



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2020-B-057 Dostarlimab

Stand: Mai 2020

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Dostarlimab

zur Behandlung des rezidivierenden oder fortgeschrittenen Endometriumkarzinoms

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	<i>Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.</i>
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	<i>Nicht angezeigt.</i>
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen.	<i>Es liegen keine vor.</i>
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<i>Siehe systematische Literaturrecherche.</i>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu prüfendes Arzneimittel:	
Dostarlimab L01XC40 Jemperli	<u>Zu prüfendes Anwendungsgebiet:</u> JEMPERLI ist als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit rezidivierendem oder fortgeschrittenem Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR)/hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) angezeigt, das während oder nach einer vorherigen Behandlung mit einer Platin-basierten Therapie progredient ist.
Cisplatin L01XA01 Cisplatin Ribosepharm	Cisplatin ist als Monosubstanz bzw. in Kombination mit anderen Zytostatika bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt: – zur palliativen Therapie von metastasierenden und lokal rezidivierenden Endometriumkarzinomen. [...]
Doxorubicin L01DB01 Doxorubicinhydrochlorid Teva	– fortgeschrittenes oder rezidiertes Endometriumkarzinom Doxorubicin wird häufig in der Kombinations-Chemotherapie zusammen mit anderen zytotoxischen Arzneimitteln angewendet.
Medroxyprogesteronacetat L02AB02 MPA Hexal	Zur palliativen Behandlung bei folgenden hormonabhängigen Tumoren: - fortgeschrittenes Endometriumkarzinom [...]
Megestrolacetat L02AB01 MEGESTAT	MEGESTAT ist angezeigt: – zur palliativen Behandlung rezidivierender, hoch differenzierter (G1/G2), Rezeptor-positiver Endometriumkarzinome.

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2020-B-057 Dostarlimab

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 3. April 2020

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche	4
3 Ergebnisse	5
3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte	5
3.2 Cochrane Reviews	5
3.3 Systematische Reviews	10
3.4 Leitlinien	13
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	28
Referenzen	30

Abkürzungsverzeichnis

AKT	eine Serin-/Threonin-Proteinkinase, kodiert durch das Onkogen im transformierenden Retrovirus isoliert aus der Maus Stamm <u>Ak</u> , auch Proteinkinase B
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CRT	Chemoradiotherapy
EC	Endometrial Cancer
ECRI	ECRI Guidelines Trust
FIGO	International Federation of Gynecology and Obstetrics
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
mTOR	mechanistic Target of Rapamycin
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
ORR	Objective response rate
OS	Overall survival
PFS	Progression-free survival
PI3K	Phosphatidylinositol-3-Kinase
QoL	Quality of life
RR	Relatives Risiko
RT	Radiotherapy
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Behandlung erwachsener Patientinnen mit fortgeschrittenem Endometriumkarzinom (Stadium III oder IV)

- in der postoperativen (adjuvanten) Therapiesituation, oder
- mit rezidiertem Endometriumkarzinom oder fernmetastasierter Erkrankung, sofern eine kurativ intendierte Therapie mit Resektion und/oder Strahlentherapie nicht in Betracht kommt und die entweder noch keine oder eine vorherige antineoplastische systemische Therapie erhalten haben.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Endometriumkarzinom* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 18.03.2020 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, ECRI, G-BA, GIN, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Die Recherche ergab 738 Quellen. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 6 Quellen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

Es wurden keine relevanten Dokumente identifiziert.

3.2 Cochrane Reviews

Roncolato F et al., 2019 [5].

PI3K/AKT/mTOR inhibitors for advanced or recurrent endometrial cancer

Fragestellung

To assess the efficacy and safety of PI3K/AKT/mTOR inhibitor-containing regimens in women with locally-advanced, metastatic or recurrent endometrial cancer.

Methodik

Population:

- Women with locally-advanced (FIGO Stage III) or metastatic (FIGO Stage IV) endometrial cancer (EC), either newly diagnosed or recurrent disease of any stage.
- Women receiving first-line treatment (i.e. no previous therapy except as adjuvant therapy) or subsequent line therapy.

Intervention:

- PI3K/AKT/mTOR inhibitor (either alone or in combination with other treatments such as chemotherapy or hormonal therapy)

Komparator:

- any comparator regimen which did not include a PI3K/AKT/mTOR inhibitor

Endpunkte:

- Primary:
 - PFS
 - Toxicity
- Secondary:
 - OS
 - ORR
 - QoL
 - Treatment-related death

Recherche/Suchzeitraum:

- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL; 2019, Issue 1);
- MEDLINE (1995 to January week 2 2019);
- Embase (1995 to 2019 week 2);

- WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) in July 2018;
- Clinicaltrials.gov in July 2018;
- Handsearching.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias + GRADE.

Ergebnisse

Anzahl und Charakteristika eingeschlossener Studien:

- 2 Phase II clinical trials:
 - Chemotherapy-naïve women with EC (FIGO stage III or IVA/IVB EC), randomised to paclitaxel/carboplatin/bevacizumab, paclitaxel/carboplatin/temsirolimus or ixabepilone/carboplatin/bevacizumab in advanced/recurrent endometrial cancer, using historical controls for additional comparison.
 - Oral ridaforolimus compared with progestin or investigator choice of chemotherapy in women with metastatic or recurrent EC who have had progressive disease following one or two lines of chemotherapy and no hormonal therapy.

Qualität der Studien:

Oza 2015	Aghajanian 2018	
+	+	Random sequence generation (selection bias)
+	+	Allocation concealment (selection bias)
-	-	Blinding of participants and personnel (performance bias)
+	+	Blinding of outcome assessment (detection bias): Overall survival
+	?	Blinding of outcome assessment (detection bias): Progression-free survival & tumour response rate
?	?	Blinding of outcome assessment (detection bias): Toxicity
-	+	Incomplete outcome data (attrition bias)
+	+	Selective reporting (reporting bias)
+	+	Other bias

Studienergebnisse:

- Overall survival (OS) in first-line trial
 - Administering an mTOR inhibitor-containing regimen may result in little to no difference in overall survival compared to the chemotherapy (HR 1.32, 95% CI 0.98 to 1.78; 231 participants; low-certainty evidence).
 - 68 deaths in 115 women and 58 deaths in 116 women were reported in the temsirolimus-containing regimen and comparator groups, respectively.

- Participants were monitored up to 36 months.
- OS in second/third-line trial:
 - A single-agent mTOR inhibitor may result in little to no difference in overall survival compared to chemotherapy or hormonal therapy (HR 1.06, 95% CI 0.70 to 1.61; 130 participants; low-certainty evidence).
 - 93 deaths in 130 women were reported overall.
 - Participants were monitored up to 26 months.
- Objective response rate (ORR) in first-line trial:
 - Administering mTOR inhibitor-containing regimens may result in little to no difference in tumour response rate (RR 0.93, 95% CI 0.75 to 1.17; 231 participants; low-certainty evidence).
- ORR in second/third-line trial:
 - Administering mTOR inhibitor-containing regimens may result in little to no difference in tumour response rate (RR 0.22, 95% CI 0.01 to 4.40; 61 participants; low-certainty evidence).
- Quality of life (QoL): Neither study collected or reported data on this outcome.
- Progression-free survival (PFS) in first-line trial:
 - Based on one study (Aghajanian 2018), administering an mTOR inhibitor-containing regimen may worsen progression-free survival compared to chemotherapy with bevacizumab (HR 1.43, 95% CI 1.06 to 1.93; 231 participants; low-certainty evidence). Participants were followed up to 24 months; 182 of 231 women progressed following treatment.
- PFS in Second/third-line trial:
 - Based on one study (Oza 2015), single agent mTOR inhibitor probably improves progression-free survival compared to chemotherapy or hormonal therapy (HR 0.53, 95% CI 0.31 to 0.91; 95 participants; moderate-certainty evidence). Participants were followed up to 14 months.
- Toxicity grade 3 or 4 in both trials:
 - Haematological:
 - Leucopenia: Data not reported.
 - Anaemia: Administering an mTOR inhibitor-containing regimen may result in little to no difference in risk of anaemia (RR 1.42, 95% CI 0.83 to 2.44; 357 participants; low-certainty evidence). Seventy-four participants had grade 3 or 4 anaemia in 357 participants.
 - Thrombocytopenia: Administering mTOR inhibitor-containing regimens may result in little to no difference in risk of thrombocytopenia compared to the non-mTOR inhibitor-containing regimen (RR 2.99, 95% CI 0.35 to 25.64; 357 participants; low-certainty evidence). Sixty participants had thrombocytopenia in 357 participants.
 - Neutropenia: Administering an mTOR inhibitor-containing regimen may result in little to no difference in grade 3 or 4 neutropenia (RR 0.95, 9% CI 0.83 to 1.07; 231 participants, 186 events; low-certainty evidence).
 - Haemorrhage: Administering an mTOR inhibitor-containing regimen may result in little to no difference in grade 3 or greater non-CNS haemorrhage (RR 0.34, 95% CI

- 0.04 to 3.19; 231 participants, 4 events; low-certainty evidence). There was no bleeding in the CNS reported in either the mTOR-containing or comparator groups.
- Gastrointestinal:
 - Nausea: Administering an mTOR inhibitor may result in little to no difference in nausea (grade ≥ 3) (RR 0.50, 95% CI 0.05 to 5.38; 126 participants, 3 events; low-certainty evidence).
 - Vomiting: Administering an mTOR inhibitor may result in little to no difference in vomiting (grade ≥ 3) (RR 5.00, 95% CI 0.24 to 102.10; 126 participants, 2 events; low-certainty evidence).
 - Anorexia: Administering an mTOR inhibitor may result in little to no difference in anorexia (RR 3.00, 95% CI 0.32 to 28.07; 126 participants; 4 events; low-certainty evidence).
 - Diarrhoea: Administering an mTOR inhibitor may result in little to no difference in diarrhoea (grade ≥ 3) (RR 7.00, 95% CI 0.89 to 55.25; 126 participants, 8 events; low-certainty evidence).
 - Genitourinary: Data not reported.
 - Skin:
 - Stomatitis: Administering an mTOR inhibitor may result in little to no difference in stomatitis (grade ≥ 3) (RR 9.00, 95% CI 0.49 to 163.75; 126 participants, 4 events; low-certainty evidence).
 - Mucositis: Administering mTOR inhibitor-containing regimens may result in an increase in mucositis (**RR 10.42, 95% CI 1.34 to 80.74; 357 participants; low-certainty evidence**). Ten participants had grade 3 or 4 mucositis in 357 participants.
 - Vascular disorders:
 - Venous thrombosis: Administering an mTOR inhibitor-containing regimen may result in little to no difference in grade 3 or greater events of venous thrombosis (RR 1.23, 95% CI 0.53 to 2.86; 231 participants, 20 events; low-certainty evidence).
 - Pulmonary embolism: Administering an mTOR inhibitor-containing regimen may result in little to no difference in grade 3 or greater events of pulmonary embolism (RR 0.34, 95% CI 0.01 to 8.17; 231 participants, 1 event; low-certainty evidence).
 - Neurological:
 - Peripheral: Neuropathy was reported in one study (Aghajanian 2018) with four events occurring in the mTOR inhibitor treatment group and five events occurring in the comparator group.
 - Central: Data not reported.
 - Metabolic abnormalities:
 - Hyperglycaemia: mTOR inhibitor-containing regimens may result in little to no difference in hyperglycaemia (RR 4.49, 95% CI 0.33 to 60.28; 357 participants; low-certainty evidence). Thirty-eight participants had grade 3 or 4 hyperglycaemia in 357 participants.
 - Hyperlipidaemia: mTOR inhibitor-containing regimens may result in little to no difference in hyperlipidaemia (RR 7.58, 95% CI 0.94 to 60.97; 357 participants; low-certainty evidence). Seven participants had grade 3 or 4 hyperlipidaemia in 357 participants.

- Respiratory:
 - Interstitial pneumonitis: mTOR inhibitor-containing regimens appear to result in little to no difference in pneumonitis (any grade) (RR 7.36, 95% CI 0.88 to 61.52; 357 participants; low-certainty evidence). Eight participants had any grade of pneumonitis in 357 participants.

Anmerkung/Fazit der Autorinnen

Implications for practice

Based on only one clinical trial, there is preliminary evidence that administering mTOR-inhibitors as second/third-line treatment for women with advanced or recurrent endometrial cancer may improve progression-free survival, but there was little or no benefit in overall survival or tumour response rate. Also, based on only one clinical trial, the use of mTOR-containing regimens in treatment-naïve women probably does not result in improvements in progression-free survival, overall survival or tumour response. In women who were treatment-naïve or had prior treatment, there may be worsened toxicity in those who received mTOR-inhibitors compared to those who did not, although the toxicity event rate remained low. Based on these two studies, there is insufficient evidence to justify mainstream use of an mTOR inhibitor in either setting. We await the publication of at least five ongoing studies investigating the role of PI3K/AKT/mTOR inhibitors in advanced or recurrent endometrial cancer.

Kommentare zum Review

Ergebnisse zu „Treatment-related death“ nicht extrahiert da OS verfügbar.

3.3 Systematische Reviews

Yi L et al., 2018 [6].

Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in high-risk endometrial cancer: A systematic review and meta-analysis

Fragestellung

[...] to evaluate the clinical effectiveness and safety of postoperative adjuvant chemoradiotherapy (CRT) over radiotherapy (RT) alone, exclusively for patients with high-risk endometrial cancer for the following key endpoints: overall survival (OS), progression-free survival (PFS), the local recurrence rate, the distant metastasis rate, cancer-specific survival, grade III/IV acute and late toxicities, and the small bowel obstruction rate.

Methodik

Population:

- (a) histologically verified endometrial cancer;
- (b) International FIGO stage I to stage III disease with one or more of seven high-risk features after surgery, namely, grade III histology (G3), deep invasion of the myometrium, lymphovascular space involvement, pelvic or para-aortic nodal metastasis, cervical involvement, adnexal metastases, and a specific pathological type of serous carcinoma or clear cell carcinoma;
- (d) no chemotherapy or RT intervention before surgery.

Intervention:

- Chemoradiotherapy

Komparator:

- Radiotherapy alone

Endpunkte:

- Five-year OS, five-year PFS, the local recurrence rate (based on five-year follow up), the distant metastasis rate (based on five-year follow up), five-year cancer-specific survival, grade III/IV acute, late toxicities, and the small bowel obstruction rate (during the five-year follow up).

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, EMBASE, Cochrane library, Web of Science, and ClinicalTrials.gov. until Dec 9, 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration tool for assessing the risk of bias

Ergebnisse

Anzahl/Charakteristika eingeschlossener Studien:

- 6 eligible RCTs involved a combined total of 2105 patients:

- 1064 underwent CRT and
- 1041 underwent RT.

Characteristics of the patients in the constituent trials.

Authors	Country	Sub-category	Recruitment period	Nos. of patients		FIGO stage ^a	CT details Drugs/Dosage (mg/m ²)/Frequency/Nos. of cycles	EBRT details TD (Gy)/Fr (Gy)/Frequency (week)	BRT Remarks
				CRT	RT				
Morrow et al. [19]	The United States	GOG-34	1977–1986	92	89	I–II occulte ^b	Doxorubicin 60/3 weekly/8	50/1.6–1.8/7 ± para-aortic RT45/1.5/7	NR
Kuoppala et al. [20]	Finland	NR	1992–1996	84	72	I–III A	Cisplatin 50 + Epirubicin 60 + Cyclophosphamide 500/NR/3	56/2/NR	NR
Hogberg et al. (1) [21]	Sweden	NSGO-EORTC	1996–2007	187	191	I–III C	①Doxorubicin/Epirubicin 50 + Cisplatin 50/4 weekly/4 ②Paclitaxel 175 + Epirubicin 60/3 weekly/4 ③Doxorubicin 40 + Carboplatin AUC 5/3 weekly/4 ④Paclitaxel 175 + Carboplatin AUC 5–6/3 weekly/4	≥44Gy/NR/NR	CRT: 44%, RT: 39%
Hogberg et al. (2) [21]	Sweden	MaNGO	1998–2007	80	76	II–III	Doxorubicin 60 + Platinum 50/3 weekly/3	45/1.8/7	CRT: 31%, RT: 28%
Boer et al. [34,35]	France, Italy, Canada	PORTEC-3	2006–2013	330	330	I–III ^c	Cisplatin 50 in week 1 and 4 of RT, followed by Paclitaxel 175 + Carboplatin AUC 5/3 weekly/4	48.6/1.8/5	CRT: 46%, RT: 47%
Randall et al. [36]	The United States	GOG-249	2009–2014	291	283	I–II ^c	Paclitaxel 175 + Carboplatin AUC 6/3 weekly/3	45/NR/5	CRT: 100%, RT: 38%

AUC: area under the curve, BRT: brachytherapy, CRT: chemoradiotherapy, CT: chemotherapy, EBRT: external beam radiotherapy, Fr: fraction, NR: not reported, RT: radiotherapy, TD: total dose.

^a Based on FIGO 1988 classification.

^b Based on FIGO classification before 1988.

^c Based on FIGO 2009 classification.

Qualität der Studien:

B	Randall 2017	Morrow 1990	Kuoppala 2008	Hogberg(1) 2010	Hogberg(2) 2010	Boer 2016	
+	+	+	+	+	+	+	Random sequence generation (selection bias)
+	+	+	+	+	+	+	Allocation concealment (selection bias)
?	?	?	+	+	+	+	Blinding of participants and personnel (performance bias)
?	?	?	+	+	+	+	Blinding of outcome assessment (detection bias)
?	+	+	+	+	+	+	Incomplete outcome data (attrition bias)
+	+	+	+	+	+	+	Selective reporting (reporting bias)
+	+	+	?	?	?	+	Other bias

Studienergebnisse:

- No significant difference in OS between the CRT and RT arms (RR = 1.02, 95% CI 0.98–1.06, P = 0.40), (I² = 32%, P = 0.19).
- PFS significantly higher with CRT (RR = 1.08, 95% CI 1.02–1.13, P = 0.005), (I² = 42%, P = 0.16).
- Local recurrence rates without a significant difference between CRT and RT (RR = 0.48, 95% CI 0.19–1.18, P = 0.11), (I² = 0%, P = 0.49).
- Statistical significant difference in grade III/IV acute toxicities favouring RT (RR = 5.13, 95% CI 4.11–6.40, P < 0.00001), (I² = 0%, P = 0.41).
- Grade III/IV late toxicities of CRT and RT similar (RR = 1.13, 95% CI 0.81–1.57, P = 0.46), (I² = 50%, P = 0.16).

Anmerkung/Fazit der Autorinnen und Autoren

With the deepening understanding of endometrial cancer, the roles of RT and chemotherapy have gained increasing attention. Compared with RT alone, additional chemotherapy significantly improves PFS and cancer-specific survival in high-risk endometrial cancer with FIGO stages I-III. However, CRT has no statistical significance for OS and recurrence rate. Furthermore, CRT is well tolerated without increasing long-term toxicities. Efforts should still be made to identify subgroups of patients with high-risk endometrial cancer based on the distribution of FIGO stage, to further optimize the use of CRT in high-risk endometrial cancer.

Kommentare zum Review

In den Studien sind auch Patientinnen in den FIGO-Stadien I-II.

Endpunkt „Cancer-specific Survival“ nicht extrahiert da OS verfügbar.

„Distant Metastasis Rate“ und „Small Bowel Obstruction Rate“ nicht extrahiert da Meta-Analyse mit Fixed-Effects-Model trotz starker Heterogenität.

Meta-Analysen zu Toxizität wenig aussagekräftig mit 2 Studien.

Laut Methodenteil sollten Sensitivitätsanalysen u.a. zur Untersuchung von Heterogenität durchgeführt werden. Es werden allerdings keine Ergebnisse berichtet.

3.4 Leitlinien

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften), 2018 [2,3,4].

S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientinnen mit Endometriumkarzinoms.

Leitlinienorganisation/Fragestellung

Die Zielorientierung der interdisziplinären S3-Leitlinie zur Früherkennung, Diagnose Therapie und Nachsorge der Patientinnen mit Endometriumkarzinom beinhaltet die Information und Beratung von Frauen über die Diagnostik (klinisch, apparatetechnisch oder operativ), die verschiedenen Therapieoptionen (Operation, Bestrahlung, medikamentöse Behandlung) und insbesondere deren zeitliche und modulare Kombinationen in den verschiedenen Stadien der Erkrankung, d. h. Präkanzerosen, frühe Stadien, fortgeschrittene Stadien und Palliativsituation.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- Cochrane Clinical Trials Database, PubMed zwischen Oktober 2014 und Juni 2015
- Ergänzende, extern durchgeführte Recherchen zu jeder Schlüsselfrage ohne Angabe der Recherche/des Zeitraums

LoE

- Oxford Centre for Evidence-based Medicine Version 2011

GoR

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	Soll/Soll nicht
B	Empfehlung	Sollte/Sollte nicht
0	Empfehlung offen	Kann/Kann verzichtet werden

Empfehlungen

7. Strahlentherapie des Endometriumkarzinoms

7.3 Postoperative Strahlentherapie beim Endometriumkarzinom Typ I, Stadium III–IVA

7.7	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Für Patientinnen mit positiven LK, Befall der uterinen Serosa, der Adnexe, der Vagina, der Blase oder des Rektums (also insgesamt Stadien III bis IVA) mit endometrioidem EC (Typ I) kann zusätzlich zur Chemotherapie zur Verbesserung der lokalen Kontrolle eine postoperative externe Beckenbestrahlung durchgeführt werden.
	Konsensstärke: Konsens (93 %)

Hintergrund

Relevante Studien zum Stellenwert der Strahlentherapie bei endometrioidem Endometriumkarzinom (Typ I) in den Stadien III bis IVA beziehen sich auf die Effektivität im Vergleich zu einer alleinigen Chemotherapie oder als Element einer kombinierten (sequenziellen oder simultanen) Radiochemotherapie.

In einer randomisierten italienischen Multicenterstudie [358] wurden von 1990 bis 1997 491 Patientinnen der Stadien IB mit G3 oder II mit > 50 % Myometriuminfiltration mit G3 oder Stadium III, in Letzterem befanden sich 65 % der Fälle) postoperativ randomisiert auf eine Beckenbestrahlung mit 45–50 Gy vs. eine Chemotherapie mit fünf Zyklen Cisplatin 50/Doxorubicin 45/Cyclophosphamid 600. 5-Jahres-Gesamtüberleben (69 % vs. 66 %, $p = 0,85$) und 5-Jahres-progressionsfreies Überleben (63 % vs. 63 %, $p = 0,64$) ($HR = 1,04$ 95 % CI 0,72–1,50) waren nahezu identisch für Strahlentherapie vs. Chemotherapie. Es wurden folgende Rezidivraten berichtet (jeweils Strahlentherapie vs. Chemotherapie): distant (extraabdominal oder Leber) 21 %/16 %, pelvin 7 %/11 %, distant und pelvin 5 %/5 %. Die Daten weisen auf eine verbesserte lokoregionäre Kontrolle im Strahlentherapiearm und eine verbesserte distante Tumorkontrolle im Chemotherapiearm hin, was auf den Nutzen einer Kombination beider Elemente nahelegt.

358. Maggi, R., et al., Adjuvant chemotherapy vs radiotherapy in high-risk endometrial carcinoma: results of a randomised trial. *Br J Cancer*, 2006. 95(3): p. 266-71.

In der Studie GOG 122 [359] erfolgte bei 396 Patientinnen der Stadien III oder IV nach Hysterektomie mit chirurgischem Staging und Belassung von maximal 2 cm Resttumor eine Randomisierung auf eine Ganzabdomenbestrahlung mit 30 Gy (Einzeldosis 1,5 Gy) gefolgt von einer Dosisaufsättigung des Beckens bis 45 Gy vs. einer alleinigen Chemotherapie mit sieben Zyklen Doxorubicin 60/Cisplatin 50, gefolgt von einem Zyklus Cisplatin.

Trotz Randomisierung war die Stadienverteilung zwischen den Armen ungleich, z. B. nodal positiv 45,1 % im Arm Strahlentherapie und 58,2 % im Arm Chemotherapie. Das 5-Jahres-progressionsfreie Überleben betrug 42 % mit Chemotherapie und 38 % mit Strahlentherapie, das 5-Jahres-Gesamtüberleben 53 % vs. 42 % (p -Werte nicht angegeben). Aufgrund der Dysbalance der Stadienverteilung führten die Autoren eine stadienadjustierte Analyse durch, welche für den Chemotherapiearm einen Vorteil im 5-Jahres-Gesamtüberleben (55 % vs. 42 %, $HR = 0,68$, 95 % CI 0,52–0,89; $p = 0,004$) sowie im progressionsfreien 5-Jahres-Überleben (50 % vs. 38 %, $HR = 0,71$, 95 % CI 0,55–0,91; $p = 0,007$) ergab.

Es wurden folgende Rezidivraten berichtet (jeweils Strahlentherapie vs. Chemotherapie): gesamt 54 % vs. 50 %, pelvin 13 % vs. 18 %, abdominal 16 % vs. 14 %, extraabdominal oder

Leber 22 % vs. 18 %. Es wurden im Chemotherapiearm 4 %, im Strahlentherapiearm 2 % therapieassoziierte Todesfälle beobachtet. Die Studie weist methodische Mängel bezüglich der stadienadjustierten Auswertung nach Randomisierung sowie des Einsatzes der heute obsoleten Ganzabdomenbestrahlung auf.

359. Randall, M.E., et al., 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(1): p. 36-44.

Das Potenzial einer kombinierten, sequenziellen Radiochemotherapie wird durch die gepoolte Analyse zweier randomisierter Studien dokumentiert [360]. Dabei wurden 534 Patientinnen der Stadien I („mit Risikoprofil, das adjuvante Therapie erforderte“, nicht näher spezifiziert) sowie aufgrund von Amendments auch der Stadien II, IIIA (nur positive Peritonealzytologie) und IIIC (nur positive Lymphknoten, ohne makroskopischen Rest) randomisiert auf eine postoperative externe Beckenbestrahlung mit mindestens 44 Gy und optionaler vaginaler Brachytherapie (diese eingesetzt in 38 %, weitgehend balanciert in beiden Armen) vs. dieselbe Strahlentherapie gefolgt von einer Chemotherapie mit 4 Zyklen Doxorubicin 50/Cisplatin 50 (Amendment: auch Paclitaxel 175/Epirubicin 60, Doxorubicin 40/Carboplatin AUC5, Paclitaxel 175/Carboplatin AUC 5–6). Das behandelte Kollektiv bestand nach aktueller FIGO-Klassifikation aus Stadium IA (28 %), IB (36 %), II (14 %) bzw. III (20 %), in 29 % der Fälle lagen nicht endometrioiden Histologien vor. Im primären Endpunkt progressionsfreies Überleben wurde nach fünf Jahren ein Vorteil für die sequenzielle Kombination mit 78 % vs. 69 % gesehen (HR = 0,63, 95 % CI 0,44–0,89; p = 0,009), beim Gesamtüberleben bestand ein Trend zugunsten der Kombination mit 82 % vs. 75 % (HR = 0,69, 95 % CI 0,46–1,03; p = 0,07). Dieser Vorteil beruhte überwiegend auf Effekten in der Subgruppe der endometrioiden Karzinome, mit 5-Jahres-Gesamtüberleben 84 % vs. 74 % (HR = 0,60, 95 %, CI 0,36–1,00; p = 0,05). In der Gruppe der serösen und klarzelligigen Karzinome wurden keine signifikanten Vorteile der Kombination gesehen.

360. Hogberg, T., et al., Sequential adjuvant chemotherapy and radiotherapy in endometrial cancer--results from two randomised studies. Eur J Cancer, 2010. 46(13): p. 2422-31.

7.4 Vaginale Brachytherapie als Boost bei postoperativer perkutaner Beckenbestrahlung

7.8	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Vorliegen von besonderen Risikofaktoren für ein vaginales Rezidiv (Stadium II oder Stadium IIIB-vaginal, jeweils mit knappen oder positiven Schnitträndern) kann nach der postoperativen externen Beckenbestrahlung nach Hysterektomie aufgrund eines endometrioiden EC eine zusätzliche vaginale Brachytherapie als Boost durchgeführt werden.
	Konsensstärke: starker Konsens (96 %)

Hintergrund

Bei Indikation zur externen Beckenbestrahlung soll nicht automatisch zusätzlich eine vaginale Brachytherapie durchgeführt werden. In der Studie PORTEC-1 wurde im Arm mit alleiniger externer Beckenbestrahlung (ohne zusätzliche vaginale Brachytherapie) eine vaginale Rezidivrate von nur 2,5 % nach 15 Jahren beobachtet [345].

345. Creutzberg, C.L., et al., Fifteen-year radiotherapy outcomes of the randomized PORTEC-1 trial for endometrial carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011. 81(4): p. e631-8.

In PORTEC-2 traten nach alleiniger Beckenbestrahlung nach 5 Jahren nur in 1,6 % vaginale Rezidive auf [355]. In Ermangelung randomisierter Studien zu Beckenbestrahlung ± vaginaler Brachytherapie wurden in einem aktuellen Review [361] retrospektive Studien zur Thematik betrachtet. Eine Empfehlung der Kombination Beckenbestrahlung und Brachytherapie wurde für Patientinnen der Stadien II und IIIB, jeweils mit knappen oder positiven Schnitträndern, ausgesprochen.

355. Nout, R.A., et al., Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high-intermediate risk (PORTEC-2): an open-label, non-inferiority, randomised trial. *Lancet*, 2010. 375(9717): p. 816-23.

361. Mitra, D., A.H. Klopp, and A.N. Viswanathan, Pros and cons of vaginal brachytherapy after external beam radiation therapy in endometrial cancer. *Gynecol Oncol*, 2016. 140(1): p. 167-75.

7.5. Postoperative Strahlentherapie beim Endometriumkarzinom Typ II

7.9	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die Indikationsstellung zur postoperativen vaginalen Brachytherapie bzw. externen Beckenbestrahlung bei Typ-II-Karzinom (serös oder klarzellig) sollte sich an den Empfehlungen für Typ-I-Karzinome (endometrioid) des Gradings G3 desselben Stadiums orientieren.
	Konsensstärke: Konsens (95 %)

Hintergrund

Die Evidenz bezüglich der Effekte der postoperativen Strahlentherapie bei Typ-II-Karzinomen ist gering, da diese aufgrund ihrer Seltenheit als kleinere Subgruppe gemeinsam mit Hoch-Risiko-Patientinnen des Typs I eingebracht wurden [...].

Hier soll auf die Empfehlungen der niederländischen Leitlinie von 2011 [127] verwiesen werden, die einerseits alle Typ-II-Karzinome der Stadien I bis III der Gruppe „hohes Risiko“ zuordnet, in der sich auch folgende Konstellationen des endometrioiden Karzinoms (Typ-I-Karzinoms) befinden: Stadium I mit G3, Stadium II (nur endozervikaler Drüsenbefall) mit G3, II (Zervixstromabefall) mit jeglichem Grading oder III mit jeglichem Grading).

Gemäß der niederländischen Leitlinie [127], die aber zur Strahlentherapie der Typ-II-Karzinome keine Evidenzgrundlage beschreibt, wird der Einsatz der postoperativen Strahlentherapie wie folgt empfohlen. Als Voraussetzung wird jeweils ein komplettes operatives Staging gefordert, die Empfehlungen gelten auch für ein Vorliegen von mindestens 25% einer serösen oder klarzelligen Komponente im Präparat:

pT1a pN0: vaginale Brachytherapie,

pT1b pN0: externe Beckenbestrahlung,

pT2 pN0: externe Beckenbestrahlung + Brachytherapie-Boost (optional, falls Hysterektomie inkl. Vaginalmanschette),

pT3 oder pN1-2: Erwägung Radiotherapie (insbesondere bei begrenztem Stadium FIGO III bzw. nur Lymphknotenmetastasen).

127. (IKNL), I.K.N. Endometriumcarcinoom. Versie: 3.0, 24.10.2011. Landelijke richtlijn. 2011; Available from: <http://www.oncoline.nl/endometriumcarcinoom>.

Die Empfehlungen zur postoperativen Radiotherapie bei Typ-II-Karzinomen sind somit ähnlich den Empfehlungen für Typ-I-Karzinome (endometrioides Karzinome) des Grading G3 selben Stadiums. In einer aktuellen Metaanalyse [362] ausschließlich retrospektiver Auswertungen, die zahlenmäßig von großen Registern-Studien aus SEER und NCDB dominiert werden, wird bei 9.354 ausgewerteten Patientinnen von einem hochsignifikanten Überlebensvorteil (HR = 0,72, 95 % CI 0,63–0,84; $p < 0,0001$) für die Kombinationsbehandlung Radiotherapie plus Chemotherapie versus alleinige Chemotherapie berichtet, der für begrenzte wie fortgeschrittene Stadien ähnlich groß war.

Von den Patientinnen, bei denen die Art der Radiotherapie bekannt war, waren die meisten mit perkutaner Radiotherapie +/- vaginaler Brachytherapie behandelt worden [362]. Dies spricht dafür, in der Risikogruppe der Typ-II-Karzinome eher eine perkutane Radiotherapie zu erwägen, wo dies für Typ-I-G3-Tumoren als optionale Therapie offen gelassen wird.

362. Lin, Y., et al., Comparison of Survival Benefits of Combined Chemotherapy and Radiotherapy Versus Chemotherapy Alone for Uterine Serous Carcinoma: A Meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer*, 2017. 27(1): p. 93-101.

8 Adjuvante medikamentöse Therapie bei Endometriumkarzinomen

8.1.1. Adjuvante Gestagentherapie

8.1	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Eine adjuvante Gestagentherapie nach Operation eines Endometriumkarzinoms soll nicht durchgeführt werden.
Level of Evidence 1	Literatur: [371]
	Konsensstärke: starker Konsens (100 %)

371. Martin-Hirsch, P.P.L., et al. Adjuvant progestagens for endometrial cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2011. DOI: 10.1002/14651858.CD001040.pub2.

Hintergrund

Angesichts der vergleichsweise geringen Nebenwirkungen sind hoch dosierte Gestagene als adjuvante Therapie nach der operativen Behandlung und der adjuvanten Bestrahlung des Endometriumkarzinoms intensiv untersucht worden. Es liegen 7 RCTs mit 4.556 Endometriumkarzinom-Patientinnen vor, die wiederholt von der Cochrane Collaboration analysiert wurden [371].

Die letzte Metaanalyse (Suche bis 04/2009) [371] fand, wie die vorhergehenden, keinen Unterschied für das Gesamtüberleben nach 4, 5 und 7 Jahren. Auch die Risiken, am Endometriumkarzinom, kardiovaskulären und interkurrenten Erkrankungen zu versterben, wurden durch eine adjuvante Gestagentherapie nicht beeinflusst. In einer Studie wurde das Rezidivrisiko für Endometriumkarzinom reduziert. In einer anderen Studie konnte dies nicht bestätigt werden. Auswirkungen der adjuvanten Gestagentherapie auf die Lebensqualität der Patientinnen wurden in keiner Studie untersucht.

Die Autoren der Metaanalyse kommen zu dem Ergebnis, dass nun mehrere RCTs vorliegen, die zeigen, dass eine adjuvante Gestagentherapie nach Primärtherapie des

Endometriumkarzinoms keinen Nutzen aufweist. Weitere Studien zu dieser Frage sind wahrscheinlich nicht gerechtfertigt.

8.1.2. Adjuvante Chemotherapie

8.4	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Bei Patientinnen mit Typ-II-Endometriumkarzinom sowie bei Patientinnen mit Typ-I-Endometriumkarzinom G3 pT1b und Stadium pT2 (jeweils pN0) kann eine adjuvante Chemotherapie durchgeführt werden.
Level of Evidence 2	Literatur: [372], [312]
	Konsensstärke: starker Konsens (100 %)
8.5	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Patientinnen mit Endometriumkarzinom im Stadium pT3 und/oder pN1 sollten eine adjuvante Chemotherapie erhalten.
Level of Evidence 1	Literatur: [372], [312]
	Konsensstärke: starker Konsens (100 %)
8.6	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Patientinnen mit Endometriumkarzinom im Stadium pT4a oder M1, die makroskopisch tumorfrei operiert wurden oder einen maximalen postoperativen Resttumor unter 2 cm haben, sollten eine Chemotherapie erhalten.
Level of Evidence 1	Literatur: [372], [312]
	Konsensstärke: starker Konsens (100 %)
8.7	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Eine adjuvante Chemotherapie beim Endometriumkarzinom sollte mit Carboplatin und Paclitaxel durchgeführt werden.
	Konsensstärke: starker Konsens (100 %)

312. Johnson, N., et al., Adjuvant chemotherapy for endometrial cancer after hysterectomy. Cochrane Database Syst Rev, 2011(10): p. CD003175.

372. Galaal, K., et al., Adjuvant chemotherapy for advanced endometrial cancer. Cochrane Database Syst Rev, 2014. 5: p. CD010681.

Hintergrund

Der Nutzen einer adjuvanten Chemotherapie als Alternative für oder als Zusatz zu einer adjuvanten Strahlentherapie nach primärer Operation eines Endometriumkarzinoms wurde intensiv untersucht und ist Gegenstand noch laufender größerer Studien. Die Cochrane Collaboration analysierte 2011 (Suche bis August 2010) [312] 5 RCTs über adjuvante Chemotherapie versus keine Chemotherapie nach Hysterektomie und adjuvanter Strahlentherapie sowie 4 RCTs, die eine adjuvante Chemotherapie versus einer adjuvanten Strahlentherapie geprüft hatten. Es lagen Überlebensdaten von 2.197 Endometriumkarzinom-Patientinnen vor. Eine platinbasierte postoperative Chemotherapie in Kombination mit oder anstelle einer adjuvanten Radiotherapie verbesserte signifikant das Gesamtüberleben (HR = 0,74; 95 % CI = 0,64–0,89) und das progressionsfreie Überleben (HR = 0,75; 95 % CI = 0,64–0,89). Die „number needed to treat“ (NNT) betrug 25, die absolute Risikoreduktion 4 % (95 % CI = 1 %–8 %). Die adjuvante Chemotherapie reduzierte vor allem das Risiko für extrapelvine Rezidive (RR = 0,79; 95 % CI = 0,68–0,92).

Die Autoren ziehen die Schlussfolgerung, dass eine adjuvante Chemotherapie als Alternative oder Ergänzung zu einer Strahlentherapie das Überleben von Endometriumkarzinom-Patientinnen verbessert. Die absolute Risikoreduktion (4 %) ist in Relation zu den deutlichen Nebenwirkungen einer adjuvanten platinbasierten Chemotherapie zu setzen.

Die Einschlusskriterien der analysierten Studien variierten stark (G3, Typ-II-Endometriumkarzinom, ≥ 50 % Myometriuminfiltration, positive Zytologie, Stadium II, III, IV, Tumorrest ≤ 2 cm). Deshalb ist es auf Basis der bisher vorliegenden RCTs schwierig, genau zu definieren, welche Risikofaktoren vorliegen müssen, damit eine Endometriumkarzinom-Patientin von einer adjuvanten Chemotherapie profitiert.

Die Autoren des Cochrane Reviews betonen, dass das relative Risiko, an einem Endometriumkarzinom zu versterben, durch eine Chemotherapie um 25 % reduziert wird. Eine adjuvante Chemotherapie wird den größten absoluten Nutzen bei Patientinnen mit hohem Risiko für Fernmetastasen aufweisen [312].

In einer weiteren Metaanalyse [372] untersuchte die Cochrane Collaboration den Nutzen einer adjuvanten Chemotherapie bei Patientinnen mit Endometriumkarzinom des Stadium FIGO III oder IV. Es wurden die Daten von 620 Endometriumkarzinom-Patientinnen aus 2 RCTs ausgewertet, die eine adjuvante Chemotherapie mit einer adjuvanten Radiotherapie verglichen. Das Gesamtüberleben (HR = 0,75; 95 % CI = 0,57–0,90) und das progressionsfreie Überleben (HR = 0,75; 95 % CI = 0,59–0,92) waren nach adjuvanter Chemotherapie besser als nach adjuvanter Strahlentherapie. Die Chemotherapie wies etwas mehr Nebenwirkungen als die Strahlentherapie auf [372].

Eine Vielzahl verschiedener Chemotherapeutika und deren Kombinationen wurden in den analysierten Studien verwendet. Die in den meisten bisher publizierten Studien eingesetzten Medikamente Cisplatin plus Doxorubicin werden zunehmend durch Carboplatin plus Paclitaxel ersetzt (AUC 5–6; Paclitaxel 175 mg/m² alle 3 Wochen), die nach der bisher nur als Abstract veröffentlichten Studie der GOG (Studie 209) das günstigste Wirkungs-/Nebenwirkungsprofil aufweisen [373].

373. Miller D, F.V., Fleming G, Mannel R et al., Randomized phase III noninferiority trial of first line chemotherapy for metastatic or recurrent endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecologic Oncology*, 2012(125): p. 771-773.

Zu beachten ist, dass die angegebenen Chemotherapien nicht für die adjuvante Therapie des Endometriumkarzinoms zugelassen sind und es sich bei ihrem Einsatz in diesen Indikationen um „Off-Label-Use“ handelt. Dieser muss von den Krankenkassen erstattet werden, wenn eine

lebensbedrohliche Erkrankung vorliegt und es keine zugelassene wirksame alternative Therapie gibt. Die Wirksamkeit einer „Off-Label-Use“-Therapie ist zu akzeptieren, wenn entsprechende Daten aus Phase-III-Studien vorliegen. Das Endometriumkarzinom mit höherem Rezidivrisiko ist zweifelsfrei eine lebensbedrohliche Erkrankung. Eine lebensverlängernde Wirkung ist nur durch eine adjuvante Chemotherapie belegt. Für die Statements 8.5, 8.6, 8.7 und 8.9 liegen Phase-III-Daten vor. In den anderen Indikationen kann es zur Ablehnung der Kostenübernahme durch die Krankenkassen kommen.

Die Autoren des Cochrane Reviews gehen davon aus, dass eine adjuvante Chemotherapie beim serösen und klarzelligem Endometriumkarzinom (Typ II) eine ähnliche Wirksamkeit hat wie bei den übrigen Endometriumkarzinomen, wenn auch die Fallzahl für den Nachweis einer signifikanten Wirksamkeit zu gering war [312]. Der Ausschluss von Karzinosarkomen (maligne Müllersche Mischtumoren) aus der Überlebensanalyse führte zu keiner Änderung des Ergebnisses [312].

Die Ergebnisse dieser beiden Metaanalysen wurden stark von der Studie GOG 122 der US-amerikanischen Gynecology Oncology Group geprägt. In dieser Studie war in der Kontrollgruppe eine Abdomenganzbestrahlung mit pelvinem und ggf. paraaortalem Boost durchgeführt worden. Diese Technik wurde von den Strahlentherapeuten in der Leitliniengruppe als nicht adäquat angesehen [374], [375]. Deshalb wird trotz Level of Evidence 1 (gemäß Oxford 2011 [2]) nur ein Empfehlungsgrad B gegeben.

374. Bruner, D.W., et al., Quality of life trade-off to incremental gain in survival on Gynecologic Oncology Group (GOG) protocol 122: whole abdominal irradiation (WAI) versus doxorubicin-platinum (AP) chemotherapy in advanced endometrial cancer. Proceedings of ASCO 2003 (abst. #1803), 2003. 22: p. 449.

375. Bruner, D.W., et al., Randomized trial results of quality of life comparing whole abdominal irradiation and combination chemotherapy in advanced endometrial carcinoma: A gynecologic oncology group study. Qual Life Res, 2007. 16(1): p. 89-100.

Weitere RCTs zu dieser Problematik wurden nicht publiziert. Die ersten Publikationen von Wirksamkeitsdaten der PORTEC-3-Studie (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00411138) und der GOG-258-Studie (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00942357) werden 2018 erwartet.

9. Nachsorge/Rezidiv/Metastasen des Endometriumkarzinoms

9.4. Endokrine Therapie beim Rezidiv

9.13	Konsensbasiertes Statement
EK	Es gibt keine Daten, die zeigen, dass eine endokrine Therapie bei Frauen mit Rezidiv nach EC gegenüber anderen Therapien oder Best Supportive Care zu einer Verbesserung der Überlebensdauer oder der Überlebensrate oder des progressionsfreien Überlebens führt.
	Konsensstärke: starker Konsens (100 %)

9.14	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Eine endokrine Therapie mit MPA (200 mg/d) oder MGA (160 mg/d) kann bei Frauen mit Rezidiv nach EC durchgeführt werden.
Level of Evidence 3	Literatur: [408], [294]
	Konsensstärke: starker Konsens (100 %)

294. Thigpen, J.T., et al., Oral medroxyprogesterone acetate in the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma: a dose-response study by the Gynecologic Oncology Group. J Clin Oncol, 1999. 17(6): p. 1736-44.

408. Kokka, F., et al., Hormonal therapy in advanced or recurrent endometrial cancer. Cochrane Database Syst Rev, 2010(12): p. CD007926.

9.15	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence 3	Bei Frauen mit Rezidiv nach EC führt eine endokrine Therapie mit MPA zu höheren Ansprechraten, wenn eine Progesteronrezeptorexpression oder eine Östrogenrezeptorexpression oder eine gut bis mittelgradige Differenzierung (G1/G2) des Tumors nachweisbar sind.
	Literatur: [294], [409]
	Konsensstärke: starker Konsens (100 %)

409. Covens, A.L., et al., Phase II study of fulvestrant in recurrent/metastatic endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol, 2011. 120(2): p. 185-8.

***Hinweis:** Der Hintergrundtext aus 9.5 Chemotherapie bei Rezidiv scheint zum Kapitel 9.4. Endokrine Therapie beim Rezidiv zu gehören.*

9.5 Chemotherapie beim Rezidiv

9.16	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Eine systemische Chemotherapie kann bei Frauen mit nicht lokal therapierbarem EC-Rezidiv oder bei Fernmetastasierung durchgeführt werden.
Level of Evidence 1	Literatur: LA [127]. [410]
	Konsensstärke: starker Konsens (97 %)

127. (IKNL), I.K.N. Endometriumcarcinoom. Versie: 3.0, 24.10.2011. Landelijke richtlijn. 2011; Available from: <http://www.oncoline.nl/endometriumcarcinoom>.

410. Vale, C.L., et al., Chemotherapy for advanced, recurrent or metastatic endometrial carcinoma. Cochrane Database Syst Rev, 2012. 8: p. CD003915.

Hintergrund

Hinweis: Der folgende Hintergrundtext scheint zum Kapitel 9.4. Endokrine Therapie beim Rezidiv zu gehören.

Eine häufig angewandte Therapie bei Frauen mit EC-Rezidiv und reduziertem Allgemeinzustand oder fortgeschrittenem Alter ist eine Hormontherapie mit Gestagenen (z. B. Medroxyprogesteronacetat [MPA], Megestrolacetat [MGA]) oder Tamoxifen. Die Effektivität einer Hormontherapie bei Rezidiv nach EC gegenüber einer systemischen Chemotherapie oder „Best Supportive Care“ ist allerdings nicht durch kontrollierte Studien belegt.

In einer systematischen Literaturanalyse der Cochrane Collaboration aus dem Jahr 2010 konnten 6 randomisierte Studien zur Beurteilung der Sicherheit und Effektivität der Hormontherapie bei Frauen mit primär fortgeschrittenem EC oder Rezidiv nach EC identifiziert werden [408]. In keiner der untersuchten Studien wurde die Hormontherapie gegen eine systemische Chemotherapie oder „Best Supportive Care“ verglichen. Hoch dosiertes MPA (1000 mg/d) war überraschenderweise gegenüber niedriger dosiertem MPA (200 mg/d) mit einem signifikant erhöhten Mortalitätsrisiko und einem verkürzten progressionsfreien Intervall assoziiert. Eine Hormontherapie zusätzlich zu einer Chemotherapie oder Radiotherapie brachte keinen Vorteil. Auch eine Kombination aus Tamoxifen und Megestrolacetat führte zu keinem Vorteil gegenüber Megestrolacetat alleine.

408. Kokka, F., et al., Hormonal therapy in advanced or recurrent endometrial cancer. Cochrane Database Syst Rev, 2010(12): p. CD007926.

Die Ansprechraten auf eine Hormontherapie liegen bei 10 % bis 30 %. So fanden etwa Lentz et al. [295] in einer prospektiven Phase-II-Studie der Gynecologic Oncology Group (GOG) eine Ansprechrate von 24 % (13/54) auf MGA 800 mg/d. Thigpen et al. 1999 [294] fanden unter MPA 200 mg/d eine Ansprechrate von 25 % (36/145). In einer weiteren GOG-Studie erreichte Tamoxifen 20 mg/d eine Ansprechrate von 10 % (7/68) [411].

294. Thigpen, J.T., et al., Oral medroxyprogesterone acetate in the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma: a dose-response study by the Gynecologic Oncology Group. J Clin Oncol, 1999. 17(6): p. 1736-44.

295. Lentz, S.S., et al., High-dose megestrol acetate in advanced or recurrent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. J Clin Oncol, 1996. 14(2): p. 357-61.

411. Thigpen, T., et al., Tamoxifen in the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. J Clin Oncol, 2001. 19(2): p. 364-7.

Das Ansprechen des fortgeschrittenen bzw. rezidivierten EC in Abhängigkeit vom Hormonrezeptorstatus wurde am besten in der Arbeit von Thigpen et al. 1999 [294] untersucht. In dieser Studie, deren primäres Studienziel der Wirksamkeitsvergleich von 200 und 1000 mg MPA war, lag in 132 von 299 Fällen der Hormonrezeptorstatus vor. Die Ansprechraten lagen bei 37 % und 26 % bei positivem Progesteron- und Östrogenrezeptor gegenüber 8 % und 7 % bei negativem Progesteron- und Östrogenrezeptor. Dieser Unterschied im Ansprechen war ebenso statistisch signifikant wie die bessere Wirkung von MPA bei G1-/G2-Tumoren gegenüber schlecht differenzierten Endometriumkarzinomen. Allerdings wurden in dieser retrospektiven Subgruppenanalyse die Hormonrezeptoren und das Grading nicht zentral bestimmt. Der Zusammenhang zwischen der Expression des Hormonrezeptors und der Wirkung einer Hormontherapie ist also wahrscheinlich. Da sich die biologischen Eigenschaften des Tumors bei der Progression verändern, erscheint eine erneute Untersuchung der Rezeptoren und des Gradings am Rezidivtumor sinnvoll.

Die Hormontherapie hat eine gewisse Wirksamkeit und gleichzeitig wenig Nebenwirkungen. Sie stellt deshalb bei den oft älteren und multimorbiden EC-Patientinnen eine erwägenswerte Alternative zu einer Chemotherapie dar. Die Entscheidung zur Durchführung einer Hormontherapie kann daher unter Berücksichtigung individueller Entscheidungskriterien und mit dem Hinweis auf die gute Verträglichkeit getroffen werden.

9.17	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence 3	Die Überlegenheit eines bestimmten Chemotherapieregimes bei Frauen mit Rezidiv nach EC ist nicht erwiesen. Als effektivste Substanzen zur chemotherapeutischen Therapie eines fortgeschrittenen oder rezidierten EC gelten Platinsalze, Anthrazykline und Taxane. Die Kombination von Carboplatin mit Paclitaxel hat sich als relativ gut verträgliche und sicher anwendbare Therapie etabliert.
	Literatur: [410]
	Konsensstärke: starker Konsens (100 %)

410. Vale, C.L., et al., Chemotherapy for advanced, recurrent or metastatic endometrial carcinoma. Cochrane Database Syst Rev, 2012. 8: p. CD003915.

Hintergrund

Die Sicherheit und Effektivität einer systemischen Chemotherapie bei Rezidiv nach EC wurde im Gegensatz zur operativen Therapie und zur Hormontherapie in einer Vielzahl von randomisierten Studien untersucht. Allerdings gibt es keine Studien zum Vergleich der Chemotherapie mit Best Supportive Care, endokriner Behandlung oder anderen nicht-chemotherapeutischen Therapiemaßnahmen.

In einer systematischen Literaturanalyse der Cochrane Collaboration aus dem Jahr 2012 wurden 14 randomisierte Studien zur Beurteilung der Sicherheit und Effektivität einer systemischen Chemotherapie bei Frauen mit primär fortgeschrittenem EC oder Rezidiv nach EC identifiziert [410]. In acht randomisierten Studien an 1.519 Patientinnen wurden Kombinationschemotherapien (DubleTTen und Dreifachkombinationen) mit weniger intensiven Chemotherapieschemata verglichen. In einer Metaanalyse dieser acht Studien führte eine intensivere Chemotherapie zu einer signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebensdauer und der Dauer des progressionsfreien Überlebens. Konkret wurde das relative Mortalitätsrisiko durch eine intensivere Chemotherapie um 14 % gesenkt. Allerdings betrug der Unterschied in der mittleren Überlebensdauer lediglich 1,5 Monate zugunsten der Kombinationschemotherapien. Intensivere Chemotherapieschemata führten außerdem auch zu einer signifikant höheren Toxizität, v. a. zu Myelosuppression und gastrointestinalen Nebenwirkungen.

In den anderen randomisierten Studien dieser Metaanalyse wurden verschiedene ChemotherapiedubleTTen bzw. verschiedene Einzelsubstanzschemata verglichen. Hierbei zeigten sich keine Unterschiede, so dass eine optimale Chemotherapiesubstanz oder eine Chemotherapiekombination nicht empfohlen werden kann. Aktive Substanzen sind Doxorubicin, Cisplatin, Carboplatin, Cyclophosphamid, Paclitaxel, Docetaxel, Methotrexat, Vinblastin und Ifosfamid.

In den letzten Jahren hat sich in der Praxis die Kombination von Carboplatin und Paclitaxel als relativ gut verträgliche und sicher anwendbare Therapie etabliert und wird in der niederländischen Leitlinie neben einer Kombination aus Doxorubicin/Cisplatin +/-Paclitaxel für fitte Patientinnen empfohlen [127]. Sie wurde wissenschaftlich bisher nur in kleineren Studien

untersucht. Eine Phase-III-Studie [373] (GOG 209) verglich Paclitaxel/Adriamycin/Cisplatin mit Paclitaxel/Carboplatin beim fortgeschrittenen oder rezidierten EC und stellte bei vergleichbarer Effektivität der beiden Therapien eine bessere Verträglichkeit für Paclitaxel/Carboplatin fest. Die Studie ist bisher nicht voll publiziert und liegt nur als Abstract vor [373].

373. Miller D, F.V., Fleming G, Mannel R et al., Randomized phase III noninferiority trial of first line chemotherapy for metastatic or recurrent endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecologic Oncology*, 2012(125): p. 771-773.

Die Ausführungen zum „Off-Label-Use“ sind zu beachten (s. Kapitel 8 „Adjuvante medikamentöse Therapie des Endometriumkarzinoms“). Allerdings ist hier das Kriterium der lebensbedrohlichen Erkrankung zweifelsfrei erfüllt. Für die Gabe von Adriamycin/Cisplatin, Adriamycin/Cisplatin/Paclitaxel sowie Carboplatin/Paclitaxel in diesen Indikationen liegen belastbare Phase-III-Studien vor.

In der niederländischen Leitlinie wird die Kombination aus Cisplatin/Doxorubicin als das am besten untersuchte und wirksamste Chemotherapieprotokoll beim fortgeschrittenen und rezidivierenden EC empfohlen [127]. Die Ergänzung der Dublette durch Paclitaxel steigert die Wirkung der Chemotherapie nur geringfügig, führt aber zu einer höheren Neuropathie- und Neutropenierate und muss zur Vermeidung infektiöser Komplikationen mit G-CSF-Support durchgeführt werden.

In einer retrospektiven Analyse von 216 Patientinnen der SGSG012/GOTIC004/INTERGROUP-Studie berichteten Nagao et al. [412], dass die Sequenz 1) Platin/Taxan palliativ nach Platin/Taxan adjuvant effektiver war als die Sequenz 2) Platin/Taxan palliativ nach Anthrazyklin/Platin adjuvant oder die Sequenz 3) Anthrazyklin/Platin palliativ nach Platin/Taxan adjuvant. Das progressionsfreie Intervall und die Gesamtüberlebensdauer war nach der Sequenzbehandlung 1) mit 10 und 48 Monaten signifikant länger als nach Sequenz 2) mit 9 und 23 Monaten bzw. 3 und 12 Monate nach der Sequenz 3) [412].

412. Nagao, S., et al., What is an appropriate second-line regimen for recurrent endometrial cancer? Ancillary analysis of the SGSG012/GOTIC004/Intergroup study. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2015. 76(2): p. 335-42.

Gawlik C et al., 2004 [1].

Cancer Care Ontario

Systemic therapy for advanced or recurrent endometrial cancer, and advanced or recurrent uterine papillary serous carcinoma

Leitlinienorganisation/Fragestellung

- 1 What are the chemotherapeutic and hormonal therapy options for women with advanced or recurrent endometrial cancer (excluding sarcomas and squamous cell carcinomas)?
- 2 What are the chemotherapeutic options for women with advanced or recurrent uterine papillary serous carcinoma?

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Onkologisches Expertengremium erstellte die Leitlinie, sie wurde von einem repräsentativen Komitee mit Patientenvertretung anerkannt;

- Interessenkonflikte wurden intern offengelegt, finanzielle Unabhängigkeit wurde dargelegt;
- Systematische Suche und Auswahl der Evidenz, dezidierte methodische Bewertung der Literatur;
- Formale Konsensusprozesse laut Handbuch, jedoch nicht dargelegt für die Leitlinie selbst; externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig; die zugrundeliegende Evidenz ist in separaten Kapiteln dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: Die Leitlinie wurde zuletzt 2019 überprüft.

Recherche/Suchzeitraum des letzten Updates:

- March 8 2017 to March 21, 2019 (MEDLINE, EMBASE)
- March 8, 2018 to May 21, 2019 (ASCO annual meetings, the Cochrane library, clinicaltrials.gov, the National Guidelines Clearinghouse, and the Canadian Medical Association Infobase)

LoE/GoR

- Nicht verwendet.

Sonstige methodische Hinweise

Guideline was reviewed in 2014, 2017 and 2019 based on systematic reviews and ENDORSED by the Expert Panel. This means that the recommendations are still current and relevant for decision making

Empfehlungen

For women with advanced or recurrent endometrial cancer:

- Combination chemotherapy is favoured over single-agent chemotherapy because of higher response rates.
- Paclitaxel in combination with cisplatin/doxorubicin chemotherapy improves both response rate and median survival; however, the use of this three-drug combination is associated with increased toxicity.
- Hormonal therapy may be a therapeutic option for those patients with minimal symptoms or non-life threatening advanced or recurrent endometrial cancer.

For women with uterine papillary serous carcinoma:

- Evidence supporting or refuting various chemotherapy regimens for uterine papillary serous carcinoma is limited.
- Patients should be encouraged to participate in randomized trials.

Qualifying Statements:

- The decision to use the three-drug combination, consisting of cisplatin/doxorubicin/paclitaxel, should be made in consultation with the patient. Consideration needs to be given to both the greater toxicity and the three-month increase in median survival time achieved with the three-drug combination in comparison with the two drug doxorubicin/cisplatin regimen.

- For uterine papillary serous carcinoma treatment, the most studied regimen is a paclitaxel/platinum combination. The addition of paclitaxel in small, non-comparative studies is associated with improved response rates and survival compared to non-platinum containing regimens.

Added to Endorsement in June 2017:

- As mentioned in the Qualifying Statements above, there are data suggesting that a taxane-platinum drug combination has similar efficacy with better toxicity when compared with the three-drug paclitaxel/cisplatin/doxorubicin combination. The Expert Panel recognizes that this evidence comes from an abstract of an interim analysis of a phase III RCT with no full publication and does not meet the criteria for inclusion in this review. However, practice has changed in light of this evidence with preference for a taxane-platinum drug combination although the three-drug combination is still an option.

Added to Endorsement in July 2019:

- There has been one small randomized phase II study showing a benefit of adding trastuzumab to carboplatin/paclitaxel in patients with overexpression of Her2/Neu in advanced (stage III or IV) or recurrent uterine serous carcinoma. Please see [Section 2](#) for further details.

Key Evidence

- Seventeen randomized trials (including six abstracts and four phase II randomized trials) provided the evidence for systemic therapy of advanced or recurrent endometrial cancer. There were no randomized trials identified that compared systemic therapy to a control group of patients who received no treatment.
- Limitations of the evidence include: heterogeneous patient populations with respect to histology; type of previous treatment (surgery, radiation, chemotherapy, or hormonal therapy); results that are still maturing; and non-comparable outcome measurements.
- Chemotherapeutic options studied for the treatment of advanced or recurrent carcinoma of the endometrium have included single-, double-, and triple-agent therapies. There is limited information available on quality of life and meaningful survival data.
- Single-agent chemotherapy has reported response rates as follows: doxorubicin 17-27% and platinum agents 21%.
- For double-agent chemotherapy, randomized trials of doxorubicin/cisplatin reported response rates ranging from 28-45%, other agents in combination with doxorubicin reported response rates of 30% (cyclophosphamide) and 43% (paclitaxel).
- A randomized trial reported a 57% response rate in the doxorubicin/paclitaxel/cisplatin arm compared to 34% in the doxorubicin/cisplatin arm ($p < 0.01$).
- One randomized trial has compared doxorubicin/cisplatin to whole abdominal radiotherapy and preliminary reports indicate that doxorubicin/cisplatin is more beneficial than radiotherapy in patients with advanced endometrial cancer in terms of overall survival and progression-free survival ($p < 0.01$). However, recurrence rates are still high (55%) in both treatment arms.
- Neuropathy, hematological, and gastrointestinal toxicities were the most common adverse effects reported; toxicity increased in incidence with the increase in the number of agents used.

- One randomized trial comparing two dosages of medroxyprogesterone acetate (hormonal therapy) for advanced or recurrent endometrial cancer detected that patients receiving a lower dosage of medroxyprogesterone acetate had significantly increased overall survival ($p=0.026$) and response rate ($p<0.05$) than patients receiving a higher dosage. Hormonal agents were well tolerated: adverse effects were reported at less than 5%.
- Four non-comparative trials (two retrospective and one abstract) provided the evidence for systemic therapy of advanced or recurrent uterine papillary serous carcinoma. Response rates in the four small non-comparative studies ranged from 50-89%

Future Research

Added to Endorsement in July 2019:

- Immunotherapy is an emerging treatment, particularly in patients with tumours with high microsatellite instability, and should be addressed in future guidelines as studies become available.

Section 2: Impact of latest update on the Guideline and Its Recommendations

- The new data from the latest updated literature search do not change the existing recommendations. Recently, there has been one small randomized phase II study showing a benefit of adding trastuzumab to carboplatin/paclitaxel in patients with overexpression of Her2/Neu in advanced (stage III or IV) or recurrent uterine serous carcinoma (3). To highlight that new research results are becoming available, this has been noted in a qualifying statement accompanying the recommendations in Section 1. The Expert Panel ENDORSED the 2004 recommendations on the chemotherapeutic and hormonal therapy options for advanced or recurrent endometrial cancer and advanced or recurrent uterine papillary serous carcinoma.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

**Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 3 of 12, March 2020)
am 17.03.2020**

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Endometrial Neoplasms] explode all trees
2	(endometr* NEAR/3 (cancer* OR tum*r* OR carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma* OR sarcoma* OR lesions* OR malignan*)):ti,ab,kw
3	#1 OR #2
4	#3 with Cochrane Library publication date from Mar 2015 to present, in Cochrane Reviews

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 17.03.2020

#	Suchfrage
1	Endometrial Neoplasms/therapy[mh]
2	endometr*[tiab]
3	(((((((((tumor[tiab]) OR tumors[tiab]) OR tumour*[tiab]) OR carcinoma*[tiab]) OR adenocarcinoma*[tiab]) OR neoplas*[tiab]) OR sarcoma*[tiab]) OR cancer*[tiab]) OR lesions*[tiab]) OR malignan*[tiab])
4	#2 AND #3
5	(#4) AND ((treatment*[tiab] OR treating[tiab] OR treated[tiab] OR treat[tiab] OR treats[tiab] OR treatab*[tiab] OR therapy[tiab] OR therapies[tiab] OR therapeutic*[tiab] OR monotherap*[tiab] OR polytherap*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR effect*[tiab] OR efficacy[tiab] OR management[tiab] OR drug*[tiab]))
6	#1 OR #5
7	(#6) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw] OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR (((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR

#	Suchfrage
	Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab]) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab])) OR ((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab] AND ((evidence[tiab] AND based[tiab])))))))))))
8	(#7) AND ("2015/03/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
9	(#8) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
10	(#9) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
11	(#10) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 17.03.2020

#	Suchfrage
1	Endometrial Neoplasms[mh]
2	endometr*[tiab]
3	((((((((((tumor[tiab] OR tumors[tiab] OR tumour*[tiab] OR carcinoma*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab] OR neoplas*[tiab] OR sarcoma*[tiab] OR cancer*[tiab] OR lesions*[tiab] OR malignan*[tiab]
4	#2 AND #3
5	#1 OR #4
6	(#5) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
7	(#6) AND ("2015/03/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
8	(#7) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
9	(#8) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Referenzen

1. **Gawlik C, Carey M, Faught W, Fung-Kee-Fung M, Chambers A.** Systemic therapy for advanced or recurrent endometrial cancer, and advanced or recurrent uterine papillary serous carcinoma [online]. Endorsed 23.07.2019. Toronto (CAN): Cancer Care Ontario; 2004. [Zugriff: 18.03.2020]. (Program in Evidence-based Care Evidence-based Series; Band 4-8 Version 4). URL:
<https://www.cancercareontario.ca/sites/ccocancercare/files/guidelines/full/pebc4-8v4f.pdf>.
2. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).** Evidenztabelle: S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientinnen mit Endometriumkarzinoms; Langversion 1.0 [online]. AWMF-Registernummer: 032/034-OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2018. [Zugriff: 26.03.2020]. URL:
https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Endometriumkarzinom/LL_Endometriumkarzinom_Evidenztabelle_1.0.pdf.
3. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).** Leitlinienreport: S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientinnen mit Endometriumkarzinoms [online]. AWMF-Registernummer: 032/034-OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2018. [Zugriff: 26.03.2020]. URL:
https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Endometriumkarzinom/LL_Endometriumkarzinom_Leitlinienreport_1.0.pdf.
4. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).** S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientinnen mit Endometriumkarzinoms; Langversion 1.0 [online]. AWMF-Registernummer: 032/034-OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2018. [Zugriff: 18.03.2020]. URL:
https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Endometriumkarzinom/LL_Endometriumkarzinom_Langversion_1.0.pdf.
5. **Roncolato F, Lindemann K, Willson ML, Martyn J, Mileskin L.** PI3K/AKT/mTOR inhibitors for advanced or recurrent endometrial cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2019(10):Cd012160. URL:
<http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD012160.pub2>.
6. **Yi L, Zhang H, Zou J, Luo P, Zhang J.** Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in high-risk endometrial cancer: A systematic review and meta-analysis. Gynecol Oncol 2018;149(3):612-619.