

Fortgeschrittenes Endometriumkarzinom

Neuer Immuncheckpoint-Hemmer verlängert signifikant das progressionsfreie Überleben

Bei primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkrebs gelingt es unter dem PD-L1-Inhibitor Dostarlimab plus Chemotherapie, das progressionsfreie Überleben (PFS) signifikant zu verbessern. Dies ergab eine internationale, randomisierte, plazebokontrollierte Phase-III-Studie mit fast 500 Patientinnen.

Das Endometriumkarzinom ist weltweit das sechsthäufigste Malignom bei Frauen und der zweithäufigste gynäkologische Tumor. Bisher besteht die Erstlinientherapie standardmässig aus Chemotherapie mit Carboplatin plus Paclitaxel; allerdings sind die Erfolge mässig mit einem medianen Überleben von drei Jahren oder weniger. Der neue Immun-Checkpoint-Hemmer (PD-1-Hemmer) Dostarlimab (Jemperli®) wurde zugelassen in der Schweiz, der EU und von der FDA für das rezidierte oder fortgeschrittene Endometriumkarzinom mit fehlerhafter DNA-Mismatch-Reparatur (dMMR)/hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) aufgrund der positiven Resultate der GARNET-Studie (1). Diese Tumoreigenschaften betreffen 20 bis 30% aller Fälle an Endometriumkrebs. Durch assoziierte Expression von PD-1- und seiner Liganden (PD-L1 und PD-L2) sind diese Tumoren empfindlich für die Inhibitoren.

Plazebokontrollierte Doppelblindstudie

Die internationale Phase-III-Studie RUBY (2) untersuchte daraufhin im doppelblin-

den, randomisierten, plazebokontrollierten Design die Kombination Chemotherapie plus Dostarlimab bei Patientinnen mit primär fortgeschrittenem (Stadium III oder IV) oder erstmals rezidiviertem Endometriumkarzinom: 494 Patientinnen erhielten im Verhältnis 1:1 entweder Dostarlimab (500 mg) oder Plazebo plus Carboplatin und Paclitaxel alle 3 Wochen (6 Zyklen), gefolgt von Dostarlimab (1000 mg) bzw. Plazebo alle 6 Wochen für bis zu 3 Jahre.

Primärer Endpunkt waren das progressionsfreie Überleben (PFS) nach RECIST 1.1. und das Gesamtüberleben.

Ergebnisse: verdoppeltes PFS nach 2 Jahren

Aus dem Gesamtkollektiv hatten 23,9% (N = 118) dMMR- und MSI-H-Tumoren. In dieser Gruppe lebten nach 24 Monaten 61,4% progressionsfrei (95%-KI: 46,3–73,4) in der Dostarlimab-Gruppe gegenüber nur 15,7% (7,2–27,0) in der Plazebogruppe (Hazard Ratio für Progression oder Tod 0,28 (95%-KI: 0,16–0,50; $p < 0,001$). Im Gesamtkollektiv betrug das PFS nach 24 Monaten 36,1% (29,3–

42,9) in der Dostarlimab-Gruppe versus 18,1% (13,0–23,9).

Das Gesamtüberleben nach 24 Monaten betrug 71% (64,5–77,1) unter dem Prüfmedikament versus 56,0% (48,9–62,5), die Hazard Ratio für Tod betrug 0,64 (0,46–0,87).

Häufigste Nebenwirkungen unter der Therapie waren Nausea (53,9% vs. 45,9%), Alopezie (53,5% vs. 50,0%) und Fatigue (51,9% vs. 54,5%).

Fazit: grösster Benefit bei dMMR-MSI-H-Tumoren

Die Studienleiter schlussfolgern, dass Dostarlimab plus Carboplatin/Paclitaxel das PFS bei den fortgeschrittenem/rezidiertem Endometriumkarzinom signifikant erhöhen und dass besonders Patientinnen mit dMMR-MSI-H-Tumoren profitieren. ■

Bärbel Hirle

Quellen:

- Oaknin A et al.: Safety and antitumor activity of dostarlimab in patients with advanced or recurrent DNA mismatch repair deficient/microsatellite instability-high (dMMR/MSI-H) or proficient/stable (MMRp/MSS) endometrial cancer: interim results from GARNET—a phase I, single-arm study. *J Immunotherapy Cancer*. 2022;10:e003777. doi: 10.1136/jitc-2021-003777.
- Mirza MR et al. (RUBY Investigators): Dostarlimab for primary advanced or recurrent endometrial cancer. *N Engl J Med* 2023; 388:2145-2158. doi: 10.1056/NEJMoa2216334