



**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-172-z Durvalumab

Stand: September 2024

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

Durvalumab

[in Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms, in der Erhaltungstherapie als Monotherapie oder Kombination mit Olaparib]

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: <ul style="list-style-type: none">• Dostarlimab: Beschluss vom 20.06.2024
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:	
Durvalumab L01FF03 Imfinzi	<p><u>Anwendungsgebiet laut positive opinion:</u> IMFINZI ist in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel indiziert für die Erstlinienbehandlung von Erwachsenen mit primärem fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit:</p> <ul style="list-style-type: none"> - IMFINZI als Monotherapie bei Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-defizient (dMMR) - IMFINZI in Kombination mit Olaparib bei Endometriumkarzinom, das Mismatch-Reparatur-profizient ist (pMMR).
Zytostatika	
Cisplatin L01XA01 generisch	<p>Cisplatin ist als Monosubstanz bzw. in Kombination mit anderen Zytostatika bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt:</p> <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 <p>Doxorubicin wird häufig in der Kombinations-Chemotherapie zusammen mit anderen zytotoxischen Arzneimitteln angewendet.</p>
Endokrine Therapie	
Medroxypro- gesteronacetat L02AB02 generisch	<p>Zur palliativen Behandlung bei folgenden hormonabhängigen Tumoren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - fortgeschrittenes Endometriumkarzinom
Megestrolacetat L02AB01	<p>Megestat ist angezeigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - zur palliativen Behandlung rezidivierender, hoch differenzierter (G1/G2), Rezeptor-positiver Endometriumkarzinome.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Megestat

Immuntherapie

Dostarlimab
L01FF07
Jemperli

Jemperli ist in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom (endometrial cancer, EC) mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR)/hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) angezeigt, für die eine systemische Therapie infrage kommt.

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2024-B-172z (Durvalumab)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 31. Juli 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.....	5
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	29
Referenzen	31

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
dMMR	Mismatch-Reparatur-Defizienz
EC	Endometriumkarzinom
ECRI	Emergency Care Research Institute
EK	Expertenkonsens
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
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
LNE	Lymphonodektomie/ Lymphadenektomie
LK	Lymphknoten
LoE	Level of Evidence
MMR	Mismatch-repair Gen
MPA	Medroxyprogesteronacetat
MRT	Magnetresonanztomographie
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
OS	Gesamtüberleben
PFS	Progressionsfreies Überleben
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TNM	System zur Klassifikation der anatomischen Ausbreitung maligner Tumoren mit Primärtumor (T), regionären Lymphknoten (N) und Fernmetastasen (M)
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Behandlung von Erwachsenen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom inklusive Betrachtung der Evidenz zur Erhaltungstherapie

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 folgende am 28.02.2024. 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 977 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. Nachträglich wurde die aktualisierte Leitlinie vom Leitlinienprogramm Onkologie von Juni 2024 identifiziert und in die Synopse aufgenommen. Basierend darauf, wurden insgesamt 3 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es konnten keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert werden.

3.2 Systematische Reviews

Es konnten keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert werden.

3.3 Leitlinien

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften), 2024 [1,2,3].

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: Juni 2029

Recherche/Suchzeitraum:

- Pubmed und Cochrane zwischen dem 06 und 07. Oktober 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

6.2.2 Lymphonodektomie beim fortgeschrittenen Endometriumkarzinom

6.11	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2024
EK	Beim Endometriumkarzinom Typ I, pT2 bis pT4, M0, G1-3 sollte eine (sentinelgestützte) systematische Lymphadenektomie durchgeführt werden, wenn makroskopisch Tumorfreiheit erzielt werden kann.	
	Starker Konsens	

6.12	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2024
Level of Evidence 4	Liegen bei Patientinnen mit Endometriumkarzinom (alle Stadien, alle Histologien) bulky nodes vor, so ist die Sentinel-Node-Biopsie nicht mehr aussagekräftig.	
	[525]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Es gibt keine publizierten Studien, die sich explizit mit der Rolle der Lymphadenektomie beim fortgeschrittenen EC beschäftigen. Multiple retrospektive Studien adressierten die Vorteile einer „optimalen“ zytoreduktiven Chirurgie bei Patientinnen mit EC im Stadium III und IV [526], [527]. Jede Studie konnte einen statistisch signifikanten Vorteil hinsichtlich des PFS und OS zeigen, wenn eine optimale Zytoreduktion erreicht werden konnte.

Für die Empfehlung einer sentinelgestützten systematischen Lymphadenektomie bei Patientinnen mit EC Typ I, pT2 bis pT4, M0, G1-3 existiert in der aufgefundenen Literatur keine direkte Evidenz. Die Empfehlung beruht auf der als ungünstig eingeschätzten Prognose und der Annahme einer höheren Detektionsrate von Lymphknotenmetastasen und einer damit einhergehenden höheren Wahrscheinlichkeit eines Vorteils durch eine adjuvante Therapie.

525. Body N, Grégoire J, Renaud M, Sebastianelli A, Grondin K, Plante M. Tips and tricks to improve sentinel lymph node mapping with Indocyanin green in endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2018;150(2):267-273.

526. Lambrou NC, Gomez-Marin O, Mirhashemi R, Beach H, Salom E, Almeida-Parra Z, et al. Optimal surgical cytoreduction in patients with Stage III and Stage IV endometrial carcinoma: a study of morbidity and survival. *Gynecol Oncol.* 2004;93:653-8. URL:

527. Shih KK, Yun E, Gardner GJ, Barakat RR, Chi DS, Leitao MM. Surgical cytoreduction in stage IV endometrioid endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2011;122:608-11.

6.2.3 Lymphonodektomie beim Endometriumkarzinom Typ II

6.13	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2024
EK	Beim Endometriumkarzinom Typ II sollte eine (sentinelgestützte) systematische Lymphadenektomie durchgeführt werden, wenn makroskopisch Tumorfreiheit erzielt werden kann.	
	Starker Konsens	

Hintergrund:

Typ-II-Karzinome sind schlechter differenziert und haben eine schlechtere Prognose als Typ-I-Tumoren. Im Verhältnis zum Anteil an allen EC (10–20 % der Fälle) haben sie einen überproportional hohen Anteil an EC-bedingten Todesfällen (40 %) [528]. Keine Studie berichtet separat über den Effekt einer systematischen LNE versus keine Lymphadenektomie bei Patientinnen mit Typ-II-EC, da sie meist in der Gruppe der sog. „High-risk“-Karzinome mit fortgeschrittenen oder metastasierten endometrioiden Karzinomen aufgehen. Allein in der SEPAL-Studie wurden die Typ-II-Karzinome (n = 55) stadienabhängig in eine Gruppe mit intermediärem (FIGO I und II) bzw. hohem Rezidivrisiko (FIGO III u. IV) eingegliedert. Wie weiter unten dargestellt wird, zeigte die pelvine und paraaortale LNE bei intermediate und high-risk verglichen mit alleiniger pelviner LNE eine Verringerung des Sterberisikos [529]. Zudem wiesen Patientinnen mit Typ-II-Karzinomen und nachgewiesener pelviner Metastasierung (FIGO IIIC1) im Ultrastaging der paraaortalen LK häufiger okkulte Metastasen als Patientinnen mit Typ-I-Karzinomen auf [529]. Für die Empfehlung einer sentinelgestützten systematischen Lymphadenektomie bei Patientinnen mit EC Typ II existiert in der aufgefundenen Literatur keine Evidenz aus randomisierten Studien. Die Empfehlung beruht auf der als ungünstig eingeschätzten Prognose und der Annahme einer höheren Detektionsrate von Lymphknotenmetastasen und einer damit einhergehenden höheren Wahrscheinlichkeit eines Vorteils durch eine adjuvante Therapie.

528. Setiawan VW, Yang HP, Pike MC, McCann SE, Yu H, Xiang YB, et al. Type I and II endometrial cancers: have they different risk factors?. J Clin Oncol. 2013;31:2607-18.

529. Todo Y, Kato H, Kaneuchi M, Watari H, Takeda M, Sakuragi N. Survival effect of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer (SEPAL study): a retrospective cohort analysis. Lancet. 2010;375:1165-72.

6.5 Tumorreduktion bei fortgeschrittenen Endometriumkarzinomen

6.20	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad 0	Bei fortgeschrittenem Endometriumkarzinom (inklusive Karzinosarkomen) kann eine operative Tumorreduktion mit dem Ziel der makroskopischen Tumorfreiheit durchgeführt werden.	
Level of Evidence 4	[583] , [584] , [585]	
	Starker Konsens	
6.21	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad 0	Bei fortgeschrittenen primär inoperablen Endometriumkarzinomen kann eine neoadjuvante platinhaltige Chemotherapie mit anschließender zytoreduktiver Operation erwogen werden.	
Level of Evidence 4	[585]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Barlin et al. [584] analysierten die Daten von 14 retrospektiven Fallsammlungen mit 672 Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidiertem (n = 157) EC. Sie fanden, dass eine komplette Zytoreduktion das Überleben signifikant verbesserte (pro 10 % Patientinnen mehr mit optimaler Zytoreduktion Verbesserung des Gesamtüberlebens um 9,3 Monate p = 0,04).

Auch eine postoperative Strahlentherapie verbesserte das Überleben (pro 10 % Patientinnen mehr als mit Strahlentherapie 11 Monate; Verbesserung p = 0,004). Eine Chemotherapie hingegen verschlechterte das Überleben (pro 10 % mehr Patientinnen mit Chemotherapie Abnahme des Überlebens um 10,4 Monate; p = 0,007). Die Autoren mutmaßen schon selbst, dass die Patientinnen, die Chemotherapie erhielten, vermutlich a priori eine schlechtere Prognose hatten [584].

Hier ist natürlich das Risiko für starke Verzerrungen der retrospektiven Fallserien hoch: Es wurden diejenigen Patientinnen tumorfrei operiert, die fit waren und bei denen Tumorfreiheit erzielt werden konnte. Geling eine solche OP, erfolgte eine Nachbestrahlung. Geling sie nicht oder war sie von vornherein aussichtslos, wurde eine Chemotherapie gemacht.

Eine spätere Fallserie mit 58 Patientinnen mit EC Stadium IV enthielt 9 Patientinnen, die tumorfrei operiert wurden, 32, die operiert wurden, aber einen Tumorrest > 1 cm hatten, und 6, bei denen keine Zytoreduktion versucht wurde.

Das mediane Gesamtüberleben betrug 42,2 Monate (CI nicht berechenbar) für die tumorfreien Patientinnen, 18 Monate (CI = 13,9–24,1) für Patientinnen mit Tumorrest und 2,2 Monate (CI = 0,1–42) für diejenigen Frauen, bei denen eine OP gar nicht erst versucht wurde. Von den 9 tumorfrei Operierten hatten 7 makroskopische Netzmetastasen, die durch die Omentektomie komplett entfernt werden konnten. Eine Patientin hatte eine Metastase im Sigmamesenterium, die durch eine anteriore Resektion entfernt wurde. Eine Patientin hatte eine singuläre Lymphmetastase [527]. Hier ist nun offenkundig, dass die Patientinnen tumorfrei operiert wurden, bei denen dies einfach möglich war.

Die gleiche Gruppe publizierte eine ähnliche retrospektive Fallserie zu uterinen Karzinosarkomen des Stadiums III (n = 14) und IVB (n = 30). Makroskopische Tumorfreiheit konnte in 57 % erreicht werden. Diese Patientinnen hatten ein Gesamtüberleben von 52,3 Monaten, während diejenigen mit makroskopischem Tumorrest nur 8,6 Monate im median lebten.

Patientinnen, die in der Lage waren, eine adjuvante Therapie zu erhalten (Chemotherapie ± Bestrahlung), hatten ein Gesamtüberleben von 30 Monaten versus 4,7 Monaten (ohne adjuvante Therapie). Auch hier sind starke Verzerrungen offenkundig.

Eine Autorengruppe aus den Niederlanden, Belgien und Kanada analysierte retrospektiv die Daten von 102 Patientinnen mit EC, die primär soweit fortgeschritten waren, dass sie inoperabel waren. Sie erhielten eine neoadjuvante Chemotherapie und bei Ansprechen eine sekundäre zytoreduktive Operation. 44 Patientinnen (43 %) hatten ein endometrioides EC, 44 (43 %) ein seröses und der Rest andere Typ-II-EC. Von den Patientinnen mit endometrioiden EC hatten drei eine komplette und 28 (63,6 %) eine partielle radiologische Remission. Die Frauen mit serösen EC hatten 1 komplette und 35 (79,5 %) partielle Remissionen. Ein komplettes Intervalldebulking wurde in 62 % der Frauen mit endometrioidem EC und in 56 % der Frauen mit serösen EC erreicht. In weiteren 31 % bzw. 28 % der sekundär operierten Fälle konnte ein Tumorrest < 1 cm (optimal debulking) erzielt werden. Bei den komplett und optimal operierten Patientinnen traten in 56 % bzw. 67 % Rezidive auf. Das progressionsfreie Überleben betrug 18 Monate (endometrioides Endometriumkarzinome) bzw. 13 Monate (seröse EC). Das mediane Gesamtüberleben betrug 41 Monate nach komplettem und optimalem Debulking, 16 Monate bei inkomplettem Debulking und 13 Monate bei den Patientinnen, die nicht sekundär operiert wurden. Zwischen endometrioiden und serösen EC fanden sich bezüglich der Überlebensdaten keine Unterschiede [585].

Die aktuelle Analyse der National Cancer Database von 3197 Patientinnen mit neu diagnostiziertem, primär fernmetastasierten EC ergab, dass Frauen, die vor oder nach einer Chemotherapie eine palliative totale Hysterektomie erhalten hatten, deutlich länger lebten, als diejenigen, die nur eine palliative Chemotherapie bekommen hatten. Das längste Gesamtüberleben hatten die Frauen die zunächst chemotherapiert und dann operiert wurden [586].

527. Shih KK, Yun E, Gardner GJ, Barakat RR, Chi DS, Leitao MM. Surgical cytoreduction in stage IV endometrioid endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2011;122:608-11.

583. Tanner EJ, Leitao MM, Garg K, Chi DS, Sonoda Y, Gardner GJ, et al. The role of cytoreductive surgery for newly diagnosed advanced-stage uterine carcinosarcoma. *Gynecol Oncol.* 2011;123:548-52.

584. Barlin JN, Puri I, Bristow RE. Cytoreductive surgery for advanced or recurrent endometrial cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol.* 2010;118:14-8.

585. de Lange N, Ezendam N, Kwon J, Vandenput I, Mirchandani D, Amant F, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by surgery for advanced-stage endometrial cancer. *Curr Oncol.* 2019;26(2):e226-e232.

586. Wang Y, Tillmanns T, VanderWalde N, Somer B, VanderWalde A, Schwartzberg L, et al. Comparison of Chemotherapy vs Chemotherapy Plus Total Hysterectomy for Women With Uterine Cancer With Distant Organ Metastasis. *JAMA Netw Open.* 2021;4(7):e2118603.

7 Strahlentherapie des Endometriumkarzinoms

7.2 Postoperative Strahlentherapie beim Endometriumkarzinom Typ I, Stadium III-IVA

7.17	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad B	Bei Patientinnen mit endometrioidem Endometriumkarzinom (Typ I) und positiven LK, Befall der uterinen Serosa, der Adnexe, der Vagina, der Blase oder des Rektums (Stadien III-IVA) sollte eine adjuvante perkutane Radiotherapie mit simultaner Chemotherapie gefolgt von einer Chemotherapie oder alternativ nur eine Chemotherapie in Kombination mit einer vaginalen Brachytherapie erfolgen.	
Level of Evidence 3, 5	[621], [612] 3: Perkutane Radiatio mit simultaner Chemotherapie, gefolgt von Chemotherapie (PORTEC III; GoG 258), oder exklusive Chemotherapie (GoG 258). 5: Chemotherapie plus vaginale Brachytherapie.	
	Starker Konsens	

7.18	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2024
EK	Bei Patientinnen mit endometrioidem EC (Typ I) und positiven LK, Befall der uterinen Serosa, der Adnexe, der Vagina, der Blase oder des Rektums (Stadien III-IVA) kann alternativ auch eine adjuvante Chemotherapie gefolgt von einer perkutanen Radiotherapie erfolgen.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Relevante Studien zum Stellenwert der Strahlentherapie bei endometrioidem EC (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 [622] 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.

In der Studie GOG 122 [623] 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.

Das Potenzial einer kombinierten, sequenziellen Radiochemotherapie wird durch die gepoolte Analyse zweier randomisierter Studien dokumentiert [624]. 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. In das aktuelle Leitlinien-Update können zur Bewertung des Stellenwertes der

Strahlentherapie im Stadium III bis IVA die Ergebnisse der randomisierten Studien PORTEC-3 und GOG 258 sowie einiger großer Registerstudien einbezogen werden.

In der PORTEC-3-Studie wurden 660 Patientinnen der Stadien IA (mit myometraner Infiltration) G3 bis IIIC auf die Beckenbestrahlung mit 48,6 Gy (plus Brachytherapie bei Zervixbefall) vs. dieselbe Strahlentherapie mit simultaner Chemotherapie mit Cisplatin 50 mg/m² in Woche 1 und 4 sowie sequentiell vier Zyklen Paclitaxel 175 / Carboplatin AUC5 randomisiert [611]. Formal wurde in dieser Studie also der Nutzen der zusätzlichen Chemotherapie in Relation zum Standard der externen Beckenbestrahlung getestet. Es wurden etwa 30 % im Stadium I, 25 % im Stadium II und 45 % im Stadium III eingeschlossen. Durch die Hinzunahme der Chemotherapie wurde das 5-Jahres-Gesamtüberleben von 76,1 % auf 81,4 % verbessert (HR 0,70, 95 % CI 0,51-0,97; p adjustiert=0,034), das 5-Jahres-rezidivfreie Überleben von 69,1 % auf 76,5 % (HR 0,70 (95 % CI 0,52-0,94; p adjustiert=0,016). Der Effekt wurde ganz überwiegend im Stadium III generiert, dort Verbesserung des 5-Jahres-Gesamtüberlebens von 68,5 % auf 78,5 % (HR 0,63, 95 % CI 0,41-0,99; p adjustiert=0,043) und des 5-Jahres-rezidivfreien Überlebens von 58,4 % auf 70,9 % (HR 0,61, 95 % CI 0,42 – 0,89; p adjustiert=0,011). Die Hinzunahme der Chemotherapie konnte tendenziell die Rate distanter Rezidive (22,1 % vs. 29,4 %, HR 0,75, 95 % CI 0,56 – 1,01; p=0,057) senken, kaum jedoch der pelvinalen (5,5 % vs. 8,5 %) oder vaginalen (2,1 % in beiden Armen). Bezogen auf definierte molekulare Subgruppen erreichte die Hinzunahme der Chemotherapie zur Beckenbestrahlung eine Verbesserung des 5-Jahres-Gesamtüberlebens bei p53-Mutation (64,9 % vs. 41,8 %, HR 0,55, 95 % CI 0,30 – 1,00, p-adjustiert = ,0,49), nicht jedoch bei Pole-Mutation (100 % vs. 96 %, HR 0,02, 95 % CI <0,01 – 105, p adjustiert 0,637), bei MMR-Defizienz (78,6 % Radiochemotherapie vs. 84,0 % Radiotherapie, HR 1,33, 95 % CI 0,64 -2,75, p adjustiert 0,446) oder ohne spezifische Mutation (89,3 % vs. 87,6 %, 95 % CI 0,26 – 1,77, p adjustiert = 0,434). In der Nachbeobachtung traten in der Bestrahlungs- plus Chemotherapiegruppe nach 3 und 5 Jahren signifikant häufiger sensorische Neuropathien Grad 2 und höher auf (6 % als in der Gruppe mit Bestrahlung (0 %)). Bis zu 3 Jahren hatten in der Chemo/Radiationgruppe 21 % Schwäche in den Extremitäten, während hierunter nur 5 % in der Bestrahlungsgruppe litten. Bis zu 3 Jahren wurden in den physischen und Rollenfunktionsscores in der Chemo/Radiotherapiegruppe schlechtere Werte beobachtet. Die langfristigen globalen Gesundheits- und Lebensqualitätsscores unterschieden sich zwischen beiden Gruppen nicht und waren besser als in der Allgemeinbevölkerung. [625]

Somit hat die PORTEC-3-Studie gegenüber dem Standardarm der Beckenbestrahlung (± Brachytherapie) die simultane Radiochemotherapie gefolgt von sequentieller Chemotherapie als einen neuen Standard mit Überlebensvorteil insbesondere im Stadium III und in der Gruppe mit p53-Mutation definiert. Die Metaanalyse von Ao et al [626] aus 14 RCTs mit 5872 Patientinnen zeigte, dass die Kombination aus externer Beckenbestrahlung und Chemotherapie die größten Effekte auf progressionsfreies und Gesamtüberleben und das Auftreten von Fernmetastasen und Lokalrezidiven hat und dass die Toxizität dieser Behandlung tolerabel ist. Sie scheint damit die ideale adjuvante Therapie für high risk EC zu sein.

Die GOG Studie 258 (s.u.) wurde in der Metaanalyse von Ao et al. noch nicht berücksichtigt.

Die Studie GOG 258 verglich in den Stadien III bis IVA (mit < 2 cm Resttumor) jeglichen Typs sowie den Stadien I bis II serös-klarzellig die alleinige Chemotherapie mit 6 Zyklen Paclitaxel 175 / Carboplatin AUC 6 gegen eine Radiochemotherapie mit 2 Gaben Cisplatin 50 simultan gefolgt von 4 Zyklen Paclitaxel 175 / Carboplatin AUC 5 [621]. Daten zum Gesamtüberleben wurden 2023 in Abstractform publiziert (Matei DE, Enserro D, Kudrimoti M, et al: Overall survival in NRG258, a randomized phase III trial of chemo-radiation vs. chemotherapy alone for locally advanced endometrial carcinoma. 2023 SGO Annual Meeting on Women's Cancer. Presented March 25, 2023). Nach einer medianen Nachbeobachtung von 112 Monaten zeigte sich kein Unterschied im Gesamtüberleben (HR = 1.05; 95 % CI = 0.82–1.34). Voll publiziert wurden die 5-Jahres-Daten. Hier zeigte sich bzgl. des progressionsfreien Überlebens kein signifikanter Vorteil für die Radiochemotherapie (HR 0,9 90 % CI 0,74-1,10, p=0,20). Die Rezidivmuster waren allerdings deutlich unterschiedlich: Im Radiochemotherapie-Arm wurde eine niedrigere 5-Jahres-Raten an Vaginalrezidiven (2 % vs. 7 %, HR 0,36, 95 % CI 0,16 -0,82) sowie an pelvinalen oder paraaortalen Lymphknotenrezidiven beobachtet (11 % vs. 20 %, HR 0,43, 95 % CI 0,28 – 0,66), allerdings höhere Raten an distanten Rezidiven (27 % vs. 21 %, HR 1,36, 95 % CI 1,00- 1,86).

Allerdings wurde im 5-Jahres-progressionsfreien Überleben bisher kein signifikanter Vorteil für die Radiochemotherapie nachgewiesen (nach Radiochemotherapie 59 %, nach Chemotherapie 58 %; HR 0,9 90 % CI 0,74-1,10, p=0,20). Die Rezidivmuster waren deutlich unterschiedlich: Im Arm Radiochemotherapie wurde niedrigere 5-Jahres-Raten an Vaginalrezidiven (2 % vs. 7 %, HR 0,36, 95 % CI 0,16 -0,82) sowie an pelvinalen oder paraaortalen Lymphknotenrezidiven (11 % vs. 20 %, HR 0,43, 95 % CI 0,28 – 0,66), allerdings höhere Raten distanter Rezidive (27 % vs. 21 %, HR 1,36, 95 % CI 1,00-1,86) gesehen.

Ebenso wie bei der GOG 249 Studie ist bei nach den bisherigen Daten bestehender Gleichwertigkeit der beiden Therapiearme hinsichtlich des onkologischen Outcomes die akute und Spättoxizität von besonderer Bedeutung: Die Akut-Toxizität der Grade 3, 4 und 5 war mit 58 % vs. 63 % im Radiochemotherapie-Arm günstiger, insbesondere die Grad 4 Toxizität war mit 14 % vs. 30 % im Chemotherapie-Arm wesentlich ausgeprägter, Toxizität Grad 5 gab es nur im Chemotherapie-Arm. Auch die Lymphödem-Rate war im Radiochemotherapie-Arm mit 7 vs. 15 % (p< 0,05) günstiger, was

möglicherweise mit der geringeren Rate an pelvinen und paraaortalen Rezidiven in Zusammenhang stehen könnte. In der Bewertung sollte auch die mitunter massive Symptomatik von pelvinen wie paraaortalen Tumorrezidiven mit in Betracht gezogen werden. Hier ist ein Therapie-Ansatz der die Radiotherapie inkludiert auch unabhängig vom sonstigen onkologischen Outcome vorteilhafter. Es bleibt abzuwarten, ob die niedrigere Rate an Fernmetastasen nach alleiniger Chemotherapie zu einem verbesserten Überleben führt [621].

In Abwesenheit aktueller Daten aus randomisierten Studien zum Effekt der Strahlentherapie auf das Gesamtüberleben in den Stadien III bis IVA kann eine aktuelle Analyse der National Cancer Database aus 2004 bis 2016 mit 13.270 Patientinnen, die eine Polychemotherapie erhalten haben, betrachtet werden [627]. In der Cox-adjustierten Analyse des Gesamtüberlebens zeigte bei den endometrioiden Karzinomen die Hinzunahme der externen Strahlentherapie eine Verbesserung im Stadium III (HR 0,87, 95 % CI 0,79-0,96, $p=0,004$), die bei Betrachtung der Subgruppen am deutlichsten im Stadium IIIC war (HR 0,84, 95 % CI 0,75 – 0,95, $p=0,003$). Im Stadium IVA endometrioid war der Effekt bei kleiner Gruppengröße nicht signifikant (HR 0,38, 95 % CI 0,10 – 1,41, $p=0,15$). Bei den nicht endometrioiden Karzinomen verbesserte die Hinzunahme der externen Strahlentherapie das Gesamtüberleben im Gesamtstadium III (HR 0,80, 95 % CI 0,72-0,88, $p<0,0001$), insbesondere in den Untergruppen IIIB (HR 0,52 95 % CI 0,32-0,86) und IIIC (HR 0,79, 95 % CI 0,70 – 0,88, $p<0,0001$). Die Registerdaten sprechen somit für einen Überlebensvorteil der externen Strahlentherapie in Subgruppen des in GOG 258 betrachteten Kollektivs (für das Überlebensdaten noch nicht vorliegen), insbesondere für das Stadium IIIC endometrioid.

Sofern bei Patientinnen im Stadium III bis IVA postoperativ eine sequentielle (nicht simultane) Durchführung von Chemotherapie und Strahlentherapie erfolgt, sprechen die Ergebnisse aktueller Registerstudien für die Sequenz Chemotherapie gefolgt von Strahlentherapie. Eine Analyse der National Cancer Database der USA (2004-2014, $n=5795$ Patientinnen der Stadien III-IVA) betrachtete das Gesamtüberleben nach Chemotherapie gefolgt von Radiotherapie vs. der umgekehrten Sequenz. Dieses war nach 5 Jahren signifikant besser für Beginn mit Chemotherapie (80.1 %) als Beginn mit Radiotherapie (73.3 %, $p<0.001$) [628].

613. Ørtoft G, Høgdall C, Hansen E, Dueholm M. Survival and recurrence in stage II endometriacancers in relation to uterine risk stratification after introduction of lymph node resection and omission of postoperative radiotherapy: a Danish Gynecological Cancer Group Study. *J Gynecol Oncol.* 2020;31(2):e22.
614. Narasimhulu D, Cope A, Riaz I, Petersen I, Cilby W, Langstraat C, et al. External beam radiotherapy versus vaginal brachytherapy in patients with stage II endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer.* 2020;30(6):797-805
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.
622. Maggi R, Lissoni A, Spina F, Melpignano M, Zola P, Favalli G, et al. Adjuvant chemotherapy vs radiotherapy in high-risk endometrial carcinoma: results of a randomised trial. *Br J Cancer.* 2006;95:266-71.
623. Randall ME, Filiaci VL, Muss H, Spirtos NM, Mannel RS, Fowler J, 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.* 2005;24:36-44.
624. Hogberg T, Signorelli M, de Oliveira CF, Fossati R, Lissoni AA, Sorbe B, et al. Sequential adjuvant chemotherapy and radiotherapy in endometrial cancer--results from two randomised studies. *Eur J Cancer.* 2010;46:2422-31. URL:
625. Post C, de Boer S, Powell M, Mileskin L, Katsaros D, Bessette P, et al. Long-Term Toxicity and Health-Related Quality of Life After Adjuvant Chemoradiation Therapy or Radiation Therapy Alone for High-Risk Endometrial Cancer in the Randomized PORTEC-3 Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2021;109(4):975-986.
626. Ao M, Ding T, Tang D, Xi M. Efficacy and Toxicity of Adjuvant Therapies for High-Risk Endometrial Cancer in Stage I-III: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Med Sci- Monit.* 2020;26:e925595.
627. Xiang M, English D, Kidd E. Defining the survival benefit of adjuvant pelvic radiotherapy and chemotherapy versus chemotherapy alone in stages III-IVA endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2019;154(3):487-494.
628. Goodman C, Hatoum S, Seagle B, Donnelly E, Barber E, Shahabi S, et al. Association of chemotherapy and radiotherapy sequence with overall survival in locoregionally advanced endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2019;153(1):41-48.
629. Mitra D, Klopp AH, Viswanathan AN. Pros and cons of vaginal brachytherapy after external beam radiation therapy in endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2015;140:167-75. 9.4 Endokrine Therapie beim Rezidiv

7.3 Vaginale Brachytherapie als Boost bei postoperativer perkutaner Beckenbestrahlung

7.21	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
EK	Bei Vorliegen von besonderen Risikofaktoren für ein vaginales Rezidiv (Stadium II mit LVSI oder Stadium IIIB-vaginal) oder knappem vaginalen Resektionsrand, kann nach der postoperativen Beckenbestrahlung nach Hysterektomie eine zusätzliche vaginale Brachytherapie als Boost durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

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 [593].

In PORTEC-2 traten nach alleiniger Beckenbestrahlung nach 5 Jahren nur in 1,6 % vaginale Rezidive auf [609]. In Ermangelung randomisierter Studien zu Beckenbestrahlung ± vaginaler Brachytherapie wurden in einem aktuellen Review [629] 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.

593. Creutzberg CL, Nout RA, Lybeert ML, Warlam-Rodenhuis CC, Jobsen JJ, Mens JW, et al. Fifteen-year radiotherapy outcomes of the randomized PORTEC-1 trial for endometrial carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;81:e631-8.

609. Nout RA, Smit VT, Putter H, Jurgenliemk-Schulz IM, Jobsen JJ, Lutgens LC, 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;375:816-23.

629. Mitra D, Klopp AH, Viswanathan AN. Pros and cons of vaginal brachytherapy after external beam radiation therapy in endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2015;140:167-75.

7.4 Postoperative Strahlentherapie beim Endometriumkarzinom Typ II

7.22	Konsensbasiertes Statement	modifiziert 2024
EK	Patientinnen mit Typ-II-Endometriumkarzinomen werden behandelt wie Frauen mit p53-abn EC und POLE-wt.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die Evidenz bezüglich der Effekte der postoperativen Strahlentherapie bei Typ-II-Karzinomen ist gering, da diese aufgrund ihrer Seltenheit meist als kleinere Subgruppe gemeinsam mit Hoch-Risiko-Patientinnen des Typs I eingebracht wurden. Allerdings wurden in den neueren Studien zur adjuvanten Therapie relevant Patientinnen mit Typ-II-Histologie, insbesondere mit serösen Karzinomen eingeschlossen (PORTEC-3: 16 % serös, GOG-249: 15 % serös, GOG-258: 18 % serös; Detail zu den einzelnen Studien s. o.). In der PORTEC-3-Studie zeigte sich für die Gruppe der serösen Karzinome ein signifikanter Vorteil im Gesamtüberleben bei Hinzunahme der simultanen Chemotherapie zu dem Standard der perkutanen Strahlentherapie (nach 5 Jahren 71,4 % vs. 52,8 %, HR 0.48, 95 % CI 0.24-0.96) [611]. Für die Studie GOG-249 mit Vergleich der postoperativen perkutanen Strahlentherapie und der vaginalen Brachytherapie mit drei Zyklen Chemotherapie konnte in der Subgruppenanalyse für Patientinnen mit serösem oder klarzelligem Karzinom kein signifikanter Vorteil für eine der beiden Strategien ermittelt werden [630]. In der Studie GOG-258, die die Hinzunahme der perkutanen Strahlentherapie zur alleinigen Chemotherapie prüfte und für die Auswertungen zum Gesamtüberleben noch nicht vorliegen, zeigte die Subgruppenanalyse des rezidivfreien Überlebens für seröse Karzinome bisher kein deutliches Signal zugunsten eines der beiden Arme.

Der Effekt des Therapieelementes Strahlentherapie bei serösen Karzinomen wurde in einer aktuellen Metaanalyse retrospektiv erhobener Daten [631], die zahlenmäßig von großen Registern-Studien aus SEER und NCDB dominiert werden, betrachtet. Hier wurde 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 [631]. Dies spricht dafür, in der Risikogruppe der Typ-II-Karzinome eher eine perkutane Radiotherapie zu bevorzugen.

611. de Boer S, Powell M, Mileschkin 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.

630. Randall ME, Filiaci V, McMeekin DS, von Gruenigen V, Huang H, Yashar CM, et al. Phase III Trial: Adjuvant Pelvic Radiation Therapy Versus Vaginal Brachytherapy Plus Paclitaxel/Carboplatin in High-Intermediate and High-Risk Early Stage Endometrial Cancer. *J Clin Oncol.* 2019;37:1810- 1818

631. Lin Y, Zhou J, Cheng Y, Zhao L, Yang Y, Wang J. Comparison of Survival Benefits of Combined Chemotherapy and Radiotherapy Versus Chemotherapy Alone for Uterine Serous Carcinoma: A Meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer.* 2016;27:93-101.

8 Adjuvante medikamentöse Therapie des Endometriumkarzinoms

8.1.1 Adjuvante Gestagentherapie

8.1	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad A	Eine adjuvante Gestagentherapie nach Operation eines Endometriumkarzinoms soll nicht durchgeführt werden.	
Level of Evidence 1	[643]	
	Starker Konsens	

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 [644].

Die letzte Metaanalyse (Suche bis 04/2009) [644] 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.

643. Martin-Hirsch PPL, Bryant A, Keep Sarah L, Kitchener Henry C, Lilford R. Adjuvant progestagens for endometrial cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2011;

644. Martin-Hirsch PPL, Bryant A, Keep Sarah L, Kitchener Henry C, Lilford R. Adjuvant progestagens for endometrial cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 20117

8.1.2 Adjuvante Chemotherapie

8.7	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
Empfehlungsgrad B/O	Bei Patientinnen mit serösem Endometriumkarzinom im FIGO Stadium Ia mit Myometriumbefall 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	

Hintergrund

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 (IIC2) 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 \geq 70 Jahren plus 1 uteriner Risikofaktor, Alter von \geq 50 Jahren plus 2 Risikofaktoren oder Alter \geq 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.

610. de Boer S, Powell M, Mileschkin 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.
611. de Boer S, Powell M, Mileschkin 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.
612. de Boer S, Powell M, Mileschkin 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
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
622. Maggi R, Lissoni A, Spina F, Melpignano M, Zola P, Favalli G, et al. Adjuvant chemotherapy vs radiotherapy in high-risk endometrial carcinoma: results of a randomised trial. *Br J Cancer.*
623. Randall ME, Filiaci VL, Muss H, Spirtos NM, Mannel RS, Fowler J, 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.* 2005;24:36-44.
630. Randall ME, Filiaci V, McMeekin DS, von Gruenigen V, Huang H, Yashar CM, et al. Phase III Trial: Adjuvant Pelvic Radiation Therapy Versus Vaginal Brachytherapy Plus Paclitaxel/Carboplatin in High-Intermediate and High-Risk Early Stage Endometrial Cancer. *J Clin Oncol.* 2019;37:1810-1818
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.
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

9 Nachsorge/Rezidiv/Metastasen des Endometriumkarzinoms

9.2.1 Isoliertes Scheiden- oder Scheidenstumpfrezidiv

9.6	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2024
EK	Bei Frauen mit einem isolierten Scheiden- oder Scheidenstumpfrezidiv nach Endometriumkarzinom ohne vorherige Strahlentherapie im Rahmen der Primärbehandlung sollte eine kurativ intendierte Strahlentherapie, bestehend aus externer Beckenbestrahlung und Brachytherapie mit oder ohne lokale Tumorresektion, erfolgen.	
	Starker Konsens	

9.7	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2024
EK	Bei Frauen mit einem isolierten Scheiden- oder Scheidenstumpfrezidiv nach Endometriumkarzinom mit alleiniger adjuvanter Brachytherapie im Rahmen der Primärbehandlung kann eine Strahlentherapie mit oder ohne lokale Tumorresektion mit kurativer Zielsetzung erfolgen.	
	Starker Konsens	
9.8	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2024
EK	Im Falle eines Scheiden- oder Scheidenstumpfrezidivs im Zustand nach externer Beckenbestrahlung mit oder ohne Brachytherapie sollte geprüft werden, ob eine erneute Strahlentherapie als externe Bestrahlung oder Brachytherapie mit oder ohne lokaler Tumorresektion in kurativer Intention möglich ist.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Patientinnen mit isoliertem Scheidenstumpfrezidiv nach EC ohne adjuvante strahlentherapeutische Vorbehandlung oder zumindest ohne adjuvante perkutane Radiotherapie in der Vorgeschichte können mittels Strahlentherapie und/oder mittels chirurgischer Tumorresektion behandelt werden.

Randomisierte Vergleichsstudien zur Überlegenheit einer der beiden Therapieoptionen liegen nicht vor. Sofern zuvor in der adjuvanten Situation keine Strahlentherapie verabreicht wurde, kann durch eine Radiotherapie eine dauerhafte Remission erreicht werden.

Im Rahmen der PORTEC-1-Studie entwickelten 32 der zuvor nicht bestrahlten Patientinnen ein isoliertes Scheidenstumpfrezidiv [677]. Davon wurden 30 Patientinnen mit kurativer Intention behandelt, von diesen 24 mit alleiniger Strahlentherapie, zwei mit alleiniger OP, drei mit OP und Strahlentherapie und eine mit Strahlen- und endokriner Therapie. Details zur Strahlentherapie (Dosis externe Beckenbestrahlung, Kombination mit Brachytherapie) wurden nicht angegeben. Die Rate an Komplettremissionen nach Salvage-Strahlentherapie und/oder Salvage-Tumorresektion betrug insgesamt 87 % (26/30). Die 5-Jahres-Überlebensrate in dieser Gruppe der adjuvant nicht bestrahlten und bei Vaginalrezidiv mit kurativer Zielsetzung behandelten Patientinnen betrug 65 %.

Vargo et al. [678] untersuchten 2014 retrospektiv ein adjuvant nicht bestrahltes Kollektiv mit einem isolierten Scheidenstumpfrezidiv, das mit einem Konzept mit externer Beckenbestrahlung (mediane Dosis 45 Gy in IMRT-Technik) und bildgestützter Brachytherapie (median 24 Gy in 5 Fraktionen) behandelt wurde. Nach einem Follow-up von 3 Jahren betrug die lokale Kontrolle 95 % sowie die rezidivfreie Überlebensrate 68 %. Hardarson et al. [679] untersuchten ein Kollektiv von 31 strahlennaiven Patientinnen mit isoliertem Scheidenrezidiv. Bei 26 Patientinnen, die eine Strahlentherapie erhielten, betrug die 2-Jahres-Progressionsrate 40 % gegenüber 0 % bei 5 Patientinnen, die mittels Tumorresektion behandelt wurden. Jerezek-Fossa et al. [680] beziffern die 3-Jahres-Überlebensrate von 73 strahlennaiven Patientinnen mit Scheidenstumpfrezidiv nach Salvage-Strahlentherapie (überwiegend kombinierte Brachy- und Teletherapie) mit 62 % für auf das Vaginalepithel begrenzte Rezidive und 53 % für Rezidive mit subvaginaler Infiltration.

Ng et al. [681] berichten von einer Komplettremission bei 6/6 Patientinnen, die mit neuerlicher Strahlentherapie (nur extern, nur Brachytherapie oder nur Kombination) mit oder ohne Tumorresektion bei isoliertem Scheidenstumpfrezidiv nach alleiniger adjuvanter Brachytherapie im Rahmen der Primärtherapie behandelt wurden. Nach den Daten der genannten Fallserien erscheint also die Bestrahlung des vaginalen Rezidivs die Therapie der ersten Wahl, sofern nicht schon im Vorfeld eine perkutane Radiotherapie stattgefunden hat. Aufgrund des retrospektiven Charakters der Untersuchungen und der geringen Probandinnenzahl ist die Evidenzlage jedoch sehr niedrig.

Die Kombination einer Hochdosis-Brachytherapie mit Teletherapie (mittlere EQD2-Dosis von 68,3 Gray) erzielte bei 30 Patientinnen mit isoliertem vaginalen EC-Rezidiv ohne vorherige adjuvante Radiotherapie eine 5-Jahres-Überlebensrate von 77 % und eine krebsspezifische 5-Jahres-Überlebensrate von 83 % [682].

677. Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, Lybeert ML, Jobsen JJ, Warlam-Rodenhuis CC, et al. Survival after relapse in patients with endometrial cancer: results from a randomized trial. *Gynecol Oncol.* 2003;89:201-9.

678. Vargo JA, Kim H, Houser CJ, Berhane H, Sukumvanich P, Olawaiye AB, et al. Definitive salvage for vaginal recurrence of endometrial cancer: the impact of modern intensity-modulated-radiotherapy with image-based HDR brachytherapy and the interplay of the PORTEC 1 risk stratification. *Radiother Oncol.* 2014;113:126-31.
679. Hardarson HA, Heidemann LN, dePont Christensen R, Mogensen O, Jochumsen KM. Vaginal vault recurrences of endometrial cancer in non-irradiated patients - Radiotherapy or surgery. *Gynecol Oncol Rep.* 2015;11:26-30.
680. Jerezek-Fossa B, Badzio A, Jassem J. Recurrent endometrial cancer after surgery alone: results of salvage radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;48:405-13.
681. Ng TY, Perrin LC, Nicklin JL, Cheuk R, Crandon AJ. Local recurrence in high-risk node-negative stage I endometrial carcinoma treated with postoperative vaginal vault brachytherapy. *Gynecol Oncol.* 2000;79:490-4.
682. Chapman CH, Maghsoudi K, Littell RD, Chen LM, Hsu IC. Salvage high-dose-rate brachytherapy and external beam radiotherapy for isolated vaginal recurrences of endometrial cancer with no prior adjuvant therapy. *Brachytherapy.* 2017;16:1152-1158.

9.3 Operative Therapie des Rezidivs

9.10	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2024
EK	Sofern eine komplette Resektion des Rezidivtumors erreichbar scheint und die Schnittbildgebung keinen Hinweis auf eine Fernmetastasierung ergeben hat, kann eine operative Therapie des Endometriumkarzinom-Rezidivs durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	
9.11	Konsensbasiertes Statement	geprüft 2024
EK	Es ist nicht belegt, dass eine Exenteration bei Frauen mit Rezidiv nach Endometriumkarzinom gegenüber anderen Therapien oder Best Supportive Care zu einer Verbesserung der Überlebensdauer, der Überlebensrate oder des progressionsfreien Überlebens führt.	
	Konsens	
9.12	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2024
EK	Eine Exenteration kann bei Frauen mit Rezidiv nach Endometriumkarzinom im Einzelfall erwogen werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Zur Behandlung des EC-Rezidivs steht auch eine operative Therapie zur Verfügung, die allerdings nie in prospektiven Studien untersucht wurde. Barlin et al. [584] konnten 2010 in einer retrospektiven Untersuchung von 14 Kohorten mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem EC (n = 672) belegen, dass nach univariater Analyse das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben signifikant verbessert werden, wenn mit der Operation die vollständige Entfernung des Rezidivtumors gelingt. Im Vergleich der untersuchten Kohorten ergab jeder 10 %-Zuwachs von makroskopisch tumorfrei operierten Rezidiven eine Verbesserung des Gesamtüberlebens um jeweils 9,3 Monate (p = 0,04) [584].

Die Sicherheit und Effektivität einer Exenteration bei Rezidiv nach EC ist wenig belegt. In einer systematischen Literaturanalyse der Cochrane Collaboration aus dem Jahr 2014 konnte keine einzige kontrollierte Studie zur Beurteilung der Sicherheit und Effektivität der Exenteration bei Frauen mit Rezidiv nach gynäkologischen Malignomen identifiziert werden [683].

In retrospektiven Fallserien wurden bei selektierten Patientinnen hohe Erfolgsraten nach Exenteration festgestellt. So z. B. berichteten Andikyan et al. [684] bei 11 Patientinnen aus dem Memorial Sloan-Kettering Cancer Center mit Tumorpersistenz oder Rezidiv nach gynäkologischen Malignomen (3 davon nach EC) von einer 100 %igen Rate an kompletten Zytoreduktionen nach anteriorer Exenteration mit kompletter Kolpektomie [684]. Allerdings betrug in dieser Fallserie die mittlere Tumorgöße lediglich 0,9 cm, so dass von einem stark selektierten Patientinnenkollektiv auszugehen ist.

Chiantera et al. [685] berichteten in einer retrospektiven Kohortenstudie über 21 gynäkologische Patientinnen, die mit Exenteration behandelt wurden, und gaben eine perioperative Mortalität von 5 % und eine Rate schwerwiegender Komplikationen von 43 % an [685]. In einer weiteren Studie an einem größeren Kollektiv von 230 Patientinnen mit unterschiedlichen, lokal fortgeschrittenen oder rezidivierenden gynäkologischen Karzinomen betrug nach der Exenteration die perioperative Mortalität 3 % und die Rate an schwerwiegenden Komplikationen 21 % [686] (Hinweis: In der vorgenannten Studie wurden nur Endometriumkarzinome untersucht, in letzterer verschiedene Malignome). In der Subgruppe der 28 Patientinnen mit durch Exenteration operierten Endometriumkarzinomen betrug das 5-Jahres-Überleben 40 %, das sich auf 53 % erhöhte, wenn durch die Operation eine makroskopische Tumorfreiheit erreicht wurde.

Hirnmastasen des EC sind mit einer Inzidenz von <1 % aller Rezidive seltene Ereignisse. Es wurden jüngst zwei Fallserien und eine Meta-Analyse veröffentlicht [687], [688]. In der Metaanalyse von Beucler wurden 87 Fälle retrospektiv untersucht. Das mediane Gesamtüberleben war nach kombinierter operativer und strahlentherapeutischer Behandlung mit 15 Monaten deutlicher länger im Vergleich zur ausschließlich radiotherapeutischen bzw. operativen Versorgung (5,2 bzw. 4,8 Monate). Prognostisch günstig waren das Vorliegen singulärer Hirnmastasen und eine extrakraniell stabile EC-Erkrankung.

584. Barlin JN, Puri I, Bristow RE. Cytoreductive surgery for advanced or recurrent endometrial cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol.* 2010;118:14-8.

683. Ang C, Bryant A, Barton DP, Pomel C, Naik R. Exenterative surgery for recurrent gynaecological malignancies. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2:Cd010449.

684. Andikyan V, Khoury-Collado F, Sonoda Y, Gerst SR, Alektiar KM, Sandhu JS, et al. Extended pelvic resections for recurrent or persistent uterine and cervical malignancies: an update on out of the box surgery. *Gynecol Oncol.* 2012;125:404-8.

685. Chiantera V, Rossi M, De Iaco P, Koehler C, Marnitz S, Gallotta V, et al. Pelvic exenteration for recurrent endometrial adenocarcinoma: a retrospective multi-institutional study about 21 patients. *Int J Gynecol Cancer.* 2014;24:880-4.

686. Chiantera V, Rossi M, De Iaco P, Koehler C, Marnitz S, Fagotti A, et al. Morbidity after pelvic exenteration for gynecological malignancies: a retrospective multicentric study of 230 patients. *Int J Gynecol Cancer.* 2013;24:156-64.

687. Bhambhani HP, Zhou O, Cattle C, Taiwo R, Diver E, Hayden Gephart M. Brain Metastases from Endometrial Cancer: Clinical Characteristics, Outcomes, and Review of the Literature. *World Neurosurg.* 2021;147:e32-e39.

688. Beucler N, Sellier A, Bernard C, Joubert C, Desse N, Dagain A. Brain metastases in endometrial cancer: A systematic review of the surgical prognostic factors. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2021;258:240-252

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	

Hintergrund

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].

33. Emons G, Mustea A, Tempfer C. Tamoxifen and Endometrial Cancer: A Janus-Headed Drug. *Cancers* (Basel). 2020;12

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.

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.

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.

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.

694. Kokka F, Brockbank E, Oram D, Gallagher C, Bryant A. Hormonal therapy in advanced or recurrent endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;Cd007926.

695. Roncolato F, Lindemann K, Willson ML, Martyn J, Mileskin L. PI3K/AKT/mTOR inhibitors for advanced or recurrent endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;10:Cd012160

696. Colon-Otero G, Zanfagnin V, Hou X, Foster N, Asmus E, Wahner Hendrickson A, et al. Phase II trial of ribociclib and letrozole in patients with relapsed oestrogen receptor-positive ovarian or endometrial cancers. *ESMO Open.* 2020;5(5):e000926.

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 rezidierten 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	

Hintergrund

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.

2 retrospektive Untersuchungen (Nagao, n=206, Rubinstein, n=20) fanden für eine Reinduktion mit Carboplatin/Paclitaxel eine gute klinische Wirksamkeit nach Platin/Taxan-Vorbehandlung sofern das Intervall nach Primärtherapie mindestens 6 Monate betrug [695], [699].

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.

695. Roncolato F, Lindemann K, Willson ML, Martyn J, Mileschkin L. PI3K/AKT/mTOR inhibitors for advanced or recurrent endometrial cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2019;10:CD012160.

697. Vale CL, Tierney J, Bull SJ, Symonds PR. Chemotherapy for advanced, recurrent or metastatic endometrial carcinoma. Cochrane Database Syst Rev. 2012;8:CD003915.

698. Vale CL, Tierney J, Bull SJ, Symonds PR. Chemotherapy for advanced, recurrent or metastatic endometrial carcinoma. Cochrane Database Syst Rev. 2012;8:CD003915.

699. Rubinstein M, Halpenny D, Makker V, Grisham R, Aghajanian C, Cadoo K. Retreatment with carboplatin and paclitaxel for recurrent endometrial cancer: A retrospective study of the Memorial Sloan Kettering Cancer Center experience. *Gynecol Oncol Rep.* 2019;28:120-123.

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 rezidiviertem 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	

Hintergrund

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 Ansprechrates 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 Ansprechrates 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 Ansprechrates 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 Ansprechrquote 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.

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.

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.

695. Roncolato F, Lindemann K, Willson ML, Martyn J, Mileskin L. PI3K/AKT/mTOR inhibitors for advanced or recurrent endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;10:Cd012160.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

706. Oaknin A, Pothuri B, Gilbert L, Sabatier R, Brown J, Ghamande S, et al. Safety, Efficacy, and Biomarker Analyses of Dostarlimab in Patients with Endometrial Cancer: Interim Results of the Phase I GARNET Study. *Clin Cancer Res.* 2023;29(22):4564-4574.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 02 of 12, February 2024) am 28.02.2024

#	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 Feb 2019 to present

Systematic Reviews in PubMed am 28.02.2024

verwendete Suchfilter:

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

#	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 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]

#	Suchfrage
	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 ("2019/02/01"[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])

Leitlinien in PubMed am 28.02.2024

verwendete Suchfilter:

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

#	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 malignan*[tiab]
4	#1 OR (#2 AND #3)
5	(#4) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR <i>recommendation*[ti]</i>)
6	(#5) AND ("2019/02/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
7	(#6) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 28.02.2024

- 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. **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: 15.07.2024]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Endometriumkarzinom/Version_3/LL_Endometriumkarzinom_Langversion_3.0.pdf.
2. **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: 15.07.2024]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Endometriumkarzinom/Version_3/LL_Endometriumkarzinom_Leitlinienreport_3.0.pdf.
3. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).** Endometriumkarzinom; S3-Leitlinie, Literaturrecherchen und Evidenztabelle, Version 3.0 [online]. AWMF-Registernummer 032-034OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2024. [Zugriff: 15.07.2024]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Endometriumkarzinom/Version_3/LL_Endometriumkarzinom_Evidenzbericht_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