

Stellungnahme der Kommission Uterus der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) zur primären Chemo-Immuntherapie bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder rezidiviertem Endometriumkarzinom

Statement of the Uterus Commission of the Gynecological Oncology Working Group (AGO) on the Use of Primary Chemoimmunotherapy to Treat Patients with Locally Advanced or Recurrent Endometrial Cancer



Autoren

Clemens Tempfer¹, Sara Brucker², Ingolf Juhasz-Boess³, Peter Mallmann⁴, Eric Steiner⁵, Dominik Denschlag⁶, Peter Hillemanns⁷, Markus Wallwiener⁸, Matthias W. Beckmann⁹, für die Kommission Uterus der AGO

Institute

- 1 Universitätsfrauenklinik der Ruhr Universität Bochum, Herne
- 2 Universitäts-Frauenklinik Tübingen, Tübingen
- 3 Klinik für Frauenheilkunde, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg
- 4 Frauenklinik – Uniklinik Köln, Köln
- 5 Frauenklinik, GPR Klinikum Rüsselsheim, Rüsselsheim
- 6 Frauenklinik, Hochtaunus Kliniken, Bad Homburg
- 7 Frauenklinik, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover
- 8 Frauenklinik (Zentrum), Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg
- 9 Uniklinikum Erlangen, Erlangen

Key words

endometrial cancer, chemotherapy, radiotherapy, pembrolizumab, dostarlimab

Schlüsselwörter

Endometriumkarzinom, Chemotherapie, Immuntherapie, Pembrolizumab, Dostarlimab

eingereicht 7. 7. 2023

angenommen 30. 7. 2023

Bibliografie

Geburtsh Frauenheilk 2023; 83: 1095–1102

DOI 10.1055/a-2145-1545

ISSN 0016-5751

© 2023. The Author(s).

This is an open access article published by Thieme under the terms of the Creative Commons Attribution-NonDerivative-NonCommercial-License, permitting copying and reproduction so long as the original work is given appropriate credit. Contents may not be used for commercial purposes, or adapted, remixed, transformed or built upon. (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart, Germany

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Clemens Tempfer, MBA
Universitäts-Frauenklinik der Ruhr-Universität Bochum,
Marienhospital Herne
Höllkeskampring 40, 44625 Herne, Deutschland
clemens.tempfer@rub.de

ZUSAMMENFASSUNG

Die Publikation von 2 großen randomisierten Studien, ENGOT-EN-6-NSGO/GOG-3031/RUBY und NRG-GY018, zur kombinierten Chemo-Immuntherapie bei Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidiviertem Endometriumkarzinom (EC) hat die Studienlandschaft zum Thema der Erstlinientherapie betroffener Patientinnen verändert und etabliert einen neuen Therapiestandard. In der ENGOT-EN-6-NSGO/GOG-3031/RUBY-Studie führte die Hinzunahme von Dostarlimab zur Standard-Chemotherapie mit Carboplatin und Paclitaxel zu einer

1. signifikanten und klinisch relevanten Verbesserung des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens in der Gesamtpopulation,
2. signifikanten und klinisch relevanten Verbesserung des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens in der Subgruppe der dMMR/MSI-high-Tumoren und einer
3. signifikanten und klinisch relevanten Verbesserung des progressionsfreien Überlebens in der Subgruppe mit pMMR/MSI-low-Tumoren.

In der NRG-GY018-Studie führte die Hinzunahme von Pembrolizumab zur Standard-Chemotherapie mit Carboplatin und Paclitaxel zu einer

1. signifikanten und klinisch relevanten Verbesserung des progressionsfreien Überlebens in der Gruppe der dMMR-Tumoren und einer
2. signifikanten und klinisch relevanten Verbesserung des progressionsfreien Überlebens in der Gruppe der pMMR-Tumoren.

In beiden Studien war der Effekt erwartungsgemäß in der Gruppe der Patientinnen mit dMMR/MSI-high-Tumoren deutlich ausgeprägter. Nach Einschätzung der Organkommission Uterus der AGO e. V. sollte somit eine Chemo-Immuntherapie bei allen Patientinnen mit dMMR/MSI-high-Tumoren bzw. kann eine Chemo-Immuntherapie bei allen Patientinnen mit pMMR/MSI-low-Tumoren erfolgen, die den Studieneinschlusskriterien der beiden diskutierten Studien entsprechen. Dies bedeutet für Dostarlimab:

1. Patientinnen mit EC-Rezidiv, bei denen keine Operation oder Strahlentherapie durchgeführt wird,
2. Patientinnen im Stadium IIIA, IIIB und IIIC1, wenn postoperativ eine messbare Läsion vorliegt,
3. Patientinnen im Stadium IIIA, IIIB und IIIC1 mit seröser, klarzelliger, oder Karzinosarkom-Histologie mit oder ohne messbare postoperative Läsion und
4. Patientinnen im Stadium IIIC2 und IV mit oder ohne postoperative messbare Läsion,

bzw. für Pembrolizumab:

1. Patientinnen mit EC-Rezidiv (außer Karzinosarkom), bei denen keine Operation oder Strahlentherapie durchgeführt wird und
2. Patientinnen im Stadium III und IVA (außer Karzinosarkom), wenn postoperativ eine messbare Läsion vorliegt und im Stadium IVB mit oder ohne messbare Läsion.

ABSTRACT

The publication of two large randomized studies – the ENGOT-EN-6-NSGO/GOG-3031/RUBY trial and the NRG-

GY018 trial – which investigated combining chemotherapy with immunotherapy to treat patients with primary advanced or recurrent endometrial cancer (EC) has transformed the clinical study landscape in terms of first-line therapy for affected patients and has set a new standard of therapy. In the ENGOT-EN-6-NSGO/GOG-3031/RUBY trial, the addition of dostarlimab to standard chemotherapy with carboplatin and paclitaxel resulted in

1. a significant and clinically relevant improvement of progression-free survival and overall survival in the overall population,
2. a significant and clinically relevant improvement of progression-free survival and overall survival in the subgroup with dMMR/MSI-high tumors, and
3. a significant and clinically relevant improvement of progression-free survival in the subgroup with pMMR/MSI-low tumors.

In the NRG-GY018 trial, the addition of pembrolizumab to standard chemotherapy with carboplatin and paclitaxel resulted in

1. a significant and clinically relevant improvement of progression-free survival in the group with dMMR tumors, and
2. a significant and clinically relevant improvement of progression-free survival in the group with pMMR tumors.

As expected, the effect in both trials was much more pronounced in the group of patients with dMMR/MSI-high tumors. According to the assessment of the Uterus Organ Commission of the AGO, all patients with dMMR/MSI-high tumors should receive chemoimmunotherapy and all patients with pMMR/MSI-low tumors who meet the inclusion criteria of the two trials discussed here may have chemoimmunotherapy. For dostarlimab this means:

1. patients with EC recurrence who will not undergo surgery or radiotherapy,
2. patients with stage IIIA, IIIB or IIIC1 disease and a measurable lesion postoperatively,
3. patients with stage IIIA, IIIB or IIIC1 disease with histological findings of serous EC, clear-cell EC or carcinosarcoma with or without a measurable lesion postoperatively, and
4. patients with stage IIIC2 or IV disease with or without a measurable lesion postoperatively.

For pembrolizumab this means:

1. patients with EC recurrence (except carcinosarcoma) who will not undergo surgery or radiotherapy, and
2. patients with stage III or IVA disease (except carcinosarcoma) and a measurable lesion postoperatively or with stage IVB disease with or without a measurable lesion.

Einleitung

Die Publikation von 2 großen randomisierten Studien, ENGOT-EN-6-NSGO/GOG-3031/RUBY und NRG-GY018, zur kombinierten Chemo-Immuntherapie bei Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidiertem Endometriumkarzinom (EC) hat die Studienlandschaft zum Thema der Erstlinientherapie betroffener Pa-

tientinnen verändert [1, 2]. Erstmals konnte überzeugend gezeigt werden, dass die Kombination einer Standard-Chemotherapie, bestehend aus Carboplatin und Paclitaxel, mit einem Checkpoint-Inhibitor, dem monoklonalen PD-1-Antikörper Pembrolizumab oder dem monoklonalen PD-1-Antikörper Dostarlimab, zu einer deutlichen und klinisch relevanten Verbesserung des progressionsfreien Überlebens führt. Da in beiden Studien sowohl Pa-

tientinnen mit primär fortgeschrittenem EC als auch Patientinnen mit rezidiviertem EC eingeschlossen wurden, sollen im Folgenden kurz der aktuelle Empfehlungsstand zur primär fortgeschrittenen Situation und zur Rezidivsituation zusammengefasst und anschließend die Ergebnisse von RUBY und NRG-GY018 dargestellt und im Kontext interpretiert werden.

Aktueller Stand der Erstlinientherapie bei EC-Rezidiv

Die aktuelle S3-Leitlinie zur Diagnose und Therapie des Endometriumkarzinoms empfiehlt im Falle eines EC-Rezidivs unterschiedliche Strategien, die von einer Operation über eine Strahlentherapie bis zu einer systemischen Chemotherapie reichen [3]. Eine Immuntherapie wird aktuell in der Erstlinientherapie des EC-Rezidivs nicht empfohlen.

Operative Therapie bei EC-Rezidiv

Zunächst sollte im Falle einer Diagnose eines EC-Rezidivs die Möglichkeit einer operativen Resektion geprüft werden. Konkret empfiehlt die Leitlinie: „Sofern eine komplette Resektion des Rezidivtumors erreichbar scheint und die Schnittbildgebung keinen Hinweis auf eine Fernmetastasierung ergeben hat, kann eine operative Therapie des Endometriumkarzinom-Rezidivs durchgeführt werden“ [3]. Die Operation kann im Sinne einer lokalen Zytoreduktion mit dem Ziel einer Completeness of Cytoreduction (CCR)0-Resektion (kein makroskopischer Tumorrest) oder einer systematischen vorderen, hinteren oder kompletten Exenteration erfolgen, je nachdem, wo der Rezidivtumor lokalisiert ist. Als entscheidend bewertet die Leitlinie das Erreichen einer CCR0-Resektion basierend auf den Daten von Barlin et al. [4]. In dieser retrospektiven Untersuchung von 14 Kohortenstudien mit insgesamt 672 Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidiviertem EC zeigte sich, dass nach univariater Analyse das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben signifikant verbessert wurden, wenn mit der Zytoreduktion die vollständige Entfernung des Rezidivtumors gelang. Im Vergleich der untersuchten Kohorten ergab jeder 10%ige Zuwachs von makroskopisch tumorfrei operierten Rezidivtumoren eine Verbesserung des Gesamtüberlebens um jeweils 9,3 Monate. Einschränkend und aufklärungsrelevant ist zu bedenken, dass keine randomisierten, kontrollierten Daten zur Frage der Zytoreduktion/Exenteration bei Rezidiv nach EC vorliegen.

Primäre Radiotherapie und Salvage-Radiotherapie bei EC-Rezidiv

Die Möglichkeit einer Radiotherapie sollte im Falle eines EC-Rezidivs ebenfalls in jedem Fall geprüft werden, da im Falle eines isolierten Scheidenstumpfrezidivs, insbesondere in der strahlentherapienaiven Situation, ein kurativer Ansatz vorliegt. Konkret empfiehlt die Leitlinie: „Bei Frauen mit einem isolierten Scheiden- oder Scheidenstumpfrezidiv nach Endometriumkarzinom ohne vorherige Strahlentherapie im Rahmen der Primärbehandlung sollte

eine kurativ intendierte Strahlentherapie, bestehend aus externer Beckenbestrahlung und Brachytherapie mit oder ohne lokale Tumorsektion, erfolgen“ [3]. Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt in diesem Fall über 60%. Zum Beispiel wurden im Rahmen der PORTEC-1-Studie 30 strahlennaive Patientinnen mit isoliertem Scheidenstumpfrezidiv mit kurativer Intention behandelt, davon 24 mit alleiniger Strahlentherapie, 2 mit alleiniger OP, 3 mit Operation und Strahlentherapie und 1 Patientin mit Strahlen- und Hormonersatztherapie. Die Rate an Komplettremissionen nach Salvage-Strahlentherapie und/oder Salvage-Tumorsektion betrug insgesamt 87% (26/30). Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug 65% [5]. Andere Studien zeigen 5-Jahres-Überlebensraten bis >80%. So z. B. erzielte die Kombination einer Hochdosis-Brachytherapie mit Teletherapie (mittlere EQD2-Dosis von 68,3 Gray) bei 30 Patientinnen mit isoliertem vaginalem EC-Rezidiv ohne vorherige adjuvante Strahlentherapie eine 5-Jahres-Überlebensrate von 77% und eine krebspezifische 5-Jahres-Überlebensrate von 83% [6].

Auch im Falle eines EC-Rezidivs bei Z. n. adjuvanter Brachytherapie im Rahmen der Primärbehandlung kann leitlinienkonform eine Strahlentherapie mit oder ohne lokaler Tumorsektion mit kurativer Zielsetzung erfolgen. Daher sollte auch in diesen Fällen geprüft werden, ob eine erneute Strahlentherapie in Form einer externen Bestrahlung oder einer Brachytherapie mit oder ohne lokale Tumorsektion in kurativer Intention möglich ist [3]. Die Prognose einer neuerlichen Strahlentherapie bei vorbehandelten Patientinnen ist allerdings schwer einzuschätzen und beruht auf einer schmalen Datenbasis. So berichten z. B. Ng et al. von einer Komplettremission bei 6/6 Patientinnen, die mit neuerlicher Strahlentherapie (extern, Brachytherapie oder Kombination) mit oder ohne Tumorsektion bei isoliertem Scheidenstumpfrezidiv behandelt wurden [7].

Systemische Chemotherapie bei EC-Rezidiv

Die systemische Chemotherapie wird in der aktuellen S3-Leitlinie als Therapie der Wahl empfohlen, falls eine Scheiden- bzw. Scheidenstumpfbestrahlung und/oder eine Operation nicht infrage kommen. Konkret wird mit Hinblick auf die systemische Chemotherapie ausgeführt, dass die Sicherheit und Effektivität einer systemischen Chemotherapie bei Rezidiv nach EC auf einer sehr guten Evidenzbasis beruht. Zum Beispiel finden sich in einer Cochrane-Metaanalyse zu dieser Frage 14 randomisierte Studien bei Frauen mit primär fortgeschrittenem EC oder Rezidiv nach EC [8]. In 8 dieser randomisierten Studien an insgesamt 1519 Patientinnen wurden Kombinationschemotherapien (Doubletten und Dreifachkombinationen) mit weniger intensiven Chemotherapieschemata verglichen. In einer Metaanalyse führte eine Kombinationschemotherapie sowohl zu einer signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebensdauer als auch der Dauer des progressionsfreien Überlebens. Konkret wurde das relative Mortalitätsrisiko durch eine Kombinationschemotherapie um 14% gesenkt. Allerdings betrug der Unterschied in der mittleren Überlebensdauer nur 1,5 Monate. In weiteren randomisierten Studien wurden verschiedene Chemotherapiedoubletten bzw. verschiedene Einzelsubstanzschemata verglichen. Hierbei zeigten sich keine signifikanten Unterschiede, sodass eine optimale Chemotherapiesubstanz

oder eine optimale Chemotherapiekombination auf Basis dieser Studien nicht empfohlen werden kann. Aktive Substanzen im Falle eines EC-Rezidivs sind Doxorubicin, Cisplatin, Carboplatin, Cyclophosphamid, Paclitaxel, Docetaxel, Methotrexat, Vinblastin und Ifosfamid. Die Kombination von Carboplatin und Paclitaxel wird in der Leitlinie aus Gründen der guten Verträglichkeit, der breiten Erfahrung mit dieser Therapiekombination und neuerer Studiendaten empfohlen. So wurden z. B. in einer prospektiv-randomisierten Phase-III-Studie an 1381 Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidiviertem EC die beiden Regime Carboplatin (AUC6)/Paclitaxel (175 mg/m²) q1, d21 × 7 mit Doxorubicin (45 mg/m²; d1)/Cisplatin (50 mg/m²; d1)/Paclitaxel (160 mg/m²; d2), ergänzt durch Granulocyte Colony Stimulating Factor (GCSF) verglichen [9]. Es zeigten sich für das Regime Carboplatin/Paclitaxel sowohl eine Nichtunterlegenheit hinsichtlich Gesamtüberleben und progressionsfreiem Überleben als auch eine bessere Verträglichkeit. Basierend auf diesen Daten empfiehlt die aktuelle S3-Leitlinie mit Stand September 2022 die systemische Chemotherapie im Sinne einer „kann“-Empfehlung als Erstlinientherapie bei EC-Rezidiv [3], falls eine operative Resektion nicht durchgeführt werden kann. Als Chemotherapieschema der ersten Wahl wird Carboplatin und Paclitaxel empfohlen. Konkret heißt es: „Die Überlegenheit eines bestimmten Chemotherapieregimes bei Frauen mit Rezidiv nach Endometriumkarzinom ist nicht erwiesen. Als äquieffektive Substanzen zur chemotherapeutischen Therapie eines fortgeschrittenen oder rezidivierten Endometriumkarzinoms haben sich die Kombinationen Carboplatin/Paclitaxel und Doxorubicin/Cisplatin/Paclitaxel erwiesen. Aufgrund der besseren Verträglichkeit soll Carboplatin (AUC6) mit Paclitaxel (175 mg/m²) verwendet werden“ [3]. Eine Immuntherapie wird aktuell in der Erstlinientherapie nicht empfohlen.

Aktueller Stand der Erstlinientherapie bei primär fortgeschrittenem EC

Die aktuellen Empfehlungen zur adjuvanten Therapie des lokal fortgeschrittenen EC (FIGO 2023 Stadien III und IV [10]) umfassen die alleinige systemische Chemotherapie und die kombinierte Strahlen- und Chemotherapie [3]. Eine Immuntherapie wird aktuell in der Erstlinientherapie des lokal fortgeschrittenen EC nicht empfohlen.

Chemotherapie bei primär fortgeschrittenem EC

Die aktuelle S3-Leitlinie empfiehlt sowohl eine systemische Chemotherapie als auch eine kombinierte Strahlenchemotherapie als adjuvante Therapie der ersten Wahl für Patientinnen mit primär fortgeschrittenem EC. Konkret heißt es in der Leitlinie: „Patientinnen mit primärem EC im Stadium pT3 und/oder pN1 sollen eine adjuvante Chemotherapie oder eine adjuvante Therapie nach dem PORTEC-3-Schema erhalten“ [3]. Patientinnen mit serösem EC werden in der Leitlinie als eigene Gruppe behandelt, und für seröse EC wird stadienunabhängig eine adjuvante Chemotherapie empfohlen. Daher kann auch bei serösen EC im primär fort-

geschrittenen Stadium eine adjuvante Chemotherapie mit 6 Zyklen Carboplatin und Paclitaxel durchgeführt werden [3]. Eine zusätzliche Strahlentherapie ist nicht zwingend notwendig. Dies gilt ebenso im Falle einer erfolgreichen Operation in einer pT4a- oder M1-Situation. Konkret heißt es dazu in der Leitlinie: „Patientinnen mit Endometriumkarzinom im Stadium pT4a oder M1, die makroskopisch tumorfrei operiert wurden oder einen maximalen postoperativen Resttumor unter 2 cm haben, sollten eine adjuvante Chemotherapie, ggf. in Kombination mit einer Strahlentherapie erhalten“ [3]. Als adjuvantes Chemotherapieschema der ersten Wahl wird in der primär fortgeschrittenen Situation Carboplatin und Paclitaxel empfohlen. „Eine adjuvante Chemotherapie beim EC soll mit Carboplatin AUC6 und Paclitaxel 175 mg pro Quadratmeter durchgeführt werden. Nach einer perkutanen Strahlentherapie sollte Carboplatin AUC5 dosiert werden“ [3]. Als wesentliche Datenbasis für diese Empfehlungen sind die Studien GOG 259 [11] und GOG 249 [12] zu nennen.

Kombinierte Strahlenchemotherapie bei primär fortgeschrittenem EC

Die wesentliche Datenbasis für die Empfehlung einer adjuvanten kombinierten Strahlenchemotherapie bei primär fortgeschrittenem EC ist die PORTEC-3-Studie, in der eine Beckenbestrahlung mit 48,6 Gray (plus Brachytherapie-Boost bei Zervixinfiltration) mit 2 Zyklen Cisplatin 50 mg/m², gefolgt von 4 Zyklen Carboplatin AUC5 und Paclitaxel 175 mg/m², als neuer Standard bei Hochrisiko-EC etabliert wurde [13]. In der abschließenden Post-hoc-Analyse aus dem Jahr 2019 zeigte sich, dass Patientinnen mit FIGO 2019 Stadium III und/oder serösem EC durch die kombinierte Strahlenchemotherapie bez. Gesamtüberleben und rezidivfreiem Überleben profitierten [14]. In der S3-Leitlinie wird daher aktuell auch die kombinierte Strahlenchemotherapie nach dem PORTEC-3-Schema bei diesen Patientinnen empfohlen. Konkret heißt es in der Leitlinie: „Patientinnen mit primärem EC im Stadium pT3 und/oder pN1 sollen eine adjuvante Chemotherapie oder eine adjuvante Therapie nach dem PORTEC-3-Schema erhalten“. Bezüglich Patientinnen mit serösem EC heißt es: „Bei Patientinnen mit serösem Endometriumkarzinom im FIGO Stadium I–III sollte eine adjuvante Therapie nach dem PORTEC-III-Schema (= Radiochemotherapie gefolgt von Chemotherapie) durchgeführt werden“ [3]. Einschränkend muss erwähnt werden, dass unter Zuhilfenahme der molekularen Klassifikation wahrscheinlich nur Patientinnen mit abnormer p53-Expression bzw. p53-Mutationstatus von einer kombinierten Strahlenchemotherapie nach dem PORTEC-3-Schema profitieren. Leon-Castillo et al. untersuchten in einer eingebetteten Post-hoc-Analyse der PORTEC-3-Studie („nested case control study“) den prädiktiven Wert der 4 molekularen Subtypen (p53 abnorm, POLE-ultramutiert, MMR-defizient und no specific molecular profile-NSMP) hinsichtlich des Therapieerfolges der kombinierten Strahlenchemotherapie [15]. Es zeigte sich, dass lediglich die Gruppe mit p53-abnormen EC bez. Gesamtüberleben und rezidivfreiem Überleben profitierte, nicht jedoch die Gruppen POLE-ultramutiert und MMR-defizient. Patientinnen mit dem molekularen Subtyp NSMP profitierten bez. des rezidivfreien Überlebens, nicht jedoch des Gesamtüberlebens. Daher lässt sich

► **Tab. 1** Studiencharakteristika und Ergebnisse der Studien ENGOT-EN-6-NSGO/GOG-3031/RUBY und NRG-GY018.

	ENGOT-EN-6-NSGO/GOG-3031/RUBY	NRG-GY018
Patientinnen	n = 494	n = 816 (n = 591 [pMMR]; n = 225 [dMMR])
Einschlusskriterien	EC FIGO-Stadium III oder IV oder EC-Erstrezidiv; im Stadium IIIA, IIIB, IIIC1 messbare postoperative Läsion notwendig (Ausnahme: seröse, klarzellige, oder Karzinosarkom-Histologie); im Stadium IIIC2 und IV keine messbare Läsion notwendig; bei EC-Rezidiv Mindestdauer von 6 Monaten nach adjuvanter CHXT	EC FIGO-Stadium III oder IV oder EC-Erstrezidiv; im Stadium III, IVA messbare postoperative Läsion notwendig; alle histologischen Subtypen außer Karzinosarkome; bei EC-Rezidiv Mindestdauer von 12 Monaten nach adjuvanter CHXT
Therapieschema	6 × C (AUC5) und P (175 mg/m ²) d1, q21 versus 6 × C (AUC5) und P (175 mg/m ²) d1, q21 und Dostarlimab 500 mg i. v. d1, q21 während der CHXT und 1000 mg i. v. d1, q42 für bis zu 3 Jahre	6 × C (AUC5) und P (175 mg/m ²) d1, q21 versus 6 × C (AUC5) und P (175 mg/m ²) d1, q21 und Pembrolizumab 200 mg i. v. d1, q21 während der CHXT und 400 mg i. v. d1, q42 bis Tod/Progression/inakzeptable Toxizität bzw. für bis zu 2 Jahren
Toxizität	2 Todesfälle mit möglichem Zusammenhang mit Dostarlimab (2/241; 0,8%); häufigste AEs: Übelkeit (+ 8% gegenüber Placebo), Alopezie (+ 3%), Fatigue (+ 3%), Hautausschlag (+ 9%), Hypothyreose (+ 9%), Erhöhung der Leberfunktionsparameter (+ 5%); Therapieabbruch unter Dostarlimab: 17%	1 Todesfall (1/112; 0,8%) in der dMMR-Kohorte und 6 Todesfälle (6/295; 2%) in der pMMR-Kohorte; davon 1 Fall mit möglichem Bezug zu Pembrolizumab; Grad-3-AEs > 1%: Infusionsreaktionen (3,7%), Pneumonitis (1,8%), Niereninsuffizienz (1,8%)
progressionsfreies Überleben	nach 24 Monaten 36% (Dostarlimab) versus zu 18% (Standardarm); HR 0,64; 95%-KI 0,51–0,80; p < 0,001 Subpopulation dMMR/MSI high: nach 24 Monaten 61% (Dostarlimab) versus 15% (Standardarm); HR 0,28; 95%-KI 0,16–0,50; p < 0,001)	nach 12 Monaten in der dMMR-Kohorte: Progressionsrisiko 38% (Pembrolizumab) versus 74% (Standardarm); HR 0,30; 95%-KI 0,19–0,48; p < 0,001 nach 7,9 Monaten in der pMMR-Kohorte: mittlere Dauer progressionsfreies Überleben 13,1 Monate (Pembrolizumab) versus 8,7 Monate (Standardarm); HR 0,54; 95%-KI 0,41–0,71; p < 0,001
Gesamtüberleben	Nach 24 Monaten 71% (Dostarlimab) versus 56% (Standardarm); HR 0,64; 95%-KI 0,46–0,87; p = 0,0021 Subpopulation dMMR/MSI high: Nach 24 Monaten 83% (Dostarlimab) versus 58% (Standardarm); HR 0,30; 95%-KI 0,13–0,70)	keine Daten

EC = Endometriumkarzinom; FIGO = Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; CHXT = Chemotherapie; AUC = Area Under the Curve; C = Carboplatin; P = Paclitaxel; AE = Adverse Event; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; dMMR = Mismatch Repair Deficiency; MSI = Mikrosatellite Instability; pMMR = MMR Proficiency

aus diesen Daten ableiten, dass bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem EC lediglich im Falle des Nachweises eines p53-abnormen Subtyps eine adjuvante Strahlenchemotherapie durchgeführt werden sollte.

Chemo-Immuntherapie: ENGOT-EN-6-NSGO/GOG-3031/RUBY

In der RUBY-Studie, einer internationalen Multicenterstudie an 113 Institutionen in 19 Ländern, wurden Patientinnen mit histologisch oder zytologisch gesichertem primär fortgeschrittenem EC (FIGO 2019 Stadium III und IV) oder EC-Erstrezidiv ohne kurative Behandlungsoption nach Einschätzung der Behandler untersucht [1]. Im Stadium IIIA, IIIB und IIIC1 musste postoperativ eine messbare Läsion vorliegen (außer bei seröser, klarzelliger, oder Karzinosarkom-Histologie), im Stadium IIIC2 und IV musste keine messbare Läsion vorliegen. Im Falle eines Rezidivs musste nach einer neoadjuvanten oder adjuvanten Chemotherapie ein Mindestzeitraum von 6 Monaten bis zur Diagnose des Rezidivs vorlie-

gen. In einem placebokontrollierten Studienaufbau mit 1:1-Randomisierung wurden die Probandinnen entweder mit 6 Zyklen Carboplatin (AUC5) und Paclitaxel (175 mg/m²) alle 3 Wochen (Standardarm) oder 6 Zyklen Carboplatin (AUC5) und Paclitaxel (175 mg/m²) alle 3 Wochen und Dostarlimab in der Dosierung 500 mg i. v. alle 3 Wochen während der Chemotherapie und 1000 mg i. v. alle 6 Wochen für bis zu 3 Jahre (experimenteller Arm) behandelt (► **Tab. 1**). Die Randomisierung wurde nach den Kriterien MMR/MSI-Status, vorangegangene Beckenbestrahlung und Erkrankungsstatus (Rezidiv vs. Stadium III vs. Stadium IV) stratifiziert. Primärer Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben. Die Studienhypothese lautete, dass die Hinzunahme von Dostarlimab zu einer Hazard Ratio (HR) von mindestens 0,5 bez. des Progressionsrisikos führt. Insgesamt wurden 494 Patientinnen (245 im Dostarlimab-Arm vs. 249 im Standardarm) randomisiert.

Ergebnisse der ENGOT-EN-6-NSGO/ GOG-3031/RUBY-Studie

Die Ergebnisse der RUBY-Studie sind beeindruckend. Die Hinzunahme von Dostarlimab zur Standard-Chemotherapie führte zu einer

1. **signifikanten und klinisch relevanten Verbesserung des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens in der Gesamtpopulation,**
2. **signifikanten und klinisch relevanten Verbesserung des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens in der Subgruppe der dMMR/MSI-high-Tumoren und einer**
3. **signifikanten und klinisch relevanten Verbesserung des progressionsfreien Überlebens in der Subgruppe mit pMMR/MSI-low-Tumoren.**

Bis September 2022 (Data Cut off) wurde der primäre Endpunkt (Progression/Tod) bei 177 Patientinnen im Standardarm und bei 135 Patientinnen im Dostarlimab-Arm erreicht, die mittlere Beobachtungszeit betrug 25,4 Monate. In der Intention-to-treat-Analyse der Gesamtpopulation betrug die Wahrscheinlichkeit des progressionsfreien Überlebens nach 24 Monaten 36% im Dostarlimab-Arm im Vergleich zu 18% im Standardarm (HR 0,64; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,51–0,80; $p < 0,001$). Die Überlebenswahrscheinlichkeit nach 24 Monaten betrug 71% (Dostarlimab-Arm) im Vergleich zu 56% (Standardarm) (HR 0,64; 95%-KI 0,46–0,87; $p = 0,0021$).

In der vordefinierten Subpopulation mit dMMR/MSI-high-Tumoren war der therapeutische Effekt von Dostarlimab noch beeindruckender. Konkret betrug das progressionsfreie Überleben nach 24 Monaten 61% im Dostarlimab-Arm gegenüber lediglich 15% im Standardarm (HR 0,28; 95%-KI 0,16–0,50; $p < 0,001$). Das Gesamtüberleben nach 24 Monaten betrug 83% im Dostarlimab-Arm versus 58% im Standardarm (HR 0,30; 95%-KI 0,13–0,70).

Beeindruckend sind auch die Ergebnisse in der Subpopulation mit pMMR/MSI-low-Tumoren, bei denen ein deutlich geringerer oder kein Effekt erwartet wurde. In dieser Gruppe zeigte sich ebenfalls ein signifikanter und klinisch relevanter Effekt. Konkret betrug die progressionsfreie Überlebenswahrscheinlichkeit nach 24 Monaten 28% im Dostarlimab-Arm gegenüber lediglich 18% im Standardarm (HR 0,76; 95%-KI 0,59–0,98). Auch das Gesamtüberleben war in der Dostarlimab-Gruppe besser (67% vs. 55%), verfehlte aber knapp die statistische Signifikanz (HR 0,73; 95%-KI 0,52–1,02).

Die Toxizität von Dostarlimab bewegte sich im erwarteten Rahmen. Konkret kam es unter Dostarlimab zu 5 Todesfällen, davon 2 Fälle mit einem möglichen Zusammenhang mit Dostarlimab (Myelosuppression und hypovolämischer Schock; 2/241; 0,8%). Grad-3-Ereignisse traten etwa um 10% häufiger unter Dostarlimab als auf unter Placebo. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse unter Dostarlimab waren Übelkeit (+8% gegenüber Placebo), Alopezie (+3%), Fatigue (+3%), Hautausschlag (+9%), Hypothyreose (+9%) und Erhöhung der Leberfunktionsparameter (+5%). Im Dostarlimab-Arm beendeten 17% der Probandinnen die Therapie vorzeitig, im Standardarm lediglich 9%.

Chemo-Immuntherapie: NRG-GY018

In der 2. Studie, NRG-GY018, einer internationalen Multicenterstudie an 395 Institutionen in 4 Ländern, wurden 816 Patientinnen mit primär fortgeschrittenem EC (FIGO 2019 Stadium III und IV A/B) oder EC-Erstrezidiv untersucht [1]. Alle histologischen Subtypen außer Karzinosarkome waren zugelassen. Im Falle eines EC-Rezidivs musste nach einer vorangegangenen Chemotherapie ein Mindestzeitraum von 12 Monaten vorliegen. In einem placebokontrollierten Studienaufbau mit 3:1-Stratifizierung ($n = 591$ [pMMR] vs. $n = 225$ [dMMR]) und nachfolgender 1:1-Randomisierung wurden die Probandinnen entweder mit 6 Zyklen Carboplatin (AUC5) und Paclitaxel (175 mg/m²) alle 3 Wochen (Standardarm) oder 6 Zyklen Carboplatin (AUC5) und Paclitaxel (175 mg/m²) alle 3 Wochen und Pembrolizumab in der Dosierung 200 mg i.v. alle 3 Wochen während der Chemotherapie und 400 mg i.v. alle 6 Wochen bis zum Erreichen von Progression/Tod/intolerabler Toxizität (experimenteller Arm) behandelt (► **Tab. 1**). Die Chemotherapie (Carboplatin/Paclitaxel) konnte im Falle eines Ansprechens auf maximal 10 Zyklen erweitert werden. Die Randomisierung wurde nach den Kriterien MMR-Status, vorangegangene Chemotherapie und Allgemeinzustand nach Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-Kriterien (0 vs. 1 vs. 2) stratifiziert. Primärer Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben. Die Studienhypothese lautete, dass die Hinzunahme von Pembrolizumab zu einer relativen Reduktion des Progressionsrisiko von zumindest 40% führt. Insgesamt wurden 816 Patientinnen (225 mit dMMR-Tumoren und 591 mit pMMR-Tumoren) eingeschlossen und randomisiert (112 dMMR + 295 pMMR im Pembrolizumab-Arm vs. 113 dMMR + 296 pMMR im Standardarm).

Ergebnisse der NRG-GY018-Studie

Die Ergebnisse der NRG-GY018-Studie sind ebenso wie der Ergebnisse der RUBY-Studie beeindruckend. Die Hinzunahme von Pembrolizumab zur Standard-Chemotherapie führte zu einer

1. **signifikanten und klinisch relevanten Verbesserung des progressionsfreien Überlebens in der Gruppe der dMMR-Tumoren und einer**
2. **signifikanten und klinisch relevanten Verbesserung des progressionsfreien Überlebens in der Gruppe der pMMR-Tumoren.**

Bis Dezember 2022 (Data Cut off) betrug die mittlere Beobachtungszeit 12 Monate (dMMR-Gruppe) und 7,9 Monate (pMMR-Gruppe). In der Intention-to-treat-Analyse der dMMR-Population erhöhte die Hinzunahme von Pembrolizumab die Wahrscheinlichkeit des progressionsfreien Überlebens nach 12 Monaten um 70%. Das progressionsfreie Überleben betrug 74% im Pembrolizumab-Arm versus 38% im Standardarm (HR 0,30; 95%-KI 0,19–0,48). Auch in der pMMR-Population erhöhte die Hinzunahme von Pembrolizumab die Wahrscheinlichkeit des progressionsfreien Überlebens nach 7,9 Monaten. Die mittlere Dauer des progressionsfreien Überlebens betrug 13,1 Monate im Pembrolizumab-Arm versus 8,7 Monate im Standardarm (HR 0,54; 95%-KI 0,41–0,71; $p < 0,001$).

Die Toxizität von Pembrolizumab bewegte sich im erwarteten Rahmen. Konkret kam es in der dMMR-Kohorte zu 1 Todesfall (1/112; 0,8%) und in der pMMR-Kohorte zu 6 Todesfällen (6/295; 2%), wobei lediglich 1 Fall einen möglichen Bezug zu Pembrolizumab hatte. Grad-3-Ereignisse mit einer Frequenz von > 1% waren Infusionsreaktionen (3,7%), Pneumonitis (1,8%) und Niereninsuffizienz (1,8%).

Daten zum Gesamtüberleben liegen in der Vollpublikation noch nicht vor, finden sich jedoch in den zusätzlichen Anhängen („Supplementary Files“) der Publikation. Diese zeigen eine vorläufige Einschätzung für die dMMR- und die pMMR-Population, wobei sich die 95%-Konfidenzintervalle der Überlebenskurven überschneiden und aktuell noch kein statistisch signifikanter Effekt hinsichtlich des Gesamtüberlebens zu sehen ist. Zur endgültigen Einschätzung sind weitere Studienauswertungen nach einer längeren Nachbeobachtungszeit abzuwarten.

Zusammenfassung und Therapieempfehlung

Die Publikation von 2 großen randomisierten Studien, ENGOT-EN-6-NSGO/GOG-3031/RUBY und NRG-GY018, zur kombinierten Chemo-Immuntherapie bei Patientinnen mit primär fortgeschrittenem (FIGO 2019 Stadium III/IV) oder rezidiviertem EC hat die Studienlandschaft zum Thema der Erstlinientherapie betroffener Patientinnen verändert und definiert einen neuen Therapiestandard. Bei Patientinnen mit MMR-defizientem, primär fortgeschrittenem oder rezidiviertem EC, die den Studieneinschlusskriterien entsprechen, sollte daher eine kombinierte Chemo-Immuntherapie mit Dostarlimab oder Pembrolizumab erfolgen. Bei Patientinnen mit MMR-profizientem, primär fortgeschrittenem oder rezidiviertem EC ist der Therapieeffekt der Chemo-Immuntherapie erwartungsgemäß geringer ausgeprägt. Deshalb kann der Einsatz der Chemo-Immuntherapie bei diesen Patientinnen individuell diskutiert werden, für eine abschließende Bewertung erscheinen die Daten allerdings noch zu unreif. Der genaue Zulassungstatus der beiden Präparate bleibt ebenfalls abzuwarten. Es ist möglich, dass Dostarlimab und Pembrolizumab in der Erstlinientherapie bei primär fortgeschrittenem bzw. rezidiviertem EC nur für Patientinnen mit dMMR/MSI-high-Tumoren zugelassen werden. In diesem Fall kann allerdings auf der Basis der vorliegenden Daten auch eine Off-Label-Anwendung bei pMMR/MSI-low-Tumoren vertreten werden. Eine konkrete Empfehlung für eines der beiden Immuntherapeutika kann nicht gegeben werden. Die aktuell vorliegenden Studienergebnisse sind jedoch für Dostarlimab ausgereifter, insbesondere liegen für Dostarlimab auch Daten zum Gesamtüberleben vor. Ob die Chemo-Immuntherapie auch als adjuvante Therapie bei Patientinnen mit auf den Uterus beschränktem, nodal-positivem EC eingesetzt werden kann, ist aktuell umstritten. In der RUBY-Studie lag der Anteil der Probandinnen mit FIGO 2019 Stadium III bei 18% (55/298). Eine Differenzierung zwischen rein nodal positiven Fällen (Stadium IIIC1-pelvin; IIIC2-para-aortal; Stadium IIIC1i bzw. IIIC2i mit Mikrometastasen; Stadium IIIC1ii bzw. IIIC2ii mit Makrometastasen; Sentinel-positiven Fällen) und solchen mit Tumorausbreitung auf Serosa oder Adnexe (Stadium IIIA) bzw. das kleine Becken (Stadium IIIB) oder Abdomen (Stadium IVB) wird in der Studie nicht angegeben. Nach Einschätzung der Organkommission Uterus der AGO e. V. sollte somit eine

Chemo-Immuntherapie bei allen Patientinnen mit dMMR/MSI-high-Tumoren bzw. kann eine Chemo-Immuntherapie bei allen Patientinnen mit pMMR/MSI-low-Tumoren erfolgen, die den Studieneinschlusskriterien der beiden diskutierten Studien entsprechen.

Dies bedeutet für Dostarlimab:

1. Patientinnen mit EC-Rezidiv, bei denen keine Operation oder Strahlentherapie durchgeführt wird,
2. Patientinnen im Stadium IIIA, IIIB und IIIC1, wenn postoperativ eine messbare Läsion vorliegt,
3. Patientinnen im Stadium IIIA, IIIB und IIIC1 mit seröser, klarzelliger oder Karzinosarkom-Histologie mit oder ohne messbare postoperative Läsion und
4. Patientinnen im Stadium IIIC2 und IV mit oder ohne postoperative messbare Läsion

bzw. für Pembrolizumab:

1. Patientinnen mit EC-Rezidiv (außer Karzinosarkom), bei denen keine Operation oder Strahlentherapie durchgeführt wird und
2. Patientinnen im Stadium III und IVA (außer Karzinosarkom), wenn postoperativ eine messbare Läsion vorliegt und im Stadium IVB mit oder ohne messbare Läsion.

Interessenkonflikt

Die Autorinnen/Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- [1] Mirza MR, Chase DM, Slomovitz BM et al.; RUBY Investigators. Dostarlimab for Primary Advanced or Recurrent Endometrial Cancer. *N Engl J Med* 2023; 388: 2145–2158
- [2] Eskander RN, Sill MW, Beffa L et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Advanced Endometrial Cancer. *N Engl J Med* 2023; 388: 2159–2170
- [3] Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF) S3-Leitlinie Endometriumkarzinom, Langversion 2.0, 2022, AWMF-Registernummer: 032/034-OL. Online (Stand: 24.06.2023): <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/endometriumkarzinom/>
- [4] Barlin JN, Puri I, Bristow RE. Cytoreductive surgery for advanced or recurrent endometrial cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2010; 118: 14–18
- [5] Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC et al.; PORTEC Study Group. Survival after relapse in patients with endometrial cancer: results from a randomized trial. *Gynecol Oncol* 2003; 89: 201–209
- [6] Chapman CH, Maghsoudi K, Littell RD et al. Salvage high-dose-rate brachytherapy and external beam radiotherapy for isolated vaginal recurrences of endometrial cancer with no prior adjuvant therapy. *Brachytherapy* 2017; 16: 1152–1158
- [7] Ng TY, Perrin LC, Nicklin JL et al. Local recurrence in high-risk node-negative stage I endometrial carcinoma treated with postoperative vaginal vault brachytherapy. *Gynecol Oncol* 2000; 79: 490–494
- [8] Vale CL, Tierney J, Bull SJ et al. Chemotherapy for advanced, recurrent or metastatic endometrial carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 2012: CD003915
- [9] Miller DS, Filiaci VL, Mannel RS 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: 3841–3850

- [10] Berek JS, Matias-Guiu X, Creutzberg C et al.; Endometrial Cancer Staging Subcommittee, FIGO Women's Cancer Committee. FIGO staging of endometrial cancer: 2023. *Int J Gynaecol Obstet* 2023. doi:10.1002/ijgo.14923
- [11] Matei D, Filiaci V, Randall ME et al. Adjuvant Chemotherapy plus Radiation for Locally Advanced Endometrial Cancer. *N Engl J Med* 2019; 380: 2317–2326
- [12] Randall ME, Filiaci VL, Muss H et al.; Gynecologic Oncology Group Study. Randomized phase III trial of whole-abdominal irradiation versus doxorubicin and cisplatin chemotherapy in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2006; 24: 36–44
- [13] de Boer SM, Powell ME, Mileskin L et al.; PORTEC study group. Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): final results of an international, open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19: 295–309
- [14] de Boer SM, Powell ME, Mileskin L et al.; PORTEC Study Group. Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): patterns of recurrence and post-hoc survival analysis of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019; 20: 1273–1285
- [15] León-Castillo A, de Boer SM, Powell ME et al.; TransPORTEC consortium. Molecular Classification of the PORTEC-3 Trial for High-Risk Endometrial Cancer: Impact on Prognosis and Benefit From Adjuvant Therapy. *J Clin Oncol* 2020; 38: 3388–3397