al (2016) Image guided brachytherapy in locally advanced cervical cancer: Improved pelvic control and survival in RetroEMBRACE, a

multicenter cohort study. Radiother Oncol 120(3):428-433.

8. Siva S, Deb S, Young RJ, et al (2015) <sup>18</sup>F-FDG PET/CT following chemoradiation of uterine cervix cancer provides powerful prognostic stratification independent of HPV status: a prospective cohort of 105 women with mature survival data. Eur J Nucl Med Mol Imaging 42(12):1825-1832.
9. Lucia F, Visvikis D, Desseiroit MC, et al (2018) Prediction of outcome using pretreatment <sup>18</sup>F-FDG PET/CT and MRI radiomics in locally advanced cervical cancer treated with chemoradiotherapy. Eur J Nucl Med Mol Imaging 45(5):768-786.

Edgar Petru, Graz

## Personalisierte Erhaltungstherapie beim Ovarialkarzinom

### PARP-Inhibitoren

Beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom existierte bislang nur eine personalisierte Therapie. Das war jene mit **Bevacizumab**. Entsprechend der Daten der GOG-Zulassungsstudie ist es weniger die begleitende Bevacizumab-Therapie während der Standardchemotherapie mit Carboplatin-Paclitaxel als viel mehr die Erhaltungstherapie, die zur Verbesserung des progressionsfreien Überlebens von 6,2 Monaten führt. Dieser Effekt ist unabhängig von der BRCA-Mutation.

Seit einigen Jahren sind nun Inhibitoren des Enzyms Poly-ADP-Ribose-Polymerase (PARP), nämlich **Olaparib** und **Niraparib**, im klinischen Alltag verfügbar. Sie werden in der Erhaltungstherapie/Konsolidierungstherapie nach Erreichen einer Remission beim Platin-sensitiven Rezidiv eines high-grade serösen Ovarialkarzinoms eingesetzt. Der Zeitraum zwischen letzter Chemotherapie und der Gabe des PARP-Inhibitors sollte zwischen 4 und 8 Wochen betragen. Zu diesem Zeitpunkt sollten vor allem alle Myelotoxizitäten abgeklungen sein. Beide PARP-Inhibitoren verlängern das progressionsfreie Intervall signifikant.

Dies vor allem bei Patientinnen mit BRCA-mutierten, aber auch bei Patientinnen ohne BRCA-Mutation.

#### Olaparib

Olaparib wird auf der Basis der Phase-III-Studie SOLO-2 in der Dosis von 2x300 mg/Tag (Tabletten zu 150 mg) eingesetzt. Toxizitäten umfassen vor allem Übelkeit, Erbrechen, Fatigue und Anämie. Im ersten Monat sollte alle 2 Wochen ein Blutbild gemacht werden, danach monatlich. Bei einem Hb-Wert unter 8 mg/dl können Erythrozytentransfusionen erwogen werden. Eine Neutropenie und Thromboopenie sind selten.

Bei Übelkeit/Erbrechen ist vor allem Metoclopramid indiziert. Bei anhaltender Übelkeit ist eine Dosisreduktion indiziert. Bei Diarrhö ist ein Subileus oder Ileus klinisch auszuschließen. Auf ausreichende Hydrierung, z. B. mit Wasser, klarer Suppe oder koffeinfreien Tees, ist zu achten. Bananen, Reis, geschabter Apfel, Toast und Cracker sollten bevorzugt konsumiert werden. Ballaststoffrei-

che Nahrungsmittel sollten vermieden werden.

Bei persistierender Anämie ist eine hämatologische Konsultation mit Knochenmarksbiopsie indiziert. Sehr selten kann sich ein myelodysplastisches Syndrom bzw. eine akute myeloische Leukämie entwickeln. Meist besteht bei diesen Patientinnen die Anamnese einer langen Therapie mit Alkylantien wie Platinen und/oder Radiotherapie.

Bei Olaparib ist auf Interaktionen mit bestimmten Isoenzymen, die für dessen metabolische Clearance verantwortlich sind, insbesondere mit CYP3A4 und 5, zu achten. Die gleichzeitige Anwendung von starken oder moderaten CYP3A-Inhibitoren wird nicht empfohlen. In diesen Fällen sollte die Dosis von Olaparib reduziert werden.

Dies gilt unter anderem für Antibiotika wie Clarithromycin, Erythromycin und Antimykotika wie Fluconazol.

Die Olaparib-Exposition ist bei gleichzeitiger Gabe unter anderem von Carbamazepin, Johanniskrautpräparaten verringert. Von der gleichzeitigen

Gabe von Statinen und Olaparib wird abgeraten.

Bei Dosisreduktionen erfolgt die Kombination von 150 mg + 100 mg 2x/Tag oder 1x 2 Tabletten à 100 mg 2x/Tag.

### Niraparib

Dieser PARP-Inhibitor wird üblicherweise in der Dosis von 1x 300 mg/Tag (Kps. à 100 mg) verabreicht. Toxizitäten umfassen vor allem Thrombopenie, Anämie, Übelkeit, Erbrechen, Fatigue und Anämie, wobei vor allem im ersten Monat wöchentliche Blutbildkontrollen indiziert sind. Die Thrombopenie tritt insbesondere in den ersten beiden Monaten der Therapie auf. Heute wird üblicherweise bei Patientinnen mit einer initialen Thrombozytenzahl < 150.000/mm<sup>3</sup> und/oder einem Körpergewicht < 77 kg entsprechend den Ergebnissen der Radar-Studie eine Reduktion der Initialdosis auf 1x 200 mg/Tag empfohlen.

Hypertonie ist eine selten zu beachtende Nebenwirkung von Niraparib. Deshalb sind vor allem in der ersten Phase der Therapie regelmäßige Blutdruckkontrollen notwendig. Ab einem Blutdruck von 140/90 mm Hg sollte eine antihypertensive

### Zur Person



#### Univ.-Prof. Dr. Edgar Petru

Klinische Abteilung für Gynäkologie  
Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe  
Medizinische Universität Graz  
Auenbruggerplatz 14  
8045 Graz  
E-Mail: edgar.petru@medunigraz.at

sive Therapie zum Beispiel mit einem ACE-Hemmer oder Sartan erfolgen.

Bezüglich Anämie, Übelkeit, Erbrechen und der sehr seltenen Möglichkeit der Entwicklung eines myelodysplastischen Syndroms sei auf das bei Olaparib (oben) Vermerkte verwiesen.

Es existieren keine relevanten Interaktionen mit anderen Medikamenten.

### Konsolidierungstherapie mit PARP-Inhibitoren

Eine hohe Effektivität, perorale Verfügbarkeit, einfache Handhabbarkeit und niedrige Toxizität ist gerade bei einer kontinu-

ierlichen Therapie wie jener mit PARP-Inhibitoren von klinischer Bedeutung. Ohne oder bei Bedarf nach Dosisreduktion kann die Therapie mit den PARP-Inhibitoren über viele Monate bis Jahre bei guter Verträglichkeit angewendet werden. Diese Substanzen sind dem Behandler mittlerweile gut aus der klinischen Routine bekannt und deren Handhabung geläufig. Das Toxizitätsprofil ist überschaubar und die Lebensqualität nicht beeinträchtigt. ■

### LITERATUR

Literatur beim Verfasser.

Murat Gultekin, Ankara, Turkey

## Results of four million primary HPV-screenings in Turkey

### Passionate for Saving Lives

Cervical cancer is the fourth most common cancer among women in the world. It is estimated that one woman dies every 2 min from cervical cancer [1]. Nearly all cervical cancers are preventable by early detection and treatment through screening or HPV vaccination. In 2018, World Health Organization (WHO) made a global call for action toward the elimination of cervical cancer [2]. Cervical cancer screening involves a complex organized program, which begins with a call/recall system based on personal invitation of eligible women, followed by participation in screening, and leading to diagnosis, treatment, and management as appropriate. An effective cervical screening program with high coverage is dependent on

each country's infrastructure and human resource capacity. Efforts to develop an effective program is particularly challenging in low and middle income countries (LMIC) where resources are limited. For

an effective strategy, Turkey redesigned the country's cervical screening program. The local call/recall system and centralized monitoring system of individual women were re-vamped with an automa-

### Correspondence



#### Assoc. Professor Dr. Murat Gultekin

Division of Gynecologic Oncology  
Department of Obstetrics and Gynecology  
Hacettepe University Faculty of Medicine  
Ankara  
TURKEY  
E-Mail: mrtgultekin@yahoo.com



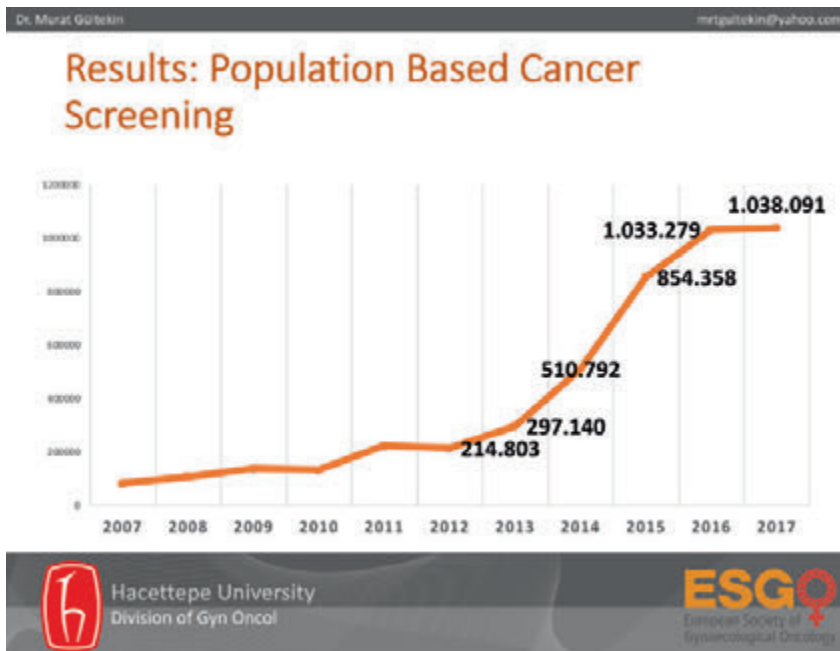


Fig. 1: Number of screened cases per year after implementation of HPV (pre and post HPV era)

ted evaluation system. The revised screening program includes the use of primary HPV testing with a well-defined protocol outlining the algorithms of management (i. e., screening intervals and referral), a single nationwide centralized diagnostic laboratory, and a sustainable agreement with the HPV diagnostics industry. This system allows for traceable, real-time monitoring of screening visits and specimens.

Although cytology screening has been available in Turkey for nearly four decades, an organized population-based program was introduced only in 2004. The organized program has largely been ineffective with coverage rates of 1–2% of the target population, with 40% of screening tests accounted from opportunistic screening between 2004 and 2012. The main reasons for this low population coverage rate is largely explained by the large target population with insufficient human resources (e. g., cytopathology experts) and the absence of quality assurance to ensure that the screening pathway from the call/recall system, cytopathology, colposcopy and histopathology adhered to a rigorous standard. A large portion of the smears (range between 24% and 75% in different provinces) performed were reported as “insufficient sampling,” or as “infection-inflammation.” In addition, the majority of evaluated Pap smears were reported as normal, and the accuracy of these results were unknown. Similar to Turkey, many LMIC countries face similar

challenges to develop and sustain an effective cervical screening program. To overcome these challenges, new technologies and investments are needed, especially in LMIC countries, where the burden of cervical cancer is the highest [3].

In 2014, Turkey redesigned the cervical screening program including the call/recall system that invites women for screening [3]. The program has a centralized and fully automated monitoring system of individual screening status. The revised screening program includes the use of primary HPV testing with a well-defined protocol outlining the algorithms of management (i. e., screening intervals and referral), a single nationwide centralized diagnostic laboratory, and a sustainable agreement with the HPV diagnostics industry (Mega HPV Laboratory) [4].

To date, 4 million eligible women have been screened. Turkey reports on the first four years of this re-vamped organized program and shares lessons learnt from the implementation of this new program,

### Methods

Women aged between 30 and 65 years (approximately 16 million) are invited for HPV based screening by primary level health staff (family physicians and so called KETEM screening centers). Family physicians invite women via either e-mail / telephone /face-to-face interviews/ brochures or letter invitation according to local practice.

HPV DNA specimen collection kits (Qiagen HC2) are sent from one of two central laboratories in Ankara or Istanbul to the local health authorities of each province (81 in total) who distribute them to the family physicians. Two samples are taken from each woman to enable cytology testing in those found to be HPV positive without the need for a separate visit. For women who are HPV positive by Hybrid Capture2 (Qiagen), genotyping is performed with the CLART kit (Genomica).

HPV positive women with abnormal cytology or who are HPV 16 or 18 positive are referred for colposcopy, which is performed free of charge in a post-screening diagnostic center, at least one of which is provided in each province of Turkey.

### Results

Based on surveys of General Practitioners there was an approximately 36.5% acceptance rate for HPV based cervical cancer screening after first invitations. For the cytology based program on average 25,000 women were screened per month since 2004. After implementation of HPV based testing, these numbers have increased three times in the first 14 months (averaging 63,893 per month) and four to five folds in the next years of the project (Fig. 1).

After finalizing the screening of 4 million women, HPV prevalence among women over age 30 was around 4.4%. The most common type of HPV was other than 16, 18. However, among patients with abnormal cytology, most common HPV types were type 16. Most common cytological abnormality was LSIL. Insufficient or inadequate specimen was seen in only less than 1% of the population. Cross table comparisons of different HPV genotypes in different geographic localizations of the country did not show a significant change. This was also the same for smear abnormalities or HPV positivity rates.

The overall colposcopy referral rate was 1.6% with a positive predictive value for CIN2+ as 24% and for CIN3+ as 15%. In addition to HPV 16 and 18 genotyping, triaging for HPV 31 and 33 also revealed similar positive predictive values for CIN2+ lesions [5].

### Conclusion

The results have shown that the attention and participation of females are high even in developing and conservative countries such as Turkey. Our country experience shows that HPV DNA tests are an appropriate

riate choice for implementing a nationwide population-based cervical cancer screening program. ■

## REFERENCES

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al (2015) Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 136(5):E359-E386.

2. WHO Call to Action for Elimination of the Cervical Cancer (2018) Available from: [http://www.who.int/reproductivehealth/DG\\_Call-to-Action.pdf](http://www.who.int/reproductivehealth/DG_Call-to-Action.pdf) (Access: April 24, 2019).

3. Gultekin M, Zayifoglu Karaca M, Kucukyildiz I, et al (2018) Initial results of population based cervical cancer screening program using HPV testing in one million Turkish women. *Int J Cancer* 142(9):1952-1958.

4. Gultekin M, Karaca MZ, Kucukyildiz I, et al (2019) Mega Hpv laboratories for cervical cancer control: Challenges and recommendations from

a case study of Turkey. *Papillomavirus Res* 13(7):118-122.

5. Yalcin I, Sari ME, Sahin H, et al (2018) Colposcopic biopsy findings among women with either HPV-16 only or HPV-18 only who have normal cervical cytology. *Int J Gynaecol Obstet* 143(3):300-305.

Walter Dirschl Mayer, Ried

## Qualitätssicherung in der gynäkologischen Onkologie

### Quo vadis?

Das Überleben von Patientinnen mit gynäkologischen Malignomen hängt unter anderem auch von Parametern ab, die Qualitätssicherungsprogramme vorgeben. Art und Ausführung sind aber durchaus heterogen. Zertifizierte Tumorzentren sind zur Qualitätskontrolle verpflichtet, allen anderen Abteilungen steht es frei, wie und in welchem Umfang Qualitätssicherung durchgeführt wird. Grundpfeiler für die Erfassung sind Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität. Diese umfassen wiederum mehrere Indikatoren (Tab. 1).

### Strukturqualität

Die European Society of Gynaecological Oncology (ESGO) hat für das Vulvakarzinom und das fortgeschrittenen Ovarialkarzinom ein Manual mit Qualitätsindikatoren herausgegeben [1]. Diese wurden aufgrund von Ergebnissen wissenschaftlicher Arbeiten erstellt und lassen sich, adaptiert, auch auf andere Tumorentitäten übertragen. Einige Indikatoren (Zahl der

### Zur Person



© KH BHS Ried, Fotograf: Hirschnoch

MR Prim. Dr. Walter Dirschl Mayer

Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe  
Krankenhaus der Barmherzigen Schwestern Ried  
Schlossberg 1  
4910 Ried  
E-Mail: walter.dirschlmayer@BHS.at

notwendigen Eingriffe, Skills) werden immer wieder kontroversiell diskutiert. Faktum ist aber, dass die Anzahl der durchgeführten onkologischen Operationen einen Einfluss auf die Komplikationsrate und auch das Gesamtüberleben haben können (z. B. Ovarialkarzinom) [2, 3].

Indikatoren wie Intensiveinheit und apparative Ausstattung sind durch regionale oder überregionale Strukturpläne, aber auch durch den Klinikbetreiber vorgegeben. Beeinflussbar ist aber die Bereitschaft

zur bzw. der Umfang der Teilnahme an klinischen Studien. Der positive Einfluss einer Studienteilnahme auf das Patiententoutcome ist belegt [4]. Die Mitarbeit an klinischen Studien der AGO ist für jede Abteilung über die WAAGO, beim Mammakarzinom auch über die ABCSG, möglich.

### Prozessqualität

Die Implementierung eines interdisziplinären Tumorboards ist in Zentren lückenlos umgesetzt. Gerade bei großen onkologischen Eingriffen ist eine präoperative, interdisziplinäre Planung unumgänglich. Diese ist in größeren oder affilierten Zentren aufgrund der Verfügbarkeit der notwendigen fächerübergreifenden Expertise einfacher umzusetzen.

### Ergebnisqualität

Eine österreichweite Erfassung der häufigsten Malignome (Ovarial-, Endometrium-, Zervix- bzw. Mammakarzinom) ist

TABELLE 1  
Qualitätsparameter und Indikatoren

Struktur	Prozess	Ergebnis
Zahl der Eingriffe (Zentrum/ Operateur)	Skills/Ausbildung (Operateur)	RO Resektion
Teilnahme an klinischen Studien	Multidisziplinäre Tumorkonferenz	PFS, OS
apparative Ausstattung (Sentinel, Gefrierschnitt)	OP-Planung/Durchführung	Komplikationsstatistik
Intensiveinheit	Präoperative Abklärung	QoL-Auswertung
perioperatives Management	Dokumentation der Operation	



TABELLE 2

## Komplikationserfassung (Auszug)

### Surgical Performance

Clavien Dindo
CIRS

TABELLE 3

## Zertifizierungstools (Auszug)

### ÖZK/DOCCERT

ONKOZERT
EUSOMA (Mamma)

über das klinische Tumorregister der AGO möglich. Allerdings ist die Teilnahme nicht verpflichtend. Es werden nur zwischen 40 und 45 % der jährlich diagnostizierten Malignome erfasst. Das Ziel ist eine möglichst lückenlose Erfassung der häufigsten gynäkologischen Tumorentitäten.

Die Vorteile einer Teilnahme sind:

1. Auswertung der wesentlichen Daten von operativer und medikamentöser Tumortherapie,
2. Erstellung von Kaplan-Meier-Kurven (OS),
3. Vergleichbarkeit der eigenen Daten mit jenen, anderer teilnehmender Abteilungen.

Die Auswertung erfolgt dabei anonymisiert.

Damit stehen wesentliche Indikatoren der Ergebnisqualitätskontrolle zur Verfü-

gung. Die Erstellung einer Komplikationsstatistik inklusive CIRS benötigt eine klare Ablaufstrategie im klinischen Alltag [5]. Dazu gibt es einige Tools (z. B. Surgical Performance), die bereits im Rahmen der Ausbildung junger Kolleginnen und Kollegen verpflichtend sein sollten. Die abteilungsinterne Erfassung stellt einen Grundpfeiler der Qualitätskontrolle dar (Tab. 2).

## Zusammenfassung

Eine normierte Qualitätssicherung ist derzeit noch nicht verpflichtend vorgeschrieben, obwohl die Vorteile unbestritten und wissenschaftlich belegt sind. Durch eine Zertifizierung wird die Qualitätssicherung implementiert (Tab. 3).

In Österreich ist eine Zertifizierung als affiliierter Partner zu einem großen Zentrum auch für kleinere Abteilungen möglich. Die Kriterien dafür sind von der österreichischen Zertifizierungskommission (ÖZK) vorgegeben und über DOCCERT abrufbar.

Ist dies nicht möglich oder gewünscht, sollte als erster Schritt die Dateneingabe in das klinische Tumorregister der AGO erfolgen. Damit ist die Überprüfung der eigenen Ergebnisqualität möglich. Eine Darstellung der Überlebensdaten inklusive der Kaplan-Meier-Kurven ist dadurch gewährleistet.

Eine österreichweite Erhebung der Daten, ähnlich dem Geburtenregister, sollte das Ziel sein.

## LITERATUR

1. Querleu D, Planchamp F, Chiva L, et al (2017) European Society of Gynaecological Oncology (ESGO) Guidelines for Ovarian Cancer Surgery. *Int J Gynecol Cancer* 27(7):1534-1542.
2. Harter P, Muallem ZM, Buhrmann C, et al (2011) Impact of a structured quality management program on surgical outcome in primary advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 121(3):615-619.
3. Querleu D, Ray-Coquard I, Classe JM, et al (2013) Quality indicators in ovarian cancer surgery: report from the French Society of Gynecologic Oncology (Societe Francaise d'Oncologie Gynecologique, SFOG). *Ann Oncol* 24(11):2732-2739.
4. Du Bois A, Rochon J, Lamparter C, et al (2005) Pattern of care and impact of participation in clinical studies on the outcome in ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 15(2):183-191.
5. Dindo D, Demartines N, Clavien PA (2004) Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 240(2):205-213.

## WEBLINKS

- <https://esgo.org>
- <http://www.zertifizierungskommission.at>
- <https://surgicalperformance.com>
- <https://www.doc-cert.com>

## VERANSTALTUNGSHINWEIS

### Lunch Symposium im Rahmen der XXVIII. Wissenschaftlichen Tagung der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie (AGO) der OEGGG 2019

**Wann:** Donnerstag, 9. Mai 2019, 13.00 – 14.30 Uhr

**Wo:** Karajan-Saal

**Thema:**

#### Zeit für einen Paradigmenwechsel beim Mamma- und Ovarialkarzinom?

**Vorsitz:** Christian Marth, Innsbruck / Gunda Pristauz-Telsnigg, Graz / Alexander Reinthaller, Wien / Christian Singer, Wien

**Vorträge:**

#### Zeit für einen Paradigmenwechsel?

*Olaparib beim BRCAm Mammakarzinom*  
Christian Singer (Wien)

*Olaparib in der Erstlinie beim Ovarialkarzinom*  
Christian Marth (Innsbruck)

#### BRCA Mutationstestung bei Patientinnen mit Mamma- und Ovarialkarzinom:

*Wen/wann/wie/warum testen?*  
Gunda Pristauz-Telsnigg (Graz)

*Rechtliche Aspekte: Was ist erlaubt, was nicht?*  
Christian Singer (Wien)



## VERANSTALTUNGSHINWEIS

### Breakfast Symposium im Rahmen der XXVIII. Wissenschaftlichen Tagung der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie (AGO) der OEGGG 2019

**Wann:** Freitag, 10. Mai 2019, 8.30 – 9.30 Uhr

**Wo:** Karajan-Saal

**Thema:**

#### NIRAPARIB 2.00

**Vorsitz:** Christian Marth, Innsbruck / Christian Schauer (Graz)

**Vorträge:**

*Niraparib, der mögliche Basisbaustein der Zukunft*  
Christoph Grimm (Wien)

*Personalisierte Erhaltungstherapie*  
Edgar Petru (Graz)

*Der langweilige Fall?*  
Lukas Hefler (Linz),  
Judith Lafleur (Linz)



## Die Entwicklung der PARP Inhibitoren

### Fokus auf Rucaparib

#### Einleitung

In diesem Artikel wird der Vortrag anlässlich der Jahrestagung der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie (AGO – Austria) in Salzburg, Mai 2019, zusammengefasst und handelt vom allgemeinen Verständnis der PARP Inhibitoren, der Entwicklung in den letzten 55 Jahren und der heutigen klinischen Anwendung unter besonderem Bedacht von Rucaparib.

#### Entwicklung und geschichtlicher Überblick

Chambon et al. entdeckten 1963 das Enzym Poly(ADP-Ribose)-Polymerase, wobei man noch nicht wusste, dass es sich bei PARP um ein DNA-Reparatur-Enzym handelt. 1971 wurde der PARP Inhibitor gefunden (Brightwell and Shall), welcher die Grundlage für die Zuordnung von PARP als DNA-Reparatur-Enzym war. Es dauerte jedoch wieder 10 Jahre, bis dies 1980 Durkacz et al. beschrieben. Der Begriff der synthetischen Letalität und der Zusammenhang einer möglichen Krebsbehandlung wurde an Mäusversuchen erst Mitte der 90iger Jahre geprägt (Hartwell et al., 1997). Zu verstehen ist der Begriff, dass, wenn 2 Mechanismen in Genfunktionen ausfallen, es zum Zelltod – Apoptose – kommt. Bis heute konnte hauptsächlich das Zusammenwirken dieses Prozesses mit PARP 1 und 2 und mit BRCA 1 und 2 beschrieben werden.

#### Wirkung

PARP ist ein nukleäres Protein, welches als Schlüsselenzym der Basenexzisionsreparatur oder kurz BER gilt (Schreiber et al., 2006). Durch Nukleotidexzisionsreparatur (NER) werden Einzelstrangbrüche behoben. Dieser Reparaturmechanismus von Einzelstrangbrüchen erfolgt über PARP. Ist jener gehemmt, kommt es zum Doppelstrangbruch. Die Doppelstrangbruchreparatur erfolgt durch die homologe Rekombination. Synthetische Letalität tritt ein, wenn einerseits ein Einzelstrangbruch vorliegt und andererseits die homologe Rekombination nicht funktioniert.

#### Zur Person



© Nica Caric

#### Dr. Christian Schauer

Abteilung für Gynäkologie  
Krankenhaus der Barmherzigen Brüder  
Marschallgasse 12  
8020 Graz  
E-Mail: christian.schauer@bbgraz.at

Hier kommt das Verständnis für das Zusammenspiel von BRCA mutierten Zellen und der Wirkung von PARP Inhibitoren zum Tragen. PARP Inhibitoren hemmen den Reparaturmechanismus. Es kommt zum Doppelstrangbruch, der wiederum durch die BRCA Mutation einen Ausfall der homologen Rekombination mit sich bringt, und die Zelle wird nicht repariert, es kommt zur Apoptose. Auch andere Proteine spielen eine Rolle in der homologen Rekombination wie zum Beispiel RAD51 (Davies et al., 2007).

Um die selektive Reparatur von Karzinomen nach einer Chemotherapie zu hemmen, werden PARP Inhibitoren seit kurzer Zeit als Erhaltungstherapie (maintenance therapy) beim Ovarialkarzinom eingesetzt.

#### Klinische Anwendung

Als erster Wirkstoff wurde 2015 Olaparib (Hersteller: AstraZeneca, Handelsname: Lynparza®) zugelassen. Lynparza® durfte als Monotherapie für die Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit Platin-sensitivem Rezidiv und eines BRCA-mutierten hochgradig serösen epithelialen Eierstock-, Eileiter- oder Peritoneal-Karzinom eingesetzt werden. Eine BRCA Testung war Voraussetzung.

Im März 2017 hat die US-Arzneimittelbehörde FDA mit Niraparib (Hersteller: Tesaro Bio, Handelsname: Zejula®) einen zweiten PARP Inhibitor zur Behandlung des Ovarialkarzinoms zugelassen. Auf Grund der Studiendaten war dieser PARP Inhibitor der erste Inhibitor, der für alle

gering differenzierten serösen rezidivierenden Ovarialkarzinomrezidive zugelassen wurde.

Als weiterer Vertreter gilt Rucaparib (Hersteller: Clovis Oncology, Handelsname: Rubraca®), ebenfalls zur Behandlung des Ovarialkarzinoms im Dezember 2016 in den USA zugelassen. Auch Rucaparib darf bis jetzt nur bei Patientinnen eingesetzt werden, bei denen Mutationen in BRCA Genen vorliegen. Die erweiterte EU Marktzulassung ist beantragt und steht kurz bevor bzw. ist im Gange.

#### Rucaparib

Rucaparib wurde zuerst in der Studie 10 (CO-338-010) als Drittlinienanwendung untersucht. Der erste Teil galt einer Dosisfindung, im zweiten und dritten Teil der Studie wurden zuerst BRCA mutierte platinresistente Tumore und danach auch platinresistente oder refraktäre BRCA mutierte Tumore eingeschlossen. Es war die erste Studie, die Rucaparib (1x tgl.) in Patienten mit soliden Tumoren evaluierte. Basierend auf dem Sicherheitsprofil wurde die Dosis mit 600 mg BID festgelegt. Antitumoraktivität wurde in Patienten mit Ovarialkarzinom, Brustkrebs und Pankreaskarzinom gezeigt. ARIEL 2 ist die zweite zulassungsrelevante Phase-II-Studie mit Rucaparib zur Behandlung des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms. Das Studiendesign wurde so ausgelegt, dass mittels comprehensive genomic profiling zwischen BRCA mutiert und BRCA-like und Biomarker negativ unterschieden wurde.

Postuliert wurde, dass Tumore mit starkem LOH (loss of heterozygosity) besser auf Rucaparib ansprechen als die negativen. Die Ergebnisse haben das Postulat bestätigt, welches die Grundlage für die Phase-III-Studie oder ARIEL 3 war. Der Titel, der am 12. September 2017 im Lancet veröffentlichten Studie, lautet: Rucaparib als Maintenance Behandlung für rezidierte Ovarialkarzinome nach Response auf eine platinhaltige Therapie (ARIEL 3) – eine randomisierte, doppelblinde, plazebokontrollierte Phase-III-Studie. Das Patientengut wurde 2:1 randomisiert.

Die Studienmedikation war mit 2x tgl. 5 Tabletten à 120 mg vorgegeben. 564 Patientinnen wurden randomisiert. Die erste Patientin wurde im April 2014 eingeschlossen, im Juli 2016 die letzte Patientin. Insgesamt eine unglaublich schnelle Rekrutierung. Insgesamt ähneln sich die Kurven mit den bereits bekannten Ergebnissen der NOVA Studie und der SOLO 2 Studie.

In der Subgruppenanalyse zeigte sich ein Vorteil für alle Subgruppen. BRCA2 mutierte sowie Patientinnen mit 3 oder mehr Vortherapien zeigten einen besonders guten Benefit der Erhaltungstherapie.

## Sicherheit

Die Sicherheitsanalysen aus den Studien zeigten Übelkeit, Fatigue, Geschmacksveränderungen, Anämie, Obstipation und Erbrechen als häufigste Nebenwirkung. Die häufigsten Grad 3–4 Nebenwirkungen betrafen die Anämie und die Leberenzyme. Durch Dosisreduktion und Therapieunterbrechung waren die Nebenwirkungen beherrschbar. Insgesamt kam es unter Rucaparib in 13,4% zu Therapieabbrüchen.

## Schlussbemerkung

Die Erhaltungstherapien mit PARP Inhibitoren haben in sehr kurzer Zeit große

Hoffnungen in neue zielgerichtete Therapien gebracht. Insgesamt sind alle derzeit am Markt befindlichen PARP Inhibitoren gut einsetzbar und das Sicherheitsprofil bei guter Beobachtung gut zu beherrschen. Die österreichischen Studienzentren waren von Anfang an in die großen Phase-III-Studien involviert und daher auch fähig, schon eigene Erfahrungen einzubringen. Lediglich bei Rucaparib haben wir in Österreich noch kaum Erfahrung und sind daher schon sehr gespannt, ob die tägliche Erfahrung mit den Studiendaten übereinstimmen. Wie diese Therapien mit der antiangiogenetischen Therapie wirkt und ob eine PARP-Therapie nach einer PARP-Therapie gleich gutes Ansprechen hat, sind Fragen, die wir in zukünftigen Studien beantworten müssen. ■

## LITERATUR

Literatur beim Verfasser.

## VERANSTALTUNGSHINWEIS

### Lunch Symposium im Rahmen der XXVIII. Wissenschaftlichen Tagung der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie (AGO) der OEGGG 2019

**Wann:** Freitag, 10. Mai 2019,  
12.30 – 14.00 Uhr

**Wo:** Karajan-Saal

**Thema:**

**Lunch Symposium ROCHE Austria**

**Vorträge:**

**Ovarialkarzinom**

**Vorsitz:** Christian Marth, Innsbruck / Christian Schauer, Graz

**All about Anti-Angiogenesis**

> *Stellenwert der Anti-Angiogenese beim Ovarialkarzinom*

**Referent:** Žiga Jan (Klagenfurt)

**Mentor:** Christian Schauer (Graz)

> *Anti-Angiogenese und Immuntherapie beim Ovarialkarzinom*

**Referent:** Stefanie Aust (Wien)

**Mentor:** Alexander Reinhaller (Wien)

**Foundation Medicine:**

**Vorsitz:** Christian Marth (Innsbruck)

> *Profiling Practice:*

*Tumor DNA Profiling in der klinischen Praxis*

**Referent:** Irina Tsubulak (Innsbruck)

**Mentor:** Alain G. Zeimet (Innsbruck)

**Mammakarzinom:**

**Vorsitz:** Christian Marth (Innsbruck), Christian Singer (Wien)

> *Adjuvant Advanced:*

*Entscheidungskriterien für die adjuvante Therapie im HER2+ Mammakarzinom*

**Referent:** Elisabeth Reiser (Wien)

**Mentor:** Georg Pfeiler (Wien)

> *Introducing Immunotherapy:*

*Neue Behandlungskonzepte beim triple negativen Mammakarzinom*

**Referent:** Vassiliki Kolovetsiou-Kreiner (Graz)

**Mentor:** Edgar Petru (Graz)



#### FACHKURZINFORMATION BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTEL: Zejula 100 mg Hartkapseln.

**Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Eine Hartkapsel enthält 100 mg Niraparib (als Tosilat 1 H2O). 1 Hartkapsel Zejula enthält 254,5 mg Lactose (als Monohydrat) außerdem den Farbstoff Tartrazin (E 102). **Sonstige Bestandteile:** Magnesiumstearat (Ph. Eur.), Magnesiumstearat (Ph. Eur.), Gelatine, Brillantblau FCF (E 133), Erythrosin (E 127), Schellack (E 904), Propylenglycol (E 1520), Kaliumhydroxid (E 525), Eisen(II,III)-oxid (E 172), Natriumhydroxid (E 524), Povidon (E 1201) **Wirkstoffgruppe:** andere antineoplastische Mittel. **ATC-Code:** L01XX54. **Anwendungsgebiete:** Zejula wird als Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit Rezidiv eines Platin-sensiblen, gering differenzierten serösen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärer Peritonealkarzinose, die sich unter einer Platin-basierte Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden, angewendet. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Stillen. **Zulassungsinhaber:** TESARO Bio Netherlands B.V., Joop Geesinkweg 901, 1114 AB Amsterdam-Duivendrecht, Niederlande. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** rezept- und apothekenpflichtig. Stand der Information: Dezember 2018 Weitere Angaben wie Dosierung und Art der Anwendung, Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. Tesaro, Zejula Fachkurzinformation, Stand Dezember 2018

## Personalisierte Brustkrebstherapie: Chemo oder keine Chemo?

Die Frage, welche Patientinnen mit frühem Mammakarzinom eine Chemotherapie benötigen ist von hoher Relevanz. Bei Unter-Therapie besteht die Gefahr eines ungünstigen onkologischen Outcomes, Übertherapie führt dazu, dass Patientinnen, die nicht von einer Chemotherapie profitieren, deren Toxizität ausgesetzt werden. Ein 21-Gen-Expressionstest kann Klarheit schaffen.

Der Oncotype® DX Breast Recurrence Score Test ist ein 21-Gen-Expressionstest, der verbesserte Entscheidungen in Bezug auf die adjuvante Therapie bei prä- und postmenopausalen Frauen mit nodal-negativem (sowie in bestimmten Fällen auch nodal positivem), Östrogenrezeptor-positivem, invasivem Brustkrebs im Frühstadium ermöglichen soll. Insbesondere kann der Test den wahrscheinlichen Nutzen einer Chemotherapie sowie das Risiko von Fernmetastasierung in den ersten 10 Jahren nach Diagnose vorher-sagen.

Im Rahmen der TAILORx Studie wurden nodal-negative Brustkrebspatientinnen mittels Oncotype DX Breast Recurrence Score Tests in drei Gruppen stratifiziert. Patientinnen mit niedrigem Risiko erhielten eine Hormontherapie, Patientinnen mit hohem Risiko eine Kombination aus Hormon- und Chemotherapie. Im Mittelfeld, entsprechend 11 bis 25 Score-Punkten wurde randomisiert entweder mit hormoneller Therapie oder mit Hormon- plus Chemotherapie behandelt. Die Ergebnisse waren in beiden Armen praktisch identisch, sowohl was das metastasenfreie Überleben als auch das Gesamtüberleben angeht. Nach 108 Monaten waren in beiden Armen deutlich über 90 Prozent der Patientinnen am Leben und metastasenfrem. Patientinnen mit einem Recurrence Score Wert unter 11 erhielten Hormontherapie. In dieser Gruppe lag das metastasenfreie Überleben unter Hormon-Therapie bei 99,3 Prozent. Ab einem Recurrence Score Wert von 26 erhielten alle Patientinnen Hormon-plus Chemotherapie. Dennoch hatte diese Gruppe das schlechteste Outcome mit Fernmetastasierung bei 13 Prozent der Patientinnen. Prof. Dr. Eric Winer von der Harvard Medical School weist jedoch auf die Ergebnisse der Studie NSABP B-20 hin, die für Patientinnen mit einem Recurrence

Score Wert über 26 durch die zusätzliche Chemotherapie eine Reduktion des Metastasierungs-Risikos um 26 Prozent gezeigt hatte. Winer: „Dazu ist noch anzumerken, dass es sich um Durchschnittswerte handelt. Ein Recurrence Score Wert von 100 bedeutet noch einmal ein sehr viel höheres Risiko als ein Recurrence Score Wert von 27.“

Eine Subgruppenanalyse der Patientinnen unter 50 zeigte ein ganz ähnliches Bild. Bei einem Recurrence Score Wert bis 15 war das Risiko unter hormoneller Therapie minimal. Lag der Recurrence Score Wert zwischen 16 und 25 so zeigte sich ein gewisser, wenngleich geringer Vorteil durch zusätzliche Chemotherapie. Winer: „Wir können diesen kleinen Vorteil nicht ignorieren und führen oft intensive Diskussionen mit unseren Patientinnen.“ Winer rät auch zu einem differenzierten Blick auf diese Gruppe und sieht bei einem Recurrence Score Wert bis 20 praktisch keinen Vorteil durch die Chemotherapie.

Durchaus ähnlich stellt sich die Situation beim nodal positiven Karzinom dar. Hier helfen Daten aus einer prospektiven Studie und zwei Registern. Sie zeigen, so Winer, dass der Recurrence Score auch bei diesen Patientinnen eine solide Risikoabschätzung ermöglicht. Beispielsweise zeigen prospektive Daten aus der PLAN-B Studie über fünf Jahre bei einem Recurrence Score Wert zwischen 0 und 11 krankheitsfreies Überleben bei 94 Prozent der Patientinnen unter Hormontherapie [3]. Das gleiche krankheitsfreie Überleben wurde mit Hormon- plus Chemotherapie bei Patientinnen mit einem Recurrence Score Wert zwischen 12 und 25 erreicht. Bei Patientinnen mit höherem Risiko lag das krankheitsfreie Überleben unter Hormon- plus Chemotherapie bei 84 Prozent. Diese Daten zeigen, so Winer, dass Patientinnen mit einem sehr niedrigen Recurrence Score Wert auch bei nodal positivem

Karzinom nicht von einer zusätzlichen Chemotherapie profitieren. Winer weist auch auf die Ergebnisse der MINDACT hin, die zeigen, dass ein niedriges genomisches Risikoprofil auch bei klinisch ungünstiger Präsentation mit gutem Outcome unter hormoneller Therapie assoziiert ist [4]. Die Autoren dieser Studie schlossen aus ihren Daten, dass fast die Hälfte der Frauen mit frühem Mammakarzinom und hohem klinischen Risiko keine Chemotherapie benötigen.

### Indikationsstellung zur genomischen Testung

Auf Basis dieser Daten wurden die Dana-Farber Reflex Criteria für die Indikationsstellung zum Recurrence Scores Test entwickelt. Empfohlen wird der Test bei einem Tumor ab einem Zentimeter, einem Patientinnenalter unter 66 Jahren, einem nodal negativen Tumor oder maximal drei positiven Lymphknoten sowie einem Tumor Grad II/III. Ist der Tumor größer als 2 Zentimeter oder nodal positiv so wird auch bei Grad I ein Recurrence Score Wert-Test empfohlen. Werden diese Kriterien nicht erfüllt, ist ein Test dennoch möglich, muss allerdings vom Behandler eigens angeordnet werden. Winer: „Manchmal bekommt auch eine Patientin zum Beispiel mit einem 9 mm Tumor den Test, aber das ist nicht die Regel.“ MINDACT und Registerdaten sind für Winer ausreichende Evidenz, um den Test auch bei Patientinnen mit positiven Lymphknoten einzusetzen, zumal bislang kein prognostischer oder prädiktiver Faktor bekannt sei, der nur bei nodal negativem Tumor aussagekräftig wäre. Die Studie RxPONDER untersucht gegenwärtig den Einsatz des Recurrence Score Wert-Tests bei (multi) nodal positivem Tumor in einem randomisierten Setting.





© reevungjunerr / stockadobe.com

### Das Risiko kleiner Tumoren nicht unterschätzen

Prof. Ahmad Awada vom Institut Jules Bordet in Brüssel weist auf die Limitationen der klinischen Risikoabschätzung beim Mammakarzinom hin, die stark auf Tumorgöße und Histologie Bezug nimmt. Ein niedriges klinisches Risiko ist definiert durch eine Tumorgöße bis zu drei Zentimeter bei *low grade*, zwei Zentimeter bei *intermediate grade* und einem Zentimeter bei *high grade* Tumoren. Hinzu kommen eine Reihe von Parametern wie der Hormonrezeptor-Status, der Her2-Status, Lymphknotenbeteiligung und einige weitere mehr. Allerdings eignen sich diese Parameter, so Awada, nur eingeschränkt als Prädiktor für die Notwendigkeit einer Chemotherapie. So dürfe nicht fälschlich von der geringen Größe eines Tumors auf dessen Harmlosigkeit geschlossen werden. So fand sich bei kleinen Tumoren unter einem Zentimeter zwar zu rund 40 Prozent ein günstiges Risikoprofil, in der gleichen Gruppe wurden aber auch rund zehn Prozent Tumoren mit hohem Risiko identifiziert. In der Langzeitbeobachtung hatten auch Patientinnen mit T1 Tumoren ein deutlich ungünstigeres Outcome, wenn der Tumor ein Hochrisikoprofil aufwies [5]. Daher sei es bei manchen Patientinnen auch bei kleinen Tumoren sinnvoll, über eine adjuvante Chemotherapie nachzudenken, wobei akute Nebenwirkungen und Langzeitrisiken der Chemotherapie bedacht werden müssen. Die Option des genetischen Profilings. So habe TAILORx gezeigt, dass 72 Prozent der Patientinnen mit klinisch hohem Risiko, einen Recurrence Score Wert unter 25 aufweisen und

man diesen Patientinnen die Chemotherapie ersparen kann. Dem gegenüber stehen jedoch neun Prozent der Patientinnen mit einem günstigen klinischen Risikoprofil, die im Recurrence Score Wert Test auf über 26 Punkte kommen und daher von einer Chemotherapie profitieren würden. Ein Verzicht auf genetische Testung führt daher gleichzeitig zu Unter- und Übertherapie.

Prof. Dr. Antonio Llombart-Cussac vom Hospital Arnau de Vilanova in Valencia weist auf die Aussagekraft der Daten aus TAILORx für jungen Patientinnen (unter 50 Jahre) hin. Bei einem Recurrence Score Wert unter 15 ist auch in dieser Patientinnengruppe kein Vorteil und bei einem Recurrence Score Wert von 16 bis 20 lediglich ein minimaler Vorteil durch die Chemo zu erwarten. Dennoch zeigen Daten aus dem SEER Register, dass aktuell das Alter der Patientin der wichtigste Treiber für eine Entscheidung pro Chemotherapie ist [6]. Ein präoperativer Recurrence Score Wert Test sei jedoch, so Llombart-Cussac, das ideale Tool, um auch bei Patientinnen mit großen, operablen Tumoren die weitere Strategie festzulegen.

Prof. Dr. Ulrike Nitz vom Evangelischen Krankenhaus Bethesda in Mönchengladbach unterstreicht auf Basis der verfügbaren Daten die potentielle Rolle des Recurrence Score Wert Tests bei nodal positiven Patientinnen. Die von ihrer Gruppe durchgeführte PLAN-B Studie war ursprünglich designed worden, um zwei Chemotherapie-Regime zu vergleichen. Nitz: „Wir waren aber damals schon der Ansicht, dass wir manche Patientinnen übertherapieren würden, wenn alle Chemo erhalten.“ Daher entschied man sich, Patientin-

nen mit einem Recurrence Score Wert zwischen 0 und 11 und maximal drei positiven Lymphknoten nur mit endokriner Therapie zu behandeln und fand in dieser Gruppe exzellente Ergebnisse, die mit den Resultaten von TAILORx vergleichbar sind [3]. Auch Nitz weist auf die laufende, randomisierte RxPONDER Studie hin, die Klarheit in der Frage bringen soll, bis zu welchem Recurrence Score Wert Wert bei Patientinnen mit bis zu drei positiven Lymphknoten auf die Chemotherapie verzichtet werden kann. Ergebnisse werden 2021 erwartet. ■

### LITERATUR

1. Sparano JA et al. Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2018 Jul 12;379(2):111-121
2. Geyer CE Jr et al. 21-Gene assay as predictor of chemotherapy benefit in HER2-negative breast cancer. *NPJ Breast Cancer.* 2018 Nov 14;4:37
3. Nitz U et al. Reducing chemotherapy use in clinically high-risk, genomically low-risk pN0 and pN1 early breast cancer patients: five-year data from the prospective, randomised phase 3 West German Study Group (WSG) PlanB trial. *Breast Cancer Res Treat.* 2017 Oct;165(3):573-583
4. Cardoso F et al. 70-Gene Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early-Stage Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2016 Aug 25;375(8):717-29
5. Lannin DR, Wang S. Are Small Breast Cancers Good because They Are Small or Small because They Are Good? *N Engl J Med.* 2017 Jun 8;376(23):2286-91
6. Hortobagyi GN et al. SABCS 2019, P3-11-02

**Quelle:** „Optimizing outcomes in early-stage breast cancer by tailoring the use of chemotherapy. When should we use chemotherapy in early-stage breast cancer?“, Satellitensymposium, veranstaltet von Genomic Health im Rahmen der St.Gallen International Breast Cancer Conference 2019 von 20. bis 23. März in Wien.

Bericht: Reno Barth



## Ab 1. Mai 2019 in der Gelben Box



Am 27. September 2018 erteilte die Europäische Kommission VERZENIOS® (Abemaciclib) die Zulassung zur Behandlung von Frauen mit HR+, HER2-, fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom in Kombination mit einem Aromataseinhibitor oder Fulvestrant als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie.

VERZENIOS® ist ein Inhibitor der Cyclin-abhängigen Kinasen 4 und 6 (CDK4 & 6), die durch D-Cycline aktiviert werden und unterscheidet sich von den anderen Vertretern dieser Substanzklasse unter anderem durch eine selektive Hemmung von CDK4 gegenüber CDK6.

**Ab Mai wird VERZENIOS® in Österreich im Gelben Bereich (RE1) des Erstattungskodex und unter folgenden Voraussetzungen verschreibbar sein:**

Bei Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs:

- als Erstlinientherapie in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant
- als Zweitlinientherapie in Kombination mit Fulvestrant nach endokriner Therapie.

Kein Einsatz bei vorangegangener Therapie mit einem Inhibitor von Cyclin-abhängiger Kinase (CDK) 4 und 6 und/oder kritischer viszeraler Erkrankung.

Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem LHRH-Agonisten (LHRH = Luteinizing Hormone-Releasing Hormone) kombiniert werden.

Diagnose und Erstverordnung durch entsprechende Fachabteilung bzw. Zentrum, mittels Tumorboard. Regelmäßige Kontrolle durch entsprechende Fachabteilung bzw. Zentrum bzw. durch eine/n gynäko-onkologisch spezialisierte/n Facharzt/Fachärztin.

Die Aufnahme ist befristet und endet mit 31.10.2023.

PP-AL-AT-0067 / März 2019



Quelle: Verzenios® Fachinformation, Stand Oktober 2018.

⚠ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation.

### Kurzfachinformation

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS:** Verzenios® 50 [100] [150] mg Filmtabletten. **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG:** Jede Filmtablette enthält 50 [100] [150] mg Abemaciclib. *Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung.* Jede Filmtablette enthält 14 [28] [42] mg Lactose (als Monohydrat). Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1. **4.1 Anwendungsgebiete:** Verzenios® ist angezeigt zur Behandlung von Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie. Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem LHRH-Agonisten (LHRH = Luteinizing Hormone-Releasing Hormone) kombiniert werden. **4.3 Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Arzneimittel, Proteinkinase-Inhibitoren, ATC-Code: L01XE50. **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile:** Tablettenkern: Croscarmellose-Natrium, Lactose-Monohydrat, Mikrokristalline Cellulose, Siliciumdioxid-Hydrat, Natriumstearylummarat. Filmüberzug: Verzenios 50 mg Filmtabletten Poly(vinylalkohol) (E1203), Titandioxid (E171), Macrogol (E1521), Talkum (E553b), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E172), Eisen(III)-oxid (E172); Verzenios 100 mg Filmtabletten Poly(vinylalkohol) (E1203), Titandioxid (E171), Macrogol (E1521), Talkum (E553b); Verzenios 150 mg Filmtabletten Poly(vinylalkohol) (E1203), Titandioxid (E171), Macrogol (E1521), Talkum (E553b), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E172). **7. INHABER DER ZULASSUNG:** Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Niederlande NR, Apothekenpflichtig. Angaben betreffend Dosierung, Art und Dauer der Anwendung, besonderer Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstiger Wechselwirkungen, Schwangerschaft, Stillzeit und Fertilität, Nebenwirkungen sowie weitere Informationen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. Stand: Oktober 2018

## VERANSTALTUNGSHINWEIS

### Breakfast Symposium im Rahmen der XXVIII. Wissenschaftlichen Tagung der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie (AGO) der OEGGG 2019

**Wann:** Donnerstag, 9. Mai 2019,  
8.00 – 9.00 Uhr

**Wo:** Karajan-Saal

#### Thema:

**Neue CDK4 & 6 Therapieoption – Was muss ich im klinischen Alltag über Verzenios® wissen?**

**Vorsitz:** Christian Marth, Innsbruck / Christian Singer, Wien

#### Vorträge:

*Präklinische Evidenz & Key Facts der Zulassungsstudien*  
Georg Pfeiler (Wien)

*Patientenmanagement: Dosierung – Nebenwirkungsprofil – Monitoring*  
Edgar Petru (Graz)



**FACHKURZINFORMATION:****Intensivierte Aufforderung zur Meldung von Nebenwirkungen bei potentiellen Perjeta® / Herceptin® / Kadcyla®-exponierten Schwangerschaften**

Die Verabreichung von Perjeta® / Herceptin® / Kadcyla® wird während einer Schwangerschaft nicht empfohlen. Zur Anwendung von Perjeta® / Herceptin® / Kadcyla® bei schwangeren Frauen liegen limitierte Daten vor, auch wurde die sichere Anwendung der Therapie während der Schwangerschaft und der Stillzeit nicht untersucht. Überprüfen Sie den Schwangerschaftsstatus vor Beginn einer Perjeta® / Herceptin® / Kadcyla® Therapie. Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Perjeta® / Herceptin® / Kadcyla® erhalten und in den 6 Monaten nach der letzten Perjeta®, bzw. 7 Monate nach der letzten Herceptin® / Kadcyla® Dosis eine effiziente Kontrazeption durchführen. Beobachten Sie Patientinnen, die während einer Perjeta® / Herceptin® / Kadcyla® Therapie, oder in den 6, bzw. 7 Monaten nach der letzten Dosis schwanger werden, eingehend auf eine Oligohydramnie - Melden Sie jede Schwangerschaft, die - unter einer Perjeta® Therapie, oder innerhalb von 6 Monaten nach der letzten Perjeta® Dosis auftritt, - unter einer Herceptin® Therapie oder innerhalb von 7 Monaten nach der letzten Herceptin® Dosis auftritt, - unter einer Kadcyla® Therapie oder innerhalb von 7 Monaten nach der letzten Kadcyla® Dosis auftritt sofort an das Roche Austria Safety Team (Email: austria.drug\_safety@roche.com, Hotline: +43 1 277 39 0, Fax: +43 1 277 39 254). Zusätzliche Informationen werden während einer Perjeta® / Herceptin® / Kadcyla® exponierten Schwangerschaft und während des ersten Lebensjahres des geborenen Kindes abgefragt. Dies ermöglicht Roche/Genentech die Verträglichkeit von Perjeta® / Herceptin® / Kadcyla® besser zu verstehen und entsprechende Auskünfte den Behörden, dem medizinischen Fachkreis und den Patienten zukommen zu lassen.

**Herceptin® 600 mg Injektionslösung in einer Durchstechflasche - Herceptin® 150 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats**

**Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Eine 5-ml-Durchstechflasche enthält 600 mg Trastuzumab / Eine Durchstechflasche enthält 150 mg Trastuzumab, einen humanisierten monoklonalen IgG1 Antikörper, der aus einer Suspensionskultur von Säugetierzellen (Ovarialzellen des chinesischen Hamsters) hergestellt und durch eine Affinitäts- und Ionenaustauschchromatographie, die spezifische virale Inaktivierungs- und Entfernungprozesse beinhaltet, gereinigt wird. Die rekonstituierte Lösung mit Herceptin enthält 21 mg/ml Trastuzumab. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Herceptin 600 mg Injektionslösung: Rekombinante humane Hyaluronidase (rHuPH20), L-Histidin, L-Histidinhydrochlorid-Monohydrat,  $\alpha,\alpha$ -Trehalose-Dihydrat, L-Methionin, Polysorbat 20, Wasser für Injektionszwecke Herceptin 150 mg Pulver: L-Histidinhydrochlorid-Monohydrat, L-Histidin,  $\alpha,\alpha$ -Trehalosedihydrat, Polysorbat 20 **Anwendungsgebiete:** **Brustkrebs: Metastasierter Brustkrebs:** Herceptin ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs (metastatic breast cancer - MBC) indiziert: - als Monotherapie zur Behandlung von Patienten, die mindestens zwei Chemotherapieregime gegen ihre metastasierte Erkrankung erhalten haben. Die vorangegangene Chemotherapie muss mindestens ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, es sei denn, diese Behandlung ist für die Patienten nicht geeignet. Bei Patienten mit positivem Hormonrezeptor-Status muss eine Hormonbehandlung erfolglos gewesen sein, es sei denn, diese Behandlung ist für die Patienten nicht geeignet. - in Kombination mit Paclitaxel zur Behandlung von Patienten, die noch keine Chemotherapie gegen ihre metastasierte Erkrankung erhalten haben und für die ein Anthrazyklin ungeeignet ist. - in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung von Patienten, die noch keine Chemotherapie gegen ihre metastasierte Erkrankung erhalten haben. - in Kombination mit einem Aromatasehemmer zur Behandlung von postmenopausalen Patienten mit Hormonrezeptor-positivem MBC, die noch nicht mit Trastuzumab behandelt wurden. **Brustkrebs im Frühstadium:** Herceptin ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium (early breast cancer - EBC) indiziert: - nach einer Operation, Chemotherapie (neoadjuvant oder adjuvant) und Strahlentherapie (soweit zutreffend) (siehe veröffentlichte Fachinformation Abschnitt 5.1 „Pharmakodynamische Eigenschaften“). - nach adjuvanter Chemotherapie mit Doxorubicin und Cyclophosphamid, in Kombination mit Paclitaxel oder Docetaxel. - in Kombination mit adjuvanter Chemotherapie mit Docetaxel und Carboplatin. - in Kombination mit neoadjuvanter Chemotherapie, gefolgt von adjuvanter Therapie mit Herceptin, bei lokal fortgeschrittenem (einschließlich entzündlichem) Brustkrebs oder Tumoren > 2 cm im Durchmesser (siehe veröffentlichte Fachinformation Abschnitte 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ und 5.1 „Pharmakodynamische Eigenschaften“). Herceptin ist nur bei Patienten mit metastasiertem Brustkrebs oder Brustkrebs im Frühstadium anzuwenden, deren Tumore entweder eine HER2-Überexpression oder eine HER2-Genamplifikation aufweisen, die durch eine genaue und validierte Untersuchung ermittelt wurde (siehe veröffentlichte Fachinformation Abschnitte 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ und 5.1 „Pharmakodynamische Eigenschaften“). Zusätzlich für Herceptin 150 mg Pulver: **Metastasiertes Magenkarzinom:** Herceptin ist in Kombination mit Capecitabine oder 5-Fluorouracil und Cisplatin indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, die bisher keine Krebstherapie gegen ihre metastasierte Erkrankung erhalten haben. Herceptin ist nur bei Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom (metastatic gastric cancer - MGC) anzuwenden, deren Tumore eine HER2-Überexpression, definiert durch ein IHC2+ und ein bestätigendes IISH- oder FISH-Ergebnis, oder durch ein IHC3+ Ergebnis, aufweisen. Hierfür sollten genaue und validierte Untersuchungsmethoden angewendet werden (siehe veröffentlichte Fachinformation Abschnitte 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ und 5.1 „Pharmakodynamische Eigenschaften“). **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Trastuzumab, Mausproteine oder einen der sonstigen Bestandteile. Schwere Ruhedyspnoe, die durch Komplikationen der fortgeschrittenen Krebserkrankung verursacht wird oder die eine unterstützende Sauerstofftherapie benötigt. Für 600 mg Injektionslösung zusätzlich: Überempfindlichkeit gegen Hyaluronidase **Inhaber der Zulassung:** Roche Registration GmbH, Emil-Barell-Straße 1, 79639 Grenzach-Wyhlen, Deutschland **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antineoplastische Substanzen, monoklonale Antikörper, ATC-Code: L01XC03 **Weitere besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen sowie Informationen zu Schwangerschaft und Stillzeit und zu Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.** April 2018

**Perjeta® 420 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung**

**Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Eine Durchstechflasche mit 14 ml Konzentrat enthält insgesamt 420 mg Pertuzumab in einer Konzentration von 30 mg/ml. Nach Verdünnung enthält ein ml der Lösung ca. 3,02 mg Pertuzumab für die Initialdosis und ca. 1,59 mg Pertuzumab für die Erhaltungsdosis (siehe veröffentlichte Fachinformation Abschnitt 6.6 „Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung“). Pertuzumab ist ein humanisierter monoklonaler IgG1-Antikörper, der mit rekombinanter DNA-Technologie in Säugetierzellen (Ovarialzellen des chinesischen Hamsters) hergestellt wird. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Essigsäure 99 %, L-Histidin, Saccharose, Polysorbat 20, Wasser für Injektionszwecke **Anwendungsgebiete:** Brustkrebs im Frühstadium (early breast cancer - EBC): Perjeta ist zur Anwendung in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie indiziert zur: - neoadjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (siehe veröffentlichte Fachinformation Abschnitt 5.1 „Pharmakodynamische Eigenschaften“). - adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko (siehe veröffentlichte Fachinformation Abschnitt 5.1 „Pharmakodynamische Eigenschaften“). Metastasierter Brustkrebs: Perjeta ist zur Anwendung in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel bei erwachsenen Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs indiziert, die zuvor noch keine anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung ihrer metastasierten Erkrankung erhalten haben. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Inhaber der Zulassung:** Roche Registration GmbH, Emil-Barell-Straße 1, 79639 Grenzach-Wyhlen, Deutschland **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antineoplastische Substanzen, monoklonale Antikörper, ATC-Code: L01XC13 **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen sowie Informationen zu Schwangerschaft und Stillzeit und zu Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.** Mai 2018

**Kadcyla® 100 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats - Kadcyla® 160 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats**

**Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Kadcyla 100 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats: Eine Durchstechflasche mit 100 mg Trastuzumab Emtansin zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats enthält 100 mg Trastuzumab Emtansin. Nach Zubereitung enthält eine Durchstechflasche mit 5 ml Lösung 20 mg/ml Trastuzumab Emtansin (siehe veröffentlichte Fachinformation Abschnitt 6.6 „Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung“). Kadcyla 160 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats: Eine Durchstechflasche mit 160 mg Trastuzumab Emtansin zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats enthält 160 mg Trastuzumab Emtansin. Nach Zubereitung enthält eine Durchstechflasche mit 8 ml Lösung 20 mg/ml Trastuzumab Emtansin (siehe veröffentlichte Fachinformation Abschnitt 6.6 „Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung“). Trastuzumab Emtansin ist ein Antikörper-Wirkstoff-Konjugat, das Trastuzumab enthält, einen humanisierten monoklonalen IgG1-Antikörper, der aus einer Suspensionskultur von Säugetierzellen (Ovarialzellen des chinesischen Hamsters) hergestellt wird und über den stabilen Thioether-Linker MCC (4-[N-Maleimidomethyl]cyclohexan-1-carboxylat) kovalent an DM1, einen Mikrotubuli-Hemmer, gebunden ist. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe veröffentlichte Fachinformation Abschnitt 6.1 „Liste der sonstigen Bestandteile“. **Anwendungsgebiete:** Kadcyla ist als Einzelsubstanz zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem, inoperablem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs indiziert, die zuvor, einzeln oder in Kombination, Trastuzumab und ein Taxan erhalten haben. Die Patienten sollten entweder - eine vorherige Behandlung gegen die lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung erhalten haben oder - ein Rezidiv während oder innerhalb von sechs Monaten nach Beendigung der adjuvanten Behandlung entwickelt haben. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der veröffentlichten Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Bernsteinsäure, Natriumhydroxid, Saccharose, Polysorbat 20. **Inhaber der Zulassung:** Roche Registration GmbH, Emil-Barell-Straße 1, 79639 Grenzach-Wyhlen, Deutschland. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antineoplastische Substanzen, andere antineoplastische Substanzen, monoklonale Antikörper, ATC-Code: L01XC14 **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen sowie Informationen zu Schwangerschaft und Stillzeit und zu Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.** September 2018

**Avastin® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung**

**Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jeder Milliliter Konzentrat enthält 25 mg Bevacizumab\*. Jede Durchstechflasche zu 4 ml enthält 100 mg Bevacizumab. Jede Durchstechflasche zu 16 ml enthält 400 mg Bevacizumab. Zur Verdünnung und sonstige Hinweise zur Handhabung, siehe veröffentlichte Fachinformation unter Abschnitt 6.6 „Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung“. \*Bevacizumab ist ein rekombinanter humanisierter monoklonaler Antikörper, der mittels DNA-Technologie aus Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO-Zellen) gewonnen wird. **Liste der sonstigen Bestandteile:**  $\alpha,\alpha$ -Trehalose 2 H<sub>2</sub>O, Natriumphosphat, Polysorbat 20, Wasser für Injektionszwecke **Anwendungsgebiete:** Bevacizumab wird in Kombination mit einer Chemotherapie auf Fluoropyrimidin-Basis zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Kolon- oder Rektumkarzinom angewendet. Bevacizumab wird in Kombination mit Paclitaxel zur First-Line-Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Mammakarzinom angewendet. Zu weiteren Informationen wie auch zum humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (HER2)-Status siehe veröffentlichte Fachinformation Abschnitt 5.1 „Pharmakodynamische Eigenschaften“. Bevacizumab wird zusätzlich zu einer platinhaltigen Chemotherapie zur First-Line-Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder rezidivierendem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom, außer bei vorwiegender Plattenepithel-Histologie, angewendet. Bevacizumab wird in Kombination mit Erlotinib zur First-Line-Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem, metastasiertem oder rezidivierendem nicht-kleinzelligem Nicht-Plattenepithel-Bronchialkarzinom mit Mutationen, die den epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR) aktivieren, angewendet (siehe veröffentlichte Fachinformation Abschnitt 5.1 „Pharmakodynamische Eigenschaften“). Bevacizumab wird in Kombination mit Interferon alfa-2a zur First-Line-Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem und/oder metastasiertem Nierenzellkarzinom angewendet. Bevacizumab wird in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel zur Primärbehandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem epithelalem Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primärem Peritonealkarzinom in den International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO)-Stadien IIIb, IIIc und IV angewendet. (siehe veröffentlichte Fachinformation Abschnitt 5.1 „Pharmakodynamische Eigenschaften“) Bevacizumab wird in Kombination mit Carboplatin und Gemcitabin oder in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem ersten platinempfindlichen Rezidiv eines epithelalen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms angewendet, die zuvor noch nicht mit Bevacizumab oder mit anderen VEGF-Inhibitoren bzw. auf den VEGF-Rezeptor zielenden Substanzen behandelt wurden. Bevacizumab wird in Kombination mit Paclitaxel, Topotecan oder pegyliertem liposomalen Doxorubicin zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit platinresistentem Rezidiv eines epithelalen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms angewendet, die zuvor mit höchstens zwei Chemotherapien behandelt wurden und die zuvor keine Therapie mit Bevacizumab oder einem anderen VEGF-Inhibitor bzw. auf den VEGF-Rezeptor zielenden Substanzen erhalten haben (siehe veröffentlichte Fachinformation Abschnitt 5.1 „Pharmakodynamische Eigenschaften“). Bevacizumab wird in Kombination mit Paclitaxel und Cisplatin - oder alternativ mit Paclitaxel und Topotecan bei Patienten, die keine platinhaltige Therapie erhalten können - zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasiertem Zervixkarzinom angewendet (siehe veröffentlichte Fachinformation unter Abschnitt 5.1 „Pharmakodynamische Eigenschaften“). **Gegenanzeigen:** - Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. - Überempfindlichkeit gegen CHO-Zellprodukte oder andere rekombinante humane oder humanisierte Antikörper. - Schwangerschaft (siehe veröffentlichte Fachinformation unter Abschnitt 4.6 „Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit“). **Inhaber der Zulassung:** Roche Registration GmbH, Emil-Barell-Straße 1, 79639 Grenzach-Wyhlen, Deutschland. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antineoplastische und immunmodulierende Mittel, andere antineoplastische Mittel, monoklonale Antikörper, ATC-Code: L01XC07 **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen sowie Informationen zu Schwangerschaft und Stillzeit und zu Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.** März 2018