


 Kostenlose Teilnahme auf  [cme-kurs.de](https://www.cme-kurs.de)

Diagnose und Therapie des fortgeschrittenen Endometriumkarzinoms

Prof. Dr. Beyhan Ataseven, Detmold; Prof. Dr. med. Pauline Wimberger, Dresden; Prof. Dr. med. Nikolaus de Gregorio, Heilbronn

Zusammenfassung

Das Endometriumkarzinom zählt mit >11.000 Neuerkrankungen jährlich zu den häufigsten gynäkologischen Malignomen in Deutschland. Eine vollständige molekulare Charakterisierung gehört gemäß aktuellen Leitlinien zum Standard für eine optimale Therapieplanung. Die moderne Therapie basiert zunehmend auf dieser präzisen molekularen Tumorcharakterisierung. Die „Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique“- (FIGO-) Klassifikation von 2023 integriert nun erstmals zusätzlich zu den bereits bekannten Faktoren auch die molekularen Parameter.

In der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Stadiums hat die Kombination von Checkpoint-Inhibitoren (Pembrolizumab, Dostarlimab, Durvalumab mit oder ohne Olaparib) mit Chemotherapie (Carboplatin/Paclitaxel) einen Durchbruch im Hinblick auf das Überleben gebracht. Bei Mismatch-Repair-defizienten (dMMR) Tumoren zeigt sich eine Risikoreduktion von bis zu 70 %, aber auch deutlich bei profizientem Mismatch-Repair (pMMR) profitieren Patientinnen. Zusätzlichen Nutzen bringt eine Poly(ADP-Ribose)-Polymerase-(PARP-)Inhibition in Kombination mit Durvalumab bei pMMR-Tumoren. Zweitlinienoptionen umfassen bei immuntherapienaiver Situation Mono-Checkpoint-Inhibition bei dMMR oder Lenvatinib plus Pembrolizumab bei pMMR oder Monochemotherapie sowie endokrine Therapien bei hormonrezeptorpositiven Tumoren.

LERNZIELE

Am Ende dieser Fortbildung kennen Sie ...

- ✓ die Bedeutung der molekularen Subtypisierung für Prognose und Therapieplanung beim Endometriumkarzinom,
- ✓ die aktuellen Therapiestandards in der Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Endometriumkarzinoms mit Checkpoint-Inhibitoren und Chemotherapie,
- ✓ die differenzierte Behandlung nach Mismatch-Repair-Status und den Stellenwert der PARP-Inhibition,
- ✓ die verfügbaren Zweitlinienoptionen einschließlich zielgerichteter Therapien und endokrinbasierter Ansätze bei hormonrezeptorpositiven Endometriumkarzinomen.

Teilnahmemöglichkeiten

Diese Fortbildung steht als Webinar-Aufzeichnung und zusätzlich als Fachartikel zum Download zur Verfügung. Die Teilnahme ist kostenfrei. Die abschließende Lernerfolgskontrolle kann nur online erfolgen. Bitte registrieren Sie sich dazu kostenlos auf: www.cme-kurs.de

Zertifizierung

Diese Fortbildung wurde nach den Fortbildungsrichtlinien der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz von der Akademie für Ärztliche Fortbildung in RLP mit 2 CME-Punkten zertifiziert (Kategorie I). Sie gilt für das Fortbildungszertifikat der Ärztekammern.



EPIDEMIOLOGIE DES ENDOMETRIUMKARZINOMS

Das Endometriumkarzinom gehört in Deutschland zu den häufigsten Malignomen bei Frauen, jährlich werden >11.000 Neuerkrankungen verzeichnet [1, 2]. Mit einem medianen Erkrankungsalter von ca. 69 Jahren betrifft es vorwiegend Frauen in der Postmenopause. Inzidenztrends unterscheiden sich regional: Während in Deutschland die standardisierte Neuerkrankungsrate tendenziell leicht rückläufig ist, zeigen Daten aus den USA eine deutliche Zunahme. Hierbei stellt u. a. Adipositas einen wichtigen Risikofaktor dar [3]. Traditionell wurden in der Vergangenheit zwei Haupttypen des Endometriumkarzinoms unterschieden [4]:

- Typ-I-Karzinom (ca. 80 % der Fälle): Östrogenassoziiert, entwickelt sich meist aus atypisch hyperplastischen Endometriumveränderungen; charakteristisch ist eine endometrioiden Differenzierung, verbunden mit einer günstigeren Prognose.
- Typ-II-Karzinom: Umfasst vor allem seröse und klarzellige Varianten; diese Tumoren sind meist östrogenunabhängig, aggressiver im Verlauf und mit einer schlechteren Prognose verbunden.

Diese Einteilung gilt heute vor allem als historische Klassifikation und dient der didaktischen Orientierung, während die aktuelle Risikostratifizierung und Therapieplanung grundlegend auf molekularen Subgruppen basiert [4, 5]. Das 5-Jahres-Überleben ist sowohl vom molekularen Subtyp als auch weiterhin stark stadienabhängig: Unstratifiziert nach molekularen Subgruppen liegt die 5-Jahres-Überlebensrate im Stadium I bei >90 %. Patientinnen im Stadium III, das grundsätzlich als kurativ behandelbar gilt, zeigen bereits deutlich reduzierte Überlebensraten von etwa 50 bis 60 %, während das 5-Jahres-Überleben im Stadium IV auf etwa 20 % absinkt [1, 2].

HISTOLOGISCHE SUBTYPEN UND PROGNOSEFAKTOREN

Etwa drei Viertel der Endometriumkarzinome lassen sich dem endometrioiden Adenokarzinom zuordnen, das (unstratifiziert nach molekularen Subgruppen) typischerweise mit einer günstigeren Prognose assoziiert ist (■ **Abb. 1**). Die übrigen Tumoren umfassen insbesondere seröse, klarzellige, undifferenzierte und karzinosarkomatöse Varianten, die sich durch erhöhte Aggressivität und deutlich schlechtere Überlebensraten auszeichnen [2]. Diese nicht endometrioiden Subtypen zeigen eine ausgeprägte Tendenz zur frühen lymphogenen und hämatogenen Metastasierung sowie zur peritonealen Aussaat. Bei Erstdiagnose sind etwa 25 % der Patientinnen bereits im Stadium III oder IV nach der „Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique“- (FIGO-)Klassifikation, was die Limitation der alleinigen chirurgischen Standardtherapie unterstreicht und die Notwendigkeit multimodaler Behandlungskonzepte verdeutlicht [1, 4].

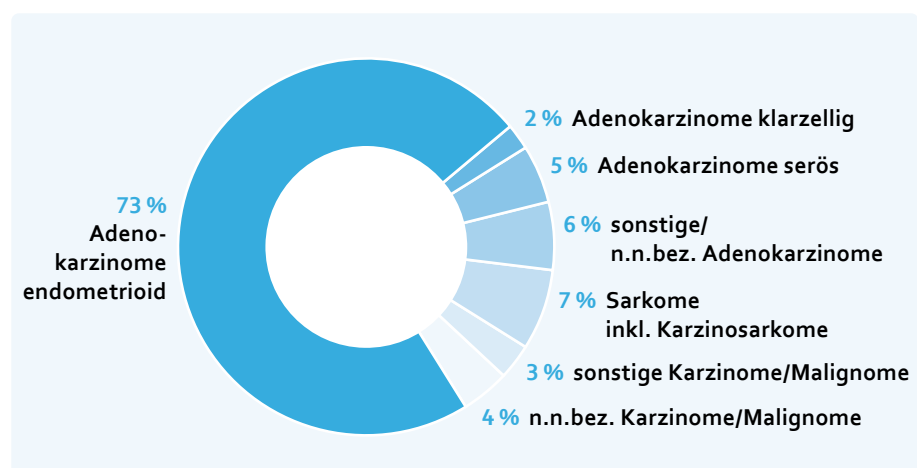


Abbildung 1
Häufigkeitsverteilung histologischer Subtypen des Endometriumkarzinoms in Deutschland; modifiziert nach [1]

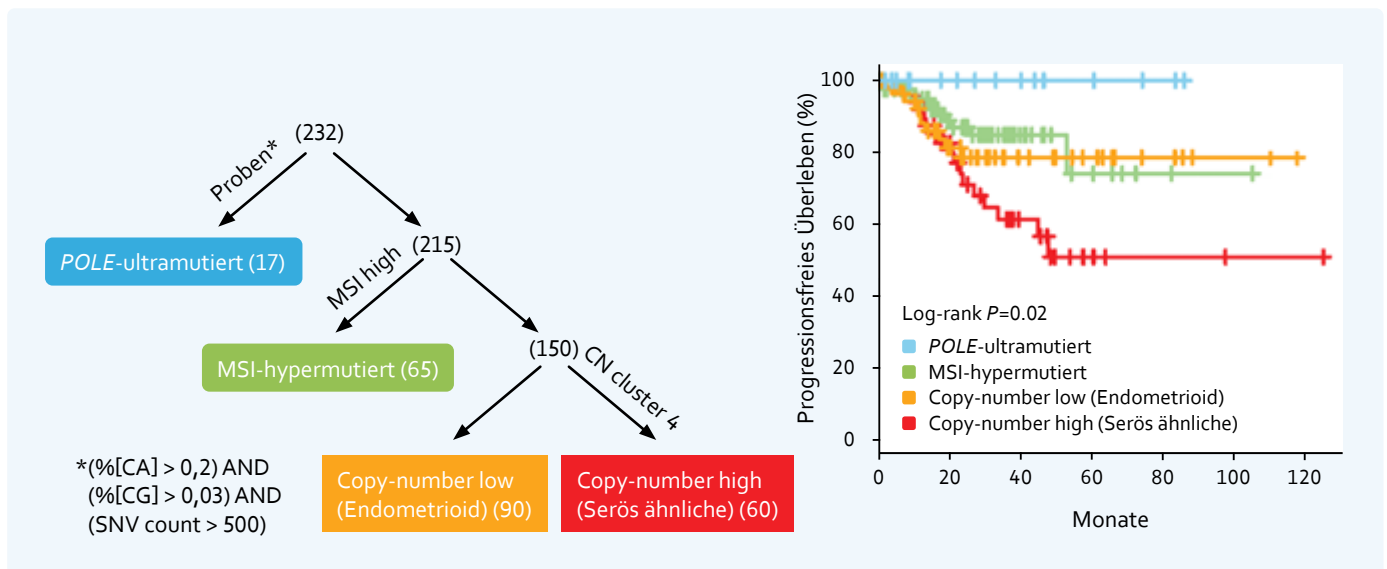
Weitere zentrale prognostische Faktoren umfassen das histologische Grading nach Weltgesundheitsorganisation-(WHO-)Kriterien (G1 bis G3), die lymphovaskuläre Invasion (LVSI), die Tiefe der Myometriuminvasion, die Tumorgöße, den Befall von Adnexstrukturen sowie den Lymphknotenstatus. Die LVSI gilt dabei als unabhängiger negativer Prognosefaktor und ist mit einem erhöhten Rezidivrisiko assoziiert. Dabei ist streng zu differenzieren, um welche Ausprägung der LVSI es sich handelt. Während die Prognose bei einer fokalen LVSI nicht verschlechtert ist, liegt bei einer substanzialen LVSI ein erhöhtes Rezidivrisiko vor. Die Definition zur Unterscheidung zwischen fokaler und substanzialer LVSI ist nicht ganzheitlich festgelegt. In der Literatur wird der Cut-off zwischen vier bis fünf befallenen Lymphgefäßen angegeben [6]. Eine Myometriuminvasion >50 % der Wanddicke korreliert signifikant mit der Wahrscheinlichkeit einer Lymphknotenmetastasierung [4, 5].

MOLEKULARE KLASSIFIKATION

Seit etwa 15 Jahren ist bekannt, dass das Endometriumkarzinom in mehrere molekulare Subgruppen unterteilt werden kann, basierend auf wegweisenden Arbeiten des „The Cancer Genome Atlas“ (TCGA) und der „Proactive Molecular Risk Classifier for Endometrial Cancer“- (ProMisE-)Klassifikation. In nachfolgenden klinisch basierten Analysen konnte eine alltagstaugliche Implementierung der molekularen Parameter basierend auf immunhistochemischen Analysen am Tumor gezeigt werden. Im Jahr 2025 erfolgte mit der Leitlinie der European Society of Gynaecological Oncology, European Society for Radiotherapy and Oncology und ESP (ESGO-ESTRO-ESP) eine weitere Differenzierung dieser Subgruppen, insbesondere innerhalb der sogenannten „no specific molecular profile“- (NSMP-)Gruppe, die etwa 40 bis 50 % aller Endometriumkarzinome ausmacht und bisher als prognostisch heterogene Restkategorie galt. Es sollte hier in hormonrezeptorpositive und hormonrezeptornegative Tumoren unterschieden werden [4, 5]. Die vier etablierten molekularen Hauptgruppen basierend auf der TCGA-Analyse umfassen (■ **Abb. 2**):

- Polymerase ε-(*POLE*-)ultramutiert (*POLEmut*) mit exzellenter Prognose und 5-Jahres-Überlebensraten über 95 %,
- Mikrosatelliteninstabil/Mismatch-Repair-defizient (dMMR/MSI-high) mit intermediärer bis günstiger Prognose,
- „Copy-number low“/NSMP (p53-Wildtyp, „copy-number low“) mit variabler Prognose sowie
- „Copy-number high“/p53-aberrant („copy-number high“) mit ungünstigster Prognose und hohem Metastasierungsrisiko [4, 5].

Abbildung 2
Verteilung und progressionsfreies Überleben der molekularen Subgruppen beim Endometriumkarzinom; modifiziert nach [5]



Die aktuelle Leitlinie der ESGO-ESTRO-ESP von 2025 empfiehlt die vollständige molekulare Subgruppierung für alle Endometriumkarzinome, einschließlich [5]:

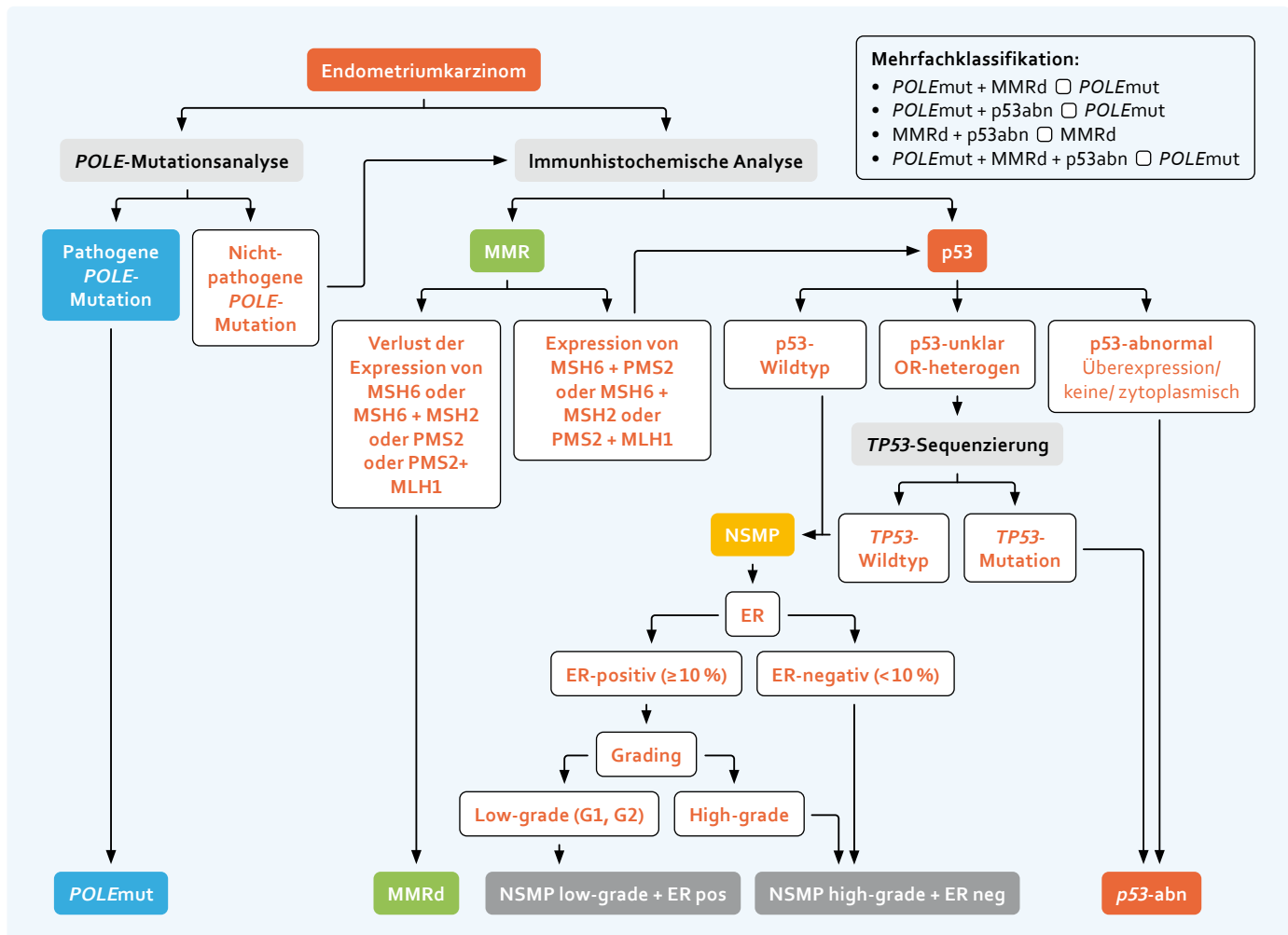
- immunhistochemischen Analyse der MMR(Mismatch Repair)-Proteine durch zweistufiges Vorgehen: Zunächst Bestimmung von MSH6 und PMS2 (den sogenannten „minor partners“); nur bei fehlendem Expressionsnachweis des jeweiligen „minor partners“ erfolgt die ergänzende Bestimmung des korrespondierenden „major partners“ (MLH1 bei Ausfall von PMS2, MSH2 bei Ausfall von MSH6). Bei nachgewiesener dMMR sollte der Methylierungsstatus von MLH1 bestimmt werden, um eine sporadische Genese von einem Lynchsyndrom abzugrenzen;
- immunhistochemischen p53-Färbung zur Identifikation von p53-Aberrationen (Überexpression oder kompletter Verlust);
- Bestimmung des *POLE*-Mutationsstatus durch Sequenzierung der Exonuklease-Domäne (Exon 9 bis 14).

Die NSMP-Gruppe soll aufgrund ihrer prognostischen Heterogenität nach Expression des Östrogenrezeptors (ER) und nach histologischem Grading weiter stratifiziert werden (■ **Abb. 3**) [5]:

- NSMP, Östrogenrezeptor positiv, „low-grade“ (G1 bis G2): günstige Prognose, typischerweise endometriode Histologie
- NSMP, Östrogenrezeptor negativ und/oder „high-grade“ (G3): ungünstige Prognose, unabhängig vom Grading

Abbildung 3
Molekulare Differenzierung der NSMP-Gruppe; modifiziert nach [5]

Abkürzungen
MMRd = Defizientes Mismatch-Repair
ER = Östrogenrezeptor
ER-neg = Östrogenrezeptor-negativ
ER-pos = Östrogenrezeptor-positiv
Low-grade = Niedriggradig (G1/G2)
High-grade = Hochgradig (G3)
MMR = Mismatch-Repair
NSMP = Kein spezifisches molekulares Profil („no specific molecular profile“)
p53-abn = p53-aberrant/abnorm
PMS2 = PMS1 homolog 2 (Mismatch-Repair-Protein)
MLH1 = MutL homolog 1 (Mismatch-Repair-Protein)
MSH2 = MutS homolog 2 (Mismatch-Repair-Protein)
MSH6 = MutS 6 (Mismatch-Repair-Protein)
POLE = DNA-Polymerase ε
*POLE*mut = *POLE*-mutiert
TP53 = Tumorsuppressorprotein p53

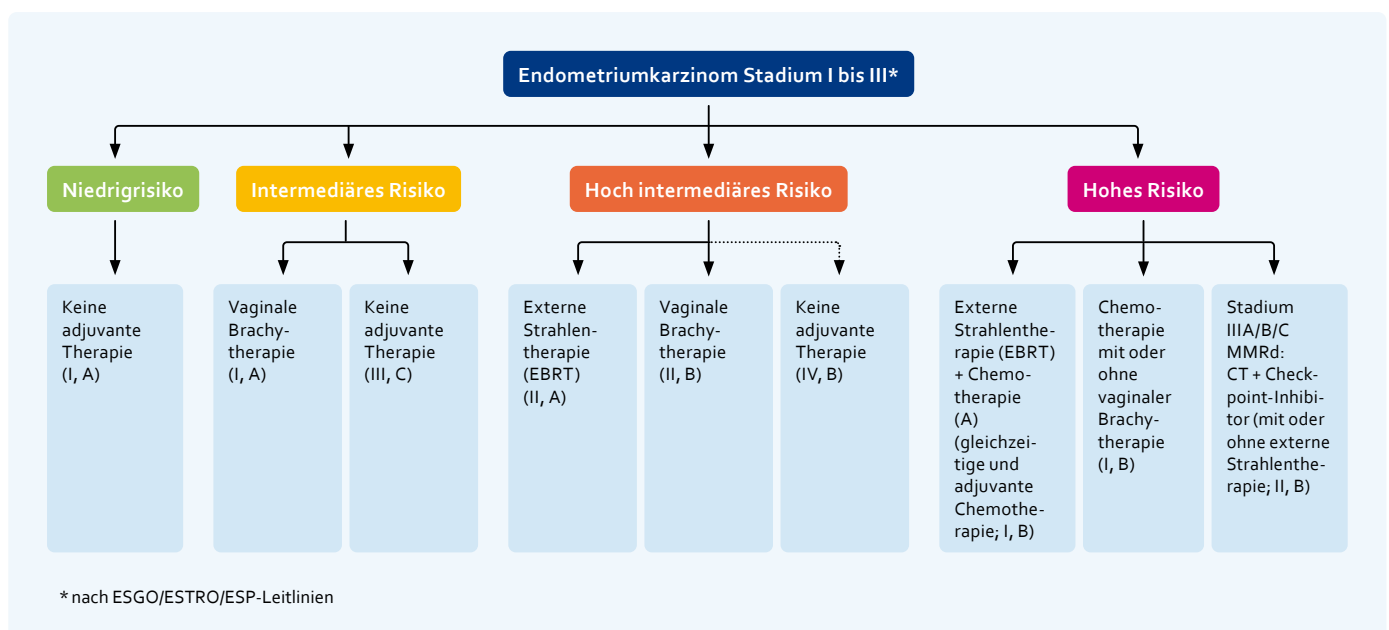


Tumoren mit fehlender ER-Expression oder G3-Status zeigen ein deutlich schlechteres Outcome, vergleichbar mit p53-aberranten Tumoren, mit 5-Jahres-Überlebensraten im Bereich von 60 bis 70 %. Diese Differenzierung ist relevant für die Prognose und Therapieplanung, beispielsweise hinsichtlich der potenziellen Effektivität einer adjuvanten Chemotherapie [5]. Sogenannte „multiple classifier“, also die gleichzeitige Präsenz mehrerer molekularer Merkmale (z. B. simultane *POLE*-Mutation und p53-Aberration oder dMMR mit p53-Aberration), liegen bei etwa 5 % aller Tumoren vor. In solchen Fällen wird empfohlen, die prognostisch günstigste Zuordnung zu priorisieren [5].

AKTUALISIERTE RISIKOKLASSIFIKATION UND LEITLINIEN

Die FIGO-Klassifikation von 2023 integriert erstmals systematisch histologische, molekulare und klinische Parameter in ein einheitliches Staging-System [6]. Aufbauend darauf definiert die ESGO-ESTRO-ESP-Leitlinie von 2025 fünf Risikogruppen für die stadienadaptierte adjuvante Therapie (■ **Abb. 4**) [5]. Dieses System dient der prognoserelevanten Zuordnung und ermöglicht evidenzbasierte Therapieentscheidungen. Es ermöglicht zudem eine Deeskalation bei günstiger Molekularpathologie (z. B. Verzicht auf adjuvante Therapie bei *POLE*-mutierten Tumoren im Stadium I/II) oder eine Therapieintensivierung bei Hochrisikokonstellation [5].

Abbildung 4
Risikoadaptierte adjuvante Therapieempfehlungen beim Endometriumkarzinom Stadium I bis III; modifiziert nach [5]



Die molekulare Subtypisierung des Endometriumkarzinoms bleibt auch im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium klinisch relevant. Aggressive Tumorentitäten treten häufiger in fortgeschrittenen Stadien auf, zudem zeigen Analysen, beispielsweise aus der RUBY-Studie, dass die Subgruppen signifikante Unterschiede im Gesamtüberleben aufweisen [7]. Patientinnen mit *POLE*-Mutationen zeigen exzellente Überlebensraten, während Patientinnen mit p53-Aberrationen nach zwei Jahren nur etwa 33 % Gesamtüberleben erreichen. Unterschiede bestehen auch zwischen dMMR- und NSMP-Tumoren [8]. Aktuell erfolgt in der klinischen Praxis eine Vereinfachung der Subgruppenzuordnung auf den Mismatch-Repair-Status (defizient versus profizient), während weitere Faktoren wie Rezeptorstatus, homologe Rekombinationsdefizienz (HRD), „programmed death-ligand 1“- (PD-L1)-Expression oder andere potenzielle prädiktive Marker bisher nur begrenzt in die Therapieentscheidung einfließen [4].

PRIMÄRTHERAPIE UND HISTORISCHE ERGEBNISSE

Die Primärtherapie des Endometriumkarzinoms basiert auf einem stadien- und risikoadaptierten multimodalen Konzept. Die operative Therapie stellt die zentrale Säule dar und umfasst in der Regel die totale – bevorzugt minimalinvasive – Hysterektomie mit beidseitiger Salpingo-Oophorektomie mit individuellen Ausnahmen bei Fertilitätserhalt [4]. Das Ausmaß der lymphnodalen operativen Abklärung wird international kontrovers diskutiert. Die bisherigen randomisierten Studien zur systematischen Lymphnodektomie konnten keinen Überlebensvorteil nachweisen. Da die Sentinel-Lymphnodektomie den Nodalstatus mit hoher Sensitivität und Spezifität bei gleichzeitig niedriger Falsch-Negativ-Rate zuverlässig abbildet, tritt die radikale Lymphknotendissektion zunehmend zugunsten der SLN (Sentinel-Lymph-Node)-Biopsie in den Hintergrund [4]. Bei der Indikation zu einer Chemotherapie in der adjuvanten oder palliativen Erstlinientherapie wird traditionell ein Chemotherapie-Backbone aus Carboplatin (AUC 5-6) und Paclitaxel (175 mg/m²) alle drei Wochen für sechs Zyklen eingesetzt. Diese Kombination hat sich seit den GOG-209-Studienergebnissen als Standard etabliert und zeigt gegenüber älteren Protokollen (z. B. Doxorubicin/Cisplatin/Paclitaxel) eine vergleichbare Wirksamkeit bei deutlich besserer Verträglichkeit [4]. Historische Studien zeigen jedoch moderate Therapieergebnisse mit medianen progressionsfreien Überlebenszeiten von 13 bis 14 Monaten und Gesamtüberlebenszeiten von etwa 32 bis 38 Monaten im fortgeschrittenen/rezidierten/metastasierten Stadium, wenn ausschließlich Chemotherapie eingesetzt wird [4]. Dies unterstreicht die Notwendigkeit zusätzlicher prädiktiver Marker und innovativer Therapieansätze [4].

Die adjuvante Strahlentherapie spielt insbesondere ab dem intermediären Risiko eine wichtige Rolle. Während in der Vergangenheit ausschließlich basierend auf konventionell histopathologischen Parametern basierend die Indikation zur Radiatio getroffen wurde, zeigen nun auch retrospektive und prospektive Studiendaten, dass der Nutzen einer Bestrahlung innerhalb der molekularen Subgruppen zu differenzieren ist. Während beim *POLE*-mutierten Tumor kein Benefit gesehen wird, scheint der Nutzen der perkutanen Bestrahlung bei Tumoren mit einer p53-Aberration eindeutig [9, 10].

Die Kombination aus Radiochemotherapie (EBRT plus Cisplatin) und adjuvanter Chemotherapie bei High-Risk-Tumoren wurde in der PORTEC3- und GOG-258-Studie evaluiert. Die Daten der beiden Studien sind kontrovers, während in der PORTEC3-Studie der Nutzen der adjuvanten Chemotherapie für bestimmte Subgruppen eindeutig belegt werden konnte, zeigte die GOG-258-Studie keinen zusätzlichen Vorteil der EBRT zur adjuvanten Chemotherapie. Somit bleibt aktuell der Benefit einer EBRT bei Patientinnen, die eine klare Indikation zur adjuvanten Chemotherapie haben, unklar. Hier steht die Wertigkeit der Chemotherapie im Vordergrund. Mit der Strahlentherapie kann nur das Lokalrezidivrisiko gesenkt werden.

Beim Rezidiv oder bei Metastasierung der Erkrankung kann die erneute OP (sofern eine komplette Resektion erreichbar ist) erwogen werden. Diese Erkenntnisse beruhen auf retrospektiven Erhebungen, die insbesondere deutlich vor Kenntnis der molekularen Subgruppeneinteilung erhoben wurden. Heutzutage sollte die Entscheidung im individuellen Fall unter Einbeziehung sämtlicher patienten- und tumorbiologischen Aspekte getroffen werden [5].

SCREENING UND DIAGNOSTIK

Ein standardisiertes populationsbasiertes Screening für Endometriumkarzinome wird aufgrund unzureichender Evidenz derzeit nicht empfohlen. Eine Ausnahme bilden Hochrisikopatientinnen mit Lynch-Syndrom. Hierbei handelt es sich um eine autosomal-dominant vererbte Erkrankung, die mit einem erhöhten Risiko für frühzeitig auftretende kolorektale Karzinome und weitere Tumorerkrankungen (insbesondere Endometriumkarzinome) einhergeht. Bei diesen Patientinnen sollte leit-

linienkonform ab dem 35. Lebensjahr eine jährliche transvaginale Sonografie und gegebenenfalls eine Endometriumbiopsie erwogen werden [4].

Bei postmenopausalen vaginalen Blutungen sollte gemäß der S3-Leitlinie eine Triagierung nach sonografischer Bewertung der Endometriumdicke erfolgen. Bei suspekten Befunden oder bei rezidivierender Blutung sollte unverzüglich eine diagnostische Abklärung veranlasst werden, da das Malignomrisiko in dieser Situation etwa 10 % beträgt. Insbesondere bei serösen Endometriumkarzinomen findet sich häufig kein hochaufgebautes Endometrium, das Fehlen einer Hyperplasie schließt ein Karzinom daher nicht aus. Wenn gleichzeitig ein hohes Lebensalter sowie persistierende oder rezidivierende Blutungen vorliegen, ist das Risiko als noch höher einzustufen [11]. Bei Verdacht auf Endometriumkarzinom stellt die transvaginale Sonografie mit Messung der Endometriumdicke die initiale Methode der Wahl dar. Ein Endometrium <4 bis 5 mm bei postmenopausalen Frauen hat einen hohen negativen prädiktiven Wert und macht eine invasive Diagnostik oft entbehrlich [4]. Die Endometriumzytologie kann ergänzend eingesetzt werden, besitzt jedoch nur eine Sensitivität von 40 bis 60 % und schließt ein Malignom daher nicht zuverlässig aus. Die fraktionierte Abrasio oder Hysteroskopie mit gezielter Biopsie zur histologischen Sicherung bleibt der Goldstandard und ermöglicht neben der Malignomdetektion die gleichzeitige Beurteilung des Differenzierungsgrades sowie den Nachweis einer möglichen Myometriuminvasion. Die klinische Beurteilung unter Berücksichtigung von Risikofaktoren (Adipositas, Diabetes mellitus, Tamoxifen-Therapie, östrogenproduzierende Tumoren) bleibt somit zentral für die Indikationsstellung zu Abrasio und für die weiterführenden Diagnostik [4].

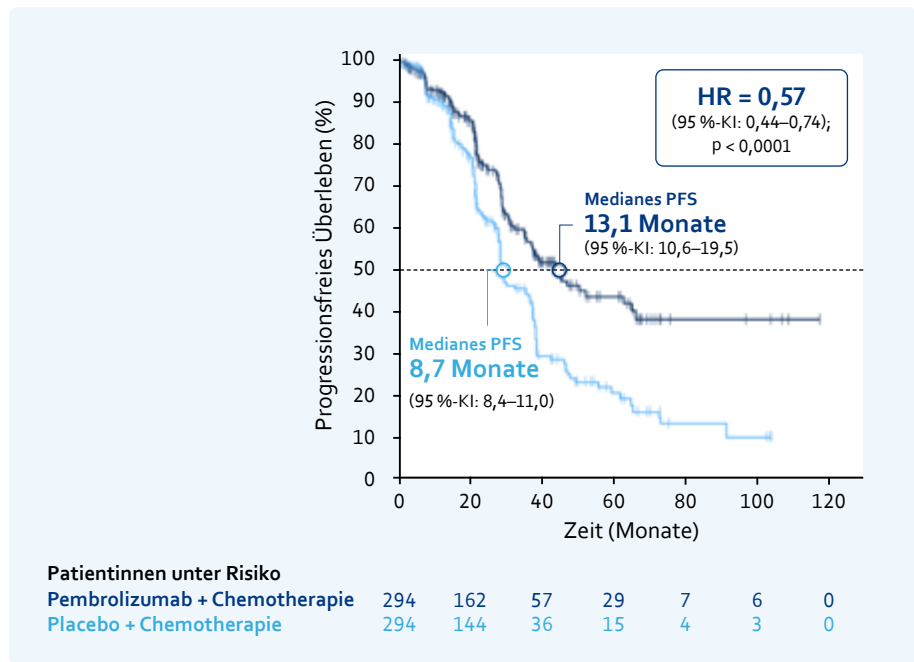
MOLEKULARE SUBTYPEN UND IMMUNTHERAPIE

Die Therapie des fortgeschrittenen Endometriumkarzinoms hat in den letzten Jahren einen deutlichen Fortschritt erfahren, insbesondere durch die Integration von Checkpoint-Inhibitoren in die Erstlinientherapie. Neben dem klassischen Chemotherapie-Backbone aus Carboplatin und Paclitaxel stehen nun „programmed cell death protein 1“ (PD-1-) und PD-L1-Antikörper sowie in ausgewählten Studien auch die Kombination mit Poly(ADP-Ribose)-Polymerase-(PARP-)Inhibitoren wie Olaparib zur Verfügung [4, 5]. Die Studienpopulationen und Designs unterscheiden sich jedoch wesentlich, wodurch ein direkter Wirksamkeitsvergleich derzeit nicht möglich ist. Die molekulare Tumorcharakterisierung spielt für die Therapieplanung eine entscheidende Rolle. Etwa 25 bis 30 % der Endometriumkarzinome weisen eine dMMR auf. In dieser Subgruppe zeigt die Zugabe eines Checkpoint-Inhibitors unabhängig vom Präparat einen deutlichen und klinisch relevanten Vorteil im progressionsfreien Überleben („progression-free survival“, PFS) mit einer Risikoreduktion von rund 70 %. Bei Non-dMMR (pMMR) – die sich nur durch das Fehlen des Biomarkers auszeichnet und damit sehr heterogen ist – sind die Effekte der Immuntherapie erwartungsgemäß geringer als bei dMMR-Tumoren [4, 5]. Dennoch zeigen Studiendaten, dass auch diese große Gruppe substantiell profitieren kann. Die aktuell in Deutschland bestehenden Zulassungen beruhen auf drei Studien (RUBY-1, NRG-GY018, DUO-E), die unterschiedliche Endpunkte definiert hatten. Einzig die NRG-GY018-Studie hatte als primären Endpunkt das PFS in der dMMR- und pMMR-Kohorte definiert, während die beiden anderen Studien sich auf die dMMR und ITT (Intent-to-Treat) festlegten. Bezogen auf die pMMR-Kohorte konnte in der KEYNOTE-868/NRG-GY018-Studie gezeigt werden, dass die Hinzunahme von Pembrolizumab zur Chemotherapie im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie zu einer klaren Verzögerung des Krankheitsprogresses führt. Der Vorteil zeigte sich früh und konsistent und spricht dafür, dass die Immuntherapie auch bei pMMR-Tumoren eine relevante antitumorale Aktivität entfalten kann (■ **Abb. 5**) [12, 13].

Abbildung 5

Progressionsfreies Überleben in der KEYNOTE-868/NRG-GY018-Studie; modifiziert nach [12]

Abkürzungen
 HR = Hazard Ratio
 KI = Konfidenzintervall
 PFS = Progressionsfreies Überleben



Darüber hinaus deuten die Daten auf einen positiven Trend hinsichtlich Gesamtüberleben hin. Dieser Effekt ist vorsichtig zu interpretieren, da ein erheblicher Anteil der Patientinnen im Kontrollarm später ebenfalls Immuntherapien erhielt. Sensitivitätsanalysen, die diese Therapiewechsel berücksichtigen, sprechen jedoch dafür, dass der Überlebensvorteil nicht allein durch Folgetherapien erklärbar ist. Zudem erreichte ein größerer Anteil der Patientinnen unter Pembrolizumab eine längere Remission [12, 13]. Der Checkpoint-Inhibitor Dostarlimab (plus Carboplatin-Paclitaxel) zeigte ebenfalls einen Vorteil hinsichtlich sowohl Gesamtüberleben (OS) als auch PFS (jeweils Hazard Ratio 0,64) im Vergleich zu Placebo (plus Carboplatin-Paclitaxel) der RUBY-1-Studie. Die DUO-E-Studie demonstrierte, dass die Hinzunahme des PARP-Inhibitors Olaparib zusätzlich zum Checkpoint-Inhibitor Duvalumab das PFS bei pMMR-Patientinnen weiter verbessert, während bei dMMR-Tumoren kein zusätzlicher Vorteil der dualen Erhaltungstherapie erkennbar war [14–16]. Die Gesamtansprechrate und die Dauer der Response sind in allen genannten Studien bei Zugabe der Immuntherapie erhöht. Die aktuellen Zulassungen in Deutschland umfassen Pembrolizumab und Dostarlimab unabhängig vom Mismatch-Repair-Status sowie Durvalumab ohne bei dMMR-Tumoren bzw. mit Olaparib bei pMMR [4].

Erwartungsgemäß erhöht die Hinzunahme von Checkpoint-Inhibitoren die Rate an Grad-3-Toxizitäten moderat (z. B. Fatigue, Hämatoxizität, Diarrhö) und erfordert Aufmerksamkeit für seltene, potenziell lebensbedrohliche immunassoziierte Nebenwirkungen, insbesondere Schilddrüsenfunktionsstörungen und Infusionsreaktionen [4, 5].



FALLBEISPIEL

Bei einer 76-jährigen Patientin wurde nach diagnostischer Kürettage ein endometrioides Endometriumkarzinom (G2) diagnostiziert. Der Allgemeinzustand der Patientin war mäßig eingeschränkt („Eastern Cooperative Oncology Group 1“, ECOG 1) mit Kurzatmigkeit und Belastungsdyspnoe bei einem Body-Mass-Index von 40 kg/m². Relevante Komorbiditäten bestanden in Form einer Hypertonie sowie eines Typ-2-Diabetes.

Die Tumorcharakterisierung zeigte eine Hormonrezeptorpositivität mit einer ER-Expression von 40 % und einer Progesteronrezeptorexpression von 35 %. Molekulargenetische Analysen ergaben einen Non-dMMR-(pMMR-) Status, einen p53-Wildtyp und *POLE*-Wildtyp. Das Staging identifizierte multiple pulmonale Metastasen mit einer Größe von jeweils etwa 5 mm, entsprechend einem fortgeschrittenen FIGO-Stadium IVB.

Im Tumorboard wurden als Erstlinientherapie die verschiedenen Optionen diskutiert. Die Wahl einer endokrinen Therapie wurde bei der aktuell pulmonal symptomatischen Patientin und nur mittelgradiger Rezeptorausprägung als weniger geeignet bewertet. Basierend auf der molekularen Subklassifikation des Tumors wurde eine Therapie mit einer Kombination aus Chemotherapie (Carboplatin/Paclitaxel) und Immuntherapie empfohlen. Gemäß den Zulassungsstudien wurden die verschiedenen Varianten – Chemo plus Dostarlimab (Therapiedauer drei Jahre), Chemo plus Pembrolizumab (Therapiedauer zwei Jahre) und Chemo plus Durvalumab plus Olaparib (Therapiedauer bis Progress) – mit der Patientin diskutiert. Die Patientin entschied sich für die Therapie mit Chemo plus Pembrolizumab, da sie sich die kürzeste Anwendungsdauer wünschte.

OPTIONEN IN DER SECOND-LINE-THERAPIE UND DARÜBER HINAUS BEIM ENDOMETRIUMKARZINOM

Die Evidenzlage für die Second-Line-Therapie beim Endometriumkarzinom ist im Vergleich zur First-Line-Behandlung deutlich eingeschränkt. In der aktuellen ESGO-ESTRO-ESP-Leitlinie von 2025 basieren Therapieempfehlungen in dieser Situation vorrangig darauf, ob die Patientinnen bereits eine Immuntherapie erhalten haben [5].

Patientinnen ohne vorausgegangene Immuntherapie

Patientinnen, die in der Erstlinie keine Immuntherapie erhalten haben, können von dieser in der Second-Line-Therapie profitieren. Vor erneuter Anwendung empfiehlt sich eine erneute Überprüfung des Mismatch-Repair-Status. Bei dMMR kann neben der Monotherapie mit Dostarlimab (GARNET-Studie) und Pembrolizumab (KEYNOTE-158-Studie) auch die Kombination mit Lenvatinib plus Pembrolizumab (KEYNOTE-775-Studie) zur Anwendung kommen. Bei pMMR-Tumoren zeigen die Studien eine sehr geringe Ansprechrate bei Monotherapie (Ansprechraten <15 %, keine Zulassung als Monotherapie), daher wird bei dieser Konstellation die Therapie mit Lenvatinib/Pembrolizumab empfohlen [4, 5].

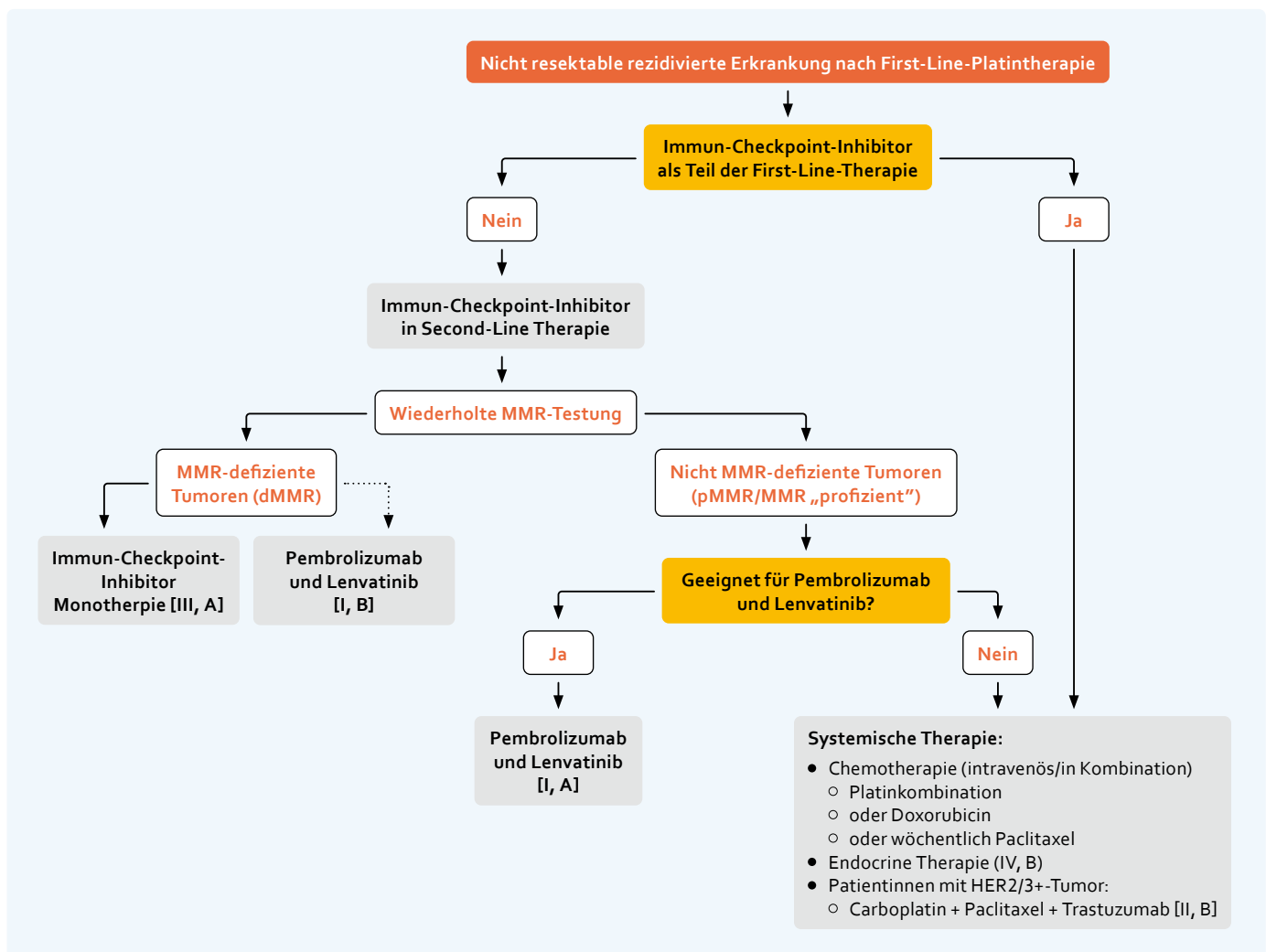
Patientinnen mit vorausgegangener Immuntherapie

In Situationen, in denen eine Immuntherapie bereits erfolgt ist, sind die Optionen deutlich limitiert. Die ESGO-ESTRO-ESP-Leitlinie empfiehlt in der second line eine Mono-Chemotherapie (z. B. Platin, Doxorubicin, Paclitaxel). Bei HER2(Human Epidermal Growth Factor Receptor 2)-positiven Tumoren kann Trastuzumab (CAVE: Kostenübernahmeantrag stellen!) ergänzt werden. Ebenso könnte eine Krankenkassenanfrage für den HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2)-gerichteten ADC (Antibody-Drug Conjugate) T-DXd (Trastuzumab Deruxtecan) bei HER2-Überexpression gestellt werden. Hierzu besteht eine FDA (Food and Drug Administration)-Zulassung. Eine endokrinbasierte Therapie ist für NSMP-ER-positive Tumoren möglich, einschließlich Progesterontherapie). Ein wiederholter Einsatz von Immuntherapie wird aktuell nicht standardmäßig empfohlen, wenngleich Fallserien in individuellen Fällen ein erneutes Tumoransprechen zeigen (■ **Abb. 6** [4, 5]).

Abbildung 6

Therapiealgorithmus für nicht resektables rezidiertes Endometriumkarzinom nach platinbasierter First-Line-Therapie; modifiziert nach [5]

Abkürzungen
MMR = Mismatch-Repair
HER2/3 = human epidermal growth factor receptor 2/3



Kombinationstherapien mit Lenvatinib

Die Kombination von Checkpoint-Inhibitoren (z. B. Pembrolizumab) mit dem Multi-Tyrosinkinase-Inhibitor Lenvatinib zeigt in Studien wie der KEYNOTE-775-Studie einen relevanten Vorteil sowohl im PFS als auch im Gesamtüberleben. Dieser Effekt betrifft sowohl die dMMR- als auch die pMMR-Patientinnen. Insbesondere bei Patientinnen, die nach adjuvanter Chemotherapie eine rasche Progredienz aufwiesen, kann diese Kombination einen wertvollen Therapieansatz darstellen [17].

Hormonrezeptorpositive Tumoren

Ein Großteil der endometrioiden Tumoren exprimiert Hormonrezeptoren. Endokrinbasierte Ansätze, einschließlich Progesterontherapie, Aromatase-Inhibitoren und SERD (Selective Estrogen Receptor Degradier), können insbesondere bei oligometastatischen Verläufen oder Patientinnen mit reduzierter Fitness oder fehlendem Remissionsdruck erwogen werden. CDK4/6-Inhibitoren (Cyclin-Dependent Kinase 4/6-Inhibitoren) in Kombination mit Aromatase-Inhibitoren (z. B. Palbociclib plus Letrozol) zeigten potenzielle Vorteile in Phase-II-Studien [18]. Der Einsatz bleibt jedoch derzeit off Label, und die Kostenübernahme muss individuell beantragt werden.

Zukunftsperspektiven

Zukünftige Entwicklungen könnten den Einsatz von Antikörper-Wirkstoff-Konjugaten (ADC) gegen diverse Zielstrukturen beinhalten, darunter Folatrezeptor Alpha, B7H4 oder Claudin 6. Perspektivisch könnte ein initiales umfassendes Biomarkerpanel beim Endometriumkarzinom die Selektion der Patientinnen für gezielte ADC-Therapien ermöglichen, analog zu Entwicklungen beim Ovarial- und Mamma- karzinom [19].

FAZIT

- Die Therapie des fortgeschrittenen Endometriumkarzinoms hat durch die Integration molekularer Biomarker und innovativer Immuntherapien einen bedeutenden Wandel erfahren.
- Die vollständige molekulare Charakterisierung sollte bei allen neu diagnostizierten Endometriumkarzinomen erfolgen.
- Die molekulare Subklassifikation ermöglicht eine individualisierte Risikostratifizierung und gezielte Therapieplanung.
- In der Erstlinientherapie stellt die Kombination aus Checkpoint-Inhibitoren (ggf. in Kombination mit PARP-Inhibitoren) und Chemotherapie den neuen Standard dar.
- Auch bei profizientem Mismatch-Repair zeigen sich klinisch relevante Verbesserungen im progressionsfreien Überleben.
- In der Zweitlinientherapie stehen neben Chemotherapie auch andere zielgerichtete und endokrinbasierte Ansätze zur Verfügung.
- Zukünftige Entwicklungen mit Antikörper-Wirkstoff-Konjugaten versprechen weitere Fortschritte in der Behandlung des Endometriumkarzinoms.

LITERATUR

1. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland für 2021 – 2023. 2025
2. Siegel RL et al. Cancer statistics, 2025. *CA Cancer J Clin.* 2025;75:10–45
3. Tzenios N et al. Obesity and endometrial cancer: the role insulin resistance and adipokines. *Special journal of the Medical Academy and other Life Sciences.* 2023;1
4. Konsultationsfassung S3-Leitlinie Endometriumkarzinom; Version 4.01 – Juli 2025, AWMF-Registernummer: 032-034OL
5. Concin N et al. ESGO–ESTRO–ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma: update 2025. *Lancet Oncol.* 2025;26:e423–35
6. Berek JS et al. FIGO staging of endometrial cancer: 2023. *J Gynecol Oncol.* 2023;34:e85
7. Mirza MR et al. VP2-2023: Dostarlimab+chemotherapy for the treatment of primary advanced or recurrent (A/R) endometrial cancer (EC): A placebo (PBO)-controlled randomised phase III trial (ENGOT-EN6-NSGO/GOG-3031/RUBY). *Annals of Oncology.* 2023;34:500–1
8. Timmermans PT et al. Clinicopathological and Molecular Characterization of High Grade Endometrial Carcinomas of No Specific Molecular Profile (NSMP) Stratified by ER Status. *International Journal of Gynecological Pathology.* 2026;45:1–8
9. van den Heerik ASVM et al. Molecular profile-based adjuvant treatment for women with high-intermediate risk endometrial cancer (PORTEC-4a): results of a randomised, open-label, phase 3, multicentre, non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2026;27:23–35
10. Horeweg N et al. Molecular Classification Predicts Response to Radiotherapy in the Randomized PORTEC-1 and PORTEC-2 Trials for Early-Stage Endometrioid Endometrial Cancer. *Journal of Clinical Oncology.* 2023;41:4369–80
11. Burbos N et al. Predicting the risk of endometrial cancer in postmenopausal women presenting with vaginal bleeding: the Norwich DEFAB risk assessment tool. *Br J Cancer.* 2010;102:1201–6
12. Eskander RN et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in advanced or recurrent endometrial cancer: overall survival and exploratory analyses of the NRG GY018 phase 3 randomized trial. *Nat Med.* 2025;31:1539–46
13. Fachinformation KEYTRUDA®; Stand: November 2025
14. Powell MA et al. Overall survival in patients with endometrial cancer treated with dostarlimab plus carboplatin–paclitaxel in the randomized ENGOT-EN6/GOG-3031/RUBY trial. *Annals of Oncology.* 2024;35:728–38
15. Westin SN et al. Durvalumab Plus Carboplatin/Paclitaxel Followed by Maintenance Durvalumab With or Without Olaparib as First-Line Treatment for Advanced Endometrial Cancer: The Phase III DUO-E Trial. *Journal of Clinical Oncology.* 2024;42:283–99
16. Baurain J-F et al. Durvalumab plus carboplatin/paclitaxel followed by durvalumab with or without olaparib as a firstline treatment for endometrial cancer: Overall survival and additional secondary efficacy endpoints by mismatch repair status in the DUO-E/GOG-3041/ENGOT-EN10 Trial. *Gynecol Oncol.* 2024;190:S62–3
17. Makker V et al. Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Previously Treated Advanced Endometrial Cancer: Updated Efficacy and Safety From the Randomized Phase III Study 309/KEYNOTE-775. *Journal of Clinical Oncology.* 2023;41:2904–10
18. Mirza MR et al. Palbociclib plus letrozole in estrogen receptor-positive advanced/recurrent endometrial cancer: Double-blind placebo-controlled randomized phase II ENGOT-EN3/PALEO trial. *Gynecol Oncol.* 2025;192:128–36
19. Parola S, Colombo I. Bispecific antibodies in the treatment of epithelial ovarian, endometrial, and cervical cancer: an overview of current applications, challenges, and emerging opportunities. *Explor Target Antitumor Ther.* 2025;6:1002345

Transparenzinformation

Die wissenschaftliche Leitung, die Referenten und der CME-Verlag garantieren, dass diese Fortbildung ausgewogen, frei von werblichen Aussagen sowie produkt- und dienstleistungsneutral ist. Sponsoren haben grundsätzlich keinen Einfluss auf die Wahl der Referenten, die inhaltliche Ausgestaltung, Durchführung oder redaktionelle Ausrichtung der Fortbildung. Die Auswahl und Aufbereitung der Inhalte obliegt ausschließlich der wissenschaftlichen Leitung, den Referenten und Autoren, und erfolgt unabhängig von der finanziellen Unterstützung durch Sponsoren.

Folgende Firma tritt als Sponsor auf: MSD Sharp & Dohme GmbH mit 20.650 EUR

Die Gesamtaufwendungen belaufen sich auf 24.900 EUR.

Potenzielle Interessenkonflikte

Univ.- Prof. Dr. Beyhan Ataseven erhielt Honorare von Roche, GSK, Abbvie, Astra Zeneca, Novartis, MSD, Eisai, Lilly, Medconcept, Medupdate, Eickeler, BSH, NCO, StreamedUp, ClinSol, Onkowieden, Esteve, Pfizer.

Prof. Dr. med. Pauline Wimberger erhielt Honorare von Amgen, Astra Zeneca, MSD, Novartis, Pfizer, Lilly, Roche, Abbvie, Eisai, Clovis, GSK, Gilead, Daiichi Sankyo.

Prof. Dr. med. Nikolaus de Gregorio erhielt Honorare von Honorare von MSD.

Referenten

Univ.- Prof. Dr. Beyhan Ataseven
Direktorin
Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
Klinikum Lippe GmbH
Röntgenstraße 18
32756 Detmold

Prof. Dr. med. Pauline Wimberger
Klinikdirektorin
Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der Technischen Universität Dresden
Anstalt des öffentlichen Rechts des Freistaates Sachsen
Fetscherstraße 74
01307 Dresden

Prof. Dr. med. Nikolaus de Gregorio
Klinikdirektor
Frauenklinik
Am Gesundbrunnen 20–26
74078 Heilbronn

Veranstalter

CME-Verlag – Fachverlag
für medizinische Fortbildung GmbH
Siebengebirgsstr. 15
53572 Bruchhausen
redaktion@cme-verlag.de

In dieser Arbeit wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet. Weibliche und anderweitige Geschlechteridentitäten werden dabei ausdrücklich mitgemeint, soweit es für die Aussage erforderlich ist.

Bildnachweis

Titelbild: ©reineg – stock.adobe.com

CME-Test

Die Teilnahme am CME-Test ist nur online möglich.
Scannen Sie den untenstehenden QR-Code mit Ihrem Mobiltelefon/Tablet oder gehen Sie auf die Website: www.cme-kurs.de

Teilnehmer aus Österreich: Die erworbenen CME-Punkte werden gemäß § 13 Abs. 4 Diplom-Fortbildungs-Programm der Österreichischen Ärztekammer (DFP) im gleichen Umfang als DFP-Punkte anerkannt.



Lernfragen



Bitte beachten Sie:

- Die Teilnahme am nachfolgenden CME-Test ist nur online möglich unter: www.cme-kurs.de
- Diese Fortbildung ist mit 2 CME-Punkten zertifiziert.
- Es ist immer nur eine Antwortmöglichkeit richtig (keine Mehrfachnennungen).

? Welche molekulare Subgruppe des Endometriumkarzinoms weist die beste Prognose auf?

- Mismatch-Repair-Defizienz (dMMR/MSI-high)
- NSMP („no specific molecular profile“)
- p53-aberrant („copy-number high“)
- POLE-ultramutiert (POLEmut)
- ER-negativ, „high-grade“

? Welcher Anteil der Endometriumkarzinome weist eine Mismatch-Repair-Defizienz (dMMR) auf?

- Etwa 5 %
- Etwa 10 %
- Etwa 25 %
- Etwa 50 %
- Etwa 70 %

? Welche Aussage zur FIGO-Klassifikation 2023 trifft zu?

- Sie basiert ausschließlich auf histologischen Kriterien.
- Sie integriert erstmals systematisch molekulare Parameter.
- Sie unterscheidet nur zwischen Typ-I- und Typ-II-Karzinomen.
- Sie berücksichtigt keine klinischen Parameter.
- Sie wurde durch die ProMisE-Klassifikation vollständig ersetzt.

? Wie hoch ist etwa die 5-Jahres-Überlebensrate bei Patientinnen mit Endometriumkarzinom im Stadium I (unstratifiziert nach molekularen Subgruppen)?

- 20 %
- 50 %
- 70 %
- 60 %
- 90 %

? Um wie viel Prozent wird in etwa das Risiko für Progress bei dMMR-Tumoren durch Zugabe eines Checkpoint-Inhibitors in der Erstlinientherapie reduziert?

- 10 %
- 30 %
- 50 %
- 70 %
- 90 %

? Welche Kombination stellt den aktuellen Chemotherapie-Backbone in der Erstlinientherapie dar?

- Doxorubicin und Cisplatin
- Carboplatin und Paclitaxel
- Cyclophosphamid und Methotrexat
- Gemcitabin und Carboplatin
- 5-Fluorouracil und Leucovorin

? Welche Aussage zur NSMP-Gruppe trifft zu?

- Sie macht etwa 10 bis 15 % aller Endometriumkarzinome aus.
- Sie wird derzeit nicht weiter unterteilt.
- Sie macht etwa 40 bis 50 % aller Endometriumkarzinome aus und wird nach ER-Status und Grading weiter unterteilt.
- Sie hat die schlechteste Prognose aller molekularen Subgruppen.
- Sie entspricht immer einem p53-aberranten Tumor.

? Ab welchem Lebensalter sollte bei Patientinnen mit Lynch-Syndrom ein Screening mit transvaginaler Sonografie erwogen werden?

- Ab dem 15. Lebensjahr
- Ab dem 25. Lebensjahr
- Ab dem 35. Lebensjahr
- Ab dem 40. Lebensjahr
- Ab dem 45. Lebensjahr

Lernfragen (Fortsetzung)

? Welche Kombination führte in der KEYNOTE-868/NRG-GY018-Studie auch bei pMMR-Patientinnen zu einer signifikanten Verbesserung des progressionsfreien Überlebens?

- Pembrolizumab plus Carboplatin/Paclitaxel
- Dostarlimab und Carboplatin
- Durvalumab und Olaparib
- Trastuzumab und Chemotherapie
- Palbociclib und Letrozol

? Welche Aussage zur Zweitlinientherapie bei vorausgegangener Immuntherapie trifft zu?

- Monochemotherapie oder endokrinbasierte Therapie bei ER-positiven Tumoren wird empfohlen.
- Eine erneute Immuntherapie ist immer die erste Wahl.
- PARP-Inhibitoren sind Standard bei allen Patientinnen.
- Eine operative Therapie ist immer kontraindiziert.
- Checkpoint-Inhibitoren sollten in doppelter Dosierung verabreicht werden.