



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

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

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2024-B-261-z Pembrolizumab

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

Pembrolizumab

[in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen oder rezidivierenden 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.	Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	nicht angezeigt
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: - Dostarlimab: Beschluss vom 20. Juni 2024
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Pembrolizumab L01FF02 Keytruda	Anwendungsgebiet laut positive Opinion: Keytruda, in combination with carboplatin and paclitaxel, is indicated for the first-line treatment of primary advanced or recurrent endometrial carcinoma in adults who are candidates for systemic therapy.
Zytostatika	
Cisplatin L01XA01 generisch	Cisplatin ist als Monosubstanz bzw. in Kombination mit anderen Zytostatika bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt: <ul style="list-style-type: none"> – zur palliativen Therapie von metastasierenden und lokal rezidivierenden Endometriumkarzinomen.
Doxorubicin L01DB01 generisch	<ul style="list-style-type: none"> – fortgeschrittenes oder rezidiertes Endometriumkarzinom Doxorubicin wird häufig in der Kombinations-Chemotherapie zusammen mit anderen zytotoxischen Arzneimitteln angewendet.
Endokrine Therapie	
Medroxypro- gesteronacetat L02AB02 generisch	Zur palliativen Behandlung bei folgenden hormonabhängigen Tumoren: <ul style="list-style-type: none"> – fortgeschrittenes Endometriumkarzinom
Megestrolacetat L02AB01 Megestat	MEGESTAT ist angezeigt: <ul style="list-style-type: none"> – zur palliativen Behandlung rezidivierender, hoch differenzierter (G1/G2), Rezeptor-positiver Endometriumkarzinome.
Monoklone Antikörper	

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Dostarlimab L01FF07 Jemperli	JEMPERLI ist in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom (<i>endometrial cancer, EC</i>) mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR)/hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) angezeigt, für die eine systemische Therapie infrage kommt
Durvalumab L01FF03 Imfinzi	IMFINZI in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel ist angezeigt zur Erstlinienbehandlung des primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei Erwachsenen, die für eine systemische Therapie infrage kommen, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit: <ul style="list-style-type: none">– IMFINZI als Monotherapie beim Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR)– IMFINZI in Kombination mit Olaparib beim Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Profizienz (pMMR).
Olaparib L01XK01 Lynparza	Lynparza in Kombination mit Durvalumab wird angewendet für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Profizienz (pMMR), deren Erkrankung während der Erstlinienbehandlung mit Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel nicht progredient war.

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2024-B-261 (Pembrolizumab)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 12. November 2024

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews.....	5
3.3 Leitlinien.....	9
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	24
Referenzen	26

Abkürzungsverzeichnis

ASTEC	A Study in the Treatment of Endometrial Cancer
ASTRO	American Society for Radiation Oncology
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
AGO	Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologie in der DKG
AK	Antikörper
CCB	Capecitabin
CI	Konfidenzintervall
DFS	krankheitsfreies Überleben (disease-free survival)
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
dMMR	defiziente Mismatch-Reparatur
EBRT	External Beam Radiotherapy = perkutane Strahlentherapie
EC	Endometriumkarzinom
EK	Expertenkonsens
EMA	European Medicines Agency
GCSF	Granulocyte Colony- Stimulating Factor
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
ICI	Immune checkpoint inhibitors
LoE	Level of Evidence
MA	Metaanalyse
MGA	Megestrolacetat
MMR	Mismatch-repair Gen
MPA	Medroxyprogesteron /Medroxyprogersteronacetet
MSI-H	hochgradige Mikrosatelliteninstabilität
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PALM	Polyp (AUB-P), Adenomyosis (AUB-A), Leiomyom (AUB-L), Malignom und Hyperplasie (AUB-M)
PD-1	Programmed cell death protein-1
PD-L1	Programmed cell death ligand-1
PFS	Progression Free Survival
pMMR	proficient Mismatch Repair
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei Erwachsenen

Hinweis zur Synopse: „Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt“.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Endometriumkarzinom* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.startpage.com>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Die Erstrecherche wurde am 18.08.2023 durchgeführt, die folgenden am 28.02.2024 und 10.10.2024. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde unverändert übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt. Die letzte Suchstrategie inkl. Angabe zu verwendeter Suchfilter ist am Ende der Synopse detailliert dargestellt. Die Recherchen ergaben insgesamt 1.153 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. 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 Referenzen 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 4 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Quellen identifiziert.

3.2 Systematische Reviews

Kim JH et al., 2024 [1].

Efficacy of immune-checkpoint inhibitors combined with cytotoxic chemotherapy in advanced or recurrent endometrial cancer: A systematic review and meta-analysis

Fragestellung

We aimed to conduct a meta-analysis to investigate the impact and prognostic features affecting efficacy in the novel landscape of immune checkpoint inhibitors (ICI)s combined with standard cytotoxic chemotherapy in advanced or relapsed EC.

Methodik

Population:

- advanced or recurrent EC

Intervention:

- ICIs that targeted either the PD-1 receptor (dostarlimab, pembrolizumab) or the PD-L1 receptor (atezolizumab, durvalumab).

Komparator:

- offen

Endpunkte:

- progression-free survival
- overall survival

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE, EMBASE, and Cochrane Library databases published until 11 November 2023

Qualitätsbewertung der Studien:

- RoB2

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 4 RCTs (n=2.355)

Charakteristika der Population/Studien:

Author	Trial	Type of immune checkpoint inhibitors	Publication year	Median age (range, year)		Median follow up (month)		Study design	No. of patients		Treatment setting	Proportion of dMMR	Proportion of Caucasian in overall population	Primary Endpoint
Colombo et al*	AtTEnd	Atezolizumab	2023	67 (30-89)	65 (30-89)	28.3		RCT	360	189	Advanced or Recurrent	22.8%	78.7%	PFS
Eskander et al	GY018	Pembrolizumab	2023	N/A	N/A	12 in dMMR 7.9 in pMMR		RCT	405	408		27.6%	74.0%	
Mirza et al	RUBY	Dostarlimab	2023	64 (41-81)	65 (28-85)	25.4		RCT	245	249		23.9%	76.9%	
Westin et al	DUO-E	Durvalumab	2023	64 (22-84)	64 (31-85)	15.4	12.6	RCT	238	241		19.8%	58.2%	

* (asterisks) refer to a study that reported the abstract and was presented at the latest congress of ESMO, ESGO.

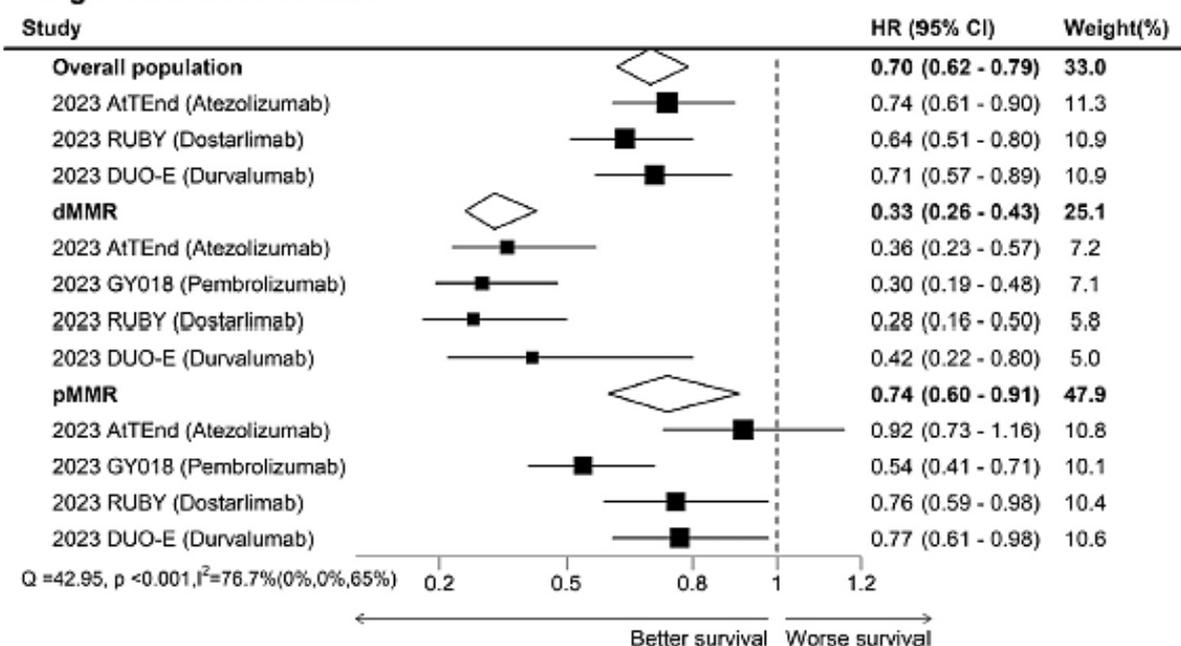
Qualität der Studien:

Study	Randomization process	Deviations from intended interventions	Missing outcome data	Measurement of the outcome	Selection of reported result	Overall
N. Colombo et al 2023, AtTEnd (Abstract only)	Low	Low	Low	Low	Some concern	Low
Eskander et al 2023, GY018	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Mirza et al 2023, RUBY	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Westin et al 2023, DUO-E	Low	Low	Low	Low	Low	Low

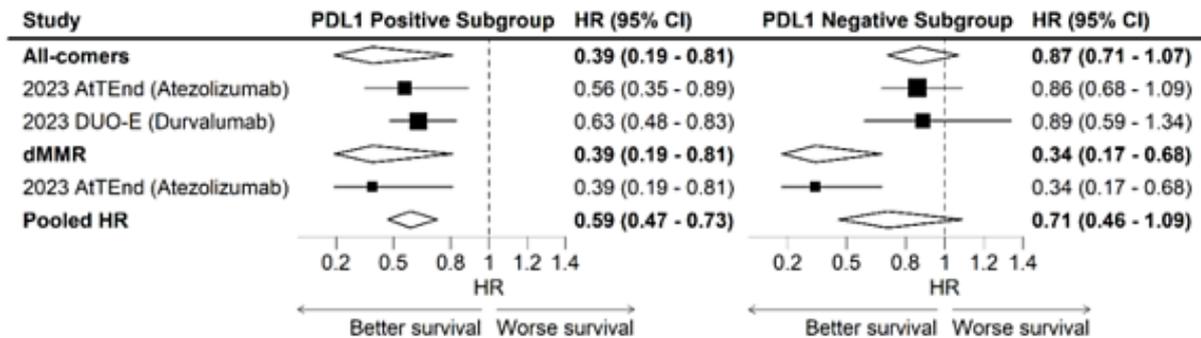
Studienergebnisse:

- PFS
 - In overall population, addition of ICIs to standard chemotherapy was associated with prolonged PFS (HR, 0.70; 95% CI, 0.62–0.79) and OS (HR, 0.75; 95% CI, 0.63–0.89).
 - In the forest plot with pooled HR, significant benefit of PFS (HR, 0.33; 95% CI, 0.26–0.43) and OS (HR, 0.37; 95% CI, 0.22–0.61) were observed in dMMR cohort compared to pMMR cohort (PFS, 0.74; 95% CI, 0.60–0.91; OS, HR, 0.86; 95% CI, 0.63–1.17).
 - In the subgroup analysis by MMR status, the forest plot with pooled HR significant benefit of PFS (HR, 0.33; 95% CI, 0.22–0.48) were observed in dMMR endometrioid cohort compared to dMMR non-endometrioid cohort (HR, 0.58; 95% CI, 0.14–2.34).

Progression-Free Survival



- In the forest plot with pooled HR, positive PDL1 subgroup was associated with significant benefit of PFS (HR, 0.39; 95% CI, 0.19–0.81) compared to negative PD-L1 subgroup (HR, 0.87; 95% CI, 0.71–1.07).



- The forest plot showed a significant PFS benefit regardless of race in the dMMR cohort. However, in the overall population, only the Caucasian cohort exhibited a significant benefit (HR, 0.63; 95% CI, 0.54–0.72) compared with the non-Caucasian cohort (HR, 0.91; 95% CI, 0.67–1.24)

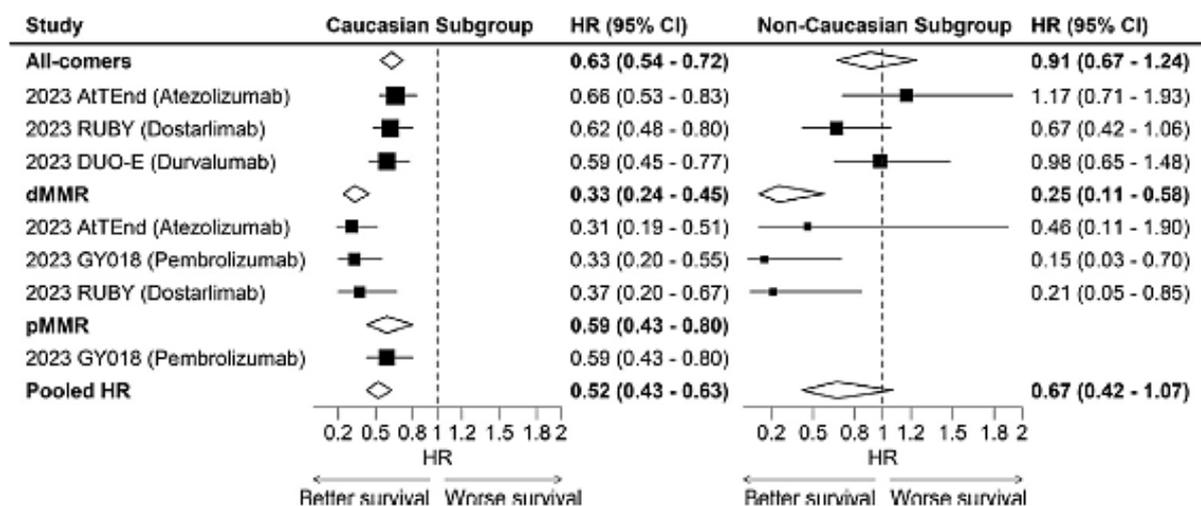
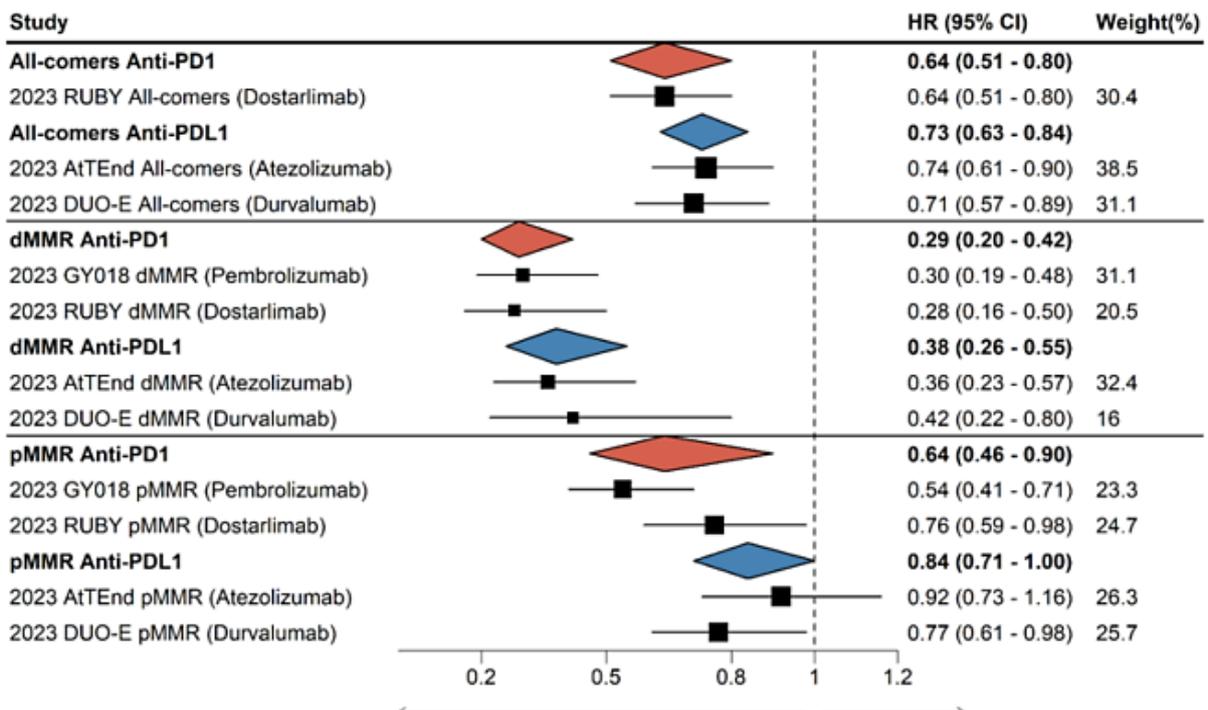


Fig. 3. Subgroup analysis for PFS by MMR status and race: A random-effect model.

- The forest plot showed a significant PFS benefit regardless of target of immune checkpoint inhibitor. However, in the pMMR population, only the Anti-PD-1 cohort exhibited a significant benefit (HR, 0.64; 95% CI, 0.46–0.90) compared with the Anti-PD-L1 cohort (HR, 0.84; 95% CI, 0.71–1.00)

Supplementary figure 4. Subgroup meta-analysis for PFS by target of immune checkpoint inhibitor



Anmerkung/Fazit der Autoren

In this systematic review and meta-analysis comprising four trials enrolling a total of 2335 patients, we confirmed a clear and significant survival advantage in primary advanced or recurrent EC-when ICI is added to conventional platinum-based chemotherapy. The metaanalysis encompassed ICIs that targeted either the PD-1 receptor (dostarlimab, pembrolizumab) or the PD-L1 receptor (atezolizumab, durvalumab). Patients with dMMR had a 67% lower risk of disease progression or death and a 63% lower risk of death at the addition of ICI to chemotherapy, whereas those with pMMR were associated with a 26% lower risk of disease progression. Additionally, a substantial PFS benefit was observed in patients with Caucasian race, endometrioid histology, and PD-L1 positivity when treated with ICIs in combination with platinum-based chemotherapy.

Kommentare zum Review

- Therapielinie nicht spezifiziert
- OS nicht dargestellt: Four trials reporting HR for PFS and three trials reporting OS according to MMR status were included in the analysis. At the time of trial presentation, not all included survival data reached maturity. The ratio of data maturity was 43% in the AtTEnd trial [14], 38% in the NRG-GY018 trial, 33% in the RUBY trial [6], and 28% in the DUO-E trial [8].

3.3 Leitlinien

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften), 2022 [2,3,4]

S3-Leitlinie Endometriumkarzinom

Zielsetzung/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. Gültigkeitsdauer: 5 Jahre

Recherche/Suchzeitraum:

- Pubmed und Cochrane: 06. und 07.10.2022

LoE

- Oxford Centre for Evidence-based Medicine Version 2011

GoR

Tabelle 4: Schema der Empfehlungsgraduierung

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	sollte
0	Empfehlung offen	kann

Empfehlungen:

- Empfehlungen sind thematisch bezogene handlungsleitende Kernsätze der Leitlinie, die durch die Leitliniengruppe erarbeitet und im Rahmen von formalen Konsensusverfahren abgestimmt werden.

Statements:

- Als Statements werden Darlegungen oder Erläuterungen von spezifischen Sachverhalten oder Fragestellungen ohne unmittelbare Handlungsaufforderung bezeichnet. Sie werden entsprechend der Vorgehensweise bei den Empfehlungen im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens verabschiedet und können entweder auf Studienergebnissen oder auf Expertenmeinungen beruhen.

Expertenkonsens (EK)

- Empfehlungen, zu denen keine systematische Literaturrecherche vorgenommen wurde, werden als Expertenkonsens (EK) bezeichnet. In der Regel adressieren diese Empfehlungen Vorgehensweisen der guten klinischen Praxis. Für diese Empfehlungen wurde keine systematische Literaturrecherche durchgeführt. Die in den Hintergrundtexten ggf. angeführten Studien wurden von den beteiligten Fachexpert*innen ausgewählt. Für die Graduierung des Expertenkonsenses wurden keine Symbole bzw. Buchstaben verwendet, die Stärke des Konsenspunktes ergibt sich aus der verwendeten Formulierung (soll/sollte/kann) entsprechend der Abstufung in Tabelle 4.

Empfehlungen

8.1 Adjuvante medikamentöse Therapie bei Endometriumkarzinomen

8.1.2 Adjuvante Chemotherapie

8.2	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
EK	Patientinnen mit primärem Typ-I-Endometriumkarzinom im Stadium pT1a/b G1 und G2 cN0/ pNsn0, p53-wt und L1CAM-neg. oder nicht bestimmt sollen keine adjuvante Chemotherapie erhalten.	
	Starker Konsens	
8.3	Evidenzbasiertes Statement	modifiziert 2024
Level of Evidence 2	Für Patientinnen mit endometrioidem oder anderem Typ-I-Endometriumkarzinom im Stadium pT1a G3 cN0 oder pN0, p53-wt, L1CAM positiv liegen keine ausreichenden Daten zum Nutzen einer adjuvanten Chemotherapie vor.	
	[522]	
	Starker Konsens	
8.4	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad 0	Bei Patientinnen mit Typ-I-Endometriumkarzinom G3 pT1b, ohne POLE-Mutation oder Stadium pT2 (jeweils pN0) kann eine adjuvante Chemotherapie mit 3 oder 6 Zyklen (s. Statement 8.13) als Zusatz zur vaginalen Brachytherapie (s. Empfehlung Strahlentherapie) oder eine alleinige perkutane Strahlentherapie ohne Chemotherapie erwogen werden.	
Level of Evidence 2	[645] , [522]	
	Starker Konsens	
8.5	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2024
EK	Patientinnen mit Typ-I-Endometriumkarzinom G3 pT1b oder Stadium pT2 (jeweils pN0) mit POLE-Mutation sollten keine adjuvante Chemotherapie erhalten.	
	Starker Konsens	

8.6	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2024
EK	Bei Patientinnen mit serösem Endometriumkarzinom im Stadium Ia ohne Myometriebefall kann zusätzlich zur fakultativen Brachytherapie oder perkutanen Strahlentherapie eine adjuvante Chemotherapie durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	
8.7	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
Empfehlungsgrad B/O	Bei Patientinnen mit serösem Endometriumkarzinom im FIGO Stadium Ia mit Myometriebefall bis Stadium III sollte eine adjuvante Therapie nach dem PORTEC-III-Schema (= Radiochemotherapie gefolgt von Chemotherapie) durchgeführt werden. Bei serösen Endometriumkarzinomen im Stadium III kann alternativ eine alleinige adjuvante Chemotherapie durchgeführt werden (Carboplatin AUC 6 / Paclitaxel 175 mg/m ²).	
Level of Evidence 2	[621] , [646]	
	Starker Konsens	
8.8	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2024
EK	Patientinnen mit Endometriumkarzinom Typ1 und abnormem p53-Status in der Immunhistochemie (Typ-I-Endometriumkarzinome Stadium 1a oder höher, mit Infiltration in das Myometrium oder klarzelliges Endometriumkarzinom) sollten behandelt werden wie Patientinnen mit serösen Endometriumkarzinomen.	
	Konsens	
8.9	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad A	Patientinnen mit primärem Endometriumkarzinom im Stadium pT3 und/oder pN1 sollen eine adjuvante Chemotherapie oder eine adjuvante Therapie nach dem PORTEC-3-Schema erhalten.	
Level of Evidence 2	[621] , [610] , [611] , [612]	
	Starker Konsens	

8.10	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
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 adjuvante Chemotherapie, ggf. in Kombination mit einer Strahlentherapie erhalten.	
Level of Evidence 1	[621] , [522] , [645]	
	Starker Konsens	

8.11	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad A	Eine adjuvante Chemotherapie beim Endometriumkarzinom soll mit Carboplatin AUC 5 oder AUC 6 und Paclitaxel 175 mg pro Quadratmeter durchgeführt werden. Nach einer perkutanen Strahlentherapie sollte Carboplatin AUC 5 dosiert werden.	
Level of Evidence 2	[647] , [648] , [621]	
	Starker Konsens	

8.12	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad A	Bei alleiniger Chemotherapie kann bei Kontraindikation gegen Paclitaxel oder Carboplatin auch Adriamycin und Cisplatin angewendet werden.	
Level of Evidence 2	[621] , [647] , [648]	
	Starker Konsens	

Der Nutzen einer adjuvanten Chemotherapie als Alternative für oder als Zusatz zu einer adjuvanten Strahlentherapie nach primärer Operation eines EC wurde intensiv untersucht und war Gegenstand mehrerer großer randomisierter Studien (PORTEC-3, GOG 258 und GOG 249).

In der internationalen Post-Operative-Radition-Therapy-in-Endometrial-Cancer-(PORTEC)-3-Studie führte bei Frauen mit High-Risk-EC eine adjuvante simultane Radiochemotherapie, gefolgt von einer adjuvanten Chemotherapie im Vergleich zu einer alleinigen Radiotherapie zu einer signifikanten Verbesserung des Gesamtüberlebens [646]. In dieser Studie wurden Patientinnen (n = 660) mit High-Risk-EC untersucht. Etwa 45 % waren im Stadium III, 26 % im Stadium IIIC, also mit Lymphknotenmetastasen, 25 % der Patientinnen hatten ein seröses oder klarzelliges (Typ 2) EC und 32 % ein schlecht differenziertes (G3) endometrioides EC. Im Gesamtkollektiv betrug das 5-Jahres-Gesamtüberleben 81,4 % (95 %-KI 77,2 – 85,8) in der Gruppe mit Chemo- und Strahlentherapie vs. 76,1 % (71,6 – 80,9) in der Gruppe mit alleiniger Strahlentherapie (HR: 0,7; 95 %-KI = 0,51 – 0,97; p = 0,034) (medianes Follow-up 72,6 Monate). Das 5-Jahres-Failure-free-Survival betrug 76,5 % (95 %-KI = 71,5 – 80,7) vs. 69,1 % (63,8 – 73,8; HR 0,7; 95 %-KI 0,52 – 0,94; p = 0,01). Bei den meisten Patientinnen waren Fernmetastasen die erste Manifestation eines Rezidivs. Sie traten bei 21,4 % der Frauen in der Chemo/Radiotherapiegruppe und in 29,1 % der Frauen in der Gruppe mit

alleiniger Strahlentherapie auf. In einer Subgruppenanalyse von Patientinnen mit EC im Stadium I und II fanden sich keine signifikanten Unterschiede im Gesamtüberleben und Failure-free Survival durch die zusätzliche Chemotherapie. In den Subgruppen der Patientinnen im Stadium III und mit serösem EC führte jedoch die Hinzunahme der Chemotherapie zu einer deutlichen Verbesserung des 5-Jahres-Gesamtüberlebens: 78,5 vs. 68,5 % (Stadium III; $p = 0,043$) und 71,4 vs. 52,8 % (seröse EC; $p = 0,037$) bzw. des Failure-free Survivals: 70,9 vs. 58,4 % (Stadium III; $p = 0,011$) und 59,7 vs. 47 % (seröse EC; $p = 0,008$).

Nach 5 Jahren glichen sich die Nebenwirkungsraten in beiden Gruppen an. Lediglich sensorische Neuropathien waren im Chemo/Radiotherapiearm häufiger. Die Autoren kommen zu der Schlussfolgerung, dass die kombinierte Chemo/Radiotherapie, bestehend aus Beckenbestrahlung mit 2 simultanen Gaben von Cisplatin, gefolgt von 4 Zyklen Carboplatin/Paclitaxel Patientinnen mit serösem und/oder Stadium III EC empfohlen werden sollte. Dies inkludiert alle Patientinnen mit pelvinen und/oder paraaortalen Lymphknotenmetastasen, unabhängig von der lokalen Ausbreitung des Primärtumors.

Die US-amerikanische GOG-258-Studie überprüfte, ob bei Patientinnen mit Hochrisiko-EC eine adjuvante Radiochemotherapie mit Cisplatin, gefolgt von 4 Zyklen einer adjuvanten Chemotherapie mit Carboplatin/Paclitaxel gegenüber einer reinen adjuvanten Chemotherapie (6 Zyklen Carboplatin/Paclitaxel) zu einem Überlebensvorteil führt [621]. Dies war nicht der Fall. 736 Patientinnen mit Hochrisiko-EC, davon > 97 % im Stadium III (50 % im Stadium IIIC1, 25 % Stadium IIIC2; 21 % serös oder klarzellig) wurden nach Operation entweder mit alleiniger Chemotherapie oder mit einer kombinierten Chemo/Radiotherapie analog der PORTEC-3-Studie adjuvant behandelt. Bei Befall der paraaortalen Lymphknoten (IIIC2) wurde auch diese Region bestrahlt. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 47 Monate. Das rezidivfreie 5-Jahres-Überleben betrug 59 % (95 %-KI = 53 – 64 %) in der Chemo/Radiotherapiegruppe und 58 % (53 – 64 %) in der Gruppe mit alleiniger Chemotherapie (HR 0,9; 90 %-KI 0,74 – 1,10). Die zusätzliche Strahlentherapie führte entsprechend der Studienhypothese sowohl zu weniger vaginalen Rezidiven (2 vs. 7 %; HR: 0,36; 95 %-KI = 0,16 – 0,82) als auch zu weniger pelvinen Rezidiven und paraaortalen Lymphknotenrezidiven (11 vs. 20 %; HR: 0,43; 95 %-KI = 0,28 – 0,66). In der Gruppe mit Chemo/Radiotherapie waren allerdings Fernmetastasen häufiger als in der Gruppe mit alleiniger Chemotherapie (27 vs. 21 %; HR: 1,36; 95 %-KI = 1,00 – 1,86). Nebenwirkungen \geq Grad 3 wurden bei 58 % der Chemo/Radiotherapiegruppe und bei 63 % der Patientinnen mit alleiniger Chemotherapie beobachtet. Die Hinzunahme der Strahlentherapie zur Chemotherapie verbesserte nicht das rezidivfreie Überleben. Es bleibt abzuwarten, ob in der weiteren Nachbeobachtungszeit die Reduktion der Häufigkeit von Fernmetastasen in der Gruppe mit alleiniger Chemotherapie einen Effekt auf das Gesamtüberleben haben wird.

Schließlich liegen noch die Daten der GOG 249-Studie vor, in der geprüft wurde, ob bei High/intermediate-Risk- und High-Risk-EC im Stadium I und II eine adjuvante vaginale Brachytherapie, gefolgt von einer verkürzten Chemotherapie (3 Zyklen) wirksamer ist als eine perkutane Strahlentherapie \pm Brachytherapie [623]. Dies war nicht der Fall. High/intermediate Risk war definiert als Alter von ≥ 70 Jahren plus 1 uteriner Risikofaktor, Alter von ≥ 50 Jahren plus 2 Risikofaktoren oder Alter ≥ 18 Jahre plus 3 Risikofaktoren. Als uterine Risikofaktoren galten G2- und G3-Tumoren, pT1b und Lymphgefäßinvasion. Die pelvine und paraaortale Lymphonodektomie wurden empfohlen und bei 90 % der Patientinnen durchgeführt. Hilfsweise wurde ein postoperatives CT oder MRT eingesetzt, um vergrößerte Lymphknoten auszuschließen. 21 % der Patientinnen hatten endometrioides EC, G3, 20 % hatten seröse oder klarzellige EC [630]. 75 % der Patientinnen waren im Stadium I, 25 % im Stadium II. Patientinnen mit serösem oder klarzelligem EC im Stadium I oder II und positiver Peritonealzytologie wurden für die GOG-249-Studie nicht zugelassen, sondern für die Teilnahme an der GOG-258-Studie empfohlen.

Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 53 Monaten betrug das rezidivfreie 5-Jahres-Überleben für die perkutan bestrahlte Gruppe 76 % (95 %-KI = 0,70 – 0,81) und für die Brachytherapie/Chemotherapiegruppe 76 % (0,70 – 0,81). Die Hazard Ratio betrug 0,92 (90 %-KI = 0,69 – 1,23). Das 5-Jahres-Gesamtüberleben betrug 87 % (95 %-KI = 83 – 91 %) für die perkutan bestrahlten Patientinnen und 85 % (95 %-KI: 81 – 90 %) für die Brachytherapie/Chemotherapiegruppe (HR: 1,04; 90 %-KI = 0,71 – 1,52). Vaginale Rezidive und Fernmetastasen waren in beiden Gruppen ähnlich häufig; pelvine und paraaortale Rezidive waren in der Brachytherapie/Chemotherapiegruppe häufiger (9 vs. 4 %) [630]. Die akute Toxizität war in der Brachytherapie/Chemotherapiegruppe höher, Spättoxizitäten waren vergleichbar.

Die Interpretation dieser 3 Studien kann zur Formulierung klarer Handlungsempfehlungen dienen. Die GOG-249-Studie adressierte die Frage, ob „wenig“ Chemotherapie und eine vaginale Brachytherapie besser ist als eine externe Beckenbestrahlung, kombiniert mit einer fakultativen vaginalen Brachytherapie. Die GOG-258-Studie hingegen untersuchte, ob die Hinzunahme einer Bestrahlung zu einer Chemotherapie

bei fortgeschrittener Erkrankung von Vorteil ist. In der PORTEC-3-Studie sollte dahingegen untersucht werden, ob die Hinzunahme der Chemotherapie zu einer Bestrahlung mit einem verbesserten Gesamtüberleben einhergeht. Die PORTEC-3-Studie zeigt deutlich, dass die Hinzunahme einer Chemotherapie zur perkutanen Bestrahlung vor allem im Stadium III oder bei serösen EC eine signifikante und vor allem klinisch relevante Verbesserung des Gesamtüberlebens im Vergleich zur alleinigen Strahlentherapie erbringt.

Nicht beantwortet wird von der PORTEC-3-Studie die Frage, ob bei Patientinnen mit High-Risk-EC, die eine suffiziente adjuvante Chemotherapie erhalten, überhaupt noch eine Strahlentherapie erforderlich ist. Die Beantwortung dieser Frage war das Ziel der amerikanischen GOG-258-Studie. Die zusätzliche Strahlentherapie verbesserte zwar die lokoregionäre Kontrolle, es traten aber häufiger Fernmetastasen auf als in der alleinigen Chemotherapiegruppe. Ursachen hierfür könnten die Reduktion der vollen Chemotherapiezyklen von 6 auf 4 oder der verzögerte Beginn der Kombinationschemotherapie sein. Die zusätzliche Strahlentherapie führte jedenfalls nicht zu einer Verbesserung des rezidivfreien Überlebens. Das Gesamtüberleben ist bisher in beiden Gruppen gleich.

Falls daher eine Patientin mit einer adjuvanten Chemotherapie entsprechend dem Standardarm der GOG-258-Studie behandelt wird, kann eine zusätzliche Brachytherapie zur Senkung der Rate an vaginalen Rezidiven diskutiert werden. Falls hingegen eine Patientin entsprechend dem experimentellen Arm der GOG-258-Studie behandelt wird, sollte mit der Patientin diskutiert werden, ob die Reduktion von pelvinen und paraaortalen Rezidiven durch eine perkutane Strahlentherapie die Inkaufnahme von mehr Fernmetastasen rechtfertigt, da pelvine und/oder paraaortale Rezidive mit guten Ergebnissen auch sekundär bestrahlt werden können, falls noch keine perkutane Bestrahlung erfolgt ist.

Neue Daten von Nomura et al. und Miller et al. [647], [649] betonen den Stellenwert der adjuvanten Chemotherapie mit Carboplatin und Paclitaxel gegenüber alternativen Schemata. Nomura et al. konnten in einer randomisierten Studie an Patientinnen mit Hochrisiko-EC Stadium I-IV zeigen, dass die folgenden 3 Schemata: Doxorubicin 60 mg/m² plus Cisplatin 50 mg/m²; Docetaxel 70 mg/m² plus Cisplatin 60 mg/m² und Paclitaxel, 180 mg/m² plus Carboplatin AUC 6 hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens gleichwertig sind. Miller et al. zeigten in einer randomisierten Studie (GOG 209) an Patientinnen mit EC der Stadien III und IV oder mit Rezidiv, dass 7 Zyklen Paclitaxel 175 mg/m² plus Carboplatin AUC 6 non-inferior im Vergleich zu Doxorubicin 45 mg/m² plus Cisplatin 50 mg/m² plus Paclitaxel 160 mg/m² (mit GCSF-Support) sind. Eine adjuvante Chemotherapie in frühen oder fortgeschrittenen EC-Stadien soll daher mit Carboplatin AUC 6 und Paclitaxel 175 mg pro Quadratmeter durchgeführt werden. Bei Kombination mit perkutaner Strahlentherapie sollte Carboplatin AUC 5 dosiert werden. Bei Kontraindikationen kann auch Adriamycin und Cisplatin angewendet werden.

Von besonderem Interesse für die in dieser Leitlinie enthaltenen Empfehlungen waren die ersten retrospektiven Auswertungen der PORTEC-2-Studie und der PORTEC-3-Studie hinsichtlich des prädiktiven Wertes molekularer Subtypen. Wortmann et al. konnten anhand einer kombinierten molekularen und immunhistochemischen Profilierung des PORTEC-2-Kollektivs zeigen, dass Patientinnen mit ‚high-intermediate risk‘-EC (definiert als FIGO [1988] 1C G1/2 >60 Jahre oder FIGO [1988] 1B G3 >60 Jahre oder FIGO [1988] 2A – ausgenommen G3 mit tiefer Stromainvasion), bei denen der Nachweis eines Risikoprofils vorlag (p53-mutant oder L1CAM+ oder extensive LVSI) von einer adjuvanten Beckenbestrahlung profitierten [342]. Laut dieser Arbeit sollte daher umgekehrt bei Patientinnen mit "high-intermediate risk"-EC ohne Nachweis einer Risikokonstellation (p53-mutant oder L1CAM+ oder extensive LVSI) lediglich eine adjuvante vaginale Brachytherapie erfolgen.

Leon-Castillo et al. untersuchten den prädiktiven Wert der 4 molekularen Subtypen (p53 abnorm, POLE-ultramutiert, MMR-defizient und no specific molecular profile) hinsichtlich des Therapieerfolges einer adjuvanten Radiochemotherapie, gefolgt von 4 x Carboplatin/Paclitaxel im Rahmen der PORTEC-3-Studie [359]. Es zeigte sich, dass lediglich die Gruppe mit p53-abnormen EC von der adjuvanten Radiochemotherapie, gefolgt von Chemotherapie profitierten. Daher lässt sich aus diesen Daten die Hypothese aufstellen, dass bei Patientinnen mit serösem EC, Stadium FIGO III (inklusive pN1/2) oder bei ‚high-risk‘-Konstellation (FIGO 1A G3 mit LVSI, FIGO 1B G3, FIGO II, FIGO III, FIGO I-III mit seröser oder klarzelliger Histologie) lediglich im Falle des Nachweises eines p53-abnormen molekularen Subtyps eine adjuvante Radiochemotherapie mit Cisplatin gefolgt von 4 Zyklen Carboplatin/Paclitaxel durchgeführt werden sollte. Allerdings betonen die Autoren, dass auf Grund der kleinen Fallzahlen in den Subgruppen, der unvollständigen Erfassung der Gewebeproben und des retrospektiven Charakters der Analyse diese nur als hypothesengenerierend angesehen werden kann.

Einschränkend sollte deshalb bedacht werden, dass zur Frage des prädiktiven Wertes der molekularen Subtypen derzeit noch keine prospektiven Daten vorliegen. Die derzeit noch rekrutierende prospektiv-randsomisierte PORTEC-4a-Studie wird zeigen, ob eine kombinierte molekulare und immunhistochemische Risikoprofilierung bei Patientinnen mit high-intermediate risk-EC die Wahl zwischen Verzicht auf adjuvante Bestrahlung, adjuvanter Brachytherapie und adjuvanter perkutaner Bestrahlung verbessern kann [650]. Prospektive Studien, die den prädiktiven Nutzen der molekularen Klassifikation für die Therapieentscheidung bei high risk EC definieren könnten, existieren noch nicht.

Referenzen:

522. Johnson N, Bryant A, Miles T, Hogberg T, Cornes P. Adjuvant chemotherapy for endometrial cancer after hysterectomy. Cochrane Database Syst Rev. 2011;Cd003175. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21975736>

610. de Boer S, Powell M, Mileskin L, Katsaros D, Bessette P, Haie-Meder C, et al. Toxicity and quality of life after adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2016;17(8):1114-1126. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27397040/>

611. de Boer S, Powell M, Mileskin L, Katsaros D, Bessette P, Haie-Meder C, et al. 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(9):1273-1285. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31345626/>

612. de Boer S, Powell M, Mileskin L, Katsaros D, Bessette P, Haie-Meder C, et al. 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(3):295-309. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29449189/>

621. Matei D, Filiaci V, Randall M, Mutch D, Steinhoff M, DiSilvestro P, et al. Adjuvant Chemotherapy plus Radiation for Locally Advanced Endometrial Cancer. N Engl J Med. 2019;380(24):2317-2326. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31189035/>

645. Galaal K, Al Moundhri M, Bryant A, Lopes AD, Lawrie TA. Adjuvant chemotherapy for advanced endometrial cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2014;5:Cd010681. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24832785>

646. de Boer P, Adam JA, Buist MR, van de Vijver MJ, Rasch CR, Stoker J, et al. Role of MRI in detecting involvement of the uterine internal os in uterine cervical cancer: systematic review of diagnostic test accuracy. Eur J Radiol. 2013;82:e422-8

647. Nomura H, Aoki D, Michimae H, Mizuno M, Nakai H, Arai M, et al. Effect of Taxane Plus Platinum Regimens vs Doxorubicin Plus Cisplatin as Adjuvant Chemotherapy for Endometrial Cancer at a High Risk of Progression: A Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2019;5(6):833-840. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30896757/>

648. Miller DS, Filiaci VL, Mannel RS, Cohn DE, Matsumoto T, Tewari KS, 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. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33078978/>

8.1.3 Adjuvante medikamentöse Therapie bei Karzinom

8.13	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
Empfehlungsgrad A	Patientinnen mit Karzinom FIGO-Stadium I bis IV sollen eine adjuvante Chemotherapie mit Carboplatin/Paclitaxel (in einer Dosierung Paclitaxel 175 mg/m ² Tag 1 und Carboplatin AUC 6 Tag 1, q21) erhalten.	
Level of Evidence 2	[651]	
	Starker Konsens	

Zur adjuvanten Therapie in den Stadien I und II des Karzinoms existierte bis vor kurzem nur eine retrospektive multizentrische Fallserie von 111 Frauen. Von diesen hatten 44 (40 %) keine adjuvante Therapie, 23 (20 %) eine adjuvante Strahlentherapie, 29 (26 %) eine adjuvante Chemotherapie und 15

Frauen (14 %) eine Radiochemotherapie erhalten. Frauen, die eine Chemotherapie erhielten, hatten ein besseres PFS als diejenigen, die nur eine Radiotherapie erhielten oder lediglich beobachtet wurden (HR = 0,28; CI = 0,12–0,64 im multivariaten Cox-Modell). 16 Patientinnen hatten die Kombination aus Cisplatin/Ifosfamid, 18 die Kombination aus Carboplatin/Paclitaxel erhalten [652]. Zur Frage des „Off-Label-Use“ s. oben.

In einer Metaanalyse der Cochrane Collaboration [653] verbesserte die Kombinationstherapie aus Ifosfamid und Cisplatin bzw. Paclitaxel im Vergleich zu einer Ifosfamid-Monotherapie signifikant das PFS (HR = 0,72; CI = 0,58–0,90) und das OS (HR = 0,75; CI = 0,60–0,94). Die Nebenwirkungen waren, bis auf Übelkeit und Erbrechen (HR = 3,53; CI = 1,33–9,37), in der Kombinationsgruppe nicht signifikant unterschiedlich zu denen in der Ifosfamid-Monotherapie-Gruppe.

In einer 2022 publizierten Phase III-Studie der GOG (GOG-0261) wurde bei 637 Frauen mit chemotherapie-naivem Karzinom des Uterus (n=536) oder Karzinom des Ovars (n=101) Carboplatin (AUC 6; d1, q21) und Paclitaxel (175 mg/m²; d1, q21) für 6-10 Zyklen gegen Ifosfamid (1,6 g/m²; d1-3, q21 + orales Mesna) und Paclitaxel (135 mg/m²; d1, q21) mit G-CSF-Unterstützung in jedem Zyklus geprüft [651]. Das mediane PFS betrug 16 vs. 12 Monate, das mediane OS betrug 37 vs. 29 Monate (mit Nachweis der Nicht-Unterlegenheit bzw. Überlegenheit von Carboplatin/Paclitaxel hinsichtlich PFS). Auch in den Subgruppen (ovarielles/uterines Karzinom; Stadium III; vorhergehende Strahlentherapie) zeigte sich durchgehend die Nicht-Unterlegenheit bzw. Überlegenheit von Carboplatin/Paclitaxel).

Referenzen:

651. Powell M, Filiaci V, Hensley M, Huang H, Moore K, Tewari K, et al. Randomized Phase III Trial of Paclitaxel and Carboplatin Versus Paclitaxel and Ifosfamide in Patients With Carcinosarcoma of the Uterus or Ovary: An NRG Oncology Trial. *J Clin Oncol.* 2022;40(9):968-977. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35007153/>

9.4. Endokrine Therapie beim Rezidiv

9.13	Konsensbasiertes Statement	geprüft 2024
EK	Es gibt keinen Beleg dafür, dass eine endokrine Therapie bei Frauen mit Rezidiv nach Endometriumkarzinom gegenüber anderen Therapien oder Best Supportive Care zu einer Verbesserung der Überlebensdauer oder der Überlebensrate oder des progressionsfreien Überlebens führt.	
	Starker Konsens	
9.14	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad 0	Eine endokrine Therapie mit MPA (200-250 mg/d) oder MGA (160 mg/d) oder Tamoxifen (20 mg/d oder 40 mg/d) oder eine Kombination aus Tamoxifen und MPA/MGA kann bei Frauen mit Rezidiv nach Endometriumkarzinom durchgeführt werden.	
Level of Evidence 3	[689] , [690] , [691] , [33] , [692]	
	Starker Konsens	

9.15	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2024
Level of Evidence 3	Bei Frauen mit Rezidiv nach Endometriumkarzinom führt eine endokrine Therapie mit MPA oder Tamoxifen zu höheren Ansprechraten, wenn eine Progesteronrezeptorexpression oder eine Östrogenrezeptorexpression oder eine gut bis mittelgradige Differenzierung (G1/G2) des Tumors nachweisbar sind.	
	[690] , [693] , [691] , [33]	
	Starker Konsens	

Eine häufig angewandte Therapie bei Frauen mit EC-Rezidiv und reduziertem Allgemeinzustand oder fortgeschrittenem Alter ist eine endokrine Therapie mit Gestagenen (z. B. Medroxyprogesteronacetat [MPA], Megestrolacetat [MGA]) oder Tamoxifen. Die Effektivität einer endokrinen Therapie bei Rezidiv nach EC gegenüber einer 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 endokrinen Therapie bei Frauen mit primär fortgeschrittenem EC oder Rezidiv nach EC identifiziert werden [694]. In keiner der untersuchten Studien wurde die endokrinen Therapie mit einer systemischen 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 Hormonersatztherapie zusätzlich zu einer Chemotherapie oder Radiotherapie brachte keinen Vorteil. Auch eine Kombination aus Tamoxifen und Megestrolacetat führte zu keinem Vorteil gegenüber Megestrolacetat alleine.

In einer aktuellen Übersichtsarbeit werden für Tamoxifen Ansprechraten zwischen 10 % und 53 % angegeben, für eine Kombinationstherapie mit Tamoxifen und einem Gestagen zwischen 19 % und 58 % [33]. Die Autoren weisen darauf hin, dass die Ansprechraten durch Selektion von Patientinnen mit gut oder mittelgradig differenzierten endometrioiden Adenokarzinomen mit Progesteron- und/oder Östrogenrezeptorexpression gesteigert werden können.

In einem systematischen Review mit einer Meta-Analyse von 39 retrospektiven Studien zur endokrinen Therapie des EC beschreiben Ethier et al. in der Erstlinien-Behandlung eine Ansprechrate (ORR) des rezidierten EC auf Gestagene und Tamoxifen bzw. auf die Kombination derselben von 21 %. Aromatase-Inhibitoren erreichten eine ORR von 8 %. Das Ansprechen war signifikant höher bei positiven Hormonrezeptoren und low-grade Karzinomen. Eine Einschränkung der Meta-Analyse ist die fehlende Standardisierung der Hormonrezeptorenbestimmung. Jerzak et al. verweisen auf unterschiedliche Ansprechraten des EC auf die endokrine Therapie in Abhängigkeit von verschiedenen Isoformen der Hormonrezeptoren [692].

Da sich die biologischen Eigenschaften des Tumors im Laufe der Progression verändern können, erscheint eine erneute Untersuchung der Rezeptoren und des Gradings am Rezidivgewebe sinnvoll.

Die endokrine Therapie ist aufgrund der wenigen Nebenwirkungen bei älteren und multimorbiden EC-Patientinnen eine erwägenswerte Alternative zu einer Chemotherapie. Die Entscheidung zur Durchführung einer endokrinen Therapie kann daher unter Berücksichtigung individueller Entscheidungskriterien und mit dem Hinweis auf die gute Verträglichkeit getroffen werden.

Ähnlich wie beim hormonrezeptorpositiven Mammakarzinom wurden beim fortgeschrittenen EC zielgerichtete Therapien zur Inhibition des PI3K/AKT/mTOR-Signalweges und der Cyclin abhängigen Kinasen untersucht [695], [696].

Referenzen:

33. Emons G, Mustea A, Tempfer C. Tamoxifen and Endometrial Cancer: A Janus-Headed Drug. *Cancers* (Basel). 2020;12: URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32906618/>

689. Kokka F, Brockbank E, Oram D, Gallagher C, Bryant A. Hormonal therapy in advanced or recurrent endometrial cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2010;Cd007926. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21154390>
690. Thigpen JT, Brady MF, Alvarez RD, Adelson MD, Homesley HD, Manetta A, 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;17:1736-44. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10561210>
691. Ethier J, Desautels D, Amir E, MacKay H. Is hormonal therapy effective in advanced endometrial cancer? A systematic review and meta-analysis. Gynecol Oncol. 2017;147(1):158-166. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28689667/>
692. Jerzak K, Duska L, MacKay H. Endocrine therapy in endometrial cancer: An old dog with new tricks. Gynecol Oncol. 2019;153(1):175-183. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30616900/>
693. Covens AL, Filiaci V, Gersell D, Lutman CV, Bonebrake A, Lee YC. Phase II study of fulvestrant in recurrent/metastatic endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol. 2010;120:185-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21075433>

9.5 Chemotherapie beim Rezidiv

9.16	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad 0	Eine Chemotherapie kann bei Frauen mit lokal nicht therapierbarem Endometriumkarzinom-Rezidiv oder bei Fernmetastasierung durchgeführt werden.	
Level of Evidence 1	[697] , [220]	
	Starker Konsens	
9.17	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad A	Die Überlegenheit eines bestimmten Chemotherapieregimes bei Frauen mit Rezidiv nach Endometriumkarzinom ist nicht erwiesen. Als äquieffektive Substanzen zur chemotherapeutischen Therapie eines fortgeschrittenen oder rezidivierten Endometriumkarzinom haben sich die Kombinationen Carboplatin/Paclitaxel und Doxorubicin/Cisplatin/Paclitaxel erwiesen. Aufgrund der besseren Verträglichkeit soll Carboplatin (AUC 6) mit Paclitaxel (175 mg/m ²) verwendet werden.	
Level of Evidence 2	[697] , [648]	
	Starker Konsens	

Die Sicherheit und Effektivität einer systemischen Chemotherapie bei Rezidiv nach EC wurde im Gegensatz zur operativen Therapie und zur Hormonersatztherapie 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 [698]. In acht randomisierten

Studien an 1.519 Patientinnen wurden Kombinationschemotherapien (Doubletten 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 Chemotherapiedoubletten 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.

In einer prospektiv-randomisierten Phase III-Studie mit 1381 Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidierten EC wurden die beiden Regime Carboplatin (AUC 6) und Paclitaxel (175 mg/m²) q1, d21 x 7 und Doxorubicin (45 mg/m²; d1), Cisplatin (50 mg/m²; d1), Paclitaxel (160 mg/m²; d2) + Granulocyte Colony-Stimulating Factor (GCSF) verglichen [648]. Es zeigten sich eine Nicht-Unterlegenheit hinsichtlich Gesamtüberleben und progressionsfreiem Überleben und eine bessere Verträglichkeit für das Regime Carboplatin/Paclitaxel.

Referenzen

220. Endometriumcarcinom. 2011; URL: <https://www.oncoline.nl/endometriumcarcinom>

648. Miller DS, Filiaci VL, Mannel RS, Cohn DE, Matsumoto T, Tewari KS, 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. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33078978/>

697. Vale CL, Tierney J, Bull SJ, Symonds PR. Chemotherapy for advanced, recurrent or metastatic endometrial carcinoma. Cochrane Database Syst Rev. 2012;8:CD003915. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22895938>

9.6 Immuntherapie beim Rezidiv des EC

9.18	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad 0	Bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder rezidiertem serösen Endometriumkarzinom mit her2/neu-Überexpression kann eine systemische Chemotherapie mit Carboplatin (AUC 5) und Paclitaxel (175 mg/m ²) kombiniert mit Trastuzumab (8 mg/kg als Erstdosis, gefolgt von 6 mg/kg als Erhaltungstherapie) durchgeführt werden.	
Level of Evidence 2	[293]	
	Starker Konsens	

9.19	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad B	Bei Patientinnen mit rezidiertem oder primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom mit mikrosatelliten-stabilem/mismatch-repair-funktionellem Tumorgewebe und Progression nach mindestens einer Linie Chemotherapie sollte eine kombinierte Immun- und Multikinase-Inhibitortherapie mit Pembrolizumab (200 mg i.v. d1, q21 oder 400 mg i.v. d1, q42) und Lenvatinib (20 mg p.o. 1 x tgl.) durchgeführt werden. Die hohe Toxizität ist zu beachten.	
Level of Evidence 2	[700] , [701]	
	Starker Konsens	
9.20	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
Empfehlungsgrad 0	Bei Patientinnen mit rezidiertem oder primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom mit mikrosatelliten-instabilem/mismatch-repair-defizientem Tumorgewebe (MSI-H oder dMMR) kann nach einer Vorbehandlung durch eine platinbasierte Chemotherapie eine Immuntherapie mit Dostarlimab (4 Zyklen 500mg i.v. d1, q3w gefolgt von 1000mg i.v. d1, q6w) oder mit Pembrolizumab (200 mg i.v. d1, q21 oder 400 mg i.v. d1, q42) durchgeführt werden. Angesichts der hohen Toxizität der Kombinationstherapie mit einem Multikinase-Inhibitor kann die Monotherapie bei diesen Patientinnen bevorzugt eingesetzt werden.	
Level of Evidence 3	[702] , [363] , [703] , [704] , [705]	
	Starker Konsens	

Etwa 30 % aller serösen EC überexprimieren her2/neu und weisen damit ein ‚actionable target‘ für eine zielgerichtete Therapie mit Trastuzumab auf. In einer randomisierten Phase II-Studie mit 61 Probandinnen mit serösem EC (FIGO-Stadium III/IV oder Rezidiv) und her2/neu-Überexpression führte eine Therapie mit Trastuzumab während und nach Carboplatin/Paclitaxel zu einer signifikanten Verbesserung des progressionsfreien Überlebens (8,0 Monate vs. 12,9 Monate) und des Gesamtüberlebens (24,4 Monate vs. 29,6 Monate) [293]. Probandinnen mit FIGO-Stadium III/IV profitierten hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens, Probandinnen mit Rezidiv nur hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens.

Das EC und insbesondere die Varianten mit einer Mismatch Repair-Defizienz (dMMR) und/oder einer Mikrosatellitensinstabilität (MSI-H) sind „mutationsfreudige“ Tumore mit vermehrter Expression von Antigenen, wodurch sie eine Angriffsfläche für immuntherapeutische Ansätze im Allgemeinen und für Immun-Checkpoint-Inhibitoren im Speziellen bieten [702]. Etwa 13 % bis 30 % der EC-Rezidive zeigen eine Mismatch Repair-Defizienz (dMMR) und/oder eine Mikrosatellitensinstabilität [363].

In der Phase-II Studie KEYNOTE-158 mit 49 Patientinnen mit EC-Rezidiv mit dMMR oder MSI-H erreichte eine Pembrolizumab-Monotherapie eine Ansprechrate von 57 % und eine Rate an komplettem Ansprechen von 16 % (8/49 Patientinnen) [710]. 3/49 Patientinnen zeigten eine Grad 4-Toxizität (Guillain-Barré-Syndrom, Leberfunktionsstörung, Neutropenie). In einer aktualisierten Nachbeobachtung des Kollektivs wurden lange klinische Verläufe nach Ansprechen auf Pembrolizumab beobachtet [709]. In der Garnet-Studie, einer nicht randomisierten Phase 1-Untersuchung mit Dostarlimab, einem gegen PD-1 gerichteten Antikörper, wurden 104 Patienten mit dMMR/MSI-H EC behandelt, deren EC unter oder nach einer platinbasierten Chemotherapie rezidierte oder progredient war.

Dostarlimab wurde dabei im Sinne einer intravenösen Monotherapie in der Dosierung 500mg i.v. d1, q21 über 4 Zyklen, danach mit 1000mg i.v. q42 verabreicht. In einer vorläufigen Auswertung der Daten zu Wirksamkeit und Toxizität wurde nach einem mittleren follow up von 27,6 Monaten eine Ansprechrate von 54,9 % (CPS \geq 1) bzw. 21,7 % (dMMR und pMMR) gefunden[706].

Die Autoren hoben auch für diesen Checkpoint-Inhibitor die langanhaltende Wirksamkeit bei den „Respondern“ und eine akzeptable Toxizität hervor mit nur 1,9 % Therapieabbrüchen durch therapiebedingte, schwere Nebenwirkungen.

In der Garnet-Studie, einer ebenfalls nicht randomisierten Phase 1-Untersuchung mit einem gegen PD-1 gerichteten Antikörper, wurden 143 Patienten mit dMMR/MSI-H EC behandelt. Im Zustand nach einer platinhaltigen Chemotherapie wurde Dostarlimab im Sinne einer intravenösen Monotherapie in der Dosierung 500mg i.v. d1, q21 über 4 Zyklen, danach mit 1000mg i.v. q42 behandelt. In einer vorläufigen Auswertung der Daten zu Wirksamkeit und Toxizität wurde nach einem mittleren follow up von 27,6 Monaten eine Ansprechrate von 45,5 % sowie eine Komplettremission von 15,6 % gefunden. Die Autoren hoben die langanhaltende Wirksamkeit bei den „Respondern“ und eine akzeptable Toxizität mit nur 8,6 % Therapieabbrüchen durch therapiebedingte, schwere Nebenwirkungen hervor [706].

Auch die gegen PD-L1 gerichteten Immuncheck-Inhibitoren Avelumab und Durvalumab zeigten eine gute klinische Wirkung bei dMMR/MSI-H rezidierten EC. Sowohl die gegen PD-1 als auch die gegen PD-L1 gerichteten Immuntherapien waren bei Tumoren ohne Mikrosatelliten-Instabilität (pMMR) wenig effektiv [695], [707].

Da der Großteil der EC-Rezidive jedoch keine Mikrosatelliten-Instabilität aufweist und sich bei diesen eine Monotherapie mit einem Immun-Checkpoint-Inhibitor als wenig wirksam erwiesen hat, werden aktuell neue Kombinationen getestet. Die Kombinationstherapie aus Pembrolizumab und Lenvatinib, einem oralen Multikinase-Inhibitor, wurde in der KEYNOTE-146-Studie untersucht [700]. Bei 94 Patientinnen mit MMR-profizientem (d.h. nicht dMMR) EC-Rezidiv oder primär fortgeschrittenem EC erreichte die Kombinationstherapie eine Ansprechrate von 36 %. Allerdings wurden in 69 % der Fälle Grad 3-/4-Toxizitäten beobachtet und 2 Todesfälle als therapiebedingt eingestuft.

Die akzeptable Abbruchrate von 17,7 % konnte nur durch eine hohe Rate an Dosisreduktionen erreicht werden.

Diese Ergebnisse konnten in der randomisierten Phase III-Studie KEYNOTE-775 bestätigt werden. Hier wurde die Kombinationstherapie aus Pembrolizumab und Lenvatinib gegenüber einer Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes (Doxorubicin oder Paclitaxel) untersucht. Als duale primäre Endpunkte waren das Gesamtüberleben (OS) und das progressionsfreie Überleben (PFS) definiert.

Für die Kombinationstherapie aus Pembrolizumab und Lenvatinib konnte sowohl in der pMMR-Population (N=697) als auch in der Gesamtpopulation (pMMR- und dMMR-Population, N=827) eine Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens gegenüber der Chemotherapie gezeigt werden [pMMR-Population: 17,4 vs. 12,0 Monate (HR=0,68; P<0,001); Gesamtpopulation: 18,3 vs. 11,4 Monate (HR=0,62; P<0,001)].

Auch beim medianen PFS zeigte sich ein Vorteil für die Kombinationstherapie sowohl in der pMMR- [6,6 vs. 3,8 Monate (HR=0,60; P<0,001)] als auch in der Gesamtpopulation [7,2 vs. 3,8 Monate (HR = 0,56; P<0,001)].

Allerdings erwies sich die Kombination Pembrolizumab/Lenvatinib als toxischer gegenüber der Therapie im Kontrollarm und erfordert offensichtlich insbesondere aufgrund der hohen Rate an Bluthochdruck und Diarrhö mit Gewichtsverlust ein aufwändiges Toxizitätsmanagement und eine sorgfältige Patientinnen-Selektion. Nebenwirkungen \geq Grad 3 traten bei 89 % der Frauen unter der Kombinationstherapie auf, am häufigsten Hypertonie. Die Abbruchrate betrug 33 %. Die KEYNOTE-775 Studie untersuchte Patientinnen mit mikrosatelliten- stabilem und -instabilem Endometriumkarzinom.

Die Immuntherapie hat somit das Behandlungsspektrum bei fortgeschrittener Situation/ Rezidiv/ Metastasen des EC erweitert, für das es bis vor kurzem noch keinen Standard für eine Zweitlinien-Behandlung gab. Phase III-Daten liegen zur Kombinationstherapie aus Pembrolizumab mit Lenvatinib vor (KEYNOTE-775).

Weitere Phase-III-Daten zu Atezolizumab und Lenvatinib (AtTEnd, LEAP-001) werden erwartet. Die bereits publizierten Phase-III-Daten zur Erstlinientherapie mit einer Kombination aus systemischer Chemotherapie und Immuntherapie mit Pembrolizumab oder Dostarlimab (NRG-GY018 und RUBY) wurden publiziert und werden ausführlich in Kapitel 7 diskutiert.

Bei der Anwendung der Substanzen Trastuzumab, Atezolizumab, Durvalumab und Avelumab bei Frauen mit EC-Rezidiv handelt es sich um einen Off-label-Use. Dies muss bei Aufklärung und Therapiedurchführung (Einzelfallprüfung durch den Medizinischen Dienst) berücksichtigt werden. Für Pembrolizumab, Dostarlimab (jeweils als Monotherapie) und die Kombination aus Pembrolizumab mit Lenvatinib liegt eine Zulassung durch die EMA vor.

Zur palliativen Chemotherapie von Karzinosarkomen des Endometriums siehe Kapitel 8.

Referenzen

293. Fader A, Roque D, Siegel E, Buza N, Hui P, Abdelghany O, et al. Randomized Phase II Trial of Carboplatin-Paclitaxel Compared with Carboplatin-Paclitaxel-Trastuzumab in Advanced (Stage III-IV) or Recurrent Uterine Serous Carcinomas that Overexpress Her2/Neu (NCT01367002): Updated Overall Survival Analysis. *Clin Cancer Res.* 2020;26(15):3928-3935. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32601075/>
363. Green AK, Feinberg J, Makker V. A Review of Immune Checkpoint Blockade Therapy in Endometrial Cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2020;40:1-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32213091/>
700. Makker V, Taylor M, Aghajanian C, Oaknin A, Mier J, Cohn A, et al. Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Patients With Advanced Endometrial Cancer. *J Clin Oncol.* 2020;38(26):2981-2992. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32167863/>
701. Makker V, Colombo N, Casado Herráez A, Santin A, Colomba E, Miller D, et al. Lenvatinib plus Pembrolizumab for Advanced Endometrial Cancer. *N Engl J Med.* 2022;386(5):437-448. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35045221/>
702. Le D, Durham J, Smith K, Wang H, Bartlett B, Aulakh L, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science.* 2017;357(6349):409-413. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28596308/>
703. Marabelle A, Le D, Ascierto P, Di Giacomo A, De Jesus-Acosta A, Delord J, et al. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol.* 2020;38(1):1-10. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31682550/>
704. Oaknin A, Tinker A, Gilbert L, Samouëlian V, Mathews C, Brown J, et al. Clinical Activity and Safety of the Anti-Programmed Death 1 Monoclonal Antibody Dostarlimab for Patients With Recurrent or Advanced Mismatch Repair-Deficient Endometrial Cancer: A Nonrandomized Phase 1 Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2020;6(11):1766-1772. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33001143/>
705. O'Malley D, Bariani G, Cassier P, Marabelle A, Hansen A, De Jesus Acosta A, et al. Pembrolizumab in Patients With Microsatellite Instability-High Advanced Endometrial Cancer: Results From the KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol.* 2022;40(7):752-761. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34990208/>

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 10 of 12, October 2024) am 07.10.2024

#	Suchfrage
1	[mh "Endometrial Neoplasms"]
2	(endometr* NEAR/3 (cancer* OR tum*r* OR carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma* OR sarcoma* OR malignan*)):ti,ab,kw
3	#1 OR #2
4	#3 with Cochrane Library publication date from Oct 2019 to present, in Cochrane Reviews

Systematic Reviews in PubMed am 07.10.2024

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 14.02.2023.

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

#	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 malignan*[tiab]
4	(#2 AND #3) 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]))
5	#1 OR #4
6	(#5) AND (systematic review[ptyp] OR meta-analysis[ptyp] OR network meta-analysis[mh] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR ((evidence-based medicine[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND review[pt]) OR (((("evidence based" [tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk

#	Suchfrage
	of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR synthes*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebSCO[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR technical report[ptyp] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
7	((#6) AND ("2019/10/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
8	(#7) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])
9	Endometrial Neoplasms[mh]
10	#9 OR (#2 AND #3)
11	(#10) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[ti] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
12	(#11) AND ("2019/10/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
13	(#12) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])
14	(#8) NOT (#13)

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 10.10.2024

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- Alberta Health Service (AHS)
- European Society for Medical Oncology (ESMO)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
- National Cancer Institute (NCI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Kim JH, Han KH, Park EY, Kim ET, Kim EJ, Tan DSP, et al.** Efficacy of immune-checkpoint inhibitors combined with cytotoxic chemotherapy in advanced or recurrent endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2024;187:85-91.
2. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).** Endometriumkarzinom; S3-Leitlinie, Evidenztabelle, Version 3.0 [online]. AWMF-Registernummer 032-034OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2024. [Zugriff: 10.10.2024]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Endometriumkarzinom/Version_3/LL_Endometriumkarzinom_Evidenzbericht_3.0.pdf.
3. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).** Endometriumkarzinom; S3-Leitlinie, Langversion 3.0 [online]. AWMF-Registernummer 032-034OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2024. [Zugriff: 10.10.2024]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Endometriumkarzinom/Version_3/LL_Endometriumkarzinom_Langversion_3.0.pdf.
4. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).** Endometriumkarzinom; S3-Leitlinie, Leitlinienreport, Version 3.0 [online]. AWMF-Registernummer 032-034OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2024. [Zugriff: 10.10.2024]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Endometriumkarzinom/Version_3/LL_Endometriumkarzinom_Leitlinienreport_3.0.pdf.

-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

- keine eingegangenen schriftlichen Rückmeldungen gem. § 7 Absatz 6 Verfo