

## Immunecheckpoint-Inhibitor plus Chemotherapie Wendepunkt in der Behandlung des Endometriumkarzinoms

**Die Zulassung von Dostarlimab in Kombination mit Chemotherapie für die Behandlung von Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem dMMR/MSI-H Endometriumkarzinom in der Schweiz eröffnet neue Möglichkeiten in der immunologischen Therapie für Patientinnen, für die es bislang nur begrenzte Behandlungsoptionen gab.**

Das Endometriumkarzinom (EC) ist mit etwa 1000 neuen Patientinnen pro Jahr die häufigste gynäkologische Krebserkrankung und aufgrund des Zusammenhangs mit Adipositas ist zu erwarten, dass die Zahlen eher steigen werden, so Prof. Viola Heinzlmann-Schwarz, Co-Leiterin Frauenklinik Chefärztin Gynäkologie/Gynäkologische Onkologie, Universitätsklinik Basel, an einem Medienroundtable der Firma GSK. Früh entdeckt, stellt die Operation eine sehr wirksame Therapieoption dar – aber bei knapp einem Drittel der Patientinnen wird die Erkrankung erst in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert, und bei bis zu einem Fünftel der Patientinnen mit früher Diagnose kommt es zu einem Rezidiv (1). In diesen Fällen ist die Prognose bislang ungünstig; das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) liegt bei 13 Monaten und das mediane Gesamtüberleben (OS) bei 37 Monaten (2). Für diese Patientinnen besteht ein hoher Bedarf an weiteren Therapieoptionen, so die Expertin.

### Risikostratifizierung zur optimalen Therapieauswahl

Für die Risikostratifizierung gewinnen neben der histologischen Einteilung auch molekulare Marker zunehmend an Bedeutung, die neue zielgerichtete Behandlungen ermöglichen. Wurde früher beim Endometriumkarzinom lediglich zwischen hormongesteuert oder nicht hormongesteuert unterschieden, so erfolgt heute eine Einteilung in vier verschiedene molekulare Typen, deren Testung in den Leitlinien empfohlen wird, so die Expertin (3–5). Als prädiktiver Faktor für das Ansprechen auf Immuntherapien gilt ein Tumor mit Mismatch-Reparaturdefizienz (dMMR) und hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H), wie er bei einer von drei EC-

Patientinnen als Resultat fehlerhafter DNA-Reparaturmechanismen vorliegt (6, 7). Eine solche Mikrosatelliteninstabilität geht mit einer vermehrten Expression von PD-1/PD-L1 einher, und damit wird die T-Zell-Immunantwort reduziert (8). Mit einem Anti-PD-1-Checkpoint-Inhibitor wie Dostarlimab kann die Anti-Tumor-Immunantwort wieder aktiviert werden (9). Durch die Kombination eines Immunecheckpoint-Inhibitors mit einer Chemotherapie können die Therapieansätze synergistisch genutzt und in der Folge ein rascheres Ansprechen, ein vermehrter immunogener Zelltod und eine reduzierte Immunsuppression des Tumormikromilieus erzielt werden (10–13).

### RUBY-Studie zeigt beeindruckendes Ansprechen

Vor diesem Hintergrund wurde die multizentrische, randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie RUBY durchgeführt. Die Ergebnisse der Zwischenanalyse nach einer medianen Nachbeobachtung von mindestens 25 Monaten führten zur Zulassung von Dostarlimab plus Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung bei primärem fortgeschrittenem oder rezidivierendem dMMR/MSI-H Endometriumkarzinom (7), da bei diesen Patientinnen (118 von 494) eine signifikante PFS-Verbesserung festgestellt wurde. Zusammen mit einer Chemotherapie (Dostarlimab + Carboplatin-Paclitaxel alle 3 Wochen, gefolgt von einer Dostarlimab-Monotherapie alle 6 Wochen bis zu 3 Jahre) konnte das Progressionsrisiko im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie um 72% reduziert werden (Hazard Ratio [HR]: 0,28; 95%-Konfidenzintervall [KI]: 0,16–0,50;  $p < 0,0001$ ). Das mediane PFS für die Kombination war nach > 2 Jahren Follow-up noch nicht erreicht; bereits nach 12 Monaten hatte sich

ein beeindruckendes Plateau gebildet, wie Heinzlmann-Schwarz anmerkte, und nach 2 Jahren waren noch 61,4% der Patientinnen ohne Progression (medianes PFS im Kontrollarm: 7,7 Monate). Dies wirkt sich auch auf die Überlebensdaten aus: Nach zwei Jahren lebten noch mehr als 83,3 vs. 58,7% (HR: 0,30; 95%-KI: 0,13–0,70) – und das Ergebnis der Kontrollgruppe ist wahrscheinlich nur deshalb so hoch, weil die Patientinnen mit einem Rezidiv im Verlauf der Studie ebenfalls den Checkpoint-Inhibitor erhalten haben, wie die Expertin ergänzte. In beiden Armen wurde das mediane OS bislang nicht erreicht.

Im Rahmen der Studie wurden alle 3 Monate ein CT und eine Laborkontrolle (Entzündungsmarker, TSH, FT4) gemacht, so die Expertin. Die Kombinationstherapie habe sich dabei als ähnlich gut verträglich erwiesen wie die Chemotherapie allein, so Heinzlmann-Schwarz. Immunvermittelte Nebenwirkungen führten in 19 (Dostarlimab) versus 9 (Plazebo) Fällen zum Abbruch der Therapie (7). Und im Studienarm gaben mehr Patienten eine Verbesserung der Lebensqualität an als unter Plazebo. ■

Mü

Quelle: Medienroundtable GSK, «Gebärmutterkrebs – Leben verlängern», 14.2.2024 in Basel.

#### Referenzen:

1. Sasada S et al.: Baseline risk of recurrence in stage I-II endometrial carcinoma. *J Gynecol Oncol.* 2018;29(1):e9. doi: 10.3802/jgo.2018.29.e9.
2. Miller D et al.: Carboplatin and Paclitaxel for Advanced Endometrial Cancer: Final Overall Survival and Adverse Event Analysis of a Phase III Trial (NRG Oncology/GOG0209). *J Clin Oncol.* 2020;38(33):3841-3850.
3. Concin N et al.: ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer.* 2021;31(1):12-39.
4. Leitlinienprogramm Onkologie, S3-Leitlinie Endometriumkarzinom, Version 2.0, Stand 2022.
5. Oaknin A et al.: Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2022;33(9):860-77.
6. Marabelle A et al.: Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol.* 2020;38(1):1-10.

7. Mirza MR et al.: Dostarlimab for Primary Advanced or Recurrent Endometrial Cancer. *N Engl J Med.* 2023;388(23):2145-2158.
8. Dudley JC et al.: Microsatellite Instability as a Biomarker for PD-1 Blockade. *Clin Cancer Res.* 2016;22(4):813-20.
9. Fachinformation Jemperli, [www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch). Zugriff März 2024.
10. Hato SV et al.: Molecular pathways: the immunogenic effects of platinum-based chemotherapeutics. *Clin Cancer Res.* 2014;20:2831-2837.
11. Chen Y et al.: Nab-paclitaxel promotes the cancer-immunity cycle as a potential immunomodulator. *Am J Cancer Res.* 2021;11:3445-3460.
12. Pfannenstiel T et al.: Paclitaxel enhances early dendritic cell maturation and function through TLR4 signaling in mice. *Cell Immunol.* 2010;263:79-87.
13. Sevko A et al.: Antitumor Effect of Paclitaxel Is Mediated by Inhibition of Myeloid-Derived Suppressor Cells and Chronic Inflammation in the Spontaneous Melanoma Model. *J Immunol.* 2013;190:2464-2471.