



PD Dr. Gülten
Oskay-Özcelik, Berlin

ESMO 2023: Welchen Stellenwert hat die Immunonkologie in der gynäko-onkologischen Praxis?

Interview mit PD Dr. med. Gülten Oskay-Özcelik, Praxisklinik Krebsheilkunde, Berlin-Spandau.

Die gynäkologische Onkologie spielte in früheren Jahren beim Jahreskongress der European Society of Medical Oncology (ESMO) eine eher untergeordnete Rolle. Das war in diesem Jahr anders, denn es wurde eine Fülle von Daten mit teilweise praxisveränderndem Charakter vorgetragen. Insbesondere die Immunonkologie spielt dabei eine wichtige Rolle. PD Dr. Gülten Oskay-Özcelik, Berlin, fasst für Sie die aus Ihrer Sicht wichtigsten Ergebnisse zusammen.

» Was hat Sie beim ESMO besonders mitgerissen?

Es war ja eine richtiggehende „Immunomanie“ beim Kongress in der gynäkologischen Onkologie und beim Mammakarzinom. Es hat noch nie so viele Sitzungen zur gynäkologischen Onkologie gegeben. Daran konnten wir sehen, wie die Bedeutung unseres Faches zugenommen hat, und dass man das nicht mal so nebenbei machen kann. Dafür braucht man wirkliche Expertise auf unserem Fachgebiet. Sicher haben die spannenden Daten zur Immunonkologie zu diesem großen Interesse beigetragen. Es gibt inzwischen sogar einen eigenen ESMO-GYN-Kongress.

» Was gab es Neues zur Immuntherapie beim Mammakarzinom?

Das Mammakarzinom ist ja in dem Sinne kein gynäkologischer Tumor, wenngleich wir als Frauenärzt:innen natürlich für viele Patient:innen die ersten Ansprechpartner:innen sind und auch viele Frauen mit Brustkrebs behandeln. Ich will aber gerne kurz auf die Daten eingehen.

Die Immunchemotherapie mit Chemotherapie + Checkpoint-Inhibitoren ist bei metastasierter Brustkrebserkrankung bereits als Standard gesetzt. Grundlage dafür sind die Daten zu Pembrolizumab aus der KEYNOTE-355-Studie und zu

Atezolizumab aus der IMpassion131-Studie in der Erstlinie von Patient:innen mit PD-L1-positivem, metastasiertem, triple-negativem Mammakarzinom (TNBC). Wichtig für die Praxis ist, dass beim metastasierten Mammakarzinom die PD-L1-Expression Voraussetzung für die Wirksamkeit und den Einsatz der Substanzen ist. Dies ist beim frühen TNBC nicht erforderlich, denn in der KEYNOTE-522-Studie haben alle Patientinnen mit TNBC und hohem Rezidivrisiko von der neoadjuvanten Behandlung mit Pembrolizumab + Chemotherapie und der nachfolgenden adjuvanten Pembrolizumab-Monotherapie für 9 Monate nach der Operation profitiert. Das hat sich im 5-Jahres-Update, das beim ESMO vorgestellt wurde, bestätigt [1]. Der Vorteil über alle Subgruppen im ereignisfreien Überleben (EFS) bleibt bestehen, obwohl noch keine Daten zum Gesamtüberleben (OS) vorliegen. Negativ war dagegen die beim ESMO präsentierte NeoTRIP-Studie, in der durch Zugabe des PD-L1-Inhibitors Atezolizumab zur neoadjuvanten Chemotherapie beim frühen TNBC keine Verbesserung des EFS erreicht wurde [2].

» Ist die Immunchemotherapie auch bei Hormonrezeptor-positiven (HR+) Mammakarzinomen wirksam?

Dazu wurden beim ESMO auch Studien vorgestellt. Besonders interessant waren die Daten aus 2 Phase-III-Studien, die einen Benefit für die neoadjuvante

Immunchemotherapie bei HR+ Patientinnen mit frühem Mammakarzinom und hohem klinischen Rezidivrisiko demonstriert haben. Dies war zum einen die KEYNOTE-756-Studie, in der aus der Zugabe von Pembrolizumab zur Chemotherapie eine signifikant erhöhte Rate pathologischer Komplettremissionen (pCR) über alle Subgruppen hinweg resultierte. Allerdings waren die pCR-Raten insgesamt erwartungsgemäß niedrig, weil das HR+ Karzinom nicht so gut auf Chemotherapie anspricht. Die Ergebnisse für den sekundären Endpunkt, das EFS, waren noch unreif [3]. Ein ähnlicher pCR-Vorteil wurde auch in einer zweiten Studie, der CheckMate 7FL, berichtet, in der neoadjuvantes Nivolumab + Chemotherapie im Vergleich zu Placebo + Chemotherapie geprüft wurde [4]. Nivolumab ist bisher noch gar nicht für das Mammakarzinom zugelassen. Die Daten beider Studien deuten darauf hin, dass es einen Effekt der Immuntherapie auch beim HR+ Karzinom gibt. Wie sich das in das Überleben umsetzt, müssen wir noch abwarten. Hier spielen dann sicher auch postneoadjuvante Konzepte zukünftig eine Rolle.

» Ist es absehbar, dass Checkpoint-Inhibitoren auch in die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen/metastasierten Endometriumkarzinoms vorrücken? Gab es beim ESMO neue Aspekte?

Das Endometriumkarzinom (EC) ist die häufigste maligne Erkrankung des

Genitaltraktes bei der Frau und daher für uns in der Frauenarztpraxis ein sehr wichtiges Thema. Hier ändert sich gerade unglaublich viel, was man auch an der aktuellen Leitlinie ersehen kann. Dazu verweise ich gerne auf das Interview mit meinem Kollegen Dr. Christoph Uleer (siehe Seite 16ff). Wir haben lange gewartet, dass wir auch beim EC bahnbrechende Daten bekommen, und das ist jetzt passiert. Prinzipiell gilt, dass bereits bei der Diagnose eines EC eine Molekularpathologie erfolgen muss, denn diese ist ausschlaggebend für die Therapie. Auch das Ansprechen auf Immuncheckpoint-Inhibitoren ist abhängig von der molekularen Klassifikation.

Die ersten Studien mit den Checkpoint-Inhibitoren Dostarlimab und Pembrolizumab als Monotherapie und von Pembrolizumab + Lenvatinib sind beim vorbehandelten EC durchgeführt worden und publiziert und die Ergebnisse in die Leitlinienempfehlungen eingeflossen. Beim ESMO wurden nun auch weitere Daten zum Firstline-Einsatz der Substanzen in Kombination mit Chemotherapie vorgestellt. In der schon früher im Jahr publizierten RUBY-Studie verbesserte Dostarlimab + Carboplatin/Paclitaxel signifikant das progressionsfreie Überleben (PFS) im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie bei Patientinnen mit primärem fortgeschrittenem oder rezidierten EC, wobei besonders die Subgruppe der Mismatch-repair-defiziente (dMMR) Patientinnen profitierte [5]. Nun wurden beim ESMO auch Daten von 118 Patientinnen, die „Patient Reported Outcomes“ dokumentiert hatten, aus dieser Studie vorgestellt. Die Patientinnen berichteten über Verbesserungen der allgemeinen Lebensqualität, der emotionalen Funktion, der sozialen Funktion und von Schmerzen im Verlauf der Behandlung [6]. In der vergleichbaren Studie NRG GY018 mit Pembrolizumab + Chemotherapie mit Carboplatin/Paclitaxel war ebenfalls ein längeres PFS bei Patientinnen mit dMMR, unabhängig von der Art des MMR-Verlusts, auch nach längerem klinischen Follow-up nachweisbar. Auch die Ansprechraten und Ansprechdauern waren signifikant verbessert.

Diese Daten zu den Checkpoint-Inhibitoren in der Firstline werden

unseren gesamten Therapiealgorithmus verändern, sobald die Zulassungen vorliegen. Es wurde dann auch noch eine ähnlich konzipierte Studie mit Atezolizumab vorgestellt, die ebenfalls bei Patientinnen mit fortgeschrittenem/rezidivierendem EC zu einer statistisch signifikanten Verbesserung des PFS führte, mit einem besonders ausgeprägten Nutzen bei dMMR-Patientinnen [7].

» Welche Rolle wird die Immuntherapie zukünftig beim Zervixkarzinom spielen?

Für mich am interessantesten waren beim ESMO die Daten zur Immuntherapie beim Zervixkarzinom, denn diese etablieren komplett neue Konzepte für die Therapie – u.a. die Integration von Checkpoint-Inhibitoren in das bisher als Standard geltende radiochemotherapeutische Konzept.

In der KEYNOTE-A18-Studie verbesserte die Kombination von Pembrolizumab und gleichzeitiger Radiochemotherapie bei lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom mit hohem Rezidivrisiko das Outcome erstmals seit 25 Jahren signifikant [8]. Diese positive Studie mit Immuntherapie halte ich für sehr wichtig, denn sie steht im Gegensatz zu der letztes Jahr publizierten negativen CALLA-Studie mit Durvalumab [9].

Ein neues Konzept mit einer Induktionstherapie gefolgt von Radiochemotherapie untersucht die GCIC-Interlace-Studie, in die 500 Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem Gebärmutterhalskrebs eingeschlossen wurden [10]. Sie erhielten randomisiert entweder über 6 Wochen eine Induktionstherapie mit Carboplatin/Paclitaxel gefolgt von einer Standard-Radiochemotherapie mit Cisplatin oder eine alleinige Radiochemotherapie. Nach 5 Jahren betrug die PFS-Rate im experimentellen Arm vs. Standard 73% vs. 64% und die OS-Rate 80% vs. 72%. Die Unterschiede waren signifikant. In der Diskussion kam zur Sprache, dass die untersuchte Population möglicherweise nicht vollständig auf eine Hochrisikoerkrankung hindeutet, aber die Ergebnisse sprechen für sich und das ist ein Konzept, das man morgen schon in der Praxis umsetzen kann, da alles zugelassen ist.



BNGO-Hauptstadtkongress 2024

Der 12. BNGO-Hauptstadtkongress findet am 24./25. Mai 2024 traditionsgemäß im Hotel Maritim pro Arte in Berlin statt. Save the date!

» Gab es neue, praxisverändernde Erkenntnisse zur Immuntherapie beim Ovarialkarzinom?

Nein, leider nicht. Beim Ovarialkarzinom wurden wir ja in den vergangenen Jahren mit Studienergebnissen auch beim ESMO verwöhnt, und die PARP-Inhibitoren sind inzwischen als Erhaltungstherapie in der Firstline und im Rezidiv Standard. Die Studie ANITA, die beim ESMO präsentiert wurde, mit dem PD-L1-Inhibitor Atezolizumab + Chemotherapie und einer Erhaltungstherapie mit Niraparib beim platinsensiblen Ovarialkarzinom ist leider negativ ausgefallen und die Zugabe des Checkpoint-Inhibitors hat nicht zur Verbesserung des PFS geführt [11]. Die Daten zur Kombination von Durvalumab – ebenfalls ein PD-L1-Inhibitor – in Kombination mit Chemotherapie und Bevacizumab und Erhaltungstherapie mit Durvalumab, Bevacizumab und Olaparib in der DUO-O-Studie sind schon beim ASCO vorgestellt worden und konnten zeigen, dass die Checkpoint-Blockade auch beim Ovarialkarzinom einen Stellenwert haben könnte [12]. Allerdings müssen meiner Meinung nach die Patientinnenkollektive, die tatsächlich von der Immuntherapie profitieren, noch genauer definiert werden. Eventuell

muss man die Immuntherapeutika auch früher einsetzen, nicht erst wenn die Tumorzellen immunogen schon völlig „ausgepowert“ sind. Dies wird in laufenden Studien geklärt werden.

» Ihr Fazit für die Praxis?

Insgesamt sind die Immunonkologika in jedem Fall eine sehr große Bereicherung für die Behandlung von Patientinnen mit gynäkologischen Krebserkrankungen. Diese sollten auch breit eingesetzt werden, wo möglich und zugelassen. Ich rate allen Kolleg:innen, die bei Patientinnen mit gynäkologischen Tumorerkrankungen eine immunonkologische Therapie z.B. mit Checkpoint-Inhibitoren planen, sich interdisziplinär mit denjenigen Fächern auszutauschen, die schon länger Erfahrung mit den immunonkologischen

Therapeutika haben. Häufig kommen Fragen auf, wie man die Glukokortikoid-Gabe handhabt, die ja z.B. Bestandteil der Prämedikation bei Taxanen oder der Antiemese ist, oder mit welchen Basistherapeutika wie z.B. Protonenpumpen-Inhibitoren oder Schmerzmitteln es zu Interaktionen kommen kann.

Vielen Dank für das Gespräch!

*Das Interview führte
Dr. rer. nat. Petra Ortner*

1. Schmid P et al. ESMO 2023, Abstr. LBA18.
2. Gianni L et al. ESMO 2023, Abstr. LBA19.
3. Cardozo F et al. ESMO 2023, Abstr. LBA21.
4. Loi S et al. ESMO 2023, Abstr. LBA20.
5. Mirza MR et al. N Engl J Med 2023;388:2145-2158.

6. Valabrega G et al. ESMO 2023, Abstr. 749P.
7. Colombo N et al. ESMO 2023, Abstr. LBA40.
8. Lorusso D et al. ESMO 2023, Abstr. LBA38.
9. Monk B. Int J Gynecologic Cancer 2022;32 (Suppl 3):A2-A3.
10. McCormack M et al. ESMO 2023, Abstr. LBA8.
11. Gonzales-Martin A et al. ESMO 2023, Abstr. LBA37.
12. Harter P. J Clin Oncol 2023;41(Suppl 17): Abstr. LBA5506.

BNGO e.V.

Geschäftsstelle
Friedenstraße 58
15366 Neuenhagen
Tel.: 03342/42689 -70
Fax: 03342/42689 -80
E-Mail: info@bngo.de
Internet: www.bngo.de

