

Dr. Franziska Lenz
Dr. Tilly Nothhelfer
Dr. Priska Bützberger
Gynäkologie und Onkologie,
Kantonsspital Baden

Perspektiven und Herausforderungen der Immuntherapie in der Gynäkologie

In der gynäkologischen Onkologie zeichnet sich ein bemerkenswerter Wandel ab. Lange Zeit bildeten chirurgische Verfahren, Radiotherapie und klassische Chemotherapie den Goldstandard der Behandlung solider gynäkologischer und Mammakarzinome. Mit der Integration der Immuntherapie wurde ein komplett neues therapeutisches Kapitel eröffnet.

Das Wirkprinzip der Immunonkologie beruht auf der Aktivierung des körpereigenen Immunsystems, welches in der Lage ist, Tumorzellen gezielt zu detektieren und anschliessend zu zerstören. Dieses neue Therapie-spektrum ist durch überzeugende Daten inzwischen fest in der klinischen Routine verankert.

Für die tägliche gynäkologische Praxis ist es entscheidend, die zugrundeliegenden Wirkmechanismen der Immuntherapie sowie die molekulare Tumorbilogie zu kennen und gleichzeitig die Besonderheiten im Management immunvermittelter Nebenwirkungen zu berücksichtigen. Besonders die intensiverte und verlängerte Nachsorge stellt eine neue Herausforderung dar, da immunvermittelte Nebenwirkungen (irAEs) mitunter verzögert, teils auch erst nach Therapieabschluss, auftreten können. Die erweiterten Therapieoptionen und die wachsende Komplexität des Nebenwirkungsmanagements verdeutlichen mehr denn je die Bedeutung einer engen interdisziplinären Zusammenarbeit.

Wirkprinzip der Immuntherapie

Im Gegensatz zu klassischen Zytostatika, die Tumorzellen durch direkte DNA-Schädigung oder eine Inhibition der Zellproliferation eliminieren, beruht die Immuntherapie auf der Reaktivierung der endogenen Abwehrmechanismen mittels tumorantigenspezifischer T-Zellen (1). Die Interaktionen zwischen dem Immunsystem, den Tumorzellen und deren Mikroumgebung spielen eine entscheidende Rolle bei der Tumorentste-

hung und dessen Progression. Tumorzellen nutzen inhibitorische Signale, insbesondere über die Achse des auf T-Zellen exprimierten Rezeptors programmed cell death protein 1 (PD-1) und seines Liganden PD-L1 auf Tumor- oder Immunzellen, um die T-Zell-Aktivität gezielt zu unterdrücken. Die Expression von PD-L1 dient in mehreren klinischen Studien als Biomarker. Monoklonale Antikörper, die als Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICI) bezeichnet werden, blockieren diese Interaktion, wodurch die T-Zell-Antwort reaktiviert wird und das Immunsystem erneut in die Lage versetzt wird, Tumorzellen effektiv zu erkennen und zu bekämpfen. Ein wesentlicher Vorteil gegenüber der klassischen Chemotherapie besteht darin, dass ICIs eine nachhaltige und spezifische Aktivierung des Immunsystems induzieren können. Dieser Effekt kann über den eigentlichen Behandlungszeitraum hinaus persistieren und somit langfristige Remissionen bewirken.

Besonders prädestiniert für den Einsatz von ICI sind Tumoren mit hoher Mutationslast und ausgeprägter Immunogenität. Dazu zählen insbesondere Endometriumkarzinome mit Defekten in den DNA-Reparaturmechanismen, Zervixkarzinome und triple-negative Mammakarzinome. In fortgeschrittenen Stadien können Patientinnen mit diesen Tumorentitäten von einer Immuntherapie profitieren.

Immuntherapie beim Endometriumkarzinom

Sowohl in der Primärtherapie fortgeschrittener Endometriumkarzinome als auch bei rezidivierender Erkrankung haben Immuncheckpoint-Inhibitoren mittlerweile einen hohen Stellenwert. Die Immuncheckpoint-Inhibitoren Pembrolizumab, Dostarlimab und Durvalumab sind für die Behandlung von Endometriumkarzinomen mit hochfrequenter Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) oder Mismatch-Reparatur-

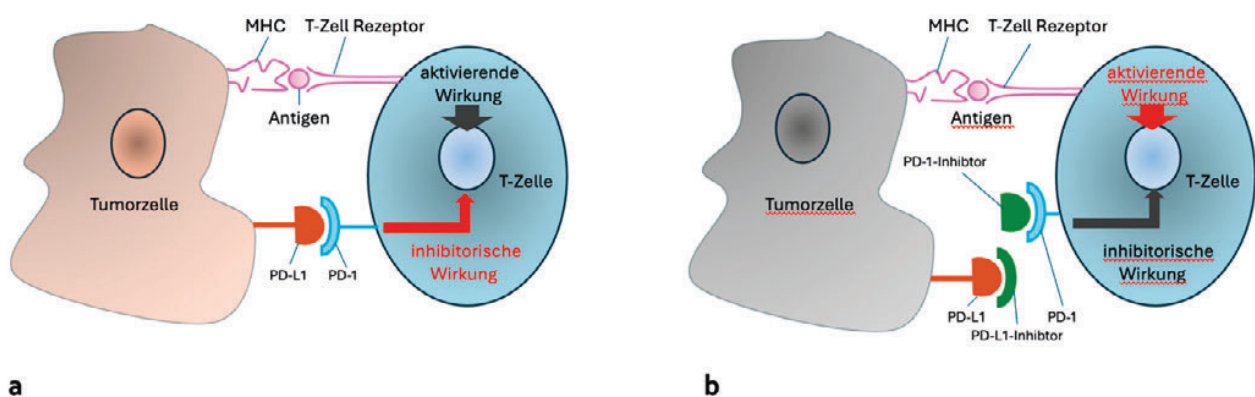


Abb. 1. a) Tumorzellen entziehen sich der Immunantwort durch die inhibitorische PD-L1/PD-1-Achse auf T-Zellen. b) PD-L1- oder PD-1-Inhibitoren heben die Hemmung der Immuncheckpoints auf, sodass T-Zellen eine tumor-antigen-vermittelte Immunantwort auslösen können (modifiziert nach [1]).

Defizienz (dMMR) zugelassen. Beim fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinom konnte durch die Phase-III-Studie RUBY gezeigt werden, dass die Kombination von Dostarlimab mit einer Standardchemotherapie im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie zu einer signifikanten Verringerung des Sterberisikos um etwa ein Drittel ($HR = 0,69$) führte (2). Der Überlebensvorteil war dabei in der dMMR/MSI-H-Population besonders deutlich ausgeprägt. Auch zeigte die Hinzugabe von Durvalumab zur Standardchemotherapie bei Patientinnen mit fortgeschrittenen Endometriumkarzinomen in der Duo-E-Studie einen signifikanten Vorteil im progressionsfreien Überleben (PFS) unter Durvalumab ($HR 0,71$), dies auch in Kombination mit einem Parp-Inhibitor, insbesondere bei Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) ($HR 0,42$) (3). Ergänzend belegte die Phase-III-Studie KEYNOTE-868/NRG-GY018, dass die Zugabe von Pembrolizumab zur Standardchemotherapie mit anschließender Pembrolizumab-Erhaltungstherapie das Risiko für Progression oder Tod bei Patientinnen mit dMMR-Endome-

triumkarzinomen um rund 70% und bei Patientinnen mit pMMR-Tumoren um 46% gegenüber der Placebogruppe reduzierte (4).

Im palliativen Setting bewies die KEYNOTE-775-Studie, dass die Kombination des PD-1-Inhibitors Pembrolizumab mit Lenvatinib bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Endometriumkarzinom, welche bereits eine platinhaltige Vortherapie durchgeführt haben, auch ohne dMMR-Status (also pMMR/MSI-stabil) ein signifikant längeres PFS und ein verbessertes Gesamtüberleben (OS) im Vergleich zum Kontrollarm hatten (5). Dabei lag das mediane PFS bei 7,2 vs. 3,8 Monaten und das mediane OS bei 18,3 vs. 11,4 Monaten zugunsten der Kombinationstherapie.

Diese Ergebnisse verdeutlichen den Paradigmenwechsel in der Behandlung des Endometriumkarzinoms. Immuntherapien erweisen sich sowohl in der Erstlinie als auch in der Rezidivsituation als hoch wirksam, insbesondere wenn die molekularen Marker berücksichtigt werden.

Immuntherapie beim Zervixkarzinom

Auch für das Zervixkarzinom konnte der Einsatz von Immuncheckpoint-Inhibitoren ebenfalls überzeugende Ergebnisse zeigen. Beim lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinom wurde in der Phase-III-Studie KEYNOTE-A18 die Zugabe von Pembrolizumab zu einer Radiochemotherapie mit einem klaren Vorteil im progressionsfreien Überleben (PFS) verdeutlicht: nach 24 Monaten betrug die PFS-Rate 68 % in der Pembrolizumab-Gruppe gegenüber 57 % im Placeboarm (HR 0,70) (6).

Auch in der Rezidiv- und Metastasierungssituation bestätigte die KEYNOTE-826-Studie die Wirksamkeit von Pembrolizumab (7). Die Kombination mit einer Standard-Chemotherapie führte hier insbesondere bei Patientinnen mit PD-L1-positiven Tumoren zu einem signifikanten Überlebensvorteil mit einer Reduktion des Sterberisikos um etwa 40 %.

Immuntherapie beim Mammakarzinom

Das triple-negative Mammakarzinom (TNBC) weist eine besondere Immunogenität auf und stellt daher ein geeignetes Ziel für den Einsatz von Checkpoint-Inhibitoren wie Pembrolizumab und Atezolizumab dar. In der Phase-III-Studie KEYNOTE-522, die Patientinnen mit hohem Rückfallrisiko (nodal-positiv oder mindestens T2) einschloss, führte die Kombination von Pembrolizumab mit einer neoadjuvanten Chemotherapie zu einer signifikanten Steigerung der pathologischen Komplettremission (pCR) auf 64,8 % gegenüber 51,2 % unter alleiniger Chemotherapie (8). Bei einem medianen Follow-up von rund 75 Monaten zeigte sich nach fünf Jahren ein signifikanter Überlebensvorteil, mit einer Gesamtüberlebensrate von 86,6 % im Pembrolizumab-Chemotherapie-Arm gegenüber 81,7 % im Placebo-Chemotherapie-Arm.

Für Patientinnen mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem TNBC stehen bei hoher PD-L1-Expression sowohl Atezolizumab (IMpassion-130) als auch Pembrolizumab (KEYNOTE-355) als Therapieoptionen zur Verfügung (9, 10). In der Phase-III-Studie KEYNOTE-355 zeigte die Kombination von Pembrolizumab mit einer Chemotherapie eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (PFS) und Gesamtüberlebens (OS) in der PD-L1-positiven Subgruppe.

Nebenwirkungen:

Immuntherapien zeichnen sich in der Regel durch eine gute Verträglichkeit aus. Die Aktivierung des körpereigenen Immunsystems durch Immuncheckpoint-Inhibitoren kann sich jedoch auch gegen gesunde Strukturen nahezu aller Organsysteme richten und dabei teils schwerwiegende unerwünschte Wirkungen hervorrufen, die als immunvermittelte Nebenwirkungen, sogenannte immune-related adverse events (irAEs), bezeichnet werden (11):

Häufig treten dermatologische, endokrinologische und gastrointestinale Nebenwirkungen auf, während schwerwiegendere Komplikationen wie kardiovaskuläre oder neurologische irAEs vergleichsweise selten sind (11). Das Auftreten von irAEs ist individuell unterschiedlich und wird von der verabreichten Substanz, der Tumorbiologie sowie patientenspezifischen Faktoren beeinflusst. Ein besonderes Merkmal ist der unvorhersehbare Zeitpunkt ihres Erscheinens: IrAEs manifestieren sich in den ersten Wochen bis drei Monate nach Therapiebeginn, können aber in Einzelfällen noch nach bis zu einem Jahr nach Therapieende auftreten (11). Hautreaktionen treten in aller Regel schon früh in Erscheinung. Endokrine Nebenwirkungen können dagegen verzögert entstehen und treten vor allem in Form von Schilddrüsenfunktionsstörungen

Tabelle 1. Nebenwirkungen der Immuntherapie (irAEs):

Dermatologisch	Exantheme, Pruritus, vitiligoartige Veränderungen
Endokrinologisch	Hypo- oder Hyperthyreose, Hypophysitis, Nebenniereninsuffizienz
Gastrointestinal	Kolitis, Diarrhö, abdominale Schmerzen
Hepatisch	Transaminasenerhöhung, Hepatitis
Pulmonal	Pneumonitis
Rheumatologisch	Arthralgie, Myositis, Vaskulitis
Renal	Nephritis
Kardial	Myo- oder Perikarditis, Arrhythmien
Neurologisch	Neuropathie, Enzephalitis

gen auf, die häufig eine lebenslange Substitutionstherapie erforderlich machen.

Viele Nebenwirkungen sind leichtgradig, auf Laborveränderungen beschränkt, konservativ therapierbar und häufig reversibel. Andere hingegen sind schwerwiegend, erfordern eine systemische Kortikosteroidtherapie oder weitere Immunsuppressiva und können im Einzelfall lebensbedrohlich verlaufen. Entscheidend sind daher eine umfassende Aufklärung, auch über mögliche Latenzzeiten, sowie ein rasches interdisziplinäres Handeln im Falle eines Ereignisses.

Praktische Empfehlungen für die Nachsorge

Vor Therapiebeginn ist eine ausführliche Anamnese unerlässlich, insbesondere im Hinblick auf vorbestehende Autoimmunerkrankungen, Infektionen oder Organfunktionsstörungen. Patientinnen sollten regelmäßig aktiv nach unspezifischen Symptomen wie Müdigkeit, gastrointestinale Beschwerden, Hautveränderungen oder Dyspnoe befragt werden, um irAEs frühzeitig zu erkennen (11).

Zur Routinekontrolle gehören zu Therapiebeginn ein Infektionsscreening und die Erhebung relevanter Laborparameter (12): Differenzialblutbild, Transaminasen, Nierenfunktion, Elektrolyte, Schilddrüsenparameter, Herzenzyme, Blutzuckerscreening und gegebenenfalls ein Hormonstatus zur endokrinen Abklärung sowie Gerinnungsparameter bei Risikopatientinnen. Je nach individuellem Risikoprofil der Patientinnen kann der Umfang der Laboruntersuchungen angepasst werden.

Während der aktiven Behandlung erfolgen die Kontrollen meist alle zwei bis vier Wochen, später alle vier bis sechs Wochen (12). Auch nach Therapieende sind Nachsorgeuntersuchungen im Abstand von etwa drei Monaten im ersten Jahr sinnvoll, die anschließend stufenweise verlängert werden können. Ab Grad-II-Toxizitäten sollten eine Therapiepause und eine systemische Kortikosteroidtherapie erwogen werden. Schwerwiegende oder lebensbedrohliche irAEs (Grad 3–4) können eine stationäre Aufnahme und den Einsatz einer hochdosierten Steroidtherapie und gegebenenfalls zusätzlicher Immunsuppressiva erforderlich machen (12). Abhängig von den betroffenen Organen ist eine frühzeitige interdisziplinäre Zusammenarbeit

Tabelle 2. Diagnostik vor und während ICI Therapie (nach Özdemir et al [12])

Organsystem/Funktion	Vor ICI-Therapie (Baseline)	Während ICI-Therapie erste 3 Monate	Während ICI-Therapie nach 3 Monaten
Hepatisch	AST, ALT, GGT, ALP, Bilirubin	AST, ALT, GGT, ALP, Bilirubin (jede ICI-Gabe) alle 4–6 Wochen	AST, ALT, GGT, ALP, Bilirubin (alle 4–6 Wochen, danach alle 3–6 Monate)
Endokrinologisch	TSH, fT3, fT4, AMH, FSH, LH, Estradiol, Glucose, Hb1Ac	TSH, fT4, fT3	AMH, FSH, LH, Estradiol, Hb1Ac, TSH, fT4, fT3 (alle 3–6 Monate)
Kardial	EKG, CK, Troponin T, TTE	CK, Troponin T (jede ICI-Gabe)	CK, Troponin T (alle 4–6 Wochen)
Nephrologisch	Kreatinin, Urinstatus	Kreatinin	Kreatinin (alle 4–6 Wochen), Urinstatus (alle 3–6 Monate)
Elektrolythaushalt	Elektrolyte	Elektrolyte	Elektrolyte
Knochenstoffwechsel	Calcium, Albumin, Vitamin D3	–	Calcium, Albumin (alle 3–6 Monate)
Hämatologisch	Differenzialblutbild	Differenzialblutbild	Differenzialblutbild
Infektiologisch	Hepatitis B/C, HIV	–	–
Gerinnung & Fibrinolyse	INR, PT, PTT, D-Dimer, Fibrinogen, Ferritin	–	INR, PT, PTT (alle 3–6 Monate)
Gastrointestinal	CMV	–	–
Pulmonal	Spirometrie, DLCO	–	–
Neurologisch	Neurologische Untersuchung	–	–

mit Fachärztinnen und -ärzten aus Endokrinologie, Gastroenterologie, Pneumologie, Kardiologie oder Dermatologie essenziell.

Fazit

Die Immuntherapie eröffnet in der gynäkologischen Onkologie neue Behandlungsoptionen, besonders für molekular definierte Subgruppen. Ihr Einsatz erfordert jedoch eine hohe Sensibilität für das Erkennen sowie ein sorgfältiges Management der immunvermittelten Nebenwirkungen. Konsequente Betreuung und Nachsorge sind entscheidend, um Komplikationen früh zu erkennen, die Lebensqualität zu erhalten und den Therapieerfolg langfristig zu sichern.

Merke

1. Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICI) reaktivieren T-Zellen, indem sie die PD-1/PD-L1-vermittelte Hemmung durch Tumorzellen blockieren und ermöglichen so eine gezielte Erkennung und Eliminierung von Tumorzellen, sowie eine längerfristige Immunüberwachung.
2. Besonders wirksam sind ICIs bei Tumoren mit hoher Mutationslast und starker Immunogenität, darunter fortgeschrittene triple-negative Mammakarzinome und Zervixkarzinome, sowie dMMR/MSI-H-Endometriumkarzinome.
3. Checkpoint-Inhibitoren werden sowohl in der Erstlinientherapie als auch bei Rezidiv eingesetzt.

4. IrAEs können verzögert auftreten. Molekulare Charakterisierung, engmaschige Laborkontrollen und interdisziplinäres Management sind entscheidend.

Literatur

1. Hartkopf AD, Immuntherapie in der gynäkologischen Onkologie und Senologie, *Gynäkologie* 56, 557–65 (2023). <https://doi.org/10.1007/s00129-023-05109-6>.
2. Powell MA et al., Overall survival in patients with endometrial cancer treated with dostarlimab plus carboplatin-paclitaxel in the randomized ENGOT-EN6/GOG-3031/RUBY trial. *Ann Oncol.* 2024 Aug;35(8): 728–38. doi: 10.1016/j.annonc.2024.05.546. Epub 2024 Jun 10. PMID: 38866180.
3. Westin SN et al., Durvalumab Plus Carboplatin/Paclitaxel Followed by Maintenance Durvalumab With or Without Olaparib as First-Line Treatment for Advanced Endometrial Cancer: The Phase III DUO-E Trial. *J Clin Oncol.* 2024 Jan 20;42(3): 283–99. doi: 10.1200/JCO.23.02132. Epub 2023 Oct 21. Erratum in: *J Clin Oncol.* 2024 Sep 20;42(27): 3262. doi: 10.1200/JCO-24-01660. PMID: 37864337; PMCID: PMC10824389.
4. Eskander et al., Pembrolizumab plus Chemotherapy in Advanced Endometrial Cancer. *N Engl J Med.* 2023 Jun 8;388(23): 2159–70. doi: 10.1056/NEJMoa2302312. Epub 2023 Mar 27. PMID: 36972022; PMCID: PMC10351614.
5. Makker V et al., KEYNOTE-775 Investigators. Lenvatinib plus Pembrolizumab for Advanced Endometrial Cancer. *N Engl J Med.* 2022 Feb 3;386(5): 437–48. doi: 10.1056/NEJMoa2108330. Epub 2022 Jan 19. PMID: 35045221; PMCID: PMC11651366.
6. Lorusso D et al., Pembrolizumab or placebo with chemoradiotherapy followed by pembrolizumab or placebo for newly diagnosed, high-risk, locally advanced cervical cancer (ENGOT-cx11/GOG-3047/KEYNOTE-A18): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial, *The Lancet*, Volume 404, Issue 10460, 1321–32.
7. Monk BJ et al., KEYNOTE-826 Investigators. First-Line Pembrolizumab + Chemotherapy Versus Placebo + Chemotherapy for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer: Final Overall Survival Results of KEYNOTE-826. *J Clin Oncol.* 2023 Dec 20;41(36): 5505–11. doi: 10.1200/JCO.23.00914. Epub 2023 Nov 1. PMID: 37910822.
8. Schmid P et al KEYNOTE-522 Investigators. Overall Survival with Pembrolizumab in Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2024 Nov 28;391(21): 1981–91. doi: 10.1056/NEJMoa2409932. Epub 2024 Sep 15. PMID: 39282906.
9. Cortes J et al., KEYNOTE-355 Investigators. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet.* 2020 Dec 5;396(10265): 1817–28. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32531-9. PMID: 33278935.
10. Emens LA et al., First-line atezolizumab plus nab-paclitaxel for unresectable, locally advanced, or metastatic triple-negative breast cancer: IMpassion130 final overall survival analysis. *Ann Oncol.* 2021 Aug;32(8): 983–93. doi: 10.1016/j.annonc.2021.05.355. Epub 2021 Jul 1.
11. Haanen J et al., ESMO Guidelines Committee. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017 Jul 1;28(suppl_4): iv119–42. doi: 10.1093/annonc/mdx225. Erratum in: *Ann Oncol.* 2018 Oct 1;29(Suppl 4):iv264–iv266. doi: 10.1093/annonc/mdy162. PMID: 28881921.
12. Özdemir BC et al., Multidisciplinary recommendations for essential baseline functional and laboratory tests to facilitate early diagnosis and management of immune-related adverse events among cancer patients. *Cancer Immunol Immunother.* 2023 Jul;72(7): 1991–2001. doi: 10.1007/s00262-023-03436-0. Epub 2023 Apr 5.