

## Gynäkologische Malignome

### Praxisverändernde Erfolge mit immun- und zielgerichteten Therapien

**Für Patientinnen mit gynäkologischen Tumoren wurden beim diesjährigen ASCO-Jahreskongress mehrere positive Studien mit immuntherapeutischen und zielgerichteten Therapien präsentiert, die eine Verbesserung der Prognose bewirken können.**

#### Zervixkarzinom

##### Überlebensverlängerung mit Pembrolizumab plus Chemotherapie

Die platinbasierte Chemotherapie ist die Standardbehandlung für das persistierende, rezidierte oder metastasierte Zervixkarzinom. Mit der Hinzunahme des Immuntherapeutikums (PD-L1-Hemmers) Pembrolizumab (Keytruda®) zu Chemotherapie wurde in der randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studie KEYNOTE-826 eine klinisch relevante Verlängerung des Gesamtüberlebens (OS) und progressionsfreien Überlebens (PFS) gezeigt. Beim ASCO wurden nun die Protokoll-spezifischen finalen OS-Ergebnisse präsentiert (1):

617 Patientinnen im medianen Alter von 50 bis 51 Jahren erhielten Pembrolizumab (bis zu 35 Zyklen) plus Chemotherapie (Paclitaxel plus Cis- oder Carboplatin in bis zu 6 Zyklen) oder Placebo plus Chemotherapie. Die Gabe von Bevacizumab war erlaubt und ein Stratifizierungsfaktor. Laut Einschlusskriterien war eine vorangegangene Chemotherapie nicht erlaubt; Patientinnen konnten aber eine Radiatio oder eine Chemoradiotherapie erhalten haben.

Resultate: Patientinnen mit einer PD-L1-Expression CPS  $\geq 1$  (n = 273 vs. 275) erreichten im Median ein OS von 28,6 versus 16,5 Monaten (HR: 0,60; 95%-KI: 0,49–0,74; p < 0,0001). Nach 12 Monaten lebten 75,5% versus 63,2% und nach 24 Monaten 53,5% versus 39,4% der Patientinnen mit bzw. ohne Pembrolizumab. Bei Patientinnen mit PD-L1 CPS  $\geq 10$  betrug das mediane OS 29,6 versus 17,4 Monate (HR: 0,58; 95%-KI: 0,44–0,78; p < 0,0001) und für die «All-Comer-Population» 26,4 versus 16,8 Monate (HR: 0,63; 95%-KI: 0,52–0,77; p < 0,0001). Die Subgruppenanalyse zeigte einen signifikanten Effekt

durch Pembrolizumab sowohl für die Therapie mit (HR: 0,61; 95%-KI: 0,47–0,80) als auch ohne Bevacizumab (HR: 0,67; 95%-KI: 0,49–0,91).

Die protokollspezifische finale PFS-Analyse bestätigte einen PFS-Vorteil mit Pembrolizumab für die PD-L1 CPS  $\geq 1$ -Population (HR: 0,58; 95%-KI: 0,47–0,71; p < 0,0001), die PD-L1 CPS  $\geq 10$ -Population (HR: 0,52; 95%-KI: 0,40–0,68; p < 0,0001) und die «All-Comer-Population» (HR: 0,61; 95%-KI: 0,50–0,74; p < 0,0001). Das mediane PFS lag innerhalb der drei Populationen im Pembrolizumab-Arm zwischen 10,4 und 10,5 Monaten versus 8,1 und 8,2 Monaten im Placebo-Arm. Es sprachen 66 bis 70% der Patientinnen auf die Pembrolizumab-haltige Therapie an mit einer medianen Dauer des Ansprechens von 18,0 bis 28,3 Monaten; im Placebo-Arm dagegen nur 50 bis 52% mit einer medianen Dauer von nur 10,1 bis 10,4 Monaten.

##### Neoadjuvante Immunkombination induziert hohe Ansprechraten

Auch die COLIBRI-Studie untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit der Immun-Checkpoint-Therapie beim Zervixkarzinom (2). In diesem Fall wurde die Kombination Nivolumab (Opdivo®) plus Ipilimumab (Yervoy®) im neoadjuvanten Setting, gefolgt von der Standard-Chemoradiotherapie, optionaler Resektion und Nivolumab-Erhaltungstherapie untersucht. Eingeschlossen wurden 40 Patientinnen im Stadium FIGO IB3-IVA. Primärer Endpunkt war die relative Änderung des CD8-positiven/FOXP3-positiven Treg-Zellen-Verhältnisses in prä- versus post-Immuncheckpoint-Biopsien.

Resultate: Therapieassoziierte Nebenwirkungen von Grad 3 bis 4 wurden bei

2,5% der Patientinnen unter der Immuncheckpoint-Kombination, 27,5% der Patientinnen unter Radiochemotherapie und 20% unter der Nivolumab-Erhaltungstherapie berichtet. Durch die neoadjuvante Immuncheckpoint-Therapie wurde die Zahl der tumorassoziierten CD8-positiven T-Zellen und des CD8+/FOXP3+ Verhältnisses signifikant erhöht. Bezüglich der lokalen Kontrolle wurde bei 15% der Patientinnen vor Start der Radiochemotherapie eine partielle Remission erreicht, bei 80% der Patientinnen eine stabile Erkrankung; 5% der Patientinnen zeigten zu diesem Zeitpunkt einen Tumorprogress. Am Ende der Erhaltungstherapie zeigten 85% der Patientinnen eine komplette Remission, 8% eine partielle Remission und 2% eine stabile Erkrankung. Das globale Körperansprechen lag bei 13% partiellem Ansprechen sowie 82% stabiler Erkrankungen und 5% Tumorprogress. Über die komplette Therapiezeit hatten insgesamt 78% der Patientinnen ein komplettes Ansprechen, 12% ein partielles Ansprechen und 10% einen Tumorprogress. Bezüglich des FIGO-Stadiums betrug die Komplettremissionsrate am Ende der Therapie für die Stadien I/II 81% und für die Stadien III/IV 74%.

#### Endometriumkarzinom

##### Dostarlimab bei primär fortgeschrittener oder rezidivierter Erkrankung

Mit der RUBY-Studie wurde der Hypothese nachgegangen, dass der monoklonale Antikörper (PD-1-Hemmer) Dostarlimab (Jemperli®) in Kombination mit Carboplatin plus Paclitaxel ein verbessertes Ergebnis gegenüber der alleinigen Chemotherapie in der Behandlung von Patientinnen mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR)/hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) sowie bei «All-Comer»-Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidiviertem Endometriumkarzinom erzielt. Es wur-

den 494 Patientinnen im Stadium III/IV eingeschlossen. Primärer Endpunkt waren das PFS und das OS.

In der dMMR/MSI-H-Population wurde mit der zusätzlichen Dostarlimab-Gabe zur Chemotherapie im Vergleich zum Placebo-Arm eine Risikoreduktion für einen Progress oder Tod um 72% erreicht (HR: 0,28; 95%-KI: 0,162–0,495;  $p < 0,0001$ ). Die 12- und 24-Monats-PFS-Raten betragen 63,5% versus 24,4% sowie 61,4% versus 15,7%. Auch für die gesamte Studienpopulation wurde ein signifikanter PFS-Vorteil durch Dostarlimab beobachtet (HR: 0,64; 95%-KI: 0,507–0,800;  $p < 0,0001$ ). Im Median lag das PFS im Dostarlimab-Arm bei 11,8 und im Placebo-Arm bei 7,9 Monaten. Ein Ansprechen wurde bei 77,6% versus 69,0% der Patientinnen der dMMR/MSI-H-Population sowie bei 70,3% versus 64,8% der gesamten Studienpopulation beobachtet. Die mediane Dauer des Ansprechens war im Dostarlimab-Arm noch nicht erreicht und betrug 5,4 Monate im Placebo-Arm (dMMR/MSI-H) bzw. 10,6 versus 6,2 Monate in der gesamten Studienpopulation. Therapieassoziierte Nebenwirkungen Grad  $\geq 3$  traten bei 70,5% versus 59,8% der Patientinnen auf, 17,4% versus 9,3% der Patientinnen brachen die Therapie mit Dostarlimab bzw. Placebo ab.

## Ovarialkarzinom

### Mirvetuximab Soravtansine ist neuer Standard bei FR $\alpha$ -positiver Erkrankung

Die Zulassungsstudie MIRASOL zeigte für eine zielgerichtete Therapie praxisverändernde Ergebnisse (4). Etwa 90% der Ovarialkarzinome exprimieren Folate-rezeptor-alpha (FR $\alpha$ ), 35 bis 40% der platinresistenten Ovarialkarzinome sind sogenannte Hochexprimierer ( $\geq 75\%$  positive Tumorzellen). Mirvetuximab Soravtansine (MIRV) ist ein Antikörper-Wirkstoff-Konjugat, das an FR $\alpha$  bindet.

In der offenen Phase-III-Studie MIRASOL erhielten 453 Patientinnen randomisiert entweder im experimentellen Studienarm MIRV oder im Kontrollarm eine Che-

## Auf einen Blick

- Neuer Erstlinienstandard bei persistierendem, rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom: Die finalen Ergebnisse der KEYNOTE-826-Studie bestätigen die Resultate der Zwischenanalysen und damit Pembrolizumab plus Chemotherapie, mit oder ohne Bevacizumab.
- Lokal fortgeschrittenes Zervixkarzinom: Ergebnisse der COLIBRI-Studie stützen den Einsatz einer Immuncheckpointtherapie im neoadjuvanten Setting. In der Studie wurden mit Nivolumab plus Ipilimumab, gefolgt von Radiochemotherapie und Nivolumab-Erhaltungstherapie, hohe Raten an Komplettremissionen induziert.
- Primär fortgeschrittenes oder rezidiviertes Endometriumkarzinom: Die Wirksamkeitsanalyse und Sicherheit von Dostarlimab plus Chemotherapie ergibt ein vorteilhaftes Nutzen-Risiko-Profil im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie.
- FR $\alpha$ -positives, platinresistentes Ovarialkarzinom: Ein neuer Therapiestandard ist laut Ergebnissen der Phase-III-Studie MIRASOL das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Mirvetuximab Soravtansine.

motherapie (Paclitaxel, pegyliertes liposomales Doxorubicin oder Topotecan). Die Patientinnen waren median 63 bzw. 62 Jahre alt. Das Stadium bei Erstdiagnose war bei 9% der Patientinnen Stadium I–II, bei 60% bzw. 65% Stadium III und bei 33% bzw. 29% Stadium IV. Bei 13% bzw. 16% der Patientinnen wurde eine BRCA-Mutation nachgewiesen. Das erste platinfreie Intervall war bei 63 bis 64% der Patientinnen  $\leq 12$  Monate und bei 36 bis 37%  $> 12$  Monate. 14% der Patientinnen hatten vor Studieneinschluss eine Therapielinie, 40% zwei Therapielinien und 46% drei Therapielinien erhalten.

Resultate: Der primäre Endpunkt, eine signifikante PFS-Verlängerung, wurde erreicht. Im Median betrug das PFS 5,62 Monate im experimentellen und 3,98 Monate im Kontrollarm (HR: 0,65; 95%-KI: 0,52–0,81;  $p < 0,0001$ ). Es sprachen 42% versus 16% der Patientinnen auf die jeweilige Studienmedikation an; eine komplette Remission erreichten 5% versus 0% der Patientinnen. Eine Tumorreduktion wurde bei 80% der Patientinnen unter MIRV und 55% unter Chemotherapie festgestellt. Das Risiko zu versterben war im MIRV-Arm um 33% gegenüber der Chemotherapie reduziert (HR: 0,67; 95%-KI: 0,50–0,89;  $p = 0,0046$ ). Im Median betrug das OS 16,5 versus 12,8 Monate. Es profitierten Patientinnen mit und ohne vorherige Be-

vacizumab-Therapie besser von MIRV als von der Chemotherapie.

Das Sicherheitsprofil von MIRV war verträglicher als unter den Chemotherapie-regimen. Therapieassoziierte Nebenwirkungen Grad  $\geq 3$  traten bei 42% versus 54% auf, klinisch relevante Nebenwirkungen bei 24% versus 33%. 9% respektive 16% der Patientinnen brachen die Studienmedikation aufgrund von therapieassoziierten Nebenwirkungen ab. ■

Ine Schmale

Quelle: 2023 ASCO (American Society of Clinical Oncology) Annual Meeting, 2. bis 6. Juni 2023, Chicago & online

#### Referenzen

1. Monk BJ et al.: Pembrolizumab + chemotherapy versus placebo + chemotherapy for persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer: Final overall survival results of KEYNOTE-826. ASCO 2023, Abstr. #5500.
2. Ray-Coquard I et al.: In situ immune impact of neoadjuvant nivolumab + ipilimumab combination (ICB) before standard chemoradiation therapy for FIGO IB3-IVA cervical squamous carcinoma patients. ASCO 2023, Abstr. #5501.
3. Powell MA et al.: Dostarlimab for primary advanced or recurrent endometrial cancer: Outcomes by blinded independent central review of the RUBY trial. ASCO 2023, Abstr. #5503.
4. Moore KN et al.: Phase III MIRASOL (GOG 3045/EN-GOT-ov55) study: Initial report of mirvetuximab soravtansine vs. investigator's choice of chemotherapy in platinum-resistant, advanced high-grade epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancers with high folate receptor-alpha expression. ASCO 2023, Abstr. #LBA5507.