

# **S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientinnen mit Endometriumkarzinom**

Kurzversion 1.0 – April 2018  
AWMF-Register-Nummer: 032/034-OL

**Leitlinie (Kurzversion)**

## Inhaltsverzeichnis

<b>1. Informationen zu dieser Leitlinie.....</b>	<b>8</b>
1.1. Herausgeber.....	8
1.2. Federführende Fachgesellschaften .....	8
1.3. Finanzierung der Leitlinie .....	8
1.4. Kontakt .....	8
1.5. Zitierweise.....	8
1.6. Besonderer Hinweis .....	9
1.7. Ziele des Leitlinienprogramms Onkologie.....	9
1.8. Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie .....	10
1.9. Zusammensetzung der Leitliniengruppe.....	10
1.9.1. Koordination und Redaktion .....	10
1.9.2. Beteiligte Organisationen und Personen.....	11
1.10. Verwendete Abkürzungen .....	11
<b>2. Einführung .....</b>	<b>17</b>
2.1. Geltungsbereich und Zweck .....	17
2.2. Patientenzielgruppe und Adressaten .....	17
2.3. Zielsetzung .....	17
2.4. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren .....	18
2.5. Grundlagen der Methodik.....	18
2.5.1. Unabhängigkeit und Darlegung möglicher Interessen-konflikte .....	19
<b>3. Epidemiologie und Risikofaktoren, Prävention des Endometriumkarzinoms.....</b>	<b>20</b>
3.1. Epidemiologie und Risikofaktoren .....	20
3.1.1. Alter .....	20
3.1.2. Hormontherapie (HRT) ohne Gestagenschutz .....	21
3.1.3. Hormontherapie (HRT) mit Gestagenschutz .....	21
3.1.4. Tibolon .....	22
3.1.5. Tamoxifen .....	23

3.1.6.	Orale Kontrazeptiva .....	23
3.1.7.	Ovarielle Stimulationstherapie .....	23
3.1.8.	Weitere biologische Risikofaktoren .....	23
3.2.	Risikoreduzierende Faktoren .....	24
3.3.	Zusammenfassender Überblick über die risikoerhöhenden und risikoreduzierenden Faktoren .....	24
<b>4.</b>	<b>Früherkennung und Diagnostik des Endometriumkarzinoms .....</b>	<b>25</b>
4.1.	Früherkennung/Diagnostik bei asymptomatischen Frauen .....	25
4.1.1.	Asymptomatische Frauen ohne erhöhtes Risiko .....	25
4.1.2.	Asymptomatische Frauen mit erhöhtem Risiko .....	25
4.1.3.	Asymptomatische Frauen unter Tamoxifentherapie .....	26
4.1.4.	Postmenopausale Hormontherapie (HRT) .....	26
4.2.	Abklärung bei abnormen prämenopausalen uterinen Blutungen.....	26
4.2.1.	Algorithmus zur Abklärung bei abnormen prämenopausalen uterinen Blutungen .....	27
4.3.	Vorgehen bei postmenopausaler Blutung (PMB).....	28
4.3.1.	Algorithmus zum Vorgehen bei Blutungen bei peri- bzw. postmenopausalen Frauen .....	28
4.4.	Bildgebende Diagnostik.....	29
4.4.1.	Allgemeines zur Bildgebung .....	29
4.4.2.	Bildgebende Basisdiagnostik.....	29
4.4.3.	Schnittbildgebung für die lokale Ausbreitungsdiagnostik .....	30
4.4.4.	Bildgebung für Fernmetastasen.....	30
4.5.	Pathologie .....	31
4.5.1.	Dualistisches Modell zur Pathogenese des Endometriumkarzinoms (s. Tabelle 4) .....	31
4.5.2.	Vorläuferläsionen des Endometriumkarzinoms .....	32
4.5.3.	Morphologie des Endometriumkarzinoms .....	34
4.5.4.	Schnellschnittuntersuchung beim Endometriumkarzinom, malignem Müllerschen Misch tumor und AEH.....	40
4.5.5.	Aufarbeitung des Gewebes .....	40
4.5.6.	Aufarbeitung und Befundung von Omentektomiepräparaten beim Endometriumkarzinom .....	44
4.5.7.	Aufarbeitung und Befundung von Lymphonodektomiepräparaten beim Endometriumkarzinom.....	44
4.5.8.	Sentinel-Lymphknoten (Untersuchung im Rahmen von Studien) .....	45
4.5.9.	Morphologische Prognosefaktoren.....	46
<b>5.</b>	<b>Therapie der Präkanzerosen und des frühen Endometriumkarzinoms ....</b>	<b>48</b>

5.1.	Endometriumhyperplasien.....	48
5.1.1.	Endometriumhyperplasien ohne Atypien.....	48
5.1.2.	Atypische Endometriumhyperplasie (AEH).....	48
5.2.	Frühes Endometriumkarzinom .....	50
5.2.1.	Vorgehen beim frühen Endometriumkarzinom.....	50
5.2.2.	Synchrones Endometrium- und Ovarialkarzinom .....	50
5.2.3.	Fertilitätserhalt bei Frauen mit frühem Endometriumkarzinom .....	51
<b>6.</b>	<b>Operative Therapie des Endometriumkarzinoms .....</b>	<b>54</b>
6.1.	Grundlagen der operativen Therapie .....	54
6.1.1.	Parametrienresektion .....	54
6.2.	Lymphonodektomie.....	54
6.3.	Laparoskopische Operation .....	55
6.4.	Roboterunterstützte Operationsverfahren .....	55
6.5.	Tumorreduktion bei fortgeschrittenen Endometriumkarzinomen .....	55
<b>7.</b>	<b>Strahlentherapie des Endometriumkarzinoms .....</b>	<b>56</b>
7.1.	Postoperative externe Strahlentherapie des Beckens, Endometriumkarzinom Typ I, Stadium I-II .....	56
7.2.	Postoperative vaginale Brachytherapie beim Endometriumkarzinom Typ I, Stadium I-II .....	56
7.3.	Postoperative Strahlentherapie beim Endometriumkarzinom Typ I, Stadium III-IVA .....	57
7.4.	Vaginale Brachytherapie als Boost bei postoperativer perkutaner Beckenbestrahlung.....	57
7.5.	Postoperative Strahlentherapie beim Endometriumkarzinom Typ II .....	57
7.6.	Primäre alleinige Strahlentherapie bei internistischer Inoperabilität.....	57
7.7.	Strahlentherapie bei Karzinosarkom .....	58
7.8.	Supportivtherapie.....	58
7.8.1.	Strahlentherapieinduzierte Übelkeit und Erbrechen.....	58
7.8.2.	Lokoregionäre Nebenwirkungen .....	60
<b>8.</b>	<b>Adjuvante medikamentöse Therapie des Endometriumkarzinoms.....</b>	<b>62</b>
8.1.	Adjuvante medikamentöse Therapie bei Endometriumkarzinomen.....	62
8.1.1.	Adjuvante Gestagentherapie .....	62
8.1.2.	Adjuvante Chemotherapie.....	62

8.2.	Adjuvante medikamentöse Therapie bei Karzinosarkomen.....	63
8.3.	Supportivtherapie.....	63
8.3.1.	Chemotherapie-induzierte Übelkeit und Erbrechen.....	63
8.3.2.	Diarrhoe/Enteritis .....	65
8.3.3.	Therapie der Anämie.....	66
8.3.4.	Prophylaxe der febrilen Neutropenie mit G-CSF.....	66
8.3.5.	Mukositis .....	67
<b>9.</b>	<b>Nachsorge/Rezidiv/Metastasen des Endometriumkarzinoms .....</b>	<b>68</b>
9.1.	Vorgehen in der Nachsorge .....	68
9.2.	Vorgehen bei lokoregionären Rezidiven .....	68
9.2.1.	Isoliertes Scheiden- oder Scheidenstumpfrezidiv .....	68
9.3.	Operative Therapie des Rezidivs.....	69
9.4.	Endokrine Therapie beim Rezidiv .....	69
9.5.	Chemotherapie beim Rezidiv.....	70
9.6.	Postaktinische Veränderungen im Bestrahlungsfeld.....	70
9.6.1.	Vaginalatrophie.....	70
9.6.2.	Lokale Östrogenbehandlung .....	71
9.6.3.	Behandlung und Prophylaxe von Vaginalstenosen.....	71
9.7.	Palliative Strahlentherapie .....	71
<b>10.</b>	<b>Hereditäre Endometriumkarzinome.....</b>	<b>72</b>
10.1.	Einleitung .....	72
10.2.	Erbliche Tumorsyndrome mit erhöhtem Endometriumkarzinomrisiko .....	72
10.3.	Risikofeststellung.....	74
10.4.	Vorgehen bei Verdacht auf Vorliegen einer erblichen Form des Endometriumkarzinoms.....	74
10.5.	Psychosoziale Beratungs- und Betreuungsmöglichkeiten .....	74
10.6.	Abklärung der klinischen Verdachtsdiagnose .....	74
10.6.1.	Suche nach Keimbahnmutationen .....	76
10.6.2.	Vorgehen bei fehlendem oder nicht sicherem Mutationsnachweis.....	76
10.7.	Primärprävention der Risikogruppe .....	76
10.8.	Vorgehen bei Risikopersonen für Lynch- oder Cowden-Syndrom.....	76

10.9. Endometriumkarzinomscreening bei Lynch- und Cowden-Syndrom-Patientinnen .....	77
10.9.1. Syndromspezifische Früherkennungsuntersuchungen bei Patienten oder Risikopersonen für Lynch- oder Cowden-Syndrom .....	77
10.10. Vorgehen bei Lynch- und Cowden-Syndrom-Anlageträgerinnen.....	77
<b>11. Palliativmedizin, Psychoonkologie, Rehabilitation, Psychosoziale     Betreuung, Patientinnenaufklärung .....</b>	<b>78</b>
11.1. Psychoonkologische Aspekte.....	78
11.1.1. Psychosoziale Unterstützung .....	78
11.1.2. Screening zur Feststellung der psychosozialen Belastungen .....	78
11.1.3. Indikationsstellung für psychoonkologische Interventionen .....	79
11.1.4. Sexualität und Endometriumkarzinom .....	79
11.2. Patientinnenaufklärung .....	80
11.2.1. Patientinneninformation und Aufklärungsinhalte .....	80
11.3. Palliativmedizinische Aspekte im Rahmen der Behandlung des Endometriumkarzinoms .....	82
11.4. Rehabilitation .....	82
11.4.1. Berufliche Rehabilitation .....	82
11.4.2. Physiotherapeutische Behandlung im Rahmen der Rehabilitation nach Endometriumkarzinom.....	83
11.4.3. Therapie von Inkontinenz .....	83
11.4.4. Therapie von Lymphödemen .....	83
11.4.5. Linderung des Fatigue-Syndroms .....	83
<b>12. Versorgungsstrukturen und Qualitätsindikatoren .....</b>	<b>84</b>
12.1. Versorgungsstrukturen .....	84
12.1.1. Vorbemerkungen .....	84
12.1.2. Behandlung in onkologischen Zentren .....	84
12.1.3. Interdisziplinäre und sektorübergreifende Versorgung .....	84
12.1.4. Interdisziplinäre Tumorkonferenz .....	86
12.1.5. Interdisziplinäre Versorgungskette .....	86
12.1.6. Konsentierter Versorgungsalgorithmus der Leitliniengruppe .....	86
12.1.7. Longitudinale Dokumentation der Patientinnengeschichte .....	87
12.1.8. Möglichkeit zur Aus- und Weiterbildung.....	87
12.2. Qualitätsindikatoren.....	88
<b>13. Anhänge .....</b>	<b>89</b>

13.1. Kriterien zur Lynch-Syndrom-Diagnostik: extrakolonische Manifestationen.....	89
13.1.1. Amsterdam-II-Kriterien .....	89
13.1.2. Revidierte Bethesda-Kriterien .....	89
13.2. Übersicht der beteiligten Organisationen und Personen .....	90
13.2.1. Patientenbeteiligung .....	92
13.2.2. Methodische Begleitung.....	92
13.3. Methodische und redaktionellen Erläuterungen.....	93
13.3.1. Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford (Version 2011).....	93
13.3.2. Schema der Empfehlungsgraduierung.....	94
13.3.3. Empfehlungen.....	94
13.3.4. Statements.....	95
13.3.5. Expertenkonsens (EK) .....	95
<b>14. Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>96</b>
<b>15. Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>97</b>
<b>16. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>97</b>

# 1. Informationen zu dieser Leitlinie

## 1.1. Herausgeber

Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und Deutschen Krebshilfe (DKH).

## 1.2. Federführende Fachgesellschaften

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Krebsgesellschaft (DKG) vertreten durch die Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO)



## 1.3. Finanzierung der Leitlinie

Diese Leitlinie wurde von der Deutschen Krebshilfe im Rahmen des Leitlinienprogramms Onkologie gefördert.

## 1.4. Kontakt

Office Leitlinienprogramm Onkologie  
c/o Deutsche Krebsgesellschaft e.V.  
Kuno-Fischer-Straße 8  
14057 Berlin

[leitlinienprogramm@krebsgesellschaft.de](mailto:leitlinienprogramm@krebsgesellschaft.de)  
[www.leitlinienprogramm-onkologie.de](http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de)

## 1.5. Zitierweise

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientinnen mit Endometriumkarzinom, Kurzversion 1.0, 2018, AWMF Registernummer: 032/034-OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/endometriumkarzinom/> (abgerufen am TT.MM.JJJJ).



## 1.6. Besonderer Hinweis

Die Medizin unterliegt einem fortwährenden Entwicklungsprozess, sodass alle Angaben, insbesondere zu diagnostischen und therapeutischen Verfahren, immer nur dem Wissensstand zurzeit der Veröffentlichung der Leitlinie entsprechen können. Hinsichtlich der angegebenen Empfehlungen zur Therapie und der Auswahl sowie Dosierung von Medikamenten wurde die größtmögliche Sorgfalt beachtet. Gleichwohl werden die Benutzer aufgefordert, die Beipackzettel und Fachinformationen der Hersteller zur Kontrolle heranzuziehen und im Zweifelsfall einen Spezialisten zu konsultieren. Fragliche Unstimmigkeiten sollen bitte im allgemeinen Interesse der OL-Redaktion mitgeteilt werden.

**Der Benutzer selbst bleibt verantwortlich für jede diagnostische und therapeutische Applikation, Medikation und Dosierung.**

In dieser Leitlinie sind eingetragene Warenzeichen (geschützte Warennamen) nicht besonders kenntlich gemacht. Es kann also aus dem Fehlen eines entsprechenden Hinweises nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der Bestimmung des Urhebergesetzes ist ohne schriftliche Zustimmung der OL-Redaktion unzulässig und strafbar. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form ohne schriftliche Genehmigung der OL-Redaktion reproduziert werden. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung, Nutzung und Verwertung in elektronischen Systemen, Intranets und dem Internet.

## 1.7. Ziele des Leitlinienprogramms Onkologie

Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V., die Deutsche Krebsgesellschaft e.V. und die Deutsche Krebshilfe haben sich mit dem Leitlinienprogramm Onkologie (OL) das Ziel gesetzt, gemeinsam die Entwicklung und Fortschreibung und den Einsatz wissenschaftlich begründeter und praktikabler Leitlinien in der Onkologie zu fördern und zu unterstützen. Die Basis dieses Programms beruht auf den medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnissen der Fachgesellschaften und der DKG, dem Konsens der medizinischen Fachexperten, Anwender und Patienten sowie auf dem Regelwerk für die Leitlinienerstellung der AWMF und der fachlichen Unterstützung und Finanzierung durch die Deutsche Krebshilfe. Um den aktuellen Stand des medizinischen Wissens abzubilden und den medizinischen Fortschritt zu berücksichtigen, müssen Leitlinien regelmäßig überprüft und fortgeschrieben werden. Die Anwendung des AWMF-Regelwerks soll hierbei Grundlage zur Entwicklung qualitativ hochwertiger onkologischer Leitlinien sein. Da Leitlinien ein wichtiges Instrument der Qualitätssicherung und des Qualitätsmanagements in der Onkologie darstellen, sollten sie gezielt und nachhaltig in den Versorgungsalltag eingebracht werden. So sind aktive Implementierungsmaßnahmen und auch Evaluationsprogramme ein wichtiger Bestandteil der Förderung des Leitlinienprogramms Onkologie. Ziel des Programms ist es, in Deutschland professionelle und mittelfristig finanziell gesicherte Voraussetzungen für die Entwicklung und Bereitstellung hochwertiger Leitlinien zu schaffen. Denn diese hochwertigen Leitlinien dienen nicht nur dem strukturierten Wissenstransfer, sondern können auch in der Gestaltung der Strukturen des Gesundheitssystems ihren Platz finden. Zu erwähnen sind hier evidenzbasierte Leitlinien als Grundlage zum Erstellen und Aktualisieren von

Disease Management Programmen oder die Verwendung von aus Leitlinien extrahierten Qualitätsindikatoren im Rahmen der Zertifizierung von Organtumorzentren.

## 1.8. Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie

Bei diesem Dokument handelt es sich um die Kurzversion der S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientinnen mit Endometriumkarzinom. Neben der Langversion wird es folgende ergänzende Dokumente zu dieser Leitlinie geben:

- Leitlinienreport zum Erstellungsprozess der Leitlinie
- Dokument mit Evidenztabelle zur Leitlinie
- Patientinnenleitlinie (wird erarbeitet)
- englische Übersetzung (geplant)

Alle Dokumente zur Leitlinie sind über die folgenden Seiten zugänglich:

- Leitlinienprogramm Onkologie (<http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/endometriumkarzinom/>)
- AWMF (<http://www.awmf.org/leitlinien/aktuelle-leitlinien.html>)
- Guidelines International Network ([www.g-i-n.net](http://www.g-i-n.net))

## 1.9. Zusammensetzung der Leitliniengruppe

### 1.9.1. Koordination und Redaktion

Der Koordinator wurde von der federführenden Fachgesellschaft (DGGG) beauftragt.

<b>Koordinator:</b>	Prof. Dr. med. Günter Emons; Göttingen
<b>Co-Koordinator:</b>	Prof. Dr. med. Eric Steiner; Rüsselsheim
<b>Redaktion:</b>	Dr. med. Nina Bock; Göttingen Saskia Erdogan, M.A.; Göttingen
<b>Steuergruppe:</b>	Prof. Dr. med. Günter Emons; Göttingen Prof. Dr. med. Eric Steiner; Rüsselsheim Dr. med. Nina Bock; Göttingen Kerstin Paradies; Hamburg Dr. med. Christoph Uleer; Hildesheim Prof. Dr. med. Dirk Vordermark; Halle/Saale
<b>Beratung:</b>	An der Erarbeitung dieser S3-Leitlinie waren zu einzelnen Aspekten mit sozialmedizinischer Relevanz Ärztinnen und Ärzte des Kompetenz Centrus Onkologie des GKV-Spitzenverbandes und der MDK-Gemeinschaft beratend beteiligt.  Sie haben an den Abstimmungen zu den einzelnen Empfehlungen nicht teilgenommen und sind für den Inhalt dieser Leitlinie nicht verantwortlich.

## 1.9.2. Beteiligte Organisationen und Personen

Im Kapitel 13.2 sind die an der Leitlinienerstellung beteiligten medizinischen Fachgesellschaften und sonstigen Organisationen, deren mandatierte Vertreter/innen sowie beteiligte Patientenvertreterinnen und methodische Berater/innen aufgeführt. Darüber hinausgehenden Informationen zu den Funktionen der einzelnen Personen und der Zusammensetzung der Arbeitsgruppen können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

## 1.10. Verwendete Abkürzungen

Abkürzung	Erläuterung
AB	Allgemeinbevölkerung
ACR	American College of Radiology
AEH	Atypische endometriale Hyperplasie
AET	Arbeitsgemeinschaft erblicher Tumorerkrankungen der DKG
AG	Arbeitsgruppe
AHB	Anschlussheilbehandlung
AK	Amsterdam-Kriterien
ASCO	American Society of Clinical Oncology
ASTEC	A Study in the Treatment of Endometrial Cancer
AUC	(engl. area under the curve) Fläche unter der Kurve
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
BÄK	Bundesärztekammer
BK	Bethesda-Kriterien
BMI	Body-Mass-Index
BWS	Brustwirbelsäule
CAP	College of American Pathologists
CEB	Basel Institute for Clinical Epidemiology & Biostatistics der Universität Basel
CEBM	Centre for Evidence-Based Medicine (Oxford, UK)

Abkürzung	Erläuterung
CEE	(engl. conjugated equine estrogens) konjugierte equine Östrogene
CI	Konfidenzintervall
COEIN	Koagulopathie (AUB-C = Coagulopathy), Ovulationsstörung (AUB-O), Endometriumpathologie (AUB-E), iatrogene (AUB-I), nicht klassifizierte (AUB-N)
CoI	Conflict of interest
COS	(engl. controlled ovarian stimulation) kontrollierte ovarielle Stimulation
CS	Cowden-Syndrom
CT	Computertomographie
DELBI	Deutsches Leitlinienbewertungsinstrument
DELPHI	mehrstufiges Befragungsverfahren
DFS	(engl. disease free survival) krankheitsfreies Überleben
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft e. V.
DKH	Deutsche Krebshilfe e. V.
EB	Endometriumbiopsie
EBRT	(engl. external beam radiation therapy) externe (perkutane) Strahlentherapie
EC	Endometriumkarzinom
EK	Expertenkonsens
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EPIC	The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition
ETS	erbliches (hereditäres) Tumorsyndrom
FDG	Fluordesoxyglucose
FIGO	International Federation of Gynecology and Obstetrics
FKS	Fall-Kontroll-Studie(n)
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
G-CSF	Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor

Abkürzung	Erläuterung
GendDG	Gendiagnostikgesetz
G-I-N	Guidelines International Network
GOG	Gynaecological Oncology Group (USA)
GnRH	(engl. Gonadotropin-releasing hormone) Gonadotropin freisetzendes Hormon
Gy	Gray
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HNO	Hals-Nasen-Ohren(-Heilkunde)
HWS	Halswirbelsäule
HE4	humanes Epididymis Protein 4
HNPCC	hereditary non-polyposis colorectal cancer
HR	(engl. hazard ratio) Hazard-Ratio
HSK	Hysteroskopie
HT/HRT	Hormontherapie in der Peri- und Postmenopause (auch als Hormone replacement therapy [HRT] gebräuchlich)
ICD-10	(engl. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (Ausgabe 10)
ICD-O-3	(engl. International Classification of Diseases for Oncology) Internationale Klassifikation der Krankheiten für die Onkologie (Ausgabe 3, 1. Revision)
ICF	(engl. Classification of Functioning, Disability and Health) Internationale Klassifikation der Funktionsfähigkeit, Behinderung und Gesundheit (Stand 2005)
IHC	Immunhistochemie
IKNL	Integraal Kankercentrum Nederland
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IR	(engl. incidence ratio) Inzidenz-Ratio, Inzidenzverhältnis
KRK	kolorektales Karzinom
KS	Kohortenstudie(n)

Abkürzung	Erläuterung
LA	Leitlinienadaptation
LDR	(engl. low dosed rate) niedrige Dosierungsrate
LFS	Li-Fraumeni-Syndrom
LK	Lymphknoten
LNE	Lymphonodektomie/Lymphadenektomie
LoE	(engl. Level of Evidence) Evidenzgrad
LR	(engl. likelihood ratio) Wahrscheinlichkeitsverhältnis
LS	Lynch-Syndrom
LVSI	(engl. lymphovascular space invasion) Lymphgefäßeinbruch
LZR	Lebenszeitrisiko
MA	Metaanalyse
MAP	MUTYH-assoziierte Polyposis
MDR	(engl. medium dosed rate) mittlere Dosierungsrate
MGA	Megestrolacetat
MMR	Mismatch-Repair
MMMT	maligner Müllerscher Misch tumor/maligner mesodermaler Misch tumor: Karzinosarkom
MPA	Medroxyprogesteronacetat
MRT	Magnetresonanztomographie
MSA	Mikrosatelliten-Analyse
MSI	Mikrosatelliten-Instabilität
NCCN	National Comprehensive Cancer Network (USA)
NCDB	National Cancer Database (USA)
NGC	National Guideline Clearinghouse (USA)
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence (UK)

Abkürzung	Erläuterung
NL	Niederlande, niederländisch
NNT	(engl. number needed to treat) Anzahl der notwendigen Behandlungen
NPV	(engl. negative predictive value) negativer prädiktiver Wert
OL	Leitlinienprogramm Onkologie
OR	(engl. odds ratio) Risikoverhältnis
OS	(engl. overall survival) Gesamtüberleben
PALM	Polyp (AUB-P), Adenomyosis (AUB-A), Leiomyom (AUB-L), Malignom und Hyperplasie (AUB-M)
PCOS	polyzystisches Ovarialsyndrom
pCR	(engl. pathological complete remission) pathologische Komplettremission
PET-CT	Positronenemissionstomographie + Computertomographie
PHTS	PTEN-Hamartom-Tumor-Syndrom
PMB	postmenopausale Blutung
PPV	(engl. positive predictive value) positiver prädiktiver Wert
QoL	(engl. quality of life) Lebensqualität
RCT	(engl. randomized controlled trial) randomisierte kontrollierte Studie
ROC	(engl. receiver operating characteristics) Empfänger-Verhaltens-Charakteristik
RR	(engl. risk ratio) relatives Risiko
RT	Radiotherapie
SEER	The Surveillance, Epidemiology, and End Results Program of the National Cancer Institute (USA)
SEOC	synchrones Endometrium- und Ovarialkarzinom
SIR	(engl. standardized incidence ratio) standardisiertes Inzidenzverhältnis
SLNB	(engl. sentinel lymph node biopsy) Sentinel-Lymphknoten-Biopsie
SR	systematischer Review

<b>Abkürzung</b>	<b>Erläuterung</b>
TVU/TVS	transvaginaler Ultraschall/transvaginale Sonographie
UICC	Union internationale contre le cancer)
vs.	versus
WHI	The Women's Health Initiative (USA)
WHO	World Health Organization
WHR	(engl. waist to hip ratio) Verhältnis Taille zu Hüfte



## 2. Einführung

### 2.1. Geltungsbereich und Zweck

### 2.2. Patientenzielgruppe und Adressaten

Die interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Endometriumkarzinoms (ICD-10 C54.1 [1]) umfasst Patientinnen mit Präkanzerosen (ICD-10 N85.1 [1]) und invasiven Karzinomen des Endometriums. Die Empfehlungen der Leitlinie richten sich an alle Ärztinnen und Ärzte sowie Angehörige von Berufsgruppen, die mit der Versorgung von Patientinnen mit Endometriumkarzinom befasst sind. Dies sind vor allem Gynäkologen, Allgemeinmediziner, Radiologen, Pathologen, Radioonkologen, Hämatologen/Onkologen, Psychoonkologen, Palliativmediziner und Pflegekräfte.

Die Leitlinie, insbesondere die Patientenversion, richtet sich ferner an alle an einem Endometriumkarzinom erkrankten Frauen sowie an deren Angehörige. Der Anwendungsbereich der Leitlinie umfasst den ambulanten und den stationären Versorgungssektor: Die Erkennung von Frühsymptomen und die Nachsorge liegt größtenteils im Arbeitsbereich der niedergelassenen Kolleginnen und Kollegen, während die operative Behandlung im stationären Bereich stattfindet. Die Strahlentherapie und die medikamentöse Systemtherapie finden sowohl im Bereich der niedergelassenen Kolleginnen und Kollegen als auch in den entsprechenden Ambulanzen größerer Kliniken statt.

#### Weitere Adressaten der Leitlinie sind:

- die medizinisch-wissenschaftlichen Fachgesellschaften und Berufsverbände;
- Interessenvertretungen der Frauen (Frauengesundheitsorganisationen, Patienten- und Selbsthilfeorganisationen);
- Qualitätssicherungseinrichtungen und Projekte auf Bundes- und Länderebene (AQUA, Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen, Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren usw.);
- gesundheitspolitische Einrichtungen und Entscheidungsträger auf Bundes- und Länderebene;
- Kostenträger.

### 2.3. Zielsetzung

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. Auch die Behandlung seltener histologischer Subtypen sowie erblicher Varianten wird thematisiert.

Behandelt werden die Möglichkeiten zum Erhalt der Reproduktionsfähigkeit bei gleichzeitiger onkologischer Sicherheit, die Rehabilitationsmaßnahmen, die Nachsorge, die Palliativtherapie und die psychoonkologische Begleitung. Diese ist bei dem Endometriumkarzinom, das insbesondere nach Anwendung einer Bestrahlung das Sexualleben der Frauen in relevantem Ausmaße verändert, notwendig. Die Empfehlungen richten sich an

behandelnde Ärztinnen und Ärzte, Pflegeberufe und medizinische Partner, die in die Behandlung von Patientinnen mit Endometriumkarzinom involviert sind.

Durch die Aufarbeitung der Evidenzen wird die optimale Früherkennung und Diagnostik des Endometriumkarzinoms und seiner Vorstufen eruiert. Hier bestehen Potenziale zur Verbesserung der Früherkennung durch konsequente Beachtung entsprechender Symptome. Zum anderen besteht mit hoher Wahrscheinlichkeit ein großes Potenzial zur Reduktion von unnötiger Beunruhigung und Kosten durch Vermeidung von nicht sinnvollen diagnostischen Maßnahmen.

Durch eine evidenzbasierte risikoadaptierte Therapie können bei den Frauen mit Endometriumkarzinom mit geringem Risiko eine unnötige Radikalität bei der Operation und nicht sinnvolle adjuvante Strahlen- und/oder Chemotherapien vermieden werden. Dies reduziert zum einen deutlich die therapieinduzierte Morbidität und erhöht die Lebensqualität der Patientinnen. Auf der anderen Seite werden unnötige Kosten vermieden. Für die Frauen mit einem Endometriumkarzinom mit hohem Rezidivrisiko definiert die Leitlinie die optimale operative Radikalität sowie die ggf. erforderliche adjuvante Chemotherapie und/oder adjuvante Strahlentherapie. Durch den evidenzbasierten optimalen Einsatz der verschiedenen Therapiemodalitäten sollten Überleben und Lebensqualität dieser Patientinnen verbessert werden. Die S3-Leitlinie zum Endometriumkarzinom soll eine Grundlage für die Arbeit der zertifizierten gynäkologischen Krebszentren sein. Die auf dieser Leitlinie basierenden Qualitätsindikatoren sollen in den Zertifizierungsprozess dieser Zentren einfließen.

## 2.4. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Die S3-Leitlinie ist bis zur nächsten Aktualisierung gültig, die maximale Gültigkeitsdauer beträgt 5 Jahre. Vorgesehen sind regelmäßige Aktualisierungen, bei dringendem Änderungsbedarf werden Amendments erarbeitet, die in neuen Versionen der Leitlinie publiziert werden. Angestrebt wird eine Aktualisierung im 2-Jahresrhythmus. Kommentare und Hinweise für den Aktualisierungsprozess sind ausdrücklich erwünscht und können an das Leitliniensekretariat:

Georg-August-Universität  
Universitätsmedizin Göttingen  
Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe  
Leitliniensekretariat  
Robert-Koch-Str. 40  
37075 Göttingen  
Postanschrift: 37099 Göttingen  
Telefon: +49 (0) 551-39 66501  
Fax: +49 (0) 551-39 66585  
E-Mail: [emons@med.uni-goettingen.de](mailto:emons@med.uni-goettingen.de)

oder das OL-Office (siehe Kapitel 1.4) adressiert werden

## 2.5. Grundlagen der Methodik

Die methodische Vorgehensweise bei der Erstellung der vorliegenden Leitlinie ist im Leitlinienreport dargelegt. Dieser ist im Internet auf den Seiten des Leitlinienprogramms Onkologie: (<http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/endometriumkarzinom/>) und den Seiten der AWMF (<http://awmf.org>), frei verfügbar.

Die in den Empfehlungskästen aufgeführten Angaben zur Evidenz- und Empfehlungsgraduierung (Empfehlungsgrad, Level of Evidence) sind im Anhang in den Kapiteln 13.3.1 und 13.3.2 erläutert.

### 2.5.1. **Unabhängigkeit und Darlegung möglicher Interessenkonflikte**

Die Deutsche Krebshilfe stellte über das Leitlinienprogramm Onkologie (OL) die finanziellen Mittel zur Verfügung. Diese Mittel wurden eingesetzt für Personalkosten, Büromaterial, Literaturbeschaffung und die Konsensuskonferenzen (Raummieten, Technik, Verpflegung, Moderatorenhonorare, Reisekosten der Teilnehmer). Die Erarbeitung der Leitlinie erfolgte in redaktioneller Unabhängigkeit von der finanzierenden Organisation. Alle Mitglieder legten während des Leitlinienprozesses eine schriftliche Erklärung zu eventuell bestehenden Interessenkonflikten vor. Die offengelegten Interessenkonflikte sind im Leitlinienreport (siehe Kapitel 1.8) zu dieser Leitlinie zu finden.

#### **Einholung von Interessenkonflikterklärungen**

Von allen Leitliniengruppenmitgliedern wurden zu Beginn des Leitlinienprojektes Interessenkonflikterklärungen eingeholt. Hierbei wurde die Vorlage der AWMF „Erklärung über Interessenkonflikte“ verwendet. Die Interessenkonflikterklärung des Leitlinienkoordinators wurde dem OL-Office zur Prüfung weitergeleitet, die übrigen wurden vom Leitlinienkoordinator geprüft.

#### **Umgang mit möglichen Interessenkonflikten**

Auf dem ersten Konsensustreffen am 19.06.2015 in Frankfurt am Main wurde einstimmig konsentiert, dass Mandatsträger, die Studien zum Thema „Endometriumkarzinom“ geleitet haben, zu den entsprechenden Statements und Empfehlungen nicht mit abstimmen sollten. Sie konnten aber Unterlagen und weiterführende Informationen zur Verfügung stellen und mitdiskutieren. Angegeben werden sollten Drittmittel aus der Industrie und Advisory Boards. Der Firmenname (Drittmittel) sollte genannt werden. Bei Drittmittelangaben sollte transparent gemacht werden, von welcher Firma diese stammen und wofür diese ausgegeben wurden. Personen, die industrieangeworbene Drittmittel bezogen haben, die in Bezug zum Endometriumkarzinom stehen, oder die einem Advisory Board angehören, welches mit dieser Indikation im Zusammenhang steht, sollten bei den jeweils davon betroffenen Statements und Empfehlungen nicht mit abstimmen

**An dieser Stelle möchten wir allen Mitarbeitern für ihre ausschließlich ehrenamtliche Mitarbeit an dem Projekt danken!**

## 3. Epidemiologie und Risikofaktoren, Prävention des Endometriumkarzinoms

### 3.1. Epidemiologie und Risikofaktoren

#### 3.1.1. Alter

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
3.1	Mit höherem Alter steigt das Risiko für das Auftreten eines Endometriumkarzinoms.	ST	1	[2]

**Tabelle 1: Übersicht über die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für Deutschland, ICD-10 C54–C55 [2]**

	Frauen (2011)	Frauen (2012)	Frauen (Prognose für 2016)
Neuerkrankungen	11.140	10.930	10.800
rohe Erkrankungsrate <sup>1</sup>	27,1	26,6	26,2
standardisierte Erkrankungsrate <sup>1,2</sup>	16,9	16,6	15,8
mittleres Erkrankungsalter <sup>3</sup>	69	69	
Sterbefälle	2.442	2.515	
rohe Sterberate <sup>1</sup>	5,9	6,1	
standardisierte Sterberate <sup>1,2</sup>	3,0	3,0	
5-Jahres-Prävalenz	45.900	45.600	
	nach 5 Jahre	nach 10 Jahren	
absolute Überlebensrate (2011–2012) <sup>4</sup>	71 (66–73)	58 (55–61)	
relative Überlebensrate (2012–2012) <sup>4</sup>	80 (75–82)	76 (73–78)	
<sup>1</sup> je 100.000 Personen <sup>2</sup> altersstandardisiert nach alter Europabevölkerung <sup>3</sup> Median <sup>4</sup> in Prozent (niedrigster und höchster Wert der einbezogenen Bundesländer)			

### 3.1.2. Hormontherapie (HRT) ohne Gestagenschutz

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
3.2	Eine alleinige Hormontherapie mit Östrogenen ohne Gestagenschutz ist bei nicht hysterektomierten Frauen ein Risikofaktor für das Auftreten eines Endometriumkarzinoms. Der Effekt ist von der Dauer der Anwendung abhängig.	ST	2	[3-8]

### 3.1.3. Hormontherapie (HRT) mit Gestagenschutz

#### 3.1.3.1. Kontinuierlich-kombinierte Östrogen-Gestagen-Therapie

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
3.3	Bei einer kontinuierlich-kombinierten Hormontherapie mit konjugierten equinen Östrogenen und Medroxyprogesteronacetat als Gestagen mit durchschnittlich 5,6 Jahren Anwendungsdauer wurde eine Reduktion des Endometriumkarzinomrisikos beobachtet.	ST	2	[9]
3.3.1	Eine kontinuierlich-kombinierte Hormontherapie mit < 5 Jahren Anwendungsdauer kann hinsichtlich des Endometriumkarzinomrisikos als sicher angesehen werden.	ST	2	[3, 4, 6, 7, 9-12]

#### 3.1.3.1.1. Langzeitanwendung einer kontinuierlich-kombinierten HRT

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
3.4	Unter Langzeitanwendung einer kontinuierlich-kombinierten Hormontherapie > 6 Jahre bzw. > 10 Jahre wurde ein erhöhtes Risiko für die Entstehung eines Endometriumkarzinoms beobachtet.	ST	3	[6, 7]

## 3.1.3.1.2. Verwendung von Progesteron oder Dydrogesteron

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
3.5	Die Verwendung von Progesteron oder Dydrogesteron im Rahmen einer kontinuierlich-kombinierten Hormontherapie kann das Risiko der Entstehung eines Endometriumkarzinoms erhöhen.	ST	3	[12]

Tabelle 2: Endometriumkarzinomrisiko in Abhängigkeit von BMI und kombinierter HRT-Anwendung [13]

BMI	RR <sup>1</sup>	EC-Risiko bei Nichtanwenderinnen	EC-Risiko bei Anwenderinnen
27	1,22 (1,19-1,24)	1,31 (95 % CI 1,2-1,4)	1,08 (95 % CI 1,0-1,1)
32	2,09 (1,94-2,26)	2,74 (95 % CI 2,0-3,4)	1,34 (95 % CI 1,1-1,6)
37	4,36 (3,75-5,10)	7,54 (95 % CI 4,1-13,9)	1,78 (95 % CI 1,2-2,7)
42	9,11 (7,26-11,51)	20,70 (95 % CI 8,3-51,8)	2,38 (95 % CI 1,3-4,5)

## 3.1.3.2. Sequenziell-kombinierte Östrogen-Gestagen-Therapie

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
3.6	Die sequenziell-kombinierte Hormontherapie kann das Risiko der Entstehung eines Endometriumkarzinoms erhöhen. Der Effekt ist von der Dauer, Art und Dosis der Gestagenanwendung abhängig.	ST	3	[3, 4, 6-8, 11]
3.7	Die sequenziell-kombinierte Hormontherapie mit einer Anwendungsdauer < 5 Jahren und unter Verwendung eines synthetischen Gestagens über mindestens 12-14 Tage pro Monat kann hinsichtlich des Endometriumkarzinomrisikos als sicher angesehen werden.	ST	3	[3, 4, 8]

## 3.1.4. Tibolon

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
3.8	Unter Tibolon wurde ein erhöhtes Risiko für die Entstehung eines Endometriumkarzinoms beobachtet.	ST	3	[3], [14], [8]

<sup>1</sup> Angaben gemäß dem stückweise linearen Modell.

### 3.1.5. Tamoxifen

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
3.9	Eine Therapie mit Tamoxifen ist ein Risikofaktor für das Auftreten eines Endometriumkarzinoms. Der Effekt ist von der Dauer der Anwendung abhängig.	ST	1	[15-18]

### 3.1.6. Orale Kontrazeptiva

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
3.10	Orale Kontrazeptiva reduzieren das Risiko der Entstehung eines Endometriumkarzinoms. Die Stärke des Effektes ist von der Einnahmedauer abhängig.	ST	2	[19, 20]

### 3.1.7. Ovarielle Stimulationstherapie

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
3.11	Eine ovarielle Stimulationstherapie erhöht das Endometriumkarzinomrisiko im Vergleich zu populationsbasierten Kontrollen, nicht jedoch im Vergleich zu infertilen Frauen.	ST	4	[21, 22]

### 3.1.8. Weitere biologische Risikofaktoren

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
3.12	Ein spätes Menarchealter und ein spätes Alter bei der Geburt des letzten Kindes sind mit einem reduzierten Risiko, ein spätes Menopausenalter ist mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten eines Endometriumkarzinoms assoziiert.	ST	3	[23-25]
3.13	Diabetes mellitus, eine gestörte Glucosetoleranz, das metabolische Syndrom und das Syndrom der polyzystischen Ovarien (PCOS) erhöhen das Risiko für das Auftreten eines Endometriumkarzinoms.	ST	3	[26-40]
3.14	Ein erhöhter Body-Mass-Index (BMI) erhöht das Risiko für das Auftreten eines Endometriumkarzinoms.	ST	3	[41], [13], [42], [43], [44], [45]
3.15	Eine positive Familienanamnese hinsichtlich Endometriumkarzinom und/oder Kolonkarzinom ist mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten eines Endometriumkarzinoms assoziiert.	ST	3	[46]

## 3.2. Risikoreduzierende Faktoren

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
3.16	Körperliche Aktivität ist mit einem reduzierten Risiko für das Auftreten eines Endometriumkarzinoms assoziiert.	ST	3	[47-51]
3.17	Die Verwendung von Intrauterinpessaren (Kupferspirale oder therapeutisch eingesetzte Levonorgestrelspirale) ist mit einem reduzierten Risiko für das Auftreten eines Endometriumkarzinoms assoziiert	ST	3	[52], [53]

## 3.3. Zusammenfassender Überblick über die risikoe erhöhenden und risikoreduzierenden Faktoren

Tabelle 3: Das Risiko für das Auftreten eines Endometriumkarzinoms

... ist erhöht ...	... ist erniedrigt ...
<ul style="list-style-type: none"> <li>mit zunehmendem Alter.</li> <li>durch eine Therapie mit Tamoxifen in Abhängigkeit von der Dauer der Therapie.</li> <li>durch eine alleinige Hormontherapie mit Östrogenen ohne Gestagenschutz bei nicht hysterektomierten Frauen in Abhängigkeit von der Dauer der Anwendung.</li> <li>bei Langzeitanwendung (&gt; 6 bzw. &gt; 10 Jahre) einer kontinuierlich-kombinierten Hormontherapie.</li> <li>bei sequenziell-kombinierter Hormontherapie in Abhängigkeit von der Dauer, Art und Dosis der Gestagenanwendung.</li> <li>bei Verwendung von Progesteron oder Dydrogesteron im Rahmen einer kontinuierlich-kombinierten und einer sequenziellen Hormontherapie.</li> <li>bei Tiboloneinnahme.</li> <li>bei spätem Menopausenalter.</li> <li>bei Diabetes mellitus, gestörter Glucosetoleranz, metabolischem Syndrom und polyzystischem Ovarialsyndrom.</li> <li>bei erhöhtem Body-Mass-Index.</li> <li>bei positiver Familienanamnese hinsichtlich Endometrium- und/oder Kolonkarzinom.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>bei einer kontinuierlich-kombinierten Hormontherapie mit konjugierten equinen Östrogenen und Medroxyprogesteron-acetat als Gestagen.</li> <li>bei Einnahme oraler Kontrazeptiva in Abhängigkeit von der Einnahmedauer.</li> <li>bei spätem Menarchealter, spätem Alter bei Geburt des letzten Kindes.</li> <li>bei körperlicher Aktivität.</li> <li>bei IUP-Anwendung, insbesondere Levonorgestrel-IUP.</li> <li>bei Raucherinnen.</li> </ul>



## 4. Früherkennung und Diagnostik des Endometriumkarzinoms

### 4.1. Früherkennung/Diagnostik bei asymptomatischen Frauen

#### 4.1.1. Asymptomatische Frauen ohne erhöhtes Risiko

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
4.1	Die vorliegenden Daten zeigen <b>nicht</b> , dass Früherkennungsuntersuchungen von asymptomatischen Frauen ohne erhöhtes Risiko für ein Endometriumkarzinom mit transvaginalem Ultraschall die endometriumkarzinomspezifische Mortalität senken.		EK	
4.2	Eine transvaginale Ultraschalluntersuchung bei asymptomatischen Frauen ohne erhöhtes Risiko für ein Endometriumkarzinom zum Zwecke der Früherkennung des Endometriumkarzinoms soll nicht durchgeführt werden.		EK	

#### 4.1.2. Asymptomatische Frauen mit erhöhtem Risiko

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
4.3	Die vorliegenden Daten zeigen nicht, dass Früherkennungsuntersuchungen von asymptomatischen Frauen mit erhöhtem Risiko für ein Endometriumkarzinom (wie Lynch-Syndrom, Adipositas, Diabetes mellitus, Hormontherapie, metabolisches Syndrom, PCO-Syndrom) mit transvaginalem Ultraschall die endometriumkarzinomspezifische Mortalität senken.		EK	
4.4	Die vorliegenden Daten zeigen nicht, dass Früherkennungsuntersuchungen mit Endometriumbiopsie, Pipelle, Tao Brush, Tumormarker, fraktionierter Abrasio oder Hysteroskopie von asymptomatischen Frauen mit erhöhtem Risiko für ein Endometriumkarzinom (wie Lynch-Syndrom, Adipositas, Diabetes mellitus, Hormontherapie, metabolisches Syndrom, PCO-Syndrom) die endometriumkarzinomspezifische Mortalität senken.	ST	4	[54], [55]
4.5	Eine transvaginale Ultraschalluntersuchung bei asymptomatischen Frauen mit erhöhtem Risiko für ein Endometriumkarzinom (wie Lynch-Syndrom, Adipositas, Diabetes mellitus, Hormontherapie, metabolisches Syndrom, PCO-Syndrom) zum Zwecke der Früherkennung des Endometriumkarzinoms soll nicht durchgeführt werden.		EK	

### 4.1.3. Asymptomatische Frauen unter Tamoxifentherapie

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
4.6	Bei asymptomatischen Patientinnen unter einer Tamoxifen-therapie soll die transvaginale Ultraschalluntersuchung zur Früherkennung eines Endometriumkarzinoms <b>nicht</b> durchgeführt werden.	A	3	[56-60]

### 4.1.4. Postmenopausale Hormontherapie (HRT)

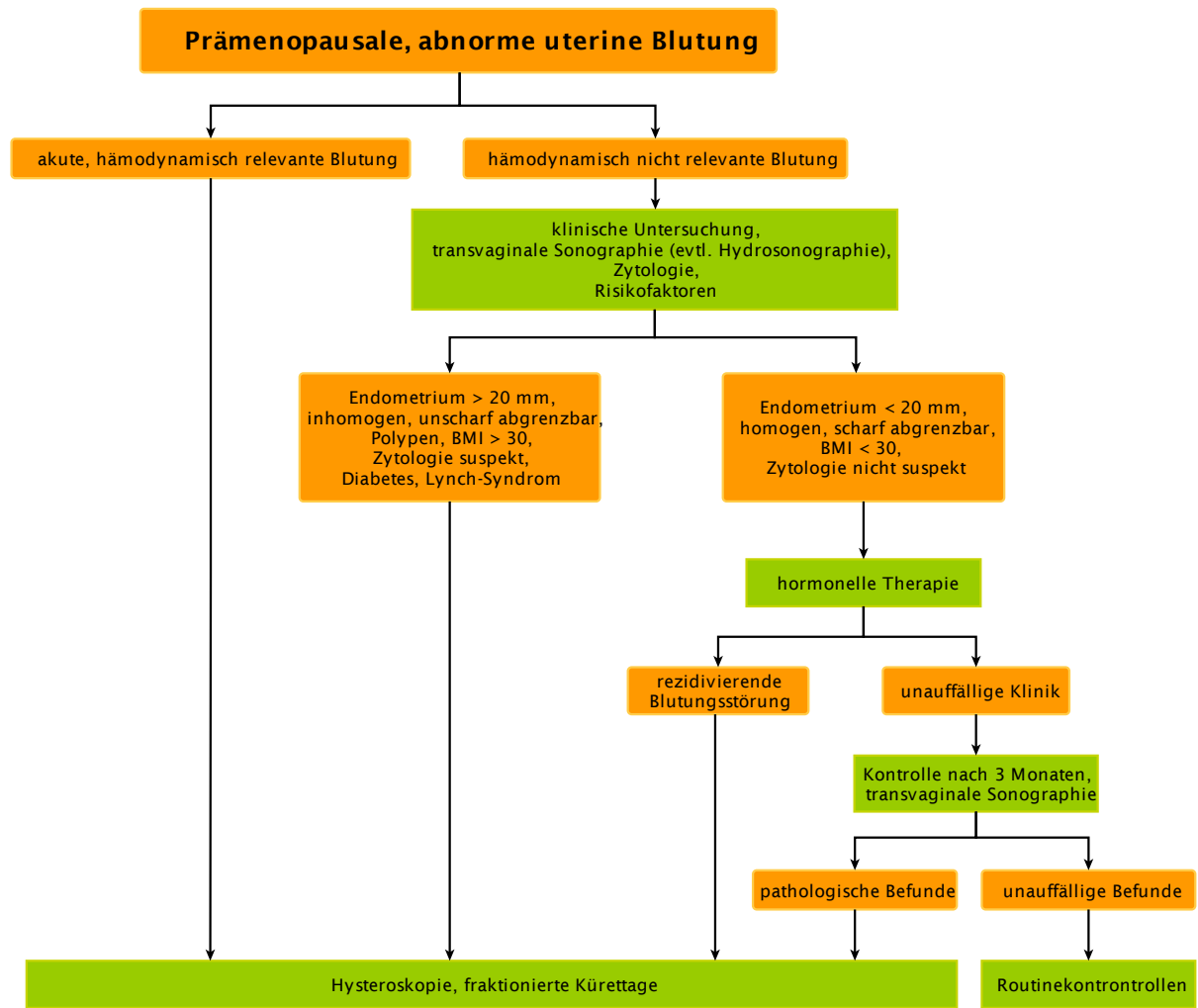
Postmenopausal wird die Endometriumdicke durch die Einnahme einer Hormontherapie (HRT) beeinflusst, ebenso das Risiko für das Auftreten eines Endometriumkarzinoms. Die Art der HRT ist auch für die sonographische Beurteilung der Endometriumdicke von Bedeutung. In der Studie von Van den Bosch et al. [61] mit insgesamt 238 Frauen betrug die durchschnittliche Endometriumdicke unter einer kontinuierlichen kombinierten Östrogen-Gestagen HRT  $3,5 \pm 1,6$  mm, wohingegen die Endometriumdicke unter der Einnahme von Tibolon  $4,1 \pm 1,9$  mm und unter der Einnahme einer sequenziellen HRT  $5,5 \pm 2,5$  mm betrug [61]. Die Endometriumdicke unter einer sequenziellen HRT ist damit um 1,4 mm signifikant dicker als unter der Einnahme von Tibolon oder einer kontinuierlichen HRT ( $p = 0,0001$ ). Verwendet man also die Cut-off-Werte von Patientinnen ohne HRT für eben Patientinnen, die eine HRT einnehmen, so liegt eine niedrigere diagnostische Spezifität für das Erkennen eines Endometriumkarzinoms vor, v. a. bei Patientinnen unter sequenzieller HRT.

## 4.2. Abklärung bei abnormen prämenopausalen uterinen Blutungen

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
4.7	Das Risiko für ein Endometriumkarzinom oder eine atypische Endometriumhyperplasie bei prämenopausalen Frauen mit abnormen uterinen Blutungen liegt unter 1,5 %.	ST	2	[62]
4.8	Bei Frauen mit prämenopausaler abnormer uteriner Blutung ohne Risikofaktoren (suspekte Zytologie, Adipositas, Lynch-Syndrom, Diabetes, Polypen u. a.) sollte zunächst ein konservativer Therapieversuch unternommen werden, sofern die Blutung nicht hämodynamisch relevant ist. Bei Versagen der konservativen Therapie sollte eine Hysteroskopie/Abrasio erfolgen.		EK	
4.9	Für die sichere Diagnose eines Endometriumkarzinoms ist die Hysteroskopie in Kombination mit fraktionierter Abrasio der Goldstandard.	ST	3	Literatur: [63], [64], [65]
4.10	Die diagnostischen Verfahren wie Pipelle und Tao Brush bei der symptomatischen Patientin zeigen in kleineren Serien vergleichbare positive und negative prädiktive Werte in der Diagnose von Endometriumkarzinomen wie eine Abrasio plus Hysteroskopie. Größere vergleichende Studien fehlen jedoch.	ST	3	Literatur: [66]

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
4.10.1	Eine flächendeckende, qualitätsgesicherte Verfügbarkeit dieser diagnostischen Verfahren ist derzeit in Deutschland nicht gegeben.			EK

### 4.2.1. Algorithmus zur Abklärung bei abnormen prämenopausalen uterinen Blutungen



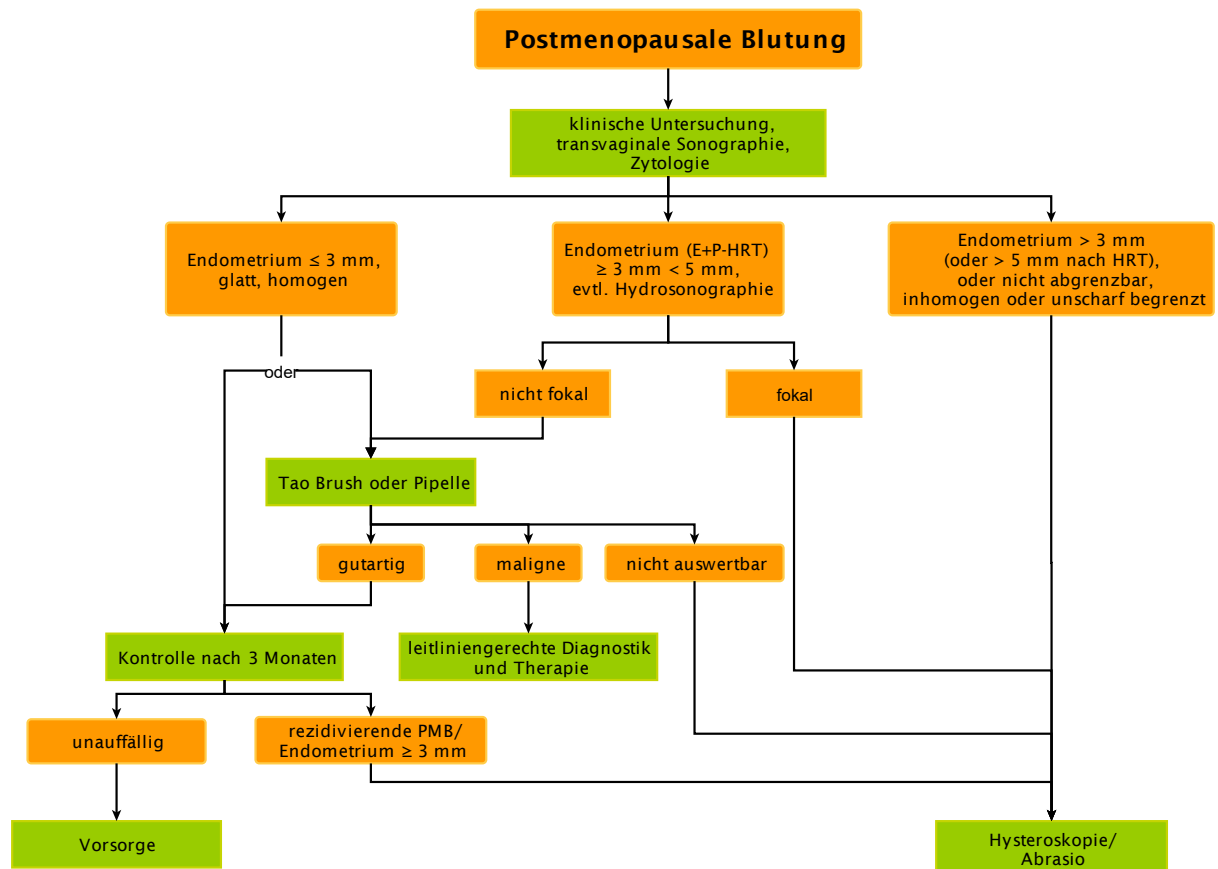
Abkürzung:  
BMI: Body-Mass-Index

Abbildung 1: Algorithmus „Abklärung der abnormen prämenopausalen uterinen Blutung“

### 4.3. Vorgehen bei postmenopausaler Blutung (PMB)

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
4.11	Bei einer Frau mit erstmaliger PMB und einer Endometriumdicke $\leq 3$ mm sollte zunächst eine sonographische und klinische Kontrolluntersuchung in drei Monaten erfolgen.	B	1	[67]
4.12	Das Weiterbestehen oder Wiederauftreten der klinischen Symptomatik oder Zunahme der Endometriumdicke soll zu einer histologischen Abklärung führen.			EK

#### 4.3.1. Algorithmus zum Vorgehen bei Blutungen bei peri- bzw. postmenopausalen Frauen



Abkürzungen:  
 E: Estrogen/Ostrogen  
 P: Progesteron  
 HRT: Hormontherapie  
 PMB: Postmenopausale Blutung

**Abbildung 2:** Abbildung 3: Algorithmus „Diagnostisches Vorgehen bei Blutungen bei peri- bzw. postmenopausalen Frauen“  
 Literatur: [68], [67], [62]

## 4.4. Bildgebende Diagnostik

### 4.4.1. Allgemeines zur Bildgebung

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
4.13	<p>Beim Endometriumkarzinom ist das operative Staging mit histopathologischer Untersuchung die Referenzmethode für die lokale Ausbreitungsdiagnostik.</p> <p>Für Fernmetastasen außerhalb des üblichen Operationsbereichs ist Bildgebung die primäre diagnostische Methode.</p>			EK

### 4.4.2. Bildgebende Basisdiagnostik

#### 4.4.2.1. Röntgen-Thorax

In der Primärdiagnostik des Endometriumkarzinoms wird der Röntgen-Thorax in 2 Ebenen von der IKNL- und ACR-Leitlinie empfohlen [69], [70]. Als Basisuntersuchung dient er primär der Beurteilung des präoperativen kardiopulmonalen Status und ermöglicht gleichzeitig die Beurteilung einer seltenen pulmonalen Metastasierung. Der präoperative Röntgen-Thorax dient weiterhin als Ausgangsbefund für eventuelle Verlaufskontrollen.

Bei Erstmanifestation des Endometriumkarzinoms sind pulmonale Fernmetastasen zwar insgesamt selten, führen jedoch zum FIGO-Stadium IV. In einer retrospektiven Multicenterstudie berichten Amkreutz et al. [71], dass bei 1,3 % (7 von 541) Patientinnen im Röntgen-Thorax pulmonale Metastasen des Endometriumkarzinoms gefunden wurden. Alle betroffenen Patientinnen hatten High-risk-Subtypen (serös, klarzellig oder gering-differenziert endometrioid), und die Inzidenz von pulmonalen Metastasen betrug 4,1 % für diese Subtypen. Bei Patientinnen mit Low-risk-Endometriumkarzinomsubtypen wurden im Röntgen-Thorax keine pulmonalen Metastasen gefunden. 243 weitere Patientinnen hatten bei der Primärdiagnostik keine Thoraxbildgebung erhalten. Die Autoren schlussfolgern, dass bei Patientinnen mit Low-risk-Endometriumkarzinomsubtypen bezüglich Metastasendetektion auf den Röntgen-Thorax verzichtet werden kann. Bei Patientinnen mit High-risk-Subtypen liegen nach der Studie von Amkreutz et al. [71] bei ca. 4 % der Patientinnen pulmonale Metastasen vor, deren Detektion therapeutisch relevant sein kann.

#### 4.4.2.2. Abdomensonographie

Die Abdomensonographie ist eine Basisuntersuchung, insbesondere zur Beurteilung der inneren Organe, inklusive einer möglichen präexistenten Harnttransportstörung. Aufgrund von Darmgasüberlagerung ist die Beurteilung des kleinen Beckens und des Retroperitoneums jedoch nur eingeschränkt möglich. In Übereinstimmung mit der ACR-Leitlinie [70] wird die transabdominelle Sonographie für das Staging des Endometriumkarzinoms als nicht geeignet angesehen.

#### 4.4.2.3. Transvaginale Sonographie

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
4.14	Beim histologisch gesicherten primären Endometriumkarzinom sollte eine transvaginale Sonographie zur Beurteilung der Myometriuminfiltration und einer Zervixinfiltration erfolgen.	B	3	[72]
4.15	Die präoperative Bildgebung mittels transvaginaler Sonographie dient der Dokumentation und Operationsplanung, auch wenn die endgültige lokoregionäre Stadieneinteilung operativ-histologisch erfolgt.		EK	

#### 4.4.3. Schnittbildgebung für die lokale Ausbreitungsdiagnostik

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
4.16	Beim primären Endometriumkarzinom sollte für die präoperative Beurteilung der Myometriuminfiltration und Zervixbeteiligung eine MRT angeboten werden, wenn die transvaginale Sonographie eine eingeschränkte Bildqualität hat.	B	3	[72]
4.17	Bei Bedarf für nichtinvasive Beurteilung von lokoregionären Lymphknoten sollte dies mittels Schnittbildgebung erfolgen. <sup>2,3</sup>	B	3	[69, 70].[73-76]
4.18	Bei primärer Strahlentherapie sollte die lokoregionäre Ausbreitungsdiagnostik möglichst mittels MRT erfolgen. <sup>4</sup>		EK	

#### 4.4.4. Bildgebung für Fernmetastasen

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
4.19	Bei begründetem Verdacht auf Fernmetastasierung sollten zur Therapieplanung mögliche Fernmetastasen mittels Schnittbildgebung (und ggf. Skelettszintigraphie) evaluiert werden.	B	3	[69, 70, 75]

<sup>2</sup> Z. B. bei bildgebender Ausbreitungsdiagnostik vor primärer Radiotherapie oder bei Planung des operativen Vorgehens bei fortgeschrittener Karzinomerkrankung (cT3).

<sup>3</sup> Transabdominelle und transvaginale Sonographie sind hierfür nicht geeignet.

<sup>4</sup> Wenn eine MRT nicht möglich ist, stehen alternativ CT oder PET-CT zur Verfügung. Zu beachten ist, dass die Kosten für ein PET-CT von den gesetzlichen Krankenversicherungen derzeit nur im Einzelfall auf Antrag übernommen werden.

## 4.5. Pathologie

### 4.5.1. Dualistisches Modell zur Pathogenese des Endometriumkarzinoms (s. Tabelle 4)

Ein ursprünglich auf Jan Bokhman [77] zurückgehendes simplifiziertes Modell beschreibt zwei Typen des Endometriumkarzinoms mit unterschiedlicher Biologie und Pathogenese, dem bestimmte histomorphologische und molekulare Subtypen zugeordnet werden können.

Endometrioid- und muzinöse Karzinome, die Typ-I-Karzinome, entstehen typischerweise unter dem Einfluss eines Hyperöstrogenismus auf Boden einer atypischen Endometriumhyperplasie und sind zum überwiegenden Teil durch ein niedriges Stadium und einen günstigen Verlauf charakterisiert. Ihr Bezug zu Östrogenen kommt auch durch den perimenopausalen Altersgipfel und die meist hohe Expression von Östrogen- und Progesteronrezeptoren zum Ausdruck. Ihre Pathogenese durchläuft eine Adenom-Karzinom-Sequenz mit anschließender Progression von einem niedrigen zu einem höheren Malignitätsgrad und wird oft mit jener des sporadischen kolorektalen Karzinoms verglichen.

Wesentliche, meist früh auftretende molekulare Veränderungen erfassen die Gene PTEN, K-RAS und  $\beta$ -catenin sowie das Mismatch-Reparatur-System [78], während TP53-Mutationen erst im Zuge der Karzinomprogression vorkommen. Endometrioid- Karzinome ohne assoziierte Hyperplasie weisen vermutlich Unterschiede in der molekularen Pathogenese und Prognose auf [79], [80]. Typ-II-Karzinome entstehen typischerweise auf Boden eines atrophischen Endometriums bzw. innerhalb von (glandulär-zystischen) Endometriumpolypen.

Histologisch werden darunter nicht-endometrioid- Karzinome, im Speziellen die serösen und derzeit auch die klarzelligigen Karzinome subsumiert. Ihr Altersgipfel liegt im Senium, eine Expression von Östrogen- und Progesteronrezeptoren fehlt meist oder ist schwach, wodurch ein klarer pathogenetischer Bezug zu den weiblichen Sexualhormonen fehlt. Ihre Entstehung wird als de novo auf Boden eines intraepithelialen Karzinoms angenommen, das aber nur für das seröse Karzinom (seröses intraepitheliales Karzinom = SEIC) beschrieben ist.

Auf molekularer Ebene kommt es früh in der Pathogenese zu TP53-Mutationen und zu Überexpression von Cyclin E sowie zu Alterationen des PIK3CA-Pathways [81]. Die für die Typ-I-Karzinome charakteristischen genetischen Veränderungen in PTEN, K-RAS,  $\beta$ -catenin sowie dem Mismatch-Reparatur-System sind sehr selten.

**Tabelle 4: Dualistisches Modell des Endometriumkarzinoms**

	Typ-I-Karzinome	Typ-II-Karzinome
Östrogen-Bezug	Ja	Nein
Endometrium	Meist Hyperplasie	Meist Atrophie; SEIC
Östrogen- bzw. Progesteronrezeptoren	Meist positiv	Meist negativ oder schwach positiv
Alter	55–65 Jahre	65–75 Jahre
Prognose	stadienabhängig, meist günstig	stadienabhängig, meist ungünstig
Stadium	Meist FIGO-Stadium I	Meist FIGO-Stadium II–IV
Histologischer Subtyp	Endometrioid + Varianten; muzinös	Serös, klarzellig
Molekulare Alterationen	PTEN-Inaktivierung Mikrosatelliteninstabilität β-catenin Mutationen K-ras-Mutationen	p53-Mutationen E-cadherin-Inaktivierung PIK3CA-Alteration
Molekulare Typen (TCGA)	POLE ultramutated, microsatellite instability hypermutated, copy number low	Copy number high (Serous like)

#### 4.5.2. Vorläuferläsionen des Endometriumkarzinoms

In der WHO-Klassifikation wird die atypische Endometriumhyperplasie (ICD-10 N85.1) [1] als Vorläuferläsion der Typ-I-Karzinome angeführt [82]. Synonym kann der Begriff der endometrioiden intraepithelialen Neoplasie (EIN) verwendet werden. Die Endometriumhyperplasie ohne Atypie (ICD-10 N85.0) [1] gilt hingegen nicht als Vorläuferläsion, sondern als Risikoerkrankung für die Entstehung eines Endometriumkarzinoms. Das SEIC wird nicht als Präneoplasie, sondern als Oberflächenkarzinom eingestuft, da es selten isoliert diagnostiziert wird und in mehr als 50 % der Fälle mit einem ausgedehnten extrauterinen serösen Karzinom einhergeht.

##### 4.5.2.1. Endometriumhyperplasien

Endometriumhyperplasien sind durch eine Vermehrung von Drüsen und Stroma infolge gesteigerter Proliferation charakterisiert. Bei einem Teil der Endometriumhyperplasien, speziell den atypischen Hyperplasien, ist im Vergleich zu einer gesteigerten Proliferationsphase zusätzlich das Verhältnis von Drüsen zu Stroma zugunsten der Drüsen verschoben [82]. Die atypische Hyperplasie ist durch eine klonale Expansion dicht liegender Drüsen mit zellulären Atypien charakterisiert. In der WHO-Klassifikation erfolgt eine zweistufige Untergliederung in Hyperplasie ohne Atypien und atypische Hyperplasie [82], die im Vergleich zu früheren Einteilungen in Tabelle 5 zusammengefasst ist.



**Tabelle 5: WHO-Klassifikation 2014 der Endometriumhyperplasie im Vergleich mit früheren Klassifikationen [82]**

Klassifikation nach Dallenbach-Hellweg	WHO-Klassifikation 1994/2003	WHO-Klassifikation 2014
Glandulär-zystische Hyperplasie	Einfache Hyperplasie ohne Atypien	Endometriumhyperplasie ohne Atypien
Adenomatöse Hyperplasie Grad 1	Komplexe Hyperplasie ohne Atypien	
Grad 2		
Grad 3	Einfache atypische Endometriumhyperplasie  Komplexe atypische Endometriumhyperplasie	Atypische Endometriumhyperplasie/EIN*

\*EIN = endometriale intraepitheliale Neoplasie

**4.5.2.2. Endometriumhyperplasie ohne Atypien**

Die Endometriumhyperplasie ohne Atypien entsteht in Folge einer protrahierten Stimulation des Endometriums durch Östrogene. Das Risiko für die Entstehung eines endometrioiden Endometriumkarzinoms (Typ-I-Karzinom) ist mit 1–4 % gering [83], [84], [85]. Die Endometriumhyperplasie ohne Atypien ist in etwa 95 % der Fälle polyklonal [86].

**4.5.2.3. Atypische Endometriumhyperplasie (AEH)**

Die atypische Endometriumhyperplasie entsteht in der Mehrzahl der Fälle ebenfalls infolge eines Hyperöstrogenismus und kann in seltenen Fällen bei hereditären Tumorerkrankungen mit erhöhtem Risiko für ein Endometriumkarzinom vorkommen. Dazu zählen speziell das Cowden-Syndrom (Keimbahnmutation für das Tumorsuppressor-Gen PTEN [87] und das Lynch-Syndrom (Inaktivierung der Mismatch-repair-Gene) [88].

Gegenüber einer Hyperplasie ohne Atypien kommt es neben einem komplexen Muster dicht liegender Drüsen zum Auftreten zellulärer Atypien [82]. Molekularpathologisch finden sich bereits Veränderungen wie im endometrioiden Endometriumkarzinom wie eine Mikrosatelliteninstabilität, eine Inaktivierung von PTE (meist infolge Mutation) und PAX2 sowie Mutationen in KRAS und CTNNB1- ( $\beta$ -catenin-) [78], die zum Teil diagnostisch hilfreich sind. Das Risiko für ein endometrioides Endometriumkarzinom (Typ-I-Karzinom) ist mit durchschnittlich 45 % deutlich erhöht [83], [84], [85].

In Hysterektomiepräparaten, die innerhalb von sechs Monaten nach der Abrasio entnommen wurden, findet sich in 40 bis 50 % bereits konkordant ein Karzinom [89]. Die atypische Hyperplasie ist differenzialdiagnostisch vom SEIC abzugrenzen, wobei Letzteres unter anderem durch einen hohen nukleären Atypiegrad und ein mutationsspezifisches immunhistochemisches Färbemuster für p53 charakterisiert ist.

### 4.5.3. Morphologie des Endometriumkarzinoms

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
4.20	Der Terminologie und der morphologischen Diagnostik der Endometriumhyperplasie soll die jeweils gültige Auflage der WHO-Klassifikation zugrunde gelegt werden.			EK
4.21	Molekularpathologisch werden Karzinosarkome (maligne Müllerische Mischtumoren, MMMT) den Karzinomen zugeordnet. Die histologische Beurteilung von Karzinosarkomen soll nach der jeweils gültigen WHO-Klassifikation erfolgen. Die FIGO- und TNM-Klassifikation soll in Analogie zu der beim Endometriumkarzinom erfolgen.			EK

#### 4.5.3.1. Tumortypisierung (s. Tabelle 6)

Die exakte Tumortypisierung ist therapeutisch und prognostisch relevant. In Zweifelsfällen sind immunhistochemische Zusatzuntersuchungen empfehlenswert [90], [91], [92], [82].

In der Majorität (70–80 %) handelt es um endometrioide Karzinome, deren histologische Varianten keine klinische Relevanz besitzen. Etwa 10–25 % der endometrioiden Karzinome zeigen eine plattenepitheliale Differenzierung, weniger häufig findet sich eine sekretorische Differenzierung, ein villoglanduläres oder sertoliformes Muster. Alle anderen Karzinomtypen sind dagegen wesentlich seltener. Eine muzinöse Differenzierung kann in endometrioiden Karzinomen vorkommen oder seltenerweise bei mehr als 50 % Anteil in einem Tumor als muzinöses Karzinom. Das seröse Karzinom, das klarzellige Karzinom und das undifferenzierte Karzinom machen 5 % und weniger aus, die neuroendokrinen Karzinome sind Raritäten.

Das seröse endometriale intraepitheliale Karzinom (SEIC) wird zwar als unmittelbare nicht-invasive Vorläuferläsion des serösen Karzinoms betrachtet, biologisch aber als Oberflächenkarzinom, da es nicht selten mit einer peritonealen Ausbreitung vergesellschaftet ist [93]. Beim SEIC ist das Oberflächen- und/oder Drüsenepithel durch hochgradig atypisches Epithel ersetzt [82].

Da eine Invasion oft schwierig zu diagnostizieren ist, wird speziell für Biopsien bzw. Abrasivmaterial die Verwendung des synonymen Begriffes minimales uterines seröses Karzinom empfohlen [82]. Das SEIC zeigt idente molekularpathologische Veränderungen wie das invasive seröse Endometriumkarzinom. Gemischte Karzinome bestehen aus mindestens zwei verschiedenen histologischen Typen, von denen eine einem Typ-II-Karzinom (serös, klarzellig) entsprechen und mindestens 5 % der Gesamttumormasse ausmachen muss [82].

**Tabelle 6: Histopathologische Klassifikation des Endometriumkarzinoms [82], [94]**

- Endometrioides Adenokarzinom
- Endometrioides Adenokarzinom-Varianten
  - Sekretorische Variante
  - Flimmerzellvariante
  - Villoglanduläre Variante
  - Variante mit plattenepithelialer Differenzierung
- Muzinöses Adenokarzinom
- Seröses Adenokarzinom
- Klarzelliges Adenokarzinom
- Gemischtes Karzinom
- Undifferenziertes Karzinom
  - Monomorpher Typ
  - Dedifferenzierter Typ
- Neuroendokrine Tumoren
  - Gut differenzierter neuroendokriner Tumor (Karzinoid)
  - Schlecht differenziertes kleinzelliges neuroendokrines Karzinom
  - Schlecht differenziertes großzelliges neuroendokrines Karzinom
- Andere Karzinome

Undifferenzierte Karzinome weisen keinerlei Differenzierung auf. Neben der monomorphen Variante wird nunmehr das dedifferenzierte Karzinom unterschieden, das eine Low-grade- (G1 oder G2) Komponente eines endometrioiden Karzinoms enthält. Differenzialdiagnostisch sind die dedifferenzierten Karzinome von den ebenfalls seltenen Karzinosarkomen (synonym: maligne Müllersche Mischtumoren; MMMT, [ICD-O 8980/3 [95]) abzugrenzen. Das Karzinosarkom des Endometriums wurde bisher in der S2K-Leitlinie „Uterine Sarkome“, Version 1.0, 2015, AWMF-Registernummer: 015/074, <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-074.html> [96] behandelt und wird jetzt in der S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientinnen mit des Endometriumkarzinom“ (dieses Dokument) abgebildet.

Diese zeigen biologische Ähnlichkeiten mit High-grade-Karzinomen, wurden in der WHO-Klassifikation aber in die Gruppe der gemischten epithelial-mesenchymalen Tumoren eingeordnet. Sie bestehen typischerweise aus einer hochmalignen epithelialen und einer malignen mesenchymalen Komponente. Diese sind, im Gegensatz zu den dedifferenzierten Karzinomen, in einem biphasischen Muster angeordnet. Je nach Gewebisdifferenzierung wird die mesenchymale Komponente als homolog (Strukturen, die im Uterus vorkommen, wie z. B. glatte Muskulatur) bzw. heterolog (Strukturen, die im Uterus nicht vorkommen, wie z. B. Knorpel und Knochen) bezeichnet.

Molekularpathologische Untersuchungen weisen auf die Entstehung aus einer Ursprungszelle und die Verwandtschaft mit Karzinomen hin [97], [98], [99]. Im TNM-System sind Karzinosarkome wie Endometriumkarzinome zu klassifizieren [100], [101].

Die Klassifikation neuroendokriner Tumoren des Endometriums orientiert sich grob an der Klassifikation der neuroendokrinen Tumoren des Gastrointestinaltraktes [82], [102], allerdings ohne dafür exakte Kriterien zu benennen.

#### 4.5.3.2. Grading beim Endometriumkarzinom

Das Grading ist abhängig vom histologischen Tumortyp. Endometrioid- und muzinöse Karzinome werden nach FIGO entsprechend dem Anteil solider, nicht-plattenepithelialer Areale graduiert [82]: G1-Karzinome enthalten weniger als 5 %, G2-Karzinome zwischen 6–50 % und G3-Karzinome mehr als 50 %. Bei Vorkommen hochgradiger zellulärer Atypien kommt es zu einer Höhergraduierung um jeweils einen Grad, dabei sollte aber auch die Möglichkeit eines serösen Karzinoms ausgeschlossen werden. Seröse und klarzellige Karzinome werden nicht graduiert und sind per definitionem als G3 einzustufen, ebenso Karzinosarkome.

#### 4.5.3.3. Stadieneinteilung des Endometriumkarzinoms

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
4.22	Die Stadieneinteilung des Endometriumkarzinoms soll nach der jeweils gültigen FIGO-/TNM-Klassifikation erfolgen.			EK

**Tabelle 7: Die neue (2010) FIGO-/TNM-Klassifikation des Endometriumkarzinoms [100]**

TNM-Kategorie	FIGO-Stadien	Definition
TX		Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0		Kein Anhalt für Primärtumor
T1	I <sup>1</sup>	Tumor begrenzt auf Corpus uteri
T1a	IA <sup>1</sup>	Tumor begrenzt auf Endometrium oder infiltriert weniger als die Hälfte des Myometriums
T1b	IB	Tumor infiltriert die Hälfte oder mehr des Myometriums
T2	II	Tumor infiltriert das Stroma der Zervix, breitet sich jedoch nicht jenseits des Uterus aus
T3 und/oder N1	III	Lokale und/oder regionäre Ausbreitung wie nachfolgend beschrieben:
T3a	IIIA	Tumor befällt Serosa und/oder Adnexe (direkte Ausbreitung oder Metastasen)
T3b	IIIB	Vaginal- oder Parametriumbefall (direkte Ausbreitung oder Metastasen)
N1	IIIC	Metastasen in Becken- und/oder paraaortalen Lymphknoten <sup>2</sup>
	IIIC1	Metastasen in Beckenlymphknoten
	IIIC2	Metastasen in paraaortalen Lymphknoten
T4	IVA	Tumor infiltriert Blasen- und/oder Rektumschleimhaut <sup>3</sup>
M1	IVB	Fernmetastasen, einschließlich intraabdomineller Metastasen (ausgenommen Metastasen in Vagina, Beckenserosa oder Adnexen, einschließlich Metastasen in inguinalen und anderen intraabdominalen Lymphknoten als paraaortalen und/oder Beckenlymphknoten)

<sup>1</sup> Die alleinige Beurteilung von endozervikalen Drüsen soll als Stadium I klassifiziert werden.  
<sup>2</sup> Eine positive Zytologie soll gesondert diagnostiziert und ohne Änderung des Stadiums dokumentiert werden.  
<sup>3</sup> Das Vorhandensein eines bullösen Ödems genügt nicht, um einen Tumor als T4 zu klassifizieren. Infiltration der Schleimhaut von Blase oder Rektum bedarf des Nachweises durch Biopsie.

#### 4.5.3.4. Definition TNM-relevanter Parameter

Die Invasionstiefe ist definiert als das Ausmaß der Tumorinvasion in das Myometrium, gemessen vom angrenzenden normalen/hyperplastischen Endometrium bis zum tiefsten Punkt der Tumordinfiltration. Bei exophytisch wachsenden Tumoren dient eine imaginiäre Linie des am nächsten nachweisbaren Endometriums durch den Tumor als oberster Messpunkt [103], [104], s. Abbildung 4). Der Nachweis einer Lymphgefäßinfiltration unterhalb des tiefsten Punktes der Tumordinfiltration fließt nicht in die Tiefenmessung mit ein und wird als L1 klassifiziert.

Ist das Karzinom in einer Endometriose entstanden, wird die Invasionstiefe gemessen von der oberflächlichsten normalen/hyperplastischen Drüse der jeweiligen Endometriose bis zum tiefsten Punkt der Infiltration.

Die Ermittlung der Invasionstiefe kann problematisch sein, da es keine scharfe Grenze zwischen Endo- und Myometrium gibt [104], [105]. Ein infiltratives Wachstum liegt vor, wenn Tumordrüsen einen direkten Kontakt mit dem umliegenden Myometrium aufweisen, teilweise findet sich eine geringe peritumorale Desmoplasie und ein umgebendes endometriales Stroma fehlt. Eine Van-Gieson-Färbung zum Nachweis der Desmoplasie und eine CD-10-Immunhistochemie zum Nachweis endometrialen Stromas können in Zweifelsfällen hilfreich sein.

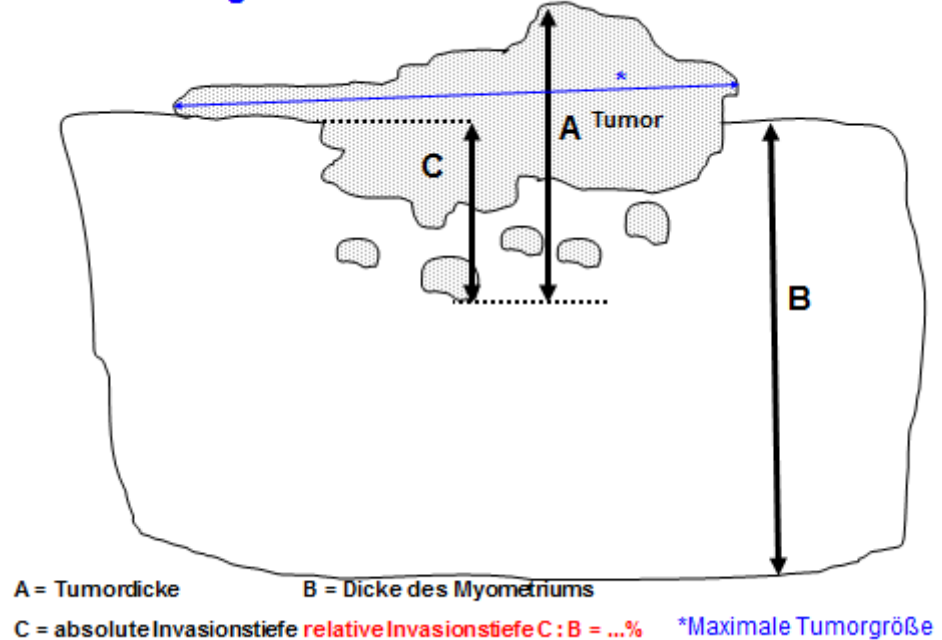
Das Einwachsen eines Karzinoms in eine vorbestehende Endometriose kann eine myometrane Infiltration vortäuschen und besitzt keine prognostische Bedeutung. Folgende Befunde favorisieren die Diagnose der Mitbeteiligung einer Endometriose [105], [106]:

- Nachweis benigner endometrialer Drüsen in unmittelbarer Nachbarschaft von Tumordrüsen,
- Nachweis benigner Drüsen zwischen den Tumordrüsen,
- fehlende peritumorale Desmoplasie,
- fehlende peritumorale Entzündung,
- runde Außenkontur der Läsion mit scharfer Begrenzung zum umliegenden Myometrium in der kleinen Vergrößerung.

In der Regel weisen die Uterusvorder- und -hinterwand die gleiche Dicke auf [107], so dass gegebenenfalls die jeweils gegenüberliegende Wanddicke als Referenzwert der Myometriumdicke bei der Invasionstiefenbestimmung verwendet werden kann.

**Abbildung 4: Bestimmung der Invasionstiefe des Endometriumkarzinoms in das Myometrium [104], [103]**

### Bestimmung der Invasionstiefe beim Endometriumkarzinom



Die Tumordicke ergibt sich aus der Messung zwischen der Tumoroberfläche bis zum tiefsten Punkt der Invasion [104], [105].

Die Perineuralscheideninfiltration (Pn-Kategorie) besitzt beim Endometriumkarzinom eine untergeordnete Bedeutung und ist definiert als der Nachweis von Tumorzellen in perineuralen Spalträumen, unabhängig von der Ausdehnung der Tumorzellen innerhalb der Spalträume und unabhängig davon, ob der Nerv selbst infiltriert ist, oder nicht [108], [109].

Eine Lymphgefäßinfiltration (L-Kategorie) beinhaltet den Nachweis von einzeln oder in Gruppen liegenden Tumorzellen innerhalb von Spalträumen, die eindeutig von (Lymph-)Endothelien ausgekleidet sind (L1) [110]. Das TNM-Komitee hat festgelegt, dass beim Nachweis von Tumorzellen innerhalb von Spalträumen ohne eindeutige Endothelauskleidung der Befund als L0 (keine Lymphgefäßinfiltration) zu klassifizieren ist [110], da es sich zumeist um schrumpfungsbedingte Artefakte handelt. Derzeit besteht keine Indikation für immunhistochemische Untersuchungen (z. B. D2-40) zum Nachweis von Lymphgefäßeinbrüchen beim Endometriumkarzinom.

Die Invasion in Venen (V-Kategorie) unterscheidet zwischen einer makroskopisch sichtbaren (V2) und einer histologisch gesicherten Veneninfiltration (V1) [100]. Die makroskopische Veneninfiltration hat beim Endometriumkarzinom keine Relevanz. Die mikroskopische V1-Kategorie ist im TNM definiert als der Nachweis von Tumorzellen innerhalb des Venenlumens und/oder dem Nachweis von Tumorzellen, die die Venenwand infiltrieren [110].

Das Grading beim Endometriumkarzinom ist abhängig vom histologischen Tumortyp, s. dazu oben genannte Ausführungen.

#### 4.5.4. Schnellschnittuntersuchung beim Endometriumkarzinom, malignem Müllerschen Misch tumor und AEH

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
4.23	Eine intraoperative histologische Untersuchung kann durchgeführt werden, wenn der Verdacht auf Stadium pT1b und/oder pT2 besteht.		EK	
4.24	Wenn der Operateur einen Schnellschnitt zur Beurteilung der myometranen Infiltrationstiefe und/oder der endozervikalen Stromainfiltration des ECs indiziert, sollen diese beiden Parameter makroskopisch und mikroskopisch beurteilt werden.		EK	
4.25	Die Schnellschnittuntersuchung soll nicht zur Beurteilung des Gradings und Ermittlung des histologischen Tumortyps durchgeführt werden.		EK	
4.26	Die Tuben und Ovarien sollen während der intraoperativen Schnellschnittuntersuchung makroskopisch beurteilt und metastasenverdächtige Befunde histologisch untersucht werden.		EK	

#### 4.5.5. Aufarbeitung des Gewebes

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
4.27	Das Gewebe einer (fraktionierten) Abrasio bzw. einer endometrialen Biopsie soll vollständig eingebettet werden.		EK	
4.28	Der Befundbericht einer (fraktionierten) Abrasio bzw. einer endometrialen Biopsie soll zum Nachweis und Art einer Endometriumhyperplasie Stellung nehmen.  Beim Vorliegen eines Karzinoms soll der histologische Tumortyp unter Berücksichtigung der aktuellen WHO-Klassifikation angegeben werden.  Beim Nachweis von Tumorgewebe in der Zervixfraktion einer fraktionierten Abrasio soll zum Nachweis bzw. Fehlen einer endozervikalen Stromainfiltration dezidiert Stellung genommen werden.		EK	
4.29	Die morphologische Aufarbeitung des Hysterektomiepräparates soll so erfolgen, dass alle therapeutisch und prognostisch relevanten Parameter erhoben werden können. Der Befundstellung soll die jeweils gültige WHO-Klassifikation zur Tumortypisierung und die aktuelle TNM-Klassifikation zur Stadieneinteilung zugrunde gelegt werden.		EK	



Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
4.30	<p>Der Befundbericht eines Hysterektomiepräparates beim Endometriumkarzinom soll folgende Angaben beinhalten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• histologischer Typ nach WHO</li> <li>• bei gemischten Karzinomen mit Angabe des jeweiligen prozentualen Anteils am Gesamttumor</li> <li>• Grading</li> <li>• Nachweis/Fehlen von Lymph- oder Blutgefäßeinbrüchen (L- und V-Status)</li> <li>• Nachweis/Fehlen von Perineuralscheideninfiltraten (Pn-Status)</li> <li>• Staging (pTNM)</li> <li>• metrische Angabe der Invasionstiefe im Verhältnis zur Myometriumdicke in mm</li> <li>• dreidimensionale TumorgroÙe in cm</li> <li>• bei vorliegender Scheideninfiltration metrische Angabe des minimalen Abstandes zum vaginalen Resektionsrand</li> <li>• R-Klassifikation (UICC)</li> </ul>		EK	
4.31	<p>Gemischte Karzinome des Endometriums werden entsprechend der WHO-Klassifikation definiert als Tumoren mit zwei oder mehr histologischen Subtypen, die in jeweils &gt; 5 % innerhalb der Gesamttumorausdehnung mikroskopisch nachweisbar sind.</p> <p>Der jeweilige Prozentsatz der einzelnen histologischen Subtypen soll im histologischen Befundbericht angegeben werden.</p>		EK	

#### 4.5.5.1. Abrasionen/endometriale Biopsien

Das aufgrund einer dysfunktionalen bzw. postmenopausalen Blutung per Abrasio oder endometrialen Biopsie entnommene Gewebe soll vollständig entsprechend der Entnahmelokalisation (Zervix- und Korpusfraktion) aufgearbeitet werden.

Im histopathologischen Befundbericht soll zum Vorliegen und zur Art einer endometrialen Hyperplasie Stellung genommen werden. Beim Nachweis eines Karzinoms soll der histopathologische Tumortyp (Typ-I-Karzinom versus Typ-II-Karzinom; MMMT) unter Berücksichtigung der aktuellen WHO-Klassifikation [82] angegeben werden. Beim Nachweis von Tumorgewebe in der Zervixfraktion soll dazu Stellung genommen werden, ob eine Infiltration des endozervikalen Stromas vorhanden ist oder das Tumorgewebe isoliert aufgrund einer Dislokation aus dem Cavum uteri vorliegt [111][112].

#### 4.5.5.2. Präparate nach einfacher und radikaler Hysterektomie beim Endometriumkarzinom

Der pathologische Befundbericht muss zur Größe, Gewicht und Beschaffenheit des Präparates unter besonderer Berücksichtigung der Serosabeschaffenheit Stellung nehmen [113], [92].

Die makroskopische Beschreibung des Endometriumkarzinoms bzw. MMMTs soll die exakte anatomische Lokalisation (Isthmus oder Corpus uteri, Vorder- bzw. Hinterwand oder Uterusdach), die dreidimensionale metrische Tumorausdehnung, den Wachstumstyp (polypoid, sessil, diffus infiltrierend) und die Beziehung zur Endozervix beinhalten [113], [92]. Die Angabe der Entfernung des Tumors zum Os externum und Os internum der Cervix uteri ist empfehlenswert.

Zusätzlich soll eine Angabe zum Nachweis bzw. Fehlen bzw. zur Länge der resezierten Vaginalmanschette erfolgen [113], [92]. Der distale vaginale Resektionsrand soll vollständig zirkulär (möglichst nach Trennung in hintere und vordere Vaginalmanschette) aufgearbeitet werden.

Untersuchungen der letzten Jahre haben ergeben, dass es sich bei den malignen Müllerschen Mischtumoren (MMMT) um einen speziellen Typ des Endometriumkarzinoms handelt [98], so dass die Aufarbeitung, histopathologische Befundung und Stadieneinteilung der des Endometriumkarzinoms entspricht [100].

Die morphologische Aufarbeitung des Hysterektomiepräparates soll so erfolgen, dass alle in der nachfolgenden Liste erforderlichen Angaben erhoben werden können [114], [115], [116], [113], [92]. Der Befunderstellung soll die jeweils aktuelle WHO-Klassifikation zur Tumortypisierung [82] und die aktuelle pTNM-Klassifikation zur Stadieneinteilung [100] zugrunde gelegt werden.

Anforderungen an den histologischen Befundbericht beim Hysterektomiepräparat [115], [116], [113], [92]:

- histologischer Typ nach WHO
- bei gemischten Karzinomen mit Angabe des jeweiligen prozentualen Anteils am Gesamttumor
- Grading
- Nachweis/Fehlen von Lymph- oder Blutgefäßeinbrüchen (L- und V-Status)
- Nachweis/Fehlen von Perineuralscheideninfiltraten (Pn-Status)
- Staging (pTNM)
- metrische Angabe der Invasionstiefe im Verhältnis zur Myometriumdicke in mm
- dreidimensionale Tumorgöße in cm
- bei vorliegender Scheideninfiltration metrische Angabe des minimalen Abstandes zum vaginalen Resektionsrand
- R-Klassifikation (UICC)

Zur Definition der Bestimmung der Invasionstiefe und der Tumordicke sowie anderer Parameter s. Unterkapitel 4.5.3.4, Definition TNM-relevanter Parameter.

Die Messung des Abstandes zu den jeweiligen Resektionsrändern erfolgt von der Stelle der tiefsten Tumordinfiltration bis zum chirurgischen Resektionsrand, entweder nach Markierung auf dem Objektträger mittels eines Lineals oder bei geringen Abständen mittels Okularmikrometer.

Endometrioide Karzinome mit und ohne assoziierte endometriale Hyperplasie weisen vermutlich Unterschiede in ihrer molekularen Pathogenese und Prognose auf [79], [80]. Daher erscheint die Angabe, ob im tumornahen Endometrium eine endometriale Hyperplasie nachweisbar ist, sinnvoll. Die metrische Angabe der absoluten und relativen Invasionstiefe in das zervikale Stroma ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht staging- oder therapierelevant, wird jedoch von einigen Klinikern nachgefragt.

Zur adäquaten Dokumentation des Tumortyps wird empfohlen, bei in der Abrasio diagnostiziertem reinem endometrioiden bzw. serösen Karzinom einen Paraffinblock pro 2 cm größter Tumorausdehnung einzubetten und bei gemischten endometrioid/serösen/klarzelligen/neuroendokrinen Karzinomen bzw. beim MMMT einen Block pro 1 cm größter Tumorausdehnung [113], [92].

Findet sich im Hysterektomiepräparat kein makroskopisch sichtbarer Tumor, ist die Einbettung von jeweils drei Blöcken von der Vorder- und Hinterwand sinnvoll [103]. Ist auch histologisch kein Karzinom nachweisbar (sog. vanishing endometrial cancer) [117], wird die komplette Einbettung des Endometriums empfohlen, wobei mehrere Proben des endo-myometranen Überganges in einem Block eingebettet werden können.

Die WHO-Klassifikation definiert ein gemischtes Karzinom als Tumor mit zwei oder mehr histologischen Subtypen, die in jeweils > 5 % innerhalb der Gesamttumorausdehnung mikroskopisch nachweisbar sind [82]. Einige Untersuchungen berichten bei gemischten Karzinomen über eine prognostische Bedeutung einer Typ-II-Tumorkomponente auch bei einem Anteil von 5 % [118], daher soll ein Typ-II-Tumoranteil in seinem jeweiligen Prozentsatz im histologischen Befundbericht immer angegeben werden.

Auch beim Endometriumkarzinom gibt es verschiedene Invasionsmuster in das Myometrium. Neben dem klassischen Invasionsmuster mit Infiltration von in Gruppen gelagerten Drüsen mit unterschiedlich ausgeprägter peritumoralel Desmoplasie und entzündlicher Reaktion gibt es Karzinome mit einem Wachstum ähnlich des Adenoma malignum [119] und das sog. MELF-pattern (microcystic, elongated, fragmented glands) [111]. Den beiden Letztgenannten wird eine ungünstigere Prognose zugeschrieben [119], [120], [121], [122]. Daher wird die Angabe des Invasionsmusters im histologischen Befundbericht empfohlen.

Die Beteiligung der Adnexe kann, insbesondere beim serösen Endometriumkarzinom, makroskopisch nicht sichtbar sein [112], [123], ist aber stagingrelevant. Daher sollten makroskopisch unauffällige Ovarien mit dem unmittelbar angrenzenden Hilusgewebe vollständig eingebettet werden, wobei sich ein Lamellieren entlang der kurzen Achse des Ovars empfiehlt, da so mehr Gewebe histologisch beurteilt werden kann [105], [124]. Bei der Aufarbeitung der Tuben empfiehlt sich ein Vorgehen in Anlehnung an das SEEFIM-Protokoll [125], [126], [127].

#### 4.5.6. Aufarbeitung und Befundung von Omentektomiepräparaten beim Endometriumkarzinom

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
4.32	Die Ovarien beim Endometriumkarzinom sollten komplett, unter Erfassung des Hilus ovarii, eingebettet werden. Die Aufarbeitung der Tuben sollte sich am SEE-FIM-Protokoll orientieren.			EK
4.33	<p>Im Rahmen der pathologischen Aufarbeitung eines Omentektomiepräparates beim Endometriumkarzinom soll bei makroskopischer Tumorinfiltration mindestens ein repräsentativer Paraffinblock untersucht werden.</p> <p>Bei makroskopisch fehlender Tumorinfiltration sollen vier bis sechs Paraffinblöcke (Einbettung von mehreren Proben in einem Block möglich) untersucht werden.</p> <p>Alle zusätzlichen auffälligen Befunde (z. B. intraomentale Lymphknoten) sollen makroskopisch beschrieben und histologisch untersucht werden.</p>			EK

#### 4.5.7. Aufarbeitung und Befundung von Lymphonodektomiepräparaten beim Endometriumkarzinom

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
4.34	Bei Lymphonodektomiepräparaten im Rahmen der operativen Therapie beim Endometriumkarzinom sollen alle entfernten Lymphknoten komplett eingebettet und histologisch untersucht werden.			EK
4.35	Lymphknoten bis ca. 0,3 cm maximaler Ausdehnung sollten in toto eingebettet und größere Lymphknoten entlang ihrer Längsachse halbiert bzw. lamelliert und ebenfalls komplett eingebettet werden.			EK
4.36	<p>Isolierte Tumorzellen sind definiert als ein Nachweis von einzelnen Tumorzellen oder Tumorzellkomplexen von &lt; 0,2 mm Gesamtausdehnung.</p> <p>Mikrometastasen sind definiert als der histologische Nachweis von Tumorzellen im Lymphknoten von <math>\geq 0,2</math> mm, aber nicht größer als 0,2 cm.</p>			EK

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
4.37	<p>Der Befundbericht von Lymphonodektomiepräparaten beim Endometriumkarzinom soll folgende Angaben beinhalten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Angabe der Zahl der befallenen Lymphknoten im Verhältnis zur Zahl der entfernten Lymphknoten in Zuordnung zur Entnahmelokalisation (pelvin, paraaortal),</li> <li>• Angabe der Ausdehnung der größten Lymphknotenmetastase in mm/cm,</li> <li>• Angabe des Fehlens/Nachweises eines Kapseldurchbruches der Lymphknotenmetastase,</li> <li>• Angabe des Nachweises isolierter Tumorzellen im Lymphknoten sowie des Nachweises von Lymphgefäßeinbrüchen im perinodalen Fettgewebe und/oder der Lymphknotenkapsel.</li> </ul>			EK

#### 4.5.8. Sentinel-Lymphknoten (Untersuchung im Rahmen von Studien)

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
4.38	<p>Die im Rahmen von Studien entnommenen Sentinel-Lymphknoten beim Endometriumkarzinom sollen vollständig eingebettet und in Stufenschnitten untersucht werden. Zusätzlich sollen von den in der HE-Morphologie negativen Sentinel-Lymphknoten immunhistochemische Untersuchungen durchgeführt werden (sog. Ultrastaging).</p>			EK

### 4.5.9. Morphologische Prognosefaktoren

Eine ausführliche Erörterung zu morphologischen Prognosefaktoren befindet sich in der Langversion der Leitlinie.

Eine auf morphologischen Faktoren beruhende Risikostratifizierung des Endometriumkarzinoms, basierend auf einem Konsens der European Society for Medical Oncology (ESMO), der European Society for Radiotherapy & Oncology (ESTRO) und der European Society of Gynaecological Oncology (ESGO), ist in Abbildung 5 zusammengefasst [128], [129].

Risikogruppe	Charakteristika
Low risk	endometrioides EC, G1, G2, < 50 % myometrane Infiltration, L0
Low-intermediate risk	endometrioides EC, G1, G2, ≥ 50 % myometrane Infiltration, L0
High-intermediate risk	endometrioides EC, G3, < 50 % myometrane Infiltration, L0 oder L1 endometrioides EC, G1, G2, L1, </≥ 50 % myometrane Infiltration
High risk	endometrioides EC, G3, ≥ 50 % myometrane Infiltration, L0 oder L1, FIGO/TNM-Stadium II/T2 endometrioides EC, FIGO/TNM-Stadium III/T3, R0 non-endometrioides EC (serös/klarzellig, undifferenziert, MMMT)

**Abbildung 5: Risikostratifizierung des Endometriumkarzinoms, nach der European Society for Medical Oncology (ESMO), der European Society for Radiotherapy & Oncology (ESTRO) und der European Society of Gynaecological Oncology (ESGO) [128], [129]**

**Tabelle 8: Prognosefaktoren beim Endometriumkarzinom/MMMT**

Name	Standardfaktor	Risiko-/Prognosefaktor	Therapierelevanz
Tumorstadium	ja	ja	ja
Myometrane Invasionstiefe	ja	ja	ja
Lymphknotenstatus	ja	ja	ja
Histologischer Tumortyp	ja	ja	ja
Größe der Lymphknotenmetastasen	ja	unklar	nein
Zahl metastatisch befallener Lymphknoten	ja	unklar	nein
Extrakapsuläre Ausbreitung der Lymphknotenmetastasen	ja	unklar	nein
Status der Peritonealzytologie	ja	unklar	nein
Perineuralscheideninfiltration (Pn-Status)	ja	unklar	nein
Lymphgefäßinfiltration (L-Status)	ja	ja	ja
Veneninvasion (V-Status)	ja	unklar	nein
Resektionsränder (Residualtumorstatus; R-Klassifikation)	ja	ja	ja
Grading	ja	ja	ja
Dreidimensionale Tumorgöße in cm	ja	unklar	nein
Assoziierte endometriale Hyperplasie	nein	nein	nein
Invasionsmuster	nein	unklar	nein
Hormonrezeptorstatus	nein	unklar	nein
DNA-Zytometrie	nein	nein	nein
Intrinsische/molekulare Subtypen	nein	unklar	nein
Molekulare Marker	nein	nein	nein

## 5. Therapie der Präkanzerosen und des frühen Endometriumkarzinoms

### 5.1. Endometriumhyperplasien

#### 5.1.1. Endometriumhyperplasien ohne Atypien

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
5.1	Eine Endometriumhyperplasie ohne Atypien soll nicht durch Hysterektomie behandelt werden.	A	3	[82]

#### 5.1.2. Atypische Endometriumhyperplasie (AEH)

##### 5.1.2.1. Vorgehen bei AEH bei postmenopausalen Frauen oder prämenopausalen Frauen mit abgeschlossener Familienplanung

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
5.2	Bei postmenopausalen Patientinnen und bei prämenopausalen Patientinnen mit abgeschlossener Familienplanung und Vorliegen einer atypischen Hyperplasie des Endometriums soll eine totale Hysterektomie ggf. eine Adnexektomie durchgeführt werden.	A	1	[82, 130]

##### 5.1.2.2. Vorgehen bei AEH bei prämenopausalen Frauen

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
5.3	Bei Vorliegen einer atypischen Hyperplasie können im Rahmen der Durchführung einer Hysterektomie und beidseitiger Salpingektomie bei prämenopausalen Frauen die Ovarien belassen werden, sofern keine Anhaltspunkte für eine hereditäre Disposition für ein Ovarialkarzinom (z. B. BRCA-Mutation oder Lynch-Syndrom) vorliegen.		EK	



## 5.1.2.3. Fertilitätserhalt bei Frauen mit AEH

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
5.4	Bei Wunsch nach Uteruserhalt können bei Vorliegen einer atypischen Hyperplasie Uterus und Adnexe belassen werden, wenn die Patientin darüber informiert wurde, dass die fast immer zur Heilung führende Standardbehandlung die totale Hysterektomie ist, sie mit engmaschiger Kontrolle einverstanden ist und die Aufklärung über die Notwendigkeit der Hysterektomie nach Erfüllung oder Aufgabe des Kinderwunsches erfolgt ist.		EK	
5.5	Bei Wunsch nach Uteruserhalt können bei Vorliegen einer atypischen Hyperplasie Uterus und Adnexe belassen werden, wenn zur Diagnosesicherung eine Hysteroskopie mit gezielter Biopsie oder mit Abrasio vorgenommen wurde und die Diagnose „atypische Hyperplasie“ durch einen in der gynäkologischen Pathologie erfahrenen Pathologen gestellt oder bestätigt wurde.		EK	
5.6	Bei Wunsch nach Uteruserhalt können bei Vorliegen einer atypischen Hyperplasie Uterus und Adnexe belassen werden, wenn eine Laparoskopie mit vaginalem Ultraschall oder mit MRT zur bestmöglichen Beurteilung des Risikos eines Adnexbefalls/einer myometranen Infiltration erfolgt ist.		EK	
5.7	Wenn nach 6 Monaten konservativer Behandlung eine Komplettremission der AEH zu verzeichnen ist, sollte die geplante Schwangerschaft angestrebt werden.		EK	
5.8	Wenn aktuell kein Kinderwunsch besteht, soll eine Erhaltungstherapie durchgeführt werden. Alle 6 Monate soll eine Endometriumbiopsie erfolgen.		EK	
5.9	Nach Erfüllung oder Aufgabe des Kinderwunsches soll eine totale Hysterektomie (mit +/- beidseitiger Salpingektomie +/-, beidseitiger Ovarektomie) erfolgen.	A	4	[131-135]

## 5.2. Frühes Endometriumkarzinom

### 5.2.1. Vorgehen beim frühen Endometriumkarzinom

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
5.10	Bei Vorliegen eines frühen Endometriumkarzinoms soll eine Hysterektomie und beidseitige Adnexektomie durchgeführt werden.	A	3	[136]
5.11	Bei Vorliegen eines endometrioiden EC G1, G2 pT1a können im Rahmen der Durchführung einer Hysterektomie und beidseitigen Salpingektomie bei prämenopausalen Frauen die Ovarien belassen werden, sofern keine Anhaltspunkte für eine hereditäre Disposition für ein Ovarialkarzinom (z. B. BRCA-Mutation, Lynch-Syndrom) vorliegen und die Patientin über das Risiko aufgeklärt ist.			EK

### 5.2.2. Synchrones Endometrium- und Ovarialkarzinom

Frauen mit Endometriumkarzinom (EC) haben in seltenen Fällen ein synchrones Ovarialkarzinom. In einer Analyse der US-amerikanischen Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (SEER)-Datei fand sich unter 56.986 Patientinnen mit Ovarialkarzinom in 1709 (3 %) Fällen ein synchrones EC [137]. Junge Frauen mit EC haben hingegen ein deutlich erhöhtes Risiko für ein synchrones Endometrium- und Ovarialkarzinom (SEOC), das in der Literatur zwischen 11 % bis 36 % angegeben wird [138], [139], [140], [141], [142]. Diese Tatsache hat wichtige Konsequenzen für die Beratung und die Therapie von jungen Frauen mit EC.

In > 70 % der Fälle handelt es sich bei SEOC um synchrone endometrioiden Adenokarzinome sowohl im Endometrium als auch im Ovar. Basierend auf dieser histologischen Übereinstimmung und aufgrund von Klonalitätsanalysen wurde für SEOC eine gemeinsame, monoklonale Herkunft vorgeschlagen [143]. In den meisten Fällen von SEOC werden sowohl das EC als auch das Ovarialkarzinom in einem frühen Erkrankungsstadium diagnostiziert und die Prognose von Frauen mit SEOC ist daher gut. So berichten z. B. Oranratanaphan et al. [138] über eine 5-Jahres-Überlebensrate von 64 % bei Frauen mit SEOC im Vergleich zu nur 48 % bei Frauen mit EC und Ovarialmetastasierung.

Die Unterscheidung zwischen SEOC und einem EC mit Ovarialmetastasierung ist mitunter schwierig und basiert sowohl auf klinikopathologischen Kriterien als auch auf immunohistochemischen Analysen wie z. B. PAX-8, das in primären Ovarialkarzinomen, nicht jedoch in EC-Metastasen exprimiert wird [144]. In der Literatur wird die Rate an Ovarialmetastasen sehr unterschiedlich angegeben und liegt zwischen 12 % [141] und 87 % [138], was auf eine schwierige histopathologische Zuordnung hinweist.

Eine exakte Diagnostik und Unterscheidung zwischen SEOC und EC mit Ovarialmetastasierung ist aber von großer klinischer Bedeutung, da Patientinnen mit EC und ovarieller Metastasierung Kandidatinnen für eine adjuvante Chemotherapie oder Strahlentherapie sind, nicht jedoch Patientinnen mit zwei Frühkarzinomen, wie dies bei der Diagnose SEOC der Fall wäre. Im Falle von Unklarheiten ist daher die Hinzuziehung einer Referenzpathologie empfehlenswert.

Junge Frauen mit SEOC haben ein erhöhtes Risiko für die Trägerschaft einer hereditary non-polyposis colon cancer (HNPCC) Syndrom-assoziierten Mutation (Lynch-Syndrom). Während bei Frauen mit EC die Rate von Lynch-Syndromen etwa zwischen 4 % und 11 % liegt [145], weisen junge Frauen mit SEOC in etwa 40 % der Fälle ein Lynch-Syndrom auf [142]. Die Durchführung eines Lynch-Syndrom-Screenings soll daher bei jungen Frauen mit SEOC durchgeführt werden. (s. in der Langversion dazu auch Kapitel 10 „Hereditäre Endometriumkarzinome“, Empfehlung 10.6).

### 5.2.3. Fertilitätserhalt bei Frauen mit frühem Endometriumkarzinom

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
5.12	Bei Frauen mit nicht abgeschlossener Familienplanung und Endometriumkarzinom und Wunsch nach Fertilitätserhalt können Uterus und Adnexe belassen werden, wenn die Patientin darüber aufgeklärt wurde, dass die fast immer zur Heilung führende Standardbehandlung die totale Hysterektomie ist und die Patientin auf die kurative Behandlung eines Malignoms vorübergehend auf eigene Verantwortung verzichtet, in Kenntnis der möglicherweise fatalen Folgen (Progression der Erkrankung, Metastasierung), selbst wenn eine Schwangerschaft ausgetragen wird.			EK
5.13	Bei Wunsch nach Uteruserhalt können bei Vorliegen eines frühen Endometriumkarzinoms Uterus und Adnexe erhalten werden, wenn der Patientin eine Beratung durch einen Reproduktionsmediziner zur Beurteilung der Chancen der Erfüllung eines Kinderwunsches empfohlen wurde.			EK
5.14	Bei Wunsch nach Uteruserhalt und frühem Endometriumkarzinom können Uterus und Adnexe belassen werden, wenn die Patientin mit engmaschiger Kontrolle einverstanden ist und die Aufklärung über die Notwendigkeit der Hysterektomie nach Erfüllung oder Aufgabe des Kinderwunsches erfolgt ist.			EK
5.15	Bei frühem Endometriumkarzinom und Wunsch nach Erhalt der Fertilität können Uterus und Adnexe belassen werden, wenn durch eine Hysteroskopie mit gezielter Biopsie oder mit Abrasio und Beurteilung durch einen in gynäkologischer Pathologie erfahrenen Pathologen die Diagnose eines gut differenzierten (G1) endometrioiden EC, das Progesteronrezeptoren exprimiert, gestellt wurde.			EK
5.16	Bei frühem Endometriumkarzinom (pT1a, G1) und Wunsch nach Erhalt der Fertilität können Uterus und Adnexe belassen werden, wenn durch Laparoskopie mit vaginalem Ultraschall oder mit MRT ein Adnexbefall bzw. eine myometrane Infiltration soweit wie möglich ausgeschlossen wurde.			EK

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
5.17	Bei frühem Endometriumkarzinom und Wunsch nach Fertilitätserhalt können Uterus und Adnexe belassen werden, wenn eine suffiziente medikamentöse Behandlung mit Medroxyprogesteronacetat oder Megestrolacetat oder einem Levonorgestrel-IUP erfolgt.		EK	
5.18	Wenn nach sechsmonatiger konservativer Behandlung eine komplette Remission des Endometriumkarzinoms zu verzeichnen ist, sollte ggf. in Kooperation mit einem Reproduktionsmediziner die geplante Schwangerschaft angestrebt werden.		EK	
5.19	Bei EC-Patientinnen (pT1a ohne Myometriuminfiltration, G1) ohne aktuellen Kinderwunsch sollte eine Erhaltungstherapie (Levonorgestrel-IUP, orale Kontrazeptiva, zyklische Gestagene) erfolgen und alle 6 Monate eine Endometriumbiopsie durchgeführt werden.		EK	
5.20	Wenn nach sechsmonatiger konservativer Behandlung kein Ansprechen des Karzinoms zu verzeichnen ist, sollte die Hysterektomie durchgeführt werden.		EK	
5.21	<p>Bei Wunsch nach Uteruserhalt können bei Vorliegen eines endometrioiden Adenokarzinoms des Endometriums cT1A, G1 ohne Hinweis auf Myometriuminfiltration, mit Expression des Progesteronrezeptors Uterus und Adnexe belassen werden, wenn folgende Voraussetzungen erfüllt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Information, dass die fast immer zur Heilung führende Standardbehandlung die totale Hysterektomie ist,</li> <li>• Einverständnis mit engmaschiger Nachsorge,</li> <li>• Aufklärung über Notwendigkeit der Hysterektomie nach Erfüllung oder Aufgabe des Kinderwunsches,</li> <li>• zur Diagnosesicherung Hysteroskopie mit gezielter Biopsie oder Abrasio,</li> <li>• Laparoskopie mit vaginalem Ultraschall oder mit MRT zum Ausschluss eines Adnexbefalls/einer myometra- nen Infiltration,</li> <li>• Diagnose durch einen in der gynäkologischen Pathologie erfahrenen Pathologen gestellt oder bestätigt,</li> <li>• Behandlung mit MPA oder MGA oder LNG-IUD,</li> <li>• nach 6 Monaten erneute Hysteroskopie mit Abrasio sowie Bildgebung. Wenn kein Ansprechen, Hysterektomie,</li> </ul>		EK	

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
	<ul style="list-style-type: none"><li>• bei kompletter Remission Anstreben der Schwangerschaft (Reproduktionsmediziner),</li><li>• falls aktuell kein Kinderwunsch besteht: Erhaltungstherapie und alle 6 Monate Endometriumbiopsie,</li><li>• nach Erfüllung oder Aufgabe des Kinderwunsches: totale Hysterektomie und beidseitige Adnexexstirpation empfehlen.</li></ul>			

## 6. Operative Therapie des Endometriumkarzinoms

### 6.1. Grundlagen der operativen Therapie

Die Grundlage der operativen Therapie des Endometriumkarzinoms ist die totale Hysterektomie und beidseitige Adnexektomie (s. o. Kapitel 5 „Therapie der Präkanzerosen und des frühen Endometriumkarzinoms“). In Ausnahmefällen kann auf die operative Entfernung der Ovarien verzichtet werden (s. Kapitel 5; Empfehlungen 5.1.1–5.1.7 und 5.2.1).

#### 6.1.1. Parametrienresektion

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
6.1	Beim Endometriumkarzinom cT2 bzw. pT2 (mit histologischem Nachweis eines Befalls des Zervixstromas) ohne klinischen Verdacht auf eine Parametrieninfiltration soll keine radikale Hysterektomie (Parametrienresektion) durchgeführt werden.	A	3	[146]

### 6.2. Lymphonodektomie

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
6.2	Alle suspekten oder palpatorisch bzw. makroskopisch vergrößerten Lymphknoten sollen entfernt werden.			EK
6.3	Ein Lymphknotensampling unauffälliger Lymphknoten soll nicht durchgeführt werden.			EK
6.4	Beim Typ-I-Endometriumkarzinom (ICD-0: 8380/3, 8570/3, 8263/3, 8382/3, 8480/3) pT1a, G1/2 soll keine systematische Lymphadenektomie bei klinisch unauffälligen LK durchgeführt werden.	A	1	[147]
6.5	Beim Endometriumkarzinom Typ I, pT1a, G3, pT1b, G1/2 kann die systematische Lymphadenektomie durchgeführt werden.	0	4	[148, 149]
6.6	Beim Endometriumkarzinom Typ I, pT1b, G3 sollte eine systematische Lymphadenektomie durchgeführt werden.	B	4	[148, 149]
6.7	Beim Endometriumkarzinom Typ I, pT2 bis pT4, M0, G1–3 sollte die systematische Lymphadenektomie durchgeführt werden, wenn makroskopisch Tumorfreiheit erzielt werden kann.	B	4	[148, 149]

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
6.8	Beim Endometriumkarzinom Typ II sollte die systematische Lymphadenektomie durchgeführt werden, wenn makroskopisch Tumorfreiheit erzielt werden kann.			EK
6.9	Bei Karzinosarkomen des Uterus sollte die systematische LNE durchgeführt werden.	B	4	[150]
6.10	Liegt beim Endometriumkarzinom eine Lymphgefäßinvasion vor, kann, auch wenn keine weiteren Risikofaktoren vorliegen, eine LNE durchgeführt werden.			EK
6.11	Wenn eine systematische LNE indiziert ist, sollte sie pelvin und infrarenal-paraaortal durchgeführt werden.	B	4	[148, 151, 152]
6.12	Die alleinige Sentinel-Lymphknotenbiopsie beim Endometriumkarzinom soll nur im Rahmen von kontrollierten Studien durchgeführt werden.			EK

### 6.3. Laparoskopische Operation

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
6.13	Bei endometrioiden Adenokarzinomen des Endometriums im vermuteten Frühstadium sollte die Hysterektomie und beidseitige Adnexektomie durch ein laparoskopisches oder laparoskopisch assistiertes vaginales Verfahren erfolgen.	B	1	[153]

### 6.4. Roboterunterstützte Operationsverfahren

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
6.14	Roboterunterstützte laparoskopische Verfahren können in gleicher Weise wie die konventionelle Laparoskopie zur Operation des EC eingesetzt werden.			EK

### 6.5. Tumorreduktion bei fortgeschrittenen Endometriumkarzinomen

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
6.15	Bei fortgeschrittenem Endometriumkarzinom (inklusive Karzinosarkomen) kann eine operative Tumorreduktion mit dem Ziel der makroskopischen Tumorfreiheit durchgeführt werden.	0	4	[154, 155]

## 7. Strahlentherapie des Endometriumkarzinoms

### 7.1. Postoperative externe Strahlentherapie des Beckens, Endometriumkarzinom Typ I, Stadium I-II

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
7.1	Im Stadium pT1a, pNX/0, G1 oder G2, endometrioides EC (Typ I), nach Hysterektomie mit oder ohne Lymphknotendissektion, sollte weder eine Brachytherapie noch eine Per- kutanbestrahlung durchgeführt werden.	B	1	[156-158]

### 7.2. Postoperative vaginale Brachytherapie beim Endometriumkarzinom Typ I, Stadium I-II

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
7.2	Im Stadium pT1a, pNX/0 ohne Befall des Myometriums, G3, endometrioides EC (Typ I), kann eine vaginale Brachytherapie zur Reduktion des Risikos eines Vaginalrezidivs durchgeführt werden.	0	4	[156, 159]
7.3	Im Stadium pT1b, G1 oder G2 pNX/0 und im Stadium pT1a (mit Myometriumbefall), G3 pNX/0, endometrioides EC (Typ I), sollte postoperativ die alleinige vaginale Brachytherapie zur Reduktion des Vaginalrezidivrisikos durchgeführt werden.	B	2	[160-162]
7.4	Patientinnen im Stadium pT1b pNX G3 oder im Stadium pT2 pNX, endometrioides EC (Typ I), sollten eine vaginale Brachytherapie erhalten, alternativ kann eine perkutane Strahlentherapie durchgeführt werden.		EK	
7.5	Patientinnen nach systematischer LNE im Stadium pT1b pN0 G3 oder im Stadium pT2 pN0, endometrioides EC (Typ I), sollten eine vaginale Brachytherapie erhalten. Eine perkutane Strahlentherapie soll hier nicht durchgeführt werden.		EK	
7.6	Bei Patientinnen im Stadium pT1 pNX (jegliches Grading) mit „substanzialer LVSI“ (höchste Stufe in dreistufiger Graduierung der Lymphgefäßinvasion) kann anstatt der vaginalen Brachytherapie eine perkutane Beckenbestrahlung durchgeführt werden.		EK	



### 7.3. Postoperative Strahlentherapie beim Endometriumkarzinom Typ I, Stadium III-IVA

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

### 7.4. Vaginale Brachytherapie als Boost bei postoperativer perkutaner Beckenbestrahlung

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

### 7.5. Postoperative Strahlentherapie beim Endometriumkarzinom Typ II

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
7.9	Die Indikationsstellung zur postoperativen vaginalen Brachytherapie bzw. externen Beckenbestrahlung bei Typ-II-Karzinom (serös oder klarzellig) sollte sich an den Empfehlungen für Typ-I-Karzinome (endometrioid) des Gradings G3 desselben Stadiums orientieren.			EK

### 7.6. Primäre alleinige Strahlentherapie bei internistischer Inoperabilität

Für Patientinnen mit Endometriumkarzinom, die aus internistischen Gründen inoperabel sind, stellt eine alleinige Strahlentherapie einen Behandlungsansatz mit kurativer Intention dar.

In Abwesenheit randomisierter Studien erstellte die Gynecological Cancer Group der European Organisation for Research and Treatment of Cancer aktuell einen systematischen Review, der den Einsatz der Radiotherapie bei dieser Indikation sowie die Ergebnisse beschreibt [163].

Insgesamt konnten 2.694 Patientinnen aus 25 Fallserien betrachtet werden. Diese wurden mit alleiniger Brachytherapie (51 %) oder der Kombination Brachytherapie plus perkutane Bestrahlung (47 %) behandelt. Nach fünf Jahren betrug das krankheitsspezifische Überleben 78,5 %, die lokale Kontrolle 79,9 % und das Gesamtüberleben, welches die präexistenten Komorbiditäten reflektiert, 53,2 %. Das Risiko für Spätfolgen  $\geq$  Grad 3 lag bei 2,8 % (nur Brachytherapie) bzw. 3,7 % (Kombination). Auf dieser Datenbasis wird bei internistischer Inoperabilität die alleinige Brachytherapie nur für Stadium I Grad 1 empfohlen, für das restliche Stadium I sowie für die Stadien II bis IV die Kombination aus Perkutanbestrahlung und Brachytherapie.

## 7.7. Strahlentherapie bei Karzinosarkom

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
7.10	Zur Verbesserung der lokalen Kontrolle sollte beim Karzinosarkom eine postoperative Radiotherapie beim Vorliegen eines Stadiums FIGO I oder II durchgeführt werden.	B	3	[164]

## 7.8. Supportivtherapie

Bei der Durchführung von strahlentherapeutischen Maßnahmen sollen die Empfehlungen der S3-Leitlinie „Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen“ (Langversion 1.1, April 2017, AWMF-Registernummer: 032/054OL, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Supportive-Therapie.95.0.html>) [165] berücksichtigt werden. S. hierzu auch die Empfehlung 9.9 im Kapitel 9 „Nachsorge/Rezidiv/Metastasen des Endometriumkarzinoms“ in der Langversion.

Der folgende Text ist der S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom“ entnommen (Version 1.0, September 2014 AWMF-Registernummer: 032/033OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/zervixkarzinom/>) [166], aktualisiert und adaptiert.

Die Supportivtherapie ist ein integraler Bestandteil des Behandlungskonzeptes. Die Nebenwirkungen können als akute Veränderungen während bzw. direkt im Anschluss an die Therapie oder als Spätfolgen auftreten.

### 7.8.1. Strahlentherapieinduzierte Übelkeit und Erbrechen

Bei Patienten, die eine Strahlentherapie erhalten, ist ebenfalls das emetogene Risiko anhand der Risikokategorien (Tabelle 9) zu prüfen und eine leitliniengerechte Prophylaxe und Therapie einzuleiten [165].

**Tabelle 9: Emetogenes Potenzial der Strahlentherapie [165]**

Emesis-Risiko	Bestrahlte Körperregion
Hoch	Ganzkörperbestrahlung
Moderat	Oberes Abdomen, BWS/LWS, Neuroachse in Abhängigkeit von der Technik
Gering	Becken, Hirnschädel, HNO, Thorax
Minimal	Extremitäten, Brust

**Tabelle 10: Zusammenfassung der antiemetischen Prophylaxe bei Bestrahlung (gemäß S3-Leitlinie Supportive Therapie [165])**

Emesis-Risiko	Bestrahlte Körperregion	Antiemetische Prophylaxe
Hoch	Ganzkörperbestrahlung	5-HT3-RA und Dexamethason
Moderat	Oberes Abdomen, BWS/ LWS, Neuroachse in Abhängigkeit von der Technik	5-HT3-RA und Dexamethason „kann“ für Dexamethason
Gering	Becken, Hirnschädel, HNO	5-HT3-RA oder Rescue-Therapie
Minimal	Extremitäten, Brust	Keine Routineprophylaxe

**Tabelle 11: Rescue-Antiemese (gemäß S3-Leitlinie Supportive Therapie [165])**

Rescue-Antiemese
<p>Bei Übelkeit und/oder Erbrechen trotz optimaler Antiemese sind folgende Medikamente bei Strahlentherapie induzierten Erbrechen als Rescue Antiemese einsetzbar:</p> <p><b>Neurokinin-1- Rezeptorantagonist (Off-Label-Use)</b></p> <p><b>Neuroleptika und andere Dopamin-Rezeptor-Antagonisten</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Olanzapin, initial 1 x 5 mg p. o. (Off-Label-Use)</li> <li>• Haloperidol, initial 1-3 x 1 mg p. o.</li> <li>• Metoclopramid, initial 3 x 10 mg p. o. (Tageshöchstdosis 0,5 mg/kg Körpergewicht oder 30 mg)</li> <li>• Levomepromazin, initial 3 x 1-5 mg p. o.</li> <li>• Alizaprid, initial 3 x 50 mg</li> </ul> <p><b>Benzodiazepine:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lorazepam, initial 1 x 1-2 mg p. o.</li> <li>• Alprazolam, initial 1 x 0,25-1,0 mg p. o.</li> </ul> <p><b>H1-Blocker:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dimenhydrinat, initial 3 x 50-100 mg p. o. oder 1-2 x 150 mg rektal</li> </ul>

## 7.8.2. Lokoregionäre Nebenwirkungen

### 7.8.2.1. Radiogene Proktitis

Eine medikamentöse Prophylaxe der radiogenen Proktitis ist nicht bekannt. 5-Aminosalicylsäure (5-ASA) ist aufgrund erhöhter Komplikationsraten während der Strahlentherapie im Abdomen kontraindiziert. Bei einer akuten Proktitis ist die topische Therapie mit Butyraten möglich (s. Fachinformation) [167]. Die Behandlung der späten radiogenen Veränderungen des Rektums ist eine interdisziplinäre Aufgabe. Es liegen einzelne Daten zu endoskopischen Verödungen vor. Bei Therapieversagen können lokale antiphlogistische Behandlungen und Einläufe mit Sucralfat (2 x 2 g in 20 ml Wasser Suspension/Tag), Sodium, Pentosanpolysulfat oder Metronidazol mit Kortison erfolgen. Diese Therapien werden z. B. in erfahrenen Zentren interdisziplinär (Gynäkologische Onkologie, Radioonkologie, Gastroenterologie) durchgeführt.

### 7.8.2.2. Radiogene Zystitis

Die akute Strahlentherapie-induzierte Zystitis führt zu Symptomen wie Dysurie, steigende Miktionsfrequenz und Nykturie. Im Vordergrund steht die symptomatische Behandlung der Beschwerden mittels Analgesie und Spasmolyse (Metamizol, zentral wirksame Analgetika, Butylscopolamin, Oxybutynin). Eine Alkalisierung des Harns sowie die Eisensubstitution bis hin zu Transfusionen bei rezidivierenden Mikro- und Makrohämaturien ergänzen die Therapie. Bakterielle Superinfektionen erfordern eine entsprechende antibiotische Therapie.

Der präventive Einsatz von Amifostin (= Aminothioldiol) zur Reduktion strahlentherapiebedingter Toxizität kann laut ASCO-Leitlinie [168] bedacht werden. Ethyol® (Amifostin) ist in Deutschland in dieser Indikation nicht zugelassen. Die kritische Abwägung der Nebenwirkungen und des Nutzens von Amifostin in dieser Off-Label-Use-Indikation ist notwendig [168].

### 7.8.2.3. Radiogene Vulvovaginitis

Die akute radiogene Vulvovaginitis tritt bis zu 90 Tage nach Radiatiobeginn auf und ist häufig reversibel. Zur Therapie der Vulvovaginitis stehen Dexpanthenol, Kamillesitzbäder und Sitzbäder mit synthetischen Gerbstoffen wie Phenol-Methanal- Harnstoff-Polykondensat zur Verfügung. Zur Wiederherstellung des physiologischen pH-Wertes der Vagina als Voraussetzung für die Wiederherstellung der physiologischen Vaginalflora werden Suppositorien mit gefriergetrockneten Kulturen des *L. acidophilus* eingesetzt. Darüber hinaus finden auch benzydaminhaltige Cremes Verwendung. Zum Einsatz östrogenhaltiger Cremes, Gele, Ovula usw. s. Kapitel 0, „Lokale Östrogenbehandlung“ in der Langversion.

### 7.8.2.4. Lymphödem

Beim Lymphödem wird in der klinischen Praxis die Kombinationstherapie aus manueller Lymphdrainage und Kompressionstherapie durchgeführt. Die Frequenz und Dauer dieser kombinierten Maßnahmen richten sich nach dem Lymphödemstadium I-III. Nach Ausschluss von Kontraindikationen erfolgt die Durchführung nach Abwägung des zu erwartenden Nutzens (weitere Ausführung s. Kapitel 11.4.4 „Therapie von Lymphödemen“ in der Langversion).

### 7.8.2.5. Vaginaltrockenheit, Vaginalstenose und Vaginalfibrose

Die radiogen- und/oder chemotherapieinduzierte Trockenheit der Vagina kann beim Endometriumkarzinom durch die Applikation von inerten Gleitgelen vermindert werden. Im

Einzelfall kann bei hohem Leidensdruck unter sorgfältiger Risikoabwägung und entsprechender Aufklärung der Patientin eine lokale Östrogenbehandlung durchgeführt werden. Ca. 4–6 Wochen nach Ende der Strahlentherapie, die die Vaginalregion einbezogen hat, ist die mechanische Dilatation (Vaginaldilatoren, Bepanthentampons) ein geeignetes Instrument zur Prophylaxe der Vaginalstenose (s. hierzu auch Kapitel 9 „Nachsorge/Rezidiv und Metastasen des Endometriumkarzinoms“ in der Langversion).

#### **7.8.2.6. Sexuelle Funktionsstörungen**

Die ausreichende Information der Patientinnen über Auswirkungen der Therapie auf ihr Sexualleben und über die Möglichkeiten prophylaktisch-therapeutischer Maßnahmen (z. B. vaginale Dilatation) ist ein existenzieller Bestandteil der Therapie der Patientin mit Endometriumkarzinom (weitere Ausführung s. Kapitel 11.1.4 „Sexualität und Endometriumkarzinom“ in der Langversion).

## 8. Adjuvante medikamentöse Therapie des Endometriumkarzinoms

### 8.1. Adjuvante medikamentöse Therapie bei Endometriumkarzinomen

#### 8.1.1. Adjuvante Gestagentherapie

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
8.1	Eine adjuvante Gestagentherapie nach Operation eines Endometriumkarzinoms soll nicht durchgeführt werden.	A	1	[169]

#### 8.1.2. Adjuvante Chemotherapie

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
8.2	Patientinnen mit endometrioidem oder anderem Typ-I-Endometriumkarzinom (ICD-O: 8380/3, 8570/3, 8263/3, 8382/3, 8480/3) im Stadium pT1a/b G1 und G2 cN0/pN0 sollen keine adjuvante Chemotherapie erhalten.			EK
8.3	Für Patientinnen mit endometrioidem oder anderem Typ-I-Endometriumkarzinom im Stadium pT1a G3 cN0 oder pN0 liegen keine ausreichenden Daten zum Nutzen einer adjuvanten Chemotherapie vor.	ST	2	[170]
8.4	Bei Patientinnen mit Typ-II-Endometriumkarzinom sowie bei Patientinnen mit Typ-I-Endometriumkarzinom G3 pT1b und Stadium pT2 (jeweils pN0) kann eine adjuvante Chemotherapie durchgeführt werden. <sup>5</sup>	0	2	[171], [170]
8.5	Patientinnen mit Endometriumkarzinom im Stadium pT3 und/oder pN1 sollten eine adjuvante Chemotherapie erhalten. <sup>5</sup>	B	1	[171], [170]
8.6	Patientinnen mit Endometriumkarzinom im Stadium pT4a oder M1, die makroskopisch tumorfrei operiert wurden oder einen maximalen postoperativen Resttumor unter 2 cm haben, sollten eine Chemotherapie erhalten. <sup>5</sup>	B	1	[171], [170]
8.7	Eine adjuvante Chemotherapie beim Endometriumkarzinom sollte mit Carboplatin und Paclitaxel durchgeführt werden. <sup>5</sup>			EK

<sup>5</sup> Zu beachten ist, dass die angegebenen Chemotherapien nicht für die adjuvante Therapie des Endometriumkarzinoms zugelassen sind und es sich bei ihrem Einsatz in diesen Indikationen um „Off-Label-Use“ handelt.

## 8.2. Adjuvante medikamentöse Therapie bei Karzinosarkomen

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
8.8	Patientinnen mit Karzinosarkom FIGO-Stadium I oder II können eine adjuvante Chemotherapie mit Cisplatin/Ifosfamid in einer Dosierung von Ifosfamid 1,6 g/m <sup>2</sup> i. v. Tag 1-4 und Cisplatin 20 mg/m <sup>2</sup> i. v. Tag 1-4 oder Carboplatin/Paclitaxel in einer Dosierung Paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> Tag 1 und Carboplatin AUC 5 erhalten. <sup>6</sup>	0	4	[172]
8.9	Für Patientinnen mit einem Karzinosarkom des Stadiums FIGO III oder IV wurde für eine adjuvante Chemotherapie mit Ifosfamid/Paclitaxel oder Ifosfamid/Cisplatin ein signifikanter Überlebensvorteil gegenüber einer Monotherapie mit Ifosfamid gezeigt.	ST	1	[173], [174], [175]
8.10	Angesichts der hohen Toxizität von Ifosfamid-haltigen Kombinationen kann als adjuvante Chemotherapie bei Patientinnen mit Karzinosarkom auch die Kombination aus Carboplatin und Paclitaxel angewendet werden.			EK

## 8.3. Supportivtherapie

Selbstverständlich sollen bei der Applikation von systemischen Therapien die erforderlichen supportiven Maßnahmen entsprechend der S3-Leitlinie „Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen“, Langversion 1.1, April 2017, AWMF-Registernummer: 032/054OL, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Supportive-Therapie.95.0.html> [165] durchgeführt werden.

Der folgende Text ist der S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom“, Version 1.0, September 2014, AWMF-Registernummer: 032/033OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/zervixkarzinom/> [166] entnommen, aktualisiert und adaptiert.

### 8.3.1. Chemotherapie-induzierte Übelkeit und Erbrechen

Nachdem sowohl intravenöse und orale Zytostatika als auch hormonelle und biologische Substanzen nach 4 Risikoklassen stratifiziert sind (Tabelle 12), erfolgt die Auswahl des jeweiligen antiemetischen Therapieregimes entsprechend der Zugehörigkeit zur hochmoderaten, geringen oder minimal emetogenen Gruppe.

<sup>6</sup> Zu beachten ist, dass die angegebenen Chemotherapien nicht für die adjuvante Therapie bei Karzinosarkomen zugelassen sind und es sich bei ihrem Einsatz in diesen Indikationen um „Off-Label-Use“ handelt.

### 8.3.1.1. Antiemetische Strategie

Wichtig ist, vor Beginn der Chemotherapie die antiemetische Strategie für die akute und verzögerte Phase des Erbrechens festzulegen (Tabelle 13).

Eine erst im Verlauf der Therapie einsetzende, symptomorientierte Behandlung ist, insbesondere für die Prophylaxe in der verzögerten Phase des Erbrechens, nur noch bedingt wirksam. Als Erstes wird das emetogene Potenzial der Chemotherapie festgelegt. Hierbei ist das Zytostatikum mit dem höchsten emetogenen Potenzial ausschlaggebend. Es ergibt sich kein additiver Effekt durch weitere Zytostatika. Die einmalige tägliche Gabe der Antiemetika ist häufig ausreichend. Die orale Einnahme der Antiemetika ist bei equipotenter Dosierung unter Berücksichtigung der Bioverfügbarkeit, der i. v. Gabe in ihrer Wirksamkeit ebenbürtig (s. Fachinformation). Mehrtages-Chemotherapien mit unverändertem emetogenen Potenzial an den Einzeltagen erfordern die Gabe der Antiemetika an jedem Chemotherapietag wie an Tag 1 bzw. bei Anwendung von Palonosetron jeden 2. Tag (z. B. D1, D3, D5). Insbesondere bei ambulant behandelten Patienten ist die schriftliche Erstellung und Aushändigung eines Medikamentenplanes unverzichtbar (s. Tabelle 13).

**Tabelle 12: Emetogenes Potenzial parenteraler antineoplastischer Substanzen (gemäß S3-Leitlinie Supportive Therapie [165])**

Emetogenes Potenzial	Substanzen	
<b>Hoch</b> > 90 %	Anthrazyklin/Cyclophosphamid Kombination <sup>1</sup> Cisplatin Cyclophosphamid $\geq 1500 \text{ mg/m}^2$	
<b>Moderat</b> >30–90 %	Carboplatin Cyclophosphamid < 1500 mg/m <sup>2</sup> Doxorubicin Epirubicin	Ifosfamide Tresosulfan
<b>Gering</b> 10–30 %	Docetaxel Doxorubicin, liposomalpegyliert Etoposid 5-Fluorouracil Gemcitabin	Ixabepilon Methotrexat Mitoxantron Nab-Paclitaxel Paclitaxel Pertuzumab Temsirolimus Topotecan
<b>Minimal</b> < 10 %	Fulvestrant Goserelin Leuprorelin	Trastuzumab Triptorelin Vinblastin Vincristin Vinorelbin

<sup>1</sup> Die Kombination von Anthrazyklin und Cyclophosphamid bei PatientInnen mit Brustkrebs wird als hoch emetogen eingestuft.



**Tabelle 13: Zusammenfassung der antiemetischen Prophylaxe der akuten und verzögerten Phase (gemäß S3-Leitlinie Supportive Therapie [165])**

Emetogenes Risiko (Risiko, ohne Antiemese zu erbrechen)		Akute Phase (vor der medikamentösen Tumorthera- pie)			Verzögerte Phase (ab 24 h nach der medikamentösen Tu- morthherapie)		
Hoch > 90 %	hoch emetogen und AC- basierte Chemotherapie bei Patienten mit Mammakarzinom	5-HT <sub>3</sub> -RA			-		
		NK <sub>1</sub> -RA <sup>1</sup>			NK <sub>1</sub> -RA <sup>1</sup>		
		Dexamethason			Dexamethason Tag 2-4		
Moderat 30-90 %	carboplatinhaltige Chemotherapie <sup>3</sup>	5-HT <sub>3</sub> -RA			-		
		NK <sub>1</sub> -RA („kann“)			<sup>1</sup>		
		Dexamethason			fakultativ Dexamethason Tag 2-3		
	moderat (außer Carboplatin)	5-HT <sub>3</sub> -RA			-		
Dexamethason			<sup>2</sup>				
Gering 10-30 %		Dexamethason	oder	5- HT <sub>3</sub> - RA	oder	MCP	-
Minimal < 10 %		Keine Routineprophylaxe			Keine Routineprophylaxe		

1 Gabe von Aprepitant an den Tagen 2 und 3 entsprechend der Zulassung; die Gabe von Fosaprepitant oder Netupitant/ Palonosetron nur an Tag 1.

2 Gabe von Dexamethason in der verzögerten Phase nur bei Chemotherapien mit erhöhtem Potenzial für verzögertes Erbrechen empfohlen (z. B. Oxaliplatin, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Bendamustin).

3 Randomisierte Studien liegen nur für Kombinationstherapien mit Carboplatin AUC >4 vor.

### 8.3.2. Diarrhoe/Enteritis

Typische Symptome der Diarrhoe sind neben der Erhöhung der Stuhlfrequenz häufig Bauchschmerzen und Tenesmen. Blut- und Schleimabgänge sowie Fieber und Übelkeit sind begleitend ebenfalls möglich. In extremen Fällen können der Volumenmangel und die Elektrolytentgleisungen zu lebensbedrohlichen Situationen mit Nierenversagen und metabolischer Azidose führen [176] insbesondere bei Patientinnen mit tumorbedingtem Harnstau und Kreatininerhöhung. Klinisch evidenzbelegte Hauptrisikofaktoren für die Erhöhung sowohl der Inzidenz als auch des Schweregrades von Diarrhoe sind eine parallele Bestrahlung des Abdomens/Beckens, gleichzeitige Neutropenie und koexistierende Symptome wie Stomatitis, Emesis, Anorexie, Anämie, Bauchkrämpfe oder eine Kombination dieser Symptome.

#### 8.3.2.1. Chemotherapie-induzierte Diarrhoe/Enteritis

Für die Therapie der durch Zytostatika induzierten Diarrhöen werden in den ASCO Konsensus-Leitlinien von 2004 immer noch ausschließlich Loperamid, Octreotid und

Opiuntinktur empfohlen, wobei Loperamid das Mittel der ersten Wahl ist [177]. Die Initialdosierung beträgt 4 mg, gefolgt von 2 mg alle 2–4 Stunden oder nach jedem Abgang von ungeformtem Stuhl, bis zu maximal 12 mg. Opiuntinktur (z. B. 3 x tgl. 15 Tropfen) selbst ist eher bei therapieresistenten Diarrhoen zu empfehlen. Octreotid, ein synthetisches Somatostatin-Analogon, vermindert die Sekretion einer Reihe von Hormonen, darunter VIP (vasoactive intestinal peptide), verlängert die gastrointestinale Passagezeit und erhöht die Absorption von Flüssigkeiten und Elektrolyten. Obwohl sich Octreotid (z. B. 100–150 µg 3 x täglich; bis 500 µg 3 x täglich) in einer randomisierten Studie dem Loperamid als überlegen gezeigt hat (90 % versus 15 % Durchfallfreiheit nach 3 Tagen), ist es angesichts der hohen Behandlungskosten als Reservemittel bei therapieresistenten Patienten einzuordnen [178], [179].

### 8.3.3. Therapie der Anämie

Patienten mit einer Tumorerkrankung leiden häufig unter einer Anämie, die klinische Symptome hervorrufen kann. Als Ursache kommen sowohl die Tumorerkrankung selbst als auch die Tumorthherapie in Frage. Die Häufigkeit und Schwere der Anämie ist abhängig von Tumortyp und -stadium, so betrifft sie ca. 50 % der Patienten mit soliden Tumoren. Als therapeutische Optionen der Anämie stehen Bluttransfusionen und die Substitution essenzieller Nahrungsbestandteile der Erythropoese zur Verfügung. Hier ist eine akkurate Risiko- Nutzen Abwägung notwendig. Zudem sind der funktionelle Eisenmangel und die daraus resultierenden potenziellen therapeutischen Optionen zu berücksichtigen [180].

### 8.3.4. Prophylaxe der febrilen Neutropenie mit G-CSF

Die Myelotoxizität kann dosislimitierend für eine Chemotherapie sein und zu Therapieunterbrechungen führen. Die Leitlinien von ASCO (2006) [181] und EORTC (2011) [182] empfehlen bei der Chemotherapie, G-CSF bereits bei einem Risiko der febrilen Neutropenie (FN)  $\geq 20\%$  einzusetzen. Bei einem moderaten FN-Risiko von 10–20 % (z. B. Cisplatin/Topotecan, Cisplatin/Paclitaxel (wöchentlich) oder Cisplatin bei Radio(chemo)therapie) empfehlen die Leitlinien vor jedem Chemotherapiezyklus das individuelle FN-Gesamtrisiko zu ermitteln (Tabelle 14), um ggf. eine entsprechende G-CSF-Prophylaxe zu planen. Die Prophylaxe der Neutropenie mit G-CSF bei alleiniger Strahlentherapie ist nicht erforderlich und wird in den Leitlinien nicht empfohlen.

Tabelle 14: Patientenbezogene Risikofaktoren für febrile Neutropenie (FN) [182]

Patientenbezogene Risikofaktoren für febrile Neutropenie (FN)	
Hohes Risiko	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alter &gt; 65 Jahre</li> </ul>
Erhöhtes Risiko	<ul style="list-style-type: none"> <li>Fortgeschrittene Erkrankung</li> <li>Vorhergehende FN-Episoden</li> <li>Keine Antibiotika-Prophylaxe, kein Einsatz von G-CSF</li> </ul>
Andere Faktoren	<ul style="list-style-type: none"> <li>Schlechter Performance-Status und/oder schlechter Ernährungszustand</li> <li>Weibliches Geschlecht</li> <li>Hämoglobin &lt; 12 g/dl</li> <li>Leber-, Nieren- oder kardiovaskuläre Erkrankungen</li> </ul>

### 8.3.5. Mukositis

Mukositis ist eine eher seltene Nebenwirkung im Rahmen der Therapie der Patientin mit Endometriumkarzinom. Die Supportivtherapie zur Prophylaxe und Minimierung der Symptome sollte den Empfehlungen der S3-Leitlinie „Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen“ folgen (Langversion 1.1, April 2017, AWMF-Registernummer: 032/054OL, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Supportive-Therapie.95.0.html>) [165].

## 9. Nachsorge/Rezidiv/Metastasen des Endometriumkarzinoms

### 9.1. Vorgehen in der Nachsorge

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
9.1	Es gibt keine Belege, dass Nachsorgeuntersuchungen bei Frauen mit EC zu einer Verlängerung des Überlebens führen.	ST	4	[69, 183-191]
9.2	Eine Anamneseerhebung mit gezielter Abfrage von Symptomen und die klinische gynäkologische Untersuchung mit Spiegeleinstellung und rektovaginaler Palpationsuntersuchung sollte in den ersten 3 Jahren nach Abschluss der Primärtherapie in 3- bis 6-monatigen Abständen und in den Jahren vier und fünf halbjährlich durchgeführt werden.		EK	
9.3	Bildgebende Untersuchungen und Tumormarkerbestimmungen sollten bei asymptomatischen Patientinnen nicht durchgeführt werden.	B	4	[69, 183, 184, 189]

### 9.2. Vorgehen bei lokoregionären Rezidiven

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
9.4	Bei Verdacht auf ein Lokalrezidiv im Bereich der Vagina oder des kleinen Beckens oder bei Verdacht auf Fernmetastasen soll eine histologische Sicherung angestrebt werden.		EK	
9.5	Bei Verdacht auf ein Vaginalrezidiv, Beckenrezidiv oder Fernmetastasierung oder nach histologischer Sicherung eines Vaginalrezidivs, eines Beckenrezidivs oder einer Fernmetastasierung soll eine Schnittbildgebung erfolgen.	A	3	[69, 70, 192]

#### 9.2.1. Isoliertes Scheiden- oder Scheidenstumpfrezidiv

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
9.6	Bei Frauen mit einem isolierten Scheiden- oder Scheidenstumpfrezidiv nach EC ohne vorherige Strahlentherapie im Rahmen der Primärbehandlung sollte eine kurativ intendierte Strahlentherapie, bestehend aus externer Beckenbestrahlung und Brachytherapie mit oder ohne lokale Tumorsektion, erfolgen.		EK	

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
9.7	Bei Frauen mit einem isolierten Scheiden- oder Scheidenstumpfrezidiv nach EC mit alleiniger adjuvanter Brachytherapie im Rahmen der Primärbehandlung kann eine Strahlentherapie mit oder ohne lokale Tumorsektion mit kurativer Zielsetzung erfolgen.		EK	
9.8	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 lokale Tumorsektion in kurativer Intention möglich ist.		EK	
9.9	Lokale Spätfolgen der Strahlentherapie sollen entsprechend der S3-Leitlinie „Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen“ [165] behandelt werden. <sup>7</sup>		EK	

### 9.3. Operative Therapie des Rezidivs

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

### 9.4. Endokrine Therapie beim Rezidiv

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
9.13	Es gibt keine Daten, die zeigen, dass eine endokrine Therapie bei Frauen mit Rezidiv nach EC gegenüber anderen Therapien oder Best Supportive Care zu einer Verbesserung der Überlebensdauer oder der Überlebensrate oder des progressionsfreien Überlebens führt.		EK	

<sup>7</sup> S. hierzu auch Kapitel 7.8 „Supportivtherapie“ in der Langversion.

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
9.14	Eine endokrine Therapie mit MPA (200 mg/d) oder MGA (160 mg/d) kann bei Frauen mit Rezidiv nach EC durchgeführt werden.	0	3	[193], [194]
9.15	Bei Frauen mit Rezidiv nach EC führt eine endokrine Therapie mit MPA zu höheren Ansprechraten, wenn eine Progesteronrezeptorexpression oder eine Östrogenrezeptorexpression oder eine gut bis mittelgradige Differenzierung (G1/G2) des Tumors nachweisbar sind.	ST	3	[194], [195]

## 9.5. Chemotherapie beim Rezidiv

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
9.16	Eine systemische Chemotherapie kann bei Frauen mit nicht lokal therapierbarem EC-Rezidiv oder bei Fernmetastasierung durchgeführt werden.	0	1	[69, 196]
9.17	Die Überlegenheit eines bestimmten Chemotherapieregimes bei Frauen mit Rezidiv nach EC ist nicht erwiesen. Als effektivste Substanzen zur chemotherapeutischen Therapie eines fortgeschrittenen oder rezidierten EC gelten Platinsalze, Anthrazykline und Taxane. Die Kombination von Carboplatin mit Paclitaxel hat sich als relativ gut verträgliche und sicher anwendbare Therapie etabliert. <sup>8</sup>	ST	3	[196]

## 9.6. Postaktinische Veränderungen im Bestrahlungsfeld

### 9.6.1. Vaginalatrophie

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
9.18	Symptome einer Vaginalatrophie bei Patientinnen nach Therapie eines EC sollen primär mit inerten Gleitgelen oder Cremes behandelt werden.	A	3	[197]

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

### 9.6.2. Lokale Östrogenbehandlung

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
9.19	Eine lokale Östrogenbehandlung nach Primärtherapie eines EC kann, nach nicht zufriedenstellender Behandlung mit inneren Gleitgelen oder Cremes, erwogen werden.			EK

### 9.6.3. Behandlung und Prophylaxe von Vaginalstenosen

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
9.20	Vaginaldilatoren können zur Behandlung und Prophylaxe von Vaginalstenosen bei Patientinnen mit Endometriumkarzinom nach Beendigung der Radiotherapie und Abklingen der akuten Strahlenfolgen eingesetzt werden.			EK

## 9.7. Palliative Strahlentherapie

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
9.21	Als Palliativmaßnahme bei vaginaler Blutung oder Schmerzen durch ein Scheidenstumpf- oder Beckenwand-Rezidiv kann eine Strahlentherapie mit niedriger Gesamtdosis auch nach früherer Strahlentherapie eingesetzt werden.			EK

## 10. Hereditäre Endometriumkarzinome

### 10.1. Einleitung

Bis zu 5 % aller Endometriumkarzinome beruhen auf einer monogen erblichen Disposition (erbliche oder hereditäre Endometriumkarzinome) und treten damit im Rahmen eines erblichen Tumorsyndroms (ETS) auf. Klinisch oder molekulargenetisch gesicherte Anlageträger für bestimmte ETS und deren erstgradig verwandte Familienangehörige (Risikopersonen) haben ein deutlich erhöhtes Lebenszeitrisko, an einem Endometriumkarzinom zu erkranken.

Die überwiegende Anzahl der hereditären Endometriumkarzinome tritt im Rahmen eines Lynch-Syndroms (LS)/erblichen Darmkrebses ohne Polyposis (Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer, HNPCC) auf. Auch beim Cowden-Syndrom (CS) bzw. PTEN-Hamartom-Tumor-Syndrom (PHTS) ist ein deutlich erhöhtes Endometriumkarzinomrisiko bekannt. Anlageträgerinnen dieser und einiger weiterer, sehr seltener ETS haben im Gegensatz zur Allgemeinbevölkerung ein 6–20-fach erhöhtes Endometriumkarzinomrisiko (s. Tabelle 15).

Ursächlich für erbliche Tumorsyndrome sind Mutationen, insbesondere in DNA-Reparatur- und Tumorsuppressor-Genen. Die Mutationen liegen hier in allen Körperzellen vor (Keimbahnmutationen), im Gegensatz zu sporadischen Tumoren, in denen die relevanten Mutationen nur im Tumor selbst auftreten (somatische Mutationen).

Die meisten erblichen Tumorsyndrome werden autosomal-dominant vererbt. Hierdurch haben erstgradig Verwandte von Betroffenen (Risikopersonen) eines hereditären Endometriumkarzinoms ein 50 %iges Risiko, die genetische Disposition und damit das erhöhte Tumorrisiko geerbt zu haben. In den Familien finden sich deshalb oft zahlreiche Risikopersonen.

### 10.2. Erbliche Tumorsyndrome mit erhöhtem Endometriumkarzinomrisiko

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
10.1	Die erblichen Tumorsyndrome (ETS) mit einem gesicherten, deutlich erhöhten Endometriumkarzinomrisiko sind das Lynch-Syndrom (erblicher Darmkrebs ohne Polyposis, HNPCC) und das Cowden-Syndrom (CS) bzw. PTEN-Hamartom-Tumor-Syndrom (PHTS). Anlageträger dieser ETS haben auch ein erhöhtes Risiko für andere syndromspezifische intestinale und extraintestinale, gut- und bösartige Tumoren.	ST	3	[198], [199], [200], [201], [202], [203], [204], [205], [206], [207]



**Tabelle 15: Tumorrisiken und Mutationsdetektionsraten**

	Lynch-Syndrom (LS)	Cowden-Syndrom (CS)
Erbgang	Autosomal-dominant	Autosomal-dominant
Ursächliche Gene	MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM	PTEN
Häufigkeit Allgemeinbevölkerung	<b>1:300-500</b>	1:200.000? [208]
Häufigkeit in unselektierten Endometriumkarzinom-Kohorten	<b>2-4 %</b>	< 0,5 %
Häufigkeit bei Endometriumkarzinom < 50 Jahre	<b>9-10 %</b>	
Endometriumkarzinom unteres Uterinsegment	14-29 % [206]	
Mutationsspektrum LS-assoziiierter Endometriumkarzinome	PMS2: 5 %, MLH1: 16 % MSH2: 26 %, MSH6: 53 %	
Lebenszeitrisiko Endometriumkarzinom bis 70. Lebensjahr (Allgemeinbevölkerung etwa 2,6 %) [209]	<b>Insgesamt: 16-54 %</b> MLH1: 18-54 %, MSH2: 21-30 % MSH6: 16-49 %, PMS2: 12-15 % [210], [201], [198], [211], [212], [213]	19-28 % [214], [215]
Mittleres Erkrankungsalter LS-/CS-assoziiierter Endometriumkarzinome (Jahre)	<b>Insgesamt: 50 Jahre</b> MLH1: 44 (29-54), MSH2: 50 (36-66) MSH6: 55 (26-69), PMS2: 57 (44-69) [203], [199], [202], [216], [204]	48-53 [217], [218]
Metachrones Karzinom nach Endometriumkarzinom-Diagnose	10 Jahre: 25 %, 15 Jahre: 50 %, 20 Jahre: > 50 % [199], [202], [200], [219]	
Endometrioider Typ	57-85 %	84 % [218]
Sonstige Leittumore/ Tumorspektrum	Kolorektales Karzinom, Duodenalkarzinom, Magenkarzinom, Ovarialkarzinom, Hirntumore, Urothelkarzinome	Schilddrüsenkarzinom, Brustkrebs, Nierenkrebs, Hirntumore, Hauttumore

### 10.3. Risikofeststellung

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
10.2	Ein wichtiges Instrument zur Erfassung eines genetisch bedingten erhöhten Endometriumkarzinomrisikos ist die ärztlich erhobene Eigen- und Familienanamnese unter Berücksichtigung spezieller klinischer Kriterien (beim Lynch-Syndrom: Amsterdam I/II-, revidierte Bethesda-Kriterien).			EK

### 10.4. Vorgehen bei Verdacht auf Vorliegen einer erblichen Form des Endometriumkarzinoms

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
10.3	Bei Verdacht auf eine erbliche Form des Endometriumkarzinoms sollte die Patientin in einem zertifizierten gynäkologischen Krebszentrum vorgestellt werden.			EK

### 10.5. Psychosoziale Beratungs- und Betreuungsmöglichkeiten

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
10.4	Bereits erkrankte Personen, Anlageträger und Risikopersonen für monogen erbliche Erkrankungen mit erhöhtem Risiko für ein Endometriumkarzinom und andere Malignome sollten auf Möglichkeit und Nutzen einer psychosozialen Beratung und Betreuung hingewiesen werden.			EK

### 10.6. Abklärung der klinischen Verdachtsdiagnose

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
10.5	Bei mindestens einem erfüllten revidierten Bethesda-Kriterium soll am Tumorgewebe eine weiterführende (molekular-)pathologische Untersuchung hinsichtlich Lynch-Syndrom-typischer Veränderungen erfolgen.  Hierzu zählen die Untersuchung der immunhistochemischen Expression der DNA-Mismatch-Reparatur-Proteine, die Mikrosatelliten-Analyse sowie ggf. die Untersuchung der Methylierung des MLH1-Promoters.	A	3	[199, 202-204, 216]
10.6	Eine (molekular-)pathologische Untersuchung hinsichtlich Lynch-Syndroms im Tumorgewebe sollte bei einem vor dem 60. Lebensjahr diagnostizierten Endometriumkarzinom erfolgen.	B	3	[199, 204, 216, 220]

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
10.6.1	<p>Es ist noch strittig, ob diese Untersuchungen an Tumormaterial eine ärztliche Aufklärung und Beratung sowie eine Einwilligung entsprechend den Anforderungen des Gendiagnostikgesetzes erfordern.</p> <p>Bis zum Vorliegen einer verbindlichen Interpretation des Gendiagnostikgesetzes bezüglich des Lynch-Syndrom-Screenings am EC-Tumormaterial sollte sicherheitshalber eine entsprechende Aufklärung und Einwilligung nach Gendiagnostikgesetz erfolgen, bevor o. g. molekularpathologische Untersuchungen am Tumormaterial erfolgen.</p>			EK
10.7	<p>Bei Patienten aus Familien, in denen die Amsterdam-Kriterien erfüllt sind und deren Tumorgewebe keine Lynch-Syndrom-typischen Auffälligkeiten zeigt, ist ein Lynch-Syndrom nicht ausgeschlossen.</p> <p>Es sollte daher zur Einschätzung und ggf. weiteren Diagnostik eine genetische Beratung erfolgen.</p>			EK



Abbildung 6: Ablauf Lynch-Syndrom-Diagnostik am Tumorgewebe

### 10.6.1. Suche nach Keimbahnmutationen

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
10.8	Besteht aufgrund eines auffälligen molekularpathologischen Befundes Verdacht auf ein Lynch-Syndrom, soll der erkrankten Person eine Keimbahnmutationssuche in den wahrscheinlich betroffenen MMR-Gen(en) angeboten werden. vermeiden.	A	3	[199, 202, 204, 216]
10.8.1	Sind die klinischen Kriterien für ein anderes erbliches Tumorsyndrom mit einem erhöhten Endometriumkarzinomrisiko erfüllt, soll direkt eine Mutationssuche in den wahrscheinlich betroffenen Genen erfolgen.			EK

### 10.6.2. Vorgehen bei fehlendem oder nicht sicherem Mutationsnachweis

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
10.9	Wird bei der molekulargenetischen Untersuchung der erkrankten Person keine sicher pathogene Keimbahnmutation identifiziert, ist das Vorliegen eines erblichen Tumorsyndroms nicht ausgeschlossen.			EK

### 10.7. Primärprävention der Risikogruppe

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
10.10	Eine gesonderte Empfehlung zur Primärprävention durch diätetische Maßnahmen oder Chemoprävention im Vergleich zur Normalbevölkerung kann aufgrund fehlender Daten für die genannten Risikogruppen nicht gegeben werden.			EK

### 10.8. Vorgehen bei Risikopersonen für Lynch- oder Cowden-Syndrom

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
10.11	Risikopersonen für ein Lynch-Syndrom oder ein Cowden-Syndrom soll vor Beginn der empfohlenen Vorsorge-/Früherkennungsuntersuchungen eine humangenetische Beratung empfohlen werden.			EK
10.12	Sobald die ursächliche Mutation in der Familie bekannt ist, soll die Patientin darauf hingewiesen werden, die möglicherweise betroffenen Familienangehörigen über das erhöhte Risiko zu informieren.			EK

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
10.13	Wenn die familiäre Mutation bei einer Risikoperson ausgeschlossen wurde, gelten die allgemeinen Krebsfrüherkennungsmaßnahmen.			EK

## 10.9. Endometriumkarzinomscreening bei Lynch- und Cowden-Syndrom-Patientinnen

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
10.14	Bisher wurde für keine Screening-Methode zur Früherkennung des Endometriumkarzinoms für LS- und CS-Patientinnen eine Lebensverlängerung nachgewiesen.  Aus den begrenzten Daten lassen sich daher keine Empfehlungen für oder gegen eine spezielle Screening-Untersuchung zur Früherkennung des Endometriumkarzinoms bei Lynch-Syndrom- oder Cowden-Syndrom-Patientinnen ableiten	ST	4	[54, 55, 69, 221, 222]

### 10.9.1. Syndromspezifische Früherkennungsuntersuchungen bei Patienten oder Risikopersonen für Lynch- oder Cowden-Syndrom

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
10.15	Patienten und Risikopersonen mit Lynch-Syndrom oder Cowden-Syndrom sollen aufgrund des breiten Tumorspektrums syndromspezifische Früherkennungsuntersuchungen, insbesondere Koloskopien, empfohlen werden. Detaillierte Hinweise finden sich in den entsprechenden Leitlinien.			EK

### 10.10. Vorgehen bei Lynch- und Cowden-Syndrom-Anlage-trägerinnen

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
10.16	Mit Lynch-Syndrom- und Cowden-Syndrom-Anlage-trägerinnen soll ab dem 40. Lebensjahr bzw. fünf Jahre vor dem frühesten Erkrankungsalter in der Familie eine prophylaktische Hysterektomie und bei Lynch-Syndrom-Patientinnen ggf. zusätzlich eine beidseitige Adnexektomie hinsichtlich Vor- und Nachteilen besprochen werden, insbesondere bei einer operativen Intervention aus anderer Indikation.			EK

# 11. Palliativmedizin, Psychoonkologie, Rehabilitation, Psychosoziale Betreuung, Patientinnenaufklärung

## 11.1. Psychoonkologische Aspekte

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
11.1	Patientinnen mit Endometriumkarzinom und ihre Angehörigen können mit vielfältigen körperlichen, psychischen, sozialen und spirituellen/religiösen Belastungen konfrontiert sein.			EK

### 11.1.1. Psychosoziale Unterstützung

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
11.2	Krebspatientinnen und ihren Angehörigen sollen möglichst frühzeitig in allen Phasen der Erkrankung über psychosoziale Unterstützungs-, Beratungs- und Behandlungsangebote informiert werden und entsprechend ihrem individuellen Bedarf Zugang zu diesen Angeboten erhalten.			EK

### 11.1.2. Screening zur Feststellung der psychosozialen Belastungen

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
11.3	Alle Patientinnen sollen ein Screening auf psychosoziale Belastungen erhalten. Ein psychoonkologisches Screening sollte frühestmöglich in angemessenen Abständen, wenn klinisch indiziert oder bei Veränderung des Erkrankungsstatus (z. B. Wiederauftreten oder Fortschreiten der Erkrankung) wiederholt im Krankheitsverlauf durchgeführt werden.			EK

**Tabelle 16: Empfehlungen der S3-Leitlinie „Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatienten“, Version 1.1, Januar 2014 [223]**

7.1. Die Erfassung der psychosozialen Belastung und der individuellen psychoonkologischen Behandlungsbedürftigkeit sollte so früh wie möglich und dann wiederholt im Krankheitsverlauf erfolgen.
7.2. Alle Patienten sollen ein Screening auf psychosoziale Belastungen erhalten. Ein psychoonkologisches Screening sollte frühestmöglich in angemessenen Abständen, wenn klinisch indiziert oder bei Veränderung des Erkrankungsstatus eines Patienten (z. B. Wiederauftreten oder Fortschreiten der Erkrankung) wiederholt im Krankheitsverlauf durchgeführt werden.
7.3. Zur Erfassung der psychosozialen Belastung sollen validierte und standardisierte Screeninginstrumente eingesetzt werden. Als Screeninginstrumente werden z. B. das Distress-Thermometer oder die HADS-D empfohlen. Zusätzlich soll der individuelle psychosoziale Unterstützungswunsch erfragt werden.
7.4. Bei positivem Screening und/oder Patientenwunsch soll ein diagnostisches Gespräch zur Abklärung psychosozialer Belastungen und psychischer Komorbidität erfolgen.
7.5. Eine weiterführende diagnostische Abklärung sollte entsprechend der im Gespräch festgestellten individuellen Probleme im psychischen/sozialen/somatischen Bereich erfolgen.

**11.1.3. Indikationsstellung für psychoonkologische Interventionen**

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
11.4	Die Indikationsstellung für psychoonkologische Interventionen soll entsprechend dem festgestellten individuellen Bedarf, dem Setting sowie der Krankheitsphase der Patientin (Erstdiagnose, Operation, adjuvante Therapie, rezidivfreie Phase, Rezidivphase, palliative Phase) erfolgen und den Wunsch der Patientin berücksichtigen.			EK

**11.1.4. Sexualität und Endometriumkarzinom**

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
11.5	Das Thema Sexualität soll in den unterschiedlichen Phasen des Behandlungsprozesses und der Nachsorge bei Patientinnen mit EC aktiv angesprochen werden, um den Unterstützungsbedarf zu erfassen und entsprechende Hilfestellungen einleiten zu können.			EK

## 11.2. Patientinnenaufklärung

Dieses Kapitel wurde erstellt in enger Anlehnung an die folgenden S3-Leitlinien:

- „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms“ [224]
- „Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren“ [225], „Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom“ [166]
- „Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatienten“ [223]
- „Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms“ [226]

### 11.2.1. Patientinneninformation und Aufklärungsinhalte

#### 11.2.1.1. Informationsmaterialien

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
11.6	Qualifizierte und sachdienliche Informationsmaterialien (Print- oder Internetmedien), die nach definierten Qualitätskriterien für Gesundheitsinformationen erstellt wurden, sollen Patientinnen zur Verfügung gestellt werden, um sie durch eine allgemeinverständliche Risikokommunikation (z. B. Angabe von absoluten Risikoreduktionen) in ihrer selbstbestimmten Entscheidung für oder gegen medizinische Maßnahmen zu unterstützen.			EK

#### 11.2.1.2. Diagnoseübermittlung

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
11.7	Der Patientin soll angeboten werden, zur Diagnoseübermittlung und in weiterführenden Gesprächen während der Therapie und zur Nachsorge, den Partner/die Partnerin oder Angehörige/Vertrauenspersonen in das Gespräch bzw. die Gespräche einzubeziehen.			EK
11.8	Im ärztlichen Gespräch sollen die individuellen Präferenzen, Bedürfnisse, Sorgen und Ängste der Patientin eruiert und berücksichtigt werden. Wenn eine Patientin dafür mehrere Gespräche benötigt, soll das Angebot zu weiteren Gesprächen gemacht werden.			EK

#### 11.2.1.3. Informationsvermittlung und Aufklärung

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
11.9	Die Vermittlung von Informationen und die Aufklärung der Patientin sollen frühzeitig und nach den Grundprinzipien einer patientinnenzentrierten Kommunikation, die eine partizipative Entscheidungsfindung ermöglicht, erfolgen.			EK



**11.2.1.4. Information über Selbsthilfegruppen**

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
11.10	Die Patientin soll auf die Möglichkeit, Selbsthilfegruppen zu kontaktieren, hingewiesen werden.			EK

Kontaktdaten zu Selbsthilfegruppe in der Umgebung können bei der Kontakt- und Informationsstelle zur Anregung und Unterstützung von Selbsthilfegruppen (NAKOS) erfragt werden:

Nationale Kontakt- und Informationsstelle zur Anregung und Unterstützung von Selbsthilfegruppen (NAKOS)

Wilmsdorfer Straße 39 10627 Berlin

Telefon: 030 31018960

Telefax: 030 31018970

E-Mail: [selbsthilfe@nakos.de](mailto:selbsthilfe@nakos.de) Internet: [www.nakos.de](http://www.nakos.de)

Kontaktdaten zu Beratungsangeboten und Anlaufstellen für Patientinnen mit Endometriumkarzinom werden auch in der begleitenden Patientinnenleitlinie zur Verfügung stehen. Diese wird nach Publikation im Internet auf den Seiten des Leitlinienprogramms Onkologie und den Seiten der AWMF, frei verfügbar sein:

- <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/patientenleitlinien/>
- <http://www.awmf.org/leitlinien/patienteninformation.html>

**11.2.1.5. Information über Therapieoptionen**

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
11.11	Patientinnen mit EC sollen über die in dieser Leitlinie beschriebenen für sie relevanten Therapieoptionen, deren Erfolgsaussichten und deren mögliche Auswirkungen informiert werden. Insbesondere soll auf die Auswirkungen auf ihr körperliches Erscheinungsbild, ihr Sexualeben, ihre Harn- und Stuhlkontrolle (Inkontinenz) und Aspekte des weiblichen Selbstverständnisses (Selbstbild, Fertilität, klimakterische Beschwerden) eingegangen werden.			EK

### 11.3. Palliativmedizinische Aspekte im Rahmen der Behandlung des Endometriumkarzinoms

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
11.12.1	Allen Patientinnen soll nach der Diagnose einer nicht heilbaren Krebserkrankung Palliativversorgung angeboten werden, unabhängig davon, ob eine tumorspezifische Therapie durchgeführt wird.	A	2	[227-236]
11.12.2	Spezialisierte Palliativversorgung soll in onkologische Entscheidungsprozesse integriert werden, z. B. durch Beteiligung an interdisziplinären Tumorkonferenzen.			EK
11.12.3	Patientinnen mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung und einer hohen Komplexität ihrer Situation sollen eine spezialisierte Palliativversorgung erhalten.	A	2	[227-236]

### 11.4. Rehabilitation

Dieses Kapitel wurde in enger Adaptation an die bereits bestehende S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom“, Version 1.0, September 2014, AWMF-Registernummer 032/033OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/zervixkarzinom/> [166] erstellt.

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
11.13	Die medizinisch-onkologische Rehabilitation dient der spezifischen Behandlung von Krankheits- und Therapiefolgestörungen. Alle Patientinnen mit EC sollen über die gesetzlichen Möglichkeiten zur Beantragung und Inanspruchnahme von Rehabilitationsleistungen informiert und beraten werden.			EK
11.14	Therapiebedingte Störungen, beispielsweise Bauchdecken- und Adhäsionsbeschwerden, sexuelle Funktionsstörungen, Schmerzen beim Geschlechtsverkehr, Scheidentrockenheit, Harnblasen- und Darmstörungen, sollen nicht nur in der Primärtherapie, sondern auch im Rahmen der Rehabilitation und in der Nachsorge erfragt und behandelt werden.			EK

#### 11.4.1. Berufliche Rehabilitation

Onkologische Rehabilitationsmaßnahmen werden in hierzu qualifizierten stationären und ambulanten Rehabilitationseinrichtungen erbracht. Als Kostenträger fungiert in der Regel die gesetzliche Renten- oder Krankenversicherung. Patientinnen streben in der Regel einen beruflichen Wiedereinstieg an, um möglichst wieder Normalität in ihrem Leben zurückzugewinnen. Die Leistungen umfassen insbesondere Hilfen zur Erhaltung oder Erlangung eines Arbeitsplatzes, einschließlich Leistungen zur Aktivierung und beruflichen Wiedereingliederung (s. § 33 SGB IX, § 74 SGB V [237]).

### 11.4.2. Physiotherapeutische Behandlung im Rahmen der Rehabilitation nach Endometriumkarzinom

Der physiotherapeutische Teil der Nachbehandlung fokussiert sich auf die Behandlung verschiedener Nebenwirkungen der Krebstherapie (Operation, Strahlen- oder Chemotherapie). Diese umfasst die Therapie einer Inkontinenz (ICD-10-Codes s. weiter unten), von Lymphödemen (hier: der unteren Extremitäten: ICD-10 I89.0- [1]) bis hin zu Interventionen zur Linderung des Fatigue-Syndroms (ICD-10 G93.3 [1]).

Bei der Behandlung gynäkologischer Tumore durch Operation oder Strahlentherapie kann es zu Funktionsstörungen im Becken kommen. Hier handelt es sich um Symptome der Harn- (Drang-, Belastungs- und Mischinkontinenz) (ICD-10 N39.42, N39.3, N39.48 [1]) und Stuhlinkontinenz (ICD-10 R15 [1]), Schmerzen, Dyspareunie (N94.1 [1]) (z. B. durch verkürzte oder vernarbte Scheide), kreislaufbedingte Veränderungen bzw. mangelnde Elastizität von Narbengewebe.

Verschiedene physiotherapeutische passive (Narbenmobilisation, Dehnung von Scheidengewebe, Lagerungen, komplexe physikalische Entstauungstherapie usw.) und aktive Techniken (Anleitung zu schmerzarmem Alltagsverhalten, Kreislaufgymnastik, entstauende Übungen, Maßnahmen der Bewegungstherapie und Trainingsformen) können diese Störungen reduzieren.

### 11.4.3. Therapie von Inkontinenz

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
11.15	Bei Harninkontinenz soll den Patientinnen nach Endometriumkarzinom eine Therapie gemäß der „Interdisziplinären S2e-Leitlinie für die Diagnostik und Therapie der Belastungsinkontinenz der Frau“ [238] angeboten werden.		EK	
11.16	Bei Stuhlinkontinenz sollte den Patientinnen nach Endometriumkarzinom ein Beckenbodentraining angeboten werden.		EK	

### 11.4.4. Therapie von Lymphödemen

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
11.17	Bei manifestem Lymphödem sollte eine kombinierte Therapie aus Kompression, Hautpflege, manueller Lymphdrainage und Bewegungstherapie angeboten werden.		EK	

### 11.4.5. Linderung des Fatigue-Syndroms

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
11.18	Bei Fatigue sollten den Patientinnen aktive Trainingsformen (Kraft- und/oder Ausdauertraining) angeboten werden.	B	2	[239-256]

## 12. Versorgungsstrukturen und Qualitätsindikatoren

### 12.1. Versorgungsstrukturen

#### 12.1.1. Vorbemerkungen

Das Endometriumkarzinom ist das häufigste gynäkologische Karzinom. Das mittlere Erkrankungsalter liegt konstant um die 70 Jahre, die Zahl der Neuerkrankungen sowie der Sterbefälle steigt weiterhin leicht an [257], [2]. In der Versorgung müssen Strukturen vorhanden sein, die Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge umfassend regeln und damit zu guten Ergebnissen führen. Für die Behandlung des Ovarialkarzinoms und des Zervixkarzinoms konnte gezeigt werden, dass eine Behandlung an einem spezialisierten Zentrum zu einem Behandlungsvorteil und damit einem besseren Gesamtüberleben der Patientinnen führt [258][259][225][166].

Aufgrund der häufig unklaren Diagnostik des Endometriumkarzinoms im lymphonodal metastasierten Stadium und der guten Prognose bei Nichtbefall der Lymphknoten waren Therapieempfehlungen für das Endometriumkarzinom in der Vergangenheit unklar. Ziele zur Verbesserung der Krebsfrüherkennung, Weiterentwicklung der onkologischen Versorgungsstrukturen, Sicherstellung einer effizienten onkologischen Behandlung und Stärkung der Patientenorientierung sind im Nationalen Krebsplan (<http://www.bmg.bund.de/praevention/nationaler-krebsplan.html>) aufgenommen worden. Klar wurde die Notwendigkeit zur Evaluation der Versorgungssituation in Deutschland sowie auch die Notwendigkeit von Studien zur Erhebung des Langzeit-Follow-ups und der Ausbildungssituation erkannt.

#### 12.1.2. Behandlung in onkologischen Zentren

Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
12.1	Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom sollten von einem interdisziplinären Team behandelt werden. Dieses Team sollte im sektorenübergreifenden Netzwerk alle notwendigen Fachdisziplinen beinhalten. Dies wird am ehesten in einem zertifizierten Zentrum realisierbar sein.			EK

#### 12.1.3. Interdisziplinäre und sektorübergreifende Versorgung

Die Versorgung der Patientin mit Verdacht auf Endometriumkarzinom beziehungsweise der Diagnose Endometriumkarzinom ist eine interdisziplinäre und sektorübergreifende Aufgabe. Damit für die Patientin ein optimales Behandlungsergebnis erreicht werden kann, ist es erforderlich, dass die verschiedenen Strukturen und handelnden Personen entlang der Versorgungskette aufeinander abgestimmt interdisziplinär und kooperativ zusammen arbeiten [260], [261]. Grundlage für diese Versorgung ist die im Rahmen des Nationalen Krebsplans aufgestellte Definition von Zentren: „Ein Netz von qualifizierten und gemeinsam zertifizierten, interdisziplinären und transsektoralen, ggf. standortübergreifenden Einrichtungen (Krankenhäuser, Praxen, Rehabilitationseinrichtungen), die, sofern fachlich geboten, möglichst die gesamte Versorgungskette für Betroffene abbilden, bildet ein Zentrum“ [260]. Ergebnisse von Befragungen in zertifizierten Brust- und

Darmkrebszentren konnten zeigen, dass die Umsetzung des beschriebenen Zentrums-konzepts aus Sicht der Leistungserbringer positive Auswirkungen auf die Qualität der Versorgung der Patienten in den zertifizierten Netzwerken hat [262], [263] und zudem die Patientinnenzufriedenheit sehr hoch ist [264], [265], [266]. Darüber hinaus zeigen die Auswertungen der leitlinienbasierten Qualitätsindikatoren in zertifizierten Zentren, dass die Leitlinieninhalte gut umgesetzt werden und die Patientinnen entsprechend leitliniengetreu behandelt werden [267].

In diesem System ist eine hohe Qualität in der Prävention, Diagnostik und Therapie bis hin zur Rehabilitation und Palliation für die Patientin anzustreben. Hierzu müssen Abläufe und Strukturen innerhalb des Netzwerks interdisziplinär und sektorübergreifend optimiert werden. Das 3-stufige Zentrumsmodell mit Bildung von Organkrebszentren, Onkologischen Zentren und Comprehensive Cancer Centern mit kooperierenden Partnern (z. B. Praxen) auf allen Versorgungsebenen ist die Grundlage für diese qualitativ hochwertige Versorgungsstruktur [260], [268].

Seit 2008 werden Gynäkologische Krebszentren von der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) in Zusammenarbeit mit der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) und der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie (AGO) zertifiziert. Mit Stand Juli 2016 sind 123 dieser Zentren zertifiziert [269].

Analog zu den Brustkrebszentren wird auch hier die Etablierung einer flächendeckenden Versorgung angestrebt, damit die Versorgung der Patientin mit gynäkologischen Karzinomen in qualitätsgesicherter, zertifizierter, interdisziplinärer und sektorübergreifender Form stattfindet.

Insbesondere aufgrund der steigenden Anzahl von Neuerkrankungen im Alter > 70 Jahren mit entsprechender Komorbidität ist die interdisziplinäre Zusammenarbeit ausgewiesener und überprüfter Experten umso wichtiger. Trotz der insgesamt guten Prognose des Endometriumkarzinoms konnte inzwischen gezeigt werden, dass Patientinnen mit Endometriumkarzinom einen Behandlungsvorteil haben, wenn sie von spezialisierten gynäkologischen Onkologen behandelt werden [270], [271]. Aufgrund des häufig simultanen Vorliegens eines Endometriumkarzinoms, sollte daher bereits bei primärer Diagnose einer Endometriumhyperplasie mit Nachweis von Atypien die Therapie an einem spezialisierten Zentrum erfolgen [130]. Insbesondere bei aggressiverem histologischem Typ, höherem Grading und fortgeschrittenem Stadium resultiert durch die Behandlung von spezialisierten gynäkologischen Onkologen eine deutliche Verbesserung des rezidivfreien Intervalls und Gesamtüberlebens [272].

Daher ist in zertifizierten Zentren die qualitative und quantitative Expertise der Behandelnden, zum Beispiel über die Schwerpunktbezeichnung Gynäkologische Onkologie [273] oder die Anzahl der durchgeführten operativen und systemischen Therapien nachzuweisen [274]. Patientinnen mit Endometriumkarzinom, die an einem Zentrum mit hoher Fallzahl operiert werden, haben eine geringere Mortalität [274], [275]. Mindestfallzahlen sind notwendig, um eine qualitätsgesicherte Versorgung nach derzeitigem Standard zu ermöglichen [274], [275]. Des Weiteren muss durch die behandelnden gynäkologischen Krebszentren ein zeitnahe Therapiebeginn gewährleistet sein. Eine Therapieverzögerung hat nachweislich einen negativen Einfluss auf das Überleben der Patientin [276]. Ziel muss es sein, dass die Patientin mit der Diagnose Endometriumkarzinom die Möglichkeit hat, sich an die Zentren zu wenden, die ihre Qualität transparent darstellen und die entsprechenden Kriterien erfüllen [260], [268], [277].

### 12.1.4. Interdisziplinäre Tumorkonferenz

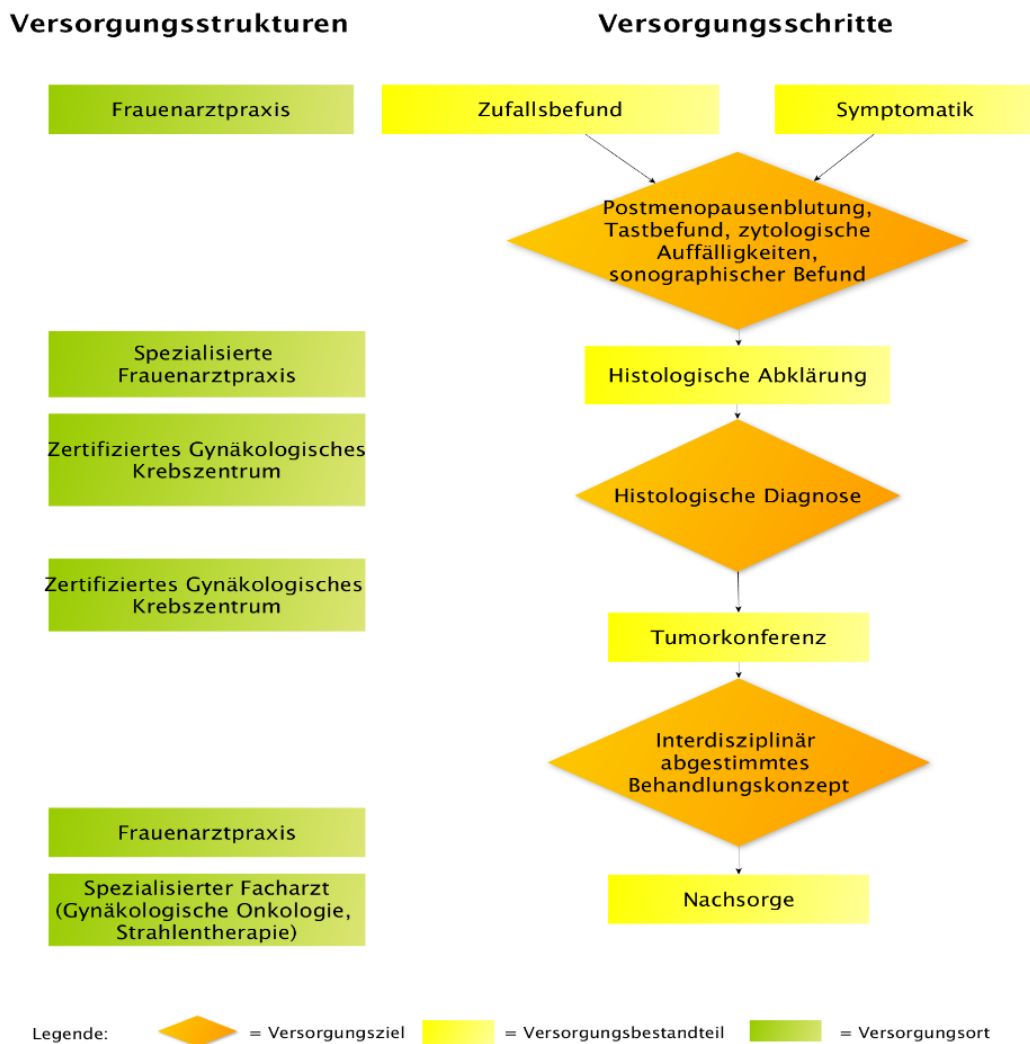
Nr.	Empfehlung	EG	LoE	Quellen
12.2	Patientinnen mit Endometriumkarzinom sollen in einer interdisziplinären Tumorkonferenz vorgestellt werden.			EK

### 12.1.5. Interdisziplinäre Versorgungskette

Das erste Glied in der Versorgungskette ist die niedergelassene Frauenärztin/der Frauenarzt, der die Patientin mit Endometriumkarzinom insbesondere durch auffallende Symptomatik oder durch die Teilnahme an den gesetzlichen Krebsfrüherkennungsuntersuchungen identifiziert. Daran wird eine vaginale Sonographie zur weiteren Abklärung angeschlossen. Auffällige Befunde werden bei entsprechender Expertise entweder vor Ort, bei einem spezialisierten Frauenarzt oder in einem zertifizierten Gynäkologischen Krebszentrum histologisch abgeklärt (s. Abbildung 7).

### 12.1.6. Konsentierter Versorgungsalgorithmus der Leitliniengruppe

Abbildung 7: Konsentierter Versorgungsalgorithmus



### 12.1.7. Longitudinale Dokumentation der Patientinnengeschichte

Entscheidend in der gesamten Versorgungskette ist, dass die Informationen aus den einzelnen Versorgungsbereichen gesammelt und systematisch dokumentiert werden, um versorgungsrelevante Aussagen zur Prozess-, Struktur- und Ergebnisqualität treffen zu können. Im Rahmen der Zertifizierung sind Qualitätsindikatoren definiert. Deren Erfüllung und Beurteilung wird ausgewertet und an die Versorger, aber auch die Leitliniengruppe etc. zurückgespiegelt.

Diesen Informationsansatz verfolgt das Krebsfrüherkennungs- und -registergesetz (KFRG), da hier eine zentrale Datenzusammenführung erfolgen soll und somit sowohl sektorübergreifend, wie aber auch ortsübergreifend Daten gesammelt werden um diese dann für die Darstellung der Ergebnisqualität zu nutzen.

Hierzu wird über die Arbeitsgruppe Datensparsame Einheitliche Tumordokumentation (DET), initiiert vom Bundesgesundheitsministerium (BMG), ein Basisdatensatz definiert, mit dem die Daten sektorübergreifend dokumentiert werden. Nach dezentraler Eingabe von allen Versorgern werden durch eine zentrale Datendokumentation und -auswertung die notwendigen Informationen wieder für die behandelnden ÄrztInnen und Patientinnen zur Verfügung gestellt [278].

### 12.1.8. Möglichkeit zur Aus- und Weiterbildung

Der Leitliniengruppe sind keine Metaanalysen, randomisierte Studien oder Beobachtungsstudien zur speziellen Ausbildungs- und Weiterbildungssituation beim Endometriumkarzinom in Deutschland bekannt. Die Aus- und Weiterbildung findet grundsätzlich als Facharzt im Gebiet oder in der Schwerpunktweiterbildung statt. Gesamt umfassendes Thema ist hier die Behandlung von gynäkologischen Malignomen, für die Behandlungsprinzipien häufig ähnlich sind.

Die Ausbildung der Ärzte, die Patientinnen mit Endometriumkarzinom behandeln, sollte sich auf zertifizierte Netzwerke konzentrieren, um durch hohe Fallzahlen, durch Interdisziplinarität und Kompetenzbündelung eine hohe Ausbildungsqualität bezüglich der Umsetzung der Leitlinie und neuester Standards zu gewährleisten [260], [268], [277]. Grundlegende Voraussetzung sind die in der Weiterbildungsordnung des Jahres 2004 festgelegten Richtlinien über die Leistungszahlen, die im Rahmen der Facharztweiterbildung, der Schwerpunktweiterbildung und/oder der fakultativen Weiterbildungen erbracht werden müssen. Die Durchführung von großen operativen Eingriffen im Rahmen der Schwerpunktweiterbildung Gynäkologische Onkologie oder die krankheitsspezifischen Chemotherapien im Rahmen der Zusatzweiterbildung Medikamentöse Tumorthherapie können nur dort erbracht werden, wo eine Mindestfallzahl an Patientinnen mit diesem Krankheitsbild durch Ärztinnen und Ärzte mit entsprechenden Weiterbildungs- bzw. Qualifikationsanforderungen und ausgewiesener onkologischer Erfahrung interdisziplinär behandelt werden.

Die derzeit hohe Zahl von Fachärzten und Schwerpunktinhabern in den verschiedenen Gebieten der Versorgungsbereiche macht gegenwärtig eine flächendeckende Versorgung möglich. Die Anzahl der Weiterbildungsberechtigungen stagniert jedoch oder ist leicht rückläufig über die letzten Jahre. Es zeichnet sich ab, dass zukünftig die Anzahl der Personen in der spezialisierten Weiterbildung geringer und damit die zukünftige Versorgung der Patientin mit gynäkologischen Karzinomen schwieriger wird [273], [277].

## 12.2. Qualitätsindikatoren

Qualitätsindikatoren (QI) sind Messgrößen, deren Erhebung der Beurteilung der Qualität der zugrunde liegenden Strukturen, Prozesse bzw. Ergebnisse dient [279]. Die von der Leitliniengruppe entwickelten Qualitätsindikatoren können der Langversion entnommen werden.



## 13. Anhänge

### 13.1. Kriterien zur Lynch-Syndrom-Diagnostik: extrakolonische Manifestationen

#### 13.1.1. Amsterdam-II-Kriterien

Alle Kriterien müssen zutreffen:

1) Mindestens drei Familienangehörige mit histologisch gesichertem kolorektalem Karzinom oder einem Karzinom des **Endometriums**, Dünndarms, Ureters oder Nierenbeckens, davon einer mit den beiden anderen erstgradig verwandt; FAP muss ausgeschlossen sein.

2) Wenigstens zwei aufeinander folgende Generationen sind betroffen.

3) Bei mindestens einem Patienten Diagnosestellung vor dem Alter von 50 Jahren.

Quelle: [280], Institut für Humangenetik Bonn: <https://www.humangenetics.uni-bonn.de/de/beratung/diagnostik/Molekulargenetische-Diagnostik/hereditaeres-nicht-polyposes-kolonkarzinom-hnpcc-lynch-syndrom/klinische-kriterien-fuer-hnpcc>; Abruf am 24.08.2017.

#### 13.1.2. Revidierte Bethesda-Kriterien

Tumoren von Patienten sollten auf das Vorliegen einer Mismatch-Reparatur-Defizienz in folgenden Fällen untersucht werden:

1) Patienten mit kolorektalem Karzinom vor dem 50. Lebensjahr.

2) Patienten mit synchronen oder metachronen kolorektalen Karzinomen oder anderen HNPCC-assoziierten Tumoren\*, unabhängig vom Alter.

3) Patienten mit kolorektalem Karzinom mit MSI-H Histologie\*\* vor dem 60. Lebensjahr.

4) Patient mit kolorektalem Karzinom (unabhängig vom Alter), der einen Verwandten 1. Grades mit einem kolorektalen Karzinom oder einem HNPCC-assoziierten Tumor vor dem 50. Lebensjahr hat.

5) Patient mit kolorektalem Karzinom (unabhängig vom Alter), der mindestens zwei Verwandte 1. oder 2. Grades hat, bei denen ein kolorektales Karzinom oder ein HNPCC-assoziiertes Tumor (unabhängig vom Alter) diagnostiziert wurde.

\*zu den HNPCC-assoziierten Tumoren gehören Tumoren in: Kolorektum, **Endometrium**, Magen, Ovarien, Pankreas, Urothel, Gallengang, Dünndarm und Gehirn (meist Glioblastome wie bei Turcot-Syndrom) sowie Talgdrüsenadenome und Keratoakanthome (bei Muir-Torre-Syndrom)

\*\*Vorliegen von Tumor-infiltrierenden Lymphozyten, Crohn-ähnlicher lymphozytärer Reaktion, muzinöser/Siegelring-Differenzierung, oder medullärem Wachstumsmuster.

Quelle: [281], Institut für Humangenetik Bonn: <https://www.humangenetics.uni-bonn.de/de/beratung/diagnostik/Molekulargenetische-Diagnostik/hereditaeres-nicht-polyposes-kolonkarzinom-hnpcc-lynch-syndrom/klinische-kriterien-fuer-hnpcc>; Abruf am 24.08.2017.

## 13.2. Übersicht der beteiligten Organisationen und Personen

**Tabelle 17: Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen**

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	Mandatsträger	Stellvertreter
ADT (AG Deutscher Tumorzentren)	Prof. Dr. med. Olaf Ortmann, Regensburg	
AET (AG Erbliche Tumorerkrankungen der DKG)	Prof. Dr. med. Stefan Aretz, Bonn	<i>Prof. Dr. med. Rita Katharina Schmutzler, Köln</i>
AGO (Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie in der DGOG und DKG)	Prof. Dr. med. Peter Mallmann, Köln	
AGO Studiengruppe (Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie [AGO] Studiengruppe)	PD Dr. med. Christian Kurzeder, Basel	<i>Prof. Dr. med. Felix Hilpert, Hamburg</i>
AIO (Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der DKG)	Dr. med. Volker Hagen, Dortmund	<i>PD Dr. med. Anne Letsch, Berlin</i>
APM (Arbeitsgemeinschaft Palliativmedizin der Deutschen Krebsgesellschaft)	Prof. Dr. med. Birgitt van Oorschot, Würzburg	<i>Dr. med. Joan Elisabeth Panke, Essen</i>
ARO (Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie der DKG)	Prof. Dr. med. Stefan Höcht, Saarlouis	<i>Prof. Dr. med. Vratislav Strnad, Erlangen</i>
ASORS (AG Supportive Maßnahmen in der Onkologie, Rehabilitation und Sozialmedizin der DKG)	Prof. Dr. med. Petra Feyer, Berlin	<i>[Dr. med. Christiane Niehues, Berlin], Dr. med. Timm Dauelsberg, Nordrach</i>
BLFG (Bundesarbeitsgemeinschaft Leitender Ärztinnen und Ärzte in der Frauenheilkunde und Geburtshilfe)	Prof. Dr. med. Michael Friedrich, Krefeld	
BNGO (Berufsverband Niedergelassener Gynäkologischer Onkologen in Deutschland)	Dr. med. Christoph Uleer, Hildesheim	
BVF (Berufsverband der Frauenärzte)	Dr. med. Wolfgang Cremer, Hamburg	
BVDST (Bundesverband Deutscher Strahlentherapeuten)	Prof. Dr. med. Franz-Josef Prott, Wiesbaden	<i>Prof. Dr. med. Peter Niehoff, Offenbach</i>
BV Pathologie (Bundesverband Deutscher Pathologen)	Prof. Dr. med. Lars-Christian Horn, Leipzig	<i>Prof. Dr. med. Doris Mayr, München</i>
DEGRO (Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie)	Prof. Dr. med. Dirk Vordermark, Halle	
DEGUM (Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin)	Prof. Dr. med. Heinrich Prömpler, Freiburg	<i>Prof. Dr. med. Dieter Grab, München</i>

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	Mandatsträger	Stellvertreter
DGAV (Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie)	Prof. Dr. med. Jan Langrehr, Berlin	
DGCH (Deutsche Gesellschaft für Chirurgie)	Prof. Dr. med. Steffen Leinung, Grimma [† 25.11.2016]	
DGE (Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie)	Prof. Dr. Matthias W. Beckmann, Erlangen	
DGGG (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe)	Prof. Dr. med. Rainer Kimmig, Essen	
DGHO (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie)	PD Dr. med. Anne Letsch, Berlin	<i>Dr. med. Volker Hagen, Dortmund</i>
DGN (Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin)	Prof. Dr. med. Michael J. Reinhardt, Oldenburg	<i>Prof. Dr. med. Michael Kreißl, Magdeburg</i>
DGP (Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin)	Prof. Dr. med. Bernd Alt-Epping, Göttingen	
DGP (Deutsche Gesellschaft für Pathologie)	Prof. Dr. med. Lars-Christian Horn, Leipzig	<i>Prof. Dr. med. Doris Mayr, München</i>
DMG (Deutsche Menopause Gesellschaft)	Prof. Dr. med. Ludwig Kiesel, Münster	<i>Dr. med. Ralf Witteler, Münster</i>
DRG (Deutsche Röntgengesellschaft)	Prof. Dr. med. Jan Menke, Göttingen	
FSH (Frauenselbsthilfe nach Krebs)	Marion Gebhardt, Forchheim	<i>Annemarie Schorsch, Bad Soden</i>
GFH (Deutsche Gesellschaft für Humangenetik)	Dr. med. Verena Steinke-Lange, München	
KOK (Arbeitsgemeinschaft der DKG: Konferenz Onkologische Kranken- und Kinderkrankenpflege)	Kerstin Paradies, Hamburg	
NOGGO (Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie)	Prof. Dr. med. Werner Lichtenegger, Berlin	<i>Prof. Dr. med. Alexander Mustea, Greifswald</i>
OEGGG (Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe)	Prof. Dr. med. Alain-Gustave Zeimet, Innsbruck	<i>Prof. Dr. med. Edgar Petru, Graz</i>
PRIO (Arbeitsgemeinschaft der DKG Prävention und integrative Medizin in der Onkologie)	Prof. Dr. med. Volker Hanf, Fürth	<i>Prof. Dr. med. Jutta Hübner, Jena</i>
PSO (Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Psychoonkologie)	Prof. Dr. phil. Joachim B. Weis, Freiburg	<i>Dr. med. Anne D. Rose, Berlin</i>
SGGG (Schweizer Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe)	Prof. Dr. med. Michael D. Mueller, Bern	<i>PD Dr. med. Edward Wight, Basel</i>

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	Mandatsträger	Stellvertreter
ZVK (Zentralverband der Physiotherapeuten/ Krankengymnasten)	Ulla Henscher, Hannover	Reina Tholen, Bremen/Köln

Außerdem wurden folgende Fachgesellschaften für den Leitlinienprozess angefragt:

- Arbeitsgemeinschaft Onkologische Pathologie der DKG; diese wird durch die DGP (Deutsche Gesellschaft für Pathologie) vertreten.
- DEGAM (Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin); diese hat jedoch keine/n Vertreter benannt.
- DGU (Deutsche Gesellschaft für Urologie); der Mandatsträger, Prof. Dr. med. Stephan Roth, ließ aufgrund mangelnder Vakanzen sein Mandat ruhen.

### 13.2.1. Patientenbeteiligung

An der Erstellung der Leitlinie war die Vertreterin der Patientenorganisation Frauenselbsthilfe nach Krebs e. V., Marion Gebhardt, direkt beteiligt. Zudem war die Vertreterin der FSH in der Arbeitsgruppe Palliativmedizin/Psychoonkologie/Rehabilitation /Psychosoziale Betreuung/Patientinnenaufklärung und in der Arbeitsgruppe zur Erstellung der Qualitätsindikatoren (Präsenztreffen am 09.10.2017 in Berlin) eingebunden und bei den Konsensuskonferenzen stimmberechtigt.

### 13.2.2. Methodische Begleitung

Durch das Leitlinienprogramm Onkologie:

- Dr. Monika Nothacker, MPH (AWMF-Institut für Medizinisches Wissensmanagement (AWMF-IMWi))
- Dipl. Biol. Susanne Blödt, MScPH (AWMF-Institut für Medizinisches Wissensmanagement (AWMF-IMWi))
- Dr. Markus Follmann, MPH, MSc, Office des Leitlinienprogramms Onkologie c/o DKG
- Dipl.-Soz.Wiss Thomas Langer, Office des Leitlinienprogramms Onkologie c/o DKG

Durch externe Auftragnehmer:

- Dr. Heike Raatz, MSc; Basel Institut für Klinische Epidemiologie & Biostatistik (CEB) (Erstellung eines Evidenzberichts, siehe Kapitel 1.8)
- Dr. Simone Wesselmann, MBA; Deutsche Krebsgesellschaft – Bereich Zertifizierung (Koordination bei der Erstellung der Qualitätsindikatoren)

## 13.3. Methodische und redaktionellen Erläuterungen

### 13.3.1. Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford (Version 2011)

Tabelle 18: Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford (Version 2011) [282]

Frage	Level 1*	Level 2*	Level 3*	Level 4*	Level 5
Wie verbreitet ist das Problem?	Lokale und aktuelle Zufallsstichprobe oder Zählung (Vollerhebung)	Systematische Übersichtsarbeit von Erhebungen, die auf die lokalen Umstände übertragen werden können**	Lokale Erhebung, die nicht auf einer Zufallsstichprobe basiert**	Fallserie**	Nicht anwendbar
Ist dieser diagnostische oder kontrollierende Test genau? (Diagnose)	Systematische Übersichtsarbeit von Querschnittstudien mit durchgehend angewandtem Referenzstandard und Verblindung	Einzelne Querschnittsstudie mit durchgehend angewandtem Referenzstandard und Verblindung	Nicht-konsequente*** Studie oder Studie ohne angewandten Referenzstandard**	Fall-Kontroll-Studie oder Studie mit ungeeignetem oder nicht unabhängigem Referenzstandard**	Expertenmeinung basierend auf pathophysiologischen Überlegungen
Was würde passieren, wenn wir keine Therapie anwenden würden? (Prognose)	Systematische Übersichtsarbeit von Kohortenstudien, die Patienten im Anfangsstadium der Erkrankung beobachten (Inception cohort study)	Einzelne Kohortenstudie von Patienten im Anfangsstadium der Erkrankung (Inception cohort study)	Kohortenstudie oder Kontrollarm einer randomisierten Studie*	Fallserie oder Fall-Kontroll-Studie oder eine prognostische Kohortenstudie mit niedriger methodischer Qualität <sup>1</sup> **	Nicht anwendbar
Hilft dieses Vorgehen? (Nutzen der Intervention)	Systematische Übersichtsarbeit von randomisierten Studien oder N-von-1-Studien <sup>2</sup>	Randomisierte Studie oder Beobachtungsstudie mit dramatischen Effekten	Kontrollierte Kohortenstudie/Follow-up-Studie <sup>3</sup> **		
Was sind häufige Nebenwirkungen? (Schaden der Intervention)	Systematische Übersichtsarbeit von entweder randomisierten Studien oder eingebetteten Fall-Kontroll-Studien <sup>4</sup> . Oder N-von-1-Studie mit zur Fragestellung passenden Patienten oder beobachtende Studie mit dramatischen Effekten	Randomisierte Studie oder (ausnahmsweise) Beobachtungsstudie mit dramatischen Effekten	Kontrollierte Kohortenstudie/Follow-up-Studie (Post-Marketing-Überwachung), mit ausreichender Fallzahl, um eine häufige Nebenwirkung zu identifizieren. Sollen Langzeitnebenwirkungen erfasst werden, muss das Follow-up ausreichend sein**	Fallserien oder Fall-Kontroll-Studien oder Studien mit historischen Kontrollen**	Expertenmeinung basierend auf pathophysiologischen Überlegungen
Was sind seltene Nebenwirkungen? (Schaden der Intervention)	Systematischer Überblick über randomisierte Studien oder N-von-1-Studien	Randomisierte Studie oder (ausnahmsweise) Beobachtungsstudie mit dramatischen Effekten	Randomisierte Studie oder (ausnahmsweise) Beobachtungsstudie mit dramatischen Effekten		
Ist dieser Früherkennungs-Test sinnvoll? (Screening)	Systematische Übersichtsarbeit von randomisierten Studien	Randomisierte Studie	Kontrollierte Kohortenstudie/Follow-up-Studie**		

\*Level kann ggf. wegen der Studienqualität, wegen ausgedehnter Konfidenzintervalle (unpräzise Effektschätzer), Inkonsistenzen zwischen Studien, oder weil der absolute Effektwert sehr klein ist, sowie wegen mangelnder Übertragbarkeit (Fragestellung der Studie entspricht nicht der klinisch relevanten Frage) abgewertet werden. Eine Aufwertung des Evidenzlevels ist möglich bei großen oder sehr großen Effekten.

\*\* Grundsätzlich gilt: Ein systematischer Überblick ist immer besser als eine Einzelstudie.

\*\*\* Konsekutiver Einschluss = Patienten werden fortlaufend rekrutiert.

<sup>1</sup> Zur Qualitätsbeurteilung kann u.a. das STROBE-Statement verwendet werden: <http://www.strobe-statement.org/index.php?id=strobe>

Frage	Level 1*	Level 2*	Level 3*	Level 4*	Level 5	
aims.	2	Einzelpatientenstudien, bei denen die Patienten abwechselnd Intervention und Kontrollintervention erhalten.	3	Nachbeobachtungsstudie einer Population aus einem abgeschlossenen RCT.	4	Studie, bei der aus einer laufenden Kohortenstudie Fälle und Kontrollen gezogen werden.

Übersetzung des englischen Originaltextes von Dr. M. Nothacker, MPH (AMFW); Dr. M. Follmann, MPH, MSc (OL) und Dipl.-Soz.Wiss T. Langer (OL)

### 13.3.2. Schema der Empfehlungsgraduierung

Die Methodik des Leitlinienprogramms Onkologie sieht eine Vergabe von Empfehlungsgraden durch die Leitlinien-Autoren im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens vor. Dementsprechend wurden durch die AWMF moderierte, nominale Gruppenprozesse bzw. strukturierte Konsensuskonferenzen durchgeführt [283]. Im Rahmen dieser Prozesse wurden die Empfehlungen von den stimmberechtigten Mandatsträgern (s. Kapitel 1.9.2) formal abgestimmt.

In der Leitlinie werden zu allen evidenzbasierten Statements und Empfehlungen das Evidenzlevel der zugrundeliegenden Studien sowie bei Empfehlungen zusätzlich die Stärke der Empfehlung (= Empfehlungsgrad) ausgewiesen. Hinsichtlich der Stärke der Empfehlung werden in dieser Leitlinie drei Empfehlungsgrade unterschieden (siehe Tabelle 19), die sich auch in der Formulierung der Empfehlungen jeweils widerspiegeln.

Die Empfehlungsgrade drücken den Grad der Sicherheit aus, dass der erwartbare Nutzen der Intervention den möglichen Schaden aufwiegt (Netto-Nutzen) und die erwartbaren positiven Effekte ein für die Patienten relevantes Ausmaß erreichen. Im Fall von Negativempfehlungen (soll nicht) wird entsprechend die Sicherheit über einen fehlenden Nutzen bzw. möglichen Schaden ausgedrückt. Bei der Graduierung der Empfehlungen werden neben den Ergebnissen der zugrunde liegenden Studien – die klinische Relevanz der in den Studien untersuchten Effektivitätsmaße, die beobachteten Effektstärken, die Konsistenz der Studienergebnisse – die Anwendbarkeit der Studienergebnisse auf die Patientenzielgruppe, die Umsetzbarkeit im ärztlichen Alltag oder ethische Verpflichtungen sowie Patientenpräferenzen berücksichtigt [284], [283].

**Tabelle 19: Schema der Empfehlungsgraduierung**

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

Die Entscheidungskriterien für die Festlegung der Empfehlungsgrade werden im Leitlinienreport (siehe Kapitel 1.8) zu dieser Leitlinie erläutert.

### 13.3.3. Empfehlungen

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

#### **13.3.4. 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.

#### **13.3.5. 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, zu denen keine wissenschaftlichen Studien notwendig sind bzw. erwartet werden können. 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 19.

## 14. **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Algorithmus „Abklärung der abnormen prämenopausalen uterinen Blutung“.....	27
Abbildung 2: Abbildung 3: Algorithmus „Diagnostisches Vorgehen bei Blutungen bei peri- bzw. postmenopausalen Frauen“ .....	28
Abbildung 4: Bestimmung der Invasionstiefe des Endometriumkarzinoms in das Myometrium [104], [103] .....	38
Abbildung 5: Risikostratifizierung des Endometriumkarzinoms, nach der European Society for Medical Oncology (ESMO), der European Society for Radiotherapy & Oncology (ESTRO) und der European Society of Gynaecological Oncology (ESGO) [128], [129] .....	46
Abbildung 6: Ablauf Lynch-Syndrom-Diagnostik am Tumorgewebe .....	75
Abbildung 7: Konsentierter Versorgungsalgorithmus .....	86



## 15. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht über die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für Deutschland, ICD-10 C54–C55 [2].....	20
Tabelle 2: Endometriumkarzinomrisiko in Abhängigkeit von BMI und kombinierter HRT-Anwendung [13] .....	22
Tabelle 3: Das Risiko für das Auftreten eines Endometriumkarzinoms .....	24
Tabelle 4: Dualistisches Modell des Endometriumkarzinoms .....	32
Tabelle 5: WHO-Klassifikation 2014 der Endometriumhyperplasie im Vergleich mit früheren Klassifikationen [82].....	33
Tabelle 6: Histopathologische Klassifikation des Endometriumkarzinoms [82], [94].....	35
Tabelle 7: Die neue (2010) FIGO-/TNM-Klassifikation des Endometriumkarzinoms [100].....	37
Tabelle 8: Prognosefaktoren beim Endometriumkarzinom/MMMT.....	47
Tabelle 9: Emetogenes Potenzial der Strahlentherapie [165].....	59
Tabelle 10: Zusammenfassung der antiemetischen Prophylaxe bei Bestrahlung (gemäß S3-Leitlinie Supportive Therapie [165]).....	59
Tabelle 11: Rescue-Antiemese (gemäß S3-Leitlinie Supportive Therapie [165]) .....	59
Tabelle 12: Emetogenes Potenzial parenteraler antineoplastischer Substanzen (gemäß S3-Leitlinie Supportive Therapie [165]).....	64
Tabelle 13: Zusammenfassung der antiemetischen Prophylaxe der akuten und verzögerten Phase (gemäß S3-Leitlinie Supportive Therapie [165]) .....	65
Tabelle 14: Patientenbezogene Risikofaktoren für febrile Neutropenie (FN) [182].....	66
Tabelle 15: Tumorrisiken und Mutationsdetektionsraten.....	73
Tabelle 16: Empfehlungen der S3-Leitlinie „Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatienten“, Version 1.1, Januar 2014 [223] .....	79
Tabelle 17: Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen .....	90
Tabelle 18: Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford (Version 2011) [282].....	93
Tabelle 19: Schema der Empfehlungsgraduierung.....	94

## 16. Literaturverzeichnis

1. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI), *ICD-10-GM 2018 Systematisches Verzeichnis : Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme* 1. Auflage ed. 2017, im Druck, Köln: Deutscher Ärzte-Verlag.
2. *Krebs in Deutschland 2011/2012*, Gemeinsame Veröffentlichung des Robert Koch-Instituts und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V., Editor. 2015: Berlin.
3. Beral, V., D. Bull, and G. Reeves, *Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study*. *Lancet*, 2005. **365**(9470): p. 1543-51.

4. Nelson, H.D., et al., *Postmenopausal hormone replacement therapy: scientific review*. JAMA, 2002. **288**(7): p. 872-81.
5. Grady, D., et al., *Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a meta-analysis*. Obstet Gynecol, 1995. **85**(2): p. 304-13.
6. Razavi, P., et al., *Long-term postmenopausal hormone therapy and endometrial cancer*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2010. **19**(2): p. 475-83.
7. Lacey, J.V., Jr., et al., *Endometrial carcinoma risks among menopausal estrogen plus progestin and unopposed estrogen users in a cohort of postmenopausal women*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2005. **14**(7): p. 1724-31.
8. Allen, N.E., et al., *Menopausal hormone therapy and risk of endometrial carcinoma among postmenopausal women in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition*. Am J Epidemiol, 2010. **172**(12): p. 1394-403.
9. Chlebowski, R.T., et al., *Continuous Combined Estrogen Plus Progestin and Endometrial Cancer: The Women's Health Initiative Randomized Trial*. J Natl Cancer Inst, 2015. **108**(3).
10. Manson, J.E., et al., *Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials*. JAMA, 2013. **310**(13): p. 1353-68.
11. Doherty, J.A., et al., *Long-term use of postmenopausal estrogen and progestin hormone therapies and the risk of endometrial cancer*. Am J Obstet Gynecol, 2007. **197**(2): p. 139 e1-7.
12. Fournier, A., et al., *Risks of endometrial cancer associated with different hormone replacement therapies in the E3N cohort, 1992-2008*. Am J Epidemiol, 2014. **180**(5): p. 508-17.
13. Crosbie, E.J., et al., *Body mass index, hormone replacement therapy, and endometrial cancer risk: a meta-analysis*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2010. **19**(12): p. 3119-30.
14. Ettinger, B., et al., *Endometrial effects of tibolone in elderly, osteoporotic women*. Obstet Gynecol, 2008. **112**(3): p. 653-9.
15. Nelson, H.D., et al., *Use of medications to reduce risk for primary breast cancer: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force*. Ann Intern Med, 2013. **158**(8): p. 604-14.
16. Braithwaite, R.S., et al., *Meta-analysis of vascular and neoplastic events associated with tamoxifen*. J Gen Intern Med, 2003. **18**(11): p. 937-47.
17. Al-Mubarak, M., et al., *Extended adjuvant tamoxifen for early breast cancer: a meta-analysis*. PLoS One, 2014. **9**(2): p. e88238.
18. DeMichele, A., et al., *Impact of raloxifene or tamoxifen use on endometrial cancer risk: a population-based case-control study*. J Clin Oncol, 2008. **26**(25): p. 4151-9.
19. Collaborative Group on Epidemiological Studies on Endometrial Cancer, *Endometrial cancer and oral contraceptives: an individual participant meta-analysis of 27 276 women with endometrial cancer from 36 epidemiological studies*. Lancet Oncol, 2015. **16**(9): p. 1061-1070.
20. Gierisch, J.M., et al., *Oral contraceptive use and risk of breast, cervical, colorectal, and endometrial cancers: a systematic review* Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention, 2013. **22**(11): p. 1931-1943.
21. Parazzini, F., et al., *Use of fertility drugs and risk of endometrial cancer in an Italian case-control study*. Eur J Cancer Prev, 2010. **19**(6): p. 428-30.
22. Siristatidis, C., et al., *Controlled ovarian hyperstimulation for IVF: impact on ovarian, endometrial and cervical cancer--a systematic review and meta-analysis* Human Reproduction Update, 2013. **19**(2): p. 105-123.
23. Setiawan, V.W., et al., *Age at last birth in relation to risk of endometrial cancer: pooled analysis in the epidemiology of endometrial cancer consortium*. Am J Epidemiol, 2012. **176**(4): p. 269-78.
24. Karageorgi, S., et al., *Reproductive factors and postmenopausal hormone use in relation to endometrial cancer risk in the Nurses' Health Study cohort 1976-2004*. Int J Cancer, 2010. **126**(1): p. 208-16.
25. Dossus, L., et al., *Reproductive risk factors and endometrial cancer: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition*. Int J Cancer, 2010. **127**(2): p. 442-51.
26. Friberg, E., et al., *Diabetes mellitus and risk of endometrial cancer: a meta-analysis*. Diabetologia, 2007. **50**(7): p. 1365-74.
27. Barone, B.B., et al., *Long-term all-cause mortality in cancer patients with preexisting diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis*. JAMA, 2008. **300**(23): p. 2754-64.
28. Huang, Y., et al., *Prediabetes and the risk of cancer: a meta-analysis*. Diabetologia, 2014. **57**(11): p. 2261-9.
29. Zhang, Z.H., et al., *The role of preexisting diabetes mellitus on incidence and mortality of endometrial cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies*. Int J Gynecol Cancer, 2013. **23**(2): p. 294-303.
30. Liao, C., et al., *Is diabetes mellitus associated with increased incidence and disease-specific mortality in endometrial cancer? A systematic review and meta-analysis of cohort studies*. Gynecol Oncol, 2014. **135**(1): p. 163-171.

31. Luo, J., et al., *Association between diabetes, diabetes treatment and risk of developing endometrial cancer*. Br J Cancer, 2014. **111**(7): p. 1432-9.
32. Gnagnarella, P., et al., *Glycemic index, glycemic load, and cancer risk: a meta-analysis*. Am J Clin Nutr, 2008. **87**(6): p. 1793-801.
33. Mulholland, H.G., et al., *Dietary glycaemic index, glycaemic load and endometrial and ovarian cancer risk: a systematic review and meta-analysis*. Br J Cancer, 2008. **99**(3): p. 434-41.
34. Choi, Y., E. Giovannucci, and J.E. Lee, *Glycaemic index and glycaemic load in relation to risk of diabetes-related cancers: a meta-analysis* British Journal of Nutrition, 2012. **108**(11): p. 1934-1947.
35. Nagle, C.M., et al., *Glycemic index, glycemic load and endometrial cancer risk: results from the Australian National Endometrial Cancer study and an updated systematic review and meta-analysis*. Eur J Nutr, 2013. **52**(2): p. 705-15.
36. Fearnley, E.J., et al., *Polycystic ovary syndrome increases the risk of endometrial cancer in women aged less than 50 years: an Australian case-control study*. Cancer Causes Control, 2010. **21**(12): p. 2303-8.
37. Gottschau, M., et al., *Risk of cancer among women with polycystic ovary syndrome: a Danish cohort study*. Gynecol Oncol, 2015. **136**(1): p. 99-103.
38. Chittenden, B.G., et al., *Polycystic ovary syndrome and the risk of gynaecological cancer: a systematic review*. Reprod Biomed Online, 2009. **19**(3): p. 398-405.
39. Haoula, Z., M. Salman, and W. Atiomo, *Evaluating the association between endometrial cancer and polycystic ovary syndrome*. Hum Reprod, 2012. **27**(5): p. 1327-31.
40. Barry, J.A., M.M. Azizia, and P.J. Hardiman, *Risk of endometrial, ovarian and breast cancer in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis*. Hum Reprod Update, 2014. **20**(5): p. 748-58.
41. Ward, K.K., et al., *The risk of uterine malignancy is linearly associated with body mass index in a cohort of US women*. Am J Obstet Gynecol, 2013. **209**(6): p. 579 e1-5.
42. Renehan, A.G., et al., *Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies*. Lancet, 2008. **371**(9612): p. 569-78.
43. Dobbins, M., K. Decorby, and B.C. Choi, *The Association between Obesity and Cancer Risk: A Meta-Analysis of Observational Studies from 1985 to 2011*. ISRN Prev Med, 2013. **2013**: p. 680536.
44. Bergstrom, A., et al., *Overweight as an avoidable cause of cancer in Europe*. Int J Cancer, 2001. **91**(3): p. 421-30.
45. Reeves, K.W., et al., *Obesity in relation to endometrial cancer risk and disease characteristics in the Women's Health Initiative*. Gynecol Oncol, 2011. **121**(2): p. 376-82.
46. Win, A.K., J.C. Reece, and S. Ryan, *Family history and risk of endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis*. Obstet Gynecol, 2015. **125**(1): p. 89-98.
47. Keum, N., et al., *Leisure-time physical activity and endometrial cancer risk: dose-response meta-analysis of epidemiological studies*. Int J Cancer, 2014. **135**(3): p. 682-94.
48. Gierach, G.L., et al., *Physical activity, sedentary behavior, and endometrial cancer risk in the NIH-AARP Diet and Health Study*. Int J Cancer, 2009. **124**(9): p. 2139-47.
49. Moore, S.C., et al., *Physical activity, sedentary behaviours, and the prevention of endometrial cancer*. Br J Cancer, 2010. **103**(7): p. 933-8.
50. Voskuil, D.W., et al., *Physical activity and endometrial cancer risk, a systematic review of current evidence*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2007. **16**(4): p. 639-48.
51. Schmid, D. and M.F. Leitzmann, *Television viewing and time spent sedentary in relation to cancer risk: a meta-analysis*. J Natl Cancer Inst, 2014. **106**(7).
52. Soini, T., et al., *Cancer risk in women using the levonorgestrel-releasing intrauterine system in Finland*. Obstet Gynecol, 2014. **124**(2 Pt 1): p. 292-9.
53. Felix, A.S., et al., *Intrauterine devices and endometrial cancer risk: a pooled analysis of the Epidemiology of Endometrial Cancer Consortium*. Int J Cancer, 2015. **136**(5): p. E410-22.
54. Manchanda, R., et al., *Annual outpatient hysteroscopy and endometrial sampling (OHES) in HNPCC/Lynch syndrome (LS)*. Arch Gynecol Obstet, 2012. **286**(6): p. 1555-62.
55. Helder-Woolderink, J.M., et al., *The additional value of endometrial sampling in the early detection of endometrial cancer in women with Lynch syndrome*. Gynecol Oncol, 2013. **131**(2): p. 304-8.
56. Saccardi, C., et al., *Endometrial surveillance in tamoxifen users: role, timing and accuracy of hysteroscopic investigation: observational longitudinal cohort study*. Endocr Relat Cancer, 2013. **20**(4): p. 455-62.
57. Gao, W.L., L.P. Zhang, and L.M. Feng, *Comparative study of transvaginal ultrasonographic and diagnostic hysteroscopic findings in postmenopausal breast cancer patients treated with tamoxifen*. Chin Med J (Engl), 2011. **124**(15): p. 2335-9.

58. Bertelli, G., et al., *Limited value of sonohysterography for endometrial screening in asymptomatic, postmenopausal patients treated with tamoxifen*. *Gynecol Oncol*, 2000. **78**(3 Pt 1): p. 275-7.
59. Gerber, B., et al., *Effects of adjuvant tamoxifen on the endometrium in postmenopausal women with breast cancer: a prospective long-term study using transvaginal ultrasound*. *J Clin Oncol*, 2000. **18**(20): p. 3464-70.
60. Fung, M.F., et al., *Prospective longitudinal study of ultrasound screening for endometrial abnormalities in women with breast cancer receiving tamoxifen*. *Gynecol Oncol*, 2003. **91**(1): p. 154-9.
61. Van den Bosch, T., et al., *Ultrasound assessment of endometrial thickness and endometrial polyps in women on hormonal replacement therapy*. *Am J Obstet Gynecol*, 2003. **188**(5): p. 1249-53.
62. Pennant, M.E., et al., *Premenopausal abnormal uterine bleeding and risk of endometrial cancer*. *BJOG*, 2017. **124**(3): p. 404-411.
63. Huang, G.S., et al., *Accuracy of preoperative endometrial sampling for the detection of high-grade endometrial tumors*. *Am J Obstet Gynecol*, 2007. **196**(3): p. 243 e1-5.
64. Leitao, M.M., Jr., et al., *Accuracy of preoperative endometrial sampling diagnosis of FIGO grade 1 endometrial adenocarcinoma*. *Gynecol Oncol*, 2008. **111**(2): p. 244-8.
65. Clark, T.J., et al., *Accuracy of outpatient endometrial biopsy in the diagnosis of endometrial cancer: a systematic quantitative review*. *BJOG. An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 2002. **109**(3): p. 313-321.
66. Al-Azemi, M., et al., *Prevalence of endometrial proliferation in pipelle biopsies in tamoxifen-treated postmenopausal women with breast cancer in Kuwait*. *Med Princ Pract*, 2004. **13**(1): p. 30-4.
67. Timmermans, A., et al., *Endometrial thickness measurement for detecting endometrial cancer in women with postmenopausal bleeding: a systematic review and meta-analysis*. *Obstet Gynecol*, 2010. **116**(1): p. 160-7.
68. Wong, A.S., et al., *Reappraisal of endometrial thickness for the detection of endometrial cancer in postmenopausal bleeding: a retrospective cohort study*. *BJOG*, 2016. **123**(3): p. 439-46.
69. (IKNL), I.K.N. *Endometriumcarcinoom. Versie: 3.0, 24.10.2011. Landelijke richtlijn. 2011; Available from: <http://www.oncoline.nl/endometriumcarcinoom>*.
70. Lalwani, N., et al., *ACR Appropriateness Criteria® pretreatment evaluation and follow-up of endometrial cancer*. *Ultrasound Q*, 2014. **30**(1): p. 21-8.
71. Amkreutz, L.C., et al., *The value of imaging of the lungs in the diagnostic workup of patients with endometrial cancer*. *Gynecol Oncol*, 2013. **131**(1): p. 147-50.
72. Savelli, L., et al., *Preoperative local staging of endometrial cancer: transvaginal sonography vs. magnetic resonance imaging*. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2008. **31**(5): p. 560-6.
73. Selman, T.J., et al., *A systematic review of tests for lymph node status in primary endometrial cancer*. *BMC Womens Health*, 2008. **8**: p. 8.
74. Chang, M.C., et al., *18F-FDG PET or PET/CT for detection of metastatic lymph nodes in patients with endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis*. *Eur J Radiol*, 2012. **81**(11): p. 3511-7.
75. Kakhki, V.R., et al., *Diagnostic performance of fluorine 18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging for detection of primary lesion and staging of endometrial cancer patients: systematic review and meta-analysis of the literature* *International Journal of Gynecological Cancer*, 2013. **23**(9): p. 1536-1543.
76. Antonsen, S.L., et al., *MRI, PET/CT and ultrasound in the preoperative staging of endometrial cancer - a multicenter prospective comparative study*. *Gynecol Oncol*, 2013. **128**(2): p. 300-8.
77. Bokhman, J.V., *Two pathogenetic types of endometrial carcinoma*. *Gynecol Oncol*, 1983. **15**(1): p. 10-7.
78. Matias-Guiu, X., et al., *Molecular pathology of endometrial hyperplasia and carcinoma*. *Hum Pathol*, 2001. **32**(6): p. 569-77.
79. Geels, Y.P., et al., *Endometrioid endometrial carcinoma with atrophic endometrium and poor prognosis*. *Obstet Gynecol*, 2012. **120**(5): p. 1124-31.
80. Geels, Y.P., et al., *Immunohistochemical and genetic profiles of endometrioid endometrial carcinoma arising from atrophic endometrium*. *Gynecol Oncol*, 2015. **137**(2): p. 245-51.
81. Kuhn, E., et al., *Identification of molecular pathway aberrations in uterine serous carcinoma by genome-wide analyses*. *J Natl Cancer Inst*, 2012. **104**(19): p. 1503-13.
82. Zaino, R., S.G. Carinelli, and L.H. Ellenson, *Tumours of the uterine Corpus: epithelial Tumours and Precursors*, in *WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Tract*, C.M. Kurman RJ, Herrington CS, Young RH (Eds.), Editor. 2014, IARC Press: Lyon. p. 125-126.
83. Kurman, R.J., P.F. Kaminski, and H.J. Norris, *The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of "untreated" hyperplasia in 170 patients*. *Cancer*, 1985. **56**(2): p. 403-12.

84. Baak, J.P., et al., *Assessment of the risk on endometrial cancer in hyperplasia, by means of morphological and morphometrical features*. *Pathol Res Pract*, 1992. **188**(7): p. 856-9.
85. Horn, L.C., et al., *Risk of progression in complex and atypical endometrial hyperplasia: clinicopathologic analysis in cases with and without progestogen treatment*. *Int J Gynecol Cancer*, 2004. **14**(2): p. 348-53.
86. Mutter, G.L., et al., *Molecular identification of latent precancers in histologically normal endometrium*. *Cancer Res*, 2001. **61**(11): p. 4311-4.
87. Farooq, A., et al., *Cowden syndrome*. *Cancer Treat Rev*, 2010. **36**(8): p. 577-83.
88. Banno, K., et al., *Epigenetics and genetics in endometrial cancer: new carcinogenic mechanisms and relationship with clinical practice*. *Epigenomics*, 2012. **4**(2): p. 147-62.
89. Lacey, J.V., Jr. and V.M. Chia, *Endometrial hyperplasia and the risk of progression to carcinoma*. *Maturitas*, 2009. **63**(1): p. 39-44.
90. Soslow, R.A., *High-grade endometrial carcinomas - strategies for typing*. *Histopathology*, 2013. **62**(1): p. 89-110.
91. Clarke, B.A. and C.B. Gilks, *Endometrial carcinoma: controversies in histopathological assessment of grade and tumour cell type*. *J Clin Pathol*, 2010. **63**(5): p. 410-5.
92. McCluggage, W.G., et al., *Data set for reporting of endometrial carcinomas: recommendations from the International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR) between United Kingdom, United States, Canada, and Australasia*. *Int J Gynecol Pathol*, 2013. **32**(1): p. 45-65.
93. Zheng, W. and P.E. Schwartz, *Serous EIC as an early form of uterine papillary serous carcinoma: recent progress in understanding its pathogenesis and current opinions regarding pathologic and clinical management*. *Gynecol Oncol*, 2005. **96**(3): p. 579-82.
94. Kurman, R.J., et al., *WHO classification of tumours of female reproductive organs*. World Health Organization classification of tumours, 4th edition ed. W.H.O. International Agency for Research on Cancer. 2014, Lyon: IARC Press.
95. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI), *Internationale Klassifikation der Krankheiten für die Onkologie*. 2014: Köln.
96. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, AWMF. *Uterine Sarkome, Version 1.0 2015, AWMF-Registernummer: 015-074*. 2015 [cited 2017 25.10.2017]; Available from: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-074.html>.
97. Fujii, H., et al., *Frequent genetic heterogeneity in the clonal evolution of gynecological carcinosarcoma and its influence on phenotypic diversity*. *Cancer Res*, 2000. **60**(1): p. 114-20.
98. Lopez-Garcia, M.A. and J. Palacios, *Pathologic and molecular features of uterine carcinosarcomas*. *Semin Diagn Pathol*, 2010. **27**(4): p. 274-86.
99. Horn, L.C., M. Dallacker, and K. Bilek, *[Carcinosarcomas (malignant mixed Mullerian tumors) of the uterus. Morphology, pathogenetic aspects and prognostic factors]*. *Pathologe*, 2009. **30**(4): p. 292-301.
100. *TNM-Klassifikation maligner Tumoren. Endometriumkarzinom*. 7th ed. TNM-Klassifikation maligner Tumoren, ed. Wittekind C. and H.J. Meyer. 2010, Weinheim: Wiley-VCH.
101. Denschlag, D., et al., *Sarcoma of the Uterus. Guideline of the DGGG (S2k-Level, AWMF Registry No. 015/074, August 2015)*. *Geburtshilfe Frauenheilkd*, 2015. **75**(10): p. 1028-1042.
102. Colgan TJ, H.L., Kim I, McCluggage WG, *Neuroendocrine Tumours of the uterine cervix*, in *WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Tract*, C.M. Kurman RJ, Herrington CS, Young RH (Eds.), Editor. 2014, IARC Press: Lyon. p. 196-198.
103. Robboy SJ, M.G., Shako-Levy R, Bean SM, Prat J, Bentley, Russel P. , *Cutup – gross description and processing of specimens*, in *Robboy´s Pathology of the Female Reproductive Tract*, M.G. Robboy SJ, Prat J, Bentley RC, Russel P, Anderson MC (Eds.) Editor. 2009, Elsevier: Edinburgh, London, New York, Oxford, Philadelphia, St. Louis, Sydney, Toronto.
104. Ali, A., D. Black, and R.A. Soslow, *Difficulties in assessing the depth of myometrial invasion in endometrial carcinoma*. *Int J Gynecol Pathol*, 2007. **26**(2): p. 115-23.
105. Hirschowitz, L., M. Nucci, and R.J. Zaino, *Problematic issues in the staging of endometrial, cervical and vulval carcinomas*. *Histopathology*, 2013. **62**(1): p. 176-202.
106. Argani, P. and A. Cimino-Mathews, *Intraoperative Frozen Sections. Diagnostic Pitfalls*. *Consultant Pathology*, ed. D.E. Elder. Vol. 5. 2014, New York: Demos Medical Publishing.
107. Williams, J.W. and L. Hirschowitz, *Assessment of uterine wall thickness and position of the vascular plexus in the deep myometrium: implications for the measurement of depth of myometrial invasion of endometrial carcinomas*. *Int J Gynecol Pathol*, 2006. **25**(1): p. 59-64.
108. Dunn, M., M.B. Morgan, and T.W. Beer, *Perineural invasion: identification, significance, and a standardized definition*. *Dermatol Surg*, 2009. **35**(2): p. 214-21.
109. Liebig, C., et al., *Perineural invasion in cancer: a review of the literature*. *Cancer*, 2009. **115**(15): p. 3379-91.
110. *TNM-Supplement. A Commentary on uniform use*. 4th ed, ed. Wittekind C., et al. 2012, Oxford (UK), Chichester (UK), Hoboken (USA): Wiley-Blackwell.

111. Zaino, R.J., *Unusual patterns of endometrial carcinoma including MELF and its relation to epithelial mesenchymal transition*. Int J Gynecol Pathol, 2014. **33**(4): p. 357-64.
112. Horn, L.C., M. Trost, and K. Bilek, *Staging of endometrial carcinoma: aspects of ovarian and cervical involvement*. Int J Gynecol Pathol, 2010. **29**(1): p. 63-6.
113. Movahedi-Lankarani, S., et al. *Protocol for the Examination of Specimens from Patients with Carcinoma of the Endometrium*. 2011; Available from: [http://www.cap.org/apps/docs/committees/cancer/cancer\\_protocols/2011/Endometrium\\_11p\\_rotocol.doc](http://www.cap.org/apps/docs/committees/cancer/cancer_protocols/2011/Endometrium_11p_rotocol.doc).
114. Burke, W.M., et al., *Endometrial cancer: a review and current management strategies: part I*. Gynecol Oncol, 2014. **134**(2): p. 385-92.
115. Burke, W.M., et al., *Endometrial cancer: a review and current management strategies: part II*. Gynecol Oncol, 2014. **134**(2): p. 393-402.
116. Syed, S., N. Reed, and D. Millan, *Adequacy of cervical sampling in hysterectomy specimens for endometrial cancer*. Ann Diagn Pathol, 2015. **19**(2): p. 43-4.
117. Ahmed, Q.F., et al., *Vanishing endometrial cancer in hysterectomy specimens: a myth or a fact*. Am J Surg Pathol, 2015. **39**(2): p. 221-6.
118. Qudus, M.R., et al., *Minor serous and clear cell components adversely affect prognosis in "mixed-type" endometrial carcinomas: a clinicopathologic study of 36 stage-I cases*. Reprod Sci, 2010. **17**(7): p. 673-8.
119. Kalyanasundaram, K., et al., *Diffusely infiltrating endometrial carcinomas with no stromal response: report of a series, including cases with cervical and ovarian involvement and emphasis on the potential for misdiagnosis*. Int J Surg Pathol, 2010. **18**(2): p. 138-43.
120. Euscher, E., et al., *The pattern of myometrial invasion as a predictor of lymph node metastasis or extrauterine disease in low-grade endometrial carcinoma*. Am J Surg Pathol, 2013. **37**(11): p. 1728-36.
121. Han, G., et al., *Histological features associated with occult lymph node metastasis in FIGO clinical stage I, grade I endometrioid carcinoma*. Histopathology, 2014. **64**(3): p. 389-98.
122. Jorge, S., et al., *Magnitude of risk for nodal metastasis associated with lymphovascular space invasion for endometrial cancer*. Gynecol Oncol, 2016. **140**(3): p. 387-93.
123. Zaino, R.J., *FIGO staging of endometrial adenocarcinoma: a critical review and proposal*. Int J Gynecol Pathol, 2009. **28**(1): p. 1-9.
124. Stewart, C.J., Y.C. Leung, and A. Whitehouse, *Fallopian tube metastases of non-gynaecological origin: a series of 20 cases emphasizing patterns of involvement including intra-epithelial spread*. Histopathology, 2012. **60**(6B): p. E106-14.
125. Medeiros, F., et al., *The tubal fimbria is a preferred site for early adenocarcinoma in women with familial ovarian cancer syndrome*. Am J Surg Pathol, 2006. **30**(2): p. 230-6.
126. Society of Gynecologic Oncologists (SGO), *Society of Gynecologic Oncologists Clinical Practice Committee Statement on Prophylactic Salpingo-oophorectomy*. Gynecol Oncol, 2005. **98**(2): p. 179-81.
127. Shaw, P.A. and B.A. Clarke, *Prophylactic Gynecologic Specimens from Hereditary Cancer Carriers*. Surg Pathol Clin, 2016. **9**(2): p. 307-28.
128. Colombo, N., et al., *ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: Diagnosis, Treatment and Follow-up*. Int J Gynecol Cancer, 2016. **26**(1): p. 2-30.
129. Bendifallah, S., et al., *A risk scoring system to determine recurrence in early-stage type 1 endometrial cancer: a French multicentre study*. Ann Surg Oncol, 2014. **21**(13): p. 4239-45.
130. Antonsen, S.L., L. Ulrich, and C. Hogdall, *Patients with atypical hyperplasia of the endometrium should be treated in oncological centers*. Gynecol Oncol, 2012. **125**(1): p. 124-8.
131. Gunderson, C.C., et al., *Oncologic and reproductive outcomes with progestin therapy in women with endometrial hyperplasia and grade 1 adenocarcinoma: a systematic review*. Gynecol Oncol, 2012. **125**(2): p. 477-82.
132. Luo, L., et al., *Levonorgestrel-releasing intrauterine system for atypical endometrial hyperplasia*. Cochrane Database Syst Rev, 2013. **6**: p. CD009458.
133. Gallos, I.D., et al., *Regression, relapse, and live birth rates with fertility-sparing therapy for endometrial cancer and atypical complex endometrial hyperplasia: a systematic review and meta-analysis*. Am J Obstet Gynecol, 2012. **207**(4): p. 266 e1-12.
134. Baker, J., et al., *Efficacy of oral or intrauterine device-delivered progestin in patients with complex endometrial hyperplasia with atypia or early endometrial adenocarcinoma: a meta-analysis and systematic review of the literature*. Gynecol Oncol, 2012. **125**(1): p. 263-70.
135. Koskas, M., et al., *Prognostic factors of oncologic and reproductive outcomes in fertility-sparing management of endometrial atypical hyperplasia and adenocarcinoma: systematic review and meta-analysis*. Fertil Steril, 2014. **101**(3): p. 785-94.
136. Chan, J.K., et al., *The outcomes of 27,063 women with unstaged endometrioid uterine cancer*. Gynecol Oncol, 2007. **106**(2): p. 282-8.

137. Williams, M.G., et al., *Synchronous primary ovarian and endometrial cancers: a population-based assessment of survival*. *Obstet Gynecol*, 2009. **113**(4): p. 783-9.
138. Oranratanaphan, S., T. Manchana, and N. Sirisabya, *Clinicopathologic variables and survival comparison of patients with synchronous endometrial and ovarian cancers versus primary endometrial cancer with ovarian metastasis*. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2008. **9**(3): p. 403-7.
139. Akbayir, O., et al., *Coexisting ovarian malignancy in patients with clinical stage I endometrial carcinoma*. *Arch Gynecol Obstet*, 2012. **286**(5): p. 1241-5.
140. Duska, L.R., et al., *Endometrial cancer in women 40 years old or younger*. *Gynecol Oncol*, 2001. **83**(2): p. 388-93.
141. Walsh, C., et al., *Coexisting ovarian malignancy in young women with endometrial cancer*. *Obstet Gynecol*, 2005. **106**(4): p. 693-9.
142. Dogan, A., et al., *Synchronous Endometrial and Ovarian Cancer in Young Women: Case Report and Review of the Literature*. *Anticancer Res*, 2017. **37**(3): p. 969-978.
143. Anglesio, M.S., et al., *Synchronous Endometrial and Ovarian Carcinomas: Evidence of Clonality*. *J Natl Cancer Inst*, 2016. **108**(6): p. djv428.
144. Goyal, A., R.P. Masand, and A.A. Roma, *Value of PAX-8 and SF-1 Immunohistochemistry in the Distinction Between Female Adnexal Tumor of Probable Wolffian Origin and its Mimics*. *Int J Gynecol Pathol*, 2016. **35**(2): p. 167-75.
145. Batte, B.A., et al., *Consequences of universal MSI/IHC in screening ENDOMETRIAL cancer patients for Lynch syndrome*. *Gynecol Oncol*, 2014. **134**(2): p. 319-25.
146. Takano, M., et al., *Surgery for endometrial cancers with suspected cervical involvement: is radical hysterectomy needed (a GOTIC study)?* *Br J Cancer*, 2013. **109**(7): p. 1760-5.
147. Frost, J.A., et al., *Lymphadenectomy for the management of endometrial cancer*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015. **9**: p. CD007585.
148. Todo, Y., et al., *Survival effect of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer (SEPAL study): a retrospective cohort analysis*. *Lancet*, 2010. **375**(9721): p. 1165-72.
149. Kim, H.S., et al., *Systematic lymphadenectomy for survival in patients with endometrial cancer: a meta-analysis*. *Jpn J Clin Oncol*, 2012. **42**(5): p. 405-12.
150. Nemani, D., et al., *Assessing the effects of lymphadenectomy and radiation therapy in patients with uterine carcinosarcoma: a SEER analysis*. *Gynecol Oncol*, 2008. **111**(1): p. 82-8.
151. Odagiri, T., et al., *Distribution of lymph node metastasis sites in endometrial cancer undergoing systematic pelvic and para-aortic lymphadenectomy: a proposal of optimal lymphadenectomy for future clinical trials*. *Ann Surg Oncol*, 2014. **21**(8): p. 2755-61.
152. Alay, I., et al., *Lymphadenectomy should be performed up to the renal vein in patients with intermediate-high risk endometrial cancer*. *Pathol Oncol Res*, 2015. **21**(3): p. 803-10.
153. Galaal, K., et al., *Laparoscopy versus laparotomy for the management of early stage endometrial cancer*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012. **9**: p. CD006655.
154. Tanner, E.J., et al., *The role of cytoreductive surgery for newly diagnosed advanced-stage uterine carcinosarcoma*. *Gynecol Oncol*, 2011. **123**(3): p. 548-52.
155. Barlin, J.N., I. Puri, and R.E. Bristow, *Cytoreductive surgery for advanced or recurrent endometrial cancer: a meta-analysis*. *Gynecol Oncol*, 2010. **118**(1): p. 14-8.
156. Klopp, A., et al., *The role of postoperative radiation therapy for endometrial cancer: Executive summary of an American Society for Radiation Oncology evidence-based guideline*. *Pract Radiat Oncol*, 2014. **4**(3): p. 137-44.
157. Kong, A., et al., *Adjuvant radiotherapy for stage I endometrial cancer: an updated Cochrane systematic review and meta-analysis*. *J Natl Cancer Inst*, 2012. **104**(21): p. 1625-34.
158. Sorbe, B., et al., *Intravaginal brachytherapy in FIGO stage I low-risk endometrial cancer: a controlled randomized study*. *Int J Gynecol Cancer*, 2009. **19**(5): p. 873-8.
159. Ortoft, G., E.S. Hansen, and K. Bertelsen, *Omitting adjuvant radiotherapy in endometrial cancer increases the rate of locoregional recurrences but has no effect on long-term survival: the Danish Endometrial Cancer Study*. *Int J Gynecol Cancer*, 2013. **23**(8): p. 1429-37.
160. Nout, R.A., et al., *Quality of life after pelvic radiotherapy or vaginal brachytherapy for endometrial cancer: first results of the randomized PORTEC-2 trial*. *J Clin Oncol*, 2009. **27**(21): p. 3547-56.
161. Nout, R.A., et al., *Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high-intermediate risk (PORTEC-2): an open-label, non-inferiority, randomised trial*. *Lancet*, 2010. **375**(9717): p. 816-23.
162. Nout, R.A., et al., *Long-term outcome and quality of life of patients with endometrial carcinoma treated with or without pelvic radiotherapy in the post operative radiation therapy in endometrial carcinoma 1 (PORTEC-1) trial*. *J Clin Oncol*, 2011. **29**(13): p. 1692-700.
163. van der Steen-Banasik, E., et al., *Systemic review: Radiation therapy alone in medical non-operable endometrial carcinoma*. *Eur J Cancer*, 2016. **65**: p. 172-81.

164. Reed, N.S., et al., *Phase III randomised study to evaluate the role of adjuvant pelvic radiotherapy in the treatment of uterine sarcomas stages I and II: an European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gynaecological Cancer Group Study (protocol 55874)*. Eur J Cancer, 2008. 44(6): p. 808-18.
165. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). *S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen, Langversion 1.1 – April 2017, AWMF-Registernummer: 032/054OL*. 2017; Available from: <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/supportive-therapie/>.
166. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). *S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom, Version 1.0, September 2014, AWMF-Registernummer: 032/033OL*. 2014; Available from: <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/zervixkarzinom/>.
167. European Medicines Agency (EMA) *PUBLIC SUMMARY OF POSITIVE OPINION FOR ORPHAN DESIGNATION OF sodium butyrate (rectal use) for the prevention of radiation proctitis*. 2005.
168. Hensley, M.L., et al., *American Society of Clinical Oncology 2008 clinical practice guideline update: use of chemotherapy and radiation therapy protectants*. J Clin Oncol, 2009. 27(1): p. 127-45.
169. Martin-Hirsch, P.P.L., et al. *Adjuvant progestagens for endometrial cancer*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2011. DOI: 10.1002/14651858.CD001040.pub2.
170. Johnson, N., et al., *Adjuvant chemotherapy for endometrial cancer after hysterectomy*. Cochrane Database Syst Rev, 2011(10): p. CD003175.
171. Galaal, K., et al., *Adjuvant chemotherapy for advanced endometrial cancer*. Cochrane Database Syst Rev, 2014. 5: p. CD010681.
172. Cantrell, L.A., et al., *A multi-institutional cohort study of adjuvant therapy in stage I-II uterine carcinosarcoma*. Gynecol Oncol, 2012. 127(1): p. 22-6.
173. Galaal, K., et al., *Adjuvant radiotherapy and/or chemotherapy after surgery for uterine carcinosarcoma*. Cochrane Database Syst Rev, 2013. 2: p. CD006812.
174. Sutton, G., et al., *A phase III trial of ifosfamide with or without cisplatin in carcinosarcoma of the uterus: A Gynecologic Oncology Group Study*. Gynecol Oncol, 2000. 79(2): p. 147-53.
175. Homesley, H.D., et al., *Phase III trial of ifosfamide with or without paclitaxel in advanced uterine carcinosarcoma: a Gynecologic Oncology Group Study*. J Clin Oncol, 2007. 25(5): p. 526-31.
176. Stein, A., W. Voigt, and K. Jordan, *Chemotherapy-induced diarrhea: pathophysiology, frequency and guideline-based management*. Ther Adv Med Oncol, 2010. 2(1): p. 51-63.
177. Benson, A.B., 3rd, et al., *Recommended guidelines for the treatment of cancer treatment-induced diarrhea*. J Clin Oncol, 2004. 22(14): p. 2918-26.
178. Cascinu, S., et al., *Octreotide versus loperamide in the treatment of fluorouracil-induced diarrhea: a randomized trial*. J Clin Oncol, 1993. 11(1): p. 148-51.
179. Zidan, J., et al., *Octreotide in the treatment of severe chemotherapy-induced diarrhea*. Ann Oncol, 2001. 12(2): p. 227-9.
180. Rizzo, J.D., et al., *American society of clinical oncology/american society of hematology clinical practice guideline update on the use of epoetin and darbepoetin in adult patients with cancer*. J Oncol Pract, 2010. 6(6): p. 317-20.
181. Smith, T.J., et al., *2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline*. J Clin Oncol, 2006. 24(19): p. 3187-205.
182. Aapro, M.S., et al., *2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours*. Eur J Cancer, 2011. 47(1): p. 8-32.
183. Fung-Kee-Fung, M., et al., *Follow-up after primary therapy for endometrial cancer: a systematic review*. Gynecol Oncol, 2006. 101(3): p. 520-9.
184. Gadducci, A., et al., *An intensive follow-up does not change survival of patients with clinical stage I endometrial cancer*. Anticancer Res, 2000. 20(3B): p. 1977-84.
185. Sartori, E., et al., *Pattern of failure and value of follow-up procedures in endometrial and cervical cancer patients*. Gynecol Oncol, 2007. 107(1 Suppl 1): p. S241-7.
186. Smith, C.J., et al., *Efficacy of routine follow-up in patients with recurrent uterine cancer*. Gynecol Oncol, 2007. 107(1): p. 124-9.
187. Carrara, L., et al., *Could different follow-up modalities play a role in the diagnosis of asymptomatic endometrial cancer relapses?: an Italian multicentric retrospective analysis*. Int J Gynecol Cancer, 2012. 22(6): p. 1013-9.
188. Creutzberg, C.L., et al., *Survival after relapse in patients with endometrial cancer: results from a randomized trial*. Gynecol Oncol, 2003. 89(2): p. 201-9.
189. Reddoch, J.M., et al., *Surveillance for recurrent endometrial carcinoma: development of a follow-up scheme*. Gynecol Oncol, 1995. 59(2): p. 221-5.



190. Bristow, R.E., et al., *Cost-effectiveness of routine vaginal cytology for endometrial cancer surveillance* Gynecologic Oncology, 2006. **103**(2): p. 709-713.
191. Salani, R., et al., *Recurrence patterns and surveillance for patients with early stage endometrial cancer.* Gynecol Oncol, 2011. **123**(2): p. 205-7.
192. Kadkhodayan, S., et al., *Accuracy of 18-F-FDG PET imaging in the follow up of endometrial cancer patients: systematic review and meta-analysis of the literature.* Gynecol Oncol, 2013. **128**(2): p. 397-404.
193. Kokka, F., et al., *Hormonal therapy in advanced or recurrent endometrial cancer.* Cochrane Database Syst Rev, 2010(12): p. CD007926.
194. Thigpen, J.T., et al., *Oral medroxyprogesterone acetate in the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma: a dose-response study by the Gynecologic Oncology Group.* J Clin Oncol, 1999. **17**(6): p. 1736-44.
195. Covens, A.L., et al., *Phase II study of fulvestrant in recurrent/metastatic endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study.* Gynecol Oncol, 2011. **120**(2): p. 185-8.
196. Vale, C.L., et al., *Chemotherapy for advanced, recurrent or metastatic endometrial carcinoma.* Cochrane Database Syst Rev, 2012. **8**: p. CD003915.
197. Lee, Y.K., et al., *Vaginal pH-balanced gel for the control of atrophic vaginitis among breast cancer survivors: a randomized controlled trial.* Obstet Gynecol, 2011. **117**(4): p. 922-7.
198. ten Broeke, S.W., et al., *Lynch syndrome caused by germline PMS2 mutations: delineating the cancer risk.* J Clin Oncol, 2015. **33**(4): p. 319-25.
199. Buchanan, D.D., et al., *Tumor mismatch repair immunohistochemistry and DNA MLH1 methylation testing of patients with endometrial cancer diagnosed at age younger than 60 years optimizes triage for population-level germline mismatch repair gene mutation testing.* J Clin Oncol, 2014. **32**(2): p. 90-100.
200. Carcangiu, M.L., et al., *Lynch syndrome--related endometrial carcinomas show a high frequency of nonendometrioid types and of high FIGO grade endometrioid types.* Int J Surg Pathol, 2010. **18**(1): p. 21-6.
201. Dowty, J.G., et al., *Cancer risks for MLH1 and MSH2 mutation carriers.* Hum Mutat, 2013. **34**(3): p. 490-7.
202. Egoavil, C., et al., *Prevalence of Lynch syndrome among patients with newly diagnosed endometrial cancers.* PLoS One, 2013. **8**(11): p. e79737.
203. Hampel, H., et al., *Screening for Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer) among endometrial cancer patients.* Cancer Res, 2006. **66**(15): p. 7810-7.
204. Leenen, C.H., et al., *Prospective evaluation of molecular screening for Lynch syndrome in patients with endometrial cancer <= 70 years.* Gynecol Oncol, 2012. **125**(2): p. 414-20.
205. Lu, K.H., et al., *Prospective determination of prevalence of lynch syndrome in young women with endometrial cancer.* J Clin Oncol, 2007. **25**(33): p. 5158-64.
206. Westin, S.N., et al., *Carcinoma of the lower uterine segment: a newly described association with Lynch syndrome.* J Clin Oncol, 2008. **26**(36): p. 5965-71.
207. Win, A.K., et al., *Risks of colorectal and other cancers after endometrial cancer for women with Lynch syndrome.* J Natl Cancer Inst, 2013. **105**(4): p. 274-9.
208. Nelen, M.R., et al., *Novel PTEN mutations in patients with Cowden disease: absence of clear genotype-phenotype correlations.* Eur J Hum Genet, 1999. **7**(3): p. 267-73.
209. Daniels, M.S., *Genetic testing by cancer site: uterus.* Cancer J, 2012. **18**(4): p. 338-42.
210. Barrow, E., J. Hill, and D.G. Evans, *Cancer risk in Lynch Syndrome.* Fam Cancer, 2013. **12**(2): p. 229-40.
211. Senter, L., et al., *The clinical phenotype of Lynch syndrome due to germ-line PMS2 mutations.* Gastroenterology, 2008. **135**(2): p. 419-28.
212. Kempers, M.J., et al., *Risk of colorectal and endometrial cancers in EPCAM deletion-positive Lynch syndrome: a cohort study.* Lancet Oncol, 2011. **12**(1): p. 49-55.
213. Lynch, H.T., et al., *Lynch syndrome-associated extracolonic tumors are rare in two extended families with the same EPCAM deletion.* Am J Gastroenterol, 2011. **106**(10): p. 1829-36.
214. Riegert-Johnson, D.L., et al., *Cancer and Lhermitte-Duclos disease are common in Cowden syndrome patients.* Hered Cancer Clin Pract, 2010. **8**(1): p. 6.
215. Tan, M.H., et al., *Lifetime cancer risks in individuals with germline PTEN mutations.* Clin Cancer Res, 2012. **18**(2): p. 400-7.
216. Ferguson, S.E., et al., *Performance characteristics of screening strategies for Lynch syndrome in unselected women with newly diagnosed endometrial cancer who have undergone universal germline mutation testing.* Cancer, 2014. **120**(24): p. 3932-9.
217. Bubien, V., et al., *High cumulative risks of cancer in patients with PTEN hamartoma tumour syndrome.* J Med Genet, 2013. **50**(4): p. 255-63.

218. Mahdi, H., et al., *Germline PTEN, SDHB-D, and KLLN alterations in endometrial cancer patients with Cowden and Cowden-like syndromes: an international, multicenter, prospective study*. *Cancer*, 2015. **121**(5): p. 688-96.
219. Clarke, B.A. and K. Cooper, *Identifying Lynch syndrome in patients with endometrial carcinoma: shortcomings of morphologic and clinical schemas*. *Adv Anat Pathol*, 2012. **19**(4): p. 231-8.
220. Snowsill, T., et al., *A systematic review and economic evaluation of diagnostic strategies for Lynch syndrome*. *Health Technol Assess*, 2014. **18**(58): p. 1-406.
221. Auranen, A. and T. Joutsiniemi, *A systematic review of gynecological cancer surveillance in women belonging to hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) families*. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2011. **90**(5): p. 437-44.
222. Lecuru, F., et al., *Performance of office hysteroscopy and endometrial biopsy for detecting endometrial disease in women at risk of human non-polyposis colon cancer: a prospective study*. *Int J Gynecol Cancer*, 2008. **18**(6): p. 1326-31.
223. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). *S3-Leitlinie Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatienten, Version 1.1, Januar 2014, AWMF-Registernummer: 032/051OL*. 2014; Available from: <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/psychoonkologie/>.
224. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). *Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Langversion 3.0, Aktualisierung 2012, AWMF-Registernummer: 032 - 045OL*. 2012; Available from: <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/>.
225. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, D.K., AWMF). *S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Version 2.0, Oktober 2016, AWMF-Registernummer: 032/035OL*. 2016; Available from: <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/ovarialkarzinom/>.
226. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). *Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 4.0, Dezember 2016, AWMF-Registernummer: 043/022OL*. 2016; Available from: <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/>.
227. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). *Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung, Langversion 1.0, 2015, AWMF-Registernummer: 128/001OL*. 2015; Available from: <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Palliativmedizin.80.0.html>.
228. Temel, J.S., et al., *Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer*. *N Engl J Med*, 2010. **363**(8): p. 733-42.
229. Brumley, R., et al., *Increased satisfaction with care and lower costs: results of a randomized trial of in-home palliative care*. *J Am Geriatr Soc*, 2007. **55**(7): p. 993-1000.
230. Pantilat, S.Z., et al., *Hospital-based palliative medicine consultation: a randomized controlled trial*. *Arch Intern Med*, 2010. **170**(22): p. 2038-40.
231. Bakitas, M.A., et al., *Early Versus Delayed Initiation of Concurrent Palliative Oncology Care: Patient Outcomes in the ENABLE III Randomized Controlled Trial*. *J Clin Oncol*, 2015. **33**(13): p. 1438-45.
232. Zimmermann, C., et al., *Early palliative care for patients with advanced cancer: a cluster-randomised controlled trial*. *The Lancet*, 2014. **383**(9930): p. 1721-1730.
233. Rugno, F.C., B.S. Paiva, and C.E. Paiva, *Early integration of palliative care facilitates the discontinuation of anticancer treatment in women with advanced breast or gynecologic cancers*. *Gynecol Oncol*, 2014. **135**(2): p. 249-54.
234. Maltoni, M., et al., *Systematic versus on-demand early palliative care: results from a multicentre, randomised clinical trial*. *Eur J Cancer*, 2016. **65**: p. 61-8.
235. Temel, J.S., et al., *Effects of Early Integrated Palliative Care in Patients With Lung and GI Cancer: A Randomized Clinical Trial*. *J Clin Oncol*, 2016: p. JCO2016705046.
236. Kavalieratos, D., et al., *Association Between Palliative Care and Patient and Caregiver Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis*. *JAMA*, 2016. **316**(20): p. 2104-2114.
237. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz, *Sozialgesetzbuch (SGB) Neuntes Buch (IX) - Rehabilitation und Teilhabe behinderter Menschen - (Artikel 1 des Gesetzes v. 19.6.2001, BGBl. I S. 1046)*. Artikel 1 des Gesetzes vom 19. Juni 2001, BGBl. I S. 1046, 1047, das durch Artikel 2 des Gesetzes vom 23. Dezember 2016 geändert worden ist.
238. Arbeitsgemeinschaft für Urogynäkologie und Plastische Beckenbodenrekonstruktion, AWMF. *Interdisziplinäre S2e-Leitlinie für die Diagnostik und Therapie der Belastungsinkontinenz der Frau, AWMF-Registernummer: 015/005*. 2013; Available from: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-005.html>.

239. Adamsen, L., et al., *Effect of a multimodal high intensity exercise intervention in cancer patients undergoing chemotherapy: randomised controlled trial*. *BMJ*, 2009. **339**: p. b3410.
240. Bourke, L., et al., *Pragmatic lifestyle intervention in patients recovering from colon cancer: a randomized controlled pilot study*. *Arch Phys Med Rehabil*, 2011. **92**(5): p. 749-55.
241. Brown, J.C., et al., *Efficacy of exercise interventions in modulating cancer-related fatigue among adult cancer survivors: a meta-analysis*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2011. **20**(1): p. 123-33.
242. Cantarero-Villanueva, I., et al., *Effectiveness of core stability exercises and recovery myofascial release massage on fatigue in breast cancer survivors: a randomized controlled clinical trial*. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2012. **2012**: p. 620619.
243. Chandwani, K.D., et al., *Yoga improves quality of life and benefit finding in women undergoing radiotherapy for breast cancer*. *J Soc Integr Oncol*, 2010. **8**(2): p. 43-55.
244. Courneya, K.S., et al., *Three independent factors predicted adherence in a randomized controlled trial of resistance exercise training among prostate cancer survivors*. *J Clin Epidemiol*, 2004. **57**(6): p. 571-9.
245. Cramp, F. and J. Byron-Daniel, *Exercise for the management of cancer-related fatigue in adults*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012. **11**: p. CD006145.
246. Danhauer, S.C., et al., *Restorative yoga for women with breast cancer: findings from a randomized pilot study*. *Psychooncology*, 2009. **18**(4): p. 360-8.
247. Donnelly, C.M., et al., *A randomised controlled trial testing the feasibility and efficacy of a physical activity behavioural change intervention in managing fatigue with gynaecological cancer survivors*. *Gynecol Oncol*, 2011. **122**(3): p. 618-24.
248. Fillion, L., et al., *A brief intervention for fatigue management in breast cancer survivors*. *Cancer Nurs*, 2008. **31**(2): p. 145-59.
249. Heim, M.E., M.L. v d Malsburg, and A. Niklas, *Randomized controlled trial of a structured training program in breast cancer patients with tumor-related chronic fatigue*. *Onkologie*, 2007. **30**(8-9): p. 429-34.
250. Littman, A.J., et al., *Randomized controlled pilot trial of yoga in overweight and obese breast cancer survivors: effects on quality of life and anthropometric measures*. *Support Care Cancer*, 2012. **20**(2): p. 267-77.
251. Moadel, A.B., et al., *Randomized controlled trial of yoga among a multiethnic sample of breast cancer patients: effects on quality of life*. *J Clin Oncol*, 2007. **25**(28): p. 4387-95.
252. Mustian, K.M., et al., *A 4-week home-based aerobic and resistance exercise program during radiation therapy: a pilot randomized clinical trial*. *J Support Oncol*, 2009. **7**(5): p. 158-67.
253. Pinto, B.M., et al., *Maintenance of effects of a home-based physical activity program among breast cancer survivors*. *Support Care Cancer*, 2008. **16**(11): p. 1279-89.
254. Rogers, L.Q., et al., *Physical activity and health outcomes three months after completing a physical activity behavior change intervention: persistent and delayed effects*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2009. **18**(5): p. 1410-8.
255. Velthuis, M.J., et al., *The effect of physical exercise on cancer-related fatigue during cancer treatment: a meta-analysis of randomised controlled trials*. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2010. **22**(3): p. 208-21.
256. van Weert, E., et al., *Cancer-related fatigue and rehabilitation: a randomized controlled multicenter trial comparing physical training combined with cognitive-behavioral therapy with physical training only and with no intervention*. *Phys Ther*, 2010. **90**(10): p. 1413-25.
257. *Krebs in Deutschland 2005/2006, Häufigkeiten und Trends*, Gemeinsame Veröffentlichung des Robert Koch-Instituts und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V., Editor. 2010. p. 64-67.
258. Bristow, R.E., et al., *Centralization of care for patients with advanced-stage ovarian cancer: a cost-effectiveness analysis*. *Cancer*, 2007. **109**(8): p. 1513-22.
259. du Bois, A., et al., *Variations in institutional infrastructure, physician specialization and experience, and outcome in ovarian cancer: a systematic review*. *Gynecol Oncol*, 2009. **112**(2): p. 422-36.
260. Beckmann, M.W., Jud, S.M., *Gynäkologische Krebszentren – Kompetenzbündelung zur Qualitätsverbesserung*. *Frauenheilkunde up2date*, 2009. **3**(2): p. 71-74.
261. Wesselmann, S., M.W. Beckmann, and A. Winter, *The concept of the certification system of the German Cancer Society and its impact on gynecological cancer care*. *Arch Gynecol Obstet*, 2014. **289**(1): p. 7-12.
262. Kowalski, C., et al., *Zertifizierte Brustkrebszentren aus Sicht der Zentrumsleitungen: Ergebnisse einer Schlüsselpersonenbefragung*. *Geburtsh Frauenheilk*, 2012. **72**: p. 235-242.
263. Huthmann, D., et al., *Zertifizierte Darmkrebszentren aus Sicht der Zentrumsleitungen: Ergebnisse einer Schlüsselpersonenbefragung*. *Gastroenterol*, 2012. **50**(8): p. 753-759.

264. Kowalski, C., et al., *Zertifizierte Brustkrebszentren aus Sicht der Patientinnen: Stärken und Verbesserungspotenziale*. Geburtsh Frauenheilk, 2012. **71**: p. 137-143.
265. Thiel, F.C., et al., *Financing of certified centers: a willingness-to-pay analysis*. Arch Gynecol Obstet, 2013. **287**(3): p. 495-509.
266. Lux, M.P., et al., *Marketing von Brust- und Perinatalzentren – Sind Patientinnen mit dem Produkt „zertifiziertes Zentrum“ vertraut?* Geburtsh Frauenheilk, 2009. **69**: p. 321-327.
267. Wesselmann, S., et al., *Documented quality of care in certified colorectal cancer centers in Germany: German Cancer Society benchmarking report for 2013*. Int J Colorectal Dis, 2014. **29**(4): p. 511-8.
268. Beckmann, M.W., et al., *Dreistufenmodell optimiert Behandlung unter Kostendeckung Wie die künftigen Strukturen der onkologischen Versorgung in Deutschland aussehen sollten*. Dtsch Arztebl, 2007. **104**(44): p. 3004-3009.
269. Deutsche Krebsgesellschaft (DKG) *Jahresbericht der zertifizierten Gynäkologischen Krebszentren: Auditjahr 2015, Kennzahlenjahr 2014, Version e-A2.de, Stand 21.07.2016*. 2016.
270. Roland, P.Y., et al., *The benefits of a gynecologic oncologist: a pattern of care study for endometrial cancer treatment*. Gynecol Oncol, 2004. **93**(1): p. 125-30.
271. Macdonald, O.K., et al., *Does oncologic specialization influence outcomes following surgery in early stage adenocarcinoma of the endometrium?* Gynecol Oncol, 2005. **99**(3): p. 730-5.
272. Chan, J.K., et al., *Influence of gynecologic oncologists on the survival of patients with endometrial cancer*. J Clin Oncol, 2011. **29**(7): p. 832-8.
273. Beckmann, M.W.e.a., *Der neue Schwerpunkt Gynäkologische Onkologie: nationale und internationale Chance?* Geburtsh Frauenheilk, 2006. **66**(02): p. 123-127.
274. Ioka, A., et al., *Influence of hospital procedure volume on uterine cancer survival in Osaka, Japan*. Cancer Sci, 2005. **96**(10): p. 689-94.
275. Diaz-Montes, T.P., et al., *Uterine cancer in Maryland: impact of surgeon case volume and other prognostic factors on short-term mortality*. Gynecol Oncol, 2006. **103**(3): p. 1043-7.
276. Elit, L.M., et al., *Impact of wait times on survival for women with uterine cancer*. J Clin Oncol, 2014. **32**(1): p. 27-33.
277. Beckmann, M.W., *Frauenarzt/-ärztin der Zukunft: müssen die Kliniken neu strukturiert werden?* Der Gynäkologe, 2010. **43**(9): p. 748-756.
278. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). *Querschnitts-AG Dokumentation: Datensparsame einheitliche Tumordokumentation*. 2011 [24.08.2017]; Available from: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/praevention/nationaler-krebsplan/oeffentlichkeitsarbeit/handlungsfelder/datensparsame-einheitliche-tumordokumentation.html>.
279. Zentralstelle der Deutschen Ärzteschaft zur Qualitätssicherung in der Medizin. *Versorgungsleitlinien. Programm für nationale Versorgungsleitlinien von BÄK, KBV und AWMF: Qualitätsindikatoren. Manual für Autoren*. 2009 [cited 2017 23.11.2017]; Available from: <http://www.aezq.de/mdb/edocs/pdf/schriftenreihe/schriftenreihe36.pdf>.
280. Vasen, H.F., et al., *New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative group on HNPCC*. Gastroenterology, 1999. **116**(6): p. 1453-6.
281. Umar, A., et al., *Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability*. J Natl Cancer Inst, 2004. **96**(4): p. 261-8.
282. Howick, J., et al. *The 2011 Oxford CEBM Evidence Levels of Evidence (Introductory Document)*. 2011; Available from: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>.
283. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). *Ständige Kommission Leitlinien. AWMF-Regelwerk „Leitlinien“*. 2012 06.07.2017; 1. Aufl. 2012:[Available from: <http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk.html>].
284. Atkins, D., et al., *Grading quality of evidence and strength of recommendations*. BMJ, 2004. **328**(7454): p. 1490.