

Einsatz und Management von Immuncheckpointinhibitor-Therapien

Neue Chancen – neue Herausforderungen

T. Bartl¹, B. Schmalfeldt², J. Sehoul³, K. Pietzner³

■ Die Zulassung von Checkpointinhibitoren (CPIs) hat in den vergangenen Jahren einen Paradigmenwechsel in der Behandlung einer Vielzahl solider Tumoren bewirkt. Während CPIs für andere Tumorentitäten wie das metastasierte Melanom und das nicht-kleinzellige Bronchialkarzinom mittlerweile in die Erstlinientherapie aufgerückt sind, steht diese Substanzklasse der gynäkologischen Onkologie erst seit 2021 außerhalb klinischer Studien zur Verfügung (1, 2). Eindrucksvolle Daten zur klinischen Wirksamkeit eröffnen für das bislang nur schwer therapierbare rezidierte Endometrium- bzw. rezidierte oder fortgeschrittene Zervixkarzinom vielversprechende therapeutische Möglichkeiten, jedoch stellen CPIs behandelnde GynäkologInnen angesichts spezifischer immunvermittelter Nebenwirkungen dieser Substanzklasse auch vor klinische Herausforderungen.

CPIs sind parenteral verabreichte monoklonale Antikörper mit immunmodulatorischer Wirkung, die im Gegensatz zu „klassischen“ zytotoxischen Chemotherapien keine direkte antitumorale Wirkung aufweisen, sondern eine gezielte Überaktivierung des adaptiven Immunsystems gegen Krebszellen bewirken.

¹ Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Klinische Abteilung für Allgemeine Gynäkologie und Gynäkologische Onkologie, Medizinische Universität Wien

² Frauenklinik, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

³ Klinik für Gynäkologie mit Zentrum für onkologische Chirurgie, Charité – Universitätsmedizin Berlin

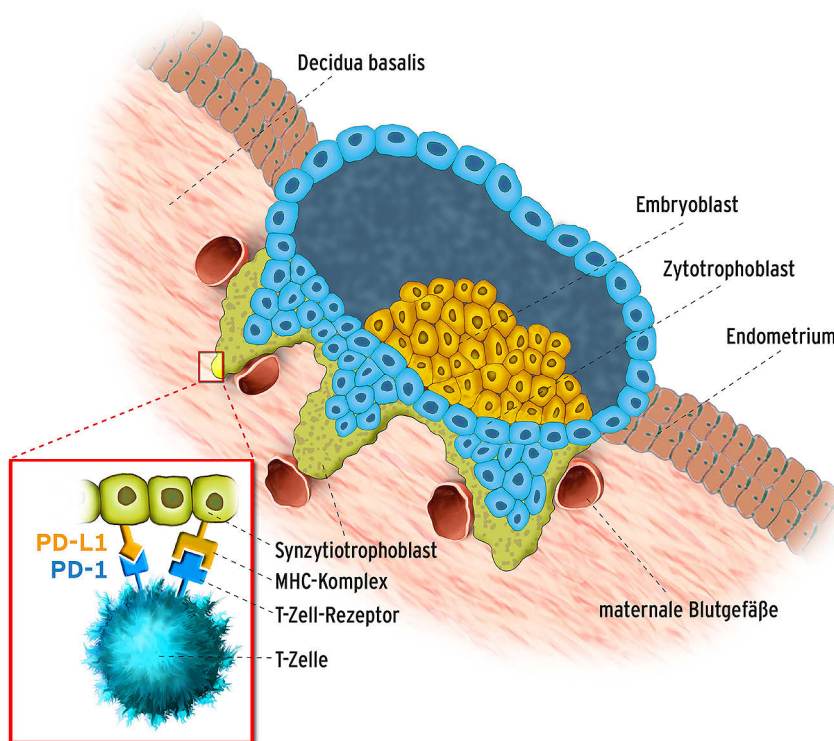


Abb. 1: Zottenbildung des Synzytiotrophoblasten (2.–3. Schwangerschaftswoche). Der Synzytiotrophoblast bildet anastomosierende Stränge, die in das Endometrium vordringen und maternale Kapillaren arrodieren (1). An der Kontaktstelle zwischen Zellen des Synzytiotrophoblasten und maternalem Blut werden T-Zellen durch PD-1/PD-L1-Interaktion downreguliert, dadurch wird eine Immunantwort gegen die Frühschwangerschaft verhindert (2).

Diese erfolgt durch Bindung des Antikörpers an das Programmed Cell Death Protein 1 (PD-1) bzw. seinen Liganden (PD-L1) an der Interaktionsstelle zwischen zytotoxischer T-Zelle und Krebszelle.

Zahlreiche Tumorarten – so auch das Endometriumkarzinom und das Zervixkarzinom – bedienen sich einer „molekularen Mimikry“, um sich einer adaptiven Immunantwort zu entziehen: PD-L1 wird in physiologischem menschlichem Gewebe beinahe ubiquitär exprimiert und ist Bestandteil eines perfekt aus-

balancierten Gleichgewichts zwischen immunstimulierenden und immuninhibierenden Signalen, sodass Antigene durch das körpereigene Immunsystem effektiv bekämpft werden können, zugleich aber das Risiko einer Autoimmunreaktion minimal bleibt. Bei Kontakt einer T-Zelle mit humanem Gewebe „erkennt“ die T-Zelle dieses als körpereigen, unter anderem durch Rezeptor-Liganden-Interaktion von PD-1/PD-L1. In der Folge entsteht ein inhibitorisches Signal im Sinn eines negativen Feedbacks, das die T-Zell-Proliferation und Zytokinproduktion hemmt (3).

Eine besonders hohe PD-L1-Expression wird im Rahmen einer Schwangerschaft auf Zellen des Synzytiotrophoblasten beobachtet: Obwohl Synzytiotrophoblast-Zellen fremdes Erbgut tragen und in intensivem Kontakt zu mütterlichem Blut eine Antigenreaktion auslösen und folglich eine Immunreaktion provozieren und abgestoßen werden müssten, können sie dem maternalen Immunsystem durch besonders hohe PD-L1-Expression entgehen (Abb. 1). PD-L1 dürfte somit eine Voraussetzung für eine erfolgreiche Nidation und den Beginn jeder physiologischen Schwangerschaft darstellen. Diese Rationale wird durch die Beobachtung drastisch erhöhter immunmediierter Fehlgeburtsraten im Fall einer CPI-Applikation im Tierversuch gestützt (4). Im späteren Schwangerschaftsverlauf nimmt die PD-L1-Expression als Folge der zunehmenden Blutzirkulation entlang des Synzytiotrophoblasten und des dadurch vermehrten Kontakts mit dem maternalen Immunsystem stetig zu. Als klinische Konsequenz der hohen PD-L1-Expression von Trophoblastzellen zeigen aus diesem Gewebe – sehr selten – hervorgehende Chorionkarzinome in frühen klinischen Studien vielversprechende Ansprechraten auf Therapieversuche mit CPIs (5, 6).

Während eine PD-L1-vermittelte Immunevasion des Synzytiotrophoblasten physiologisch ist, können Krebszellen diesen Effekt nutzen, um sich durch

Expression von PD-L1 als körpereigenes Gewebe zu tarnen, T-Zell-Aktivität zu dämpfen und somit einer effektiven Immunantwort zu entgehen. Der Einsatz von CPIs bewirkt an dieser Stelle eine gezielte Bindung des Antikörpers an PD-1 bzw. PD-L1 und somit eine Blockade der Interaktion zwischen Tumorzelle und T-Zelle. Die pathologische Downregulation der T-Zelle wird aufgehoben, sodass eine adaptive Immunantwort gegen das Tumorgewebe wieder induziert werden kann.

Aktuelle EMA-Zulassungen für CPIs in der Gynäkoonkologie

In der gynäkologischen Onkologie stehen derzeit für das fortgeschrittene bzw. rezidierte Endometrium- und Zervixkarzinom insgesamt drei EMA-Zulassungen für den Einsatz von Checkpointinhibitoren in verschiedenen Indikationen zur Verfügung (Tab. 1).

Die erste EMA-Zulassung eines CPI in der gynäkologischen Onkologie erfolgte für den PD-1-Inhibitor Dostarlimab im April 2021 für die Monotherapie des rezidierten, mikrosatelliteninstabilen (MSI-high) oder Mismatch-Repairprotein-defizienten (MMRd) Endometriumkarzinoms nach Rezidiv oder Progress nach platinbasierter Chemotherapie (500 mg fixed-dose q3w über 4 Zyklen i.v., gefolgt von 1.000 mg q6w Erhaltung bis Progression). Wissenschaftlicher Hintergrund

ist die GARNET-I-Studie, eine single-arm, open-label Multicenterstudie, die für 129 Patientinnen mit MMRd/MSI-high-Tumoren unter Dostarlimab Ansprechraten von 43,5 % (95 % KI 34,0–53,4) und ein PFS von 12,2 Monaten bei guter Verträglichkeit berichtet. Obwohl das Fehlen eines zweiten Studienarms die Interpretation der Ergebnisse einschränkt und Vergleiche mit anderen Studien methodisch nur unter Vorbehalt zu treffen sind, ist für ein ähnliches Kollektiv (KEYNOTE-775, (8)) unter Monochemotherapie unabhängig vom MMR/MSI-Status ein medianes Gesamtüberleben von 11,4 Monaten beschrieben. Mature Überlebensdaten sind abzuwarten, die bisher publizierten Ergebnisse der GARNET-Studie sind als vielversprechend zu werten (7).

Im Dezember 2021 wurde Pembrolizumab in der Kombination mit dem oralen Multityrosinkinaseinhibitor Lenvatinib (Pembrolizumab 200 mg fixed-dose q3w i.v., Lenvatinib 20 mg 1x1 täglich p.o. bis Progression) zur Therapie des Endometriumkarzinoms nach Rezidiv oder Progress nach platinbasierter Chemotherapie, unabhängig vom MSI- bzw. MMR-Status, zugelassen. Die Zulassung erfolgte entsprechend den Daten der KEYNOTE-775-Studie, einer multizentrischen, randomisierten Phase-III-Studie, die Pembrolizumab/Lenvatinib mit einer Investigator's-Choice-Monochemotherapie verglich (8). Hierbei

Indikationen zur Anwendung von Checkpointinhibitoren in der gynäkologischen Onkologie mit EMA-Zulassung (Stand 10/2022)						
Literatur	Studie EMA-Zulassung	Primum	Phase/Kohorte	Wirkstoff	Dosierung	Indikation und Biomarker
Oaknin et al., JAMA Oncol 2020 JITC 2022 (Update)	GARNET-I 04/2021	Endometrium	Ib n=290	Dostarlimab	500 mg q3w (4x), dann 1.000 mg q6w bis Progression	Rezidiv oder Progress nach platinbasierter CHT, MSI-h/MMRd
Makker et al., NEJM 2022	KEYNOTE-775 12/2021	Endometrium	III n=827	Pembrolizumab + Lenvatinib	200 mg q3w + 20 mg 1x1 daily p.o. bis Progression	Rezidiv oder Progress nach platinbasierter CHT, unabhängig von MSI- oder MMR-Status
Colombo et al., NEJM 2021	KEYNOTE-826 04/2022	Zervix	III n=548	Pembrolizumab + Platin/Taxan +/- Bevacizumab	200 mg q3w* +/- Bev 15 mg/kg KG Platin/Taxan q3w (6x)	primär metastasiert oder Rezidiv, PD-L1- positiv (CPS ≥ 1)

Tab. 1: Darstellung der drei Indikationen zur Anwendung von Checkpointinhibitoren in der gynäkologischen Onkologie mit EMA-Zulassung (Stand 10/2022). * KEYNOTE-826: 6 Zyklen Cis- oder Carboplatin + Paclitaxel + Pembrolizumab +/- Bevacizumab, gefolgt von einer Erhaltungstherapie Pembrolizumab +/- Bevacizumab bis zu 35 Zyklen. CPS = combined positive score; EMA = European Medicines Agency; MMRd = Mismatch-Repair-defizient; MSI-h = Mikrosatelliteninstabilität

zeigten sich für den Studienarm Ansprechraten von 40,0 % (95 % KI 28,0–53,0) in der MMRd-Gruppe versus 30,3 % (95 % KI 25,5–35,5) in der MMRp-Gruppe bei guter Verträglichkeit. Zu beachten sind Lenvatinib-assoziierte Nebenwirkungen (insbesondere Hypertonie, Diarrhoe, Hand-Fuß-Syndrom), die in der KEYNOTE-775 für zwei Drittel der behandelten Patientinnen eine Reduktion der Lenvatinib-Dosis erforderlich machten. Eine derzeit laufende randomisiert-kontrollierte Phase-III-Studie (ENGOT-en9/MK-7902-001/LEAP-001), die Pembrolizumab/Lenvatinib bei Patientinnen mit primär fortgeschrittenen oder rezidierten Endometriumkarzinomen mit dem derzeitigen Standard aus Carboplatin/Paclitaxel vergleicht, könnte die CPI-Kombinationstherapie erstmals in der gynäkologischen Onkologie in eine therapeutische Erstlinie heben.

Seit April 2022 ist die Kombination aus Paclitaxel + Cis- oder Carboplatin + Pembrolizumab +/- Bevacizumab (Pembrolizumab 200 mg fixed-dose q3w i.v. bis 35 Zyklen, Bevacizumab 15 mg/kg KG q3w i.v., Cisplatin oder Carboplatin in Standarddosierung q3w i.v.) für Patientinnen mit rezidiertem oder primär metastasiertem Zervixkarzinom mit positiver PD-L1-Expression (CPS \geq 1) entsprechend den Studiendaten der KEYNOTE-826 neuer therapeutischer Standard und tritt an die Stelle des bisherigen GOG-240-Therapieschemas (Taxan + Cis- oder Carboplatin +/- Bevacizumab). Im Fall des Zervixkarzinoms stellt die HPV-assoziierte Tumorgenese eine starke therapeutische Rationale dar, da HPV in infiziertem Gewebe eine Immunsuppression bewirkt, unter anderem durch Überexpression von PD-L1 (9). Die KEYNOTE-826 war eine multizentrische, randomisierte, placebo-kontrollierte Phase-III-Studie, die erstmals einen Gesamtüberlebensvorteil für die Zugabe von Pembrolizumab zu einem taxanbasierten Chemotherapie-Backbone belegen konnte. Die Zugabe von Pembrolizumab zeigt – ausschließlich in der Kohorte von Patientinnen mit PD-L1-positiven Tumoren – unabhängig von der Zugabe von Bevacizumab

zumab mit einem progressionsfreien Überleben von 8,2 vs. 10,4 Monaten und einem Gesamtüberleben von 53,0 vs. 41,7 % nach 24 Monaten Follow-up einen signifikanten Überlebensvorteil. Hinweise auf eine unterschiedliche Wirksamkeit nach Tumorhistologie liegen nicht vor; zudem wurden abseits bekannter, in aller Regel milder immunoassoziierter Nebenwirkungen keine neuen Safety Flags für die Zugabe von Pembrolizumab beobachtet (10).

Indikation von CPIs in der klinischen Routine: Welcher Biomarker für welches Karzinom?

Um Patientinnen, die mit hoher Wahrscheinlichkeit auf eine zielgerichtete Therapie mit CPIs ansprechen, optimal selektieren zu können und einerseits das Risiko eines Therapieversagens zu minimieren, andererseits Patientinnen neue, effektive Therapien nicht vorzuenthalten, stehen je nach Indikation unterschiedliche Biomarker zur Verfügung. Die Biomarker sind obligate Bestandteile der EMA-Zulassungen und müssen somit vor Therapieindikation bestimmt werden (Tab. 1).

Im Fall des fortgeschrittenen oder metastasierten Zervixkarzinoms (KEYNOTE-826, Pembrolizumab in Kombination mit taxanbasierter Chemotherapie +/- Bevacizumab) müssen Patientinnen einen durch Immunhistochemie bestimmten positiven PD-L1-Expressionsstatus aufweisen. In der Zulassungsstudie waren in der unselektierten Kohorte knapp 90 % PD-L1-positiv. Etwa 10 % der Patientinnen qualifizieren sich somit nicht für die Zugabe von Pembrolizumab und sollten weiterhin das „alte“ Rezidivchemotherapie-Schema entsprechend GOG-240 erhalten (10).

Voraussetzung für die Therapie des rezidierten oder progredienten Endometriumkarzinoms mit Checkpointinhibitoren ist der Progress nach bereits erfolgter platinbasierter Chemotherapie. Je nach angestrebter Therapie – Dostarlimab (GARNET-I) oder Pembrolizumab/Lenvatinib (KEYNOTE-775) – empfiehlt sich die immunhistochemi-

sche Testung der MMR. Ein MMR-Expressionsverlust (MMR-Defizienz, MMRd) weist mit hoher Wahrscheinlichkeit auf das Vorliegen einer Mikrosatelliteninstabilität („MSI-high“) des Tumors, eine Akkumulation von Mutationen nach Ausfall eines DNA-Reparaturmechanismus, die zur Bildung von repetitiven DNA-Sequenzen führt, die mit einem proimmunogenen Tumormikroenvironment assoziiert sind. Im Fall eines Expressionsverlusts kann die Testung zur endgültigen Bestätigung um ein Targeted Tumor Sequencing erweitert werden, dies ist jedoch entsprechend der Zulassung nicht obligat.

Die Gabe von Dostarlimab erfordert laut Zulassung einen MSI-high/MMRd-Status, der bei bis zu 36,1 % aller Endometriumkarzinome vorliegt. Für Pembrolizumab/Lenvatinib besteht die Zulassung unabhängig vom MSI/MMR-Status. Im Fall eines MSI-low/MMRp-Status ist somit die Kombinationstherapie Pembrolizumab/Lenvatinib möglich; im Fall eines MSI-high/MMRd-Status stehen beide Behandlungsoptionen zur Verfügung, die Wahl der Therapie erfolgt entsprechend den Nebenwirkungsprofilen durch den betreuenden Gynäkologen.

In der klinischen Realität treten Rezidive von MSI-low/MMRp-Endometriumkarzinomen aufgrund des aggressiveren molekularen Subtyps häufiger auf, MSI-high/MMRd-rezidierte Patientinnen begegnen behandelnden GynäkologInnen deutlich seltener (7, 8, 11).

Nebenwirkungsprofil und Nebenwirkungsmanagement

Während der Einsatz von CPIs in der gynäkologischen Onkologie vielversprechende neue therapeutische Optionen eröffnet, kann die zielgerichtete Unterbrechung der PD-1/PD-L1-Interaktion zu für diese Substanzklasse spezifischen, immunoassozierten Nebenwirkungen führen, die als immune-related adverse events (irAEs) bezeichnet werden. Für die derzeit zur Verfügung stehenden CPIs sind irAEs typischerweise

mild und in aller Regel ambulant führbar; schwerwiegende – bis hin zu letalen – irAEs sind selten, machen eine engmaschige Visite unter Therapie stehender Patientinnen sowie ein frühzeitiges Nebenwirkungsmanagement jedoch unumgänglich.

Im Gegensatz zu den zytotoxischen Nebenwirkungen „klassischer“ Chemotherapeutika sind irAEs nicht Folge direkter toxischer Gewebsschädigung, sondern ungerichteter, überschießender Autoimmunreaktion gegen körpereigene Zellen. Wie eingangs dargelegt, greift die Checkpointinhibition in ein ausbalanciertes System proimmunogener und immunsuppressiver Signale ein, um das adaptive Immunsystem – und somit zytotoxische T-Zellen – gegen Tumorgewebe auszurichten. Da PD-1/PD-L1 auch physiologisches Gewebe schützt, erhöht eine CPI-Applikation das Risiko autoimmuner Prozesse, die je nach Gewebeart mit unterschiedlicher Wahrscheinlichkeit auftreten können. Die am häufigsten betroffenen

Endorgane sind die Schilddrüse, das Kolon sowie die Haut, seltener treten Autoimmunprozesse gegen Leber, Lunge oder Hypophyse auf. So berichtet die KEYNOTE-826 etwa für die Zugabe von Pembrolizumab zu zytotoxischer Chemotherapie in der Behandlung des fortgeschrittenen oder rezidivierten Zervixkarzinoms von meist milden Thyreopathien (29,3 % in der Therapiekohorte vs. 12,3 % in der Placebokohorte, Hautreaktionen (4,6 % vs. 0,3 %) und Kolitiden (5,2 % vs. 1,6 %) als häufigste zusätzliche Nebenwirkungen nach Pembrolizumab-Gabe. In Hinblick auf die hohe Wahrscheinlichkeit etwa einer Thyreopathie unter CPI-Therapie ist eine gezielte Aufklärung der Patientinnen vor Therapiebeginn über die häufigsten irAEs empfehlenswert (10).

Analog zu Toxizitätsklassifikationen zytotoxischer Chemotherapien wurden für irAEs standardisierte Nebenwirkungsklassifikationen vorgeschlagen, diese orientieren sich an der an die „Common Terminology Criteria for Ad-

verse Events (CTCAE)“ (13) angelehnten vierstufige Einteilung der ESMO Clinical Practice Guidelines (12).

Hierbei beschreibt eine Grad-1-Nebenwirkung in aller Regel ein asymptomatisch bis mildes irAE, das in der Regel lediglich einer Observanz, ggf. einer symptomatischen Therapie bedarf. Grad-2-Nebenwirkungen gehen mit moderaten Symptomen einher, die teils Therapieunterbrechungen erfordern. Grad-3- und Grad-4-Nebenwirkungen entsprechen seltenen, schwerwiegenden Folgen einer CPI-Therapie, die in der Regel eine Hospitalisierung und die Evaluierung eines Therapieendes bedingen. Eine Sonderstellung nehmen immunsosoziierte Thyreopathien und die Hypophysitis ein, die zwar lebensbedrohliche Komplikationen hervorrufen können, nach Abklingen der Symptome und „Ausbrennen“ des Organs jedoch lediglich eine entsprechende Hormonsubstitution erfordern, unter der aber eine Weiterführung der CPI-Therapie möglich ist (Tab. 2).

Klassifikation immunvermittelter Nebenwirkungen (irAEs) nach Einsatz von Checkpointinhibitoren				
Manifestation	Grad 1 (mild)	Grad 2 (moderat)	Grad 3 (schwerwiegend)	Grad 4 (lebensbedrohlich)
Haut/Exanthem	Papulae/Maculae < 10% KOF +/- Symptome (z. B. Juckreiz, Brennen, Spannungsgefühl)	Papulae/Maculae 10–30% KOF + Symptome	Papulae/Maculae > 30% KOF + ausgeprägte Symptome Basisaktivität ↓	Hautablösung > 30 + assoziierte Symptome, Steven-Johnson Syndrom/TEN
Diarrhoe, Kolitis	< 3 flüssige Stühle/Tag, guter Allgemeinzustand	4–6 flüssige Stühle/Tag oder Symptome (Abdominalgie, blutige/schleimige Stühle)	≥ 7 flüssige Stühle/Tag Episode < 1 h nach Nahrung Basisaktivität ↓	Perforation, lebensbedrohliche Komplikationen
Hepatitis	AST oder ALT bis 3x obere Norm Bilirubin < 1,5x obere Norm	AST oder ALT 3–5x obere Norm Bilirubin 1,5–3x obere Norm	AST oder ALT 5–20x obere Norm Bilirubin 3–5x obere Norm	AST oder ALT > 20x obere Norm Bilirubin > 5x obere Norm
Pneumonitis	asymptomatisch, nur bildgebender Nachweis	moderat symptomatisch (z. B. Husten, Dyspnoe)	ausgeprägt symptomatisch, Hypoxie Basisaktivität ↓	lebensbedrohliche Einschränkung der Atemfunktion, ARDS
Hypo-/Hyperthyreose	asymptomatisch	moderat symptomatisch (z. B. Kopfschmerz, Schwindel, Übelkeit)	ausgeprägt symptomatisch Basisaktivität ↓	lebensbedrohliche Komplikationen*
Hypophysitis	asymptomatisch	moderate Symptome (z. B. Kopfschmerz, Fatigue, Schwindel, Symptome einer Nebenniereninsuffizienz)	ausgeprägt symptomatisch (+/- Ataxie) Basisaktivität ↓	lebensbedrohliche Komplikationen* (+/- Ataxie)

Tab. 2: Klassifikation immunvermittelter Nebenwirkungen (immune-related adverse events, irAEs) nach Einsatz von Checkpointinhibitoren (CPI), adaptiert nach den ESMO Clinical Practice Guidelines. Ein grünes Feld empfiehlt ein Fortsetzen der CPI-Therapie, ggf. unter symptomatischer Behandlung, ein gelbes Feld ein Pausieren der CPI-Therapie bis zum Abklingen der Symptome, ein rotes Feld ein permanentes Therapieende.

* Grad-4-Hypophysen- bzw. -Thyreopathie-Nebenwirkungen sind extrem selten, nach Abklingen der Symptome ist in der Regel eine permanente Hormonsubstitution erforderlich. Ein Wiederbeginn der Therapie kann nach Abklingen der Symptome erwogen werden.

So kann Patientinnen mit Grad-1 und Grad-2-Hautexanthenen ein topisches Cortison, ggf. erweitert um ein Antihistaminikum, angeboten werden; Endokrinopathien sind symptomatisch zu behandeln und nach „Ausbrennen“ des Endorgans die jeweiligen Hormone in der Regel dauerhaft zu substituieren; geringgradige gastrointestinale irAEs können etwa mit Loperamid kupiert werden. Höhergradige irAEs erfordern eine systemische Cortisongabe je nach Schweregrad der Nebenwirkung (Prednisolon 0,5–2 mg/kg), die im Fall schwerster Nebenwirkungen um Immunsuppressiva wie Infliximab, anti-TNF-alpha oder Mycophenolat erweitert werden kann. An dieser Stelle ist die Konsultation eines Schwerpunkt-zentrums empfehlenswert.

Schlussbemerkung

Die EMA-Zulassungen für CPIs in der Behandlung des rezidierten bzw. fortgeschrittenen Endometrium- und Zervixkarzinoms bieten im Vergleich zu bisherigen Therapiealternativen markante Überlebensvorteile bei ausgezeichneter Verträglichkeit und stellen neue therapeutische Standards dar. Die Integration von CPIs in den klinischen Alltag erfordert im Vergleich zu etablierten, zytotoxischen Chemotherapeutika aufgrund spezifischer irAEs ein adaptiertes Patientinnenmanagement sowie eine Sensibilisierung und Schulung behandelnder GynäkologInnen gegenüber jeder Form überschießender Immunreaktionen sowie ihrer Behandlung.

Umfrage zum Versorgungsstand des Nebenwirkungsmanagements bei CPI-Therapie

In Hinblick auf die neuen klinischen Herausforderungen, die mit der Anwendung von CPIs einhergehen, möchte die Junge Akademie Gynäkologische Onkologie (JAGO) (s. Kasten), gemeinsam mit der Nord-Ostdeutschen Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO), auf eine Umfrage zur Erhebung des Versorgungsstandes des Nebenwirkungsmanagements von Checkpointinhibito-

Die Junge Akademie Gynäkologische Onkologie (JAGO)

Die Junge Akademie Gynäkologische Onkologie ist ein Förderungsprogramm, welches sich zum Ziel gesetzt hat, junge Ärztinnen und Ärzte auf dem Karriereweg in die Gynäkologische Onkologie nachhaltig zu fördern. In einem sehr hochwertigen Curriculum wird sowohl praktisches als auch theoretisches Wissen rund um den Fachbereich der Gynäkologischen Onkologie transportiert. Praktische Workstations wie OP-Workshops in der Anatomie sind ebenso Teil dieses besonderen Förderungskonzepts wie Kaminabende mit ärztlichen Führungspersönlichkeiten aus Wissenschaft, Krankenhaus, Wirtschaft und Politik.

Um die jungen Kolleginnen und Kollegen an wissenschaftliches Arbeiten heranzuführen, sind wissenschaftliche Projektgruppen ein fester Bestandteil jedes Moduls des JAGO-Curriculums. Hier werden wissenschaftliche Fragestellungen vom gemeinsamen Brainstorming über die Durchführung bis zur Manuskripterstellung und Publikation begleitet. Der Survey JAGO-16/MONITOR-28 ist ein wissenschaftliches Projekt der Jungen Akademie.

Internet: <https://www.noggo.de/arbeitsgruppen/jago-junge-akademie-gynaekologische-onkologie.html>

ren in der gynäkologischen Onkologie hinweisen. Die Umfrage nimmt etwa 5–7 Minuten in Anspruch, ist vollkommen anonym und richtet sich an alle GynäkologInnen, unabhängig von der persönlichen Erfahrung mit Immuntherapien, die mit Patientinnen in Kontakt kommen, die mit CPI behandelt werden (JAGO-16/MONITOR-28 Survey). Den Link bzw. QR-Code zur Umfrage finden Sie unten.

Im Namen des gesamten Studienteams bedanken wir uns für Ihre Teilnahme schon vorab herzlich!

Link zur Umfrage:

<https://www.surveymonkey.de/r/Monitor-28>

QR-Code zur Umfrage:



Literatur

Bei den Autoren oder in der Online-Version des Beitrags unter www.frauenarzt.de

Interessenkonflikte:

T.B. gibt an, dass Interessenkonflikte im Bereich „Autorentätigkeit, Gutachtertätigkeit“ vorliegen. B.S. gibt an, dass Interessenkonflikte in den Bereichen „Verbindung zu Unternehmen, Patente, Tantiemen“, „Autorentätigkeit, Gutachtertätigkeit“, „Fortbildung und Kongresse“ sowie „Wissenschaftliche Tätigkeiten“ vorliegen. J.S. gibt an, dass Interessenkonflikte in den Bereichen „Verbindung zu Unternehmen, Patente, Tantiemen“, „Fortbildung und Kongresse“ sowie „Wissenschaftliche Tätigkeiten“ vorliegen. K.P. gibt an, dass Interessenkonflikte in den Bereichen „Verbindung zu Unternehmen, Patente, Tantiemen“ sowie „Fortbildung und Kongresse“ vorliegen.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Thomas Bartl, MA
Universitätsklinik für Frauenheilkunde
Klinische Abteilung für Allgemeine Gynäkologie und Gynäkologische Onkologie
Medizinische Universität Wien
Währinger Gürtel 18–20
1090 Wien, Österreich
thomas.bartl@meduniwien.ac.at

Dr. med.
Thomas Bartl, MA



Literatur

1. Siciliano MA, Caridà G, Ciliberto D, d'Apolito M, Pelaia C, Caracciolo D, et al. Efficacy and safety of first-line checkpoint inhibitors-based treatments for non-oncogene-addicted non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *ESMO Open*. 2022;7(3).
2. Lamba N, Ott PA, Iorgulescu JB. Use of first-line immune checkpoint inhibitors and association with overall survival among patients with metastatic melanoma in the anti-PD-1 era. *JAMA Network Open*. 2022;5(8):e2225459-e.
3. Wei SC, Duffy CR, Allison JP. Fundamental mechanisms of immune checkpoint blockade therapy. *Cancer Discovery*. 2018;8(9):1069–86.
4. Beenen AC, Sauerer T, Schaft N, Dörrie J. Beyond cancer: regulation and function of PD-L1 in health and immune-related diseases. *Int J Mol Sci*. 2022;23(15):8599.
5. You B, Bolze PA, Lotz JP, Massardier J, Gladieff L, Joly F, et al. Avelumab in patients with gestational trophoblastic tumors with resistance to single-agent chemotherapy: cohort A of the TROPHIMMUN phase II trial. *J Clin Oncol*. 2020;38(27):3129–37.
6. Paspalj V, Polterauer S, Poetsch N, Reinthaller A, Grimm C, Bartl T. Long-term survival in multi-resistant metastatic choriocarcinoma after pembrolizumab treatment: a case report. *Gynecol Oncol Rep*. 2021;37:100817.
7. Oaknin A, Gilbert L, Tinker AV, Brown J, Mathews C, Press J, 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 Immunother Cancer*. 2022;10(1):e003777.
8. Makker V, Colombo N, Casado Herráez A, Santin AD, Colomba E, Miller DS, et al. Lenvatinib plus pembrolizumab for advanced endometrial cancer. *New Engl J Med*. 2022;386(5):437–48.
9. Shamseddine AA, Burman B, Lee NY, Zamarin D, Riaz N. Tumor immunity and immunotherapy for HPV-related cancers. *Cancer Discov*. 2021;11(8):1896–912.
10. Colombo N, Dubot C, Lorusso D, Caceres MV, Hasegawa K, Shapira-Frommer R, et al. Pembrolizumab for persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer. *N Engl J Med*. 2021;385(20):1856–67.
11. Loukovaara M, Pasanen A, Bützow R. Mismatch repair deficiency as a predictive and prognostic biomarker in molecularly classified endometrial carcinoma. *Cancers (Basel)*. 2021;13(13).
12. Haanen J, Carbonnel F, Robert C, Kerr KM, Peters S, Larkin J, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018;29(Suppl 4):iv264–iv6.
13. Verfügbar auf der Website des National Cancer Institutes (NIH), unter https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm (abgerufen 08.11.22).