

Konsultationsfassung Endometriumkarzinom

Version 3.01 – November 2023

AWMF-Registernummer: 032-034OL

Bei der Konsultationsfassung handelt es sich NICHT um die endgültige von den beteiligten Personen und Organisationen autorisierte Fassung der Leitlinie. Die Konsultation dient allein der Kommentierung durch die (Fach)Öffentlichkeit. Eine Verbreitung der Inhalte der Konsultationsfassung durch Dritte z.B. im Rahmen von Fortbildungs- oder Marketingmaßnahmen ist ausdrücklich **NICHT** gestattet.

Leitlinie (Langversion)

Bitte senden Sie Kommentare, Hinweise und Verbesserungsvorschläge zu dieser Leitlinie unter Verwendung des [Kommentierungsbogens](#) bis zum 04.12.2023 an:
endometrium@leitlinienprogramm-onkologie.de.

Das ist neu!
Das hat sich geändert!

Wesentliche Neuerungen

Wesentliche Neuerungen

Alle Statements und Empfehlungen der Leitlinie sowie sämtliche Hintergrundtexte wurden auf der Basis der systematisch recherchierten und bewerteten Literatur von 2020 bis 2021 geprüft. Sie wurden entweder bestätigt oder modifiziert. Soweit erforderlich, wurden neue Statements und Empfehlungen hinzugenommen. Eine detaillierte Übersicht befindet sich in [Kapitel 16.3](#).

Zu den neuen Punkten gehören:

Epidemiologie und Risikofaktoren, Prävention des Endometriumkarzinoms ([Kapitel 3](#))

- Präzisierung des Zusammenhanges zwischen einer ovariellen Stimulationstherapie im Rahmen einer Kinderwunschbehandlung und dem EC-Risiko
- Präzisierung des Zusammenhanges zwischen einer Hormonersatztherapie und dem EC-Risiko
- Ergänzung von Bisphosphonaten als risikomodulierender Faktor für die Entstehung eines EC

Früherkennung und Diagnostik des Endometriumkarzinoms ([Kapitel 4](#))

- Ergänzung der Empfehlungen zum Einsatz der Transvaginalsonographie bei einer Tamoxifentherapie über 10 Jahre
- Präzisierung des Managements abnormer prämenopausaler Blutungen
- Präzisierung des Zusammenhanges zwischen der sonographischen Diagnose von Endometriumpolypen und dem EC-Risiko
- Erläuterungen zur Quantifizierung der Lymphgefäßinfiltration
- Empfehlung der Bestimmung des HER2-Status bei allen serösen EC
- Präzisierung der technischen Aspekte der immunhistochemischen Bestimmung der MSI-Proteine
- Präzisierung der Identifikation von multiplen molekularen Veränderungen (sog. ‚multiple classifiers‘)

Operative Therapie des Endometriumkarzinoms ([Kapitel 6](#))

- Präzisierung der Rolle von L1-CAM im Rahmen der operativen Therapiealgorithmen
- Ergänzung neuer klinischer Daten zur SLN-Biopsie hinsichtlich Morbidität, Sensitivität/Spezifität und Überleben

Strahlentherapie des Endometriumkarzinoms ([Kapitel 7](#))

- Ergänzung neuer klinischer Daten zur palliativen Hysterektomie bei metastasiertem EC
- Präzisierung der Indikationen für eine vaginale Brachytherapie anhand molekularer/immunhistochemischer Parameter
- Präzisierung der Rolle von L1-CAM in der Indikationsstellung für eine adjuvante Strahlentherapie
- Empfehlung der IMRT im Rahmen der perkutanen Strahlentherapie des kleinen Beckens

- Ergänzung aktueller klinischer Daten zu Morbidität und Überleben nach kombinierter Radio-Chemotherapie

Adjuvante medikamentöse Therapie des Endometriumkarzinoms ([Kapitel 8](#))

- Präzisierung der Indikationen zur adjuvanten Chemotherapie bei serösen EC
- Alleinige Empfehlung von Carboplatin/Paclitaxel als adjuvante Chemotherapie bei Karzinosarkom des Uterus

Nachsorge/Rezidiv/Metastasen des Endometriumkarzinoms ([Kapitel 9](#))

- Empfehlung der Bestimmung des MMR/MSI-Status bei Rezidiv eines EC am Rezidivgewebe

Hereditäre Endometriumkarzinome ([Kapitel 10](#))

- Ergänzung neuer klinischer Daten zum Anteil von EC-Patientinnen mit MMR-Keimbahnmutationen
- Präzisierung der Beratung und Empfehlungen hinsichtlich einer prophylaktischen Hysterektomie und Adnexektomie bei nachgewiesener Trägerschaft von MMR-Keimbahnmutationen

Konsultationsleistung

Inhaltsverzeichnis

Wesentliche Neuerungen	2
1. Informationen zu dieser Leitlinie.....	11
1.1. Herausgeber	11
1.2. Federführende Fachgesellschaft(en).....	11
1.3. Finanzierung der Leitlinie	11
1.4. Kontakt.....	11
1.5. Zitierweise	11
1.6. Besonderer Hinweis	12
1.7. Ziele des Leitlinienprogramms Onkologie	12
1.8. Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie	13
1.9. Zusammensetzung der Leitliniengruppe	14
1.9.1. Koordination.....	14
1.9.2. Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen.....	15
1.9.3. Arbeitsgruppen.....	18
1.9.4. Patientenbeteiligung	19
1.9.5. Methodische Begleitung	19
1.10. Abkürzungsverzeichnis	20
2. Einführung	23
2.1. Geltungsbereich und Zweck.....	23
2.1.1. Zielsetzung und Fragestellung	23
2.1.2. Adressaten	24
2.1.3. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren	24
2.2. Grundlagen der Methodik.....	24
2.2.1. Schema der Evidenzgraduierung	25
2.2.2. Schema der Empfehlungsgraduierung	28
2.2.3. Statements	29
2.2.4. Expertenkonsens (EK).....	29
2.2.5. Unabhängigkeit und Darlegung möglicher Interessenkonflikte.....	29

3.	Epidemiologie und Risikofaktoren, Prävention des Endometriumkarzinoms	31
3.1.	Epidemiologie und Risikofaktoren.....	31
3.1.1.	Alter	31
3.1.2.	Hormonersatztherapie (HRT) ohne Gestagenschutz	33
3.1.3.	Kombinierte Östrogen–Gestagen–Therapie.....	34
3.1.3.1.	Kontinuierlich–kombinierte Östrogen–Gestagen–Therapie	34
3.1.4.	Tamoxifen	38
3.1.5.	Orale Kontrazeptiva	39
3.1.6.	Ovarielle Stimulationstherapie	40
3.1.7.	Tibolon.....	41
3.1.8.	Weitere biologische Risikofaktoren	42
3.2.	Risikoreduzierende Faktoren	46
3.3.	Zusammenfassender Überblick über die risikoerhöhenden und risikoreduzierenden Faktoren	48
4.	Früherkennung und Diagnostik des Endometriumkarzinoms	49
4.1.	Früherkennung/Diagnostik bei asymptomatischen Frauen	49
4.1.1.	Asymptomatische Frauen ohne erhöhtes Risiko	49
4.1.2.	Asymptomatische Frauen mit erhöhtem Risiko	52
4.1.3.	Asymptomatische Frauen unter Tamoxifentherapie	54
4.1.4.	Postmenopausale Hormonersatztherapie (HRT)	55
4.2.	Abklärung bei abnormen prämenopausalen uterinen Blutungen	56
4.2.1.	Algorithmus zur Abklärung bei abnormen prämenopausalen uterinen Blutungen	61
4.3.	Vorgehen bei postmenopausaler Blutung (PMB).....	62
4.3.1.	Algorithmus zum Vorgehen bei Blutungen bei peri- bzw. postmenopausalen Frauen	64
4.4.	Bildgebende Diagnostik.....	65
4.4.1.	Allgemeines zur Bildgebung.....	65
4.4.2.	Bildgebende Basisdiagnostik	65
4.4.2.1.	Röntgen–Thorax	65
4.4.2.2.	Abdomensonographie	66
4.4.2.3.	Transvaginale Sonographie	66
4.4.3.	Schnittbildgebung für die lokale Ausbreitungsdiagnostik.....	67
4.4.3.1.	Myometriuminfiltration	68
4.4.3.2.	Zervixstromainfiltration.....	69
4.4.4.	Pelvine und paraaortale Lymphknotenmetastasen	69

4.4.5.	Bildgebung für Fernmetastasen.....	70
4.5.	Pathologie.....	72
4.5.1.	Pathogenese des Endometriumkarzinoms.....	72
4.5.2.	Vorläuferläsionen des Endometriumkarzinoms	73
4.5.3.	Tumortypisierung des Endometriumkarzinoms.....	75
4.5.4.	Histologisches Grading beim Endometriumkarzinom	76
4.5.5.	Bestimmung der Invasionstiefe.....	77
4.5.6.	Definition TNM-relevanter Parameter	78
4.5.7.	Immunhistochemische Zusatzuntersuchungen	79
4.5.7.1.	HER2-Analyse beim serösen EC.....	79
4.5.8.	Schnellschnittuntersuchung beim Endometriumkarzinom, malignem Müllerschen Mischtumor und atypischen endometrialen Hyperplasien.....	80
4.5.9.	Aufarbeitung des Gewebes.....	83
4.5.9.1.	Abrasiones/Endometriumbiopsien.....	85
4.5.9.2.	Präparate nach einfacher und radikaler Hysterektomie beim Endometriumkarzinom	85
4.5.9.3.	Zuschnitt bei Patientinnen mit risikoreduzierender Hysterektomie mit BSO bei Lynch-Syndrom (RRHS).....	88
4.5.10.	MMR/MSI-Analyse endometrialer Hyperplasien/EIN	88
4.5.11.	Bedeutung der immunhistochemischen Bestimmung der MMR-Proteine.....	89
4.5.12.	Technische Aspekte der immunhistochemischen Bestimmung der MSI-Proteine.....	90
4.5.13.	Zeitpunkt der MMR/MSI-Bestimmung	92
4.5.14.	Hereditäres Endometriumkarzinom	93
4.5.15.	Molekulare Klassifikation des Endometriumkarzinoms	93
4.5.16.	Multiple molekulare Veränderungen („multiple classifier“).....	98
4.5.17.	Abradat versus Hysterektomie.....	100
4.5.18.	PD-L1-Expression	100
4.5.19.	Aufarbeitung und Befundung von Omentektomiepräparaten beim Endometriumkarzinom 101	
4.5.20.	Aufarbeitung und Befundung von Lymphonodektomiepräparaten beim Endometriumkarzinom.....	102
4.5.21.	Aufarbeitung von Sentinel-Lymphknoten beim EC	104
4.5.22.	Morphologische Prognosefaktoren	105

5. Therapie der Präkanzerosen und des frühen Endometriumkarzinoms 108

5.1.	Endometriumhyperplasien.....	108
5.1.1.	Endometriumhyperplasie ohne Atypien	108
5.1.2.	Atypische Endometriumhyperplasie (AEH).....	109

5.1.2.1.	Vorgehen bei AEH bei postmenopausalen Frauen oder prämenopausalen Frauen mit abgeschlossener Familienplanung	109
5.1.2.2.	Vorgehen bei AEH bei prämenopausalen Frauen	110
5.1.2.3.	Fertilitätserhalt bei Frauen mit AEH	110
5.1.2.4.	Metformin- und Gestagentherapie bei Endometriumhyperplasie	113
5.2.	Frühes Endometriumkarzinom	115
5.2.1.	Vorgehen beim frühen Endometriumkarzinom	115
5.2.2.	Belassung der Adnexe bei prämenopausalen Frauen mit frühem Endometriumkarzinom	115
5.2.3.	Synchrones Endometrium- und Ovarialkarzinom	116
5.2.4.	Fertilitätserhalt bei Frauen mit frühem Endometriumkarzinom	117
6.	Operative Therapie des Endometriumkarzinoms	122
6.1.	Grundlagen der operativen Therapie	122
6.1.1.	Parametrienresektion	122
6.2.	Lymphonodektomie	123
6.2.1.	Lymphgefäßinvasion	128
6.2.2.	Lymphonodektomie beim fortgeschrittenen Endometriumkarzinom	129
6.2.3.	Lymphonodektomie beim Endometriumkarzinom Typ II	130
6.2.4.	Systematische Lymphonodektomie	131
6.2.5.	Lymphonodektomie bei Karzinosarkomen des Uterus	132
6.2.6.	Sentinel-Lymphknotenbiopsie	133
6.3.	Laparoskopische Operation	139
6.4.	Roboterunterstützte Operationsverfahren	141
6.5.	Tumorreduktion bei fortgeschrittenen Endometriumkarzinomen	142
7.	Strahlentherapie des Endometriumkarzinoms	144
7.1.	Postoperative adjuvante Strahlentherapie des Endometriumkarzinom Typ I, Stadium I-II.....	144
7.2.	Postoperative Strahlentherapie beim Endometriumkarzinom Typ I, Stadium III-IVA.....	158
7.3.	Vaginale Brachytherapie als Boost bei postoperativer perkutaner Beckenbestrahlung.....	162
7.4.	Postoperative Strahlentherapie beim Endometriumkarzinom Typ II.....	162
7.5.	Primäre alleinige Strahlentherapie bei internistischer Inoperabilität	164
7.6.	Strahlentherapie bei Karzinosarkom	164
7.7.	Supportivtherapie	166
7.7.1.	Strahlentherapieinduzierte Übelkeit und Erbrechen.....	166

7.7.2.	Lokoregionäre Nebenwirkungen	166
7.7.2.1.	Radiogene Proktitis	166
7.7.2.2.	Radiogene Zystitis.....	167
7.7.2.3.	Radiogene Vulvovaginitis	167
7.7.2.4.	Lymphödem.....	167
7.7.2.5.	Vaginaltrockenheit, Vaginalstenose und Vaginalfibrose.....	167
7.7.2.6.	Sexuelle Funktionsstörungen	168
8.	Adjuvante medikamentöse Therapie des Endometriumkarzinoms ...	169
8.1.	Adjuvante medikamentöse Therapie bei Endometriumkarzinomen	169
8.1.1.	Adjuvante Gestagentherapie	169
8.1.2.	Adjuvante Chemotherapie.....	170
8.1.3.	Adjuvante medikamentöse Therapie bei Karzinosarkomen.....	176
8.1.4.	Supportivtherapie	177
8.1.4.1.	Supportive Maßnahmen im Zusammenhang mit der Systemtherapie.....	177
9.	Nachsorge/Rezidiv/Metastasen des Endometriumkarzinoms	178
9.1.	Vorgehen in der Nachsorge	178
9.2.	Vorgehen bei lokoregionären Rezidiven	181
9.2.1.	Isoliertes Scheiden- oder Scheidenstumpfrezidiv	182
9.3.	Operative Therapie des Rezidivs	184
9.4.	Endokrine Therapie beim Rezidiv.....	186
9.5.	Chemotherapie beim Rezidiv	188
9.6.	Immuntherapie beim Rezidiv des EC.....	190
9.7.	Postaktinische Veränderungen im Bestrahlungsfeld.....	193
9.7.1.	Vaginalatrophie	193
9.7.2.	Lokale Östrogenbehandlung	194
9.7.3.	Behandlung und Prophylaxe von Vaginalstenosen.....	195
9.8.	Palliative Strahlentherapie	196
10.	Hereditäre Endometriumkarzinome.....	197
10.1.	Einleitung.....	197
10.2.	Erbliche Tumorsyndrome mit erhöhtem Endometriumkarzinomrisiko.....	198
10.3.	Risikofeststellung.....	201

10.4.	Vorgehen bei Verdacht auf Vorliegen einer erblichen Form des Endometriumkarzinoms	202
10.5.	Psychosoziale Beratungs- und Betreuungsmöglichkeiten	202
10.6.	Abklärung der klinischen Verdachtsdiagnose	203
10.6.1.	Suche nach Keimbahnmutationen	207
10.6.2.	Vorgehen bei fehlendem oder nicht sicherem Mutationsnachweis	207
10.7.	Vorgehen bei Risikopersonen für Lynch- oder Cowden-Syndrom	208
10.8.	Primärprävention der Risikogruppe	209
10.9.	Endometriumkarzinomscreening bei Lynch- und Cowden-Syndrom-Patientinnen	210
10.9.1.	Syndromspezifische Früherkennungsuntersuchungen bei Patienten oder Risikopersonen für Lynch- oder Cowden-Syndrom	211
10.10.	Vorgehen bei Lynch- und Cowden-Syndrom-Anlageträgerinnen	211
11.	Psychoonkologische Aspekte, Patientinnenaufklärung, Palliativversorgung, Rehabilitation, Physiotherapeutische Behandlung im Rahmen der Rehabilitation	213
11.1.	Psychoonkologische Aspekte	213
11.1.1.	Psychosoziale Unterstützung	215
11.1.2.	Indikationsstellung für psychoonkologische Interventionen	218
11.1.3.	Sexualität und Endometriumkarzinom	219
11.2.	Patientenaufklärung	221
11.2.1.	Patientinneninformation und Aufklärungsinhalte	221
11.2.1.1.	Informationsmaterialien	221
11.2.1.2.	Diagnoseübermittlung	222
11.2.1.3.	Informationsvermittlung und Aufklärung	223
11.2.1.4.	Information über Selbsthilfeorganisationen	224
11.2.1.5.	Information über Therapieoptionen	225
11.3.	Palliativversorgung	227
11.4.	Rehabilitation	233
11.4.1.	Behandlung von Cancer-related-Fatigue	236
11.4.2.	Physiotherapeutische Behandlung im Rahmen der Rehabilitation nach Endometriumkarzinom	239
11.4.3.	Therapie von Inkontinenz	240
11.4.3.1.	Harninkontinenz	240
11.4.4.	Therapie von Lymphödemen	241

12.	Fragile Patientinnen/Geriatisches Assessment	242
13.	Qualitätsindikatoren	246
14.	Versorgungsstrukturen	250
14.1.	Vorbemerkungen	250
14.2.	Behandlung in onkologischen Zentren	251
14.2.1.	Interdisziplinäre und sektorübergreifende Versorgung	251
14.2.2.	Zentrumsbegriff – Interdisziplinäre Tumorkonferenzen	253
14.2.3.	Interdisziplinäre Versorgungskette	253
14.2.3.1.	Konsentierter Versorgungsalgorithmus der Leitliniengruppe	255
14.2.4.	Die „Ambulante Spezialfachärztliche Versorgung“ (ASV)	256
14.2.5.	Longitudinale Dokumentation der Patientinnengeschichte	257
14.2.6.	Möglichkeit zur Aus- und Weiterbildung	258
15.	Forschungsfragen	259
16.	Anhang	260
16.1.	Handlungsleitende Algorithmen	260
16.2.	Kriterien zur Lynch-Syndrom-Diagnostik: extrakolonische Manifestationen	275
16.2.1.	Amsterdam-II-Kriterien	275
16.2.2.	Revidierte Bethesda-Kriterien	275
16.3.	Änderungen in der Version 3	276
17.	Abbildungsverzeichnis	282
18.	Tabellenverzeichnis	283
19.	Literaturverzeichnis	284

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 der Stiftung Deutsche Krebshilfe (DKH).

1.2. Federführende Fachgesellschaft(en)

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
www.leitlinienprogramm-onkologie.de

1.5. Zitierweise

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Endometriumkarzinom, Langversion 3.01, 2023, AWMF-Registernummer: 032-0340L <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/endometriumkarzinom/>; Zugriff am [tt.mm.jjj]

1.6. Besonderer Hinweis

Die Medizin unterliegt einem fortwährenden Entwicklungsprozess, sodass alle Angaben, insbesondere zu diagnostischen und therapeutischen Verfahren, immer nur dem Wissensstand zur Zeit der Drucklegung 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 Stiftung 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

Gesundheitssystemen 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 Organumorzentren.

1.8. Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie

Bei diesem Dokument handelt es sich um die Langversion der S3-Leitlinie zum Endometriumkarzinom. Neben der Langversion wird es folgende ergänzende Dokumente zu dieser Leitlinie geben:

- Leitlinienreport zur Aktualisierung der Leitlinie
- Dokument mit Evidenztabelle zur Leitlinie
- Kurzversion der Leitlinie
- Patientinnenleitlinie
- englische Übersetzung

Alle Dokumente zur Leitlinie sind über die folgenden Seiten zugänglich:

- Leitlinienprogramm Onkologie (<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/endometriumkarzinom/>)
- AWMF (<https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/032-034OL>)
- Guidelines International Network (www.g-i-n.net) +

Dokumente zu den Vorgängerversionen der Leitlinie sind im Leitlinienarchiv unter:

<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/endometriumkarzinom/> abrufbar.

Die Leitlinie ist außerdem in der App des Leitlinienprogramms Onkologie enthalten.

Weitere Informationen unter: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/app/>



iOS App



Android App



1.9. Zusammensetzung der Leitliniengruppe

1.9.1. Koordination

Herausgeber der Leitlinie ist das Leitlinienprogramm Onkologie (OL) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG). Die federführende Fachgesellschaft ist die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG). Die Leitlinie ist Bestandteil des von der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) gemeinsam mit der Deutschen Krebshilfe (DKH) und der AWMF getragenen Leitlinienprogramms Onkologie (OL). Der Koordinator wurde von der federführenden Fachgesellschaft (DGGG) beauftragt. Von ihm wurden Zusammensetzung und Aufgabenerteilung der Leitliniensteuergruppe wie folgt festgelegt:

Koordination:

- bis 01.01.2023: Prof. Dr. Günter Emons (Göttingen), Prof. Dr. Eric Steiner; (Rüsselsheim)
- ab 01.01.2023: Prof. Dr. Clemens Tempfer (Herne), Prof. Dr. Sara Brucker (Tübingen), Prof. Dr. Eric Steiner; (Rüsselsheim)

Redaktion:

- bis 01.01.2023: Saskia Erdogan (Göttingen)
- ab 01.01.2023: Jeannette Kosel, (Herne)

Zu den Aufgaben der Steuergruppe gehörten die Kontaktaufnahme und Rückkoppelung zu den beteiligten Fachgesellschaften und Organisationen, Umsetzung der methodischen Vorgaben, Erstellung eines Projektplanes, Verwaltung der finanziellen Ressourcen, Unterstützung der inhaltlichen Arbeit der Experten, Zusammenführung und redaktionelle Bearbeitung der von den Experten und Arbeitsgruppen vorbereiteten Texte und die Dokumentation eines Leitlinienreportes.

Steuergruppe

Prof. Dr. Günter Emons; Göttingen
Prof. Dr. Eric Steiner; Rüsselsheim
Kerstin Paradies; Hamburg
Dr. Christoph Uleer; Hildesheim
Prof. Dr. Dirk Vordermark; Halle/Saale

1.9.2. Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

Tabelle 1: Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch)

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch)	Personen
AG Endoskopische Gynäkologie der DGGG	Prof.Dr. Ingo Runnebaum Prof. Dr. Uwe Ulrich
AGO-Studiengruppe	Prof. Dr. Stefan Kommos
Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V. (ADT)	Prof. Dr. Olaf Ortmann
Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie der DGGG und DKG (AGO)	Prof. Dr. Ingolf Juhasz-Böss Prof. Dr. Peter Mallmann
Arbeitsgemeinschaft Konferenz Onkologische Kranken- und Kinderkrankenpflege in der DKG (KOK)	Kerstin Paradies
Arbeitsgemeinschaft Palliativmedizin der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (APM)	Dr. Joan E. Panke Prof. Dr. Birgit van Oorschot
Arbeitsgemeinschaft Prävention und integrative Medizin in der Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft (PRiO)	Prof. Dr. Volker Hanf Prof. Dr. Oliver Micke
Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie (ARO)	Prof. Dr. Stefan Höcht Prof. Dr. Vratislav Strnad
Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie in der DKG (AGSMO)	Prof. Dr. Petra Feyer
Arbeitsgemeinschaft erbliche Tumorerkrankungen in der DKG (AET)	Prof. Dr. Stefan Aretz Prof. Dr. Rita Schmutzler
Arbeitsgemeinschaft für Psychoonkologie in der DKG (PSO)	PD Dr. Ute Goerling Prof. Dr. Joachim Weis
Arbeitsgemeinschaft für onkologische Rehabilitation und Sozialmedizin (AGORS)	Dr. Timm Dauelsberg
Arbeitsgemeinschaft internistische Onkologie der DKG e.V. (AIO)	Dr. Volker Hagen Prof. Dr. Anne Letsch
Berufsverband Niedergelassener und ambulant tätiger Gynäkologischer Onkologen in Deutschland e.V.	Dr. Christoph Uleer

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch)	Personen
Berufsverband der Deutschen Strahlentherapeuten e. V. (BVDST)	Prof. Dr. Peter Niehoff Prof. Dr. Franz-Josef Prott
Berufsverband der Frauenärzte (BVF)	Dr. Wolfgang Cremer
Beteiligte Fachexperten (ohne Stimmrecht)	PD Dr. Marco J. Battista Prof. Dr. Markus Fleisch Prof. Dr. Sigurd Lax Prof. Dr. Clemens Tempfer
Bundesarbeitsgemeinschaft Leitender Ärztinnen und Ärzte in der Frauenheilkunde und Geburtshilfe (BLFG)	Prof. Dr. Michael Friedrich
Bundesverband Deutscher Pathologen e.V. (BDP)	Prof. Dr. Lars-Christian Horn PD Dr. Elisa Schmoeckel
Deutsche Gesellschaft für Allgemein- u. Viszeralchirurgie (DGAV)	Prof. Dr. Jan Langrehr
Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE) e.V.	Prof. Dr. Matthias W. Beckmann PD Dr. Sebastian Jud
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG)	Prof. Dr. Sara Y. Brucker
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin e.V.	Prof. Dr. Ludwig Kiesel Dr. Ralf Witteler
Deutsche Gesellschaft für Humangenetik (GfH)	Dr. Nils Rahner Dr. Verena Steinke-Lange
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)	Dr. Volker Hagen Prof. Dr. Anne Letsch
Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e.V. (DGN)	Prof. Dr. Michael Kreißl Prof. Dr. Michael J. Reinhardt
Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin e.V. (DGP)	Prof. Dr. Anne Letsch
Deutsche Gesellschaft für Pathologie e.V. (DGP)	Prof. Dr. Lars-Christian Horn PD Dr. Elisa Schmoeckel

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch)	Personen
Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie e.V. (DEGRO)	Prof. Dr. Katja Lindel Prof. Dr. Dirk Vordermark
Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin e.V. (DEGUM)	Prof. Dr. Werner Bader Prof. Dr. Dieter Grab
Deutsche Menopause Gesellschaft (DMG)	Prof. Dr. Joseph Neulen Prof. Dr. Thomas Römer
Deutsche Röntgengesellschaft e.V.	Dr. Theresa Mokry
Frauenselbsthilfe Krebs e.V. (FSH)	Heidemarie Haase Miriam Schallenberg
Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)	Prof. Dr. Werner Lichtenegger Prof. Dr. Alexander Mustea
Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG)	Prof. Dr. Michael D. Mueller PD Dr. Edward Wight
Semi-Colon, Familienhilfe Darmkrebs e.V.	Nicola Reents Simone Widhalm
Zentralverband der Physiotherapeuten/ Krankengymnasten (ZVK)	Ulla Henscher
Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (OEGGG)	Prof. Dr. Edgar Petru Prof. Dr. Alain-Gustave Zeimet

Beratung

An der Erarbeitung dieser S3-Leitlinie waren zu einzelnen Aspekten mit sozialmedizinischer Relevanz Ärztinnen und Ärzte des Kompetenz-Centrums Onkologie der Medizinischen Dienste beratend beteiligt.

Außerdem wurden folgende Fachgesellschaften für den Leitlinienprozess angefragt:

- Arbeitsgemeinschaft Onkologische Pathologie der DKG; diese wird durch die DGP (Deutsche Gesellschaft für Pathologie) vertreten.
- Deutsche Gesellschaft für Chirurgie (DGCH); diese haben jedoch keine/n Vertreter*in benannt.
- Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM); diese haben jedoch keine/n Vertreter*in benannt.
- Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU); diese haben jedoch keine/n Vertreter*in benannt.

1.9.3. Arbeitsgruppen

Tabelle 2: Arbeitsgruppen und deren Mitglieder

Arbeitsgruppe	Mitglieder der Arbeitsgruppe
AG I: Epidemiologie und Risikofaktoren, Prävention	Prof. Dr. Clemens Tempfer Prof. Dr. Stefan Aretz, Dr. Wolfgang Cremer, Prof. Dr. Günter Emons, Prof. Dr. Volker Hanf, Prof. Dr. Peter Mallmann, Prof. Dr. Olaf Ortman, Prof. Dr. Thomas Römer, Prof. Dr. Rita Schmutzler, Prof. Dr. Eric Steiner
AG II: Früherkennung/Diagnostik	Prof. Dr. Lars-Christian Horn, Prof. Dr. Eric Steiner Prof. Dr. Stefan Aretz, Prof. Dr. Werner Bader, Dr. Wolfgang Cremer, Prof. Dr. Dieter Grab, Prof. Dr. Stefan Kommos, Prof. Dr. Sigurd Lax, Prof. Dr. Doris Mayr, Dr. Theresa Mokry, Prof. Dr. Heinrich Prömpeler, Prof. Dr. Michael J. Reinhardt, Prof. Dr. Rita Schmutzler, Dr. Verena Steinke-Lange, Prof. Dr. Dirk Vordermark, Dr. Barbara Zimmer
AG III: Therapie der Präkanzerosen und des frühen Endometriumkarzinoms	Prof. Dr. Günter Emons Prof. Dr. Sara Y. Brucker, Prof. Dr. Ludwig Kiesel, Prof. Dr. Olaf Ortman, Prof. Dr. Thomas Römer, Prof. Dr. Clemens Tempfer, Dr. Christoph Uleer, Dr. Ralf Witteler
AG IV: Operative Therapie	Prof. Dr. Sara Y. Brucker, Prof. Dr. Günter Emons Prof. Dr. Markus Fleisch, Prof. Dr. Michael Friedrich, Prof. Dr. Stefan Höcht, Prof. Dr. Ludwig Kiesel, Prof. Dr. Werner Lichtenegger, Prof. Dr. Michael D. Mueller, Prof. Dr. Ingo Runnebaum, Dr. Ralf Witteler
AG IX: Palliativmedizin/ Psychoonkologie/ Rehabilitation/ Psychosoziale Betreuung/ Patientinnenaufklärung	Dr. Joan E. Panke, Prof. Dr. Birgit van Oorschot Dr. Timm Dauelsberg, Heidemarie Haase, Prof. Dr. Anne Letsch, Kerstin Paradies, Reina Tholen, Prof. Dr. Joachim Weis, Simone Widhalm
AG V: Strahlentherapie	Prof. Dr. Dirk Vordermark Prof. Dr. Petra Feyer, Dr. Volker Hagen, Prof. Dr. Stefan Höcht, Prof. Dr. Ingolf Juhasz-Böss, Prof. Dr. Anne Letsch, Prof. Dr. Peter Niehoff, Prof. Dr. Alain-Gustave Zeimet
AG VI: Medikamentöse Therapie	Prof. Dr. Peter Mallmann PD Dr. Marco J. Battista, Prof. Dr. Günter Emons, Prof. Dr. Petra Feyer, Dr. Volker Hagen, Prof. Dr. Stefan Höcht, Prof. Dr. Anne Letsch, Prof. Dr. Werner Lichtenegger, Prof. Dr. Edgar Petru, Prof. Dr. Clemens Tempfer, Dr. Christoph Uleer, Prof. Dr. Alain-Gustave Zeimet, Dr. Barbara Zimmer

Arbeitsgruppe	Mitglieder der Arbeitsgruppe
AG VII: Nachsorge/Rezidiv/Metastasen	Dr. Christoph Uleer Prof. Dr. Günter Emons, Prof. Dr. Markus Fleisch, Dr. Volker Hagen, Prof. Dr. Olaf Ortmann, Prof. Dr. Ingo Runnebaum, Prof. Dr. Clemens Tempfer, PD Dr. Edward Wight, Dr. Barbara Zimmer
AG VIII: Hereditäre Endometriumkarzinome	Prof. Dr. Stefan Aretz, Prof. Dr. Rita Schmutzler Prof. Dr. Günter Emons, Prof. Dr. Lars-Christian Horn, Prof. Dr. Eric Steiner, Dr. Verena Steinke-Lange, Dr. Christoph Uleer, Simone Widhalm, Dr. Barbara Zimmer
AG X: Versorgungsstrukturen	Prof. Dr. Matthias W. Beckmann Dr. Wolfgang Cremer, Prof. Dr. Ingolf Juhasz-Böss, Prof. Dr. Olaf Ortmann, Dr. Joan E. Panke, Prof. Dr. Eric Steiner, Dr. Christoph Uleer, Dr. Barbara Zimmer, Prof. Dr. Birgit van Oorschot
Arbeitsgruppenleiter sind fett markiert.	

1.9.4. Patientenbeteiligung

An der Erstellung der Leitlinie waren die Vertreterinnen der Patientenorganisationen Frauenselbsthilfe Krebs e. V., Heidemarie Haase und Miriam Schallenberg, und Semi Colon, Simone Widhalm und Nicola Reents in die Konsentierungen eingebunden.

1.9.5. Methodische Begleitung

Durch das Leitlinienprogramm Onkologie und die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.:

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

Durch externe Auftragnehmer:

- Dr. Paul Freudenberger (Berlin) und Dr. Nadine Steubesand (Kiel) User Group der Clinical Guideline Services GmbH; bei der systematischen Literaturrecherche und anschließenden Evidenzbewertung inklusive Erstellung der Evidenztabelle für den Methodenreport.
- PD Dr. Simone Wesselmann, MBA; Deutsche Krebsgesellschaft - Bereich Zertifizierung (Koordination bei der Erstellung der Qualitätsindikatoren).

1.10. Abkürzungsverzeichnis

Tabelle 3: Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Erläuterung
AB	Allgemeinbevölkerung
ACR	American College of Radiology
AEH	Atypische endometriale Hyperplasie
AET	Arbeitsgemeinschaft erblicher Tumorerkrankungen der DKG
AG	Arbeitsgruppe
AHB	Anschlussheilbehandlung
AK	Antikörper
ASCO	American Society of Clinical Oncology
ASTECC	A Study in the Treatment of Endometrial Cancer
AUC	Area Under the Curve
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)
CEE	conjugated equine estrogens (dt.: konjugierte equine Östrogene)
CGS User Group	Clinical Guidelines Services User Group, Kiel + Berlin
CI	Confidence Interval
COEIN	Koagulopathie (AUB-C = Coagulopathy), Ovulationsstörung (AUB-O), Endometriumpathologie (AUB-E), iatrogene (AUB-I), nicht klassifizierte (AUB-N)
CoI	Interessenkonflikt (Conflict of Interest)
COS	(engl. controlled ovarian stimulation) kontrollierte ovarielle Stimulation
CS	Cowden-Syndrom
CT	Computertomographie
DELBI	Deutsches Leitlinienbewertungsinstrument
DELPHI	mehrstufiges Befragungsverfahren
DFS	krankheitsfreies Überleben (disease-free survival)
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft e.V.
DKH	Stiftung Deutsche Krebshilfe
EB	Endometriumbiopsie
EBRT	External Beam Radiotherapy = perkutane Strahlentherapie

Abkürzung	Erläuterung
EC	Endometriumkarzinom
EK	Expertenkonsens
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EPIC	The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition
ETS	erbliche (hereditäres) Tumorsyndrom
FDG	Fluordesoxyglucose
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
FKS	Fall-Kontroll-Studie(n)
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
G-CSF (eng)	granulocyte colony-stimulating factor
G-I-N	Guidelines International Network
GenDG	Gendiagnostikgesetz
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormone
GOG	Gynecologic Oncology Group
Gy	Gray
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HE4	humanes Epididymis Protein 4
HNPPC (eng)	Hereditary Non-polyposis Colorectal Carcinoma Syndrome (hereditäres kolorektales Karzinom ohne Polyposis)
HR	Hazard ratio
HRT	Hormone Replacement Therapy
HSK	Hysteroskopie
HWS	Halswirbelsäule
ICD (eng)	International Classification of Diseases, internationale Klassifikation von Erkrankungen
ICF	International Classification of Functioning, Disability and Health
IHC	Immunhistochemische Untersuchung
IKNL	Integraal Kankercentrum Nederland
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IR	incidence ratio (dt.: Inzidenz-Ratio, Inzidenzverhältnis)
KRK	Kolorektales Karzinom
KS	Kohortenstudie(n)

Abkürzung	Erläuterung
LA	Leitlinienadaptation
LDR	Low-Dose Rate
LFS	Li-Fraumeni-Syndrom
LK	Lymphknoten
LNE	Lymphonodektomie/ Lymphadenektomie
LR	likelihood ratio (dt.: Wahrscheinlichkeitsverhältnis)
LS	Lynch-Syndrom
LVSI	lymphovascular space invasion (dt.: Lymphgefäßeinbruch)
LZR	Lebenszeitrisiko
MA	Metaanalyse
MAP	MUTYH-assoziierte Polyposis
MDR	medium dosed rate (dt.: mittlere Dosierungsrate)
MGA	Megestrolacetat
MMMT	maligner Müllerscher Misch tumor/ maligner mesodermaler Misch tumor: Karzinosarkom
MPA	Medroxyprogesteronacetat
MRT / MR	Magnetresonanztomographie
MSA	Mikrosatellitenanalyse
MSI	Mikrosatelliteninstabilität
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCDB	National Cancer Database (USA)
PALM	Polyp (AUB-P), Adenomyosis (AUB-A), Leiomyom (AUB-L), Malignom und Hyperplasie (AUB-M)
PCOS	Polycystic ovary syndrom = Stein-Leventhal-Syndrom
pCR	pathological complete remission (dt.: pathologische Komplettremission)
PHTS	PTEN-Hamartom-Tumor-Syndrom
PMB	postmenopausale Blutung
PPV	Positive Predictive Value
QoL	Lebensqualität (Quality of Life)
RCT	Randomized Controlled Trial
ROC	Receiver Operating Characteristic
RR	Relatives Risiko

Abkürzung	Erläuterung
SEER	Surveillance, Epidemiology, and End Results (USA)
SLNB	Sentinel-Lymphknotenbiopsie (sentinel lymph node biopsy)
TVS	Transvaginalsonographie
WHR	waist to hip ratio (dt.: Verhältnis Taille zu Hüfte)

2. Einführung

2.1. Geltungsbereich und Zweck

2.1.1. Zielsetzung und Fragestellung

Die Zielorientierung der interdisziplinären S3-Leitlinie zum 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.

2.1.2. Adressaten

Die interdisziplinäre Leitlinie zum Endometriumkarzinom (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 Ärztinnen und Ärzte sowie Angehörige von Berufsgruppen, die mit der Versorgung von Patientinnen mit Endometriumkarzinom befasst sind. Dies sind vor allem Gynäkologinnen/en, gynäkologische Onkologinnen/en, Radiologinnen/en, Pathologinnen/en, Radioonkologinnen/en, internistische Onkologinnen/en, Psychoonkologinnen/en, Palliativmedizinerinnen/en, Physiotherapeutinnen/en und Pflegekräften.

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:

- weitere Berufsgruppen, die nicht direkt an der Erstellung und Aktualisierung der Leitlinie beteiligt waren (z.B. Allgemeinmedizinerinnen/en und Urologinnen/en);
- die medizinisch-wissenschaftlichen Fachgesellschaften und Berufsverbände;
- Interessenvertretungen der Frauen (Frauengesundheitsorganisationen, Patienten- und Selbsthilfeorganisationen);
- Qualitätssicherungseinrichtungen und Projekte auf Bundes- und Länderebene (z.B. Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren usw.);
- gesundheitspolitische Einrichtungen und Entscheidungsträger auf Bundes- und Länderebene;
- Kostenträger.

2.1.3. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Die Version 3 der S3-Leitlinie ist bis zur nächsten Aktualisierung gültig. Die maximale Gültigkeitsdauer wird auf Januar 2029 gesetzt. Vorgesehen sind jedoch regelmäßige Aktualisierungen in kürzeren Abständen. Kommentare und Hinweise für den Aktualisierungsprozess sind ausdrücklich erwünscht und können an das Leitliniensekretariat adressiert werden: endometrium@leitlinienprogramm-onkologie.de.

2.2. 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](#) und den Seiten der [AWMF](#), frei verfügbar.

2.2.1. Schema der Evidenzgraduierung

In dieser Leitlinie wurde zur Klassifikation der Evidenz das Schema des Oxford Centre for Evidence-Based Medicine in der Version von 2011 verwendet.

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 Querschnittsstudien 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 unabhängigen Referenzstandard**	Expertenmeinung basierend auf pathophysiologischen Überlegungen
Was würde passieren, wenn wir keine Therapie anwenden würden? (Prognose)	Expertenmeinung basierend auf pathophysiologischen Überlegungen	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 Qualität1**	Nicht anwendbar
Hilft dieses Vorgehen? (nutzen der Intervention)	Systematische Übersichtsarbeit von randomisierten Studien oder N-von-1-Studien2	Randomisierte Studie oder Beobachtungsstudie mit dramatischen Effekten	Kontrollierte Kohortenstudie/Follow-up-Studie3**	Fallserien oder Fall-Kontroll-Studien oder Studien mit historischen Kontrollen**	Expertenmeinung basierend auf pathophysiologischen Überlegungen

Frage	Level 1*	Level 2*	Level 3*	Level 4*	Level 5
Was sind häufige Nebenwirkungen? (Schaden der Intervention)	Systematische Übersichtsarbeit von entweder randomisierten Studien oder eingebetteten Fall-Kontroll-Studien ⁴ . 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	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
Ist dieser Früherkennungstest sinnvoll? (Screening)	Systematische Übersichtsarbeit von randomisierten Studien	Randomisierte Studie		Fallserien oder Fall-Kontroll-Studien oder Studien mit historischen Kontrollen**	Expertenmeinung basierend auf pathophysiologischen Überlegungen
<p>*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.</p> <p>** Grundsätzlich gilt: Ein systematischer Überblick ist immer besser als eine Einzelstudie.</p>					

Frage	Level 1*	Level 2*	Level 3*	Level 4*	Level 5
<p>*** Konsekutiver Einschluss = Patienten werden fortlaufend rekrutiert.</p> <p>1 Zur Qualitätsbeurteilung kann u.a. das STROBE-Statement verwendet werden: http://www.strobe-statement.org/index.php?id=strobe-aims.</p> <p>2 Einzelpatientenstudien, bei denen die Patienten abwechselnd Intervention und Kontrollintervention erhalten.</p> <p>3 Nachbeobachtungsstudie einer Population aus einem abgeschlossenen RCT.</p> <p>4 Studie, bei der aus einer laufenden Kohortenstudie Fälle und Kontrollen gezogen werden.</p> <p>Übersetzung des englischen Originaltextes von Dr. M. Nothacker, MPH (AMFW); Dr. M. Follmann, MPH, MSc (OL) und Dipl.-Soz.Wiss T. Langer (OL)</p> <p>Quelle: 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.</p>					

2.2.2. 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 unter neutraler Moderation durch AWMF-zertifizierte Leitlinienberater*innen strukturierte Konsensuskonferenzen oder ggf. Abstimmungen im DELPHI-Verfahren durchgeführt [2]. Im Rahmen dieser Prozesse wurden die Empfehlungen von den stimmberechtigten Mandatsträgern (s. Kapitel 1.9.2) formal abgestimmt. Die Ergebnisse der jeweiligen Abstimmungen (Konsensstärke) sind entsprechend den Kategorien in Tabelle 6 den Empfehlungen zugeordnet.

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 (s. Tabelle unten), 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 dementsprechend 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 [3], [2].

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

Tabelle 4: Schema der Empfehlungsgraduierung

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

Tabelle 5: Festlegungen hinsichtlich der Konsensstärke

Konsensstärke	Prozentuale Zustimmung
Starker Konsens	> 95% der Stimmberechtigten
Konsens	> 75-95% der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	> 50-75% der Stimmberechtigten
Keine Mehrheitliche Zustimmung	< 50% der Stimmberechtigten

2.2.3. 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.

2.2.4. Expertenkonsens (EK)

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

2.2.5. 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.

Von allen Leitliniengruppenmitgliedern wurden zu Beginn der Version 3.0 Interessenkonflikterklärungen eingeholt. Hierbei wurden die Interessenerklärungen auf dem AWMF-Interessenportal online von den Leitliniengruppenmitgliedern abgelegt. Die Interessenkonflikterklärung des Leitlinienkoordinators wurde dem OL-Office zur Prüfung weitergeleitet, die übrigen wurden vom Leitlinienkoordinator geprüft.

Bei Drittmittelangaben sollte transparent gemacht werden, von welcher Firma diese stammen und wofür diese ausgegeben wurden.

Zur Bewertung der Relevanz der Interessenkonflikte wurde auf die Einteilung der AWMF in gering, moderat und hoch zurückgegriffen. Als Interessenkonflikt von geringer Relevanz wurden Vortragstätigkeit, als Interessenkonflikt von moderater Relevanz wurde der Bezug von Drittmittel der Industrie, die in Bezug zum Endometriumkarzinom stehen sowie die Tätigkeiten Advisory Boards gesehen, die einen thematischen Bezug zum Endometriumkarzinom hatten.

Eine hohe Relevanz wurden bei Eigentümerinteressen (Patente, Aktienbesitz etc.) gesehen. Die Bewertung ergab ausschließlich als „gering“ oder „moderat“ bewertete Interessenkonflikte.

Umgang mit Interessenkonflikten

Bei geringen Interessenkonflikten war – entsprechend des AWMF-Regelwerks - eine Einschränkung von Leitungsfunktionen bzw. die Sicherstellung der Unabhängigkeit durch einen Peer ohne Interessenkonflikte im Themengebiet der Arbeitsgruppe vorgesehen.

Bei moderaten Interessenskonflikten erfolgte ein verblindeten Doppelabstimmung, d.h. das Abstimmungsergebnis wird dahingehend kontrolliert, ob die Beteiligung von Personen mit moderaten Interessenkonflikten das Ergebnis beeinflusst hätte. Ausschlaggebend für die Konsensstärke war das Ergebnis unter Ausschluss der Personen mit moderaten Interessenkonflikten.

Bei hohen Interessenkonflikten wäre ein Ausschluss von den Beratungen bei den betroffenen Themen erfolgt.

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

3.1	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2023
Level of Evidence 1	Mit höherem Alter steigt das Risiko für das Auftreten eines Endometriumkarzinoms.	
	[4]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Das Endometriumkarzinom (EC) (ICD-10 C54.1 [1]) nimmt unter den Malignomerkrankungen der Frau mit einer jährlichen Inzidenz von 142.000 Neuerkrankungen weltweit die 7. Stelle ein. Es finden sich regionale Unterschiede in der Häufigkeit des Auftretens, wobei Nordamerika und die westeuropäischen Länder mit einer altersstandardisierten jährlichen Inzidenz zwischen 9,9 und 15,0 pro 100.000 Frauen an der Spitze stehen. Das kumulative Risiko, bis zum 75. Lebensjahr an einem EC zu erkranken, wird in den USA als dem Land mit der höchsten Erkrankungsrate mit 1,7 % angegeben.

Jährlich sterben 42.000 Frauen weltweit an einem EC. Diese Fälle sind für 1,9 % aller krebsbedingten Todesfälle von Frauen verantwortlich. Die mittlere 5-Jahres-Überlebensrate wird in den Ländern mit der höchsten Inzidenz mit 72 % in Europa und 84 % in den USA angegeben.

In Deutschland werden jährlich etwa 11.000 Neuerkrankungen diagnostiziert. Das EC ist mit einem Anteil von 4,8 % das fünfthäufigste Malignom der Frau und das häufigste Beckenmalignom. Die Erkrankungshäufigkeit des EC nimmt mit steigendem Alter bis zum 70. Lebensjahr kontinuierlich zu. EC werden am häufigsten zwischen dem 70. und dem 84. Lebensjahr diagnostiziert. Danach kommt es zu einem Abfall der Inzidenz. Das Lebenszeitrisko an einem EC zu erkranken liegt in Deutschland bei 1,9 %. Das mittlere Alter bei Diagnose eines EC liegt bei 68 Jahren [4].

Tabelle 6: Übersicht über die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für Deutschland, ICD-10 C54-C55

	Frauen (2011)	Frauen (2012)	Frauen (Prognose für 2022)
Neuerkrankungen	10.990	11.090	10.600
rohe Erkrankungsrate *	26,5	26,6	25,7
standardisierte Erkrankungsrate *, **	16,2	16,5	15,1
mittleres Erkrankungsalter	69	68	-
Sterbefälle	2.602	2.600	2.659
rohe Sterberate *	6,3	6,2	6,3
standardisierte Sterberate *, **	3,0	3,0	3,0
Prävalenz	45.700 nach 5 Jahren	83.300 nach 10 Jahren	
	nach 5 Jahren	nach 10 Jahren	
absolute Überlebensrate (2015-2016)****	70 (66-73)	57 (52-61)	
relative Überlebensrate (2015-2016)****	78 (75-82)	74 (69-79)	

* je 100.000 Personen

** altersstandardisiert nach alter Europabevölkerung

*** Median

**** in Prozent (niedrigster und höchster Wert der einbezogenen Bundesländer)

Quelle: Robert Koch-Institut (Hrsg.) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (Hrsg.), Krebs in Deutschland 2017/2018. 13. Auflage, Berlin, 2021.

3.1.2. Hormonersatztherapie (HRT) ohne Gestagenschutz

3.2	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2023
Level of Evidence 2	Eine alleinige Hormonersatztherapie 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.	
	[5], [6], [7], [8], [9], [10], [11], [12]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

In der Entstehung des hormonabhängigen Typ-I-EC gilt die Langzeiteinnahme von Östrogenen ohne Gestagenschutz als wichtiger Risikofaktor. In der prospektiven Million-Women-Kohortenstudie betrug das relative Risiko (RR) gegenüber keiner Hormonersatztherapie 1,45 (95 % Konfidenzintervall [CI] 1,02–2,06) [13]. In einer prospektiven Kohortenstudie mit > 30.000 Anwenderinnen lag das RR für die Östrogenmonotherapie höher und betrug 2,7 (95 % CI 2,2–3,4) [14]. Auch Nelson et al. [15], geben in einer Metaanalyse von 29 Beobachtungsstudien ein ähnlich hohes RR von 2,3 (95 % CI 2,1–2,5) für die Östrogenmonotherapie an. Dies stimmt ebenfalls mit älteren Daten von Grady et al. [16], überein. In dieser Metaanalyse führte eine Langzeittherapie mit Östrogenen ≥ 10 Jahre sogar zu einem 9,5-fach erhöhten EC-Risiko [16], (Metaanalyse von 30 Fallkontroll- und Kohortenstudien; RR = 9,5 [95 % CI 7,4–12,3] für Anwenderinnen ≥ 10 Jahre).

Schließlich fand auch die prospektive Kohortenstudie von Allen et al. [17], mit > 115.000 Frauen eine Verdoppelung des EC-Risikos für Anwenderinnen einer Östrogenmonotherapie mit intakter Uterusschleimhaut (HR = 2,52 [95 % CI 1,8–3,6]) [17].

Insgesamt erscheint daher das Risiko eines EC unter einer Östrogentherapie ohne Gestagenschutz deutlich erhöht zu sein und eine solche Therapie soll daher bei nicht hysterektomierten Frauen nicht durchgeführt werden.

In einer aktuellen Übersichtsarbeit über 31 Studien und 21.306 Frauen fand sich in 9 von 12 Studien zur Östrogenmonotherapie bei Frauen mit Uterus ein signifikant erhöhtes EC-Risiko mit ORs/HRs zwischen 1.46 und 4.46 [11]. Das EC-Risiko war für adipöse Frauen am stärksten ausgeprägt.

Zur weiteren Einschätzung wird auch auf die aktuelle S3-Leitlinie ‚Peri- und Postmenopause – Diagnostik und Interventionen‘ (Stand: Januar 2020) (https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-0621_S3_HT_Perio-Postmenopause-Diagnostik-Interventionen_2020-01_1.pdf) verwiesen.

3.1.3. Kombinierte Östrogen-Gestagen-Therapie

3.1.3.1. Kontinuierlich-kombinierte Östrogen-Gestagen-Therapie

3.3	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2023
Level of Evidence 2	Eine kontinuierlich-kombinierte Hormonersatztherapie mit Östrogenen und synthetischen Gestagenen hat keinen oder einen protektiven Einfluss auf das Endometriumkarzinom-Risiko.	
	[18]	
	Starker Konsens	

3.4	Evidenzbasiertes Statement	modifiziert 2023
Level of Evidence 4	Unter der Verwendung von Progesteron oder Dydrogesteron im Rahmen einer - kombinierten Hormonersatztherapie ist bei der Anwendung von mehr als 5 Jahren eine Erhöhung des Risikos der Entstehung eines Endometriumkarzinoms beobachtet worden.	
	[19] , [20]	
	Starker Konsens	

3.5	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2023
Level of Evidence 3	Die sequenziell-kombinierte Hormonersatztherapie kann das Risiko der Entstehung eines Endometriumkarzinoms erhöhen. Der Effekt ist von der Dauer, Art und Dosis der Gestagenanwendung abhängig.	
	[7] , [10] , [21] , [8] , [6] , [9] , [22]	
	Starker Konsens	

3.6	Evidenzbasiertes Statement	modifiziert 2023
Level of Evidence 3	Bei Anwendung einer sequenziell-kombinierten Hormonersatztherapie mit einer Anwendungsdauer <5 Jahren und unter Verwendung eines synthetischen Gestagens über mindestens 10 Tage pro Monat ist keine Erhöhung des Endometriumkarzinomrisikos beobachtet worden.	
	[7] , [10] , [6] , [22]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Bei Frauen mit Uterus und intakter Uterusschleimhaut können der proliferative Effekt von Östradiol und das daraus resultierende erhöhte EC-Risiko durch die Kombination mit einem Gestagen antagonisiert werden. Ob dadurch eine vollständige Kompensation des erhöhten EC-Risikos erreicht werden kann, ist von der Dauer der Gestagentherapie (bezogen auf die Anzahl der Tage pro Monat mit Gestagenanwendung), der Art des Gestagens, der Dosis des Östrogens und der Gesamtdauer der Hormonersatztherapie abhängig.

In der prospektiv-randomisierten Women's Health Initiative (WHI)-Studie wurde unter einer kontinuierlich-kombinierten Hormonersatztherapie mit konjugierten equinen Östrogenen (0,625 mg CEE) und Medroxyprogesteronacetat (2,5 mg MPA) als Gestagen in der Postinterventionsphase der Studie mit 13 Jahren Nachbeobachtungszeit ein signifikant reduziertes EC-Risiko (HR 0,59 [95% CI 0,40–0,88]) beobachtet [23]. Allerdings war das EC-Risiko in der WHI-Studie kein primärer Studienendpunkt.

Hingegen sind die Daten aus Beobachtungsstudien bzgl. des EC-Risikos unter kontinuierlich-kombinierter Hormonersatztherapie uneinheitlich. In der prospektiven Million-Women-Kohortenstudie [13], z. B. war die Einnahme einer kontinuierlich-kombinierten Hormonersatztherapie mit einem signifikant reduzierten EC-Risiko assoziiert (RR = 0,71 [95 % CI 0,6–0,9]), ebenso in einer Fallkontrollstudie mit > 1.800 Langzeitanwenderinnen [24], (OR = 0,37 [95 % CI 0,2–0,6]) und der europäischen prospektiven Kohortenstudie EPIC [17], (HR = 0,24 [95 % CI 0,08–0,8]). Andere Untersuchungen fanden hingegen weder eine Risikoerhöhung noch eine Risikominderung, so z. B. eine Metaanalyse von 7 Beobachtungsstudien von Nelson et al. [15]. Untersuchungen zur Langzeitanwendung einer kontinuierlich-kombinierten Hormonersatztherapie mit > 10 Jahren Anwendungsdauer dokumentierten eine signifikante Risikoerhöhung für die Entstehung eines EC (OR = 2,1 [95 % CI 1,3–3,3]) [25].

In weiteren Beobachtungsstudien konnte eine Risikoerhöhung auch bei längerer Anwendungsdauer von ≥ 5 Jahren, ≥ 6 Jahren und > 10 Jahren allerdings nicht bestätigt werden [11].

In einer aktuellen Übersichtsarbeit über 31 Studien und 21.306 Frauen fand sich in 10 von 19 Studien zur kontinuierlich-kombinierten Hormonersatztherapie mit synthetischen Gestagenen ein signifikant reduziertes EC-Risiko mit ORs/HRs zwischen 0.24 und 0.71 [11].

Es ist möglich, dass neben der Anwendungsdauer auch die Art des Gestagens das EC-Risiko beeinflusst. So kann z. B. die Verwendung von mikronisiertem Progesteron oder Dydrogesteron im Rahmen einer kontinuierlich-kombinierten HRT zu einer unzureichenden Endometriumprotektion führen. Darauf deuten die Ergebnisse der prospektiven E3N-Kohortenstudie an > 65.000 Französinen hin, die für eine kontinuierlich-kombinierte Hormonersatztherapie mit natürlichen Gestagenen wie z. B. mikronisiertem Progesteron und Dydrogesteron, einem synthetischen Gestagen, das in seiner Struktur dem Progesteron sehr ähnlich ist und daher auch als Retroprogesteron bezeichnet wird, ein erhöhtes EC-Risiko bei > 5 -jähriger Anwendungsdauer zeigten (für Progesteron HR = 2,7 [95 % CI 1,9–3,8], für Dydrogesteron HR = 1,7 [95 % CI: 1,06–2,70]) [26].

Einschränkend muss gesagt werden, dass in dieser Studie die Anzahl der Gestagenanwendungstage nicht exakt erfasst wurde. Die mittlere Anzahl an Anwendungstagen pro Monat lag für mikronisiertes Progesteron konkret bei 22,5 und für Dydrogesteron bei 23,5. Die Angabe der mittleren Anwendungsdauer der Gestagene deutet darauf hin, dass in diesem Kollektiv nicht durchgehend eine kontinuierlich-kombinierte Therapie angewandt wurde. Außerdem war eine Therapiedauer <5 Jahren nicht mit einem erhöhten EC-Risiko assoziiert.

In der prospektiv-randomisierten, fünfarmigen PEPI-Studie wurde der Einfluss von 1) CEE 0,625 mg/Tag, 2) CEE 0,625 mg/Tag + MPA 10 mg/Tag für 12 Tage/Monat, 3) CEE 0,625 mg/Tag + MPA 2,5 mg/Tag und 4) CEE 0,625 mg/Tag + oralem mikronisiertem Progesteron 200 mg/Tag für 12 Tage/Monat gegenüber Placebo an 596 postmenopausalen Frauen über einen Zeitraum von 3 Jahren untersucht [27]. In dieser Studie waren die Raten an Endometriumhyperplasien mit oder ohne Atypien in allen 3 Kombinationsarmen gegenüber Placebo nicht erhöht. Aufgrund der geringen statistischen Power mit nur etwa 120 Frauen pro Studienarm kann allerdings aus den Ergebnissen dieser Studie nicht mit Sicherheit geschlossen werden, dass eine Dosis von oralem mikronisiertem Progesteron von 200 mg/Tag über mindestens 12 Tage pro Monat im Rahmen einer kombinierten Hormonersatztherapie zur Endometriumprotektion ausreichend ist. Daten aus randomisierten Studien zur endometrialen Protektion von vaginal verabreichtem mikronisiertem Progesteron oder geringeren Dosen als 200 mg/Tag bei oral verabreichtem mikronisiertem Progesteron liegen nicht vor.

Der BMI stellt einen weiteren wichtigen Einflussfaktor dar. In einer Metaanalyse von 9 Beobachtungsstudien reduzierte eine kombinierte Hormonersatztherapie das bei adipösen Frauen erhöhte EC-Risiko in allen untersuchten BMI-Kategorien (siehe Tabelle 2) [28].

Tabelle 7: Endometriumkarzinomrisiko in Abhängigkeit von BMI und kombinierter HRT-Anwendung

BMI	RR	EC-Risiko bei Nichtanwenderinnen	EC-Risiko bei Anwenderinnen
27	1,22 (1,19-1,24)	1,31 (95% CI 1,2-2,4)	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)

Quelle: [28]

Hintergrund

Auch die sequenzielle Einnahme eines Gestagens wird im Rahmen der kombinierten Hormonersatztherapie zur Reduktion der Endometriumstimulation eingesetzt. Grundsätzlich gilt, dass die Anzahl der Tage mit Gestagenanwendung pro Monat mit der Höhe des EC-Risikos im Sinne einer inversen Verknüpfung korreliert. Für die sequenziell-kombinierte Hormonersatztherapie sind die Daten hinsichtlich des EC-

Risikos ebenfalls uneinheitlich. So beschreiben die bereits erwähnte Million-Women-Kohortenstudie [13], und die Metaanalyse von Nelson et al. [15], einen neutralen Effekt der sequenziell-kombinierten Hormonersatztherapie, also keine Erhöhung des EC-Risikos. Bei der Untersuchung von Nelson et al. [15], handelt es sich allerdings um eine systematische Literaturübersicht und Metaanalyse von 7 Beobachtungsstudien, in der nicht zwischen sequenzieller und kontinuierlicher Hormonersatztherapie unterschieden wurde.

Lacey et al. [14], (RR = 3,0 [95 % CI 2,0–4,6] für < 15 Gestagenanwendungstage/Monat) und Allen et al. [17], (HR = 1,52 [95 % CI 1,0–2,3] (Gestagenanwendungstage/Monat nicht angegeben) hingegen beschreiben eine signifikante Risikoerhöhung, ebenso Razavi et al. [25], für eine kürzere Anwendungsdauer mit < 10 Gestagentagen pro Monat (OR = 4,4 [95 % CI 1,7–11,2]).

In einer aktuellen Übersichtsarbeit über 31 Studien und 21.306 Frauen fand sich in 6 von 12 Studien zur sequenziell-kombinierten Hormonersatztherapie mit synthetischen Gestagenen ein signifikant erhöhtes EC-Risiko mit ORs/HRs zwischen 1,38 und 4,35 [11]. In den restlichen 6 Studien fand sich kein erhöhtes EC-Risiko. Die Anzahl der Gestagenanwendungstage pro Monat war ein signifikanter Modulator des EC-Risikos. Ein reduziertes EC-Risiko wurde lediglich in einer Subgruppenanalyse einer Studie (<5 Jahre Anwendungsdauer) beobachtet.

Auch in einer dänischen Register-Studie an >900.000 Frauen fanden Morch et al. für eine sequenziell-kombinierte Östrogen-Gestagen-Therapie ein erhöhtes EC-Risiko (RR 2.06; 95 % KI 1.88-2.27) [20], ebenso Sjögren et al. in einer systematischen Übersichtsarbeit über 28 Studien [22].

Ein Grund für die Heterogenität der Studienergebnisse liegt wahrscheinlich in der unterschiedlichen Anzahl der Tage, an denen das Gestagen eingenommen wurde und in der unterschiedlichen Art der angewandten Gestagene. In der bereits erwähnten europäischen prospektiven Kohortenstudie EPIC z. B. ergab eine Analyse des EC-Risikos in Abhängigkeit von der Art des Gestagens im Rahmen einer sequenziellen Hormonersatztherapie ein signifikant erhöhtes Risiko für mikronisiertes Progesteron (HR = 2,42 [95 % CI 1,5–3,8]), nicht jedoch für Progesteronderivate (HR = 1,23 [95 % CI 0,8–1,8]) und Testosteronderivate (HR = 1,09 [95 % CI 0,7–1,6]) [17]. Einschränkend muss gesagt werden, dass in dieser Studie die Anzahl der Gestagenanwendungstage und die Progesterondosis nicht erfasst wurden. Zur weiteren Einschätzung wird auch auf die aktuelle S3-Leitlinie ‚Peri- und Postmenopause – Diagnostik und Interventionen‘ (Stand: Januar 2020) (https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-062I_S3_HT_Perio-Postmenopause-Diagnostik-Interventionen_2020-01_1.pdf) verwiesen.

Die Leitlinienautoren vertreten auf Grundlage der publizierten Studien die Meinung, dass eine sequenziell-kombinierte Hormonersatztherapie mit einer Anwendungsdauer <5 Jahren und unter Verwendung eines synthetischen Gestagens hinsichtlich des EC-Risikos als sicher anzusehen ist.

3.1.4. Tamoxifen

3.7	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2023
Level of Evidence 1	Eine Therapie mit Tamoxifen ist ein Risikofaktor für das Auftreten eines Endometriumkarzinoms. Der Effekt ist von der Dauer der Anwendung abhängig.	
	[29], [30], [31], [32], [33]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die Einnahme von Tamoxifen gilt als gesicherter Risikofaktor für das Auftreten eines EC. In einer Metaanalyse von 23 randomisierten Studien errechneten Braithwaite et al. [34], eine Erhöhung des relativen Risikos für die Entstehung eines EC um das 2,7-fache (RR = 2,7 [95 % CI 1,9–3,7]). Auch in einer Metaanalyse von drei Tamoxifen-Präventionsstudien kamen Nelson et al. [35], zu einem ähnlichen Ergebnis und bezifferten die relative Risikoerhöhung gegenüber Placebo mit 2,13 (95 % CI 1,4–3,3).

Eine Analyse der Cochrane Collaboration zu den Wirkungen und Nebenwirkungen von Tamoxifen bei Frauen mit hormonrezeptorpositivem Brustkrebs gibt eine Verdoppelung des EC-Risikos im Falle einer 1- bis 2-jährigen Tamoxifentherapie und eine Vervierfachung im Falle einer mindestens 5-jährigen Tamoxifentherapie an [36]. Al-Mubarak et al. [37], untersuchten den Einfluss einer Tamoxifentherapie > 5 Jahre gegenüber einer fünfjährigen Therapie und errechneten eine weitere Verdoppelung des EC-Risikos im Falle einer Verlängerung der Tamoxifentherapie auf 10 Jahre (RR = 2,06 [95 % CI 1,6–2,6]). Die number needed to harm, also jene Anzahl von Frauen, die behandelt werden können, bevor einer Frau durch die Therapie ein Schaden im Sinne eines zusätzlichen EC zugefügt wird, betrug in dieser Analyse 89.

In einer aktuellen Übersichtsarbeit wird darauf hingewiesen, dass ein 2- bis 7-fach erhöhtes EC-Risiko unter Tamoxifenanwendung von >2 Jahren besteht, insbesondere bei Frauen mit vorbestehenden Endometriumphathologien [38].

Tamoxifen-induzierte EC weisen einen höheren Anteil an Typ-II-Karzinomen auf (8/34 [24 %] versus 28/495 [6 %]) [39]. Hinsichtlich der Abwägung des therapeutischen Nutzens von Tamoxifen in der adjuvanten Therapie des Östrogenrezeptor-positiven Mammakarzinoms und dem erhöhten Risiko für die Entstehung eines EC wird auf die interdisziplinäre S3-Leitlinie ‚Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms‘ (Stand: Februar 2020; AWMF-Registernummer 032-045OL; https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045OLk_S3_Mammakarzinom_2020-02.pdf) verwiesen.

3.1.5. Orale Kontrazeptiva

3.8	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2023
Level of Evidence 3	Orale Kontrazeptiva reduzieren das Risiko der Entstehung eines Endometriumkarzinoms. Die Stärke des Effektes ist von der Einnahmedauer abhängig.	
	[40], [41], [42]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die Einnahme von oralen Kontrazeptiva ist in der Literatur einheitlich mit einem reduzierten Risiko für die Entstehung eines EC assoziiert. Zahlreiche prospektive und retrospektive Beobachtungsstudien beschreiben übereinstimmend einen risikoreduzierenden Effekt. Schlesselman et al. [43], analysierten 10 Fallkontrollstudien und errechneten einen von der Anwendungsdauer abhängigen risikoreduzierenden Effekt (RR = 0,44 [95 % CI in dieser Arbeit nicht angegeben]; RR = 0,33 und RR = 0,28 für 4, 8 und 12 Einnahmejahre). Zahlreiche neuere Studien kamen zu einem ähnlichen Ergebnis, so z. B. Gorenoi et al. 2007 [44], (RR = 0,7 [95 % CI in dieser Arbeit nicht angegeben]) und Gierisch et al. 2013 [45], (OR = 0,57 [95 % CI 0,4-0,8]). Aus Daten der prospektiven EPIC-Studie an > 300.000 Pillenanwenderinnen und Kontrollpersonen errechneten Dossus et al. [46], eine Risikoreduktion von über einem Drittel (HR = 0,65 [95 % CI 0,6-0,7]), wobei die Langzeitanwendung der Pille zu einer noch stärkeren Risikoreduktion führte (HR = 0,58 [95 % CI 0,4-0,8] für ≥ 10 Jahre versus ≤ 1 Jahr).

In einer aktuellen Übersichtsarbeit mit 4 Fall-Kontroll-Studien und 5 Kohortenstudien mit 308.198 Frauen und 3,9 Millionen Beobachtungsjahren zeigte sich eine Risikoreduktion um etwa die Hälfte (OR 0,57; 95% KI 0,43-0,77) für Frauen, die eine Pille angewandt hatten oder anwandten [42].

Der protektive Effekt der Pille betrifft sowohl EC als auch Ovarialkarzinome, wobei in diesem Fall der protektive Effekt bis 30 Jahre nach Absetzen der Pille persistiert [47]. Andere uterine Malignome wie Uterussarkome kommen bei Pillenanwenderinnen genauso häufig vor wie bei Nichtanwenderinnen [47].

3.1.6. Ovarielle Stimulationstherapie

3.9	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2023
Level of Evidence 3	Eine ovarielle Stimulationstherapie erhöht das Endometriumkarzinomrisiko im Vergleich zu populationsbasierten Kontrollen, nicht jedoch im Vergleich zu infertilen Frauen.	
	[48] , [49] , [50]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die kontrollierte Stimulation der Ovarien mittels Gonadotropinen, Clomiphen und selektiven Östrogenrezeptormodulatoren (SERMs) wird zur Gewinnung von Eizellen im Rahmen der assistierten Reproduktion eingesetzt. Im Rahmen dieser Therapien kommt es auch zu einer Proliferation des Endometriums. In Fallkontrollstudien und Kohortenstudien wurde über ein erhöhtes EC-Risiko bei Frauen nach derartigen Therapien berichtet. Parazzini et al. [\[51\]](#), fanden in einer Fallkontrollstudie von 1.362 Frauen eine Verdreifachung des EC-Risikos (OR = 3,26 [95 % CI 1,1–9,9]). Siristatidis et al. [\[52\]](#), konnten allerdings in einer Metaanalyse von 9 Fallkontrollstudien zeigen, dass die Erhöhung des EC-Risikos nur im Vergleich zu populationsbasierten Kontrollen nachweisbar ist (RR = 2,04 [95 % CI 1,2–3,4]), nicht jedoch im Vergleich zu infertilen Kontrollen (RR = 0,45 [95 % CI 0,2–1,1]). Auch ein aktueller systematischer Review mit einer Meta-Analyse von 15 Studien fand kein erhöhtes EC-Risiko bei Frauen nach Fertilitätsbehandlungen, weder im Vergleich zu infertilen Frauen noch im Vergleich zu populationsbasierten Kontrollen oder fertilen Frauen [\[53\]](#). Daher liegt der Grund für das mit einer Ovarstimulation in manchen Studien aufgefallene erhöhte EC-Risiko wahrscheinlich in der Infertilität selbst und weniger in der Infertilitätsbehandlung. In einer Cochrane-Metaanalyse fand sich dementsprechend in 6 Studien mit subfertilen Frauen als Kontrollen kein Effekt einer Stimulationsbehandlung während in 15 Studien mit populationsbasierten Kontrollen ein erhöhtes EC-Risiko zu beobachten war [\[43\]](#). In 5 Studien wurden ausschließlich subfertile Frauen untersucht, wobei sich eine Assoziation zwischen einem erhöhten EC-Risiko und einer hohen Anzahl von Stimulationszyklen (>7) bzw. einer hohen kumulativen Clomiphen-Dosis (>2000 mg) zeigte, sodass ein dosisabhängiger Effekt nicht auszuschließen ist.

3.1.7. Tibolon

3.10	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2023
Level of Evidence 3	Unter Tibolon wurde ein erhöhtes Risiko für die Entstehung eines Endometriumkarzinoms beobachtet.	
	[10] , [7] , [54] , [22]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Das synthetische Steroid Tibolon, ein 19-Nortestosteron-Derivat, besitzt – insbesondere über seine aktiven Metaboliten – östrogene, gestagene und schwach androgene Partialwirkungen. Tibolon ist in Deutschland seit 1999 zur Behandlung klimakterischer Beschwerden als Folge des natürlichen und iatrogenen Eintritts der Menopause zugelassen. In der prospektiven Million-Women-Kohortenstudie war die Einnahme von Tibolon gegenüber keiner Hormonersatztherapie mit einem signifikant erhöhten Risiko für die Entwicklung eines EC assoziiert (RR = 1,79 [95 % CI 1,4–2,2]) [\[13\]](#).

Diese Risikoerhöhung wurde in einer weiteren prospektiven Kohortenstudie von Allen et al. an > 115.000 Frauen bestätigt (HR = 2,96 [95 % CI 1,7–5,3]) [\[17\]](#). In einer prospektiv-randomisierten, placebokontrollierten Studie an 3.519 postmenopausalen Frauen mit Osteoporose führte die Anwendung von 1,25 mg Tibolon einmal täglich über 3 Jahre zu einer Vervierfachung der Rate an vaginalen Blutungen (2,8 % versus 10,8 %), einer Verdoppelung der Rate an Endometriumhyperplasien und einer grenzwertig signifikanten Erhöhung der EC-Häufigkeit [\[55\]](#), (4 versus 0 Fälle; p = 0,06).

Auch in einer Übersichtsarbeit von Sjögren et al. (28 Studien; systematischer Review) zeigte sich für Tibolon ein erhöhtes EC-Risiko [\[22\]](#).

In der Cochrane-Meta-Analyse von Formoso et al. zeigte sich hingegen in einer Analyse von 8 RCTs keine Erhöhung des EC-Risikos gegenüber Placebo (OR 2,04; 95% KI 0,79–5,24), wobei allerdings nur 21 EC-Fälle in den 8 eingeschlossenen Studien auftraten [\[56\]](#).

3.1.8. Weitere biologische Risikofaktoren

3.11	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2023
Level of Evidence 3	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.	
	[57] , [58] , [59]	
	Starker Konsens	

3.12	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2023
Level of Evidence 3	Diabetes mellitus, eine gestörte Glucosetoleranz, das metabolische Syndrom und das Syndrom der polyzystischen Ovarien (PCOS) erhöhen das Risiko für das Auftreten eines Endometriumkarzinoms.	
	[60] , [61] , [62] , [63] , [64] , [65] , [66] , [67] , [68] , [69] , [70] , [71] , [72] , [73] , [74]	
	Starker Konsens	

3.13	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2023
Level of Evidence 3	Ein erhöhter Body-Mass-Index (BMI) erhöht das Risiko für das Auftreten eines Endometriumkarzinoms.	
	[75] , [76] , [77] , [78] , [79] , [80]	
	Starker Konsens	

3.14	Evidenzbasiertes Statement	modifiziert 2023
Level of Evidence 3	Eine hereditäre Prädisposition im Rahmen eines Lynch-Syndroms oder eines Cowden-Syndroms erhöht das Risiko für das Auftreten eines Endometriumkarzinoms.	
	[81] , [82]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Der Zusammenhang zwischen dem EC-Risiko und dem Alter bei Menarche und Menopause sowie dem Alter bei der Geburt des letzten Kindes ist durch epidemiologische Studien gut belegt. Konkret reduzieren ein spätes Menarchealter und ein spätes Alter bei der Geburt des letzten Kindes das Risiko für das Auftreten eines EC, während ein spätes Menopausenalter das Risiko erhöht. Setiawan et al. [83], errechneten in einer Metaanalyse von 17 Fallkontroll- und Kohortenstudien eine relative Risikoreduktion von 13 % pro 5 Jahre Alterszunahme bei der Geburt des letzten Kindes. In einer prospektiven Kohortenstudie mit > 121.000 Frauen halbierte sich das EC-Risiko, wenn das letzte Kind mit 40 Jahren oder später geboren wurde. Bei einem Menarchealter ≥ 15 Jahre betrug die relative Risikoreduktion 34 % (RR = 0,76 [95 % CI 0,5–0,9]). Lag das Alter bei Menopause ≥ 55 Jahre, erhöhte sich das EC-Risiko hingegen um das 1,53-Fache (95 % CI 1,1–2,1) [84]. Die große prospektive Kohortenstudie EPIC mit > 300.000 Frauen kam zu ähnlichen Ergebnissen [46]. In dieser Studie betrug die relative Risikoreduktion bei einem Menarchealter ≥ 15 Jahre 36 % [RR = 0,64; 95 % CI 0,5–0,8]. Ein spätes Menopausenalter (≥ 55 Jahre) verdoppelte das Risiko (HR = 2,36 [95 % CI 1,7–3,2]).

Metabolische Faktoren spielen in der Entstehung des östrogenabhängigen Typ-I-EC eine wichtige Rolle. Der Zusammenhang mit Stoffwechselerkrankungen, die mit einer gestörten Glucosetoleranz einhergehen, ist durch epidemiologische Studien gut belegt und seit Jahrzehnten bekannt. Eine Reihe von systematischen Reviews und Metaanalysen beziffert die Risikoerhöhung für Diabetikerinnen mit einem Faktor 1,7 bis 2,1 [85], [86], [87], [88], [89], [90]. Ob auch die krebsspezifische Mortalität durch Diabetes erhöht wird, ist umstritten. Liao et al. [89], fanden in einer Metaanalyse von 23 Kohortenstudien eine signifikant erhöhte EC-spezifische Mortalität (RR = 1,32 [95 % CI 1,1–1,6]), wobei eine signifikante Heterogenität der untersuchten Studien vorlag. Huang et al. [87], und Zhang et al. [88], konnten diesen Effekt in einer Metaanalyse von 15 bzw. 21 Kohortenstudien nicht nachweisen.

Andere Parameter für eine gestörte Glucosetoleranz wie z. B. ein erhöhter glykämischer Index und eine erhöhte glycemische Last wurden ebenfalls mit einem erhöhten EC-Risiko assoziiert [91], [92], [93], [94]. Auch das metabolische Syndrom, charakterisiert durch die Faktoren abdominale Fettleibigkeit, Bluthochdruck, Hypertriglyzeridämie und erniedrigtes HDL-Cholesterin sowie eine erhöhte Glucosekonzentration im Blut und/oder Insulinresistenz führt zu einer Erhöhung der Inzidenz des EC. In einer großen prospektiven Kohortenstudie mit 290.000 Frauen betrug die relative Risikoerhöhung 1,37 (95 % CI 1,3–1,5) [95]. Esposito et al. [96], geben in einer Metaanalyse von 3 Kohortenstudien ein relatives Risiko von 1,61 (95 % CI 1,2–2,2) an.

Das Syndrom der polyzystischen Ovarien (PCOS) führt wahrscheinlich aufgrund endokriner und metabolischer Störungen und/oder einer genetischen Prädisposition in 50% bis 80 % der Fälle zu einer gestörten Glucosetoleranz [97], [98]. Außerdem kommt es durch die Anovulation zu einer reduzierten Gestagenexposition der Uterusschleimhaut. Bei Frauen mit PCOS ist das EC-Risiko epidemiologischen Studien zufolge daher auch signifikant erhöht. Retrospektive Kohortenstudien geben ein etwa 4-fach erhöhtes Risiko an [99], [100]. Metaanalysen von insgesamt 14 Fallkontrollstudien geben eine ähnliche, wenn auch etwas geringere Risikoerhöhung an (OR = 2,70 [95 % CI 1,0–7,3] bis 4,05 [95 % CI 2,4–6,8]) [101], [102], [103].

Die Höhe des Body-Mass-Index (BMI) korreliert linear mit dem EC-Risiko. Ward et al. [104], errechneten an 6.905 Frauen pro BMI-Schritt (+1) eine 11%-ige relative Risikoerhöhung (95 % CI 1,09–1,13). Crosbie et al. [28], geben in einer Metaanalyse von 24 Fallkontroll- und Kohortenstudien pro 5 BMI-Schritten eine 1,6-fache Risikoerhöhung (95 % CI 1,5–1,7) an. Ein ähnliches Ergebnis fanden Renehan et al. [105], (RR = 1,59 [95 % CI 1,5–1,7] pro 5 BMI-Schritten), basierend auf einer Metaanalyse von 141 Fallkontroll- und Kohortenstudien). Ein BMI ≥ 30 verdoppelt gegenüber Normalgewichtigen (d.h. mit einem BMI von 18,5 bis 24,9 laut Definition der World Health Organization (WHO)) das Risiko für die Entstehung eines EC [106], [107], [108].

Der Einfluss ethnischer Faktoren auf das EC-Risiko ist nicht gut belegt. Ob der erhöhte Anteil an Kaukasierinnen in Kollektiven von Frauen mit EC durch soziokulturelle oder genetische Faktoren bedingt ist, ist nicht bekannt [108], [109].

Genetische Faktoren können die Entstehung eines EC fördern. Ein hohes Lebenszeitrisko für die Entstehung eines EC sowie eines breiten Spektrums anderer Malignome besteht bei mehreren monogen-erblichen Tumorsyndromen, die auf spezifischen Keimbahnmutationen beruhen, insbesondere dem Lynch-Syndrom (HNPCC) (ICD-10 C18.9) [1], und dem Cowden-Syndrom (ICD-10 Q89.8) [1], bzw. dem PTEN-Hamartom-Tumor-Syndrom (s. Kapitel 10 „Hereditäre Endometriumkarzinome“) [81]. Unabhängig von der nachgewiesenen Trägerschaft konkreter Keimbahnmutationen erhöht eine auffällige Familienanamnese das Risiko, selbst ein EC zu entwickeln. Bei einer Familienkonstellation mit mindestens einer erstgradig Verwandten mit EC erhöht sich das Risiko um fast das Doppelte. Win et al. [110], errechneten in einer Metaanalyse von 16 Fallkontrollstudien ein relatives Risiko von 1,82 (95 % CI 1,7–1,9) im Falle des Vorliegens einer erstgradig Verwandten mit EC und von 1,17 (95 % CI 1,0–1,3) im Falle des Vorliegens einer erstgradig Verwandten mit Kolonkarzinom. Hingegen war eine auffällige Familienanamnese hinsichtlich Mammakarzinom, Ovarialkarzinom oder Zervixkarzinom nicht mit einem erhöhten EC-Risiko assoziiert.

In einer Analyse der US-amerikanischen SEER-Database fand sich unter 289.933 Brustkrebsüberlebenden ein signifikant erhöhtes Risiko für die metachrone Entstehung eines EC. Dieses erhöhte Risiko war vom Hormonrezeptortyp unabhängig und ist daher nicht allein durch die Anwendung von Tamoxifen erklärbar [111]. Eine positive Eigenanamnese hinsichtlich Mammakarzinom ist daher möglicherweise ebenfalls ein Risikofaktor für die Entstehung eines EC.

Diätetische Einflüsse spielen in der Karzinogenese eine wichtige Rolle. Auch für das EC sind in epidemiologischen Studien zahlreiche diätetische Einflussfaktoren identifiziert worden. Obwohl aufgrund der vorliegenden Daten und des Fehlens von diätetischen Interventionsstudien keine klar definierte Diät zur EC-Prävention empfohlen werden kann, ergeben sich doch aus den Studienergebnissen Hinweise darauf, welche Diätanteile eher als vorteilhaft und welche eher als nachteilig angesehen werden können. Bandera et al. [112], untersuchten den Anteil an Ballaststoffen in 7 Fallkontrollstudien und berechneten eine Risikoreduktion für die Entstehung eines EC von 18 % (RR = 0,82; 95 % CI 0,8–0,9) pro 5 Gramm Ballaststoffe/1000 kcal Nahrung. Auch ein hoher Sojaanteil an der Diät ist mit einem reduzierten EC-Risiko assoziiert (Metaanalyse von 3 Fallkontroll- und Kohortenstudien; RR = 0,7 [95 % CI 0,6–0,9]) [113]. Eine multiethnische, prospektive Kohortenstudie mit > 46.000 Teilnehmerinnen untersuchte den Anteil an Phytoöstrogenen in der Diät von postmenopausalen Frauen und identifizierte einen hohen Isoflavonanteil sowie einen hohen Daidzein- und

Genesteinanteil als protektive Faktoren [114]. Weitere Faktoren, die mit einem reduzierten EC-Risiko assoziiert sind und in Metaanalysen von Fallkontrollstudien identifiziert werden konnten, sind ein hoher Betakarotinanteil aus Speisequellen [115], ein hoher Anteil an Vitamin C und Vitamin E aus Speisequellen [115], sowie ein geringer Gesamtfettanteil [112], und ein geringer Anteil an rotem Fleisch [112]. Auch der Verzicht auf zuckerhaltige Getränke („Softdrinks“) war in der prospektiven Kohortenstudie „Iowa Women’s Health Study“ mit einem reduzierten Risiko für Typ-I-EC assoziiert [116]. Einschränkend ist festzuhalten, dass die Quantifizierung spezifischer diätetischer Details in diesen Studien mittels Fragebögen i.S. einer retrospektiven Einschätzung der Diätkomponenten erhoben wurde. Dadurch besteht ein erhebliches Verzerrungsrisiko.

Als weitere Einflussfaktoren mit teilweise ungeklärtem biologischen Hintergrund, welche mit einem reduzierten Risiko für EC assoziiert sind, wurden Kaffee- und Teekonsum identifiziert.

Im Folgenden findet sich eine Auflistung risikoreduzierender und risikorehöhender Einflussfaktoren.

Zum reduzierten EC-Risiko durch Kaffeekonsum:

[117], [118], (RR = 0,74 [95 % CI 0,6–0,8]; Metaanalyse von 4 Kohortenstudien;

[118]; RR = 0,71 [95 % CI 0,6–0,8]; Metaanalyse von 16 Fallkontroll- und Kohortenstudien;

[119]; RR = 0,80 [95 % CI 0,7–0,9]; Metaanalyse von 9 Fallkontroll- und Kohortenstudien;

[120]; RR = 0,65 [95 % CI 0,5–0,9]; prospektive Kohortenstudie).

Zum reduzierten EC-Risiko durch Teekonsum:

[121]; RR 0,85 [95 % CI 0,8–0,9]; Metaanalyse von 7 Fallkontroll- und Kohortenstudien.

Es führen ebenfalls zu einem reduzierten EC-Risiko:

Stillen: [122]; RR 0,76 [95 % CI 0,59–0,98]; Metaanalyse von 11 Fallkontrollstudien und 3 Kohortenstudien

Kalziumsupplemente: [123]; RR = 0,62 [95 % CI 0,4–0,9]; Metaanalyse von 2 Fallkontrollstudien.

Acetylsalizylsäure (ASS): [124]; RR = 0,78 [95% CI 0,6–0,9]; Metaanalyse von 9 Fallkontroll- und Kohortenstudien identifiziert.

Zigarettenrauchen: Auch das Rauchen von Zigaretten ist mit einem reduzierten EC-Risiko assoziiert, insbesondere bei postmenopausalen Raucherinnen [125]: RR = 0,81 (95 % CI 0,7–0,9) für Raucherinnen versus Nichtraucherinnen; RR = 0,71 (95 % CI 0,7–0,8) für postmenopausale Raucherinnen versus Nichtraucherinnen; Metaanalyse von 34 Fallkontroll- und Kohortenstudien.

Risikoerhöhung durch Nachtarbeit: Im Gegensatz zu den o. g. risikoreduzierenden Faktoren stellt Nachtarbeit einen Risiko-erhöhenden Faktor für die Entwicklung eines

EC dar. Nacharbeit wurde in einer prospektiven Kohortenstudie mit einem signifikant erhöhten Risiko für EC assoziiert [126]; RR = 1,47 [95 % CI 1,0-1,1]).

In einer aktuellen Untersuchung von 171 publizierten Meta-Analysen zu insgesamt 53 Risikofaktoren für die Entwicklung eines EC erwiesen sich der BMI, das Taille-Hüft-Verhältnis und die Parität als die stärksten Risikofaktoren für die Entstehung eines EC [127].

3.2. Risikoreduzierende Faktoren

3.15	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2023
Level of Evidence 3	Körperliche Aktivität ist mit einem reduzierten Risiko für das Auftreten eines Endometriumkarzinoms assoziiert.	
	[128], [129], [130], [131], [132], [133], [134]	
	Starker Konsens	

3.16	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2023
Level of Evidence 3	Die Verwendung von Intrauterinpressaren (Kupferspirale oder therapeutisch eingesetzte Levonorgestrelspirale) ist mit einem reduzierten Risiko für das Auftreten eines Endometriumkarzinoms assoziiert.	
	[135], [136]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Epidemiologische Daten, physiologische Überlegungen und Daten aus Beobachtungsstudien legen nahe, dass das EC-Risiko durch ausdauernde körperliche Aktivität um etwa ein Drittel gesenkt werden kann. Randomisierte Interventionsstudien zu dieser Frage existieren nicht, so dass keine konkrete körperliche Aktivität als optimal für den Schutz vor einem EC benannt werden kann. Allerdings kann das ungefähre Ausmaß der notwendigen körperlichen Aktivität mit zumindest 1 Stunde pro Woche angegeben werden. Keum et al. [137], errechneten in einer Metaanalyse von 6 Fallkontroll- und Kohortenstudien eine 5 %-ige Risikoreduktion (RR = 0,95; 95 % CI 0,93-0,98) pro 1 Wochenstunde körperlicher Aktivität und belegen einen dosisabhängigen Effekt zwischen 0 und 15 Wochenstunden. Gierach et al. [138], fanden in einer prospektiven Kohortenstudie an > 109.000 Personen, dass eine ausgeprägte körperliche Aktivität von mindestens 5 Wochenstunden das relative Risiko um 23 % (RR = 0,77; 95 % CI 0,6-0,9) senkt. Eine vergleichbare Höhe des protektiven Effekts wurde auch in anderen Übersichtsarbeiten gefunden, so z. B. von Moore et al. [139], (RR = 0,73 [95 % CI 0,6-0,9] für Freizeitsport; Metaanalyse von 9

Kohortenstudien) und Voskuil et al. [140], (RR = 0,77 [95 % CI 0,7-0,9]; Metaanalyse von 7 Kohortenstudien).

In Übereinstimmung mit dem Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivität und einem reduzierten EC-Risiko konnte eine Metaanalyse von 8 Fallkontroll- und Kohortenstudien einen Zusammenhang zwischen intensivem TV-Konsum und einer Erhöhung des EC-Risikos belegen (RR = 1,66 [95 % CI 1,2-2,3]) [141].

In einer Meta-Analyse von 13 Studien bestätigen Zhang et al. den risikoreduzierenden Einfluss von Gewichtsabnahme und bariatrischen Operationen, weisen aber darauf hin, dass ein Wechsel zwischen Gewichtsabnahme und Gewichtszunahme („weight cycling“) das EC-Risiko wahrscheinlich insgesamt erhöht [134].

Intrauterinpressare mit oder ohne lokale Abgabe von Levonorgestrel reduzieren das EC-Risiko. Vor allem die Levonorgestrelspirale führt zu einer effektiven und langfristigen Unterdrückung der Proliferation der Uterusschleimhaut. Daraus resultiert eine Halbierung des Risikos, ein EC zu entwickeln. Soini et al. [142], beobachteten in einer finnischen populationsbasierten Kohortenstudie an > 93.000 Frauen, die ein Levonorgestrel-Intrauterinpressar wegen Hypermenorrhoe erhielten, mit 855.000 Beobachtungsjahren eine signifikante Reduktion der Inzidenz von EC um 50 % (IR 0,50; [95 % CI 0,3-0,7]) unter und nach Anwendung der Levonorgestrelspirale [142]. Auch eine Kupferspirale ohne lokale Hormonfreisetzung reduziert das EC-Risiko, allerdings mit einem geringeren Wirkungsgrad. In einer Metaanalyse von 17 Fallkontroll- und Kohortenstudien betrug die relative Risikoreduktion 19 % (OR = 0,81; 95 % CI 0,7-0,9) [143].

Bariatrische Chirurgie ist eine mittlerweile etablierte Form der Therapie von Patienten mit morbidem Adipositas. Die dadurch bedingte Kalorienreduktion und Gewichtsabnahme kann auch zu einer Reduktion des EC-Risikos führen. Ward et al. berichten über eine signifikante Risikoreduktion mit einem relativen Risiko von 0,29 (95 % CI 0,3-0,3) bei Frauen nach bariatrischer Chirurgie anhand einer retrospektiven Kohortenstudie mit > 7 Millionen Datensätzen [144]. Bariatrische Chirurgie bei hochgradig adipösen Frauen (BMI > 40) mit EC wurde in einem theoretischen Markov-Modell von Neff et al. als effektive Maßnahme hinsichtlich Gesamtüberleben, Steigerung der Lebensqualität und als insgesamt kosteneffiziente Maßnahme beschrieben [145].

Eine aktuelle Meta-Analyse von 7 Studien mit 150.537 Frauen nach bariatrischer Operation und 1.461.938 Kontrollen belegt eine EC-Risikoreduktion um 67% (RR 0,33; 95% KI 0,21-0,51) [146].

Auch die Anwendung von Bisphosphonaten zur Behandlung einer Osteoporose ist laut einer Meta-Analyse von 34 Studien mit 4.508.261 untersuchten Frauen mit einem reduzierten Risiko für EC assoziiert (RR 0,75; 95% KI 0,61-0,94) [147].

3.3. Zusammenfassender Überblick über die risikoerhöhenden und risikoreduzierenden Faktoren

Tabelle 8: Das Risiko für das Auftreten eines Endometriumkarzinoms

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

4. Früherkennung und Diagnostik des Endometriumkarzinoms

4.1. Früherkennung/Diagnostik bei asymptomatischen Frauen

4.1.1. Asymptomatische Frauen ohne erhöhtes Risiko

4.1	Konsensbasiertes Statement	geprüft 2023
EK	Die vorliegenden Daten zeigen nicht , dass Früherkennungsuntersuchungen von asymptomatischen Frauen ohne erhöhtes Risiko für ein Endometriumkarzinom mit transvaginalen Ultraschall die endometriumkarzinomspezifische Mortalität senken.	
	Starker Konsens	

4.2	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2023
EK	Eine transvaginale Ultraschalluntersuchung bei asymptomatischen Frauen ohne erhöhtes Risiko für ein Endometriumkarzinom zum Zwecke der Früherkennung des Endometriumkarzinoms soll nicht durchgeführt werden.	
	Konsens	

Hintergrund

Im Rahmen der Betrachtung der diagnostischen Verfahren bei klinischem Verdacht auf das Vorliegen eines EC sollten diese von den Verfahren einer möglichen Früherkennung – auch im Rahmen eines Screeningverfahrens – unterschieden werden. Die Frage der Wertigkeit einer sonographischen Untersuchung wurde über eine externe Literaturrecherche analysiert [148], diese ist zudem auf den Seiten des Leitlinienprogramms Onkologie (<http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/home/>) und den Seiten der AWMF ([Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, AWMF et al. 2009](#)) frei verfügbar. Dabei wurde nur eine relevante Studie identifiziert. Diese als Kongressabstract publizierte Studie von Woolas et al. [149], untersuchte ein Subkollektiv von 3.646 asymptomatischen Frauen mit intaktem Uterus, die im Rahmen der United Kingdom Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS) jährlich mit transvaginalen Ultraschall untersucht wurden [150].

Das Screeningprogramm lief über acht Jahre und die Frauen hatten im Durchschnitt 5,5 Screeninguntersuchungen (Gesamtzahl: 19.866). Bei 250 Frauen lag die Dicke des Endometriums bei mindestens einer Untersuchung bei ≥ 10 mm. Bei 7,2 % (18/250) dieser Frauen fand sich ein EC und bei 0,4 % (1/250) eine atypische Endometriumhyperplasie. Bei Frauen mit einer Endometriumdicke < 10 mm fand sich

im weiteren Verlauf bei 0,1 % (5/3.396) ein EC und bei 0,4 % (2/3.396) eine einfache atypische Hyperplasie. Bei zwei dieser sieben Pathologien fand sich der Befund im Intervall, wobei die Autoren nicht beschreiben, ob es sich hierbei um Hyperplasien und/oder Karzinome handelt. Die krankheitsspezifische Mortalität aufgrund eines EC betrug 0 % (0/3.646).

Von derselben Untersuchungsgruppe wurde ebenfalls bei einem Subkollektiv aus dem United Kingdom Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS) die diagnostische Wertigkeit von transvaginalen Messungen der Endometriumdicke ermittelt [150].

Im Interventionsarm der Studie (n= 48230) wurde im Rahmen der transvaginalen Untersuchungen der Adnexe eine Messung des Endometriums an der dicksten Stelle in der Sagittalebene von anterior nach posterior von speziell qualifizierten Personen durchgeführt. Die Daten im Follow-up wurden über nationale Gesundheitsregister und Befragungen per Post erhoben.

Für die Analyse standen nach Ausschluss von Frauen nach Hysterektomie oder fehlender Dokumentation der Endometriumdicke 36867 Fälle zur Verfügung, Davon wurden bei 136 Frauen innerhalb eines Jahres nach transvaginaler Sonographie ein EC oder eine atypische Endometriumhyperplasie diagnostiziert. Als idealen Cut-off für die Endometriumdicke, um ein Karzinom oder eine Hyperplasie zu erfassen, errechneten die Autoren einen Wert von 5,15 mm. Hier ergaben sich eine Sensitivität von 80,5 % und eine Spezifität von 86,2 %; das heißt, 20 % der vorhandenen EC werden mittels Ultraschall nicht detektiert.

Ein Cut-off-Wert von 5 mm zeigte eine Sensitivität von 80,5 % sowie eine Spezifität von 85,7 %. Für einen Cut-off von 10 mm ergaben sich entsprechende Werte von 54,1 % und 97,2 %. Die Kombination aus Endometriumdicke von ≥ 5 mm und auffälliger Struktur im Ultraschall war mit einer Sensitivität von 85,3 % und einer Spezifität von 80,4 % verbunden.

Bei einer Beschränkung auf die 96 Fälle von EC und Hyperplasien, die ohne anamnestische Hinweise auf postmenopausale Blutungen diagnostiziert worden waren, errechneten die Autoren eine Sensitivität von 77,1 % und eine Spezifität von 85,5 % [151].

In einer von Breijer et al. [152] durchgeführten Metaanalyse von 32 bis 2011 publizierten Studien zur diagnostischen Wertigkeit von transvaginaler Sonographie zur Früherkennung von EC oder atypischer Endometriumhyperplasien wurde in einem Gesamtkollektiv von 11.100 asymptomatischen postmenopausalen Frauen eine Inzidenz von 0.62% (95%CI, 0.42–0.82%) für das EC und von 0.59% (95% CI, 0.22–0.96%) für die atypische Hyperplasie ermittelt. Für einen Schwellenwert von ≥ 5 mm wurden in dem analysierten Datenpool EC mit einem Schwellenwert von ≥ 5 mm Endometriumdicke mit einer Sensitivität von 0.83 und einer Spezifität von 0.72 erfasst.

Alcázar et al. [153], überprüften im Rahmen einer Metaanalyse die von Smith-Bindman et al. [154], aufgestellte Hypothese, dass asymptomatische postmenopausale Frauen mit einer Endometriumdicke ≥ 11 mm ein vergleichbares Risiko für ein EC aufweisen wie Frauen mit einer Postmenopausenblutung und einer Endometriumdicke ≥ 5 mm. Auf der Basis von 4751 untersuchten asymptomatischen postmenopausalen Frauen aus 9 Studien wurde für eine Endometriumdicke ≥ 11 mm ein relatives Risiko von 2.59 (95% CI:1.66-4.05, $P < .001$) für ein EC berechnet [153].

Ein sonographisches Screening durch Messung der Endometriumdicke wird in Anbetracht der niedrigen Inzidenz des EC bei asymptomatischen Frauen, der unzureichenden Trennschärfe zwischen benignen und malignen Befunden und des fehlenden Nachweises einer Senkung der Mortalität in gescreenten Kollektiven daher insgesamt nicht empfohlen.

Es gibt allerdings Hinweise auf ein signifikant erhöhtes Risiko für ein EC bei asymptomatischen postmenopausalen Frauen mit einer Endometriumdicke ≥ 11 mm. Bei Frauen, bei denen im Rahmen einer Vaginalsonographie ein derartiger Befund erhoben wird und dieser nicht durch eine Hormonersatztherapie oder Tamoxifengabe erklärbar ist, sollte eine histologische Abklärung erwogen werden, insbesondere, wenn weitere sonomorphologische Hinweiszeichen für ein EC [\[155\]](#) vorliegen.

Konsultationssfassung

4.1.2. Asymptomatische Frauen mit erhöhtem Risiko

4.3	Konsensbasiertes Statement	geprüft 2023
EK	Die vorliegenden Daten zeigen nicht, dass Früherkennungsuntersuchungen von asymptomatischen Frauen mit erhöhtem Risiko für ein Endometriumkarzinom (wie Lynch-Syndrom, Adipositas, Diabetes mellitus, Hormonersatztherapie, metabolisches Syndrom, PCO-Syndrom) mit transvaginalem Ultraschall die endometriumkarzinomspezifische Mortalität senken.	
	Starker Konsens	

4.4	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2023
Level of Evidence 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, Hormonersatztherapie, metabolisches Syndrom, PCO-Syndrom) die endometriumkarzinomspezifische Mortalität senken.	
	[156] , [157] , [158]	
	Starker Konsens	

4.5	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2023
EK	Eine transvaginale Ultraschalluntersuchung bei asymptomatischen Frauen mit erhöhtem Risiko für ein Endometriumkarzinom (wie Lynch-Syndrom, Adipositas, Diabetes mellitus, Hormonersatztherapie, metabolisches Syndrom, PCO-Syndrom) zum Zwecke der Früherkennung des Endometriumkarzinoms soll nicht durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die Durchführung von Früherkennungsmaßnahmen in Subkollektiven mit erhöhtem Risiko für ein EC wie Adipositas, Diabetes mellitus, laufende Hormonersatztherapie, Tamoxifentherapie sowie vorbekannter Hyperplasie führt bei asymptomatischen Frauen zu keiner klinisch relevanten Verbesserung der Treffsicherheit. In der o.g. Fall-Kontrollstudie von Jacobs et al. [\[150\]](#) wiesen 25% des Kollektivs spezielle Risikofaktoren für ein EC auf. Die multivariate Datenanalyse ergab in diesem Subkollektiv keine verbesserte Sensitivität oder Spezifität.

Für die Bewertung des Nutzens einer transvaginalen Ultraschalluntersuchung bei Patientinnen mit Lynch-Syndrom erfolgte eine externe Literaturanalyse [\[158\]](#). Von

sieben eingeschlossenen Screeningstudien führte keine Studie relevante Vergleiche für eine Bewertung des Nutzens eines Screenings mit transvaginalen Ultraschall durch. Die Studien zum Lynch-Syndrom sind nach Bewertung durch die externe Literaturanalyse [158] schon vom Konzept her schlecht geeignet für die Bewertung eines Nutzens des transvaginalen Ultraschalls als Screeningmethodener, da hier eine ganze Reihe von Tests für das Screening benutzt wurde.

Eine belastbare Einschätzung des Nutzens eines Screenings ist anhand der vorliegenden Evidenz daher nicht möglich. Es liegt also derzeit kein Nachweis eines Überlebensvorteils für eine regelmäßige Screeninguntersuchung von Patientinnen mit Lynch-Syndrom vor.

In der Studie von Manchanda et al. [156] mit einer prospektiven Kohortenstudie wurden 41 Lynch-Patientinnen nach striktem Protokoll mit transvaginaler Sonographie, ambulanter Hysteroskopie und Pipelle verlaufskontrolliert. Es wurden vier EC und zehn unkritische Pathologien detektiert. Dabei zeigte in dieser relativ kleinen Gruppe betroffener Patientinnen die ambulante Hysteroskopie einen NPV von 100 %. Mit der Pipelle war die Differenzierung zwischen gutartigen Veränderungen und EC möglich.

In der vergleichenden Übersicht von Helder-Woolderink et al. [157] wurden zwei Screeningverfahren gegeneinander getestet. Jährliche transvaginale Ultraschalluntersuchung mit Serum-CA-125-Bestimmung über einen Zeitraum von fünf Jahren und in einer zweiten, ebenfalls fünf Jahre umfassenden Studie, mit zusätzlicher Endometriumbiopsie. Dabei zeigte ein Hinzufügen der Endometriumbiopsie keinen Vorteil im Screening dieser Hochrisikopopulation.

Bei einer familiären Belastung mit Lynch-Syndrom (HNPCC) kann nach den Empfehlungen des deutschen und des internationalen HNPCC-Konsortiums den Mutationsträgerinnen ein strukturierter Algorithmus zur Früherkennung des EC angeboten werden. Eine Verbesserung des Gesamtüberlebens durch diese Screeninguntersuchung wurde allerdings nicht gezeigt (s. Kapitel „Hereditäre Endometriumkarzinome“; [159]).

4.1.3. Asymptomatische Frauen unter Tamoxifentherapie

4.6	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2023
Empfehlungsgrad A	Bei asymptomatischen Patientinnen unter einer Tamoxifentherapie soll die transvaginale Ultraschalluntersuchung zur Früherkennung eines Endometriumkarzinoms nicht durchgeführt werden. Dies gilt auch für die verlängerte Therapie über 10 Jahre.	
Level of Evidence 3	[160], [161], [162], [163], [164], [33], [165]	
	Konsens	

Hintergrund

Tamoxifen ist ein selektiver Östrogen-Rezeptor-Modulator und wird in großem Umfang in der Brustkrebstherapie eingesetzt. In der Studie von Gao et al. [166], zeigte die transvaginale Sonographie bei 97 Patientinnen aber lediglich eine Spezifität von 63,6 % bei einer Sensitivität von lediglich 81,1 % für die Detektion eines EC. Der positive prädiktive Wert betrug nur 72,9 % und der negative prädiktive Wert lag bei 73,7 %. Dies unterstreicht die Tatsache, dass die transvaginale Sonographie nur sehr unzureichend in der Lage ist, pathologische Veränderungen des Endometriums im Rahmen der Nachsorgeuntersuchung bei Tamoxifentherapie sicher zu erfassen.

In der Arbeit von Bertelli et al. [167], wurden 164 asymptomatische Patientinnen mittels transvaginalen Sonographie untersucht. In dieser Studie hatten zwar 54 % der postmenopausalen Patientinnen eine sonographische Dicke von mehr als 5 mm, aber die Bildgebung korrelierte nicht mit pathologischen Veränderungen der Schleimhaut.

Der ungünstige Vorhersagewert der transvaginalen Sonographie unter Tamoxifentherapie wurde auch in der prospektiven Studie von Gerber et al. [168], bestätigt. Bei 247 mit Tamoxifen behandelten Patientinnen (20 bis 30 mg/Tag für > 2 Jahre) und 98 Patientinnen in der Kontrollgruppe erfolgte die transvaginale Sonographie alle sechs Monate für fünf Jahre. Bei Patientinnen mit mehr als 10 mm endometrialer Dicke erfolgte die Untersuchung dann alle drei Monate. Die Dicke des Endometriums betrug $3,5 \pm 1,1$ mm vor der Behandlung und stieg auf $9,2 \pm 5,1$ mm nach drei Jahren ($p < 0,0001$). Dieser Anstieg war signifikant gegenüber der Kontrollgruppe. 52 Patientinnen mit verdicktem und/oder suspektem Endometrium erhielten eine histologische Abklärung mit Hysteroskopie und Kürettage. 28 Patientinnen zeigten eine Atrophie, Polypen fanden sich bei neun Patientinnen, eine Hyperplasie bei vier Patientinnen und ein EC bei einer Patientin. Es kam zu vier Perforationsverletzungen [168].

In einer weiteren Übersichtsarbeit von Fung et al. [169], zeigten alle Patientinnen mit einem EC zudem eine vaginale Blutung als klinisches Zeichen einer schwerwiegenden Endometriumpathologie. Über sechs Jahre hinweg wurden 304 Frauen in die Studie eingeschlossen. Zu Beginn erhielten alle Patientinnen eine Endometriumbiopsie. Über diesen Zeitraum wurden 1.061 Ultraschalluntersuchungen durchgeführt. 32 % der Ultraschalluntersuchungen beschrieben einen auffälligen Befund. 80 % dieser

Auffälligkeiten ergaben den histologischen Nachweis eines Polypen, sechs EC wurden entdeckt. Alle diese Patientinnen hatten irreguläre vaginale Blutungen. Für einen Cut-off von 9 mm betrug die Sensitivität 63,3 %, die Spezifität lag bei 60,4 %, der PPV war 43,3 % und der NPV 77,5 %. Der PPV für ein EC lag bei 1,4 % [169].

Saccardi et al. [170], zeigten in einer longitudinalen Kohortenstudie mit 151 Patientinnen unter Tamoxifentherapie, dass es bei fehlender atypischer Blutung keinen einzigen Fall eines EC gab, unabhängig von der endometrialen Dicke und der Dauer der Tamoxifentherapie.

4.1.4. Postmenopausale Hormonersatztherapie (HRT)

Postmenopausal wird die Endometriumdicke durch die Einnahme einer Hormonersatztherapie (HRT) beeinflusst, ebenso das Risiko für das Auftreten eines EC. Die Art der HRT ist auch für die sonographische Beurteilung der Endometriumdicke von Bedeutung. In einer Studie von Van den Bosch et al. [171], 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 [171]. 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 die Cut-off-Werte von Patientinnen ohne HRT für Patientinnen, die eine HRT einnehmen, so liegt eine niedrigere diagnostische Spezifität für das Erkennen eines EC vor, v. a. bei Patientinnen unter sequenzieller HRT.

4.2. Abklärung bei abnormen prämenopausalen uterinen Blutungen

4.7	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2023
Level of Evidence 2	Das Risiko für ein Endometriumkarzinom oder eine atypische Endometriumhyperplasie bei prämenopausalen Frauen mit abnormen uterinen Blutungen liegt unter 1,5 %.	
	[172]	
	Starker Konsens	

4.8	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2023
EK	Bei Frauen mit prämenopausaler abnormer uteriner Blutung sollten zunächst pathologische Befunde, die nicht diese Leitlinie betreffen (z.B. gestörte Frühschwangerschaften, Zervixpathologien, Myome) klinisch und sonographisch ausgeschlossen werden. Bei Frauen mit Endometriumbefunden ohne sonographische Malignitätskriterien und ohne Risikofaktoren (suspekte Zytologie, Adipositas, Lynch-Syndrom, Diabetes, Polypen) sollte zunächst ein konservativer Therapieversuch unternommen werden, sofern die Blutung nicht hämodynamisch relevant ist. Bei Versagen der konservativen Therapie sollte eine Hysteroskopie/Abrasio erfolgen.	
	Konsens	

4.9	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2023
Level of Evidence 3	Für die sichere Diagnose eines Endometriumkarzinoms ist die Hysteroskopie in Kombination mit fraktionierter Abrasio der Goldstandard.	
	[173] , [174] , [175]	
	Starker Konsens	

4.10	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2023
Level of Evidence 3	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.	
	[176]	
	Starker Konsens	

4.11	Konsensbasiertes Statement	geprüft 2023
EK	Eine flächendeckende, qualitätsgesicherte Verfügbarkeit von Verfahren wie Pipelle und Tao Brush ist derzeit in Deutschland nicht gegeben.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Pennant et al. [\[177\]](#), analysierten in einem systematischen Review die Daten aus 65 Studien mit 29.095 prämenopausalen Frauen mit abnormer uteriner Blutung, die histologisch abgeklärt worden waren. Das Risiko für ein EC betrug 0,33 % (95 % CI 0,23–0,58 %). Das Risiko für ein EC oder eine atypische Endometriumhyperplasie lag bei 1,31 % (95 % CI 0,96–1,8). Lag eine verstärkte/verlängerte Menstruationsblutung (Menorrhagie) vor, betrug das EC-Risiko 0,11 % (95 % CI 0,04–0,32), bei Zwischenblutungen belief es sich auf 0,52 % (95 % CI 0,23–1,16 %). Die Autoren zogen die Schlussfolgerung, dass prämenopausale Frauen mit abnormer uteriner Blutung zunächst eine medikamentöse Behandlung erhalten sollten. Nur wenn diese nicht wirkt, sollte eine weitere Abklärung erfolgen [\[177\]](#).

Van den Bosch et al. [\[178\]](#) fanden bei 1373 prämenopausalen Patientinnen mit atypischen uterinen Blutungen nur in 1,2% der Fälle ein EC und in 0,7% eine atypische Hyperplasie. Häufigste Diagnosen in diesem Kollektiv waren funktionelle Blutungen, intrakavitäre Myome und benigne Endometriumpolypen. Die sonographisch gemessene Endometriumdicke ist für die Differenzialdiagnose zwischen benignen und malignen Befunden in der Prämenopause wegen fehlender Trennschärfe nicht geeignet. Die Autoren empfehlen eine sorgfältige sonomorphologische Evaluation der Uteruswand und des Endometriums anhand der IETA- (International Endometrial Tumor Analysis) Kriterien [\[179\]](#). Glatt begrenzte Befunde, die Darstellung eines nicht unterbrochenen Mittelechos, die typische Dreischichtung des Endometriums sowie der farbdopplersonographische Ausschluss atypischer Gefäßmuster gelten als Benignitätskriterien.

Für die Ursache einer abnormen prämenopausalen Blutung (AUB) (ICD-10 N92.4) [\[1\]](#) liegt eine FIGO-Klassifikation vor [\[180\]](#).

Pathophysiologisch liegen atypischen prämenopausalen Blutungen entsprechend der PALM-COEN Klassifikation der FIGO in den meisten Fällen benigne Veränderungen oder funktionelle Ursachen zugrunde.

Entsprechend der Blutungsursache stehen neben der operativen Behandlung benigner Erkrankungen (z.B. Uterus myomatosus oder Adenomyosis uteri) sowohl für die akute hämodynamisch nicht wirksame Blutung als auch für die chronische Blutungsstörung eine Reihe von medikamentösen Behandlungsverfahren zur Verfügung. Lediglich die AUB-M (Malignom und Hyperplasie) und die AUB-E (Endometriumpathologie) fallen in den Bereich dieser Leitlinie. Dabei ist insbesondere für den Ausschluss einer AUB-M, respektive einer AUB-E, der Body-Mass-Index der Patientin von Bedeutung.

In der Arbeit von Wise et al. [181], wurden 916 Patientinnen retrospektiv ausgewertet. 5 % der Patientinnen hatten eine komplexe Hyperplasie oder ein EC. Dabei zeigte sich, dass Frauen mit einem BMI ≥ 30 kg/m² ein vierfach höheres Risiko für eine atypische Hyperplasie oder ein EC hatten (95 % CI 1,36-11,74). Auch Nulliparität (OR = 3,08; 95 % CI 1,43-6,64) und schwere Anämie (OR = 2,23; 95 % CI 1,14-4,35) waren mit einem erhöhten Auftreten von endometrialen Pathologien verbunden. Keinen Einfluss hatten Alter, Diabetes mellitus und die Regelanamnese [181].

Eine retrospektiven Kohortenstudie zeigt einen möglichen klinischen Benefit von Bestimmungen von Tumormarkern wie HE4, CA 125 oder CA 19-9 in der Risikostratifizierung von Frauen mit atypischen uterinen Blutungen [182].

In der Metaanalyse von Li betrug die gepoolte Sensitivität für HE4 0.65 (0.56-0.73) bei einer Spezifität von 0.91 (0.84-0.95) [183].

Die Datenlage ist allerdings nicht ausreichend für eine Empfehlung zur Verwendung von Tumormarkern in der Frühdiagnostik des EC.

Das führende Symptom eines EC ist die atypische vaginale Blutung. Da in der Prämenopause in fast 99% der Fälle den Blutungen benigne Ursachen zugrunde liegen, kann die histologische Abklärung auf Risikogruppen mit erhöhtem Risiko (Adipositas, suspekta Zytologie, Lynch Syndrom u.a.) oder auf Fälle mit suspekter Sonographie (hoch aufgebautes Endometrium >2cm, inhomogenes Binnenmuster, V.a Invasion) beschränkt werden.

Die im Allgemeinen durchgeführte operative Abklärung ist eine zumeist ambulante Gebärmutter Spiegelung mit Gewinnung einer Histologie. Bis zur endgültigen operativen Versorgung vergehen mehrere Tage bis zu Wochen. Für den Einfluss dieser Wartezeit auf die Prognose des EC gibt es nur wenige Arbeiten. Matsuo et al. [184], untersuchten 435 Patientinnen mit endometrioidem Adenokarzinom mit einer Wartezeit zwischen 1-177 Tagen auf die definitive operative Versorgung. Es fand sich kein Unterschied im Gesamtüberleben in den Gruppen.

Für die nicht-endometrioiden Karzinome wurden keine Studien identifiziert [184]. In einem systematischen Review von Clark et al. [185], über 56 Studien mit insgesamt 26.346 Frauen (Likelihood Ratio (LR) von 60,9 (95 % CI 51,2-72,5)) wird die Bedeutung der Hysteroskopie als diagnostisches Tool dargelegt, schränkt aber durch die relativ schlechte LR von 0,15 (95 % CI 0,13-0,18) für ein negatives (unauffälliges) Ergebnis die diagnostische Kraft hinsichtlich der Unterscheidung zwischen sicher malignen und benignen Befunden deutlich ein. In einer retrospektiven Kohortenstudie von Svirsky et al. [186], konnte unter 639 Patientinnen mit abnormaler uteriner Blutung mit der Kürettage alleine nur in 8,4 % der Fälle eine Ursache sicher detektiert werden.

Die „blinde“ Endometriumbiopsie ist als nicht effektiv für den sicheren Ausschluss eines EC anzusehen, da gegebenenfalls fokale Läsionen nicht erfasst werden. Die Übereinstimmung zwischen der Gradingeinteilung am Abradat mit der Gradingeinteilung am Hysterektomiepräparat wurde von Leitao et al. [187], untersucht. In die Auswertung von 490 Fällen zeigte sich eine Übereinstimmung im Grading zwischen Abradat und Hysterektomiepräparat von 85 %. Huang et al. [188], fanden für 360 Patientinnen eine Übereinstimmung von 93,8 % bis 97 % für gut differenzierte EC und von 99,2 bis 100 % für schlecht differenzierte EC.

Hinsichtlich der klaren Identifikation einer malignen Erkrankung stellt sich die Frage, ob die Hysteroskopie alleine eine sichere Identifikation maligner Veränderungen ermöglicht. In der Übersichtsarbeit von Deckardt et al. [189], wurden 1.286 Patientinnen mit vaginaler Blutung untersucht. Dabei wurde bei zwei von 29 Patientinnen mit einem EC eine sonographische Dicke von unter 5 mm festgestellt, und bei zehn Patientinnen wurde das EC im Rahmen der Hysteroskopie übersehen [189]. In der Arbeit von Dueholm et al. [190], wurden unter der Verwendung eines Scoring-Systems mit Oberflächenveränderungen, Nekrosen und papillären Veränderungen bei einem Score über 3 eine Sensitivität von 89 % und eine Spezifität von 92 % erreicht, dabei war aber die Übereinstimmung der Auswertung nicht überzeugend ($\kappa = 0,56$ (0,42–0,71) [190]. Bei klinischem Verdacht auf ein EC ist die Hysteroskopie auch unter der Verwendung von Scoring-Systemen bisher nicht in der Lage, sicher zwischen prämaligen und malignen Veränderungen zu unterscheiden.

Zwei Verfahren zur endometrialen Probenentnahme ohne eine Notwendigkeit der Narkose werden angeboten. Zum einen die Pipelle. Bei diesem Verfahren erfolgt die Gewebeentnahme innerhalb der Gebärmutterhöhle durch Vakuumaspiration. Dieses entsteht durch manuelles Zurückziehen des inneren Kolbens der Pipelle. Zum anderen wird der Tao Brush angeboten. Dabei wird eine breite Bürste, ähnlich einem Pap-Abstrich, in das Cavum uteri eingebracht und mit mehrmaliger Rotation auswertbares Gewebe gewonnen. In der Studie von Guido et al. [191], wurden 65 Patientinnen mit gesichertem EC untersucht und eine Sensitivität von 83 ± 5 % (54/65) gefunden. 127 Patientinnen wurden in der Studie von Tanriverdi et al. [192], zunächst mit der Pipelle und dann mit klassischem Verfahren untersucht. Die Übereinstimmung betrug 79 % (100/129).

In der Studie von Del Priore et al. [193], erhielten 101 Patientinnen (Alter im Durchschnitt 58 Jahre, Range 35–86) entweder eine Tao-Brush-Biopsie oder eine Probenentnahme mit Pipelle. 21 EC wurden entdeckt, die Sensitivität betrug 86 %, der PPV 100 % der NPV 98 %. In der Studie von Fakhra et al. [194], wurden 100 Patientinnen mit Pipelle untersucht, gefolgt von einer normalen Ausschabung. Es wurden zwei EC gefunden und für diese zeigte die Pipellenuntersuchung eine Sensitivität, Spezifität, einen PPV und NPV von 100 %.

In der Studie von Abdelazim et al. [195], wurden 220 Patientinnen vor der Kürettage einem Tao-Brush-Verfahren unterzogen. Der Tao Brush zeigte eine Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV von 100 % für den Nachweis oder Ausschluss eines EC. In der Arbeit von Sanam und Majid [196], wurden 130 Patientinnen analysiert, die mit vaginaler Blutung zur Untersuchung kamen. Zunächst erfolgte eine Pipelle-Anwendung, dann eine Dilatation und Kürettage. Die Übereinstimmung in der Diagnose betrug 100 %. In den Arbeiten von Wu et al. wurden zum einen 200 [197], in einer weiteren Studie dann 633 Tao-Brush-Untersuchungen ausgewertet [198]. Die Sensitivität für EC lag bei 100 % und die Spezifität bei 96 %.

In der Vergleichsstudie von Williams et al. [199], mit 200 Patientinnen zeigte der Tao Brush eine bessere Materialausbeute als die Pipelle ($p < 0,001$). Bei Frauen ohne Entbindung waren beide Verfahren gleich häufig nicht durchführbar ($p < 0,001$). Bei postmenopausalen Frauen wurden häufiger mit der Pipelle inadäquate Proben gewonnen ($p < 0,001$). Die Patientinnen bevorzugten den Tao Brush ($p < 0,001$). Auch in der Übersichtsarbeit von Critchley et al. [200], wird deutlich, dass bei den minimal-invasiven diagnostischen Verfahren der Tao Brush einen der Hysteroskopie vergleichbaren Stellenwert erreicht.

In der Arbeit von Al-Azemi et al. [201], wurden die Veränderungen der Endometriumschleimhaut unter Tamoxifen über Pipelle verlaufskontrolliert. Unter 50 über maximal 69 Monate hinweg kontrollierten Patientinnen mit der Pipelle-Methode wurde kein EC nachgewiesen, jedoch endometriale Hyperplasien mit und ohne Atypien.

In der Metaanalyse von Narice wird anhand von über 7300 Datensätzen eine vergleichbare Güte zwischen dem Einsatz von Pipelle und einer einfachen Kürettage beschrieben. So wird der Pipelle ein Stellenwert in der ambulanten Abklärung von abnormen uterinen Blutungen der prämenopausalen Patientin zugewiesen. In der Analyse war die Pipelle allen anderen Verfahren der ambulanten Abklärung gegenüber überlegen [202].

Für die Verfahren SAP-1 und Li Brush und andere Methoden gibt es zu wenig aussagekräftige Daten. Allerdings weisen auch die beiden Verfahren Pipelle und Tao Brush zum Teil erhebliche Einschränkungen auf. Die Pipelle erfasst z.B. nur einen kleinen Teil der endometrialen Oberfläche und kann fokale Veränderungen nur „zufällig“ erfassen. Sowohl für die Pipelle als auch für die den Tao Brush existiert zudem eine hohe Rate an erfolglosen Versuchen von bis zu 22 % bei Nulliparae. Ferner besteht in Deutschland derzeit keine ausreichende Erfahrung in der klinischen Routine mit diesen ambulanten diagnostischen Verfahren.

4.12	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2023
Empfehlungsgrad A	Bei jeder atypischen uterinen Blutung soll eine zervikal/vaginale zytologische Untersuchung erfolgen.	
Level of Evidence 3	[203]	
	Starker Konsens	

Die zytologische Abklärung ist in jedem Fall Bestandteil der Abklärung einer prae- oder postmenopausalen atypischen uterinen Blutung. In der Metaanalyse von Verdoodt [204], wird ein besonderes Augenmerk auf den Nachweis von atypischen glandulären Zellen bei HPV-negativen Patientinnen gelegt. Hier wiesen die über 50-jährigen Patientinnen ein Risiko von 18% für eine nicht HPV-abhängige Karzinomerkrankung auf. Nach der Metaanalyse von Frias-Gomez [203], kann die Zytologie bis zu 50% der EC detektieren und zur präoperativen Beurteilung des Schweregrades der Erkrankung beitragen.

4.2.1. Algorithmus zur Abklärung bei abnormen prämenopausalen uterinen Blutungen

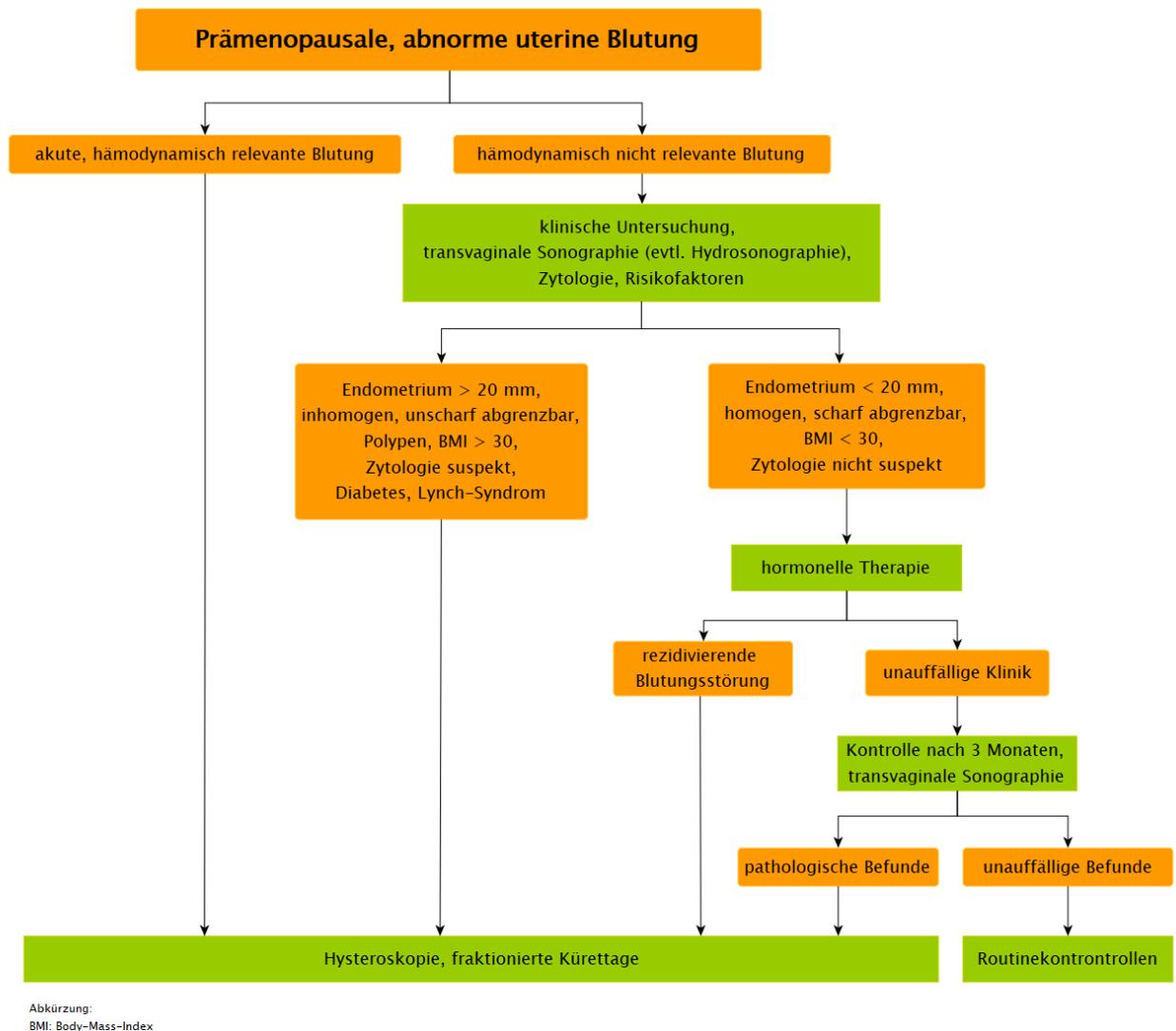


Abbildung 1: Abklärung bei abnormer prämenopausaler Blutung

4.3. Vorgehen bei postmenopausaler Blutung (PMB)

4.13	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2023
Empfehlungsgrad B	Bei einer Frau mit erstmaliger Postmenopausenblutung und einer Endometriumdicke ≤ 3 mm (doppelt) sollte zunächst eine sonographische und klinische Kontrolluntersuchung in drei Monaten erfolgen.	
Level of Evidence 1	[205]	
	Konsens	

4.14	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2023
EK	Das Weiterbestehen oder Wiederauftreten der klinischen Symptomatik oder Zunahme der Endometriumdicke soll zu einer histologischen Abklärung führen.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Das EC zeigt als typisches frühes klinisches Symptom eine vaginale Blutung in der Postmenopause (ICD-10 N95.0) [\[1\]](#). Durch die frühe Abklärung nach Postmenopausenblutung können ca. 75 % der EC im Stadium FIGO I diagnostiziert werden. Die Bedeutung der Blutung wird auch in der Metaanalyse von Clarke bestätigt. Hier betrug die gepoolte Prävalenz für eine Blutung als Symptom für ein bestehendes EC (alle Stadien und Histologien) 91 % (95 % CI 87-93). Dass aber nicht jede Blutung ein EC bedeutet, zeigte sich in der ebenfalls gepoolten Prävalenz für ein EC bei bestehender Blutung. Diese betrug lediglich 9% (95 % CI 8-11) [\[206\]](#).

Im systematischen Review von Timmermans et al. [\[205\]](#) wurden die Daten von 2.896 Patientinnen analysiert. Hier zeigt sich, dass eine endometriale Dicke von weniger als 3 mm eine endometriale Pathologie mit einer Sensitivität von 98 % nahezu ausschließt.

Bei einer Prävalenz von EC bei Postmenopausenblutung von ca. 10% (Prätestwahrscheinlichkeit) kann somit ein EC weitgehend ausgeschlossen werden.

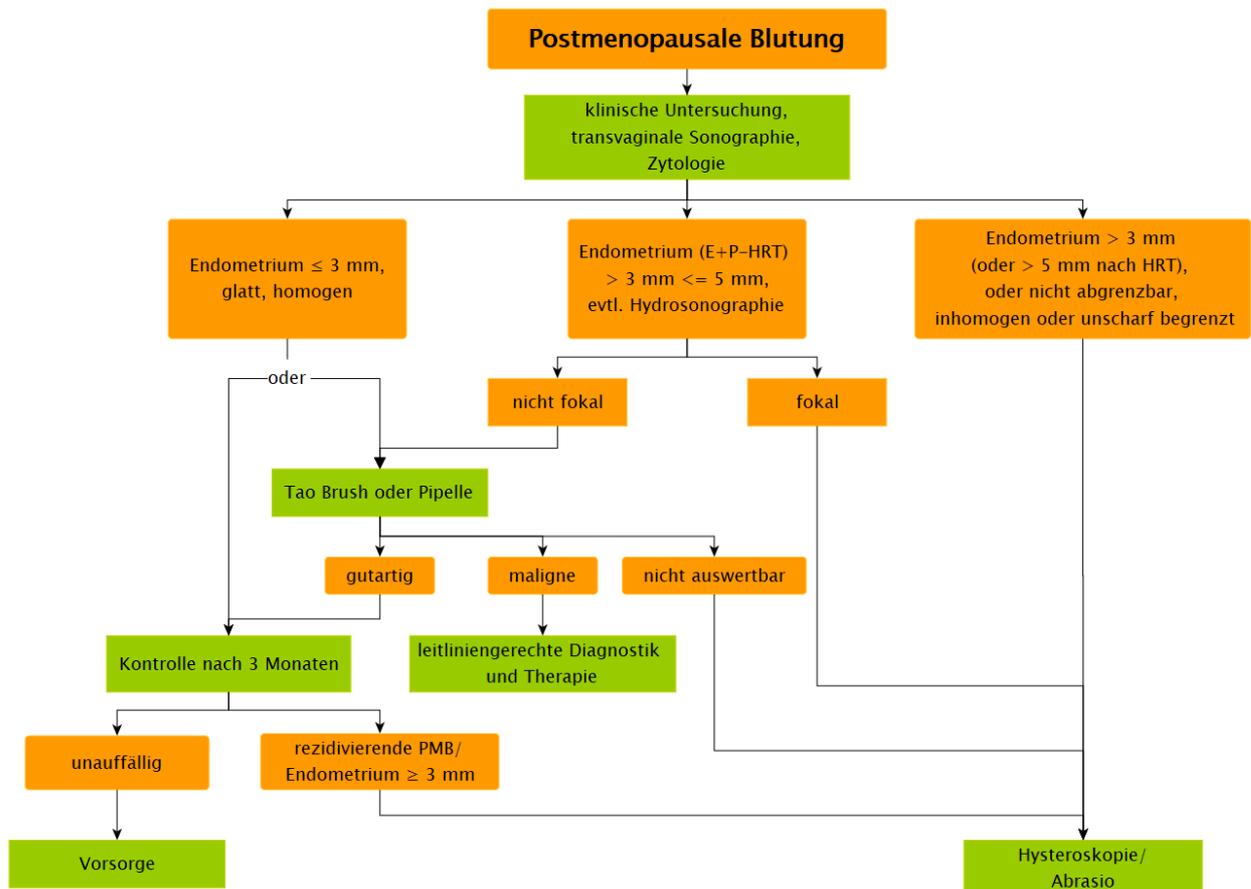
Im Rahmen der transvaginalen Sonographie können neben der Bestimmung der Endometriumdicke intrakavitäre Raumforderungen nachgewiesen und Endometriumpolypen sonomorphologisch, ggf. nach transzervikaler Instillation von Kochsalz (Sonohysterographie) mit hoher Validität dargestellt werden.

In der Meta-Analyse von Bittencourt betrug die Sensitivität für die 2D-Kontrastsonographie zum Nachweis eines Polypen 93 % (95% CI 89-96) bei einer Spezifität von 81 % (95% CI 76-86) [\[207\]](#). Die Durchführung einer 2D-Kontrastsonografie beeinträchtigt nicht die Aussagekraft einer anschließenden Gewebeentnahme. Nach der Metaanalyse von Nieuwenhuis hat die 3D-

Kontrastsonographie keine wesentlichen Vorteile für den Nachweis eines Polypen gegenüber der 2D-Technik, die Sensitivität war zwar bei der 3D-Technik mit 96,3 % (95 % CI 79.4-99.4) höher, aber die Spezifität war vergleichbar und statistisch waren die Unterschiede nicht signifikant [208]. Die Metaanalyse von Vroom zeigte für die saline Kontrastsonographie eine Sensitivität von 85,1 % (95 % CI 66,9-100) und eine Spezifität von 84,5 % (95 % CI 68,1-100) [209].

Entsprechend der Metaanalyse von Clarke (7 Studien, n=2801) liegt das Risiko für ein EC bei sonographischer Darstellung eines Endometriumpolypen bei etwa 3 %. Dies entspricht Daten von Uglietti et al., die in einem Kollektiv von 35345 Frauen mit Endometriumpolypen in 2,73 % der Fälle maligne Befunde fanden (Metaanalyse aus 51 Studien). Die Subgruppenanalyse zeigte allerdings signifikante Unterschiede je nach Menopausenstatus und Symptomatik. Die Rate maligner Befunde lag bei prämenopausalen Frauen bei 1,12 % vs. 4,93 % bei postmenopausalen ($p < 0.001$) und bei 1,89 % bei asymptomatischen vs 5,14 % bei symptomatischen Frauen ($p < 0.001$). Das Malignitätsrisiko steigt bei höherem Lebensalter (>60) (Prävalenz-Ratio (PR) 1,47), Diabetes mellitus (PR 1,76), Hypertonie (PR 1,5), Adipositas (PR 2.41) und Tamoxifengabe (PR 1,53) Die Größe des Polypen scheint eine untergeordnete Rolle zu spielen [210]. Bei asymptomatischen Frauen müssen sonographisch diagnostizierte Endometriumpolypen unterhalb einer Größe von etwa 2 cm nicht histologisch abgeklärt werden, wenn keine weiteren Risikofaktoren vorliegen. Bei Auftreten von postmenopausalen Blutungen ist allerdings – unabhängig von der Größe des Polypen – ein konservatives Vorgehen nicht zu empfehlen.

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



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

Abbildung 2: Algorithmus „Diagnostisches Vorgehen bei Blutungen bei peri- bzw. postmenopausalen Frauen“

4.4. Bildgebende Diagnostik

4.4.1. Allgemeines zur Bildgebung

4.15	Konsensbasiertes Statement	geprüft 2023
EK	<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>	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Beim EC ist das operative Staging mit histopathologischer Untersuchung die Referenzmethode für die lokale Ausbreitungsdiagnostik. Die Bildgebung ist hierzu komplementär. Je nach individueller klinischer Indikation kann Bildgebung nützlich sein, um präoperativ einen Überblick über den Operationssitus zu erhalten, das weitere Vorgehen zu planen und ggf. tumorsuspekte Herdbefunde zusätzlich abzuklären.

Bei einigen Patientinnen ist ein komplettes operatives Staging inklusive Lymphadenektomie entweder nicht möglich oder nicht vorgesehen. In diesen Fällen bietet die Bildgebung nicht-invasiv diagnostische Information über die lokale Ausdehnung des EC, die Infiltration von Nachbarorganen und Metastasen. Für Fernmetastasen außerhalb des üblichen Operationsbereichs ist die Schnittbildgebung die primäre diagnostische Methode.

4.4.2. Bildgebende Basisdiagnostik

4.4.2.1. Röntgen-Thorax

In der Primärdiagnostik des EC wird die Röntgen-Thorax-Aufnahme in 2 Ebenen von der IKNL- und ACR-Leitlinie empfohlen [211], [212]. Als Basisuntersuchung dient sie 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 EC sind pulmonale Fernmetastasen zwar insgesamt selten, führen jedoch zum FIGO-Stadium IV. In einer retrospektiven Multicenterstudie berichten Amkreutz et al. [213], dass bei 1,3 % (7 von 541) der Patientinnen im Röntgen-Thorax pulmonale Metastasen des EC 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. Die Autoren schlussfolgern, dass bei Patientinnen mit Low-risk-EC bezüglich Metastasendetektion auf ein Röntgen-Thorax verzichtet werden kann.

4.4.2.2. Abdomensonographie

Die Abdomensonographie ist eine Basisuntersuchung, insbesondere zur Beurteilung der inneren Organe inklusive einer möglichen präexistenten Harntransportstörung. Aufgrund von Darmgasüberlagerung ist die Beurteilung des kleinen Beckens und des Retroperitoneums jedoch nur eingeschränkt möglich. In Übereinstimmung mit der ACR-Leitlinie [212], wird die transabdominelle Sonographie für das Staging des Endometriumkarzinoms als nicht geeignet angesehen.

4.4.2.3. Transvaginale Sonographie

4.16	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2023
Empfehlungsgrad B	Beim histologisch gesicherten primären Endometriumkarzinom sollte eine transvaginale Sonographie zur Beurteilung der Myometriuminfiltration und einer Zervixinfiltration erfolgen.	
Level of Evidence 3	[214]	
	Starker Konsens	

4.17	Konsensbasiertes Statement	geprüft 2023
EK	Die präoperative Bildgebung mittels transvaginaler Sonographie dient der Dokumentation und Operationsplanung, auch wenn die endgültige lokoregionäre Stadieneinteilung operativ-histologisch erfolgt.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Beim primären EC ist die transvaginale Sonographie (TVS) eine klinisch etablierte Basisuntersuchung. Sie dient der präoperativen Beurteilung der Myometriuminfiltration und einer möglichen Zervix- und Parametrieninfiltration.

In der prospektiven Untersuchung von Savelli et al. [215], (74 Patientinnen) zeigten die TVS und die MRT im präoperativen Staging beim EC ähnliche diagnostische Genauigkeiten für die Beurteilung der Myometriuminfiltration und der Zervixinfiltration. Die Autoren diskutieren, dass eine von Experten durchgeführte TVS im lokalen Staging des EC eine gute Treffsicherheit zeigt, und daher sollte die MRT aus Kostengründen nur angeboten werden, wenn die TVS eine schlechte Bildqualität hat [215]. Aufgrund des begrenzten Untersuchungsfeldes ist mit der TVS eine umfassende Beurteilung der lokoregionären Lymphknoten allerdings nicht möglich. Neben Savelli et al. [215], werden in der niederländischen Leitlinie [211], weitere Studien zur TVS diskutiert und im Gesamtergebnis wird beim primären EC bei klinischer Indikation für Bildgebung die MRT empfohlen. Dennoch wird in der Metaanalyse von Alcázar [153], kein statistischer signifikanter Unterschied zwischen der Detektionsrate der tiefen myometranen Infiltration über eine TVS oder eine MRT-Untersuchung dargestellt. Für

den Nachweis einer Zervixstromainfiltration wurde in der Metaanalyse von [216], für die TVS eine gepoolte Sensitivität von 63 % (95% CI 51-74) und eine Spezifität von 91 % (95 % CI 87-94) errechnet. Damit werden etwa gleiche Werte wie für das MRT erreicht.

4.4.3. Schnittbildgebung für die lokale Ausbreitungsdiagnostik

4.18	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2023
Empfehlungsgrad B	Beim primären Endometriumkarzinom sollte für die präoperative Beurteilung der Myometriuminfiltration und Zervixbeteiligung eine MRT durchgeführt werden, wenn die transvaginale Sonographie nicht aussagefähig ist.	
Level of Evidence 3	[214]	
	Starker Konsens	

4.19	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2023
Empfehlungsgrad B	Bei Bedarf für nichtinvasive Beurteilung von lokoregionären Lymphknoten, z.B. bei bildgebender Ausbreitungsdiagnostik vor primärer Radiotherapie oder bei Planung des operativen Vorgehens bei fortgeschrittener Karzinomerkrankung (cT3), sollte dies mittels Schnittbildgebung (CT/MRT) erfolgen.	
Level of Evidence 3	[217], [218], [219], [220], [221], [222]	
	Starker Konsens	

4.20	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2023
EK	Bei primärer Strahlentherapie sollte die lokoregionäre Ausbreitungsdiagnostik möglichst mittels MRT erfolgen. Wenn eine MRT nicht möglich ist, sollte alternativ eine CT durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Bei der Schnittbildgebung für die lokale Ausbreitungsdiagnostik beim primären EC können gleichzeitig die Myometriuminfiltration (< 50 % versus \geq 50 %), eine Zervixstromainfiltration sowie lokoregionäre Lymphknotenmetastasen beurteilt werden. Als Methoden stehen die MRT, CT und PET-CT zur Verfügung. Im Vergleich zur

Sonographie sind hierbei Luft und Knochen keine Hindernisse. Des Weiteren erfolgt die Schnittbildgebung Schicht-an-Schicht und steht z. B. auch intraoperativ als Bildmaterial zur Verfügung. Im Folgenden werden wissenschaftliche Ergebnisse zur Schnittbildgebung bei der lokalen Ausbreitungsdiagnostik des primären EC dargestellt.

4.4.3.1. Myometriuminfiltration

Zur Beurteilung der Myometriuminfiltration empfehlen die aktuellen ACR- und IKNL-Leitlinien die MRT, wenn eine Bildgebung klinisch indiziert ist [221], [219]. Die MRT sollte gewissen Mindestanforderungen entsprechen, wie von der Europäischen Gesellschaft für urogenitale Radiologie (ESUR) detailliert erläutert. So wird z.B. die Verwendung antiperistaltischer Medikamente (20 mg Butylscopolamin i.m./i.v. oder 1 mg Glucagon i.v.) bei nicht bestehenden Kontraindikationen empfohlen. Das MRT sollte eine Kombination aus nativen hochaufgelösten T2-gewichteten Sequenzen ohne Fettsättigung in mindestens sagittaler und axial-obliquer Schichtführung senkrecht zum Uteruskorpus (Schichtdicke ≤ 4 mm), ferner diffusions-gewichtete Bilder mit zumindest 2 b-Werten von 0 und 800-1000 s/mm² in mindestens 1 Ebene (dieselbe Ebene senkrecht zum Uteruskorpus wie T2w) sowie Kontrastmittel-gestützte T1-gewichtete Sequenzen 2 min 30 sec nach Kontrastmittelgabe umfassen. Der radiologische Befund sollten folgende Punkte umfassen: Dicke des Endometriums und Tumorgröße, Tiefe der myometrialen Infiltration, Zervixstromainfiltration, Infiltration der uterinen Serosa, Ausdehnung auf die Adnexe, vaginale/parametrale Infiltration, Harnblasen-/Rektuminfiltration, Lymphknotenstatus, Infiltration entfernter Organe, Vorhandensein von Peritonealkarzinose sowie assoziierte gutartige Veränderungen [223].

Die bildgestützte Bewertung der Myometriuminfiltration kann auch im Rahmen der Operationsplanung ergänzende Informationen liefern. Eine prospektive Studie von Haldorsen et al. [224], (55 Patientinnen) berichtet, dass MRT-basierte Perfusionsparameter des EC mit dem histologischen Subtyp ($p < 0,03$) und der Gesamtüberlebenszeit korrelierten ($p < 0,05$), so dass die präoperative MRT für eine Risikostratifizierung genutzt werden kann.

Luomaranta et al. [225], haben in einer Metaanalyse von 50 Studien (3.720 Patientinnen) die diagnostische Genauigkeit der MRT für die Differenzierung von FIGO-Stadium IA versus IB ($< 50\%$ versus $\geq 50\%$ Myometriuminfiltration) untersucht und fanden eine gepoolte Sensitivität von 80,7 % (95 % CI 76,8–84,1) und eine Spezifität von 88,5 % (95 % CI 85,3–91,1). Ähnliche diagnostische Genauigkeiten wurden in drei weiteren Metaanalysen berichtet [226], [227], [228]. Gemäß Luomaranta et al. [225], sind dynamische kontrastmittelgestützte Sequenzen etwas genauer als nicht-dynamische kontrastmittelgestützte Sequenzen. Gemäß Andreano et al. [227], haben dynamische kontrastmittelgestützte Sequenzen und diffusionsgewichtete Sequenzen ähnliche diagnostische Genauigkeiten ohne signifikante Unterschiede. Falls die Gabe von Gadolinium-haltigem Kontrastmittel im Einzelfall kontraindiziert ist, so kann die Tiefe der Myometriuminfiltration mindestens mit diffusionsgewichteten Sequenzen beurteilt werden.

Wenn ein Becken-MRT bei klinischer Frage nach Myometriuminfiltration nicht möglich ist (z. B. bei Schrittmacher), dann gibt es bildgebende Alternativen. In einer Metaanalyse haben Kinkel et al. [226], für die kontrastmittelgestützte MRT einen hohen Q*-Wert von 0,91 gefunden (9 Studien, 332 Patientinnen). Zum Vergleich betrug der Q*-Wert bei der transvaginalen Sonographie 0,85 (14 Studien, 514 Patientinnen) [226]. Für Einzeilen-Detektor-CT betrug der Q*-Wert 0,79 (6 Studien, 203 Patientinnen) [226].

Eine kleine prospektive Studie (29 Patientinnen) mit 16-Zeilen-CT berichtete eine hohe diagnostische Genauigkeit von 95 %, empfahl jedoch weitere Studien [229]. Die aktuelle ACR-Leitlinie empfiehlt ebenfalls, dass die Rolle der CT weiter evaluiert werden sollte [212]. Für die Beurteilung der Myometriuminfiltration haben Antonsen et al. [218], in einer prospektiven Multicenterstudie im direkten Methodenvergleich (111 Patienten) für die PET-CT eine ähnliche diagnostische Genauigkeit wie für die MRT gefunden, so dass die PET-CT auch bei dieser Fragestellung eingesetzt werden kann. Die Rolle der PET-MRT [230], für die Beurteilung der Myometriuminfiltration sollte in weiteren Studien untersucht werden.

Zu beachten ist, dass die Kosten für ein PET-CT von den Krankenkassen nur auf Antrag übernommen werden – und dies nur, wenn mit CT und MRT keine ausreichende Klarheit erzielt werden kann.

4.4.3.2. Zervixstromainfiltration

Bei Verdacht auf Infiltration der Zervixstroma empfehlen die aktuellen NCCN-, IKNL- und ACR-Leitlinien übereinstimmend eine MRT, z. B. wenn primär eine Chemo- und/oder Radiotherapie geplant ist [231], [211], [212]. Diese MRT sollte dieselben Sequenzen wie zur Beurteilung der Myometriuminfiltration enthalten. Ggfs. können zusätzliche T2-gewichtete Bilder axial und senkrecht zur Zervixachse hilfreich sein [223].

Gegenüber dem FIGO-Stadium I führt die Diagnose einer Zervixstromainfiltration zum Upgrading auf FIGO-Stadium II. Ebenso ist im FIGO-Stadium II die Rezidivhäufigkeit größer und das krankheitsspezifische und Gesamtüberleben geringer als im FIGO-Stadium I. Präoperative Bildgebung kann diese Stadiendifferenzierung unterstützen.

In einer Metaanalyse von Kinkel et al. [226], (10 Studien, 318 Patientinnen) lag die Sensitivität der MRT für die Beurteilung einer Zervixinfiltration zwischen 66 % und 100 % und die Spezifität zwischen 92 % und 100 %. Eine Metaanalyse von Luomaranta et al. [225], umfasste 12 Studien (1.153 Patientinnen) und fand für die MRT eine gepoolte Sensitivität von 57,0 % (95 % CI 45,9–67,4) und Spezifität von 94,8 % (95 % CI 92,1–96,6). In dieser Metaanalyse wurde für die MRT ein positiver prädiktiver Wert von 68,9 % (95 % CI 60,5–75,8) und ein hoher negativer prädiktiver Wert von 90,5 % (95 % CI 87,7–92,8) berichtet [225].

Wenn eine Becken-MRT bei klinischer Frage nach Zervixstromainfiltration nicht möglich ist (z. B. Kontraindikation aufgrund von Schrittmacher), dann ist die transvaginale Sonographie eine bildgebende Alternative [212]. Antonsen et al. [218], haben in einer prospektiven Multicenterstudie im direkten Methodenvergleich (111 Patienten) keine signifikanten Unterschiede zwischen MRT, PET-CT und endovaginaler Sonographie gefunden (accuracy: PET-CT = 82,7 %; MRT = 82,3 %; Sonographie = 77,9 %). Die Rolle der kontrastmittelgestützten Multidetektor-CT für diese Fragestellung befindet sich in der Erforschung [229], ebenso die Rolle der PET-MRT [230].

4.4.4. Pelvine und paraaortale Lymphknotenmetastasen

Die Diagnose von pelvinen oder paraaortalen Lymphknotenmetastasen führt zum FIGO-Stadium III und bedingt bei Operabilität eine entsprechende Lymphadenektomie. Bei Diagnose von Lymphknotenmetastasen sind Rezidive häufiger und das krankheitsspezifische und Gesamtüberleben ist geringer als im Frühstadium des EC.

Eine Metaanalyse von Selman et al. [220], fand für die Beurteilung von pelvinen und paraaortalen Lymphknotenmetastasen für die MRT eine gepoolte Sensitivität von 72 % (95 % CI 55–85) und Spezifität von 97 % (95 % CI 93–99) bei guter Studienqualität gemäß QUADAS-2-Bewertung. Eine Metaanalyse von Luomaranta et al. [232], fand eine geringere gepoolte Sensitivität von 43,5 % (95 % CI 31,7–56,1) bei allerdings hoher Between-study-Heterogenität (Range für Sensitivität: 0,17–0,71 %; I-squared 91 %) und unklarer Studienqualität, während die Spezifität von 95,9 % (95 % CI 92,9–97,6) ebenfalls hoch war. Gemäß ESUR-Empfehlung sollte ein MRT für die Beurteilung der Lymphknoten eine axiale T2-gewichtete Sequenz und bei G3 endometrioiden EC sowie non-endometrioiden EC eine zusätzliche axiale DWI von den Nierenhili bis zur Symphyse einschließen.

Für CT (Studien bis 2000; am ehesten Einzeilen-CT) betrug für die gepoolte Sensitivität 45 % (95 % CI 28–64) und die Spezifität 88 % (95 % CI 78–94) [230]. Eine Metaanalyse von Chang et al. [233], zur PET-CT umfasste 7 Studien (243 Patientinnen) und fand eine gepoolte Sensitivität von 63,0 % (95 % CI 48,7–75,7) und Spezifität von 94,7 % (95 % CI 90,4–97,4). Eine Metaanalyse von Kakhki et al. [217], umfasste 8 Studien zur PET-CT (332 Patientinnen) und fand eine ähnliche gepoolte Sensitivität von 68,7 % (95 % CI 57,7–78,2) und Spezifität von 92,7 % (95 % CI 90,0–94,9). In einer prospektiven Multicenterstudie von Antonsen et al. [234], wurde für die Detektion von lokoregionären Lymphknotenmetastasen im direkten Methodenvergleich für PET-CT eine Genauigkeit (accuracy) von 90,5 % und für MRT eine accuracy von 90,2 % berichtet, so dass PET-CT und MRT bei dieser Fragestellung als gleichwertig anzusehen sind. Mit der transvaginalen Sonographie ist aufgrund des begrenzten Untersuchungsfeldes eine umfassende Beurteilung der lokoregionären Lymphknoten nicht möglich.

4.4.5. Bildgebung für Fernmetastasen

4.21	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2023
Empfehlungsgrad B	Bei begründetem Verdacht auf Fernmetastasierung sollten zur Therapieplanung mögliche Fernmetastasen mittels Schnittbildgebung (und ggf. Skelettszintigraphie) und ggf. histologischer Sicherung evaluiert werden.	
Level of Evidence 3	[219], [217], [221]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Bildgebung ermöglicht die Diagnose und genaue Lokalisation von Fernmetastasen. Bei Erstmanifestation des EC ist das Risiko für Fernmetastasen bei low-grade-Subtypen gering, während es bei high-grade-Subtypen erhöht ist, wie beispielsweise von Amkreutz et al. [213], für Lungenmetastasen gezeigt wurde. Fernmetastasen können unter anderem in Lunge, Leber, Skelett und nicht-regionären Lymphknoten auftreten. Die Diagnose von Fernmetastasen führt zum FIGO-Stadium IV.

Bei Verdacht auf Fernmetastasen empfehlen die IKNL-, NCCN- und ACR-Leitlinien Schnittbildgebung bei primärer Chemo- und/oder Radiotherapie oder zur Planung des operativen Vorgehens [211], [231], [212].

Zur Beurteilung von Fernmetastasen werden von der ACR-Leitlinie Empfehlungen gegeben. Die MRT mit nativen und kontrastmittelgestützten Sequenzen ist im Abdomen und Becken gut geeignet, während sie für die Detektion von Lungenmetastasen nicht etabliert ist. Die kontrastmittelgestützte CT ist für Thorax, Abdomen und Becken geeignet [212]. Eine Metaanalyse von Kakhki et al. [235], (16 Studien, 807 Patientinnen) fand für die Beurteilung von Fernmetastasen für die PET-CT eine sehr hohe gepoolte Sensitivität von 95,7 % (95 % CI 85,5–99,5) und Spezifität von 95,4 % (95 % CI 92,7–97,3), so dass die PET-CT bei der Frage nach Fernmetastasen sehr gut geeignet ist.

Tabelle 9: Metaanalysen zur diagnostischen Genauigkeit von Schnittbildgebung bei der Erstdiagnostik des primären Endometriumkarzinoms

Fragestellung	Studien	Patienten	Sensitivität, gepoolt*	Spezifität, gepoolt*	Quelle
Myometriumphiltration					
MRT	50	3720	80,7 % (76,8–84,1 %)	88,5 % (85,3–91,1 %)	[232]
MRT mit KM	9	332	78,6–100 %	71,4–100 %	[226]
MRT mit KM	9	442	86 % (80–93 %)	82 % (74–90 %)	[227]
MRT mit DWI	9	442	86 % (80–93 %)	86 % (78–94 %)	[227]
MRT mit DWI	7	320	90 % (81–95 %)	89 % (79–94 %)	[228]
CT	6	203	40–100 %	75–100 %	[226]
Zervixstromainfiltration					
MRT	12	1153	57,0 % (45,9–67,4 %)	94,8 % (92,1–96,6 %)	[232]
MRT mit KM	10	318	66–100 %	92–100 %	[226]
Pelvine/paraaortale lymphknotenmetastasen					
MRT	4	211	72 % (55–85 %)	97 % (93–99 %)	[230]
MRT	10	862	43,5 % (31,7–56,1 %)	95,9 % (92,9–97,6 %)	[232]
CT	5	279	45 % (28–64 %)	88 % (78–94 %)	[230]
PET oder PET-CT	7	243	63,0 % (48,7–75,7 %)	94,7 % (90,4–97,4 %)	[222]
PET-CT	8	332	63,0 % (48,7–75,7 %)	92,7 % (90,0–94,9 %)	[217]
Fernmetastasen					
PET oder PET-CT	16	807	63,0 % (48,7–75,7 %)	95,4 % (92,7–97,3 %)	[217]
* = 95% Konfidenzintervalle in Klammern; KM= Kontrastmittel; DWI = diffusionsgewichtete Sequenz					

4.5. Pathologie

4.5.1. Pathogenese des Endometriumkarzinoms

4.22	Konsensbasiertes Statement	geprüft 2023
EK	Die histopathologische Diagnostik des Endometriumkarzinoms ergibt sich aus der Kombination von histomorphologischen und immunhistochemischen Parametern sowie ggf. ergänzenden molekularpathologischen Befunden.	
	Starker Konsens	

Ein auf klinisch-pathologischen Kriterien beruhendes dualistisches Pathogenese-Modell, das zwei unterschiedliche Typen (Typ 1 und Typ 2) des EC unterscheidet, hat immer noch edukative Bedeutung [236]. Aufgrund unzureichender Korrelation zwischen Histomorphologie und zugrundeliegenden, pathogenetisch bedeutsamen Veränderungen wird das binäre Modell jedoch zunehmend durch eine immunhistochemische bzw. molekulare Klassifikation abgelöst [237], [238], [239], [240], [241].

Der morphologische Prototyp des Typ 1 EC ist das endometrioides Karzinom und jener des Typ 2 EC das seröse Karzinom [237], [242], [243]; siehe folgende Tabelle). Aufgrund einer teilweisen Überlappung der beiden Typen und neuer molekularer Daten wird eine molekulare Klassifikation auf Basis des TCGA-Projektes bevorzugt [237], [239].

Tabelle 10: Binäres/dualistisches Modell des Endometriumkarzinoms

	Typ 1 Karzinome	Typ 2 Karzinome
Alter	55 – 65 Jahre	> 65 Jahre
Klinische Konstellation	Adipositas, Hypertonie, Diabetes mellitus (metabolisches Syndrom)	Keine Besonderheiten
Hyperöstrogenismus	Meistens	Fehlt meistens
Stadium	Meist FIGO I	Meist \geq FIGO II
Prognose	Günstig	ungünstig
Hereditärer Hintergrund	Lynch-Syndrom, Cowden	Ev. BRCA?
Endometriumhyperplasie	Meist	Keine
Histologischer Subtyp	endometrioid	Serös, klarzellig
Molekulare Alteration	PTEN, ARID-1A, MSI	TP53, HER2, PIK3CA
Molekularer Typ	NSMP, MMR-defizient, POLE mutiert	TP53 mutiert (Serous-like)
Quellen: [244], [245], [246], [247]		

4.5.2. **Vorläuferläsionen des Endometriumkarzinoms**

Die nicht-atypische endometriale Hyperplasie wird als Risikoläsion und nicht als Präkanzerose eingestuft [248], [249]. Mit einem 14- bis 45-fach erhöhten Risiko gilt die atypische endometriale Hyperplasie als obligate Präkanzerose für das endometrioides EC [248], [250], [249], [251].

Der Begriff der endometrioiden intraepithelialen Neoplasie (EIN) wird als Synonym in der WHO-Klassifikation aufgeführt [237], und weist idente biologische Eigenschaften wie die atypische Hyperplasie auf [249], [252]. Hysterektomierte Patientinnen mit atypischer endometrialer Hyperplasie/EIN zeigen in 15-50% im anschließenden Hysterektomiepräparat ein konkordantes endometrioides EC [250], [252], [253], [254].

Konsultationsfassung

Tabelle 11: WHO-Einteilung endometrialer Hyperplasie (Nomenklatur)

Deskription	glandulär-zystische Hyperplasie	gering-/mäßiggradige adenomatöse Hyperplasie	hochgradige adenomatöse Hyperplasie
WHO 1994 / 2003	einfache Hyperplasie ohne Atypien	komplexe Hyperplasie ohne Atypien	atypische Hyperplasie
WHO 2014 und WHO 2020	nicht-atypische Hyperplasie		atypische Hyperplasie syn. endometriale intraepitheliale Neoplasie (EIN)

Das seröse intraepitheliale Karzinom (SEIC) wird nicht als Präkanzerose betrachtet, sondern als oberflächlich wachsendes seröses Karzinom [237], [243]. Es kann mit einer minimalen Invasion vergesellschaftet sein [255], und in Endometriumpolypen vorkommen [256]. Prognostisch entscheidend ist eine extrauterine Ausbreitung. Klinisch-pathologische und immunhistochemische Daten legen eine Überlappung mit einem primären Tubenkarzinom nahe [256].

4.23	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2023
EK	Der Terminologie und der morphologischen Diagnostik der endometrialen Hyperplasie soll die jeweils gültige Auflage der WHO-Klassifikation zugrunde gelegt werden.	
	Starker Konsens	

4.5.3. Tumortypisierung des Endometriumkarzinoms

Die exakte Tumortypisierung ist therapeutisch und prognostisch relevant [257], [237]. In Zweifelsfällen sind immunhistochemische Zusatzuntersuchungen empfehlenswert [258], [259], [260], [261], [262], [263], [264], [265]. Die überwiegende Mehrheit der EC (~80%) sind endometrioide Karzinome, gefolgt von den serösen (3-10%), und den klarzelligen (2-3%) EC sowie dem Karzinosarkom (2%); [259] [265], [266], [237]. Das undifferenzierte bzw. dedifferenzierte EC ist mit <1% noch seltener; das muzinöse EC vom intestinalen Typ, das Plattenepithelkarzinom sowie das mesonephric-like EC sind Raritäten [237]; [267] [268]. Endometrioide Karzinome können häufig plattenepitheliale sowie muzinöse Areale aufweisen, diese Differenzierungsmuster sind allerdings ohne klinische Relevanz [237].

Als gemischtes EC wird von der WHO ein Karzinom definiert, das aus mindestens 2 verschiedenen, voneinander abgrenzbaren histologischen Typen besteht [237], von denen eine entweder serös oder klarzellig differenziert ist. Ein quantitativer Grenzwert wie in der WHO Klassifikation 2014 mit 5% entfällt [237], [265].

4.24	Konsensbasiertes Statement	geprüft 2023
EK	Gemischte Karzinome des Endometriums weisen entsprechend der WHO-Klassifikation (2020) zwei oder mehr histologische Subtypen auf, wobei eine dieser Komponenten entweder serös oder klarzellig ist.	
	Starker Konsens	

Karzinosarkome (synonym: maligne Müllersche Mischtumoren/ MMT) bestehen typischerweise aus einer jeweils hochmalignen epithelialen und mesenchymalen Komponente [269], [270], [260]. Die mesenchymale Komponente wird entweder als homolog (Strukturen, die im Uterus vorkommen, wie z. B. glatte Muskulatur) oder als heterolog (Strukturen, die im Uterus nicht vorkommen, wie z. B. Knorpel und Knochen) bezeichnet. Karzinosarkome werden auf Basis klinisch-pathologischer und molekularer Parameter als EC mit epithelial-mesenchymaler Transformation eingestuft [271], [270], [272] und im TNM-System wie ein EC klassifiziert [237], [273]

4.25	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2023
EK	Molekularpathologisch werden Karzinosarkome (maligne Müllersche Mischtumoren, MMT) 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.	
	Starker Konsens	

4.5.4. Histologisches Grading beim Endometriumkarzinom

Das histopathologische Grading endometrioider Karzinome erfolgt nach den FIGO-Kriterien auf Basis des Vorhandenseins solider, nicht-plattenepithelialer Anteile.

- G1: <5% solide Anteile
- G2: 6–50 % solide Anteile
- G3: >50 % solide Anteile

Basierend auf prognostischen Studien (u.a. [246]) werden, entsprechend der International Society of Gynecologic Pathologists (ISGyP; [241]) und der aktuellen WHO-Klassifikation [237], basierend auf prognostischen Studien [246], G1- und G2-EC als FIGO low grade und G3-EC als FIGO high-grade zusammengefasst [257]. Zur adäquaten Dokumentation in den Krebszentren ist es empfehlenswert, beide Gradingarten im Befundbericht zu vermerken.

Beim Nachweis hochgradiger zellulärer Atypien kommt es zu einer Höhergraduierung um jeweils einen Grad [266], [259], [240]. Bei hochgradiger Atypie soll immunhistochemisch ein seröses EC ausgeschlossen werden [263], [260]. Aufgrund ihres biologischen Verhaltens werden laut WHO seröse und klarzellige Karzinome nicht graduiert, sondern sind per definitionem als G3 einzustufen, ebenso Karzinosarkome und de- bzw. undifferenzierte EC. Mittelfristig ist davon ausgehen, dass das histomorphologische Grading durch eine molekulare Risikoeinschätzung ergänzt, ggf. auch ersetzt wird [240] [274], [275], [247]. Das Grading neuroendokriner Tumoren orientiert sich an der Klassifikation der neuroendokrinen Tumoren des Gastrointestinaltraktes [237].

4.26	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2023
EK	<p>Endometrioide Karzinome werden nach FIGO graduiert. Laut WHO sollte ein zweistufiges Grading "low grade" (G1 oder G2) und "high grade" (G3) bevorzugt werden.</p> <p>Seröse, klarzellige, de- bzw. undifferenzierte Endometriumkarzinome sowie Karzinosarkome sind per definitionem High-grade-Karzinome.</p>	
	Starker Konsens	

4.5.5. Bestimmung der Invasionstiefe

Die Invasionstiefe wird vom angrenzenden nicht-karzinomatösen Endometrium bis zum tiefsten Punkt der Tumordinfiltration gemessen. Bei exophytisch wachsenden Tumoren dient eine imaginäre Linie von dem dem Tumor nächstgelegenen Endometrium durch den Tumor als Ausgangspunkt für die Messung [276], [277], siehe nachfolgende Abbildung).

Ist das Karzinom in einer Endometriose/Adenomyose entstanden, wird die Invasionstiefe von der Begrenzung der Adenomyose bis zum tiefsten Punkt der Infiltration gemessen.

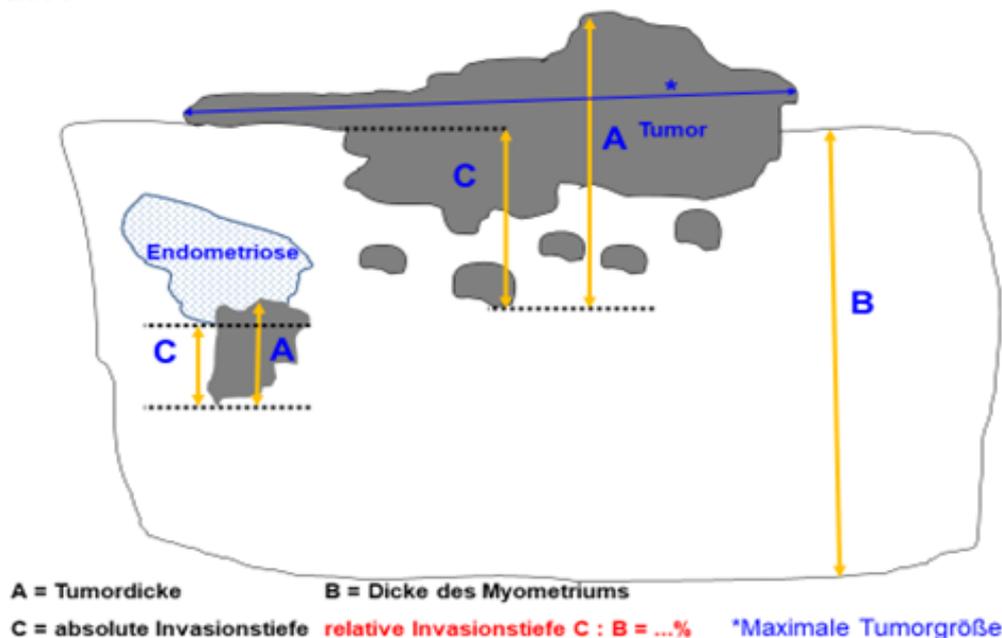


Abbildung 3: Messung der Invasionstiefe beim Endometriumkarzinom

Die Ermittlung der Invasionstiefe kann problematisch sein, da es keine scharfe Grenze zwischen Endo- und Myometrium gibt [278], [279]. 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 CD10-Immunhistochemie zum Nachweis endometrialen Stromas können in Zweifelsfällen hilfreich sein [279].

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 [278]; [280], [276]:

- Nachweis benigner Endometriumdrüsen in unmittelbarer Nachbarschaft von Tumorverbänden,
- Nachweis benigner Drüsen zwischen den Tumordrüsen,
- Fehlen einer peritumorale Desmoplasie,
- Fehlen einer peritumorale Entzündung,

- runde Kontur der Läsion mit scharfer Begrenzung zum umliegenden Myometrium.

In der Regel weisen die Uterusvorder- und -hinterwand die gleiche Dicke auf [281], so dass gegebenenfalls die jeweils gegenüberliegende Wanddicke als Referenzwert der Myometriumdicke zur Bestimmung der Invasionstiefe verwendet werden kann.

4.5.6. Definition TNM-relevanter Parameter

Die Definition der nachstehenden Parameter ist ident mit den Leitlinien für das Vulva-, Vaginal- und Zervixkarzinom.

Die Perineuralscheideninfiltration (Pn-Kategorie) wird definiert als der Nachweis von Tumorzellen in perineuralen Spalträumen, unabhängig von deren Ausdehnung und unabhängig davon, ob der Nerv selbst infiltriert ist oder nicht [282], [283]. Eine periganglionäre Infiltration kann als Pn1 klassifiziert werden.

Eine Lymphgefäßinfiltration (L-Kategorie) ist definiert durch den Nachweis von einzeln oder in Gruppen liegenden Tumorzellen innerhalb von Spalträumen, die eindeutig von Endothel ausgekleidet sind (L1; [284], [285]). Laut TNM wird der Nachweis von Tumorzellen innerhalb von Spalträumen ohne eindeutige Endothelauskleidung als L0 (keine Lymphgefäßinfiltration) klassifiziert [286]; dabei handelt es sich meist um schrumpfbedingte Fixationsartefakte. Weiterhin ist eine lymphovaskuläre Pseudoinvasion als ein morphologisches Korrelat des MELF-Invasionsmusters [284], [277]) sowie beim Einsatz laparoskopischer und roboterassistierter OP-Verfahren [285], [287] abzugrenzen. Der routinemäßige Einsatz einer Immunhistochemie zum Nachweis von Endothelien (z.B. D2-40/Podoplanin) ist außerhalb von Studien nicht indiziert [284], [286], [288]. Trotz unterschiedlicher Definitionen ist eine Quantifizierung der Lymphgefäßinfiltration bei verschiedenen Stadien und histologischen Typen des EC prognostisch relevant [289], [290], [291], [292], [293], [294]. Die Lymphgefäßinfiltration soll im Befundbericht angegeben und folgendermaßen klassifiziert werden ([284]; [277]):

- keine Lymphgefäßinfiltration (L0),
- fokale Lymphgefäßinfiltration (L1): Befall von <3 Lymphgefäßen in der Übersichtsvergrößerung,
- extensive (syn. „substantial“) Lymphgefäßinfiltration (L1): Befall von ≥ 3 Lymphgefäßen in der Übersichtsvergrößerung.

4.27	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2023
EK	<p>Im histopathologischen Befundbericht sollte eine Quantifizierung der Lymphgefäßinfiltration erfolgen.</p> <p>Die fokale Lymphgefäßinfiltration ist definiert als Befall von <3 Lymphgefäßen und die extensive („substantial“) Lymphgefäßinfiltration als ein Befall von ≥ 3 Lymphgefäßen.</p>	
	Starker Konsens	

Nach einer Lymphgefäßinfiltration wird am besten bei 25-40-facher Vergrößerung gesucht.

Sowohl für den Nachweis einer Lymphgefäßinfiltration als auch für deren Quantifizierung besteht eine gute Interobserverkorrelation [288].

Die Invasion in Venen (V-Kategorie) unterscheidet zwischen einer makroskopisch sichtbaren (V2) und einer histologisch gesicherten Veneninfiltration (V1; Wittekind 2011), [286]. Die mikroskopische V1-Kategorie ist im TNM als der Nachweis von Tumorzellen innerhalb des Venenlumens und/oder der Nachweis von Tumorzellen, die die Venenwand infiltrieren, definiert [286].

4.5.7. Immunhistochemische Zusatzuntersuchungen

4.5.7.1. HER2-Analyse beim serösen EC

Der HER2-Status ist derzeit nur beim serösen EC von praktischer Relevanz [237]. Bezüglich des Gesamtüberlebens profitieren Patientinnen im FIGO-Stadium III/IV bzw. beim Rezidiv eines serösen Endometriumkarzinoms von einer Kombination aus Chemotherapie und HER-2-Inhibition mit Verlängerung des Overall Survivals um rund 5 Monate [295], sodass HER2 ein mögliches therapeutisches Target darstellt [295], [296], [297]. Entsprechend den Empfehlungen der ISGyP erfolgt die Bestimmung der HER-2-Expression in Analogie zum Magenkarzinom mit Analyse eines latero-basalen Färbemusters [297], [298], [299], mit Re-Evaluierung immunhistochemisch zweifelhafter Fälle mittels einer In-situ-Methode [298]:

- IHC-Score 3+: >30 der Tumorzellen mit starker vollständiger oder basolateraler/lateraler Membranfärbung,
- IHC-Score 2+: <30 mit starker, vollständiger oder basolateraler/lateraler Membranfärbung ODER schwacher bis mäßiger vollständiger Färbung in >10% der Tumorzellen (In-situ-Testung notwendig),
- IHC-Score 1+: sehr schwache unvollständige Membranfärbung jeglichen Prozentsatzes ODER schwache vollständige Membranfärbung in <10% der Tumorzellen,
- IHC-Score 0: keine positiven Tumorzellen.

25 bis 30% der serösen EC zeigen eine immunhistochemische Her2-Überexpression bzw. Genamplifikation [296], [297], [300] mit einer Konkordanzrate beider Methoden von 75% [296]. Es besteht eine gute Interobserverkorrelation der HER-2-Bestimmung in der Immunhistochemie [298]. Die Konkordanzrate zwischen Abrasio und Hysterektomie wird mit 84% [299], [298] und die Diskordanzrate zwischen Primärtumor und Metastase mit 55% [298] angegeben. Die ISGyP empfiehlt, den HER2-Status bei der initialen Diagnose eines serösen EC zu bestimmen. Aufgrund der o.g. Diskordanzrate sollte der HER-2-Status beim Rezidiv bzw. bei (Fern-)Metastasierung erneut evaluiert werden.

4.28	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2023
EK	Aufgrund einer möglichen therapeutischen Konsequenz sollte beim serösen Endometriumkarzinom eine Bestimmung des HER2-Status erfolgen.	
	Starker Konsens	

Wenige primäre seröse EC weisen eine Störung anderer DNA-Reparaturmechanismen und somit eine HRD auf [301], [300], [240]. Während der Tumorprogression und Metastasierung wird beim serösen EC über den Zugewinn einer HDR berichtet [302].

4.5.8. Schnellschnittuntersuchung beim Endometriumkarzinom, malignem Müllerschen Mischtumor und atypischen endometrialen Hyperplasien

4.29	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2023
EK	Bei klinischem Verdacht auf pT1b und/ oder pT2 kann zur Verifizierung eine intraoperative histologische Untersuchung (Schnellschnitt) durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	
4.30	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2023
EK	Die myometrane Infiltrationstiefe bzw. die endozervikale Stromainfiltration sollen makroskopisch und mikroskopisch beurteilt werden.	
	Starker Konsens	
4.31	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2023
EK	Die Schnellschnittuntersuchung soll nicht primär zur Beurteilung des histopathologischen Gradings und Ermittlung des histologischen Tumortyps durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	
4.32	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2023
EK	Die Tuben und Ovarien sollen während der intraoperativen Schnellschnittuntersuchung makroskopisch beurteilt und tumorverdächtige Befunde histologisch untersucht werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die intraoperative Schnellschnittbeurteilung kann zur Evaluierung der lokalen Tumorausbreitung und gegebenenfalls notwendiger Änderung des unmittelbaren operativen Vorgehens von den Klinikern angefragt werden. Dies gilt z. B. für Fälle, bei denen eine Lymphonodektomie im FIGO-Stadium IB oder II in gleicher Sitzung und

nicht im Rahmen eines zweizeitigen Vorgehens nach endgültiger Aufarbeitung des Hysterektomiepräparates geplant ist.

Von Bedeutung sind die Bestimmung der myometranen Invasionstiefe [303]; [280], [304], [242] und die Infiltration des Zervixstromas. Beide Parameter sind für das Staging und die Prognose relevant [305]; Wittekind 2011; [306], [242].

Die alleinige makroskopische Beurteilung der Invasionstiefe während der Schnellschnittuntersuchung zeigt eine Konkordanz zur endgültigen Histologie von rund 80 %, diese erhöht sich bei mikroskopischer Beurteilung auf mehr als 90% [307], [308], [309], [254].

Die unzureichende makroskopische Beurteilung der Invasionstiefe gilt insbesondere für endometrioider EC mit einem MELF- (microcystic, elongated, fragmented glands; [310], bzw. einem Minimal-deviation-Wachstumsmuster ([311]; beide Parameter können am Kürettage-Material nicht beurteilt werden. Ähnliches gilt für seröse Adenokarzinome mit glandulärem Wachstumsmuster [312], bei denen die Diagnose am Abrasiomaterial nicht gestellt wurde. Daher soll nach Eröffnung der Uterus die myometrane Invasionstiefe makroskopisch beurteilt und histologisch verifiziert werden, dies gilt insbesondere für Tumoren >2-3cm [313], [314].

Die Konkordanzrate zwischen intraoperativer Schnellschnittuntersuchung und endgültiger Befundung bezüglich Invasionstiefe, Tumorgröße, Grading und histologischem Subtyp beträgt mehr als 95% [315], [303], [254]

Während der Schnellschnittuntersuchung soll das endozervikale Stroma makroskopisch und beim Verdacht auf eine Tumorerinfiltration mikroskopisch beurteilt werden [314], [316]; [317]; [318], [319], [254].

Die Beurteilung des Gradings endometrioider Adenokarzinome weist mit 40% eine unzureichende Sensitivität auf [313], [314] und sollte, ebenso wie die Beurteilung des histologischen Tumortyps, nicht alleinige Fragestellung der Schnellschnittuntersuchung sein. Wird bei der Schnellschnittuntersuchung als Nebenbefund zweifelsfrei ein Upgrading eines endometrioiden Adenokarzinoms bzw. ein Typ-II-Karzinoms bei bisher an der Abrasio diagnostiziertem endometrioiden Adenokarzinom festgestellt, soll dies dem Operateur (m/w/d) mitgeteilt werden [303].

Seröse (Typ-II) EC und der MMT sind sog. high-grade Karzinome des Uterus, sodass die Schnellschnittuntersuchung keine intraoperativen Konsequenzen hat [320], [313].

Die diagnostische Sicherheit für low-grade-Karzinome ist deutlich schlechter als für high-grade-Karzinome [321], [322]. Dies gilt auch für die intraoperative Schnellschnittuntersuchung von Uteri mit atypischer Endometriumhyperplasie [323] [324].

Zwischen der intraoperativen Beurteilung von Lymphknoten und der endgültigen Aufarbeitung besteht beim EC eine Diskrepanz zwischen 7–13 % [325]; [326].

Während der Schnellschnittuntersuchung erscheint es sinnvoll, die Adnexe makroskopisch zu beurteilen, wobei die Ovarien entlang Ihrer kurzen Achse [242] eingeschnitten werden und alle tumorverdächtigen Befunde an Tube oder Ovar histologisch beurteilt werden sollen.

Bei etwaigen intraoperativen Konsequenzen soll eine Schnellschnittuntersuchung des Sentinellymphknotens (SLN) durchgeführt werden. Für die Aufarbeitung gibt es kein einheitliches Protokoll [308], [242] [284], diese soll jedoch in Anlehnung an die Empfehlungen der AWMF-Leitlinien zum Vulva- und Zervixkarzinom erfolgen (S3-Leitlinie Zervixkarzinom (awmf.org)):

- Alle entfernten SLN sollen untersucht werden,
- komplette Untersuchung des SLN,
- Makroskopische Aufarbeitung wie beim SLN ohne Schnellschnittuntersuchung (s.u.),
- Anfertigung von Stufenschnitten (ca. 3) vom Gefrierblock während des Schnellschnittes,
- Aufarbeitung des paraffineingebetteten Gewebes wie unten beschrieben.

Konsultationssfassung

4.5.9. Aufarbeitung des Gewebes

4.33	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2023
EK	Das Gewebe einer (fraktionierten) Abrasio bzw. einer endometrialen Biopsie soll vollständig eingebettet werden.	
	Starker Konsens	

4.34	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2023
EK	<p>Der Befundbericht einer (fraktionierten) Abrasio bzw. einer endometrialen Biopsie soll zum Nachweis und Art einer Endometriumhyperplasie Stellung nehmen.</p> <p>Bei Vorliegen eines Karzinoms soll der histologische Tumortyp entsprechend der jeweils aktuellen WHO-Klassifikation angegeben werden.</p> <p>Beim Nachweis von Tumorgewebe in der Zervixfraktion einer fraktionierten Abrasio soll zum Nachweis bzw. Fehlen einer endozervikalen Stromainfiltration dezidiert Stellung genommen werden.</p>	
	Starker Konsens	

4.35	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2023
EK	<p>Der Befundbericht eines Hysterektomiepräparates beim Endometriumkarzinom soll folgende Angaben beinhalten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • histologischer Typ nach WHO (bei gemischten Tumoren Komponenten in %) • Grading • Staging (pT) • Nachweis/Fehlen von Lymph- oder Blutgefäßeinbrüchen (L- und V-Status) • Nachweis/Fehlen von Perineuralscheideninfiltraten (Pn-Status) • metrische Angabe der Invasionstiefe im Verhältnis zur Myometriumdicke in cm/mm • dreidimensionale Tumorgroße in cm/mm • bei vorliegender Scheideninfiltration metrische Angabe des minimalen Abstandes zum vaginalen Resektionsrand • R-Klassifikation (UICC) 	
	Starker Konsens	

Tabelle 12: Die neue (überarbeitet 2020) FIGO-/TNM-Klassifikation des Endometriumkarzinoms

TNM-Kategorie	FIGO-Stadien	Definition
TX		Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0		Kein Anhalt für Primärtumor
T1	I ¹	Tumor begrenzt auf Corpus uteri
T1a	IA ¹	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 oder N2	III ²	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	IIIC1	Metastasen in Beckenlymphknoten
N2	IIIC2	Metastasen in paraaortalen Lymphknoten mit oder ohne Metastasen in Beckenlymphknoten
T4	IVA	Tumor infiltriert Blasen- und/oder Rektumschleimhaut ³
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)

1 Die alleinige Beurteilung von endozervikalen Drüsen soll als Stadium I klassifiziert werden.

2 Eine positive Zytologie soll gesondert diagnostiziert und ohne Änderung des Stadiums dokumentiert werden.

3 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.

Quelle: [327]

4.5.9.1. Abrasionen/Endometriumbiopsien

Das mittels Abrasio (Kürettage) oder Biopsie entnommene Gewebe soll vollständig (Zervix- bzw. Korpusfraktion getrennt) eingebettet werden [328].

Die Falsch-Negativ-Rate einer fraktionierten Abrasio bezüglich des Nachweises einer atypischen Endometriumhyperplasie bzw. eines endometrioiden EC beträgt etwa 10% [329], [330]. In der Mehrzahl der Fälle liegt die Ursache in fehlender Repräsentativität des im Rahmen der Abrasio gewonnenen Materials [331], [328], [332].

Es gibt histopathologisch keine einheitliche Definition inadäquaten Materials einer Endometriumbiopsie bzw. Abrasio [333], [331], [328].

Histopathologische Definition einer inadäquaten Abrasio bzw. endometrialer Biopsie in der Postmenopause

Rund 3% aller Endometriumbiopsien/Abrasionen sind diagnostisch inadäquat [328]. Die Anfertigung von Stufenschnitten erhöht dabei nicht die diagnostische Sicherheit [328]. Unabhängig von der Repräsentativität des übersandten Gewebes einer Abrasio beträgt das Risiko einer atypischen Endometriumhyperplasie bzw. eines endometrioiden EC in einer nachfolgenden Hysterektomie 0,74% [328].

Beim Nachweis von Tumorgewebe in der Zervixfraktion soll Stellung genommen werden, ob eine Infiltration des endozervikalen Stromas vorhanden ist oder ob das Tumorgewebe isoliert aufgrund einer Dislokation aus dem Cavum uteri [334]; [335], [279], vorliegt.

4.5.9.2. 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 [336]; [276], [279], [242].

Die makroskopische Beschreibung des EC bzw. MMMTs soll die exakte anatomische Lokalisation (Isthmus oder Corpus uteri, Vorder- bzw. Hinterwand oder Uterusdach), die dreidimensionale metrische Tumorausdehnung, den Wachstumstyp (z.B. polypoid, sessil, diffus infiltrierend) und die Beziehung zur Endozervix beinhalten [336]; [276], [242].

Zusätzlich soll eine Angabe zum Nachweis bzw. Fehlen bzw. zur Länge der resezierten Vaginalmanschette erfolgen [336]; [276]. Der distale vaginale Resektionsrand soll vollständig zirkulär (möglichst nach Trennung in hintere und vordere Vaginalmanschette) aufgearbeitet werden [279].

Entsprechend der Empfehlungen der ICCR und ISGyP [276], [242], [304] soll die morphologische Aufarbeitung des Hysterektomiepräparates so erfolgen, dass alle in der nachfolgenden Liste erforderlichen Angaben erhoben werden können [336]; [276], [279], [242].

Es wird empfohlen, bei reinen endometrioiden und serösen EC einen Paraffinblock pro 2 cm größter Tumorausdehnung einzubetten und bei seltenen Karzinomtypen, gemischten Karzinomen und beim Karzinosarkom zumindest einen Block pro cm größter Tumorausdehnung [336], [276], [279]. Bei der Diagnostik bzw.

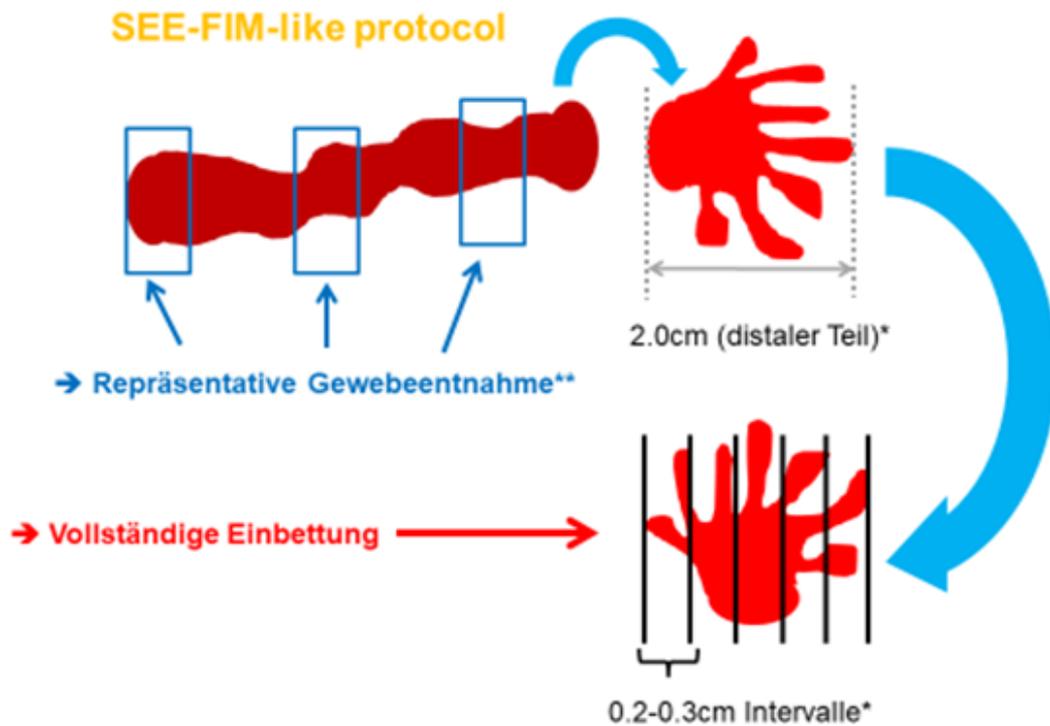
Differenzialdiagnostik eines de- bzw. undifferenzierten EC kann eine ausgedehntere Einbettung notwendig sein.

Findet sich im Hysterektomiepräparat kein makroskopisch sichtbarer Tumor, ist die Einbettung von jeweils drei Blöcken nicht-tumorösen Endometriums von der Vorder- und Hinterwand empfehlenswert [337]. Ist auch histologisch kein Karzinom nachweisbar (sog. vanishing endometrial cancer; [338]), wird die komplette Einbettung des Endometriums empfohlen [242], wobei mehrere Proben des endo-myometranen Überganges in einem Block eingebettet werden können [279].

Auch beim EC gibt es verschiedene Invasionsmuster in das Myometrium [246], [242]. Neben dem klassischen Invasionsmuster mit Infiltration von in Gruppen gelagerten Drüsen mit unterschiedlich ausgeprägter peritumorale Desmoplasie und entzündlicher Reaktion, gibt es Karzinome mit einem Wachstum ähnlich des Adenoma malignum [339], und das sog. MELF-pattern (microcystic, elongated, fragmented glands) [340], [341]. Den beiden Letztgenannten wird eine ungünstigere Prognose zugeschrieben und beim MELF-Pattern eine höhere Rate an Lymphgefäßeinbrüchen sowie (okkulten) Lymphknotenmetastasen [339]; [310]; [342]; [343], [242], [284]. Daher wird die Angabe eines speziellen Invasionsmusters im histologischen Befundbericht empfohlen.

Lymphgefäßeinbrüche werden häufig gesehen bei serösen EC, daneben bei etwa 10-15% der endometrioiden EC gefunden. Ergebnisse der PORTEC-2-Studie haben deren prognostische Relevanz untermauert [344]. Zur Definition von Lymphgefäßeinbrüchen und deren Quantifizierung siehe Kapitel 'Definition TNM-relevanter Parameter'.

Die Beteiligung der Adnexe kann, insbesondere beim serösen EC, makroskopisch okkult sein [335]; [334], ist aber relevant für Staging und Prognose. Daher sollten makroskopisch unauffällige Ovarien mit dem unmittelbar angrenzenden Hilus-/Mesogewebe vollständig eingebettet werden [279], [242], wobei sich ein Lamellieren entlang der kurzen Achse des Ovars empfiehlt, da so mehr Gewebe histologisch beurteilt werden kann [278]; [263], [242]. Bei der Aufarbeitung der Tuben empfiehlt sich ein Vorgehen in Anlehnung an das SEE-FIM-Protokoll [345] (siehe nachfolgende Abbildung); [242], [304], [346].



Legende zur Abbildung Aufarbeitung der Tuben beim EC nach dem SEE-FIM-like Protokoll

*Amputation des fimbrientragenden distalen Anteil mit Lamellierung in 0.2 bis 0.3cm Intervallen, vollständige Einbettung

**Entnahme von ca. 3 Querschnitten der Tube unter Einschluss des uterusnahen Teils

[242], [304], [346]

Abbildung 4: Aufarbeitung der Tuben beim EC nach dem SEE-FIM-like Protokoll

4.36	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2023
EK	Die Aufarbeitung der Tuben sollte sich am SEE-FIM-like Protokoll orientieren.	
	Starker Konsens	

Die Beteiligung der Tuben beim EC kann morphologisch unterschiedlich imponieren [284], [347], [348], [349], [350]. In jedem Fall einer Tubenbeteiligung ist ein primär von der Tube ausgehendes Karzinom auszuschließen.

Frei im Tubenlumen liegende Tumorzellen

Frei im Tubenlumen liegende Zellen werden besonders bei laparoskopisch- oder robotergestützten Hysterektomien [347], [348], und bei serösen EC gesehen [349], sind aber mit 2.5% selten [351]. Das kann mit einer höheren Rate an positiven

Peritonealzytologien und extrauteriner Ausbreitung (insbesondere bei serösen EC) assoziiert sein [349], [351], hat jedoch keine prognostische Bedeutung [351]. Der Nachweis von frei im Tubenlumen liegenden Tumorzellen soll im Pathologiebericht erwähnt werden, ein Upstaging erfolgt jedoch nicht [284].

Metastasierung in die Tubenschleimhaut

Beim Nachweis von Tumorzellen innerhalb des Tubenepithels muss ggf. immunhistochemisch ein koexistentes seröses in situ-Karzinom der Tube (STIC) ausgeschlossen werden [263], [350], [350]. Handelt es sich um eine Beteiligung der Tubenschleimhaut durch ein EC, erfolgt ein Upstaging [284].

Beteiligung der Tubenwand mit oder ohne Lymphgefäßeinbrüche

Beim Nachweis von Lymphgefäßeinbrüchen in der Tubenwand ohne Beteiligung der Tubenschleimhaut durch ein STIC und/oder invasives Karzinom, besonders aber bei Lymphgefäßeinbrüchen in der Mesosalpinx handelt es sich um eine Beteiligung durch das EC [284]. Ob dieser Befund lediglich als L1 zu bewerten ist, oder zu einem Upstaging führt ist in der TNM-Klassifikation nicht geklärt (Wittekind 2011).

4.5.9.3. Zuschnitt bei Patientinnen mit risikoreduzierender Hysterektomie mit BSO bei Lynch-Syndrom (RRHS)

Patientinnen mit risikoreduzierender Hysterektomie mit BSO (RRHS) zeigen in 17-25% der Fälle okkulte endometriale Hyperplasien [352], [353], in bis zu 12,5% okkulte EC [354], sowie in ca. 4% Ovarialkarzinome [355].

Da okkulte Endometriumhyperplasien und EC umschrieben auftreten können [352], [354], wird bei fehlendem Tumor beim Zuschnitt folgendes Vorgehen empfohlen [355], [353], [352]:

- repräsentative Einbettung der Endo- und Ektozervix
- vollständige Aufarbeitung des Isthmusendometriums (bei fehlendem TM-Nachweis, sonst "more targeted sampling", d.h. >1 Tumorblock/ 2cm größter Tumorausdehnung)
- vollständige Aufarbeitung des Korpusendometriums (bei fehlendem TM-Nachweis, sonst "more targeted sampling")
- Vollständige Aufarbeitung des distalen Anteils der Tube/Fimbrientrichter (sogenanntes SEE-FIM-like Protokoll; [353], [242], [346])
- repräsentative Einbettung ovariellen Gewebes (gegebenenfalls vollständige Einbettung).

4.5.10. MMR/MSI-Analyse endometrialer Hyperplasien/EIN

Im Vergleich zu EC zeigen assoziierte endometriale Hyperplasien (CAH/EIN) einen konkordanten Verlust der mismatch-repair-Proteine (MMR) in der Immunhistochemie. Es überwiegt der kombinierte Ausfall von MLH-1/PMS-2 gefolgt vom kombinierten Ausfall von MSH-2/MSH-6 sowie dem alleinigen MSH-6-Verlust. Ein isolierter Verlust von PMS-2 ist selten. Der Verlust von MLH-1 ist in mehr als 95% durch Promotormethylierung verursacht [356], [357].

Mittels sequenziell entnommener Endometriumbiopsien konnte gezeigt werden, dass der Ausfall der mismatch-repair-Proteine im nicht-neoplastischen Endometrium dem invasiven (MMR-defizienten) EC zwischen 7 Monaten und bis zu 12 Jahren vorausgehen

kann [\[358\]](#), [\[359\]](#). In unselektierten Endometriumhyperplasien wurde in 4,5% ein immunhistochemischer Verlust der Mismatch-repair-Proteine beobachtet, überwiegend durch eine Methylierung des MLH-1-Promotors [\[360\]](#). In Analogie zum Nachweis eines Lynch-Syndroms bei Patientinnen mit einem EC, stammen rund 3% aller atypischen Endometriumhyperplasien mit Verlust der MMR Proteine von Patientinnen mit einem Lynch-Syndrom. Bei einer atypischen Endometriumhyperplasie ist derzeit keine routinemäßige immunhistochemische Untersuchung der MMR Proteine erforderlich. Diese soll aber bei Patientinnen mit Verdacht auf Lynch-Syndrom bzw. Lynch-Syndrom in der Familienanamnese durchgeführt werden.

4.37	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2023
EK	Eine routinemäßige immunhistochemische Analyse der MMR-Proteine soll bei einer Endometriumhyperplasie nicht erfolgen.	
	Starker Konsens	

4.5.11. Bedeutung der immunhistochemischen Bestimmung der MMR-Proteine

Die immunhistochemische Analyse der MMR-Proteine beim EC hat im Wesentlichen vier Ziele (siehe nachfolgende Abbildung):

- Einordnung des individuellen Tumors in die molekulare Klassifikation [\[240\]](#), [\[275\]](#), [\[237\]](#),
- daraus resultierende Prognoseabschätzung (Wortmann et al., [\[361\]](#),
- Identifikation von Risikopatientinnen mit einem Lynch-Syndrom [\[362\]](#), [\[363\]](#), [\[275\]](#) und
- mögliche therapeutische Implikationen: Ansprechen auf eine Therapie mit Immuncheckpointinhibitoren [\[364\]](#), [\[365\]](#),
- Ansprechen auf adjuvante Radiatio [\[366\]](#); hingegen schlechtes Ansprechen auf eine Gestagentherapie [\[367\]](#).

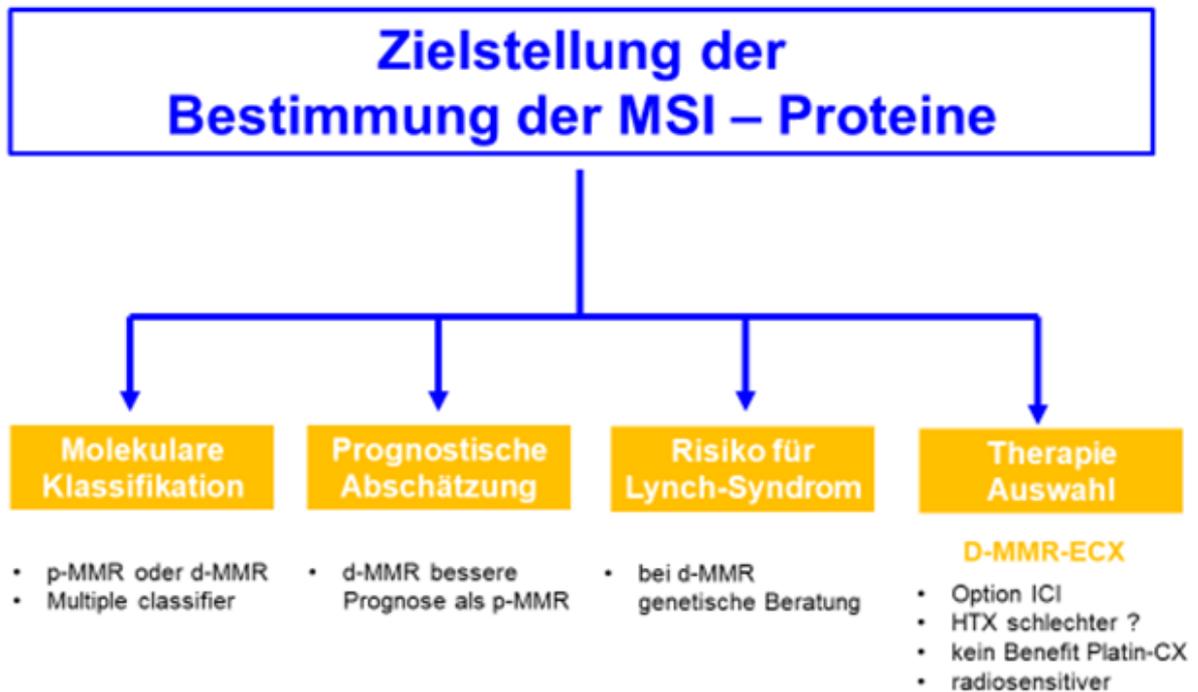


Abbildung 5: Zielstellung der immunhistochemischen Analyse der Mismatch Repair Proteine beim Endometriumkarzinom

4.5.12. Technische Aspekte der immunhistochemischen Bestimmung der MSI-Proteine

In Analogie zur S3-Leitlinie für kolorektale Karzinome [368], besteht weitgehender Konsens in den Empfehlungen der ESMO und der ISGyP bezüglich des bevorzugten Einsatzes der Immunhistochemie zur Bestimmung des MSI Status bzw. der MMR Proteine [363], [238], [275], [369], [239]. Diese kann bei Bedarf durch molekulare Analysen (Methylierungsassay, MSI-PCR) ergänzt werden.

Von Seiten der ESMO und der ISGyP wird die Verwendung aller vier Antikörper (MLH-1, PMS-2, MSH-2, MSH-6) empfohlen [239], [275], [363]. Im Gegensatz zum kolorektalen Karzinom gibt es beim EC bezüglich des Vergleiches von zwei versus vier Immunmarkern der mismatch-repair-Proteine nur wenige Studien [370], [371], in denen insgesamt 1.100 Patientinnen analysiert wurden. Beide Studien kommen zu dem Schluss, dass zwei MSI-Marker (PMS-2 und MSH-6) äquieffektiv zur Verwendung aller vier Marker (MLH-1, PMS-2, MSH-2 und MSH-6) sind. Jedoch wird darauf hingewiesen, dass die Verwendung von lediglich zwei MSI-Markern erst erfolgen sollte, wenn bei vorab erfolgter Evaluierung aller vier Marker verlässliche Färberesultate und eine sichere Interpretation in der jeweiligen Einrichtung gesichert ist [371]. Verschiedene Studien sowie die Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP) verweisen darauf, dass die Verwendung von zwei MMR-Antikörpern als kostengünstigere Alternative möglich ist [372], [370], [371], [373], [374]. Es soll in jedem Fall jedoch immer eine sequentielle Ergänzung der übrigen Marker möglich sein, wenn u.a. im jeweiligen Fall die Färbung bei einem der beiden initialen Marker (MSH-6 bzw. PMS-2) negativ oder nur fokal bzw. fleckförmig positiv ist oder aber die Kernfärbung schwach ausfällt [239], [363], [275].

Bei der Interpretation der immunhistochemischen Färberesultate bezüglich der MSI-Testung besteht eine vollständige Interobserver-Übereinstimmung von 90,4% was einem Kappa-Wert von 0,92 entspricht ([375]. Ergebnisse, die in einem Systematic Review bestätigt wurden [376].

Zwischen immunhistochemischer und molekularpathologischer Analyse des MSI-Status besteht eine Konkordanz von mehr als 95% [370], [377], so daß nicht zuletzt auch aus ökonomischen Gründen eine Kombination beider Methoden nicht generell notwendig ist [275], [372], in Einzelfällen mit unklaren Testergebnissen jedoch sinnvoll sein kann [275]. Dies wurde in der Metaanalyse von Raffone et al. bestätigt [373].

Im Falle des Ausfalls von MLH-1 ist molekularpathologisch im Kontext der Lynch-Diagnostik eine MLH-1-Promotormethylierung auszuschließen [363].

Die alleinige molekulare Testung des Tumorgewebes ist nicht zu empfehlen, da ein nicht unerheblicher Teil MSH-6-defizienter Tumoren u.U. nicht detektiert wird [363], [369], [372].

Das Vorgehen der MSI-Analyse ist folgend algorithmisch zusammengefasst (siehe nachfolgende Abbildung).

Eine heterogene Expression von MLH-1 und PMS-2 ist selten und zumeist bedingt durch eine Methylierung des MLH-1 Promotors bei sporadischen EC [378].

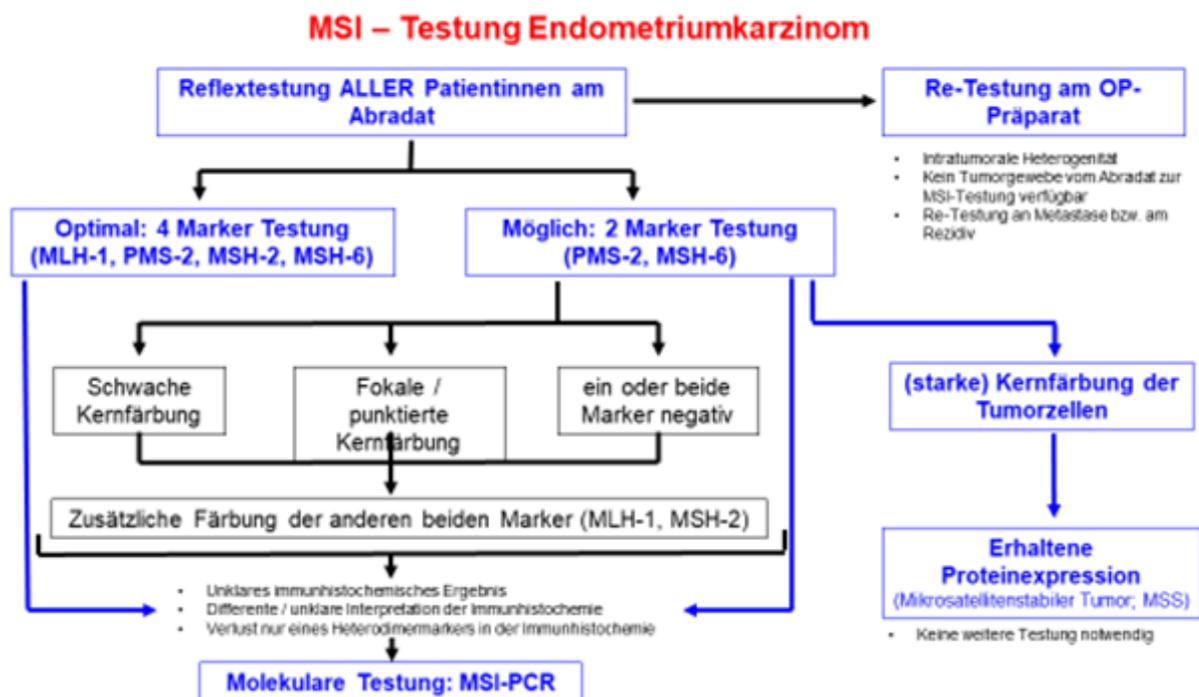


Abbildung 6: Algorithmus der immunhistochemischen Analyse der MMR-Proteine beim Endometriumkarzinom

4.38	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2023
EK	<p>Die MSI-Analyse beim Endometriumkarzinom soll primär immunhistochemisch erfolgen.</p> <p>Der primäre Einsatz von zwei Antikörpern (MSH-6 und PMS-2) ist möglich, mit Ergänzung des jeweiligen Partnerantikörpers (MSH2 bzw. MLH1) bei negativem Ergebnis.</p> <p>Die immunhistochemische Analyse der MMR-Proteine soll indikationsbezogen durch molekularpathologische Methoden (MLH-1-Promotormethylierung, MSI-PCR) ergänzt werden.</p> <p>Eine alleinige Verwendung molekularpathologischer Methoden soll nicht erfolgen.</p> <p>Die kombinierte Analyse mittels Immunhistochemie und Molekularpathologie soll nicht routinemäßig erfolgen.</p>	
	Starker Konsens	

4.5.13. Zeitpunkt der MMR/MSI-Bestimmung

Die immunhistochemische Bestimmung der MMR-Proteine wird entscheidend von der Präanalytik beeinflusst, deren bedeutendster Parameter die Gewebefixierung ist [379], [238], [380], <https://www.thebagp.org/download/bagp-bgcs-nice-mmr-pathway/>. In der Regelversorgung weist das Tumorgewebe des Hysterektomiepräparates oft autolysebedingte Veränderungen und eine unzureichende Fixierung auf [279]. Daher wird von der ESMO sowie der British Association of Gynaecological Pathologists (BAGP) die Bestimmung des MMR bzw. MSI-Status am Abradat empfohlen [238], <https://www.thebagp.org/download/bagp-bgcs-nice-mmr-pathway/>, da die Fixierung besser ist [372], und das Ergebnis bereits zum prätherapeutischen Tumorboard vorliegt. Eine Wiederholung der Untersuchung am OP-Präparat kann sinnvoll sein, wenn dieses eine am Abradat nicht sichtbare Tumorheterogenität aufweist. Wenn mittels Abrasio nur wenig Tumorgewebe gewonnen werden kann, sollte die Untersuchung ausschliesslich am OP-Präparat durchgeführt werden.

4.39	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2023
Empfehlungsgrad A	<p>Jedes neu diagnostizierte Endometriumkarzinom soll unabhängig vom Alter und dem histologischen Subtyp auf MMR-Defekt/MSI untersucht werden.</p> <p>Die MMR-/MSI-Analyse dient somit auch der Identifikation von Patientinnen, denen eine humangenetische Beratung angeboten werden soll.</p>	
Level of Evidence 4	[381], [382], [291], [344], [361], [366]	
	Starker Konsens	

4.5.14. Hereditäres Endometriumkarzinom

Die wesentlichsten hereditären EC treten im Rahmen des Lynch-Syndroms [369] [383], und Cowden-Syndroms auf [384], seltener bei BRCA-Mutationsträgerinnen [385], [386].

Rund 3-5% aller EC sind Lynch-assoziiert [369], [387]. Bisherige Daten zeigen, dass rund ein Drittel aller Patientinnen keine entsprechende Familienanamnese aufweisen und das EC das „Sentinel-Karzinom“ für ein Lynch-Syndrom ist, das in ca. zwei Drittel der Fälle nach dem 50. Lebensjahr diagnostiziert wird [388], [387], [389].

Insbesondere endometriode EC können morphologische Kriterien zeigen, die auf eine Lynch-Assoziation hinweisen [263], [390], [362], dennoch ist die HE-Morphologie kein ausreichender Prädiktor [389] [362]. Daher ist in jedem Fall eine immunhistochemische Analyse der MMR-Proteine bei jedem neu diagnostizierten EC unabhängig vom Alter der Patientin und dem histologischen Subtyp indiziert [362], [275], [391], [392]. Die immunhistochemische MMR-Analyse beim EC dient der Erkennung von Risikopatientinnen, denen in der Folge eine humangenetische Abklärung angeboten werden soll ([372], s. Abb. 6).

EC in Assoziation mit BRCA-Keimbahnmutationen (zumeist BRCA-1; [386]) zeigen zumeist eine seröse, seltener eine G3-endometriode Histologie, jeweils mit aberranter p53 Expression und/oder HRD [385]. Daher erscheint es sinnvoll, Patientinnen mit auffälliger Familienanamnese eine entsprechende humangenetische Beratung zu empfehlen [392].

4.5.15. Molekulare Klassifikation des Endometriumkarzinoms

Basierend auf den Ergebnissen des The Cancer Genome Atlas (TCGA) Projektes [393], ist in den letzten Jahren eine morpho-molekulare Klassifikation des EC erarbeitet worden [382], [394], [395], [396], [397]. Diese morpho-molekulare Klassifikation ist prognostisch relevant [382], [398], [399], [400], und wird zunehmend in therapeutische Entscheidungen implementiert [382], [401], [361], [240], [366], [402]. Daher wird ihre Anwendung in Abhängigkeit von Ressourcen von der WHO sowie der ISGyP und anderen Fachgesellschaften (ESGO, ESTRO, ESP) empfohlen [237], [275], [239]). Die wesentlichsten Charakteristika sind in den Tabellen "Tabelle 10" und "Tabelle 11" enthalten [240], [275], [393], [394], [398], [382], [361], [385]; [301], [403]. Der diagnostische Algorithmus ist in Abbildung 7 zusammengefasst.

Die molekulare Typisierung des EC wird derzeit nur für das endometriode Karzinom verwendet, für die selteneren histologischen Subtypen ist die Datenlage sehr eingeschränkt [237], [404], [396], [405], [406].

Die molekulare Typisierung des EC sollte zumindest die immunhistochemische Untersuchung der MMR Proteine und von p53 umfassen. Für die vollständige Klassifizierung wird die POLE Mutationsanalyse benötigt, für deren praktische Relevanz für low grade (G1-2), low stage (Stadium I/pT1) EC derzeit aber keine Evidenz vorliegt.

Die Risikostratifizierung gemäß ESGO-/ESTRO-/ESP-Empfehlung ist in Tabelle "Binäres/dualistisches Modell des Endometriumkarzinoms" in Kapitel 4.5 dargestellt.

4.40	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2023
Empfehlungsgrad A	Bei allen histologisch diagnostizierten primären EC soll eine immunhistochemische Bestimmung von p53 sowie der MMR-Proteine durchgeführt werden.	
Level of Evidence 4	[381] , [382] , [366] , [407] , [408] , [409] , [410]	
	Starker Konsens	

4.41	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2023
Empfehlungsgrad A	Bei G3 oder bei intermediate, high intermediate und high risk EC soll eine Mutationsanalyse der Exonuclease-Domäne von POLE durchgeführt werden.	
Level of Evidence 4	[381] , [382] , [366] , [407] , [408] , [409] , [410]	
	Konsens	

4.42	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2023
EK	Die molekulare Klassifikation (P53 und MMR-Defizienz) soll präoperativ erfolgen, d. h. am Abradat oder der Endometriumbiopsie.	
	Starker Konsens	

4.43	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2023
EK	Die POLE-Mutationsanalyse kann alternativ auch postoperativ erfolgen.	
	Starker Konsens	

Tabelle 13: Klinisch-pathologische Charakteristika der einzelnen molekularen Typen des Endometriumkarzinoms

	POLE mutant	MMR deficient	No special molecular profile	P53 abnormal
Häufigkeit	9%	28%	50%	12%
Alter	jüngere Frauen	Alle Altersgruppen	Alle Altersgruppen	
Assoziation mit Adipositas	Nein	Nein	Ja	Nein
Bezug zu Hyperöstrogenismus	Nein	Nein	Ja	Nein
Hereditäre Komponente	Selten	10% (Lynch)	Selten	BRCA möglich
Vorläuferläsion	Atypische Hyperplasie/EIN	Atypische Hyperplasie/EIN	Atypische Hyperplasie/EIN	Keine
Molekulare Veränderungen	POLE Mutationen	Mikrosatelliteninstabilität	Heterogen	P53 Mutationen
Anzahl an Mutationen	Sehr hoch (ultramutiert)	Hoch (hypermuriert)	Mäßig	niedrig
Histologie	Oft endometrioid G3, TIL/PER	Endometrioid low/high grade, un-/dedifferenziert, TIL/PER	Endometrioid low grade	Serös, Karzinosarkom, endometrioid high grade
Diagnostik	POLE Mutationsanalyse	MMR Immunhistochemie	Ausschlussdiagnose	P53 Immunhistochemie
Immunhistochemie	P53 Wildtyp*, MMR normal*	P53 Wildtyp*, MMR defizient	P53 Wildtyp, MMR normal	P53 abnormal, MMR normal
Tumorstadium	Häufig niedrig	Breite Spanne	Häufig niedrig	Meist hoch, Metastasen häufig (Lymphknoten, Organ)
LVSI	Häufig	Häufig	Variable	Häufig
Prognose	Sehr gut	Gut	Gut	Schlecht

* Bei multiple classifier können zusätzlich p53 abnormal bzw. MMR defizient sein
Abkürzungen: TIL = tumor infiltrating lymphocytes, PER = peritumorale Entzündung
Quellen: [385], [411], [361], [240], [382], [275], [398], [397], [394], [301]

Tabelle 14: Risikostratifizierung des Endometriumkarzinoms nach ESGO/ESTRO/ESP in Abhängigkeit von der molekularen Klassifikation

Risikogruppe	Molekulare Klassifikation unbekannt	Molekulare Klassifikation bekannt ^{1,2}
Niedrig	Stadium IA endometrioid + low-grade ³ + LVI negative oder fokal	Stadium I-II POLE-mut endometrioides Karzinom, ohne Residualtumor Stadium IA MMR-d/NSMP endometrioides Karzinom, low-grade, LVI negative oder fokal
Intermediär	Stadium IB endometrioid + low-grade* + LVI negative oder fokal Stadium IA endometrioid + high-grade* + LVI negative oder fokal Stadium IA nicht-endometrioid (serös, klarzellig, undifferenziertes Karzinom, Karzinosarkom, gemischt) ohne Myometriuminfiltration	Stadium IB MMR-d/NSMP endometrioides Karzinom, low-grade, LVI negative oder fokal Stadium IA MMR-d/NSMP endometrioides Karzinom, high-grade, LVI negative oder fokal Stadium IA p53-abn und/oder nicht-endometrioid (serös, klarzellig, undifferenziertes Karzinom, Karzinosarkom, gemischt), ohne Myometriuminfiltration
Hoch-intermediär	Stadium I endometrioid + erhebliche LVI unabhängig von Grading und Invasionstiefe Stadium IB endometrioid high-grade* unabhängig vom LVI Status Stadium II	Stadium I MMR-d/NSMP endometrioides Karzinom, erhebliche LVI, unabhängig von Grading und Invasionstiefe Stadium IB MMR-d/NSMP endometrioides Karzinom, high-grade* unabhängig von LVI Stadium II MMR-d/NSMP endometrioides Karzinom
Hoch	Stadium III-IVA ohne Residualtumor Stadium I-IVA nicht-endometrioid (serös, klarzellig, undifferenziertes Karzinom, Karzinosarkom, gemischt) mit Myometriuminfiltration, ohne Residualtumor	Stadium III-IVA MMR-d/NSMP endometrioides Karzinom ohne Residualtumor Stadium I-IVA p53-abn endometrioides Karzinom mit Myometriuminfiltration, ohne Residualtumor Stadium I-IVA MMR-d/NSMP seröses oder undifferenziertes Karzinom oder Karzinosarkom mit Myometriuminfiltration, ohne Residualtumor
Fortgeschritten metastasiert	Stadium III-IVA mit Residualtumor Stadium IVB	Stadium III-IVA mit Residualtumor, unabhängig vom molekularen Typ Stadium IVB, unabhängig vom molekularen Typ

Risikogruppe	Molekulare Klassifikation unbekannt	Molekulare Klassifikation bekannt ^{1,2}
<p>¹ Für POLE-mutierte Endometriumkarzinome im Stadium III-IVA und für MMR-defiziente oder NSMP klarzellige Endometriumkarzinome mit Myometriuminfiltration liegen keine ausreichenden Daten vor, um diese Patienten hinsichtlich der molekularen Klassifikation einer prognostischen Risikogruppe zuordnen zu können. Eine prospektive Erfassung dieser Tumoren wird empfohlen.</p> <p>² Siehe Text für „multiple classifier“ (Beispiel: Patienten mit POLE-Mutation und p53-Aberration sollen als POLE-mutiert eingeordnet werden).</p> <p>³ Laut WHO erfolgt ein zweistufiges Grading endometrioider Karzinome; G1- und G2-Karzinome gelten als low-grade, G3-Karzinome als high-grade (WHO 2020, Casey & Singh 2021).</p> <p>LVI = Lymphgefäßinfiltration, MMR-d= MMR defizient (entspricht einer Mikrosatelliteninstabilität), NSMP = nospecialmoleculardprofile (molekularpathologisch vollständig untersuchtes EC ohne POLE-Mutation und MMR Defizienz und mit p53 Wild Typ), POLE-mut = Polymerase E-mutiert</p> <p>Quelle: [239]</p>		

Derzeit gibt es keinen immunhistochemischen Surrogatmarker für die POLE-Mutation, daher ist in jedem Fall eine molekularpathologische Analyse mittels Sanger-Sequenzierung oder NGS unter Einschluss der Exome 9 bis 14 [394], [361], notwendig. Inwieweit eine fluoreszenzbasierte SNaPshot-Analyse als Alternativmethode [412], möglich ist, kann derzeit noch nicht beantwortet werden [275].

Die p53-Immunhistochemie ist ein akzeptierter Surrogatmarker für eine p53-Mutation in der Gynäkopathologie [413], [240], einschließlich des EC [414], der auch von der WHO empfohlen wird [237], und fester Bestandteil der molekularen Klassifikation [382], [394]. Dies wurde in einer aktuellen Metaanalyse bestätigt [415]. Gleichzeitig dient die p53-Immunhistochemie auch der korrekten morphologischen Typisierung [395], [263], [260]. Die Interpretation der Immunhistochemie wurde in Korrelation mit der Sequenzierung entwickelt [416], [246], rezente Daten orientieren sich am high-grade serösen Ovarialkarzinom [417]. Ein Vergleich der Immunhistochemie zwischen lokaler und zentraler Pathologie ergab eine Konkordanzrate von mehr als 95 % [414]. Gleiches gilt für den Vergleich Abtast versus Hysterektomie mit einer Konkordanzrate von rund 90 % [418], [414], und den Vergleich p53-Immunhistochemie und -Mutationsanalyse mit 92,3 % [419].

Eine diffuse/ausgedehnte aberrante p53-Expression ist mit 2–15 % in G1 endometrioiden (FIGO low grade) EC selten, jedoch mit 10–15 % bei G3 (FIGO high grade) endometrioiden Tumoren häufiger [240]. Eine diffuse Steroidhormonrezeptorexpression und PTEN-Verlust weisen auf eine endometrioider Morphologie hin. Entsprechend der ESMO/ESGO/ESTRO/ESP Risikostratifizierung (Tab. 3; [239]) sind diese Tumoren intermediate risk.

Endometrioider EC mit aberranter p53-Expression weisen eine vergleichbar ungünstige Prognose auf wie das seröse EC [400].

Eine Besonderheit beim EC ist die sog. subklonal-aberrante p53-Expression, die definiert wird als eine abrupte starke nukleäre p53-Expression (>75 % der Tumorzellkerne) in einem umschriebenen Tumorareal, welches >10 % des Gesamt tumors einnimmt [240], [361]. Sie ist Ausdruck einer intratumoralen Heterogenität mit passagerer Mutation im Rahmen der Tumorprogression und keine sog. founder mutation [417], [240], die zum derzeitigen Kenntnisstand keine prognostische Bedeutung hat [240]. Wichtig ist dabei eine exakte Kalibrierung der

Immunhistochemie im jeweiligen Institut unter Verwendung einer „low-expressor“-Positivkontrolle (z.B. Tonsille; [417]) und die Verwendung optimal fixierten Gewebes [413], [418]. Die Einordnung in die jeweilige molekulare Subgruppe soll entsprechend der überwiegenden Veränderung erfolgen.

Die intratumorale molekulare Heterogenität ist selten [420], und kommt bei EC mit multiplen Classifiern vor. Sie ist nicht durch Founder-Mutationen bedingt, sondern Ausdruck einer Tumorprogression durch epigenetische Veränderungen [413]. Die Einordnung in die molekulare Subgruppe erfolgt nach der überwiegenden molekularen Veränderung [413], [420].

Ist eine molekulare Subklassifikation des EC nicht möglich oder sind deren Ergebnisse inkonklusiv, kann zusätzlich zur Angabe des histologischen Subtyps ggf. der Zusatz NOS (not otherwise classified; z.B. gut differenziertes endometrioides EC NOS) erfolgen [240]. Davon klar abzugrenzen ist das EC mit NSMP (no special molecular profile), bei dem eine vollständige molekulare Untersuchung erfolgt ist, jedoch keine Eingruppierung in die Kategorie POLE-mutiert, p53-aberrant bzw. MSI-defizient erfolgte. Aufgrund der Heterogenität dieser molekularen Gruppe [406], [361], wurde versucht, diese Tumoren noch weiter zu stratifizieren [399], [421], [422], [423], [424]. Eine nukleäre beta-catenin Reaktivität korreliert mit einer CTTNB-exon 3-Mutation [422], und scheint auch mit einer ungünstigeren Prognose assoziiert zu sein [421], [422], [424]. Ebenso ist eine immunhistochemische L1CAM-Positivität bei NSMP-EC prognostisch ungünstig [425]. Die Datenlage hierfür ist jedoch nicht ausreichend, um CTTNB und L1CAM in die WHO oder ESGO-/ESTRO-/ESP-Klassifikation aufzunehmen [239], [407]. In der vorliegenden Leitlinie wird die Bestimmung von L1CAM mit dem Empfehlungsgrad 0 geführt. Sie kann z. B. sinnvoll sein, wenn eine fertilitätserhaltende Therapie eines frühen EC erwogen wird.

Bezüglich einer möglichen Änderung des molekularen Subtyps im Rahmen der Tumorprogression bzw. Metastasierung liegen nur wenige Daten vor. Erste Ergebnisse deuten darauf hin, dass der molekulare Subtyp stabil bleibt und es nur bei den p53-aberranten (serösen) EC zu einem therapeutisch relevanten HRD kommen kann [302].

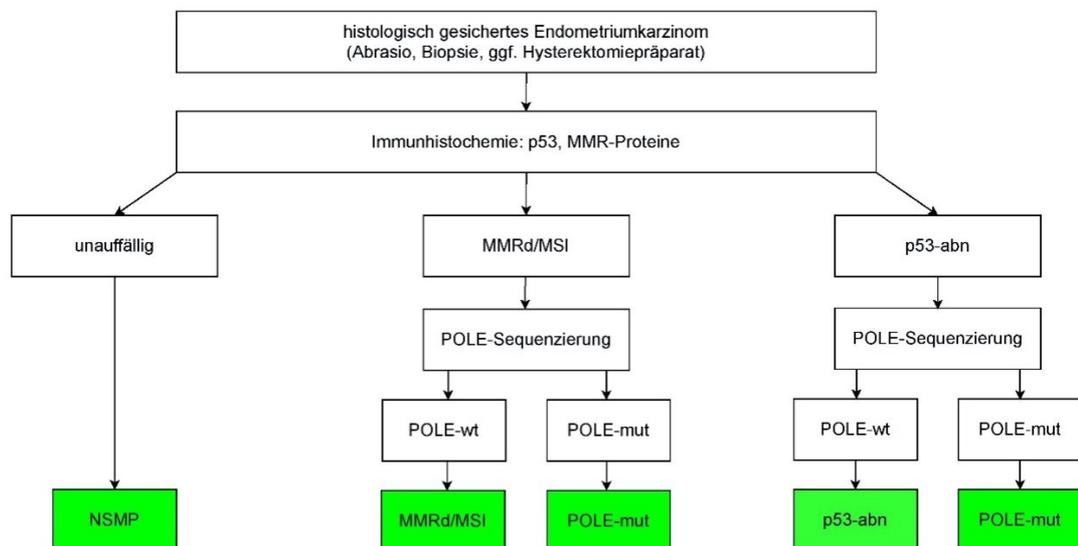
4.44	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2023
Empfehlungsgrad 0	Bei Low risk EC kann eine IHC-Bestimmung von L1CAM durchgeführt werden.	
Level of Evidence 4	[399], [426], [382], [410], [401], [361], [407]	
	Konsens	

4.5.16. Multiple molekulare Veränderungen („multiple classifier“)

3-5% aller EC sind „multiple classifier“, d.h. sie weisen mehr als einen molekularen Subtyp auf (TCGA 2013, [361], [240]). Insbesondere betrifft dies EC mit POLEmut bzw. MSI, in folgenden Konstellationen:

- POLEmut und MSI
- POLEmut und p53mut
- MSI und p53mut
- POLEmut, MSI und p53mut

Diese multiplen molekularen Alterationen scheinen aber ohne praktische Bedeutung zu sein. POLE-mutierte EC mit immunhistochemisch aberranter p53-Expression (p53mut) verhalten sich wie POLE-mutierte EC mit p53 Wild Typ [361]. Gleiches gilt für MSI EC und aberranter p53-Expression, MSI EC, EC mit POLEmut, MSI und aberranter p53-Expression und EC mit POLEmut und MSI [361]. Multiple classier EC sind zu etwa 75% G3-Karzinome mit endometrioider Histologie bzw. im FIGO-Stadium I [361]. Der Einfluss der POLE-Mutation auf das biologische Verhalten der Tumoren und die Existenz der „multiple classier“-EC unterstreicht die Bedeutung der POLE-Mutationsanalyse für die molekulare Klassifikation des EC [275], [240]. Die Datenlage ist zwar begrenzt, es handelt sich aber um ein sich rasch entwickelndes, neues Wissensgebiet.



NSMP = no special molecular profile; p53 = TP53; p53-abn = p53-abnorm; MMR = mismatch repair Proteine; MMRd = mismatch repair deficient; MSI = mikrosatelliteninstabil; POLE = Polymerase-Epsilon; - wt = Wildtyp; - mut = mutiert

Cave: bei allen nach histologischen Kriterien EC mit intermediate, high intermediate oder high risk (Tabelle 11) soll POLE sequenziert werden.

Abbildung 7: Empfohlener Algorithmus zur molekularen Klassifikation des Endometriumkarzinoms

4.5.17. Abradat versus Hysterektomie

Es besteht eine hohe Konkordanz zwischen Untersuchungen an Abradat und Hysterektomiepräparat von 90-95% und der molekularen Klassifikation insgesamt [418], [414], [427], [398], [396]. Daher ist eine Risikostratifizierung prinzipiell am Abradat möglich [241]. Eine Wiederholung der Untersuchung am Hysterektomiepräparat ist nur beim Nachweis einer zusätzlichen Tumorkomponente sinnvoll [420]. Unabdingbare Voraussetzung für eine adäquate molekulare Klassifikation ist die Verwendung optimal fixierten Gewebes [417], [363]. Dies ist meist am Abradat eher erfüllt als am Hysterektomiepräparat.

4.45	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2023
EK	Die molekulare Typisierung des Endometriumkarzinoms soll an optimal fixiertem Gewebe erfolgen, d.h. vorzugsweise am Abradat. Aufgrund einer hohen Konkordanzrate zwischen Abrasio und Hysterektomie soll eine nochmalige Bestimmung am OP-Präparat nicht erfolgen, insofern keine zusätzliche Tumorkomponente am Hysterektomiepräparat nachweisbar ist.	
	Starker Konsens	

4.5.18. PD-L1-Expression

MMR-defiziente und POLE-mutierte EC sind ultra- bzw. hypermutierte Tumoren [240], [403], gleiches gilt für die sog. multiple classifier [361]. In Analogie zu anderen Tumorentitäten [428], weisen MMR-defiziente und POLE-mutierte EC aufgrund ihrer genetischen Instabilität eine vermehrte Neoantigenexpression mit konsekutiv erhöhter Immunogenität auf. Morphologisch weisen diese EC zum Teil zahlreiche intra- und peritumorale Lymphozyten auf (s. Tabelle "ESGO/ESTRO/ESP – Risikostratifizierung des Endometriumkarzinoms in Abhängigkeit vom Vorliegen der molekular-pathologischen Untersuchungsergebnisse"; [411], [240], [275]). Die erhöhte Immunogenität geht auch einher mit einer vermehrten PD-L1-Expression [429], [430]. Ein möglicher Zusammenhang mit der Methylierung des MLH1 Promotors ist dabei unklar [429], [430].

4.5.19. Aufarbeitung und Befundung von Omentektomiepräparaten beim Endometriumkarzinom

4.46	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2023
EK	<p>Von Omentektomiepräparaten mit makroskopischer Tumorerinfiltration soll beim Endometriumkarzinom mindestens ein Paraffinblock untersucht werden.</p> <p>Bei makroskopisch fehlender Tumorerinfiltration 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>	
	Starker Konsens	

Die Omentektomie gehört zum Standard bei der operativen Therapie des Typ-II-Karzinoms und wird in Einzelfällen beim endometrioiden (Typ-I-)Karzinom und beim MMT durchgeföhrt.

Für die Aufarbeitung von Omentektomiepräparaten beim Endometriumkarzinom gibt es derzeit keine einheitlichen Richtlinien, auch nicht in den rezenten Empfehlungen des College of American Pathologists Tumorausdehnung [336], und der International Collaboration on Cancer Reporting [276]. Daher orientieren sich die nachfolgenden Punkte an Ergebnissen von Untersuchungen beim Ovarialkarzinom [431], [432], [433].

Auf die folgenden Punkte ist bei der makroskopischen Beurteilung und Gewebeentnahme zu achten [434]; CAP 2015, [279]:

- Dreidimensionale Größe des Netzresektates in cm
- Angabe der dreidimensionalen Größe einer Tumorerinfiltration in cm,
- Lamellierung in ca. 0,5 cm dicken Scheiben,
- Beschreibung der Anzahl und Größe intraomentaler Lymphknoten (mit Aufarbeitung wie im Abschnitt Lymphonodektomie beschrieben)
- Beschreibung und Einbettung von Herdbefunden,
- bei makroskopischer Tumorerinfiltration Einbettung von 1 (bis 2) Paraffinblöcken,
- bei fehlender makroskopischer Tumorerinfiltration Einbettung von 4 bis 6 Paraffinblöcken (Einbettung von mehreren Proben in einem Block möglich).

Der histopathologische Befundbericht soll folgende Angaben enthalten [434]; CAP 2015, [279]:

- maximale Ausdehnung einer Tumorerinfiltration in cm
- Angabe des histologischen Typs bei Tumorerinfiltration
- Zahl und Status intraomentaler Lymphknote
- Angabe eventueller nicht-maligner Befunde (z. B. entzündliche Veränderungen, Fettgewebsnekrosen, mesotheliale Hyperplasien)

Zur Dokumentation der Sorgfalt der Aufarbeitung erscheint es bei negativem Tumornachweis sinnvoll, die Zahl der untersuchten Proben bzw. Paraffinblöcke anzugeben (z. B. 7 Proben in 5 Blöcken untersuchtes Netzgewebe ohne Malignität mit 2 Lymphknoten ohne Metastasen (0/2) sowie 1 cm große ältere Fettgewebsnekrose).

Das Ergebnis der Peritonealzytologie, ist nicht stagingrelevant [327], korreliert jedoch mit einer (okkulten) Beteiligung des Omentums [435]; [436].

4.5.20. Aufarbeitung und Befundung von Lymphonodektomiepräparaten beim Endometriumkarzinom

4.47	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2023
EK	Bei Lymphonodektomiepräparaten im Rahmen der operativen Therapie beim Endometriumkarzinom sollen alle entfernten Lymphknoten komplett eingebettet und histologisch untersucht werden.	
	Starker Konsens	

4.48	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2023
EK	Lymphknoten bis ca. 0,2 cm maximaler Ausdehnung sollten in toto eingebettet und größere Lymphknoten entlang ihrer kurzen Achse halbiert bzw. lamelliert und ebenfalls komplett eingebettet werden.	
	Starker Konsens	

4.49	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2023
EK	Der Befundbericht von Lymphonodektomiepräparaten beim Endometriumkarzinom soll folgende Angaben beinhalten: <ul style="list-style-type: none"> • Angabe der Zahl der befallenen Lymphknoten im Verhältnis zur Zahl der entfernten Lymphknoten in Zuordnung zur Entnahmelokalisation (pelvin, paraaortal), • Angabe der Ausdehnung der größten Lymphknotenmetastase in mm/cm, • Angabe des Fehlens/Nachweises eines Kapseldurchbruches der Lymphknotenmetastase(n), • Angabe des Nachweises isolierter Tumorzellen im Lymphknoten sowie des Nachweises von Lymphgefäßeinbrüchen im perinodalen Fettgewebe und/oder der Lymphknotenkapsel. 	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die Aufarbeitung und Befundung von Lymphonodektomiepräparaten beim EC unterscheidet sich nicht zu der Leitlinie für das Zervixkarzinom (awmf.org); [437], [346]. Gleiches gilt für die Definition von isolierten Tumorzellen sowie von Mikro- versus Makrometastasen [346].

Ein Ultrastaging mit Anfertigung von Stufenschnitten und/oder immunhistochemischen Zusatzuntersuchungen kann die Zahl von Patientinnen mit isolierten Tumorzellen bzw. Mikrometastasen beim EC erhöhen [438]. Ein Ultrastaging mit Anfertigung von Stufenschnitten und/oder immunhistochemischen Zusatzuntersuchungen kann die Zahl von Patientinnen mit isolierten Tumorzellen bzw. Mikrometastasen beim EC erhöhen [438]. Ein Ultrastaging von negativen non-sentinel-Lymphknoten wird aber nicht empfohlen [242], [284], [346].

Die Unterscheidung von Mikro- und Makrometastasen sind beim EC nicht stagingrelevant. Studien deuten darauf hin, dass der Nachweis isolierter Tumorzellen (ITC) bzw. Mikrometastasen (pN1 mic) prognostisch bedeutsam sein könnte [439], [440], [441]. Allerdings erfolgt nicht in allen Studien die Trennung zwischen ITC und Mikrometastasen in ihrer Definition gemäß UICC [441], bzw. beide Parameter werden in der Auswertung zusammengefasst. Entsprechend den Empfehlungen im TNM sollen ITC und Mikrometastasen und ihre Unterscheidung im histologischen Befundbericht vermerkt werden und in die Stadieneinteilung einfließen.

4.50	Konsensbasiertes Statement	geprüft 2023
EK	Isolierte Tumorzellen im Sentinel-LK (<0,2mm) (pN0 (i+)) sind per se keine Indikation für eine adjuvante Strahlen- und/oder Chemotherapie. Diese wird nur bei entsprechenden zusätzlichen Risiken (z.B. p53-Mutation, Typ-II-EC, LVSI) empfohlen.	
	Starker Konsens	

4.51	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2023
EK	Bei Mikrometastasen (>0,2 mm, <2mm) (pN1(mi)) sollte eine adjuvante Strahlen- und/oder Chemotherapie erfolgen.	
	Starker Konsens	

Gerade bei low und intermediate risk EC werden durch Ultrastaging mehr positive Sentinel Nodes detektiert [440], [442], [443]. In gut der Hälfte der Fälle der positiven Sentinel Nodes beruhen diese auf isolierten Tumorzellen (ITC) oder Mikrometastasen [440], [442], [443], deren Relevanz für die Prognose zumindest unklar, möglicherweise sogar irrelevant ist [440], [443]. Die großzügige Durchführung einer Sentinel-Node-Biopsie mit Ultrastaging kann deshalb auch zu einem unnötigen Upstaging und der Einleitung von adjuvanten Therapien führen, die nur die Morbidität erhöhen, ohne die Prognose zu verbessern [440], [443]. Mikrometastasen (>0,2 mm bis ≤ 2 mm, pN1 (mi)) werden von den meisten Experten als metastatischer Befall gewertet, der eine adjuvante Therapie indiziert [439], [239].

In einer retrospektiven Studie konnte gezeigt werden, dass Patientinnen dasselbe PFS haben, wenn die als Nodal-positiv geltenden Mikrometastasen adjuvant behandelt wurden wie die Nodal-negativen [439]. Ob dies auf einen therapeutischen Effekt oder auf die fehlende Relevanz der Mikrometastasen zurückzuführen ist, kann durch diese Studie nicht geklärt werden.

In einer Metaanalyse der 8 geeigneten Studien zu dieser Fragestellung, in der auch die von Ignatov et al. [439], enthalten ist, zeigte sich, dass EC-Patientinnen mit pN0 (i+) oder pN1(mi) ein signifikant höheres Rezidivrisiko hatten, selbst wenn sie eine adjuvante Therapie erhalten hatten [444]. Die Relevanz des Nachweises von isolierten Tumorzellen oder Mikrometastasen im Sentinellymphknoten zur Indikation für einen adjuvanten Therapie ist damit noch nicht geklärt und weitere Untersuchungen sind erforderlich.

Zur möglichen prognostischen Bedeutung der extrakapsulären Ausbreitung liegen beim EC derzeit nur sehr wenige Daten vor [445]. Dennoch wird in allen AWMF-Leitlinien sowie der ICCR empfohlen, die extrakapsuläre Ausbreitung standardmäßig im Befundbericht zu erwähnen [446].

Parametranen (mesometranen) Lymphknoten gehören zu den regionären Lymphknoten beim EC [283], und sollen unter den pelvinen Lymphknoten subsumiert werden. Lymphknotenmetastasen dieser Lokalisation werden als pN1 und nicht als pT3b klassifiziert. Intraomentale Lymphknoten gehören ebenfalls zu den regionären Lymphknoten.

4.5.21. Aufarbeitung von Sentinel-Lymphknoten beim EC

4.52	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2023
EK	<p>Sentinel-Lymphknoten beim Endometriumkarzinom sollen parallel zu ihrer kurzen Achse lamelliert und vollständig eingebettet sowie in Stufenschnitten untersucht werden.</p> <p>Sentinel-Lymphknoten, die in der Hämatoxylin-Eosin-Färbung negativ sind, sollen zusätzlich immunhistochemisch untersucht werden (sog. Ultrastaging).</p>	
	Starker Konsens	

Hintergrund

In Bezug auf die histopathologische Untersuchung von Sentinel-Lymphknoten gibt es derzeit kein einheitliches Protokoll [242], [284], [447], dennoch soll immer ein Ultrastaging der Sentinel-Lymphknoten erfolgen [448], [449], [242], [284], [346], [438], [450], [239]. Die Aufarbeitung von Sentinel-Lymphknoten beim EC orientiert sich an der [S3-Leitlinie des Zervixkarzinoms](#) und der [S2k-Leitlinie des Vulvakarzinoms](#) sowie den Empfehlungen der Society of Gynecologic Oncology (SGO) für das EC [451].

Dabei sollen die Sentinel-Lymphknoten entlang ihrer kurzen Achse in ca. 0,2 cm starke Scheiben lamelliert und komplett eingebettet werden [242], [346], [452], [308]. Es sollten mindestens drei Stufenschnitte jeweils in einem Abstand von ca. 200 µm angefertigt und HE-gefärbt werden ([S3-Leitlinie Zervixkarzinom](#) und [S2k-Leitlinie Vulvakarzinom](#)). Lassen sich in den HE-gefärbten Schnittpräparaten keine Tumorzellen

nachweisen, soll eine immunhistochemische Untersuchung mit einem Pan-Zytokerantinantikörper (z.B. AE1/AE3) erfolgen [448], [449], [242], [284], [346], [450].

Im Fall einer intraoperativen Schnellschnittuntersuchung [308],[239], erfolgt die makroskopische Aufarbeitung wie beschrieben. Der/die Lymphknoten werden zur gänze für den Gefrierschnitt verwendet. Von den Gefrierblöcken sollten drei Stufenschnitte angefertigt werden ().

4.5.22. Morphologische Prognosefaktoren

Die WHO-Klassifikation, ISGyP und der ESGO/ESTRO/ESP Konsens empfehlen die Prognoseeinschätzung des EC morpho-molekular durchzuführen [237], [284], [239]. Diese besteht aus einer Kombination morphologischer, immunhistochemischer und molekularpathologischer Parameter [284], [240], [453], [239].

Etablierte Prognosefaktoren sind das Tumorstadium, der Nachweis von Lymphknotenmetastasen, der histologische Tumortyp nach WHO, das Grading beim endometrioiden EC sowie die molekulare Klassifikation [284], [240], [453], [239], [241].

Das Grading beim endometrioiden EC folgt den Empfehlungen der FIGO, wobei laut WHO G1 und G2-EC als low grade und G3-EC als high grade eingestuft werden (s.o., [237], [284], [239]).

Die myometrane Invasionstiefe sowie die Beteiligung des endozervikalen Stromas sind für die FIGO und das TNM stagingrelevant und prognoseassoziiert. Die Beteiligung endozervikaler Drüsen ist in der FIGO- bzw. TNM-Klassifikation nicht stagingrelevant und wird im Stadium FIGO I/pT1 subsumiert. Es ist jedoch empfehlenswert, diesen Befund im Pathologiebericht zu erwähnen.

Der Status der Peritonealzytologie ist nicht mehr stagingrelevant, soll jedoch im histopathologischen Befundbericht erwähnt werden [284], [242].

Der histologische Tumortyp nach WHO ist ein integraler Bestandteil des Befundberichts [304], [284], [239], [240]. Die alleinige Bedeutung des histologischen Typs wird jedoch zunehmend durch die molekulare Klassifikation modifiziert [240], [260], [263].

Gemischte EC bestehen aus ≥ 2 histologischen Typen, von denen einer serös oder klarzellig sein muss, ohne Berücksichtigung der Quantität.

Karzinoidkarzinome (MMMT) mit heterologer mesenchymaler Komponente, höherem Tumorstadium und große Tumoren sind offenbar prognostisch ungünstig [269]; [454]. Die Majorität der Karzinoidkarzinome sind molekular p53-mutierte Tumoren [406].

Beim endometrioiden EC kommt der Tumorgröße offenbar prognostische Relevanz zu [455].

Inkomplett resezierte Tumoren (R1- oder R2-Situation) weisen eine signifikant höhere Lokalrezidivrate auf [456]; [457]. Daher kann die inkomplette Tumorresektion als prognostisch relevanter Faktor eingeordnet werden.

Dem sog. MELF-pattern (microcystic, elongated and fragmented glands) als Invasionsmuster beim EC kommt aufgrund einer höher Frequenz an okkulten Lymphgefäßeinbrüchen, Lymphknotenmetastasen sowie der Assoziation zur epithelial-mesenchymalen Transition eine prognostische Bedeutung zu [458], [459]. Inwieweit

das vom kolorektalen Karzinom bekannte tumor budding prognostisch relevant ist [460], kann derzeit noch nicht abgeschätzt werden.

In einer Untersuchung von mehr als 25.000 Patientinnen der Stadien FIGO IA/T1a und IB/T1b wiesen Lymphgefäßeinbrüche (LVSI) ein 4- bis 10-fach erhöhtes Risiko für Lymphknotenmetastasen auf [343]. Unter LVSI-positiven EC ist das Ausmaß der LVSI prognostisch relevant [291], [288].

In vielen Untersuchungen wird die Veneninfiltration nicht explizit evaluiert oder die Infiltration in kleine Venen/Venolen unter vascular invasion bzw. Befall des lymphovaskulären Raums subsumiert. Studien zur Bedeutung einer Veneninfiltration fehlen [461]; [457].

Die Perineuralscheideninfiltration ist ein beim Endometriumkarzinom bisher unzureichend untersuchter Parameter [461]; [457].

Der immunhistochemische Nachweis von Steroidhormonrezeptoren korreliert mit dem endometrioiden EC [241], [263]. Daher ist deren prognostische Bedeutung als unklar einzuschätzen [462].

Bezüglich der Bedeutung von Nomogrammen zur Prognoseabschätzung ohne oder mit Einschluss molekularer Daten, besteht derzeit nur ungenügende Evidenz [463], [464], [465].

Anderen molekularen Markern außerhalb der TCGA-basierten Subklassifikation kommt derzeit beim EC keine Bedeutung zu [241], [275].

Morphologische Prognosefaktoren sowie die Notwendigkeit deren Angabe im histopathologischen Befundbericht sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

Tabelle 15: Zusammenfassung von Standard-*, Risiko- und Prognosefaktoren und deren Therapierelevanz beim Endometriumkarzinom und malignen Müllerschen Misch tumor (MMMT; Karzinosarkom)

Name	Standard-faktor	Risiko-/Prognose-faktor	Therapie-relevanz
Tumorstadium	ja	ja	ja
Myometrane Invasionstiefe	ja	ja	ja
Lymphknotenstatus	ja	ja	ja
Histologischer Tumortyp nach WHO	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
Ausmaß der Lymphgefäßinfiltration	ja	ja	unklar
Veneninvasion (V-Status)	ja	unklar	nein
Resektionsränder (Residualtumorstatus; R-Klassifikation)	ja	ja	ja
Grading	ja	ja	ja
Tumorlokalisation im Uterus	ja	unklar ¹	nein
Dreidimensionale Tumorgöße in cm	ja	unklar ²	nein
Assoziierte endometriale Hyperplasie	nein	nein	nein
Invasionsmuster	ja	unklar ³	nein ⁴
Hormonrezeptorstatus	nein	unklar	nein
L1CAM	nein	ja / unklar	unklar
molekulare Klassifikation	Vollständige molekulare Klassifikation erstrebenswert	ja	ja
Molekulare Marker (außer POLE, MMR, p53)	nein	nein	nein
Nomogramme	nein	nein	nein

*Der Begriff Standardfaktor beschreibt Parameter, die essenziell für den histopathologischen Befundbericht sind, bzw. Untersuchungsverfahren, die routinemäßig zum Einsatz kommen sollen.

1 Eine Tumorlokalisation im Isthmus uteri kann auf eine Lynch-Assoziation hinweisen. Allein aufgrund der topographisch-anatomischen Nähe kann möglicherweise ein erhöhtes Risiko einer Zervixinfiltration bestehen, sonographisch/radiologisch zu beurteilen ist.

2 Die Tumorgöße hat vermutlich prognostische Bedeutung beim endometrioiden EC. Die molekularen Daten sind nicht mit berücksichtigt.

3,4 Das MELF-Pattern ist mit einer höheren Rate an (okkulten) Lymphgefäßinbrüchen und konsekutiv höheren Zahl an Lymphknotenmetastasen assoziiert.

5. Therapie der Präkanzerosen und des frühen Endometriumkarzinoms

5.1. Endometriumhyperplasien

5.1.1. Endometriumhyperplasie ohne Atypien

5.1	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2023
Empfehlungsgrad B	Eine einfache Endometriumhyperplasie ohne Atypien sollte nicht durch Hysterektomie behandelt werden.	
Level of Evidence 3	[341], [466]	
	Starker Konsens	

5.2	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2023
Empfehlungsgrad 0	Bei einer komplexen Endometriumhyperplasie ohne Atypien kann eine Hysterektomie erwogen werden.	
Level of Evidence 3	[466]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die WHO definiert in ihrer aktuellen Nomenklatur die Endometriumhyperplasie ohne Atypien und die atypische Endometriumhyperplasie (AEH), synonym: endometriale intraepitheliale Neoplasie = EIN [341].

Bei der Endometriumhyperplasie ohne Atypien handelt es sich um eine benigne Veränderung, die in der Regel beobachtet bzw. konservativ behandelt wird (z. B. systemische Gestagene, orale Kontrazeptiva, Gestagen-IUP, Gewichtsreduktion; cave: östrogen-/androgenproduzierender Tumor) und nur in Ausnahmefällen operiert wird. Das Risiko für die Entstehung eines invasiven EC liegt bei 1 % [341].

Die in der früheren WHO-Klassifikation enthaltene Gruppe „komplexe Endometriumhyperplasie ohne Atypien“ wurde aufgegeben und ist jetzt in der Gruppe „Endometriumhyperplasie ohne Atypien“ enthalten [341].

In einem aktuellen systematischen Review und Metaanalyse wurden allerdings 12 Studien mit 804 Patientinnen mit Endometriumhyperplasie ohne Atypien im Abradat oder einer Endometriumbiopsie analysiert, bei denen anschließend eine Hysterektomie (HE) durchgeführt worden war. Bei 566 Frauen mit einfacher nicht atypischer Endometriumhyperplasie wurden in 2 % im HE-Präparat okkulte EC gefunden. Bei den 238 Patientinnen mit komplexer nicht atypischer Hyperplasie im Abradat oder der Biopsie lag in 12,4% ein EC im HE-Präparat vor [466].

5.1.2. Atypische Endometriumhyperplasie (AEH)

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

5.3	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2023
Empfehlungsgrad A	Bei postmenopausalen Patientinnen und bei prämenopausalen Patientinnen mit abgeschlossener Familienplanung und Vorliegen einer atypischen Hyperplasie des Endometriums soll eine totale Hysterektomie mit Salpingektomie beidseits und ggf. eine Ovarektomie beidseits durchgeführt werden	
Level of Evidence 1	[341], [234]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Bei der Endometriumhyperplasie mit Atypien besteht ein hohes Entartungsrisiko [341]. In bis zu 60 % liegt bei der im Abradat oder der Biopsie gestellten Diagnose „Endometriumhyperplasie mit Atypie“ im Hysterektomiepräparat bereits ein invasives Karzinom vor [467].

Bei atypischen Endometriumhyperplasien (AEH) und EC pT1a, G1 führt die totale Hysterektomie (+ Adnexektomie) zu krankheitsspezifischem 5-Jahres-Überleben von mindestens 99 % [468]. Bei einer suprazervikalen Hysterektomie bzw. einer Endometriumbiopsie verbleibt Endometrium im Uterus bzw. im Zervixstumpf, so dass diese Operationen bei einer AEH nicht zu empfehlen sind [469].

In Anbetracht des hohen Entartungsrisikos einer atypischen Endometriumhyperplasie treten mögliche Einschränkungen der Lebensqualität durch die Hysterektomie (s. S3-Leitlinie „Indikation und Methodik der Hysterektomie bei benignen Erkrankungen“, Version 1.2, April 2015, AWMF-Registernummer: 015/070, <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-070.html>) [470], in den Hintergrund. Lediglich ein noch nicht erfüllter Kinderwunsch sollte einen Verzicht auf eine Hysterektomie bei atypischer Endometriumhyperplasie als Option eröffnen.

5.1.2.2. Vorgehen bei AEH bei prämenopausalen Frauen

5.4	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2023
EK	Bei Vorliegen einer atypischen Hyperplasie 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 oder bestimmte Formen des Lynch-Syndroms) vorliegen.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Zu den Risiken der Belassung der Adnexe bei prämenopausalen Frauen, die wegen einer AEH eine Hysterektomie erhalten, gibt es keine aussagekräftigen Studien. Nach heutigem Kenntnisstand sollte mit der Patientin zur Prophylaxe eines Tuben-/Ovarial-/Peritonealkarzinoms die Entfernung beider Salpingen besprochen werden [\[471\]](#).

Beim endometrioiden EC pT1 wurde in einer Metaanalyse von 5 Fall-/Kontrollstudien kein Unterschied im Gesamtüberleben gefunden, wenn die Ovarien entfernt bzw. belassen wurden [\[472\]](#). Eine spätere Metaanalyse von 7 retrospektiven Kohortenstudien von Frauen mit EC im Stadium I (1419 Patientinnen mit Ovarerhalt, 15.826 Frauen mit Hysterektomie und beidseitiger Adnexektomie) fand zwischen beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Gesamt- und des krankheitsfreien Überlebens, auch nicht bei prämenopausalen Frauen (HR Gesamtüberleben=0,99 ; 95% KI= 0,56-3,93) [\[473\]](#). Wenn man diese Ergebnisse (LoE 3) für das frühe EC akzeptiert, könnte es auch für AEH gelten.

Bei Frauen mit einer AEH und mit einer familiären Disposition für Ovarialkarzinom im Rahmen eines hereditären Brust- und Ovarialkarzinom-Syndroms bzw. eines Lynch-Syndroms sollten die Ovarien nicht belassen werden. Da allerdings nicht alle Formen des Lynch-Syndroms auch mit einem erhöhten Risiko für ein Ovarialkarzinom einhergehen, sollte bei Nachweis einer Keimbahnmutation in den Lynch-Genen eine Beratung durch eine auf diesem Gebiet kompetente Humangenetiker*In erfolgen, bevor über den Ovarerhalt entschieden wird (siehe [Kapitel 10](#)).

5.1.2.3. Fertilitätserhalt bei Frauen mit AEH

5.5	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2023
EK	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.	
	Starker Konsens	

5.6	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2023
EK	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 (m/w/d) gestellt oder bestätigt wurde.	
	Starker Konsens	

5.7	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2023
EK	Bei Wunsch nach Uteruserhalt können bei Vorliegen einer atypischen Hyperplasie Uterus und Adnexe belassen werden, wenn eine Laparoskopie mit vaginalem Ultraschall oder eine MRT zur bestmöglichen Beurteilung des Risikos eines Adnexbefalls und/oder einer myometranen Infiltration erfolgt ist.	
	Starker Konsens	

5.8	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2023
EK	Wenn nach 6 Monaten konservativer Behandlung eine Komplettremission der AEH zu verzeichnen ist, sollte die geplante Schwangerschaft angestrebt werden.	
	Starker Konsens	

5.9	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2023
EK	Wenn aktuell kein Kinderwunsch besteht, soll eine Erhaltungstherapie durchgeführt werden. Alle 6 Monate soll eine Endometriumbiopsie erfolgen.	
	Starker Konsens	

5.10	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2023
Empfehlungsgrad A	Nach Erfüllung oder Aufgabe des Kinderwunsches soll eine totale Hysterektomie (+/- beidseitiger Salpingektomie +/-, beidseitiger Ovarektomie) erfolgen.	
Level of Evidence 4	[474] , [475] , [476] , [477] , [478]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Eine konservative Therapie der AEH kann erwogen werden, wenn noch ein unerfüllter Kinderwunsch besteht und die Fertilität erhalten bleiben soll.

Bisher wurden zahlreiche Arbeiten über die konservative Therapie von Patientinnen mit atypischer Endometriumhyperplasie (AEH) und frühem EC publiziert [\[469\]](#), [\[479\]](#). Nur wenige dieser Publikationen erfüllen die Qualitätskriterien (Mindestanzahl an Patientinnen, Mindestbehandlungsdauer, ausreichende Nachbeobachtung u. a.), die sie für einen systematischen Review verwertbar erscheinen ließen.

Seit 2012 sind 5 Metaanalysen und systematische Reviews erschienen, die, obwohl sie auf dem gleichen Pool von Publikationen basierten, zu variierenden Aussagen kamen [\[480\]](#), [\[479\]](#). Die eingesetzten konservativen Therapien unterschieden sich erheblich: Hydroxyprogesteron 500 mg/d oral, Medroxyprogesteronacetat 10–1800 mg/d oral, Megestrolacetat 160 mg/d oral, natürliches Progesteron 200 mg/d oral 14.–25. Zyklustag, Gestagen-IUP u. a. [\[480\]](#), [\[479\]](#).

Die Gruppe um Bristow fand 45 geeignete Studien mit 391 Patientinnen. 66 % dieser Frauen mit AEH hatten unter konservativer Therapie eine komplette Remission. Bei 14 % der Patientinnen persistierte die AEH, bei 23 % kam es nach initialer Remission zu einem Rezidiv. 41 % der Frauen mit konservativ behandelter AEH wurden schwanger [\[480\]](#).

Eine britische Arbeitsgruppe wählte 34 Publikationen mit 154 Patientinnen aus. 86 % der Frauen hatten eine Remission, 26 % ein Rezidiv und 26 % eine Lebendgeburt [\[481\]](#).

Eine australische Arbeitsgruppe fand nur 12 Publikationen, die ihren Kriterien entsprachen, mit 117 Patientinnen. Hier hatten 74 % der Frauen mit AEH eine komplette Remission, bei 2,7 % persistierte die AEH und bei 20 % kam es nach anfänglichem Ansprechen zu einem Rezidiv [\[482\]](#).

Eine französische Arbeitsgruppe fand 24 Studien, die ihren Qualitätsanforderungen entsprachen, publizierte aber lediglich die gepoolten Ergebnisse für AEH und EC (s. u.) [\[483\]](#).

Die Therapie der AEH mit einem Levonorgestrel-IUP bietet theoretisch den Vorteil der hohen lokalen Gestagenkonzentration bei geringer systemischer Gestagenbelastung [\[479\]](#). Die vorliegenden Studien liefern widersprüchliche Ergebnisse und sind methodologisch unzureichend (zu kleine Fallzahlen, retrospektive Fallsammlungen)

[479]. Die Analyse der Cochrane Collaboration von 2013 kommt zu dem Ergebnis, dass es keine geeigneten Studien gibt, die die Sicherheit und Wirksamkeit eines Levonorgestrel-IUP zur Behandlung der AEH belegen [479].

Mandelbaum et al. analysierten retrospektiv 245 Patientinnen mit komplexer atypischer Endometriumhyperplasie, die systemisch (n=176) mit Gestagenen oder mit einem Levonorgestrel -IUP (n=69) behandelt worden waren. Das Gestagen-IUP führte in 79% zu einer kompletten Remission, die systematische Gestagenbehandlung in 47%. (HR=3,32; 95% KI=2,39- 4,62). Eine Progression zum Karzinom fand bei 4,5% der Frauen mit Gestagen-IUP und bei 16% der Patientinnen mit systemischer Gestagenbehandlung statt (HR=0,28; 95% KI=0,11-0,73). Vor allem morbid adipöse Patientinnen profitierten von der Behandlung mit Gestagen-IUP [484].

5.1.2.4. **Metformin- und Gestagentherapie bei Endometriumhyperplasie**

Das orale Antidiabetikum Metformin (MET) wurde in einer Reihe von klinischen Studien als Therapeutikum zur Behandlung der Endometriumhyperplasie (EH) untersucht. Eine Cochrane-Metaanalyse mit Analyse der Daten bis 2017 identifizierte 3 randomisierte Studien mit insgesamt lediglich 77 Probandinnen und fand keinen therapeutischen Effekt für MET hinsichtlich Remissions-, Progressions- oder Rezidivraten [485]. Einige neuere Studien fanden allerdings Hinweise auf einen therapeutischen Effekt von MET. Tehrani et al. verglichen bei 60 Frauen mit EH ohne Atypien 40 mg Megestrolazetat (MA) tgl. für 4 Wochen kombiniert mit 1000 mg MET tgl. für 3 Monate oder Placebo [486]. Nach 3 Monaten unterschieden sich die Remissionsraten (27/30 [93%] vs. 19/30 [70%]) signifikant zugunsten der MET-Gruppe. In einer retrospektiven Analyse von 245 Frauen mit komplexer EH war eine konkomitante MET-Einnahme mit erhöhten Remissionsraten unter Levonorgestrel-Spirale (LNG-IUD) assoziiert (87% vs. 59% nach 6 Monaten), nicht jedoch mit erhöhten Raten unter oraler Gestagentherapie (23% vs. 28% nach 6 Monaten) [487]. Yang et al. randomisierten 150 Frauen mit atypischer EH oder frühem EC G1/2 zu Megestrolazetat (160 mg 1x1 tgl.) mit/ohne MET (500 mg 3x1 tgl.) [488]. Nach 4 Monaten erreichte die Kombinationstherapie höhere Komplettremissionsraten (34% vs. 21%; p=0,09). Nach 8 Monaten war dieser Unterschied allerdings nicht mehr nachweisbar.

Insgesamt kann aufgrund der verfügbaren Datenlage derzeit MET nicht als zusätzliches Therapeutikum zur Behandlung der EH empfohlen werden, da ein eindeutiger Wirknachweis fehlt.

Angesichts der möglichen klinischen Konsequenzen (u. a. unnötige Hysterektomie bei jüngeren Frauen versus unzureichende Würdigung einer potenziell lebensbedrohlichen Krebserkrankung) und den großen Schwierigkeiten in der pathologischen Differenzialdiagnose (EH ohne Atypien, EH mit Atypien, gut differenziertes endometrioides EC) ist es sinnvoll, die Zweitmeinung eines mit dieser Problematik besonders vertrauten Pathologen einzuholen [324].

Da eine durch Studien belegte konservative Behandlung für die AEH nicht existiert, können nur konsensbasierte Empfehlungen gegeben werden.

Da häufig ein nicht detektiertes synchrones invasives EC vorliegt, ist es ratsam, auch die AEH konservativ mit einer Dosierung zu behandeln, die beim manifesten EC Wirkung zeigt (Medroxyprogesteronacetat 200–250 mg/d oral; Megestrolacetat 160–200 mg/d) (siehe [Kapitel 9](#), sowie in [Kapitel 5.2](#) Statement 5.18).

Es werden histologische Kontrollen (Pipelle, Hysteroskopie, fraktionierte Abrasio) nach 6 Monaten empfohlen. Persistiert die AEH oder tritt ein Progress zum EC auf, ist die Hysterektomie indiziert [324]. Angesichts der relevanten Rezidivrate nach zunächst erfolgreicher konservativer Behandlung der AEH sollte nach Erfüllung oder Aufgabe des Kinderwunsches die Hysterektomie durchgeführt werden [324], [483]. Untersuchungen zur Lebensqualität unter konservativer Therapie der AEH liegen nicht vor.

Konsultationssfassung

5.2. Frühes Endometriumkarzinom

5.2.1. Vorgehen beim frühen Endometriumkarzinom

5.11	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2023
Level of Evidence 3	Bei Vorliegen eines frühen Endometriumkarzinoms (endometrioid, pT1a G1) führt eine totale Hysterektomie mit beidseitiger Adnexektomie zu einem krankheitsspezifischem 5-Jahres-Überleben von 99%.	
	[489]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Bei Vorliegen eines frühen Endometriumkarzinoms (endometrioid pT1a, G1) führt die totale Hysterektomie mit beidseitiger Adnexektomie zu einem krankheitsspezifischen 5-Jahres-Überleben von 99 % [\[468\]](#).

5.2.2. Belassung der Adnexe bei prämenopausalen Frauen mit frühem Endometriumkarzinom

5.12	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2023
EK	Bei Vorliegen eines endometrioiden Endometriumkarzinoms 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, bestimmte Formen des Lynch-Syndroms) vorliegen und die Patientin über das Risiko aufgeklärt ist.	
	Konsens	

Hintergrund

Die Daten zur Belassung der Ovarien beim frühen EC sind im Hintergrundtext zur AEH aufgeführt. Zu beachten ist jedoch, dass auch bei jungen Frauen mit frühem Endometriumkarzinom G1 oder pT1a in bis zu 25,5 % synchrone Ovarialkarzinome bzw. ovarielle Metastasen auftreten können [\[490\]](#).

Es ist zu beachten, dass in der präoperativen Bildgebung und selbst bei intraoperativer Beurteilung der Ovarien ein Teil dieser Tumoren nicht aufgefallen war [\[490\]](#).

In einer retrospektiven Kohortenstudie von 282 jungen Frauen (15–49 Jahre) mit EC hatten 27 ein Lynch-Syndrom (9,6 %), 151 (53,4 %) eine Östrogendominanz (Adipositas, PCOS usw.) und 104 (36,8 %) weder ein Lynch-Syndrom noch eine Östrogendominanz. Bei den Patientinnen mit Lynch-Syndrom fand sich in 23,1 % ein synchrones

Ovarialkarzinom, bei den Frauen mit Östrogendominanz in 6,6 % und bei den EC-Patientinnen aus der „Weder-noch“-Gruppe in 21 % [383].

5.2.3. Synchrones Endometrium- und Ovarialkarzinom

Frauen mit 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 [491]. Junge Frauen mit EC haben allerdings ein deutlich erhöhtes Risiko für ein synchrones Ovarialkarzinom (SEOC), das in der Literatur zwischen 11 % bis 36 % angegeben wird [492], [493], [494], [490], [495]. 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 [496]. 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 vergleichsweise gut. So berichten z. B. Oranratanaphan et al. [492], 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 immunhistochemischen Analysen wie z. B. PAX-8, das in primären Ovarialkarzinomen, nicht jedoch in EC-Metastasen exprimiert wird [497]. In der Literatur wird die Rate an Ovarialmetastasen sehr unterschiedlich angegeben und liegt zwischen 12 % [490], und 87 % [492], was auf eine schwierige histopathologische Zuordnung hinweist.

Eine exakte Diagnostik und Unterscheidung zwischen SEOC und EC mit Ovarialmetastasierung ist von großer klinischer Bedeutung, da Patientinnen mit EC und ovarieller Metastasierung eher 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 HNPCC-assoziierten Mutation. Während bei Frauen mit EC die Rate von Lynch-Syndromen etwa zwischen 4 und 11% liegt [498], weisen junge Frauen mit SEOC in etwa 40 % der Fälle ein Lynch-Syndrom auf [495]. Die Durchführung eines Lynch-Syndrom-Screenings soll daher bei jungen Frauen mit SEOC durchgeführt werden. (s. auch Kapitel 10, Empfehlung 10.6).

5.2.4. Fertilitätserhalt bei Frauen mit frühem Endometriumkarzinom

5.13	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2023
EK	Bei Frauen mit nicht abgeschlossener Familienplanung und endometrioidem cT1a ohne Myometriuminfiltration, G1, p53-wt und L1CAM-negativem 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.	
	Starker Konsens	
5.14	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2023
EK	Bei Wunsch nach Uteruserhalt können bei Vorliegen eines endometrioidem cT1a, ohne Myometriuminfiltration G1, p53-wt und L1CAM-negativem Endometriumkarzinoms Uterus und Adnexe erhalten werden, wenn der Patientin eine Beratung durch eine Reproduktionsmedizinerin/ Reproduktionsmediziner zur Beurteilung der Chancen der Erfüllung eines Kinderwunsches empfohlen wurde.	
	Starker Konsens	
5.15	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2023
EK	Bei Wunsch nach Uteruserhalt und endometrioidem cT1a, ohne Myometriuminfiltration G1, p53-wt und L1CAM-negativem 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.	
	Starker Konsens	

5.16	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2023
EK	Bei endometrioidem cT1a ohne Myometriuminfiltration, G1, p53-wt und L1CAM-negativem 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 (m/w/d) die Diagnose eines gut differenzierten (G1) endometrioiden EC, das Progesteronrezeptoren exprimiert, gestellt wurde.	
	Starker Konsens	
5.17	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2023
EK	Bei endometrioidem cT1a ohne Myometriuminfiltration, G1, p53-wt und L1CAM-negativem Endometriumkarzinom 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 so weit wie möglich ausgeschlossen wurde.	
	Starker Konsens	
5.18	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2023
EK	Bei endometrioidem cT1a ohne Myometriuminfiltration, G1, p53-wt und L1CAM-negativem Endometriumkarzinom und Wunsch nach Fertilitätserhalt können Uterus und Adnexe belassen werden, wenn eine suffiziente medikamentöse Behandlung mit Medroxyprogesteronacetat 200-250 mg/d/p.o.) oder Megestrolacetat (160-200 mg/d/p.o.) oder einem Levonorgestrel-IUP (52 mg) erfolgt.	
	Starker Konsens	
5.19	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2023
EK	Wenn nach sechsmonatiger konservativer Behandlung eine komplette Remission des Endometriumkarzinoms zu verzeichnen ist, sollte ggf. in Kooperation mit einem Reproduktionsmediziner (m/w/d) die geplante Schwangerschaft angestrebt werden.	
	Konsens	

5.20	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2023
EK	Bei Patientinnen mit endometrioidem cT1a ohne Myometriuminfiltration, G1, p53-wt und L1CAM-negativem Endometriumkarzinom ohne aktuellen Kinderwunsch sollte eine Erhaltungstherapie (Levonorgestrel-IUP, orale Kontrazeptiva, zyklische Gestagene) erfolgen und alle 6 Monate eine Endometriumbiopsie durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

5.21	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2023
EK	Wenn nach sechsmonatiger konservativer Behandlung kein Ansprechen des Karzinoms zu verzeichnen ist, sollte die Hysterektomie durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

5.22	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2023
EK	<p>Bei Wunsch nach Uteruserhalt können bei Vorliegen eines endometrioidem Endometriumkarzinom (cT1a, G1, p53-wt und L1CAM-negativ) Uterus und Adnexe belassen werden, wenn folgende Voraussetzungen erfüllt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Information, dass die fast immer zur Heilung führende Standardbehandlung die totale Hysterektomie ist, • Einverständnis mit engmaschiger Nachsorge, • Aufklärung über Notwendigkeit der Hysterektomie nach Erfüllung oder Aufgabe des Kinderwunsches, • zur Diagnosesicherung Hysteroskopie mit gezielter Biopsie oder Abrasio, • Laparoskopie mit vaginalem Ultraschall oder MRT zum Ausschluss eines Adnexbefalls/einer myometranen Infiltration, • Diagnose durch einen in der gynäkologischen Pathologie erfahrenen Pathologen (m/w/d) gestellt oder bestätigt, • Behandlung mit MPA oder MGA oder LNG-IUD (52 mg), • nach 6 Monaten erneute Hysteroskopie mit Abrasio sowie Bildgebung. Wenn kein Ansprechen, Hysterektomie, • bei kompletter Remission Anstreben der Schwangerschaft (Reproduktionsmediziner (m/w/d)), • falls aktuell kein Kinderwunsch besteht: Erhaltungstherapie und alle 6 Monate Endometriumbiopsie, • nach Erfüllung oder Aufgabe des Kinderwunsches: totale Hysterektomie und beidseitige Adnexektomie empfehlen. 	
	Konsens	

Hintergrund

EC sind Malignome, die unbehandelt meistens zum Tod führen. Die Mehrzahl der EC in frühen Stadien mit guter Differenzierung werden in nahezu 100 % durch eine Hysterektomie geheilt. Ein Verzicht auf diese kurative Operation bedarf einer strengen Indikationsstellung. Es sollte ein konkreter Kinderwunsch und nicht nur ein abstrakter Wunsch nach Erhalt der Fertilität vorliegen. Der Patientin soll erläutert werden, dass sie auf eine kurative Behandlung eines Malignoms zumindest vorübergehend verzichtet, mit möglicherweise fatalen Folgen (Progression der Erkrankung, Metastasierung), selbst wenn eine Schwangerschaft ausgetragen wird [\[481\]](#).

Ruiz et al. analysierten die Daten von 23.231 Patientinnen mit EC Stadium I, die < 50 Jahre alt waren. 873 von ihnen waren konservativ behandelt worden. In der multivariaten Analyse hatten Patientinnen im Stadium IA ein 5 Jahresüberleben von 97,5 % (Hysterektomie) bzw. 97,5% (konservative Therapie mit Gestagenen). Bei den Patientinnen im Stadium I B betrug die Überlebensraten 97,5% (Hysterektomie) und 75% (Gestagene) [\[499\]](#).

Gonthier et al. identifizierten aus der SEER-Datenbank 1106 Frauen mit auf das Endometrium beschränkten EC G2 oder G3, die jünger als 45 Jahre alt waren. Bei 49 Patientinnen wurde eine uteruserhaltende Therapie durchgeführt. Das 5 Jahres Gesamtüberleben betrug 94,8% (Hysterektomie) bzw. 78,2% (Uteruserhalt) (HR=6,6; 95% KI=3,3-13,4). Das krankheitsspezifische Überleben betrug 99,3 % (Hysterektomie) und 86,2% (Uteruserhalt) (HR=15,8%; 95% KI=5,5-45,2) [\[500\]](#).

Greenwald et al. bestimmten das 15-Jahresüberleben von 6.339 Frauen mit EC Stadium I G1/G2, aus der SEER Datenbank (1993-2012). Nach propensity score matching betrug die krebsspezifische Mortalität 9,2% (95% KI=3,4%-24%) bei den konservativ behandelten Frauen und 2,1 % (95% KI=1,5-2,8%) bei Patientinnen nach Hysterektomie. Durch Verwendung anderer Definitionen wurde dann jedoch kein signifikanter Unterschied in der Sterblichkeit gefunden [\[501\]](#).

Gunderson et al. [\[480\]](#), berichteten in ihrem systematischen Review von 48 % Remissionen von EC G1 unter konservativer Therapie. Die mediane Zeit bis zum Ansprechen betrug 6 Monate. 35 % der Frauen, deren EC ursprünglich angesprochen hatte, erlitten ein Rezidiv. 35 % der Patientinnen mit EC wurden schwanger.

Gallos et al. [\[481\]](#), berichteten von einer Remissionsrate von 76 %, einer Rezidivrate von 40 % und einer Lebendgeburtenrate von 28 %. 3,6 % der Frauen entwickelten ein Ovarialkarzinom, 2 % hatten einen Progress zu höheren Stadien, 2 von 408 konservativ behandelten EC-Patientinnen verstarben an ihrer Erkrankung.

Eine australische Analyse der Literatur fand eine komplette Remission unter oraler Gestagentherapie bei 72 % der EC-Patientinnen und eine Rezidivrate von 20 %. 3 % der Frauen hatten unter Gestagentherapie einen Progress des EC [\[482\]](#).

Die französische Analyse, die die Daten für AEH und EC poolte, fand eine Remissionsrate von 81 % und eine Rezidivrate (nach initialem Ansprechen) von 30 %, die Schwangerschaftsrate betrug 32 %, bei 15% der Patientinnen mit EC trat eine Progression auf [\[483\]](#). Die französische Analyse zeigte, dass nach neunmonatiger konservativer Behandlung nicht mehr mit weiteren Remissionen zu rechnen war. Die Rezidivwahrscheinlichkeit nach initial erfolgreicher konservativer Behandlung nahm jedoch kontinuierlich zu [\[483\]](#).

Eine weitere Metaanalyse dieser Gruppe fand, dass die Remissionsrate bei konservativer Therapie höher war, wenn die Probengewinnung zur Diagnosestellung durch operative Hysteroskopie durchgeführt worden war (OR für Remission 2,31; 95% KI=1,10-4,84) [502].

Zur Abhängigkeit der Erfolgsrate einer konservativen Therapie des frühen EC bei Kinderwunsch von der p53 und L1CAM -Expression liegen keine Daten vor. Es ist aber logisch bei den frühen EC, die eine p53-Mutation oder eine L1CAM -Überexpression aufweisen, angesichts der ungünstigen Prognose von einem fertilitätserhaltenden Vorgehen abzuraten. Die immunhistochemische Bestimmung von L1CAM, die generell mit dem Empfehlungsgrad 0 empfohlen wird, sollte großzügig durchgeführt werden, wenn eine fertilitätserhaltende Therapie geplant wird.

In einer aktuellen Metaanalyse hatten die Expression des Estrogen- und /oder Progesteronrezeptors keine prädiktive Aussagekraft bezüglich des Ansprechens von Endometriumhyperplasien mit Atypien oder frühen EC auf eine konservative Therapie mit oralen Gestagenen. Bei der Therapie mit einem Levonorgestrel-IUP hatten ER- und oder PR-Expression eine signifikante prädiktive Aussagekraft. Die Genauigkeit war aber zu gering, um einen klinischen Einsatz zu empfehlen [503]. Auch die schon genannte Metaanalyse von Guillon et al. fand keinen signifikanten prädiktiven Wert für die Expression der beiden Steroidrezeptoren [502].

In den Studien, die analysiert wurden, fanden stark variierende Gestagendosen Anwendung. Eine eindeutige Dosisempfehlung kann deshalb nicht gemacht werden. Es erscheint der Leitliniengruppe logisch, hier Dosen anzuwenden, die in der Therapie des fortgeschrittenen EC wirksam sind (Medroxyprogesteronacetat 200–250 mg/d oral; Megestrolacetat 160–200 mg/d oral) [504], [505].

Die Statements, Empfehlungen und Hintergrundtexte zum Fertilitätserhalt beim Endometriumkarzinom sind eins zu eins in die S2k-Leitlinie „Fertilitätserhaltung bei onkologischen Erkrankungen“ (AWMF-Registernummer: 015-082, <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/anmeldung/1/II/015-082.html>) übernommen worden, nachdem die Konsensuskonferenz dieser Leitlinie sie nochmals abgestimmt hatte. Hierbei ergab sich eine 100%-ige Übereinstimmung zwischen den Experten der S3-Leitlinie Endometriumkarzinom und der S2k-Leitlinie Fertilitätserhaltung.

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](#)). In Ausnahmefällen kann auf die operative Entfernung der Ovarien verzichtet werden ([Kapitel 5](#); Empfehlungen 5.12).

6.1.1. Parametrienresektion

6.1	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2023
Empfehlungsgrad A	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.	
Level of Evidence 3	[506]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Traditionell wurde beim EC des Stadiums pT2 (Befall des Zervixstromas) die radikale Hysterektomie (Resektion der Parametrien) empfohlen [\[507\]](#). Diese Empfehlung basierte auf kleinen Fallserien, wie z. B. Tamussino et al. [\[508\]](#), die bei 2 von 16 Patientinnen mit Zervixbefall ein kontinuierliches Vorwachsen des Karzinoms vom Zervixstroma in die Parametrien fanden. Die japanische GOTIC-Studiengruppe [\[316\]](#), analysierte retrospektiv die Daten von 300 EC-Patientinnen mit Verdacht auf makroskopischen Zervixbefall. 74 Frauen hatten eine radikale, 112 eine modifiziert radikale und 114 eine einfache Hysterektomie erhalten. Der Typ der Hysterektomie hatte keinen Einfluss auf die Rate an Lokalrezidiven, das progressionsfreie und das Gesamtüberleben, selbst wenn ein eindeutiger Zervixbefall am Hysterektomiepräparat nachgewiesen wurde. Bei den Gruppen mit radikaler bzw. modifiziert radikaler Hysterektomie fanden sich signifikant häufiger intraoperative Komplikationen und postoperative Miktionsstörungen.

Eine aktuelle Metaanalyse von 10 retrospektiven Kohortenstudien mit 2.866 Patientinnen zeigte keinen signifikanten Vorteil der radikalen Hysterektomie für das Gesamtüberleben (HR 0,92; 95 % CI 0,72-1,16; P = 0,484) oder das progressionsfreie Überleben (HR 0,75; 95 % CI 0,39-1,42; P = 0,378). Auch nach Berücksichtigung einer adjuvanten Strahlentherapie ergab sich kein Vorteil einer radikalen Hysterektomie [\[506\]](#). Bei Befall der Parametrien liegt ein Stadium pT3b vor, das unter dem Aspekt der R0-Resektion mit einer radikalen Hysterektomie behandelt werden sollte.

6.2. Lymphonodektomie

6.2	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2023
EK	Bei Patientinnen mit Endometriumkarzinom (alle Stadien und Histologien) sollen die LK, die bei der laparoskopischen oder offenen Inspektion der Bauchhöhle vergrößert erscheinen und/oder palpatorisch auffällig sind („bulky nodes“) entfernt werden.	
	Starker Konsens	

6.3	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2023
EK	Ein Lymphknotensampling unauffälliger Lymphknoten soll nicht durchgeführt werden.	
	Konsens	

6.4	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2023
EK	Wenn bei Patientinnen mit Endometriumkarzinom ein operatives LK-Staging durchgeführt wird, soll dies nicht als Sampling durchgeführt werden, sondern als systematische LNE oder Sentinel-Node-Biopsie.	
	Starker Konsens	

6.5	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2023
Empfehlungsgrad A	Beim low risk Typ-I-Endometriumkarzinom pT1a, G1/2, keine bulky nodes, p53-wt, LICAM negativ oder nicht bestimmt, soll keine systematische Lymphadenektomie durchgeführt werden.	
Level of Evidence 1	[509]	
	Starker Konsens	

6.6	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2023
EK	Liegt bei einem Typ-I-Endometriumkarzinom pT1a (ohne myometrane Infiltration), G1/G2, eine p53-Mutation (intermediate risk) oder eine L1CAM-Überexpression (high-intermediate risk) vor, kann eine Sentinel-Node-Biopsie, ggf. gefolgt von einer systematischen LNE, durchgeführt werden.	
	Konsens	

6.7	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2023
EK	Liegt präoperativ ein Typ-I-Endometriumkarzinom cT1a, G3, oder cT1b, G1/2 und keine p53-Mutation, L1CAM negativ oder nicht bestimmt (d.h. mindestens ein intermediate risk Endometriumkarzinom) vor, kann die Sentinel-Node-Biopsie durchgeführt werden, ggf. gefolgt von einer systematischen LNE. Auf eine primäre systematische LNE sollte verzichtet werden.	
	Starker Konsens	

6.8	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2023
EK	Beim Endometriumkarzinom Typ I, cT1b, G3 (high-intermediate risk group) sollte ein operatives LK-Staging -Sentinel-LNE oder (sentinelgestützte) systematische LNE erfolgen.	
	Starker Konsens	

6.9	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2023
EK	Liegt präoperativ ein Typ-I-Endometriumkarzinom cT1a, G3, oder cT1b, G1/2 und eine p53-Mutation (high risk) vor, sollte ein operatives LK-Staging (Sentinel-LNE und/oder (sentinelgestützte) systematische LNE) erfolgen.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die Stadieneinteilung bei Patientinnen mit einem EC basiert auf dem Ergebnis der Stagingoperation (FIGO 2020), s. hierzu [Kapitel 4.5.9](#), dort insbesondere Tabelle "Die neue FIGO-/TNM-Klassifikation" bezüglich der FIGO/TNM-Stadien. Die Entfernung von Lymphknoten aus dem Lymphabflussgebiet des Tumors dient der Detektion vom tumorbehafteten Lymphknoten zwecks a) Bestimmung der Prognose, b) Identifikation von Patientinnen in einem fortgeschrittenen Stadium, die eine adjuvante systemische

Therapie benötigen, c) eventuell therapeutischen Zwecken durch die Entfernung okkultter Metastasen und Mikrometastasen.

Über alle Stadien besteht eine ca. 15%-ige Wahrscheinlichkeit, bei der Diagnose eines EC eine Lymphknotenmetastasierung zu haben [510]. Diese Häufigkeit variiert jedoch je nach Ausmaß der myometranen Infiltration und dem Grading von ca. 0 % bis 31 % [511]. Die Lymphknotenmetastasierung ist ein prognostischer Faktor, wobei eine zunehmende absolute Zahl an LK-Metastasen, das Verhältnis von positiven LK zu der Gesamtzahl entfernter LK und die Lokalisation der LK-Metastasen mit der Prognose korreliert sind [512], [513]. Ca. 22 % der Patientinnen im präoperativ vermuteten Stadium I zeigen nach operativem Staging ein höheres Tumorstadium [514].

Eine aktuelle Cochrane-Analyse fasst im Sinne einer Metaanalyse die Ergebnisse der beiden einzigen publizierten prospektiv randomisierten Studien zur Durchführung der Lymphadenektomie beim frühen EC zusammen [515]. Der ASTEC-Trial untersuchte die Überlebensrate von Standardchirurgie (HE plus BSO) versus Standardchirurgie plus pelviner Lymphadenektomie bei Patientinnen mit in der präoperativen Diagnostik auf das Korpus beschränktem EC [516]. Insgesamt wurden 1.408 Patientinnen in einen Standardchirurgie- (n = 704) und einen Lymphadenektomiearm (n = 704) randomisiert.

Im Standardarm wurde eine abdominale Hysterektomie mit bilateraler Salpingo-Oophorektomie (BSO), peritonealer Spülung und Palpation von paraaortalen Lymphknoten mit Entfernung der verdächtigen Lymphknoten durchgeführt. Im Lymphadenektomiearm wurden zusätzlich die iliakalen Lymphknoten und die Lymphknoten der Fossa obturatoria systematisch entfernt. Postoperativ erfolgte eine risikoadaptierte (low, intermediate-risk, high) Randomisation hinsichtlich der Durchführung einer adjuvanten Radiotherapie versus nihil. Die 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate (OS) betrug für den Standardarm 81 % (95 % CI 77 %-85 %) und für den Lymphadenektomiearm 80 % (95 % CI 76 %-84 %). Die rezidivfreie 5-Jahres-Überlebensrate (RFS) lag im Standardarm mit 79 % (95 % CI 75 %-83 %) höher als in der Lymphadenektomiegruppe (73 % [95 % CI 69 %-77 %]), war jedoch nicht signifikant unterschiedlich. Risikostratifiziert (low, intermediate- bzw. high-risk) wurde der relative Effekt einer zusätzlichen Lymphadenektomie versus alleiniger Standardchirurgie bestimmt, wobei sich kein Vorteil zugunsten der Lymphadenektomie ergab (OS p = 0,55; RFS p = 0,35). Auffällig war eine höhere Lymphödeme rate im Lymphadenektomiearm (mäßig bis schwer) im Vergleich zum Standardarm.

Benedetti Panici et al. [517], untersuchten in ihrem RCT 514 Patientinnen mit einem endometrioiden oder adenosquamösen Endometriumkarzinom im präoperativen FIGO (1988)-Stadium I. Sie wurden in einen Lymphadenektomie- (n = 264) und einen Kontrollarm ohne Lymphadenektomie (n = 250) randomisiert. Standardtherapie in beiden Armen war die Hysterektomie mit bilateraler Salpingo-Oophorektomie.

In der Lymphadenektomiegruppe wurden die externen iliakalen Lymphknoten und obturatorischen einschließlich interiliakalen Lymphknoten entfernt. Die Lymphadenektomie wurde mit der Resektion der Lymphknoten abgeschlossen, die über den und lateral der „üblichen iliakalen Lymphknoten“ lokalisiert waren. Patientinnen mit FIGO (1988)-Stadium IB Grad 1 wurden von der Teilnahme ausgeschlossen. Das 5-Jahres-OS war in der Lymphadenektomiegruppe niedriger als in der Gruppe ohne Lymphadenektomie (85,9 % versus 90,0 %), aber der Unterschied zwischen beiden Gruppen war nicht signifikant (Todesfallrisiko 1,16; 95 % CI 0,67–2,02; p = 0,59). Das 5-Jahres-DFS zeigte zwischen den beiden Gruppen mit 81,0 % bzw.

81,7 % keinen signifikanten Unterschied (Unterschied zwischen beiden Gruppen Todesfallrisiko 1,20; 95 % CI 0,75–1,91; $p = 0,41$).

Sowohl frühe als auch späte postoperative Komplikationen kamen bei Patientinnen, bei denen eine Lymphadenektomie durchgeführt wurde, signifikant häufiger vor (81 Patientinnen in der Lymphadenektomiegruppe und 34 Patientinnen in der Gruppe ohne Lymphadenektomie, $p = 0,001$).

Die Operationen mit pelviner systematischer Lymphadenektomie führten zu einer präziseren chirurgischen Stadieneinteilung, weil in der Lymphadenektomiegruppe signifikant mehr Patientinnen mit Lymphknotenmetastasen gefunden wurden als in der Gruppe ohne Lymphadenektomie (13,3 % versus 3,2 %; Unterschied = 10,1 %; 95 % CI = 5,3 %–14,9 %; $p < 0,001$). In der Lymphadenektomiegruppe wurden ungefähr 10 % der Patientinnen nach der Operation als Stadium FIGO IIIC eingeteilt. Die Autoren konkludieren, dass eine systematische pelvine Lymphadenektomie zwar zu einem präziseren chirurgischen Staging, nicht aber zu einer Verbesserung des DFS oder OS führt.

Entsprechend der Ergebnisse der beiden eingeschlossenen Studien schlussfolgerten die Autoren des Cochrane-Reviews, dass es bei vermuteter Erkrankung im Stadium I keinen Anhalt dafür gibt, dass die Durchführung im Vergleich mit dem Verzicht auf eine Lymphadenektomie das Sterbe- oder Rezidivrisiko verringern kann [518]. Zusätzlich besteht bei Durchführung einer Lymphadenektomie eine erhöhte operationsbedingte Morbidität mit vermehrter Lymphozelenbildung. Die Autoren halten auch fest, dass es derzeit keine Evidenz aus RCTs für Patientinnen mit fortgeschrittenem Tumorstadium bzw. hohem Rezidivrisiko gibt.

In Ergänzung der beiden prospektiv randomisierten Studien zeigten drei weitere Studien bei insgesamt 936 Low-risk-Patientinnen im Stadium I, G1 und G2 (sowie nach Mayo-Kriterien zusätzlich endometrioider Histologie und Tumordurchmesser < 2 cm) ein exzellentes Gesamtüberleben (96–98,9 %) ohne Durchführung einer Lymphadenektomie [519], [520], [521]. Gleiche Ergebnisse findet auch eine SEER-Analyse mit über 50.000 Patientinnen [522].

In den beiden RCTs wurde nur eine pelvine LNE durchgeführt. In einer Arbeit aus der Mayo-Klinik zeigte die Arbeitsgruppe um Podratz [523], die eine qualifizierte systematische LNE durchführte, dass bei Patientinnen mit Stadium pT1c oder G3 oder mit Durchmesser des Tumors > 2 cm 63 von 281 (22 %) Patientinnen Lymphknotenmetastasen hatten. Davon waren in 51 % sowohl pelvine als auch paraaortale Lymphknoten betroffen, in weiteren 16 % nur paraaortale Lymphknoten. Lediglich 33 % hatten einen isolierten Befall der pelvinen Lymphknoten.

Viele Autoren verstehen unter einer paraaortalen LNE die Entfernung der Lymphknoten bis zur Arteria mesenterica inferior und haben deutlich niedrigere Raten positiver paraaortaler Lymphknoten. Alle Autoren, die bis zum Nierenstiel lymphadenektomieren, haben ähnliche Zahlen wie die Gruppe um Podratz [523], da die Mehrzahl der paraaortalen Lymphknotenmetastasen in der Gegend des Nierenstiels liegen. Unter dieser Prämisse wurde in beiden randomisierten Studien wahrscheinlich nur ein Drittel der nodal-positiven Patientinnen komplett lymphadenektomiert. In der italienischen Studie wurden im Mittel 30 pelvine Lymphknoten entfernt [517]. Im ASTEC-Trial wurden in 60 % der Operationen weniger als 15, in 35 % der Fälle weniger als zehn Lymphknoten entfernt. In beiden Studien fanden sich zahlreiche Patientinnen mit Low-risk-Tumoren (49 % im Nicht-LNE-Arm der britischen Studie).

Bei diesen Tumoren ist nur in einem minimalen Prozentsatz mit befallenen Lymphknoten zu rechnen und damit auch der potenzielle Nutzen der LNE sehr gering. In der italienischen Studie waren High-risk-Karzinome (seröse, klarzellige) mit unter 1 %, in der britischen Studie mit 7 % vertreten. In der britischen Studie findet sich eine Häufung der Patientinnen mit niedrigeren Risiken in der Nicht-LNE-Gruppe [516]. In der italienischen Studie war die adjuvante Therapie freigestellt. In der Nicht-LNE-Gruppe wurden 25 % der Frauen nachbestrahlt, in der LNE-Gruppe nur 17 % [517]. In der britischen Studie erfolgte nach der Operation sogar noch eine zweite Randomisierung (\pm Teletherapie). Die Indikation zur Brachytherapie war wiederum freigestellt und diese erfolgte in 52 % [516]. Man könnte rechnen, dass in der britischen Studie nur ein Drittel der Probandinnen eine ausreichende Wahrscheinlichkeit für positive Lymphknoten hatte. Von diesen wäre nur ein Drittel mit einer ausschließlich pelvinen LNE korrekt behandelt worden. Und bei diesen wiederum wurde nur in einem Drittel der Fälle eine ausreichende Anzahl von Lymphknoten entfernt. Dies bedeutet, dass weniger als 4 % der Patientinnen im LNE-Arm zur Beantwortung der Fragestellung beitragen kann.

Auch eine Schlussfolgerung der Autoren der italienischen Studie ist kritisch zu betrachten. Die Autoren weisen hierbei darauf hin, dass während der Studie zwei RCTs erschienen sind, die zeigten, dass die adjuvante Therapie nicht mit der Überlebensrate in Verbindung gebracht wurde, so dass der Effekt der adjuvanten Radiotherapie einen eingeschränkten Effekt auf das primäre Ergebnis dieser Studie (Gesamtüberlebensrate) hat. Demgegenüber stehen die Ergebnisse eines aktuelleren Cochrane-Reviews, der einen Vorteil im Gesamtüberleben bei Durchführung einer adjuvanten platinhaltigen Chemotherapie fand – unabhängig von der Durchführung einer adjuvanten Radiotherapie [524].

Dies legt den Schluss nahe, dass Maßnahmen, die zu einer präziseren Bestimmung des Nodalstatus beitragen, in eine Prognoseverbesserung münden können.

Dem gegenüberzustellen ist die mehrfach belegte Lymphadenektomie-assoziierte höhere Morbidität und das mögliche Overtreatment vieler Patienten, die ja bedingt durch Adipositas und Co-Morbiditäten ein hohes operatives Risikoprofil aufweisen.

Insofern ist es sinnvoll, die Durchführung, Technik und Umfang einer Lymphadenektomie mit dem Ziel einer Prognoseverbesserung durch Identifikation von Patientinnen mit Indikation für eine adjuvante Therapie an die zu erwartende Wahrscheinlichkeit einer Lymphknotenmetastasierung anzupassen. Technik soll hierbei die Differenzierung einer pelvinen (ausgehend vom der Kreuzungsstelle der V. circumflexa ilium profunda mit der A. iliaca ext. bis zur Hälfte der A. iliaca communis) bzw. pelvinen und paraaortalen (von der Hälfte der A. iliaca comm. bis zum Abgang der A. mesenterica inf. [inframesenterisch] bzw. bis Höhe Mündung der linken Nierenvene [infrarenal]) beschreiben. Der Umfang bezieht sich auf die Zahl der tatsächlich entfernten Lymphknoten in einem bestimmten Drainagegebiet.

Eine weitere Metaanalyse, die neben den oben diskutierten RCTs 7 weitere Beobachtungsstudien einschloss, zeigte, dass die Durchführung einer systematischen Lymphadenektomie (unsystematische Lymphadenektomie definiert als die Entfernung von ≤ 10 –11 Lymphknoten, systematische Lymphadenektomie ≥ 10 –11 LK) das OS bei Patientinnen mit Intermediate- und High-risk-Tumoren verbessert [525]. Kritisch anzumerken ist, dass die Metaanalyse ganz erheblich von den nicht prospektiv erhobenen SEER-Daten [468], die ja nach Unterauswertung in dieser Arbeit zwischen 62

% bis 72 % der Patientinnen beisteuern und einen starken einseitigen, ja dominierenden Effekt haben, beeinflusst wird.

Eine andere Auswertung der gleichen SEER-Datenbank [526], dokumentiert einen ganz offensichtlichen, undetektierten Selectionsbias. In dem Versuch, diese Imbalance der SEER-Daten auszugleichen, kommen Bendifallah et al. [522], nach einem Propensity-Score-Matching (das von fast 51.000 Patientinnen nur 22.800 für die weitere Auswertung übrig lässt) zu einer restriktiveren Aussage hinsichtlich des Nutzens der LNE.

Zusammenfassend ist angesichts der durch die systematische Literatursuche und -bewertung gefunden aktuellen Studienevidenz festzuhalten, dass es derzeit keine verlässlichen Daten aus randomisierten Studien gibt, die einen Vorteil einer systematischen Lymphadenektomie bzw. einer sentinel-gestützten Lymphadenektomie oder einer alleinigen sentinel-Lymphadenektomie hinsichtlich des rezidivfreien oder Gesamtüberlebens bei Patientinnen mit EC des FIGO-Stadiums I gibt.

Die Empfehlungen 6.5 bis 6.11 mit Empfehlung einer systematischen Lymphadenektomie bzw. einer sentinel-gestützten Lymphadenektomie beruhen daher nicht auf überzeugender klinischer Evidenz und sind nur als Expertenmeinung zu werten. Auch für die Selektion von Patientinnen zur Durchführung einer systematischen Lymphadenektomie bzw. einer sentinel-gestützten Lymphadenektomie anhand von molekularen bzw. immunhistochemischen Markern wie z.B. p53 (siehe Empfehlungen 6.6, 6.8 und 6.9) gibt es keine zuverlässige Studienevidenz. Auch diese Empfehlungen sind daher nur als Expertenmeinung zu werten und beruhen auf der als ungünstig eingeschätzten Prognose und der Annahme einer höheren Wahrscheinlichkeit eines Vorteils durch eine eventuelle adjuvante Therapie.

6.2.1. Lymphgefäßinvasion

6.10	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2023
EK	Liegt beim Endometriumkarzinom Typ I Stadium I, pT1a G1-G3, pT1b G1/G2, eine extensive Lymphgefäßinvasion (mindestens high-intermediate risk group) vor, sollte, auch wenn keine weiteren Risikofaktoren vorliegen, eine systematische LNE durchgeführt werden. Liegt ein negativer Sentinel vor, kann auf eine LNE verzichtet werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

In der Literaturrecherche wurden keine Daten gefunden, die den Stellenwert der Lymphadenektomie bei nachgewiesener Lymphgefäßinvasion (L1) klären. Es ist aber bei L1 vermehrt mit Lymphknotenmetastasen zu rechnen (s. [Kapitel 4.5](#)).

6.2.2. Lymphonodektomie beim fortgeschrittenen Endometriumkarzinom

6.11	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2023
EK	Beim Endometriumkarzinom Typ I, pT2 bis pT4, M0, G1-3 sollte eine (sentinelgestützte) systematische Lymphadenektomie durchgeführt werden, wenn makroskopisch Tumorfreiheit erzielt werden kann.	
	Starker Konsens	

6.12	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2023
Level of Evidence 4	Liegen bei Patientinnen mit Endometriumkarzinom (alle Stadien, alle Histologien) bulky nodes vor, so ist die Sentinel-Node-Biopsie nicht mehr aussagekräftig.	
	[527]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Es gibt keine publizierten Studien, die sich explizit mit der Rolle der Lymphadenektomie beim fortgeschrittenen EC beschäftigen. Multiple retrospektive Studien adressierten die Vorteile einer „optimalen“ zytoreduktiven Chirurgie bei Patientinnen mit EC im Stadium III und IV [\[528\]](#), [\[529\]](#). Jede Studie konnte einen statistisch signifikanten Vorteil hinsichtlich des PFS und OS zeigen, wenn eine optimale Zytoreduktion erreicht werden konnte.

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

6.2.3. Lymphonodektomie beim Endometriumkarzinom Typ II

6.13	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2023
EK	Beim Endometriumkarzinom Typ II sollte eine (sentinelgestützte) systematische Lymphadenektomie durchgeführt werden, wenn makroskopisch Tumorfreiheit erzielt werden kann.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Typ-II-Karzinome sind schlechter differenziert und haben eine schlechtere Prognose als Typ-I-Tumoren. Im Verhältnis zum Anteil an allen EC (10–20 % der Fälle) haben sie einen überproportional hohen Anteil an EC-bedingten Todesfällen (40 %) [530].

Keine Studie berichtet separat über den Effekt einer systematischen LNE versus keine Lymphadenektomie bei Patientinnen mit Typ-II-EC, da sie meist in der Gruppe der sog. „High-risk“-Karzinome mit fortgeschrittenen oder metastasierten endometrioiden Karzinomen aufgehen. Allein in der SEPAL-Studie wurden die Typ-II-Karzinome (n = 55) stadienabhängig in eine Gruppe mit intermediärem (FIGO I und II) bzw. hohem Rezidivrisiko (FIGO III u. IV) eingegliedert. Wie weiter unten dargestellt wird, zeigte die pelvine und paraaortale LNE bei intermediate und high-risk verglichen mit alleiniger pelviner LNE eine Verringerung des Sterberisikos [531]. Zudem wiesen Patientinnen mit Typ-II-Karzinomen und nachgewiesener pelviner Metastasierung (FIGO IIIC1) im Ultrastaging der paraaortalen LK häufiger okkulte Metastasen als Patientinnen mit Typ-I-Karzinomen auf [531].

Für die Empfehlung einer sentinelgestützten systematischen Lymphadenektomie bei Patientinnen mit EC Typ II existiert in der aufgefundenen Literatur keine Evidenz aus randomisierten Studien. Die Empfehlung beruht auf der als ungünstig eingeschätzten Prognose und der Annahme einer höheren Detektionsrate von Lymphknotenmetastasen und einer damit einhergehenden höheren Wahrscheinlichkeit eines Vorteils durch eine adjuvante Therapie.

6.2.4. Systematische Lymphonodektomie

6.14	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2023
Empfehlungsgrad B	Wenn eine systematische LNE indiziert ist, sollte sie pelvin und infrarenal-paraaortal durchgeführt werden.	
Level of Evidence 3	[532] , [533] , [534] , [442] , [443] , [535]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Der Effekt der Durchführung einer paraaortalen Lymphadenektomie auf das Überleben beim EC wurde in einer retrospektiven Kohortenanalyse, der sog. SEPAL-Studie, untersucht [\[531\]](#).

Untersucht wurden retrospektiv 671 Patientinnen mit EC, die an zwei Tertiärzentren mit einer kompletten systematischen pelvinen (n = 325 Patientinnen) oder kombinierten pelvinen und paraaortalen Lymphadenektomie behandelt wurden (n = 346) (Januar 1986 bis Juni 2004). Patientinnen mit intermediärem oder hohem Rezidivrisiko wurde eine adjuvante Radio- oder Chemotherapie angeboten. Primäres Outcome war das OS. Dabei war das OS signifikant besser in der pelvinen und paraaortalen als in der pelvinen LNE-Gruppe (HR = 0,53, 95 % CI 0,38–0,76; p = 0,0005). Die kombinierte pelvine und paraaortale LNE hatte einen positiven Effekt bei 407 Patientinnen mit intermediärem oder hohem Rezidivrisiko (p = 0,0009), aber nicht bei Low-risk-Patientinnen. In der multivariaten Analyse führte die pelvine und paraaortale LNE bei intermediate und high-risk verglichen mit alleiniger pelviner LNE zu einer Verringerung des Sterberisikos (0,44, 0,30–0,64; p < 0,0001). Die Analyse von 328 Patientinnen mit intermediärem oder hohem Risiko, die mit einer adjuvanten Radio- oder Chemotherapie behandelt wurden, zeigte, dass sowohl die pelvine und paraaortale LNE (0,48, 0,29–0,83; p = 0,0049) wie auch die adjuvante Chemotherapie unabhängig voneinander jeweils zu einem längeren Überleben führten (0,59, 0,37–1,00; p = 0,0465).

Es muss kritisch angemerkt werden, dass der Unterschied zwischen nur pelviner versus pelviner + paraaortaler LNE hinsichtlich der HRs in der SEPAL-Studie wesentlich größer ausfällt als in den Studien, die LNE versus keine LNE untersuchten. Die Studie ist durch die Gefahr eines erheblichen Bias gekennzeichnet [\[531\]](#).

Odagiri et al. [\[536\]](#), führten bei 266 Patientinnen mit EC eine systematische LNE vom Anulus femoralis bis zur Vena renalis durch. Es wurden im Mittel 62,5 Lymphknoten entfernt (range 40–119). 42 Frauen (15,8 %) hatten Lymphknotenmetastasen, davon 16 (38 %) ausschließlich pelvin, 7 (16,7 %) ausschließlich paraaortal und 19 (45,2 %) pelvin plus paraaortal. D. h., bei ca. 60 % der Frauen mit Lymphknotenmetastasen waren paraaortale Lymphknoten befallen. 11 % der positiven Lymphknoten wurden oberhalb der Arteria mesenterica inferior gefunden [\[536\]](#).

Alay et al. [537], führten bei 204 EC-Patientinnen eine systematische pelvine plus paraaortale Lymphadenektomie bis zum Nierenstiel durch. Im Mittel wurden 69,1 Lymphknoten entfernt (range 33–122). 44 Patientinnen (21,6 %) hatten Lymphknotenmetastasen, davon 27 paraaortal. 11 von diesen Frauen hatten ausschließlich paraaortale Metastasen oberhalb der Arteria mesenterica inferior, 4 ausschließlich unterhalb dieses Gefäßes und 12 in beiden Lokalisationen [537].

Die genannten und weitere retrospektive Analysen [536], zeigen, dass bei EC mit Lymphknotenmetastasen in mindestens 50 % die paraaortalen Lymphknoten befallen sind. Entsprechend dem Lymphabfluss des Corpus uteri, der nicht unwesentlich entlang der Ovarica-Gefäße erfolgt, sind bei Lymphknotenbefall in relevanter Häufigkeit die Lymphknoten zwischen Arteria mesenterica inferior und dem Nierenstiel betroffen.

Ein aktueller systematischer Review mit Metaanalyse mit acht Studien und 2.793 Patientinnen zeigte, dass die paraaortale plus pelvine LNE im Vergleich zur alleinigen pelvinen LNE bei Patientinnen mit intermediate und high risk EC zu einer Verlängerung des Gesamtüberlebens führte (HR= 0,52 , 95 % CI = 0,39-0,69, P < 0,001) [535]. Bei Patientinnen mit low risk EC führte die zusätzliche paraaortale LNE bis zum Nierenstiel zu keiner signifikanten Verbesserung des Gesamtüberlebens. Allerdings fordern die Autoren der Metaanalyse angesichts der inhärenten Limitationen retrospektiver Studien eine Validierung der Ergebnisse durch ausreichend große RCTs [535].

Eine rezente Analyse von 3.650 Frauen mit Lymphknoten-positiven EC aus der SEER-Datenbank zeigte, dass im Vergleich zu den Patientinnen mit alleiniger pelviner LNE, die mit zusätzlicher paraaortaler LNE eine niedrigere Gesamt- (HR= 0,74;95 % CI= 0,63-0,88) und EC-spezifische Mortalität hatten (HR= 0,79; 95 % CI = 0,66-0,95) [538].

Eine weitere aktuelle Metaanalyse von 13 retrospektiven Studien mit 7349 EC-Patientinnen ergab, dass die kombinierte pelvine und paraaortale LNE im Vergleich zur alleinigen pelvinen LNE das Risiko für Tod (HR₀,54 , 95%CI 0,35-0,83) und Rezidiv (HR 0,51,95% CI 0,28-0,93) singnifikant reduzierte [539].

6.2.5. Lymphonodektomie bei Karzinosarkomen des Uterus

6.15	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2023
EK	Bei Karzinosarkomen des Uterus sollte die (sentinelgestützte) systematische LNE durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die operative Therapie des uterinen Karzinosarkoms entspricht traditionell der der übrigen EC-Therapie und sollte die Hysterektomie und beidseitige Adnexektirpation beinhalten [540].

Nemani et al. [541], analysierten 2008 die Verläufe von 1.855 operierten Patientinnen mit uterinen Karzinosarkomen der Stadien I (n = 1.099), II (n = 245) und III (n = 353) aus der SEER-Datenbank. 965 Frauen (57 %) hatten eine Lymphadenektomie erhalten. Im Median waren 12 Lymphknoten entfernt worden. 119 (14 %) der

lymphadenektomierten Patientinnen hatten positive Lymphknoten. Das 5-Jahres-Gesamtüberleben war bei den Patientinnen mit LNE signifikant besser als bei den nicht lymphadenektomierten (49 % versus 35 %). Das mediane Überleben betrug 54 Monate (CI 44–72) versus 25 Monate (CI 22–29). Eine adjuvante Strahlentherapie brachte keine Verbesserung des Gesamtüberlebens [541].

Die Studie ist, wie viele retrospektive Analysen der SEER-Datenbank (s. o.), mit erheblichem Risiko für Verzerrung belastet. Nicht plausibel ist z. B. der Befund, dass die Zahl der entfernten Lymphknoten (< 12 versus > 12) keinen Effekt auf die Verbesserung des Überlebens hatte. Die Patientinnen mit positiven Lymphknoten wurden als Stadium IIIc gewertet, was zu einer Stage-Migration führt (Verbesserung sowohl im Stadium I durch Entfernung der pN1-Patientinnen als auch im Stadium III durch Aufnahme der Patientinnen, die vermeintlich im Stadium I waren, aber mikroskopisch pN1 hatten). Da aber beim uterinen Karzinom in mehr als 10 % Lymphknotenmetastasen gefunden werden, erscheint eine systematische Lymphadenektomie eine sinnvolle Maßnahme.

Eine retrospektive Analyse von 1.140 Frauen mit uterinen Karzinomen aus niederländischen Datenbanken zeigte eine Verbesserung des Gesamtüberlebens, wenn mehr als zehn Lymphknoten entfernt worden waren (HR = 0,67; 95 % CI = 0,50-0,89; P= 0,006 in der multivariaten Analyse). Eine zusätzliche adjuvante Strahlen- und/oder Chemotherapie erbrachte bei nodal-positiven Patientinnen oder solchen ohne LNE eine Verbesserung des Gesamtüberlebens, nicht jedoch bei nodal-negativen Frauen mit Karzinom [542].

Für die Empfehlung einer sentinelgestützten systematischen Lymphadenektomie bei Patientinnen mit Karzinom des Uterus existiert in der aufgefundenen Literatur keine Evidenz aus randomisierten Studien. Die Empfehlung beruht auf der als ungünstig eingeschätzten Prognose und der Annahme einer höheren Detektionsrate von Lymphknotenmetastasen und einer damit einhergehenden höheren Wahrscheinlichkeit eines Vorteils durch eine adjuvante Therapie.

6.2.6. Sentinel-Lymphknotenbiopsie

6.16	Konsensbasiertes Statement	geprüft 2023
EK	Die Kombination aus systematischer LNE und Sentinel-Biopsie (das heißt sentinelgestützte LNE) kann die Detektion von positiven Lymphknoten verbessern.	
	Konsens	

Hintergrund

Die Sentinel Node Biopsie (SNB) ist ein bei vielen Tumoren etabliertes Konzept zur sicheren Detektion tumorbefallener Lymphknoten und hat aufgrund des geringeren Traumas Vorteile gegenüber einer konventionellen systematischen Lymphonodektomie. In Studien wurde die SNB als Alternative und auch additiv zur systematischen LND untersucht.

Verschiedene Markierungsverfahren und Injektionstechniken zur intraoperativen Identifikation der Sentinel-Lymphknoten wurden bisher beim Endometriumkarzinom

überwiegend in unizentrischen Studien evaluiert, s. dazu etwa [543], [544]. Zur wichtigsten multizentrischen Studie hierzu, der Sentiendo-Studie [545], [546], [547], [548]. Die bei intrauteriner oder zervikaler Injektion erzielten Detektionsraten variierten zwischen 35 und 100 %. Eine Metaanalyse, die 1.385 Patienten einschließt, zeigt eine Sensitivität der Methode von 81 % sowie eine falsch-negativ-Rate von 19 % [549]. Durch Algorithmen, die eine vollständige pelvine Lymphadenektomie des jeweiligen Hemibeckens bei fehlender unilateraler Detektion vorsehen, konnte die Sensitivität auf 95 % erhöht und die Falsch-negativ-Rate auf 5 % erniedrigt werden.

Der FIRES-Trial ist eine multizentrische prospektive Kohortenstudie zum Einsatz des Sentinellymphknoten-Verfahrens beim frühen EC [442]. An den 10 teilnehmenden US-Kliniken wurden 385 Patienten im klinischem Stadium 1 durch eine zervikale Injektion mit Indocyanin-Grün markiert. In der anschließenden Operation wurden die anreichernden SNL-LK detektiert, entfernt und eine pelvine +/- paraaortale Lymphonodektomie durchgeführt. Ein SNL-Mapping mit kompletter pelviner Lymphonodektomie wurde bei 340 und eine zusätzliche paraaortale Lymphonodektomie bei 196 (58 %) Patientinnen durchgeführt. Bei 293 (86 %) der Patientinnen wurde zumindest ein SNL-LK dargestellt. 41 (12 %) Patientinnen hatten Befunde LK, von denen 36 zumindest einen markierten SNL LK aufwiesen. Metastasen in SNL-LK wurden bei 35 (97 %) der 36 markierten Patientinnen detektiert resultierend in einer Sensitivität von 97,2 % (95 % CI 85,0-100), und einem negativen prädiktiven Wert von 99,6 % (97,9-100) für die Detektion einer LK-Metastasierung. Die Autoren schlussfolgern, dass aufgrund der diagnostischen Genauigkeit bei der Detektion befallener LK die SNL-LND eine sichere Alternative zur systematischen LND beim Endometriumkarzinom darstellt.

Etwa 4,1 bis 5,6 % aller unselektierten Patientinnen mit low-risk EC haben Lymphknotenmetastasen [511].

In der retrospektiven Analyse von Mueller et al. [550], wurden 959 Patientinnen mit klinischem Stadium I eines endometrioden EC ausgewertet.

Bei Grad 1 und pT1a hatten 4,5 % (9/202) und bei Grad 1 und pT1b 10 % (6/62) positive SLNs.

Bei Grad 2 und pT1a waren es 4 % (3/76) und bei Grad 2 und pT1b 20 % (8/41).

Bei Grad 3: 5 % (1/20) mit nicht-invasivem EC, 3 % (1/31) mit Einbruch in die innere Myometriumschicht und 24 % (4/17) mit Einbruch in die äußere Myometriumschicht hatten positive SLNs.

In der PORTEC-II-Studie (Wortmann et al. 2018) wurden der Einfluss der Risikofaktoren Lymphgefäßinvasion (LVSI), p53-Mutation und L1CAM-Expression auf die Auftretenswahrscheinlichkeit von Rezidiven bei Frauen mit high-intermediate risk EC untersucht. Eine extensive LVSI (siehe Kapitel 4.5) erwies sich als starker und unabhängiger Risikofaktor für pelvine und distante Rezidive (hazard ratio 8,73 ($p = 0.005$) bzw. 5.36 ($p = 0,001$)) und auch für das krankheitsbezogene Überleben (HR 7,16, $p < 0.001$) [344].

Die Sentinellymphadenektomie ist mit einer niedrigen Morbidität und Mortalität verbunden, ermöglicht jedoch auch in der Gruppe der Endometriumkarzinome mit niedrigem Risiko ein besseres Staging [442]; [551].

In einer retrospektiven Studie wurde ein möglicher Benefit der Sentinellymphadenektomie bei diesen EC kürzlich gezeigt. 279 Patienten mit einem EC mit geringem Risiko für ein Rezidiv (FIGO-Stadium 1, endometrioider Histologie, Grad 1 und 2) wurden in drei Gruppen eingeteilt: 103 (36,9 %) hatten keine Lymphadenektomie, 118 (42,3 %) eine SLN-Entfernung und bei 58 (20,8 %) Patientinnen wurde eine pelvine- und/oder paraaortale Lymphadenektomie durchgeführt. Nach einem mittleren Follow-up von 33 Monate zeigte die SLN-Gruppe, im Vergleich zur Gruppe, in der keine Lymphadenektomie durchgeführt wurde, einen Trend zu einem besseren rezidivfreien- und Gesamt-Überleben. Beim Vergleich der peri-operativen Morbiditäten konnten jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen der Gruppe ohne Lymphadenektomie und jener mit SLN-Entfernung festgestellt werden [551]. Beim EC mit geringem Rezidivrisiko ermöglicht die SLN-Entfernung somit den niedrigen Prozentsatz der Patientinnen zu identifizieren, welche möglicherweise von einer adjuvanten Therapie profitieren.

Eine aktuelle Analyse der SEER-Datenbank zeigte bei 11.603 Patientinnen mit EC im Stadium IA G1– G3, dass weder die systematische LNE noch die Sentinel-Node-Biopsie das Überleben verbessern [552].

Durch Ultrastaging können die identifizierten Wächterlymphknoten intensiv pathologisch aufgearbeitet werden. Dadurch werden im Niedrigrisikokollektiv in bis zu 5 % Lymphknotenmetastasen detektiert, die bei konventioneller pathologischer Begutachtung nicht identifiziert würden. Die Bedeutung der so identifizierten Mikrometastasen und Einzelzellmetastasen ist jedoch unklar. Die Durchführung einer SNL-Lymphodektomie erscheint auch in frühen Stadien (FIGO I, G1/G2), in der die Wahrscheinlichkeit einer lymphogenen Metastasierung gering ist, als sicher, führt nicht zu einer höheren operativen Morbidität und kann die adjuvante Therapie beeinflussen. Eine Verbesserung der onkologischen Prognose besteht ggf. für Fälle mit LVSI [551].

Gerade bei low und intermediate risk EC werden durch Ultrastaging mehr positive Sentinel Nodes detektiert [440], [442], [443]. In gut der Hälfte der Fälle der positiven Sentinel Nodes beruhen diese auf isolierten Tumorzellen (ITC) oder Mikrometastasen [440], [442], [443], deren Relevanz für die Prognose zumindest unklar, möglicherweise sogar irrelevant ist [440], [443]. Die großzügige Durchführung einer Sentinel-Node-Biopsie mit Ultrastaging kann deshalb auch zu einem unnötigen Upstaging und der Einleitung von adjuvanten Therapien führen, die nur die Morbidität erhöhen, ohne die Prognose zu verbessern [440], [443]. Mikrometastasen (>0,2 mm bis ≤ 2 mm, pN1 (mi)) werden von den meisten Experten als metastatischer Befall gewertet, der eine adjuvante Therapie indiziert [439], [239].

In einer retrospektiven Studie konnte gezeigt werden, dass Patientinnen mit Mikrometastasen dasselbe DFS haben wie nodal-negative Frauen, wenn die als Nodal-positiv geltenden Mikrometastasen adjuvant behandelt wurden [439]. Ob dies auf einen therapeutischen Effekt oder auf die fehlende Relevanz der Mikrometastasen zurückzuführen ist, kann durch diese Studie nicht geklärt werden.

Die prognostische Aussage von ITCs (pN0 (i+)) ist unklar [239]. Eine adjuvante Therapie wird nur empfohlen, wenn zusätzliche Risikofaktoren (z. B. LVSI, p53 Mutation, Typ II Karzinom) vorliegen [527], [239], [440], [443], [533].

Die definitive Einteilung eines EC in die „Niedrig-Risiko-Gruppe“ erfolgt postoperativ nach Erhalt des definitiven pathologischen Berichtes. Ein Teil der EC wird dementsprechend postoperativ in eine „Hochrisiko-Gruppe“, mit einem Risiko für

Lymphknotenmetastasen von bis zu 40 % eingeteilt [553]. Das Fehlen der Information über den Lymphknotenstatus führt bei diesen Patientinnen oft zu einer großzügig indizierten adjuvanten Strahlentherapie, welche, bei entsprechenden Kenntnissen über den Lymphknotenstatus, weggelassen worden wäre [554]; [555]; Sharma et al. 2011; [556]. Unter anderem haben deshalb Sinno et al. vorgeschlagen, bei bilateraler Identifikation der Sentinellymphknoten, auf einen Schnellschnitt des Uterus, um die Infiltrationstiefe zu bestimmen, zu verzichten [557]; [551].

In einer multiinstitutionellen retrospektiven Studie wurden die Langzeitergebnisse nach LND, LND plus SNL und alleinigem SNL verglichen [533]. Durch Anwendung eines propensity score matching Algorithmus wurden 180 Patientinnen mit SNL-LND (90 alleinige SNL, 90 SNL plus LND) identifiziert und mit 180 Patientinnen mit Lymphonodektomie verglichen. 10 % aller Patientinnen hatten metastatisch befallene LK. Der Vergleich des DFS und OS ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den drei Gruppen, auch nicht, wenn die Kohorte in Low-, Intermediate- und High-risk-EC aufgeteilt wurde. Die Hinzunahme der SNL Lymphonodektomie erlaubte eine bessere Detektion nodal-positiver Patientinnen als die systematische LND allein. In der Kohorte mit SNL plus Lymphonodektomie (17 % LK-positiven Patientinnen) wurden 16 % in einem SNL-LK diagnostiziert und lediglich 1 % in Lymphknoten, die durch die systematische Lymphonodektomie entfernt wurden.

Ein ähnliches Ergebnis fand eine prospektive Multicenter-Kohorten-Studie (SENTOR-Studie) bei Patientinnen mit Intermediate bis High-Grade-EC [558]. 156 Patientinnen, darunter 126 mit High-Grade-Endometriumkarzinomen, wurden eingeschlossen. Bei allen wurde eine SNLB und pelvine LND, bei 101 Patientinnen (80 %) mit High-Grade-EC zusätzlich die paraaortale LND durchgeführt. Die SNL-Detektionsrate lag bei 97,4 % pro Patientin (95 % CI, 93,6 %-99,3 %), 87,5 % pro Hemipelvis (95 % CI, 83,3 %-91,0 %), und 77,6 % bilateral (95 % CI, 70,2 %-83,8 %).

Von den 27 Patientinnen (17 %) mit LK Metastasen wurden 26 korrekt durch den SNLB-Algorithmus identifiziert, was in einer Sensitivität von 96 % (95 % CI, 81 %-100 %), einer falsch-negativen Rate von 4 % (95 % CI, 0 %-19 %), und einem negativen prädiktiven Wert von 99 % (95 % CI, 96 %-100 %) resultierte. Lediglich eine Patientin (0,6 %) wurde durch den SNL-Algorithmus falsch klassifiziert. Sieben der 27 nodal-positiven Patientinnen (26 %) wurden außerhalb der üblichen Lymphonodektomie-Bereiche oder erst durch Immunhistochemie gefunden, so dass als Schlussfolgerung die Verwendung des SNL-Verfahrens die Detektion von LK-Metastasen bei High-Grade-EC verbessern kann.

Es ist allerdings zu berücksichtigen, dass bis zu über 50 % der positiven Sentinel-Nodes auf Mikrometastasen oder isolierte Tumorzellen (ITC) zurückzuführen sind, deren klinische Relevanz unklar bzw. fraglich ist [440], [441], [443][440], [534], [558], [533]). Außerdem wurden in den Studien, die eine höhere Sensitivität der Sentinel-Node-Biopsie zeigten, in den Vergleichsgruppen die systematische LNE nach US-amerikanischen Standards durchgeführt (11–20 LK, keine präsakrale LNE, keine LNE oberhalb der Art. mesenterica inferior). Es ist deshalb nicht erstaunlich, dass in diesen Regionen positive Sentinel-Nodes gefunden wurden, die bei der „systematischen“ LNE übersehen worden wären [442], [534] [443], [558]

Eine retrospektive Kohortenstudie bei Patientinnen mit Typ 2 EC versuchte die Frage zu beantworten, ob die SNL LND auch eine Alternative zur systematischen pelvinen und paraaortalen LND beim klarzelligen oder serösen EC (Typ II) mit hohem Risiko für eine lymphogene Metastasierung darstellen kann [559]. Bei Pat., die zwischen 2006 und

2013 am Memorial Sloan Kettering operiert wurden (n = 118), wurde das LK-Staging durch SNL-LND durchgeführt, bei Patientinnen an der Mayo-Klinik zwischen 2004 und 2008 per systematischer Lymphonodektomie (n = 96). Auch wenn das Gesamtüberleben sich nicht signifikant unterschied, hatte die Nodal-negative SNL-Gruppe ein schlechteres DFS als die systematische lymphonodektomierte Nodal-negative Gruppe.

Die Metaanalyse von 582 EC-Patientinnen aus 15 retrospektiven Studien fand, dass bei einer SNL der intraoperative Blutverlust signifikant geringer war, als bei einer konventionellen LNE. Die intraoperativen Komplikationen waren allerdings nicht unterschiedlich. Bei der SNL wurden mehr positive pelvine und gleich viel paraaortale Lymphknoten gefunden. Progressionsfreies und Gesamtüberleben unterschieden sich zwischen SNL und konventioneller LNE nicht [560].

Die Metaanalyse von Marchocki et al [561], analysierten die Daten von 429 Pat., mit high grade EC aus 16 retrospektiven Studien. Sie fanden eine Sensitivität von 92%, eine falsch negativ-Rate von 8% und einen negativen prädiktiven Wert von 97%.

Der aktuelle Cochrane Review bescheinigt der Sentinel-Biopsie bei Patientinnen mit EC eine hohe Sensitivität, hebt aber hervor, dass die klinische Relevanz des Verfahrens bis heute nicht belegt ist und fordert entsprechende RCTs [562].

Zusammenfassend kann also festgestellt werden, dass es derzeit bei Patientinnen mit EC keinen direkten Nachweis eines Vorteils der Sentinel-Lymphadenektomie oder der sentinelgestützten Lymphadenektomie hinsichtlich des rezidivfreien bzw. des Gesamtüberlebens gegenüber einer systematischen Lymphadenektomie gibt. Auch für die therapeutischen Konsequenzen der Diagnose von Mikrometastasen und isolierten Tumorzellen in Sentinel-Lymphknoten fehlen Studiendaten. Es ist nicht in prospektiv-randomisierten Studien belegt, ob eine adjuvante Chemotherapie, Strahlentherapie oder eine kombinierte Chemo-Strahlentherapie bei Vorliegen von Mikrometastasen oder isolierten Tumorzellen in Sentinel-Lymphknoten hinsichtlich des rezidivfreien bzw. des Gesamtüberlebens vorteilhaft ist.

6.17	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2023
EK	<p>Wird die Sentinel-Node-Biopsie durchgeführt, sollte diese nach dem folgenden Algorithmus durchgeführt werden:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Laparoskopie und Darstellen des Situs (ggf. Adhäsioolyse) 2. Intrazervikale Injektion von ICG 3. Ggf. Nachinjektion von ICG 4. Wenn trotz Nachinjektion von ICG nur einseitige Darstellung eines Sentinels möglich ist, sollte eine systematische pelvine LNE auf der ICG-negativen Seite erfolgen (außer bei pT1a/G1-2) 5. Aufarbeitung des Sentinel LK mittels Ultrastaging (Details s. Hintergrundtext) 	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Der Eingriff sollte mit der Laparoskopie beginnen. Erst nachdem allfällige Adhäsionen oder andere Pathologien entfernt wurden, sollte das ICG injiziert werden.

Zeigt sich bei der LSK der V.a. auf „Bulky nodes“, ist die Injektion von ICG nicht mehr sinnvoll.

Das ICG-Pulver (25 mg/Ampulle) wird in 10 ml Aqua für Injektionszwecke gelöst, dies ergibt eine Lösung von 2,5 mg/ml. Die zervikale Injektion ist der hysteroskopischen peritumoralen Injektion überlegen [563]. Verschiedene Injektionstechniken sind in der Literatur beschrieben. Bewährt hat sich die Injektion von jeweils 1 ml (0,5 ml submukös und 0,5 ml stromal) an 2 (bei 3 und 9 Uhr) oder 4 (2, 4, 8, 10 Uhr) Stellen im Bereich der Zervix. Die pelvine Ausbreitung des ICGs entlang den Lymphgefäßen ist nach 6 bis 10 Minuten klar identifizierbar. Falls es nicht zu einer bilateralen Verteilung des ICGs kommt und der SLN auf einer Seite des Beckens nicht identifiziert werden kann, kann ICG nachinjiziert werden. Die tägliche Gesamtdosis soll jedoch unter 5 mg/kg KGW liegen.

Sollte es auch bei wiederholter Injektion nur zu einer einseitigen Darstellung des Sentinels kommen, wird auf der ICG-negativen Seite eine systematische pelvine LNE empfohlen (außer beim low-risk Ia, G1-2).

Verschiedene Markierungsverfahren und Injektionstechniken zur intraoperativen Identifikation der Sentinel-Lymphknoten wurden bisher beim EC überwiegend in unizentrischen Studien evaluiert, s. dazu etwa [543], [544]. Zur wichtigsten multizentrischen Studie hierzu, der Sentiendo-Studie (ClinicalTrials.gov, number NCT00987051), s. [545], [546], [547], [548]. Die bei intrauteriner oder zervikaler Injektion erzielten Detektionsraten variieren zwischen 35 und 100 %. Eine Metaanalyse, die 1.385 Patienten einschließt, zeigt eine Sensitivität der Methode von 81 % sowie eine falsch-negativ-Rate von 19 % [549]. Durch Algorithmen, die eine vollständige pelvine Lymphadenektomie des jeweiligen Hemibeckens bei fehlender unilateraler Detektion vorsehen, konnte die Sensitivität auf 95 % erhöht und die falsch-negativ-Rate auf 5 % erniedrigt werden. In der schwedischen prospektiven SHREC-

Studie an 257 Patientinnen mit high-risk EC konnte mit intrazervikaler Injektion von ICG eine Sensitivität von 98 % und ein negativer prädiktiver Wert von 99,5 % erzielt werden. Die bilaterale Anfärbungsrate betrug 95 % [564].-Die kanadische prospektive SENTOR-Studie fand bei 156 Patientinnen mit intermediate und high risk EC nach intrazervikaler ICG-Injektion eine Sensitivität von 96 % und einen negativen prädiktiven Wert von 99 % [558].

6.3. Laparoskopische Operation

6.18	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2023
Empfehlungsgrad B	Bei endometrioiden Adenokarzinomen des Endometriums im vermuteten Frühstadium sollte die Hysterektomie und beidseitige Adnexektomie durch ein laparoskopisches oder laparoskopisch assistiertes vaginales Verfahren erfolgen.	
Level of Evidence 1	[565], [566], [567]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die US-amerikanische Gynecologic Oncology Group (GOG) führte eine große prospektiv randomisierte kontrollierte Studie (LAP 2) [568], durch, bei der 1.682 Patientinnen mit EC im klinischen Stadium I und IIA laparoskopisch und 909 durch Laparotomie operiert wurden. Es erfolgte eine extrafasziale Hysterektomie, eine beidseitige Adnexektomie und eine pelvine und paraaortale Lymphadenektomie.

Nach den Regeln der GOG wurden die pelvinalen Lymphknoten ventral des Nervus obturatorius und die paraaortalen Lymphknoten bis zur Arteria mesenterica inferior entfernt. In 246 Fällen (14,6 %) erfolgte eine Konversion von der Laparoskopie zur Laparotomie wegen Expositionsproblemen (57 % der insgesamt Konvertierten). Die Laparoskopie hatte weniger mittelschwere bis schwere postoperative Komplikationen (14 % versus 21 %; $p < 0,001$), aber vergleichbare Raten intraoperativer Komplikationen. Bei den postoperativen Komplikationen fand sich nur in der Summe, aber nicht bei einzelnen Komplikationen ein signifikanter Unterschied [568]. Die Studie war als Non-inferiority Trial ausgelegt, das zeigen sollte, dass das Rezidivrisiko bei Laparoskopie maximal 40 % höher ist als bei offener Operation.

Nach einer Nachbeobachtungszeit von 59 Monaten waren 229 der 1.682 Patientinnen in der Laparoskopiegruppe und 121 der 909 EC-Patientinnen, die offen operiert worden waren, verstorben. Die Hazard Ratio für ein Rezidiv betrug 1,14 zuungunsten der Laparoskopie. Das Konfidenzintervall reichte von 0,92 bis 1,46. Damit ist ein 46 % schlechteres rezidivfreies Überleben nach Laparoskopie nicht ausgeschlossen und die Laparoskopie damit nicht „non inferior“. Damit war die Studie formal negativ.

Die Rezidivrate nach 3 Jahren betrug 11,4 % nach Laparoskopie und 10,2 % nach Laparotomie. Das 5-Jahres-Überleben betrug in beiden Armen etwa 89,8 %. Etwa 69 %

der Patientinnen hatten ein Stadium IA und 12,5 % ein Stadium IB, so dass überwiegend Low-risk-Endometriumkarzinom-Patientinnen untersucht worden waren [569].

Die Cochrane Collaboration führte mit dieser und einigen anderen deutlich kleineren RCTs, die auch fast nur frühe EC mit niedrigem Rezidivrisiko untersucht hatten, eine Metaanalyse durch [567]. Sie fanden keine signifikanten Unterschiede im Gesamt- und progressionsfreien Überleben.

Die Laparoskopie hatte weniger operative Morbidität und führte zu kürzeren Krankenhausaufenthalten. Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der schweren postoperativen Morbidität. Die Autoren weisen explizit darauf hin, dass die onkologische Sicherheit nur für Patientinnen mit frühem EC vorliegt [566].

Die aktuelle Metaanalyse von Bartels et al. [570], zeigt, dass bei minimal invasiver Hysterektomie (frühe EC, benigne Indikationen) im Vergleich zu einer abdominalen Operation einige Lebensqualitätsparameter kurzfristig signifikant verbessert werden. Nach 3 bzw. 6 Monaten fanden sich jedoch keine Unterschiede mehr [570].

Eine aktuelle Metaanalyse [565], zeigt eine non-inferiority bezüglich disease-free und overall survival der laparoskopischen Hysterektomie im Vergleich zur totalen abdominalen Hysterektomie beim EC im frühen Stadium. Die intraoperativen Komplikationen zeigten keine Unterschiede, die postoperativen waren nach Laparoskopie signifikant geringer. Bis auf wenige Ausnahmen sind EC-Patientinnen mit EC des Stadium I analysiert worden. Nur wenige erhielten eine paraaortale LNE und wenn, dann nur bis zur Arteria mesenterica inferior. Studien, die die onkologische Sicherheit der Laparoskopie bei Endometriumkarzinom mit höherem Rezidivrisiko überprüfen, wurden bisher nicht durchgeführt [571].

Eine retrospektive Analyse von 494 Patientinnen mit high intermediate risk EC, die postoperativ eine Brachytherapie erhalten hatten, zeigte, dass die minimal invasiv operierten Frauen (n = 363) ein signifikant erhöhtes Rezidivrisiko (HR = 2,29; 95 % CI = 1,07-4,92; P = 0,034) im Vergleich zu den über Laparotomie operierten hatten [572]. Das Risiko für lokoregionäre Rezidive war bei den minimal invasiv operierten Frauen viermal so hoch (HR= 4,18; 95 % CI= 1,44-12,1; P = 0,008).

Die konventionelle Laparoskopie ist das Standardverfahren für die Hysterektomie und beidseitige Adnexektomie im klinischen Stadium I (Frühstadium). Unerwartet intraoperativ festgestelltes metastatisches EC, ein hoher BMI und ein Alter über 63 Jahre waren in der LAP-2-Studie Risikofaktoren für die Konversion zur Laparotomie. Da sich ein Morcellement in der freien Bauchhöhle verbietet, ist bei Patientinnen mit einem aufgrund der Größe vaginal nicht zu bergenden Uterus eine Laparotomie erforderlich, solange Verfahren zum laparoskopischen Morcellement von maligne verändertem Uterus in Beuteln nicht validiert sind. Grundsätzliche Kontraindikationen gegen eine Laparoskopie sind auszuschließen, andernfalls sind die vaginale oder abdominale Hysterektomie mit beidseitiger Adnexektomie oder nicht chirurgische Verfahren zu erwägen.

Eine Metaanalyse von 3 Studien, die zwischen 2013 und 2017 publiziert worden waren, fand bei insgesamt 1171 Patientinnen mit EC keinen Effekt der Verwendung eines Uterusmanipulators auf die Rezidivrate [573].

Eine aktuelle retrospektive Analyse der spanischen Gesellschaft für gynäkologische Onkologie von 2.661 Frauen mit EC der Stadien I und II zeigte allerdings, dass bei Verwendung eines Uterusmanipulators (n = 1756) das Rezidivrisiko signifikant höher

war, als bei Verzicht auf dieses Instrument (n = 905) (HR = 2,31; 95 % CI 0,27-4,20; P = 0,006). Das disease free survival war signifikant verkürzt, das Risiko zu versterben signifikant erhöht [574].

6.4. Roboterunterstützte Operationsverfahren

6.19	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2023
Empfehlungsgrad 0	Roboterunterstützte laparoskopische Verfahren können in gleicher Weise wie die konventionelle Laparoskopie zur Operation des Endometriumkarzinom eingesetzt werden. Möglicherweise bieten sie Vorteile bei morbid adipösen Patientinnen.	
Level of Evidence 3	[575], [576], [577], [578]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die roboterassistierte Laparoskopie zeigte bereits in der Lernphase vergleichbar gute Ergebnisse wie die nicht roboterassistierte Laparoskopie in der perioperativen sowie unmittelbaren postoperativen Phase [579]. Eine 2015 publizierte Studie an 16.980 Patientinnen, die zwischen 2008 und 2010 in USA am EC per Laparotomie oder roboterassistierter Laparoskopie operiert wurden, konnte ebenfalls bereits damals eine Absenkung der perioperativen Komplikationen durch roboterassistierte Laparoskopie um mehr als die Hälfte (20,5 % versus 8,3 %) und eine Reduktion der perioperativen Mortalität von 0,8 % auf 0 % zeigen. Eine jüngere Metaanalyse aus 2014 [580], schloss 22 prospektive und retrospektive Kohortenstudien mit 4.420 Patientinnen ein, die entweder eine roboterassistierte versus nicht assistierte Laparoskopie (n = 3.403) oder eine roboterassistierte Laparoskopie versus Laparotomie (n = 1017) erhielten. Im Vergleich zur Laparotomie waren die Komplikationsrate, die stationäre Aufenthaltsdauer, der Blutverlust und die Transfusionshäufigkeit signifikant niedriger. Im Vergleich zur nicht assistierten Laparoskopie waren ebenfalls die Komplikationsrate, der Blutverlust und die Konversionsrate signifikant niedriger für die roboterassistierte Operation. Besonders deutlich ist die Reduktion der Komplikationsrate gegenüber der nicht roboterassistierten Laparoskopie bei sehr adipösen Patientinnen (8 % robotisch, 13 % laparoskopisch [23 % Laparotomie]) [581].

Bezüglich des onkologischen Outcomes gibt es zahlreiche Analysen, die alle keinen Nachteil gegenüber der Laparoskopie oder Laparotomie zeigen, aber keine prospektiv randomisierten Daten wie für die nicht roboter-assistierte Laparoskopie [582].

Eine aktuelle Metaanalyse von 36 Studien (33 davon retrospektiv) verglich die roboterunterstützte mit der konventionellen laparoskopischen Operation des Endometriumkarzinoms und fand keine Unterschiede in der OP-Dauer. Der Krankenhausaufenthalt nach roboterunterstützter OP war jedoch kürzer, der Blutverlust geringer, die Konversion zur Laparotomie und allgemeine Komplikationen seltener. [577].

Eine Metaanalyse von 51 Beobachtungsstudien mit insgesamt 10.800 adipösen EC Patientinnen zeigte, dass Roboter-unterstützte und konventionelle laparoskopische Hysterektomien sich bezüglich intraoperativer Komplikationen nicht unterschieden. Auch die Konversionsrate zur Laparatomie unterschied sich zwischen beiden OP-Verfahren nicht. Allerdings war bei konventionell laparoskopischer OP eine Intoleranz gegenüber der Trendelenburglagerung in 31 %, bei der roboterunterstützten OP in 6 % die Ursache für die Konversion der OP-Technik. [575].

Da die roboterassistierte Laparoskopie eine technisch unterstützte „einfachere“ Laparoskopie darstellt, ist es nicht vernünftig, ein schlechteres onkologisches Outcome als für die technisch schwierigere Laparoskopie anzunehmen. Daher wird konsequenterweise die roboterassistierte Laparoskopie der nicht assistierten in Bezug auf die Indikation beim EC gleichgestellt [583]. Allerdings fehlen prospektive randomisierte Studien, die die Vorteile der roboterunterstützten Operationsverfahren gegenüber der konventionellen Laparoskopie tatsächlich belegen. [584].

6.5. Tumorreduktion bei fortgeschrittenen Endometriumkarzinomen

6.20	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2023
Empfehlungsgrad 0	Bei fortgeschrittenem Endometriumkarzinom (inklusive Karzinosarkomen) kann eine operative Tumorreduktion mit dem Ziel der makroskopischen Tumorfreiheit durchgeführt werden.	
Level of Evidence 4	[585], [586], [587]	
	Starker Konsens	

6.21	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2023
Empfehlungsgrad 0	Bei fortgeschrittenen primär inoperablen Endometriumkarzinomen kann eine neoadjuvante platinhaltige Chemotherapie mit anschließender zytoreduktiver Operation erwogen werden.	
Level of Evidence 4	[587]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Barlin et al. [586], analysierten die Daten von 14 retrospektiven Fallsammlungen mit 672 Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidiertem (n = 157) EC. Sie fanden, dass eine komplette Zytoreduktion das Überleben signifikant verbesserte (pro 10 %

Patientinnen mehr mit optimaler Zytoreduktion Verbesserung des Gesamtüberlebens um 9,3 Monate ($p = 0,04$).

Auch eine postoperative Strahlentherapie verbesserte das Überleben (pro 10 % Patientinnen mehr als mit Strahlentherapie 11 Monate; Verbesserung $p = 0,004$). Eine Chemotherapie hingegen verschlechterte das Überleben (pro 10 % mehr Patientinnen mit Chemotherapie Abnahme des Überlebens um 10,4 Monate; $p = 0,007$). Die Autoren mutmaßen schon selbst, dass die Patientinnen, die Chemotherapie erhielten, vermutlich a priori eine schlechtere Prognose hatten [586].

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

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

Das mediane Gesamtüberleben betrug 42,2 Monate (CI nicht berechenbar) für die tumorfreien Patientinnen, 18 Monate (CI = 13,9–24,1) für Patientinnen mit Tumorrest und 2,2 Monate (CI = 0,1–42) für diejenigen Frauen, bei denen eine OP gar nicht erst versucht wurde. Von den 9 tumorfrei Operierten hatten 7 makroskopische Netzmetastasen, die durch die Omentektomie komplett entfernt werden konnten. Eine Patientin hatte eine Metastase im Sigmamesenterium, die durch eine anteriore Resektion entfernt wurde. Eine Patientin hatte eine singuläre Lymphmetastase [529]. Hier ist nun offenkundig, dass die Patientinnen tumorfrei operiert wurden, bei denen dies einfach möglich war.

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

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

Eine Autorengruppe aus den Niederlanden, Belgien und Kanada analysierte retrospektiv die Daten von 102 Patientinnen mit EC, die primär soweit fortgeschritten waren, dass sie inoperabel waren. Sie erhielten eine neoadjuvante Chemotherapie und bei Ansprechen eine sekundäre zytoreduktive Operation. 44 Patientinnen (43 %) hatten ein endometrioides EC, 44 (43 %) ein seröses und der Rest andere Typ-II-EC. Von den Patientinnen mit endometrioiden EC hatten drei eine komplette und 28 (63,6 %) eine partielle radiologische Remission. Die Frauen mit serösen EC hatten 1 komplette und 35 (79,5 %) partielle Remissionen. Ein komplettes Intervalldebulking wurde in 62 % der Frauen mit endometrioidem EC und in 56 % der Frauen mit serösen EC erreicht. In weiteren 31 % bzw. 28 % der sekundär operierten Fälle konnte ein Tumorrest < 1 cm (optimal debulking) erzielt werden. Bei den komplett und optimal operierten Patientinnen traten in 56 % bzw. 67 % Rezidive auf. Das progressionsfreie Überleben

betrug 18 Monate (endometrioides Endometriumkarzinome) bzw. 13 Monate (seröse EC). Das mediane Gesamtüberleben betrug 41 Monate nach komplettem und optimalem Debulking, 16 Monate bei inkomplettem Debulking und 13 Monate bei den Patientinnen, die nicht sekundär operiert wurden. Zwischen endometrioiden und serösen EC fanden sich bezüglich der Überlebensdaten keine Unterschiede [587].

Die aktuelle Analyse der National Cancer Database von 3197 Patientinnen mit neu diagnostiziertem, primär fernmetastasierten EC ergab, dass Frauen, die vor oder nach einer Chemotherapie eine palliative totale Hysterektomie erhalten hatten, deutlich länger lebten, als diejenigen, die nur eine palliative Chemotherapie bekommen hatten. Das längste Gesamtüberleben hatten die Frauen die zunächst chemotherapiert und dann operiert wurden [588].

7. Strahlentherapie des Endometriumkarzinoms

7.1. Postoperative adjuvante Strahlentherapie des Endometriumkarzinom Typ I, Stadium I-II

7.1	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2023
Empfehlungsgrad 0	Bei allen Endometriumkarzinomen im Stadium I und II mit POLE-Mutation kann bei R0-Situation auf eine adjuvante Strahlen- und/oder Chemotherapie verzichtet werden, auch wenn Risikofaktoren vorliegen.	
Level of Evidence 3	[382]	
	Starker Konsens	

7.2	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2023
EK	Im Stadium pT1a, pNX/0, G1 oder G2, endometrioides Endometriumkarzinom (Typ I), p53-wt und L1CAM negativ oder nicht bestimmt, keine extensive LVSI nach Hysterektomie mit oder ohne Lymphknotendissektion, sollte weder eine Brachytherapie noch eine Perkutanbestrahlung durchgeführt werden	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die Rolle der externen Beckenbestrahlung bei EC (endometrioides Histologie) im Stadium I wurde wiederholt in Metaanalysen randomisierter Studien von Kong et al. [589], betrachtet. Die aktuellste Fassung der Metaanalyse stammt aus 2012 [590]. Die Evidenzbewertung durch die Leitliniengruppe erfolgte auf Basis der in 2014

veröffentlichten ASTRO-Leitlinie [591], der die systematische Literaturrecherche aus dem Zeitraum 1980 bis 2011 zugrunde lag, sowie einer ergänzenden Update-Recherche. Da diese aktuellste Version der Metaanalyse von Kong et al. 2012 [590], somit noch nicht in die zur Adaptation verwendete ASTRO-Leitlinie einfließen konnte, wengleich beide eine sehr ähnliche Grundlage an Primärstudien aufweisen, wird sie nun besonders berücksichtigt.

In der Metaanalyse wurden 8 Studien mit 4.273 Patientinnen mit EC im Stadium I betrachtet. Bei der Betrachtung von Subgruppen ist zu beachten, dass in den Primärstudien sowie in Metaanalysen teilweise ältere TNM- und FIGO-Stadieneinteilungen verwendet wurden, in den Empfehlungen und Hintergrundtexten dieser Leitlinie werden stets die entsprechenden aktuellen Stadien nach der TNM 7 Klassifikation von 2010/11 [592], genannt. In der seit 2017 gültigen TNM 8 Klassifikation [593], haben sich beim EC keine Änderungen ergeben. Im Vergleich externe Strahlentherapie vs. keine externe Strahlentherapie (bei balancierter Verteilung des Einsatzes einer vaginalen Brachytherapie) zeigte sich für die Gesamtgruppe im Stadium I kein Effekt auf das Gesamtüberleben (primärer Endpunkt der Metaanalyse), krankheitsspezifisches Überleben oder Fernmetastasierung, wohl aber eine signifikante Absenkung der lokoregionären Rezidivrate (HR = 0,36, 95% CI = 0,25–0,52; $p < 0,001$).

In der Subgruppe Stadium I „low risk“ (für die Metaanalyse definiert als Stadium IA, also maximal Myometriuminfiltration innere Hälfte, und G 1–2) wurde der primäre Endpunkt Gesamtüberleben nicht analysiert.

In der Subgruppe Stadium I „intermediate risk“ (für die Metaanalyse definiert als Stadium IB, also Infiltration der äußeren Hälfte des Myometriums oder G3, nur einer der beiden Faktoren vorliegend bzw. nach Definition der jeweiligen Studie) fanden sich keine signifikanten Effekte der externen Strahlentherapie auf das Gesamtüberleben oder krankheitsspezifische Überleben.

Für die Subgruppe Stadium I „high risk“ (für die Metaanalyse definiert als Stadium IB, also Infiltration der äußeren Hälfte des Myometriums, und G3 bzw. nach Definition einzelner Studien) fand sich kein signifikanter Effekt der externen Strahlentherapie auf das Gesamtüberleben (HR = 0,91, 95% CI = 0,60–1,39; I² = 0%; $p = 0,67$) oder das krankheitsspezifische Überleben (HR = 0,84, 95% CI = 0,51–1,40; I² = 0%; $p = 0,51$). In der Metaanalyse war die Durchführung der externen Strahlentherapie mit erhöhten Raten an Akuttoxizitäten (RR = 4,68, 95% CI = 1,35–16,16; I² = 0%; $p = 0,01$ für Grade 3 und 4) sowie an Spättoxizitäten (RR = 2,58, 95% CI = 1,61–4,11; I² = 0%; $p < 0,001$) verbunden. Bezüglich der Lebensqualität verweist die Metaanalyse auf die Auswertung zur randomisierten Studie PORTEC-1 [594], s. unten.

Zu den Ergebnissen der externen Strahlentherapie im Stadium I (endometrioider Histologie) sei die niederländische Studie PORTEC-1 exemplarisch dargestellt, deren 15-Jahres-Daten [595], in die ASTRO-Leitlinie noch nicht eingeflossen sind, wohl aber in die beschriebene Metaanalyse [590]. In PORTEC-1 wurden 714 Patientinnen im Therapiezeitraum 1990–1997 nach Hysterektomie ohne Lymphadenektomie in den Stadien IB, also mehr als 50% Myometriuminfiltration mit G1–2 oder IA mit Myometriuminfiltration (Myometriuminfiltration < 50%) mit G2–3, randomisiert auf: externe Beckenbestrahlung mit 46 Gy (2-dimensionale Bestrahlungstechniken) vs. alleinige Beobachtung.

Bei medianer Nachbeobachtungszeit von 13,3 Jahren [595], fand sich im Gesamtkollektiv eine 15-Jahres-lokoregionäre Rezidivrate von 5,8% (mit Bestrahlung)

vs. 15,5 % (ohne) (HR = 3,46; 95 % CI 1,93–6,18; log-rank test $p < 0,0001$), die vaginale Rezidivrate betrug 2,5 % (mit Beckenbestrahlung) vs. 11 % (ohne) (kein p-Wert angegeben). Das 15-Jahres-Gesamtüberleben lag 52 % (mit Bestrahlung) vs. 60 % (ohne) (HR = 0,84; 95 % CI 0,67–1,06; log-rank test, $p = 0,14$), das rezidivfreie 15-Jahres-Überleben bei 50 % (mit Bestrahlung) vs. 54 % (ohne) ($p = 0,94$).

In der Subgruppe „high-intermediate risk“ der PORTEC-1-Studie (definiert als Vorliegen von mindestens zwei der folgenden Faktoren: G3, Alter > 60 Jahre, Stadium IB, also Myometriuminfiltration > 50 %) betrug das 15-Jahres-Gesamtüberleben mit Bestrahlung 41 % vs. 48 % ohne Bestrahlung ($p = 0,35$), das krankheitsspezifische Sterberisiko 14 % vs. 13 % (p-Wert nicht angegeben). In dieser Risikogruppe wurde durch die externe Bestrahlung die lokoregionäre 15-Jahres-Rezidivrate besonders stark gesenkt, von 21 % auf 7 % (Prozentzahlen im Text nicht angegeben, aus Kaplan-Meier-Kurve abgelesen).

Zur PORTEC-1-Studie wurde eine Querschnittsanalyse zur Lebensqualität durchgeführt [594]. Dabei wurden keine Ausgangsdaten bei Therapiebeginn ermittelt, sondern in Langzeitverlauf (im Median 13,3 Jahre nach Therapie) 351 Patientinnen mit Fragebögen zur Lebensqualität (SF-36 und Einzelfragen zu Blasen- und Darmsymptomen sowie Sexualfunktion aus EORTC-Organmodulen) befragt, die Rücklaufquote betrug 70 %. Es zeigte sich im Bestrahlungsarm vs. Beobachtung eine signifikant erhöhte Symptomatik bezüglich Harninkontinenz, Diarrhoe und Stuhlinkontinenz sowie eine verschlechterte Lebensqualität in den Bereichen körperliche Funktion und Rollenfunktion.

Bei der Interpretation ist zu berücksichtigen, dass die in der Studie (1990–1997) eingesetzte Form der 2D-Strahlentherapie in Deutschland seit Mitte der 1990er-Jahre durch die schonendere 3D-konformale Strahlentherapie (CT-gestützte Bestrahlungsplanung mit 3D-Konturierung von Zielvolumina und angrenzenden Organen) abgelöst wurde.

Ebenfalls nach Datenschluss der Metaanalyse [590], sowie der ASTRO-Leitlinie [591], wurde die Langzeitauswertung einer auf Basis früherer Publikationen [596], in beiden berücksichtigten norwegischen Studien publiziert [597]: Im Zeitraum 1968–1974 erhielten 568 Patientinnen im Stadium I in beiden Armen eine vaginale Radium-Brachytherapie, bei Randomisierung auf externe Beckenbestrahlung (40 Gy, Gegenfeldtechnik mit partieller Ausblockung ab 20 Gy, z. T. Cobalt-60) vs. keine externe Bestrahlung. Im Gesamtkollektiv zeigte sich ein identisches Gesamtüberleben von Median 20,5 Jahre, was auch der medianen Nachbeobachtungszeit dieses Kollektivs entspricht, in beiden Armen, bei jüngeren Patientinnen (< 60 Jahre bei Diagnose), aber ein signifikant besseres Überleben ohne externe Beckenbestrahlung, was auf ein erhöhtes Zweitmalignomrisiko im Arm mit Beckenbestrahlung (HR = 2,02; 95 % CI 1,30–3,15 in der jüngeren Subgruppe) zurückgeführt wurde.

Neueste Analysen zum Zweittumorrisiko unter Einschluss der EC-Studien PORTEC-1 und PORTEC-2 zeigen bei medianer Nachbeobachtungszeit von 13,0 Jahren kein erhöhtes Risiko für Sekundärmalignome nach externer Beckenbestrahlung [598].

Eine Sonderstellung innerhalb des Stadium I nimmt die Kombination Stadium IB mit gleichzeitigem Vorliegen von G3 ein. Diese Konstellation eines „High-risk“-Stadium I wurde u. a. nicht in die Studien PORTEC-1 und PORTEC-2 eingeschlossen. Parallel zur PORTEC-1-Studie wurden im Zeitraum 1990 bis 1997 104 konsekutive Patientinnen mit dieser Konstellation in einer Registerstudie geführt und erhielten eine postoperative Beckenbestrahlung mit einer mittleren Gesamtdosis von 46 Gy, davon waren 99 Patientinnen auswertbar [599].

Für das Registerkollektiv wurden folgende 5-Jahres-Ergebnisse berichtet (in Klammern der Vergleichswert für die Subgruppe von $n = 137$ mit IC [alt], aber Grading G2 aus dem Arm mit externer Beckenbestrahlung von PORTEC-1): Gesamtüberleben 58 % (85 %), Tod durch Endometriumkarzinom 30 % (6 %), Vaginalrezidiv 5 % (2 %), pelvines Rezidiv 7 % (0 %), Fernmetastasierung 23 % (7 %). Diese Registerdaten dokumentieren die gute pelvine Tumorkontrolle bei Patientinnen im Stadium IB G3, die eine Beckenbestrahlung erhalten, trotz einer ungünstigen Überlebensprognose.

In der aktuellen Metaanalyse [590], wird für die Subgruppe Stadium I „high risk“ (definiert als Stadium IB mit G3 oder nach Definition der jeweiligen Studie) kein Überlebensvorteil der Beckenbestrahlung festgestellt (zwei Studien, insgesamt 334 Patientinnen, HR = 0,91; 95 % CI = 0,60–1,39; I2 = 0 %; nicht signifikante Senkung des Sterberisikos $p = 0,67$).

Die in die aktuelle Metaanalyse hierzu eingeschlossenen beiden Studien [600], [601], sollen detailliert betrachtet werden. Die Studie GOG 99 randomisierte 392 Patientinnen (nur endometrioider Typ) mit Myometriuminfiltration (also Stadium IA mit Myometriuminfiltration oder Stadium IB) sowie im Stadium II, jeweils jeglichen Gradings, postoperativ auf eine alleinige postoperative Beckenbestrahlung mit 50,4 Gy (2D-Bestrahlungstechnik, Gegenfeld- oder 4-Felder-Technik, z. T. Cobalt-60) vs. Beobachtung [600].

Im Studienverlauf wurde eine Subgruppe „high-intermediate risk“ (HIR) identifiziert, die gesondert betrachtet wurde. Diese war folgendermaßen definiert: Alter > 70 Jahre mit mindestens einem der Faktoren G2–3, lymphovaskuläre Invasion, Infiltration des äußeren Myometriumdrittels oder Alter > 50 mit mindestens zwei dieser Faktoren oder jegliches Alter mit allen drei Faktoren. Für diese HIR-Gruppe wurde im Arm mit externer Beckenbestrahlung ein nicht signifikant verbessertes Gesamtüberleben (HR = 0,73, 90 % CI = 0,43–1,26) festgestellt (4-Jahres-Gesamtüberleben 88 % vs. 74 %, $p = 0,35$). Die Rate initialer pelviner Rezidive nach vier Jahren wurde durch die Beckenbestrahlung von 13 % auf 5 % abgesenkt (HR = 0,37; 90 % CI 0,12–1,11).

Die Studie ASTEC/EN.5 stellt die gepoolte Analyse zweier initial separat geplanter randomisierter Studien aus Europa und Nordamerika dar [601]. Zwischen 1996 und 2005 wurden 905 Patientinnen an 112 Zentren der Stadien I oder IIA mit „intermediärem oder hohem Risiko“ (Definition: IA mit G3 oder IB mit jeglichem Grading oder papillär-serös/klarzellig) randomisiert auf externe Beckenbestrahlung mit 40–46 Gy vs. Beobachtung. Vaginale Brachytherapie wurde nach Strategie des Zentrums durchgeführt (tatsächlicher Einsatz in beiden Armen gleich häufig, 53 % vs. 54 %). Für die Gesamtgruppe wurde ein 5-Jahres-Gesamtüberleben von 83,5 % mit externer Beckenbestrahlung und von 83,9 % mit Beobachtung ermittelt (HR = 1,05; 95 % CI 0,75–1,48; $p = 0,77$).

In einer definierten Hochrisikogruppe (IB mit G3 oder II (nur endozervikaler Drüsenbefall) mit G3 oder papillär-serös/klarzelligen oder II (Invasion Zervixstroma), Letzteres außerhalb der Einschlusskriterien, aber mit ausgewertet) war das krankheitsspezifische rezidivfreie 5-Jahres-Überleben (d. h. Tod anderer Ursache nicht als Ereignis gewertet) mit 73,7 % vs. 88,8 % bei intermediärem Risiko. Jedoch wurde innerhalb der Hochrisikogruppe, bei Einsatz einer vaginalen Brachytherapie in etwa der Hälfte der Fälle in beiden Armen, kein Effekt der externen Beckenbestrahlung auf das Gesamtüberleben (HR 1,07; 5-Jahres-Rate = 3 %, 95 % CI = –6 % bis 10 %) oder auf das krankheitsspezifische Überleben (HR 1,01; 5-Jahres-Rate = 3 %, 95 % CI = –5 % bis 9 %) gesehen.

Zusammenfassend zeigt die aktuelle Metaanalyse, dass die externe Beckenbestrahlung beim Endometriumkarzinom im Stadium I (endometrioider Typ) die lokoregionäre Rezidivrate (einschließlich vaginaler und sonstiger pelviner Rezidive) im Langzeitverlauf auf etwa ein Drittel der Kontrollgruppe senkt, damit aber Endpunkte des Gesamt- oder krankheitsspezifischen Überlebens auch in den metaanalysierbaren Subgruppen nicht positiv beeinflusst werden. In der Subgruppe „high risk“ ist dabei zu berücksichtigen, dass die beiden in die Metaanalyse eingeschlossenen Studien (s. o.) deutlich unterschiedliche Risikodefinitionen verwendeten, in der größeren Studie die Brachytherapie in beiden Armen zu gleichen Anteilen eingesetzt wurde und beide Studien tendenziell konträre Ergebnisse zeigten. Lediglich in der GOG-99-Studie erfolgte eine zentrale referenzpathologische Begutachtung, was vor dem Hintergrund des massiven Downgradings bei späterer referenzpathologischer Beurteilung in den Studien PORTEC-1 und PORTEC-2 [602], relevant ist.

Kong et al. [589], weisen in der Diskussion der Metaanalyse darauf hin, dass die Zahl von Hochrisikopatientinnen in den berichteten Studien zur externen Beckenbestrahlung relativ klein ist (n = 334 in zwei Studien) und es nicht ausgeschlossen werden kann, dass die Metaanalyse eine ungenügende Power zur Erfassung eines Überlebensvorteils aufweist.

Neueste Analysen dokumentieren ein besonderes Risikoprofil für die Gruppe mit „substantial LVSI“ (höchster Grad einer lymphovaskulären Gefäßinvasion in dreistufigem System): In den Kollektiven der Studien PORTEC-1 und PORTEC-2 (dort keine LK-Dissektion) wiesen 4,8 % der Patientinnen eine „extensive LVSI“ auf [603]. Nach 5 Jahren wurden folgende pelvine Rezidivraten beobachtet: keine adjuvante Therapie 30,7 %, vaginale Brachytherapie 27,1 %, externe Beckenbestrahlung 4,3 %. Somit liegt im Stadium pT1pNx mit „extensiver LVSI“ – unabhängig vom Grading – eine starke Reduktion des hohen pelvinen Rezidivrisikos durch eine externe Beckenbestrahlung vor. Eine prospektive Evaluation der Bedeutung von LVSI liegt allerdings bis heute nicht vor.

7.3	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2023
Empfehlungsgrad 0	Im Stadium pT1a, pNX/0 ohne Befall des Myometriums, G3, POLE-wt, p53-wt, L1Cam negativ oder nicht bestimmt, endometrioides Endometriumkarzinom (Typ I), keine extensive LVSI kann eine vaginale Brachytherapie zur Reduktion des Risikos eines Vaginalrezidivs durchgeführt werden.	
Level of Evidence 4	[604], [605]	
	Starker Konsens	

7.4	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2023
EK	Im Stadium pT1a, pNX/0 ohne Befall des Myometriums, G1-3, p53-abn und/oder L1CAM positiv (jeweils POLE Wildtyp), endometrioides Endometriumkarzinom (Typ	

7.4	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2023
	I), kann eine adjuvante vaginale Brachytherapie oder perkutane Strahlentherapie, ggf. in Kombination mit einer Chemotherapie (p53-abn), durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

7.5	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2023
Empfehlungsgrad A	Im Stadium pT1b, G1 oder G2 pNX/0 und im Stadium pT1a (mit Myometriumbefall), G3 pNX/0, endometrioides Endometriumkarzinom (Typ I), p53-wt, L1CAM negativ oder nicht bestimmt, keine extensive LVSI soll postoperativ die alleinige vaginale Brachytherapie durchgeführt werden.	
Level of Evidence 2	[606] , [607] , [608] , [609] , [344] , [291]	
	Starker Konsens	

7.6	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2023
Empfehlungsgrad A	Im Stadium pT1b, G1-3 pNX/0 und im Stadium pT1a (mit Myometriumbefall), G1-3 pNX/0, endometrioides Endometriumkarzinom (Typ I), p53- abn und/oder L1CAM positiv und/oder extensive LVSI soll postoperativ eine perkutane Bestrahlung durchgeführt werden.	
Level of Evidence 3	[610] , [611] , [594] , [344] , [291] , [361] , [612] , [613] , [614]	
	Starker Konsens	

7.7	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2023
EK	Eine Bestrahlung sollte bei p53-abn EC) in Kombination mit einer Chemotherapie erfolgen. S. Kapitel Systemtherapie.	
	Starker Konsens	

7.8	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2023
Empfehlungsgrad A	Bei Patientinnen mit endometrioidem Endometriumkarzinom (Typ I) im Stadium pT1b pN0 G3 (ohne LVSI und p53-wt und L1CAM negativ oder nicht bestimmt), soll eine vaginale Brachytherapie durchgeführt werden.	
Level of Evidence 3	[344] , [615] , [616] , [291]	
	Starker Konsens	
7.9	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2023
Empfehlungsgrad A	Bei Patientinnen im Stadium pT1b pNX G3 (ohne LVSI, p53-wt, L1CAM negativ oder unbekannt), endometrioides Endometriumkarzinom (Typ I), soll eine vaginale Brachytherapie oder eine perkutane Strahlentherapie durchgeführt werden	
Level of Evidence 3	[344] , [291] , [615] , [616]	
	Starker Konsens	
7.10	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2023
Empfehlungsgrad A	Bei Patientinnen im Stadium pT2 pNX mit zusätzlichen Risikofaktoren (G3 oder > 50% Myometriuminfiltration oder LVSI) soll eine perkutane Strahlentherapie erfolgen.	
Level of Evidence 3	[344] , [291] , [615] , [616]	
	Starker Konsens	
7.11	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2023
Empfehlungsgrad A	Bei Patientinnen im Stadium pT2 pNx, G1/G2, (kleiner 50% Myometriuminfiltration, ohne LVSI, p53-wt, L1CAM negativ oder nicht bestimmt), endometrioides Endometriumkarzinom (Typ I), soll eine vaginale Brachytherapie oder eine perkutane Strahlentherapie durchgeführt werden.	

7.11	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2023
Level of Evidence 3	[344] , [291] , [615] , [616]	
	Starker Konsens	

Konsultationssfassung

7.12	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2023
EK	Bei Patientinnen im Stadium pT2 pNX G3 oder > 50% Myometriuminfiltration oder LVSI kann die Bestrahlung in Kombination mit einer Chemotherapie erfolgen.	
	Starker Konsens	

7.13	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2023
Empfehlungsgrad A	Bei Patientinnen mit endometrioidem Endometriumkarzinom (Typ1) im Stadium pT1b und pT2 p53-abn, POLE-wt soll eine perkutane Strahlentherapie in Kombination mit einer Chemotherapie (PORTEC 3-Schema) erfolgen.	
Level of Evidence 3	[344] , [615] , [616] , [291] , [613]	
	Starker Konsens	

7.14	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2023
Empfehlungsgrad A	Bei Patientinnen mit endometrioidem Endometriumkarzinom (Typ I) im Stadium pT2 pN0 (ohne weitere Risikofaktoren wie G3, > 50% Myometriuminfiltration oder LVSI und p53-wt UND L1CAM negativ), endometrioides Endometriumkarzinom (Typ I), soll eine vaginale Brachytherapie durchgeführt werden.	
Level of Evidence 3	[344] , [615] , [616] , [291]	
	Starker Konsens	

7.15	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2023
Empfehlungsgrad B	Bei Patientinnen mit endometrioidem Endometriumkarzinom (Typ I) pT2 pN0 mit Risikofaktoren (G3, > 50% Myometriuminfiltration oder LVSI oder L1CAM positiv), sollte eine perkutane pelvine Strahlentherapie erfolgen.	
Level of Evidence 3	[344] , [615] , [616] , [291]	
	Starker Konsens	

7.16	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2023
Empfehlungsgrad B	Die perkutane Strahlentherapie sollte als intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT) durchgeführt werden.	
Level of Evidence 3	[617]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die Empfehlungen der zur Adaptation geeigneten Leitlinien basieren auf den Ergebnissen randomisierter Studien, die die vaginale Brachytherapie mit der externen Beckenbestrahlung oder mit alleiniger Beobachtung oder verschiedene Dosiskonzepte der Brachytherapie untersuchten. Die Update-Recherche fand nur zwei weitere relevante Studien, eine bevölkerungsbezogene Analyse zum Verzicht auf jegliche Radiotherapie [618], sowie eine retrospektive Analyse der Durchführbarkeit der vaginalen Brachytherapie parallel zu einer Chemotherapie [619]. In einer europäischen Multicenterstudie [620], wurden 645 Niedrig-Risiko-Patientinnen (definiert als Stadium IA nach aktueller Klassifikation mit G1-2, nur endometrioider Histologie) im Zeitraum 1995 bis 2004 randomisiert auf alleinige HDR-Brachytherapie (Iridium-192 oder Cobalt-60) der oberen zwei Drittel der Vagina mit Gesamtdosen von 18 bis 24 Gy (Einzeldosis 3 bis 8 Gy), mit Dosisverschreibung auf 5 mm Gewebetiefe (ein Zentrum von sechs: LDR-Technik Caesium-137, 40 Gy) vs. Beobachtung. Bei einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 5,7 Jahren wurden folgende Rezidivraten beobachtet: vaginal 3,1 % vs. 1,2 % mit Brachytherapie ($p = 0,114$), pelvin 0,9 % ohne Brachytherapie vs. 0,3 % mit Brachytherapie ($p = 0,326$) und distant 0,6 % ohne Brachytherapie vs. 2,2 % mit Brachytherapie ($p = 0,087$) (Konfidenzintervalle nicht angegeben).

Spätnebenwirkungen wurden nach RTOG/EORTC-Klassifikation (<https://www.rtog.org/>) bewertet. Im Arm mit vaginaler Brachytherapie traten signifikant mehr vaginale Nebenwirkungen (leichte Atrophie, Trockenheit, sporadische Schleimhautblutungen) auf ($p = 0,00004$), diese waren aber mit 8,8 % (vs. 1,5 % im Beobachtungsarm) selten und überwiegend vom Grad 1. Es bestand ein Trend bezüglich mehr urogenitaler Nebenwirkungen im Brachytherapiearm (gesamt 2,8 % vs. 0,6 %, $p = 0,063$), aber kein Unterschied bei intestinalen Folgen (0,9 % vs. 0,6 %), Nebenwirkungen von Grad 3 oder höher traten gar nicht auf.

In der niederländischen PORTEC-2-Studie [611], wurde geprüft, ob im Stadium I „high intermediate risk“ die alleinige vaginale Brachytherapie im Vergleich zu externer Beckenbestrahlung eine vergleichbar gute lokoregionäre, insbesondere vaginale, Tumorkontrolle absichern kann, bei günstigerem Toxizitäts- und Lebensqualitätsprofil. Eingeschlossen wurden dabei: Alter > 60 Jahre mit Stadium IB und G1-2 oder mit Stadium IA und G3. Patientinnen mit der Kombination IB und G3 wurden nicht eingeschlossen. Stadium II (nur endozervikaler Drüsenbefall) wurde eingeschlossen, sofern nicht die Kombination > 50 % Myometriuminfiltration und G3 vorlag. 427 Patientinnen wurden im Zeitraum 2002 bis 2006 nach Hysterektomie ohne

Routinelymphadenektomie randomisiert auf alleinige externe Beckenbestrahlung (46 Gy in Fraktionen zu je 2 Gy, CT-gestützte 3D-Bestrahlungsplanung) vs. alleinige vaginale Brachytherapie auf die obere Hälfte der Scheide (HDR 3 x 7 Gy, Dosisverschreibung auf 5mm Gewebetiefe, 1 x pro Woche; oder 30 Gy LDR oder 28 Gy MDR in jeweils einer Sitzung). Folgende 5-Jahres-Rezidivraten (jeweils externe Beckenbestrahlung vs. vaginale Brachytherapie) wurden berichtet: vaginal 1,6 % vs. 1,8 % (HR = 0,78, 95 % CI 0,17-3,49; p = 0,74), lokoregionär 2,1 % vs. 5,1 % (HR = 2,08, 95 % CI 0,71-6,09; p = 0,17), distant 5,7 % vs. 8,3 % (HR = 1,32, 95 % CI 0,63-2,74; p = 0,46).

Das 5-Jahres Gesamtüberleben betrug 79,6 % nach externer Bestrahlung und 84,8 % nach Brachytherapie (HR = 1,17, 95 % CI 0,69-1,98; p = 0,57), das krankheitsfreie Überleben 78,1 % vs. 82,7 % (HR = 1,09, 95 % CI 0,66-1,78; p = 0,74). Gastrointestinale Toxizitäten der Grade 1 bis 2 (RTOG/EORTC-Klassifikation) lagen bei Therapieende bei 53,8 % (externe Bestrahlung) vs. 12,6 % (Brachytherapie) auf, signifikante Unterschiede bestanden diesbezüglich bis 24 Monate nach Therapie. Ab dem Zeitpunkt 6 Monate war im Brachytherapiearm kontinuierlich mehr vaginale Atrophie (insbesondere Grad 2) nachweisbar.

Aktuell wurden die 10-Jahres-Daten der PORTEC-2-Studie publiziert [344]: Während insgesamt die annähernde Gleichwertigkeit der vaginalen Brachytherapie zur externen Beckenbestrahlung in den untersuchten Stadiengruppen bestätigt wurden, konnten histopathologisch bzw. molekular definierte Subgruppen herausgearbeitet werden, die von der externen Bestrahlung profitieren. Nach 10 Jahren betrug das Gesamtüberleben 69,5% (vaginale Brachytherapie) vs. 67,6% (externe Bestrahlung) (HR 0,94, 95% CI 0,67-1,32; p=0,72), die pelvine Rezidivrate 2,5% vs. 0,5% (HR 5,07, 95% CI 0,59-43,41; p=0,1) und die vaginale Rezidivrate 3,0% vs. 1,5 % (HR 1,68, 95% CI 0,40-7,03; p=0,47).

In der PORTEC-2-Studie wurde für die Subgruppen p53-positiv oder L1CAM-positiv oder LVSI-positiv (definiert als „extensive LVSI“ im dreistufigen System) nach externer Beckenbestrahlung eine signifikante Absenkung der pelvinen Rezidivraten im Vergleich zur Brachytherapie nachgewiesen. Die pelvinen Rezidivraten betragen nach 5 Jahren in der Gruppe p53-positiv ca. 30% (Brachytherapie) vs. ca. 0% (externe Bestrahlung) (p<0.001), in der Gruppe L1CAM-positiv ca. 25% (Brachytherapie) vs. ca. 0% (externe Bestrahlung) (p<0.01) und in der Gruppe LVSI-positiv ca. 30% (Brachytherapie) und ca. 12% (externe Bestrahlung) (p<0.001) (exakte Werte nicht angegeben, Ablesung aus Grafik). Für die genannten Gruppen besteht somit ein erhöhtes Risiko eines pelvinen Rezidivs nach alleiniger postoperativer vaginaler Brachytherapie, weshalb nun auch alternativ die postoperative externe Beckenbestrahlung empfohlen wird.

Während der Hauptnutzen der postoperativen vaginalen Brachytherapie bisher in der Absenkung des vaginalen Rezidivrisikos gesehen wurden, deuten mehrere aktuelle Registerstudien konsistent auch einen daraus resultierenden Vorteil im Gesamtüberleben an. Al-Hili et al. betrachteten das Gesamtüberleben von 132.393 Patientinnen im Stadium aus dem Zeitraum 2004 bis 2013 (National Cancer Database: <https://www.facs.org/quality-programs/cancer/ncdb>) [609]. In der Gruppe IB G1-2 zeigte sich für die vaginale Brachytherapie mit 89% das beste 5-Jahres-Überleben mit signifikantem Vorteil gegenüber Beobachtung (83%; HR 0.64, 95% CI 0,56-0,73); p<0.0001) und auch gegenüber der externen Beckenbestrahlung (87%, p=0.0004). Für die Gruppe IA G3 erreichte die vaginale Brachytherapie ein 5-Jahres-Überleben von 87% (im Vergleich zu Beobachtung 83%; HR 0,81, 95% CI 0,64 -1,02;p=0,07). Auch Ryzdewski et al. zeigten in einer Analyse von 44.309 Patientinnen im Stadium I mit

Lymphadenektomie (National Cancer Database 2003-2011) einen signifikanten Vorteil der vaginalen Brachytherapie im Gesamtüberleben im Vergleich zur Beobachtung (HR 0,62, 95% CI 0,51-0,74, $p < 0,001$), welcher für die Beckenbestrahlung nicht vorhanden war (HR 0,93, 95% CI 0,77-1,11, $p = 0,409$) [621]. Es ist somit davon auszugehen, dass die vaginale Brachytherapie in den Stadiengruppen, in welchen sie bisher zur Prophylaxe des Vaginalrezidivs empfohlen wurde, aufgrund eines günstigen Nutzen-Risiko-Profiles auch einen nachweisbaren günstigen Effekt auf das Gesamtüberleben hat.

Die Lebensqualitätsanalyse zur PORTEC-2-Studie erfolgte als Längsschnittstudie über die ersten 24 Monate nach Therapie unter Einsatz des Fragebogens EORTC QLQ-C30 und von Einzelfragen aus Organmodulen mit einem Gesamtrücklauf von 81 %, am 2-Jahres-Zeitpunkt von 53 % [610]. Dabei zeigte sich ein zu verschiedenen Zeitpunkten statistisch signifikanter und bzgl. des Ausmaßes klinisch relevanter Vorteil für den Arm vaginale Brachytherapie in den Bereichen Diarrhoe, Beeinträchtigung des Alltags durch Darmsymptome und soziale Funktion. Daraus wird geschlossen, dass im betrachteten Kollektiv mit der vaginalen Brachytherapie eine exzellente vaginale Tumorkontrolle, eine mit der externen Beckenbestrahlung vergleichbare lokoregionäre Kontrolle sowie vergleichbares rezidivfreies und Gesamtüberleben erreicht werden können, bei weniger gastrointestinaler Toxizität und besserer Lebensqualität.

Die Ergebnisse eines generellen Verzichts auf jegliche Radiotherapie bei Patientinnen im Stadium I niedrigem Risiko (hier definiert als < 50 % Myometriuminfiltration mit G1-2) oder intermediärem Risiko (> 50 % Myometriuminfiltration mit G1-2 oder < 50 % Myometriuminfiltration mit G3) wurden landesweit prospektiv in Dänemark im Therapiezeitraum 1998 bis 1999 untersucht (Überlebensdaten in Bertelsen et al. [618]; Rezidivdaten in Ortoft et al. [622]). Bei einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 13,8 Jahren wurden bei niedrigem Risiko 6,3 % Rezidive (2,9 % vaginal, 1,2 % pelvin, 1,2 % abdominal und 1,0 % distant) beobachtet. Bei intermediärem Risiko traten ohne Strahlentherapie in 21,6 % Rezidive auf (9,5 % vaginal, 4,8 % pelvin, 2,2 % abdominal, 5,2 % distant). Bei Unterteilung dieser intermediären Gruppe in „high-intermediate“ (> 50 Jahre mit G2 mit $> 2/3$ -Myometriuminfiltration oder > 70 Jahre mit G2-3 mit $> 2/3$ -Myometriuminfiltration) und „low-intermediate“ (der Rest) betragen die Rezidivraten für „high-intermediate“ vs. „low-intermediate“: gesamt 25,8 % vs. 16,2 %, vaginal 11,4 % vs. 7,0 %, pelvin 6,1 % vs. 3,0 %, abdominal 3,0 % vs. 1,0 % und distant 5,3 % vs. 5,1 %.

Die Untersucher dieser Studie [618], halten die Rezidivraten in der Gruppe Stadium I mit intermediärem Risiko für akzeptabel, da das 5-Jahres-Gesamtüberleben in diesem Kollektiv mit 78 % vergleichbar sei mit den 79 %, die für dieses Risikokollektiv in einem früheren Zeitraum (1986-1988) mit noch breiterem Einsatz der Strahlentherapie beobachtet wurden. Die Belastung durch Salvagetherapien und die für den Endpunkt Gesamtüberleben relevante Entwicklung der allgemeinen Lebenserwartung wird bei dieser Bewertung jedoch ungenügend berücksichtigt.

Die randomisierte Studie GOG 249 verglich im Stadium I endometrioid mit Risikofaktoren (IB oder G2-3 oder LVSI, altersabhängig mussten 1-3 Faktoren vorliegen), im Stadium II endometrioid sowie in den Stadien I bis II serös oder klarzellig (ohne positive Peritonealzytologie) die Beckenbestrahlung (45-50 Gy) mit der Kombination vaginale Brachytherapie plus 3 Zyklen Paclitaxel 175 / Carboplatin AUC 6 [623]. Von 601 randomisierten Patientinnen waren 75% im Stadium I, die Quote durchgeführter Lymphadenektomien betrug 89%. Nach 5-Jahres-rezidivfreie Überleben betrug in beiden Armen 76% (HR 0,92, 95% CI 0,65 - 1,30; $p = 0,31$), das 5-Jahres-Gesamtüberleben 87% für die Beckenbestrahlung und 85% für Brachytherapie plus

Chemotherapie (HR 1,04, 95% CI 0,66 – 1,63; $p=0.57$). Während die Raten vaginaler Rezidive (2,5%) und distanter Rezidive (18%) in beiden Armen gleich war, halbierte die Beckenbestrahlung die Rate pelviner oder paraaortaler Rezidive (4% vs. 9%, HR 0,47, 95% CI 0,24 – 0,94). Da für die Mehrzahl der eingeschlossenen Patientinnen keiner der Studienarme der bisherigen S3-Leitlinienempfehlung entsprach, können aktuelle Handlungsempfehlungen kaum abgeleitet werden. Aus strahlentherapeutischer Perspektive zeigt die Studie einen Stellenwert der externen Beckenbestrahlung zur Absenkung des lokoregionären Rezidivrisikos – auch bei durchgeführter Lymphadenektomie und im Vergleich zu Brachytherapie plus Chemotherapie – auf.

Gerade unter dem Eindruck der Gleichwertigkeit der beiden Therapiearme hinsichtlich des onkologischen Outcomes im Gesamtüberleben sind akute und Spättoxizität von besonderer Relevanz: Die Akuttoxizität war im Chemotherapie + Brachytherapie-Arm höher und die patient reported outcomes zeigten im FACIT fatigue subscale im Chemotherapie-Arm ein Maximum nach 11 Wochen ($p < 0.001$) und es dauerte 8 Monate bis der Ausgangswert wieder erreicht wurde. Im Arm mit der perkutanen Radiotherapie war die Fatigue bereits nach 11 Wochen abgeklungen. Ein ähnliches Bild zeigte sich bei der Neurotoxizität, die gemessen nach FACT/GOG-Ntx subscale nach 4, 11 Wochen und selbst nach 8 Monaten noch relevant höher war und erst nach 14 Monaten zum Ausgangswert zurückkehrte ($p < 0,001$). Gerade wohl auch unter dem Aspekt der Toxizität schlussfolgerten die Autoren, dass die perkutane Radiotherapie in dieser Situation die angemessene adjuvante Therapie darstelle. Auch die Toxizitätsdaten aus der PORTEC-3 Studie [612] weisen auf das Risiko einer lang anhaltenden und damit für die Lebensqualität sehr relevanten Neurotoxizität hin. Gemessen mit EORTC QLQ-C30 OV 28 war die späte Neurotoxizität im Chemotherapie-Arm mit 27,8 vs. 13,2% stark erhöht ($p < 0,0001$).

Speziell für das Stadium II wurde der Stellenwert der vaginalen Brachytherapie und der externen Beckenbestrahlung (\pm vaginale Brachytherapie) in einer aktuellen Metaanalyse von 15 Kohortenstudien mit 1070 Patientinnen betrachtet [616]. Für die Gruppe der Studien mit Durchführung einer Lymphknotendissektion oder eines Sampling in mindestens 90% der Fälle zeigte sich für den Einsatz der externen Beckenbestrahlung (\pm vaginale Brachytherapie) im Vergleich zur alleinigen Brachytherapie eine starke Absenkung des lokoregionären Rezidivrisikos (HR 0,17, 95% CI 0,05-0,49; $p=0.0009$) sowie auch eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens (HR 0,41, 95% CI 0,17-0,99; $p < 0.05$). Die Autoren schlussfolgerten, dass eine externe Beckenbestrahlung im Stadium II erwogen werden sollte, wenn Risikofaktoren (G3, Myometriumbefall $>50\%$ oder LVSI) vorliegen.

Ebenfalls für das Stadium II konnte eine dänische Registerstudie (2005-2012) den Effekt der externen Bestrahlung bei flächendeckend durchgeführter Lymphadenektomie dokumentieren, da die externe Bestrahlung ab 2010 nicht mehr durchgeführt wurden und Brachytherapie gar nicht erfolgte [615]. Das 5-Jahres-Gesamtüberleben betrug mit vs. ohne Beckenbestrahlung 80,3% vs. 71,7% (HR 0,66, 95% CI 0,39-1,11), die 5-Jahres-Rate vaginaler Rezidive 7,3% vs. 14,2% ($p < 0,05$) und die 5-Jahres-Rate sonstiger pelviner Rezidive 2,8% vs. 12,7% ($p < 0.05$).

Während in diesen beiden Analysen zum Stadium II keine molekularen Subgruppen betrachtet wurden, zeigen sie ein Potential der postoperativen externen Beckenbestrahlung zur Absicherung der lokoregionären Tumorkontrollen in einem Teil der Stadium-II-Patientinnen – auch bei erfolgter Lymphadenektomie – auf.

Die retrospektive Auswertung der PORTEC 3 -Studie zeigte, dass Patientinnen die mit der IMRT-Technik bestrahlt worden waren, während der Behandlung weniger Grad ≥ 3 Nebenwirkungen als die mit der 3-D Conformal Radiotherapy (3DCRT) bestrahlten Frauen. Im weiteren Verlauf hatten mit IMRT bestrahlte Patientinnen signifikant weniger Grad ≤ 2 Diarrhoe und hämatologische Nebenwirkungen sowie einen Trend zu weniger Stuhldrang und Bauchkrämpfen. [617].

Durchführung der vaginalen Brachytherapie

Für die vaginale Brachytherapie wird mit einem speziellen zylinderförmigen Applikator durchgeführt. Der Durchmesser und die Länge des Applikators orientieren sich an den anatomischen Verhältnissen der Patientin. Die Einlage des Applikators erfolgt in Steinschnittlage. Die Bestrahlung selber sollte mit gestreckten Beinen durchgeführt werden. Die Länge des Stumpfes sollte vor Einlage des Zylinders ausgemessen und dokumentiert werden. Das Zielvolumen wird individuell festgelegt und sollte in der Regel das proximale Drittel des Vaginalstumpfes umfassen. Die Dosispezifikation bei standardisierten Plänen wird in 5mm Gewebetiefe angegeben. Idealerweise wird mittels Bildgebung (vaginaler Ultraschall, CT oder MRT) die Dicke des Vaginalepithels und der Abstand zur Rektumwand ermittelt werden und ggf. eine Anpassung der Dosispezifikation vorgenommen.

Bei der vaginalen Brachytherapie gibt es unterschiedliche Dosierung- und Fraktionierungsschemata die zur Anwendung kommen. Es gibt keine heutigen Standards entsprechenden Phase 3 Studien, die die Dosierung der vaginalen Brachytherapie vergleichend untersucht haben. In einer randomisierten Studie von Sorbe wurden 6×2.5 Gy gegen $6 \times 5,0$ Gy miteinander verglichen. Dabei zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der lokalen Rezidivrate. Die Rate an vaginalen Verkürzungen und Blutungen war im 6×5 Gy Arm signifikant nach 5 Jahren erhöht. In der Studie wurden bei allen Patientinnen die oberen 2/3 der Scheide bestrahlt in einem kurzen Zeitraum von 8 Tagen. Eine Bestrahlung von 2/3 der Scheide sollte heutzutage nicht mehr durchgeführt werden. Daher kann das Schema 6×2.5 Gy nur bedingt empfohlen werden.

Bei der alleinigen vaginalen Brachytherapie sollten Dosen zwischen 15-25 Gy in 3-4 Fraktionen mittels HDR - Brachytherapie appliziert werden. In der Portec II Studie wurde eine Dosierung von $3 \times 7,0$ Gy in 5mm Gewebetiefe einmal wöchentlich verwendet. Diese Dosierung wird auch in der ESGO/ESTRO/ESP Leitlinie 2020/21 empfohlen. Äquivalente Dosischemata sind $4 \times 6,0$ Gy oder $5 \times 5,0$ Gy 1-2 wöchentlich. Bei der vaginalen Brachytherapie als Boost nach perkutaner Strahlentherapie werden 8 - 11 Gy in 2-3 Fraktionen appliziert. In der Regel wird das Schema mit $2 \times 5,0$ Gy verwendet. Die vaginale Brachytherapie als Boost sollte am Ende der perkutanen Strahlentherapie durchgeführt werden.

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

7.17	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2023
Empfehlungsgrad B	Bei Patientinnen mit endometrioidem Endometriumkarzinom (Typ I) und positiven LK, Befall der uterinen Serosa, der Adnexe, der Vagina, der Blase oder des Rektums (Stadien III-IVA) sollte eine adjuvante perkutane Radiotherapie mit simultaner Chemotherapie gefolgt von einer Chemotherapie oder alternativ nur eine Chemotherapie in Kombination mit einer vaginalen Brachytherapie erfolgen.	
Level of Evidence 3 5	[623], [614] 3: Perkutane Radiatio mit simultaner Chemotherapie, gefolgt von Chemotherapie (PORTEC III; GoG 258), oder exklusive Chemotherapie (GoG 258). 5: Chemotherapie plus vaginale Brachytherapie.	
	Starker Konsens	

7.18	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2023
EK	Bei Patientinnen mit endometrioidem EC (Typ I) und positiven LK, Befall der uterinen Serosa, der Adnexe, der Vagina, der Blase oder des Rektums (Stadien III-IVA) kann alternativ auch eine adjuvante Chemotherapie gefolgt von einer perkutanen Radiotherapie erfolgen.	
	Starker Konsens	

7.19	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2023
EK	Bei Wahl einer simultanen Radiochemotherapie gefolgt von Chemotherapie sollte das in der PORTEC-3-Studie verwendete Schema angewendet werden.	
	Starker Konsens	

7.20	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2023
EK	Bei Kombination einer Chemotherapie mit alleiniger vaginaler Brachytherapie kann die Brachytherapie nach oder zwischen den Chemotherapiegaben erfolgen.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

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

In einer randomisierten italienischen Multicenterstudie [624], wurden von 1990 bis 1997 491 Patientinnen der Stadien IB mit G3 oder II mit > 50 % Myometriuminfiltration mit G3 oder Stadium III, in Letzterem befanden sich 65 % der Fälle) postoperativ randomisiert auf eine Beckenbestrahlung mit 45–50 Gy vs. eine Chemotherapie mit fünf Zyklen Cisplatin 50/Doxorubicin 45/Cyclophosphamid 600. 5-Jahres-Gesamtüberleben (69 % vs. 66 %, $p = 0,85$) und 5-Jahres-progressionsfreies Überleben (63 % vs. 63 %, $p = 0,64$) ($HR = 1,04$ 95 % CI 0,72–1,50) waren nahezu identisch für Strahlentherapie vs. Chemotherapie. Es wurden folgende Rezidivraten berichtet (jeweils Strahlentherapie vs. Chemotherapie): distant (extraabdominal oder Leber) 21 %/16 %, pelvin 7 %/11 %, distant und pelvin 5 %/5 %. Die Daten weisen auf eine verbesserte lokoregionäre Kontrolle im Strahlentherapiearm und eine verbesserte distante Tumorkontrolle im Chemotherapiearm hin, was auf den Nutzen einer Kombination beider Elemente nahelegt.

In der Studie GOG 122 [625], erfolgte bei 396 Patientinnen der Stadien III oder IV nach Hysterektomie mit chirurgischem Staging und Belassung von maximal 2 cm Resttumor eine Randomisierung auf eine Ganzabdomenbestrahlung mit 30 Gy (Einzeldosis 1,5 Gy) gefolgt von einer Dosisaufsättigung des Beckens bis 45 Gy vs. einer alleinigen Chemotherapie mit sieben Zyklen Doxorubicin 60/Cisplatin 50, gefolgt von einem Zyklus Cisplatin.

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

Es wurden folgende Rezidivraten berichtet (jeweils Strahlentherapie vs. Chemotherapie): gesamt 54 % vs. 50 %, pelvin 13 % vs. 18 %, abdominal 16 % vs. 14 %, extraabdominal oder Leber 22 % vs. 18 %. Es wurden im Chemotherapiearm 4 %, im Strahlentherapiearm 2 % therapieassoziierte Todesfälle beobachtet. Die Studie weist methodische Mängel bezüglich der stadienadjustierten Auswertung nach Randomisierung sowie des Einsatzes der heute obsoleten Ganzabdomenbestrahlung auf.

Das Potenzial einer kombinierten, sequenziellen Radiochemotherapie wird durch die gepoolte Analyse zweier randomisierter Studien dokumentiert [626]. Dabei wurden 534 Patientinnen der Stadien I („mit Risikoprofil, das adjuvante Therapie erforderte“, nicht näher spezifiziert) sowie aufgrund von Amendments auch der Stadien II, IIIA (nur positive Peritonealzytologie) und IIIC (nur positive Lymphknoten, ohne makroskopischen Rest) randomisiert auf eine postoperative externe Beckenbestrahlung mit mindestens 44 Gy und optionaler vaginaler Brachytherapie (diese eingesetzt in 38 %, weitgehend balanciert in beiden Armen) vs. dieselbe Strahlentherapie gefolgt von einer Chemotherapie mit 4 Zyklen Doxorubicin 50/Cisplatin 50 (Amendment: auch

Paclitaxel 175/Epirubicin 60, Doxorubicin 40/Carboplatin AUC5, Paclitaxel 175/Carboplatin AUC 5-6). Das behandelte Kollektiv bestand nach aktueller FIGO-Klassifikation aus Stadium IA (28 %), IB (36 %), II (14 %) bzw. III (20 %), in 29 % der Fälle lagen nicht endometrioiden Histologien vor. Im primären Endpunkt progressionsfreies Überleben wurde nach fünf Jahren ein Vorteil für die sequenzielle Kombination mit 78 % vs. 69 % gesehen (HR = 0,63, 95 % CI 0,44-0,89; p = 0,009), beim Gesamtüberleben bestand ein Trend zugunsten der Kombination mit 82 % vs. 75 % (HR = 0,69, 95 % CI 0,46-1,03; p = 0,07). Dieser Vorteil beruhte überwiegend auf Effekten in der Subgruppe der endometrioiden Karzinome, mit 5-Jahres-Gesamtüberleben 84 % vs. 74 % (HR = 0,60, 95 % CI 0,36-1,00; p = 0,05). In der Gruppe der serösen und klarzelligen Karzinome wurden keine signifikanten Vorteile der Kombination gesehen.

In das aktuelle Leitlinien-Update können zur Bewertung des Stellenwertes der Strahlentherapie im Stadium III bis IVA die Ergebnisse der randomisierten Studien PORTEC-3 und GOG 258 sowie einiger großer Registerstudien einbezogen werden.

In der PORTEC-3-Studie wurden 660 Patientinnen der Stadien IA (mit myometraner Infiltration) G3 bis IIIC auf die Beckenbestrahlung mit 48,6 Gy (plus Brachytherapie bei Zervixbefall) vs. dieselbe Strahlentherapie mit simultaner Chemotherapie mit Cisplatin 50 mg/m² in Woche 1 und 4 sowie sequentiell vier Zyklen Paclitaxel 175 / Carboplatin AUC5 randomisiert [613]. Formal wurde in dieser Studie also der Nutzen der zusätzlichen Chemotherapie in Relation zum Standard der externen Beckenbestrahlung getestet. Es wurden etwa 30% im Stadium I, 25% im Stadium II und 45% im Stadium III eingeschlossen. Durch die Hinzunahme der Chemotherapie wurde das 5-Jahres-Gesamtüberleben von 76,1% auf 81,4% verbessert (HR 0,70, 95% CI 0,51-0,97; p adjustiert=0,034), das 5-Jahres-rezidivfreie Überleben von 69,1% auf 76,5% (HR 0,70 (95% CI 0,52-0,94; p adjustiert=0,016). Der Effekt wurde ganz überwiegend im Stadium III generiert, dort Verbesserung des 5-Jahres-Gesamtüberlebens von 68,5% auf 78,5% (HR 0,63, 95% CI 0,41-0,99; p adjustiert=0,043) und des 5-Jahres-rezidivfreien Überlebens von 58,4% auf 70,9% (HR 0,61, 95% CI 0,42 - 0,89; p adjustiert=0,011). Die Hinzunahme der Chemotherapie konnte tendenziell die Rate distanter Rezidive (22,1% vs. 29,4%, HR 0,75, 95% CI 0,56 - 1,01; p=0,057) senken, kaum jedoch der pelvinen (5,5% vs. 8,5%) oder vaginalen (2,1% in beiden Armen). Bezogen auf definierte molekulare Subgruppen erreichte die Hinzunahme der Chemotherapie zur Beckenbestrahlung eine Verbesserung des 5-Jahres-Gesamtüberlebens bei p53-Mutation (64,9% vs. 41,8%, HR 0,55, 95% CI 0,30 - 1,00, p-adjustiert = ,0,49), nicht jedoch bei Pole-Mutation (100% vs. 96%, HR 0,02, 95% CI <0,01 - 105, p adjustiert 0,637), bei MMR-Defizienz (78,6% Radiochemotherapie vs. 84,0% Radiotherapie, HR 1,33, 95% CI 0,64 - 2,75, p adjustiert 0,446) oder ohne spezifische Mutation (89,3% vs. 87,6%, 95% CI 0,26 - 1,77, p adjustiert = 0,434).

In der Nachbeobachtung traten in der Bestrahlungs- plus Chemotherapiegruppe nach 3 und 5 Jahren signifikant häufiger sensorische Neuropathien Grad 2 und höher auf (6% als in der Gruppe mit Bestrahlung (0%)). Bis zu 3 Jahren hatten in der Chemo/Radiationgruppe 21% Schwäche in den Extremitäten, während hierunter nur 5% in der Bestrahlungsgruppe litten. Bis zu 3 Jahren wurden in den physischen und Rollenfunktionsscores in der Chemo/Radiotherapiegruppe schlechtere Werte beobachtet. Die langfristigen globalen Gesundheits- und Lebensqualitätsscores unterschieden sich zwischen beiden Gruppen nicht und waren besser als in der Allgemeinbevölkerung. [627]

Somit hat die PORTEC-3-Studie gegenüber dem Standardarm der Beckenbestrahlung (± Brachytherapie) die simultane Radiochemotherapie gefolgt von sequentieller

Chemotherapie als einen neuen Standard mit Überlebensvorteil insbesondere im Stadium III und in der Gruppe mit p53-Mutation definiert.

Die Metaanalyse von Ao et al [628], aus 14 RCTs mit 5872 Patientinnen zeigte, dass die Kombination aus externer Beckenbestrahlung und Chemotherapie die größten Effekte auf progressionsfreies und Gesamtüberleben und das Auftreten von Fernmetastasen und Lokalrezidiven hat und dass die Toxizität dieser Behandlung tolerabel ist. Sie scheint damit die ideale adjuvante Therapie für high risk EC zu sein.

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

Die Studie GOG 258 verglich in den Stadien III bis IVA (mit < 2 cm Resttumor) jeglichen Typs sowie den Stadien I bis II serös-klarzellig die alleinige Chemotherapie mit 6 Zyklen Paclitaxel 175 / Carboplatin AUC 6 gegen eine Radiochemotherapie mit 2 Gaben Cisplatin 50 simultan gefolgt von 4 Zyklen Paclitaxel 175 / Carboplatin AUC 5 [623]. Daten zum Gesamtüberleben liegen aus dieser Studie noch nicht vor. Allerdings wurde im 5-Jahres-progressionsfreien Überleben bisher kein signifikanter Vorteil für die Radiochemotherapie nachgewiesen (nach Radiochemotherapie 59%, nach Chemotherapie 58%; HR 0,9 90% CI 0,74-1,10, p=0.20). Die Rezidivmuster waren deutlich unterschiedlich: Im Arm Radiochemotherapie wurde niedrigere 5-Jahres-Raten an Vaginalrezidiven (2% vs. 7%, HR 0,36, 95% CI 0,16 -0,82) sowie an pelvinen oder paraaortalen Lymphknotenrezidiven (11% vs. 20%, HR 0,43, 95% CI 0,28 - 0,66), allerdings höhere Raten distanter Rezidive (27% vs. 21%, HR 1,36, 95% CI 1,00-1,86) gesehen.

Ebenso wie bei der GOG 249 Studie ist bei nach den bisherigen Daten bestehender Gleichwertigkeit der beiden Therapiearme hinsichtlich des onkologischen Outcomes die akute und Spättoxizität von besonderer Bedeutung: Die Akut-Toxizität der Grade 3, 4 und 5 war mit 58% vs. 63% im Radiochemotherapie-Arm günstiger, insbesondere die Grad 4 Toxizität war mit 14% vs. 30% im Chemotherapie-Arm wesentlich ausgeprägter, Toxizität Grad 5 gab es nur im Chemotherapie-Arm. Auch die Lymphödem-Rate war im Radiochemotherapie-Arm mit 7 vs. 15 % (p< 0,05) günstiger, was möglicherweise mit der geringeren Rate an pelvinen und paraaortalen Rezidiven in Zusammenhang stehen könnte. In der Bewertung sollte auch die mitunter massive Symptomatik von pelvinen wie paraaortalen Tumorrezidiven mit in Betracht gezogen werden. Hier ist ein Therapie-Ansatz der die Radiotherapie inkludiert auch unabhängig vom sonstigen onkologischen Outcome vorteilhafter. Es bleibt abzuwarten, ob die niedrigere Rate an Fernmetastasen nach alleiniger Chemotherapie zu einem verbesserten Überleben führt [623].

In Abwesenheit aktueller Daten aus randomisierten Studien zum Effekt der Strahlentherapie auf das Gesamtüberleben in den Stadien III bis IVA kann eine aktuelle Analyse der National Cancer Database aus 2004 bis 2016 mit 13.270 Patientinnen, die eine Polychemotherapie erhalten haben, betrachtet werden [629]. In der Cox-adjustierten Analyse des Gesamtüberlebens zeigte bei den endometrioiden Karzinomen die Hinzunahme der externen Strahlentherapie eine Verbesserung im Stadium III (HR 0,87, 95% CI 0,79-0,96, p=0,004), die bei Betrachtung der Subgruppen am deutlichsten im Stadium IIIC war (HR 0,84, 95% CI 0,75 - 0,95, p=0,003). Im Stadium IVA endometrioid war der Effekt bei kleiner Gruppengröße nicht signifikant (HR 0,38, 95% CI 0,10 - 1,41, p=0,15). Bei den nicht endometrioiden Karzinomen verbesserte die Hinzunahme der externen Strahlentherapie das Gesamtüberleben im Gesamtstadium III (HR 0,80, 95% CI 0,72-0,88, p<0,0001), insbesondere in den

Untergruppen IIIB (HR 0,52 95% CI 0,32-0,86) und IIIC (HR 0,79, 95% CI 0,70 – 0,88, $p < 0,0001$). Die Registerdaten sprechen somit für einen Überlebensvorteil der externen Strahlentherapie in Subgruppen des in GOG 258 betrachteten Kollektivs (für das Überlebensdaten noch nicht vorliegen), insbesondere für das Stadium IIIC endometrioid.

Sofern bei Patientinnen im Stadium III bis IVA postoperativ eine sequentielle (nicht simultane) Durchführung von Chemotherapie und Strahlentherapie erfolgt, sprechen die Ergebnisse aktueller Registerstudien für die Sequenz Chemotherapie gefolgt von Strahlentherapie. Eine Analyse der National Cancer Database der USA (2004-2014, $n = 5795$ Patientinnen der Stadien III-IVA) betrachtete das Gesamtüberleben nach Chemotherapie gefolgt von Radiotherapie vs. der umgekehrten Sequenz. Dieses war nach 5 Jahren signifikant besser für Beginn mit Chemotherapie (80.1%) als Beginn mit Radiotherapie (73.3%, $p < 0.001$) [630].

7.3. Vaginale Brachytherapie als Boost bei postoperativer perkutaner Beckenbestrahlung

7.21	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2023
EK	Bei Vorliegen von besonderen Risikofaktoren für ein vaginales Rezidiv (Stadium II mit LVSI oder Stadium IIIB-vaginal) oder knappem vaginalen Resektionsrand, kann nach der postoperativen Beckenbestrahlung nach Hysterektomie eine zusätzliche vaginale Brachytherapie als Boost durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Bei Indikation zur externen Beckenbestrahlung soll nicht automatisch zusätzlich eine vaginale Brachytherapie durchgeführt werden. In der Studie PORTEC-1 wurde im Arm mit alleiniger externer Beckenbestrahlung (ohne zusätzliche vaginale Brachytherapie) eine vaginale Rezidivrate von nur 2,5 % nach 15 Jahren beobachtet [595].

In PORTEC-2 traten nach alleiniger Beckenbestrahlung nach 5 Jahren nur in 1,6 % vaginale Rezidive auf [611]. In Ermangelung randomisierter Studien zu Beckenbestrahlung ± vaginaler Brachytherapie wurden in einem aktuellen Review [631], retrospektive Studien zur Thematik betrachtet. Eine Empfehlung der Kombination Beckenbestrahlung und Brachytherapie wurde für Patientinnen der Stadien II und IIIB, jeweils mit knappen oder positiven Schnitträndern, ausgesprochen.

7.4. Postoperative Strahlentherapie beim Endometriumkarzinom Typ II

7.22	Konsensbasiertes Statement	modifiziert 2023
EK	Patientinnen mit Typ-II-Endometriumkarzinomen werden behandelt wie Frauen mit p53-abn EC und POLE-wt.	

7.22	Konsensbasiertes Statement	modifiziert 2023
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die Evidenz bezüglich der Effekte der postoperativen Strahlentherapie bei Typ-II-Karzinomen ist gering, da diese aufgrund ihrer Seltenheit meist als kleinere Subgruppe gemeinsam mit Hoch-Risiko-Patientinnen des Typs I eingebracht wurden. Allerdings wurden in den neueren Studien zur adjuvanten Therapie relevant Patientinnen mit Typ-II-Histologie, insbesondere mit serösen Karzinomen eingeschlossen (PORTEC-3: 16% serös, GOG-249: 15% serös, GOG-258: 18% serös; Detail zu den einzelnen Studien s. o.). In der PORTEC-3-Studie zeigte sich für die Gruppe der serösen Karzinome ein signifikanter Vorteil im Gesamtüberleben bei Hinzunahme der simultanen Chemotherapie zu dem Standard der perkutanen Strahlentherapie (nach 5 Jahren 71,4% vs. 52,8%, HR 0.48, 95% CI 0.24-0.96) [613]. Für die Studie GOG-249 mit Vergleich der postoperativen perkutanen Strahlentherapie und der vaginalen Brachytherapie mit drei Zyklen Chemotherapie konnte in der Subgruppenanalyse für Patientinnen mit serösem oder klarzelligem Karzinom kein signifikanter Vorteil für eine der beiden Strategien ermittelt werden [632]. In der Studie GOG-258, die die Hinzunahme der perkutanen Strahlentherapie zur alleinigen Chemotherapie prüfte und für die Auswertungen zum Gesamtüberleben noch nicht vorliegen, zeigte die Subgruppenanalyse des rezidivfreien Überlebens für seröse Karzinome bisher kein deutliches Signal zugunsten eines der beiden Arme.

Der Effekt des Therapieelementes Strahlentherapie bei serösen Karzinomen wurde in einer aktuellen Metaanalyse retrospektiv erhobener Daten [633], die zahlenmäßig von großen Registern-Studien aus SEER und NCDB dominiert werden, betrachtet. Hier wurde bei 9.354 ausgewerteten Patientinnen von einem hochsignifikanten Überlebensvorteil (HR = 0,72, 95 % CI 0,63–0,84; $p < 0,0001$) für die Kombinationsbehandlung Radiotherapie plus Chemotherapie versus alleinige Chemotherapie berichtet, der für begrenzte wie fortgeschrittene Stadien ähnlich groß war. Von den Patientinnen, bei denen die Art der Radiotherapie bekannt war, waren die meisten mit perkutaner Radiotherapie +/- vaginaler Brachytherapie behandelt worden [633]. Dies spricht dafür, in der Risikogruppe der Typ-II-Karzinome eher eine perkutane Radiotherapie zu bevorzugen.

7.5. Primäre alleinige Strahlentherapie bei internistischer Inoperabilität

Für Patientinnen mit EC, 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 [\[634\]](#).

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.

7.6. Strahlentherapie bei Karzin Sarkom

7.23	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2023
Empfehlungsgrad B	Zur Verbesserung der lokalen Kontrolle sollte beim Karzin Sarkom bei Vorliegen eines Stadiums FIGO I oder II zusätzlich zur Chemotherapie eine postoperative Radiotherapie erfolgen.	
Level of Evidence 3	[635]	

7.24	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2023
EK	Beim Karzin Sarkom kann bei Vorliegen höherer Stadien zusätzlich zur Chemotherapie ein individuelles Bestrahlungskonzept durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Zum Nutzen einer adjuvanten Beckenbestrahlung im Vergleich zu keiner adjuvanten Therapie bei Karzin Sarkom im Stadium I oder II liegen die Daten der EORTC-Studie 55874 vor [\[636\]](#). Innerhalb eines gemischten Kollektivs von 224 Patientinnen mit

uterinen Sarkomen wurden 92 Frauen mit Karzinosarkom randomisiert in den Arm mit Beckenbestrahlung mit 50,4 Gy (Einzeldosis 1,8 Gy, Beginn innerhalb von 8 Wochen postoperativ) oder in den Beobachtungsarm. Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 6,8 Jahren wurde für die Subgruppe der Patientinnen mit Karzinosarkom eine verbesserte Lokalkontrolle mit Absenkung der Lokalrezidivrate von 47 % auf 24 % beobachtet, allerdings ohne signifikanten Überlebensvorteil.

Eine Ganzabdomenbestrahlung mit 30 Gy, gefolgt von einer Dosisaufsättigung des Beckens bis 50 Gy (jeweils teilweise mit 2 x 1 Gy pro Tag), erreichte in der randomisierten Studie GOG 150 (206 Patientinnen, davon 31 % Stadium I, 45 % Stadium III) in Vergleich zu einer Chemotherapie mit Cisplatin, Ifosfamid und Mesna keine signifikanten Unterschiede im Gesamtüberleben oder in der Rezidivrate, so dass ein solch ausgedehntes Bestrahlungsvolumen nicht empfohlen wird [637].

Retrospektive Auswertungen US-amerikanischer Registerdaten (National Oncology Database bzw. Surveillance, Epidemiology and End Results Database) zeigen für eine adjuvante Beckenbestrahlung (\pm Brachytherapie) in großen Kollektiven mit Karzinosarkom wiederholt positive Effekte auf das lokoregionär-rezidivfreie Überleben [638], bzw. auch auf das Gesamtüberleben [526], [639]. In einer weiteren US-amerikanischen epidemiologischen Studie, in der der Nutzen der Lymphadenektomie untersucht wurde [640], zeigte diese einen günstigen Effekt auf das Gesamtüberleben (HR = 0,64, 95 % CI 0,56–0,73), die Beckenbestrahlung aber nur nicht signifikante Verbesserungen in der Gruppe mit Lymphadenektomie (HR = 0,92, 95 % CI 0,76–1,11) bzw. ohne Lymphadenektomie (HR = 0,87, 95 % CI 0,72–1,05). Der Effekt der Radiotherapie im Gesamtkollektiv wurde nicht berichtet.

Aufgrund der mehrfach bestätigten positiven Effekte der Radiotherapie auf die lokale Kontrolle, sollte beim Karzinosarkom die Indikation zu einer postoperativen Radiotherapie in der Regel gestellt werden.

Im Rahmen der Leitlinienüberarbeitung wurde in 2020 eine Update-Recherche zur postoperativen Strahlentherapie bei Karzinosarkom durchgeführt, deren Ergebnisse in einem formal nicht systematischen Review publiziert wurden [641]. In der Update-Recherche ab 2010 fanden sich keine neuen prospektiven Daten, jedoch neun Analysen US-amerikanischer oder europäischer Registerdaten, die in unterschiedlicher Detailtiefe Ergebnisse zum Gesamtüberleben in Abhängigkeit von Stadium und verwendeter Strahlentherapiemodalität (vaginale Brachytherapie, externe Bestrahlung oder Kombination) lieferten.

Aus den stadienspezifischen Registerdaten wurden die folgenden Optionen angeboten (+: empfohlen, 0: unklar, -: nicht empfohlen):

Tabelle 16: Vorschlag zur stadienadaptierten Strahlentherapie beim uterinen Karzinom

Stadium	alleinige externe Strahlentherapie	alleinige vaginale Brachytherapie	Kombination (extern + Brachytherapie)
IA	(+)	+	(+)
IB	+	+	+
II	(+)	(+)	+
III	(+)	(+)	+
IV	(+)	-	0

+: empfohlen, 0: unklar, -: nicht empfohlen

7.7. Supportivtherapie

Bei der Durchführung von strahlentherapeutischen Maßnahmen sollen die Empfehlungen der S3-Leitlinie „Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen“ [642], berücksichtigt werden. S. hierzu auch die Empfehlung 9.9 im [Kapitel 9](#).

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.

7.7.1. Strahlentherapieinduzierte Übelkeit und Erbrechen

Bei Patienten, die eine Strahlentherapie erhalten, ist ebenfalls das emetogene Risiko anhand der Risikokategorien zu prüfen und eine leitliniengerechte Prophylaxe und Therapie einzuleiten.

Hintergrund

Bei Patienten, die eine kombinierte Radio(chemo)therapie erhalten, wird das emetogene Risiko in der Regel durch die Chemotherapie (s. [Kapitel 8](#)) definiert, vorbehaltlich, dass das Risiko der Strahlentherapie durch die Tumorlokalisation höher sein sollte.

7.7.2. Lokoregionäre Nebenwirkungen

7.7.2.1. 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) [643]. 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), Natrium, Pentosanpolysulfat oder Metronidazol mit Kortison erfolgen. Diese Therapien werden z. B. in erfahrenen Zentren interdisziplinär (Gynäkologische Onkologie, Radioonkologie, Gastroenterologie) durchgeführt.

7.7.2.2. 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 Spasmyolyse (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 (= Aminothiolum) zur Reduktion strahlentherapiebedingter Toxizität kann laut ASCO-Leitlinie [644], 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 [644].

7.7.2.3. Radiogene Vulvovaginitis

Die akute radiogene Vulvovaginitis tritt bis zu 90 Tage nach Radiatiobeginn auf und ist häufig reversibel. Zur Therapie der Vulvovaginitis stehen Dexpantenol, 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 sind auch benzyldaminhaltige Cremes sowie Vaginalzäpfchen mit Hyaluronsäure, Vitamin A oder E und alpha-Tocopherol Azetat wirksam [645]. Zum Einsatz östrogenhaltiger Cremes, Gele, Ovula usw. siehe [Kapitel 9.7.2.](#)

7.7.2.4. 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 siehe [Kapitel 11.4.3.](#)).

7.7.2.5. 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, Bepanthenampons) ein geeignetes Instrument zur Prophylaxe der Vaginalstenose (s. hierzu auch [Kapitel 9.](#)).

7.7.2.6. 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 siehe [Kapitel 11.1.3](#)).

Konsultationssfassung

8. Adjuvante medikamentöse Therapie des Endometriumkarzinoms

8.1. Adjuvante medikamentöse Therapie bei Endometriumkarzinomen

8.1.1. Adjuvante Gestagentherapie

8.1	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2023
Empfehlungsgrad A	Eine adjuvante Gestagentherapie nach Operation eines Endometriumkarzinoms soll nicht durchgeführt werden.	
Level of Evidence 1	[646]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Angesichts der vergleichsweise geringen Nebenwirkungen sind hoch dosierte Gestagene als adjuvante Therapie nach der operativen Behandlung und der adjuvanten Bestrahlung des Endometriumkarzinoms intensiv untersucht worden. Es liegen 7 RCTs mit 4.556 Endometriumkarzinom-Patientinnen vor, die wiederholt von der Cochrane Collaboration analysiert wurden [647].

Die letzte Metaanalyse (Suche bis 04/2009) [647], fand, wie die vorhergehenden, keinen Unterschied für das Gesamtüberleben nach 4, 5 und 7 Jahren. Auch die Risiken, am Endometriumkarzinom, kardiovaskulären und interkurrenten Erkrankungen zu versterben, wurden durch eine adjuvante Gestagentherapie nicht beeinflusst. In einer Studie wurde das Rezidivrisiko für Endometriumkarzinom reduziert. In einer anderen Studie konnte dies nicht bestätigt werden. Auswirkungen der adjuvanten Gestagentherapie auf die Lebensqualität der Patientinnen wurden in keiner Studie untersucht.

Die Autoren der Metaanalyse kommen zu dem Ergebnis, dass nun mehrere RCTs vorliegen, die zeigen, dass eine adjuvante Gestagentherapie nach Primärtherapie des Endometriumkarzinoms keinen Nutzen aufweist. Weitere Studien zu dieser Frage sind wahrscheinlich nicht gerechtfertigt.

8.1.2. Adjuvante Chemotherapie

8.2	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2023
EK	Patientinnen mit primärem Typ-I-Endometriumkarzinom im Stadium pT1a/b G1 und G2 cN0/ pNsn0, p53-wt und L1CAM-neg. oder nicht bestimmt sollen keine adjuvante Chemotherapie erhalten.	
	Starker Konsens	
8.3	Evidenzbasiertes Statement	modifiziert 2023
Level of Evidence 2	Für Patientinnen mit endometrioidem oder anderem Typ-I-Endometriumkarzinom im Stadium pT1a G3 cN0 oder pN0, p53-wt, L1CAM positiv liegen keine ausreichenden Daten zum Nutzen einer adjuvanten Chemotherapie vor.	
	[524]	
	Starker Konsens	
8.4	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2023
Empfehlungsgrad 0	Bei Patientinnen mit Typ-I-Endometriumkarzinom G3 pT1b, ohne POLE-Mutation oder Stadium pT2 (jeweils pN0) kann eine adjuvante Chemotherapie mit 3 oder 6 Zyklen (s. Statement 8.13) als Zusatz zur vaginalen Brachytherapie (s. Empfehlung Strahlentherapie) oder eine alleinige perkutane Strahlentherapie ohne Chemotherapie erwogen werden.	
Level of Evidence 2	[648] , [524]	
	Starker Konsens	
8.5	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2023
EK	Patientinnen mit Typ-I-Endometriumkarzinom G3 pT1b oder Stadium pT2 (jeweils pN0) mit POLE-Mutation sollten keine adjuvante Chemotherapie erhalten.	
	Starker Konsens	

8.6	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2023
EK	Bei Patientinnen mit serösem Endometriumkarzinom im Stadium Ia ohne Myometriebefall kann zusätzlich zur fakultativen Brachytherapie oder perkutanen Strahlentherapie eine adjuvante Chemotherapie durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

8.7	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2023
Empfehlungsgrad B/O	Bei Patientinnen mit serösem Endometriumkarzinom im FIGO Stadium Ia mit Myometriebefall bis Stadium III sollte eine adjuvante Therapie nach dem PORTEC-III-Schema (= Radiochemotherapie gefolgt von Chemotherapie) durchgeführt werden. Bei serösen Endometriumkarzinomen im Stadium III kann alternativ eine alleinige adjuvante Chemotherapie durchgeführt werden (Carboplatin AUC 6 / Paclitaxel 175 mg/m ²).	
Level of Evidence 2	[623], [649]	
	Starker Konsens	

8.8	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2023
EK	Patientinnen mit Endometriumkarzinom Typ1 und abnormem p53-Status in der Immunhistochemie (Typ-I-Endometriumkarzinome Stadium 1a oder höher, mit Infiltration in das Myometrium oder klarzelliges Endometriumkarzinom) sollten behandelt werden wie Patientinnen mit serösen Endometriumkarzinomen.	
	Konsens	

8.9	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2023
Empfehlungsgrad A	Patientinnen mit primärem Endometriumkarzinom im Stadium pT3 und/oder pN1 sollen eine adjuvante Chemotherapie oder eine adjuvante Therapie nach dem PORTEC-3-Schema erhalten.	
Level of Evidence 2	[623], [612], [613], [614]	
	Starker Konsens	

8.10	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2023
Empfehlungsgrad B	Patientinnen mit Endometriumkarzinom im Stadium pT4a oder M1, die makroskopisch tumorfrei operiert wurden oder einen maximalen postoperativen Resttumor unter 2 cm haben, sollten eine adjuvante Chemotherapie, ggf. in Kombination mit einer Strahlentherapie erhalten.	
Level of Evidence 1	[623] , [524] , [648]	
	Starker Konsens	

8.11	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2023
Empfehlungsgrad A	Eine adjuvante Chemotherapie beim Endometriumkarzinom soll mit Carboplatin AUC 6 und Paclitaxel 175 mg pro Quadratmeter durchgeführt werden. Nach einer perkutanen Strahlentherapie sollte Carboplatin AUC 5 dosiert werden.	
Level of Evidence 2	[650] , [651] , [623]	
	Starker Konsens	

8.12	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2023
Empfehlungsgrad A	Bei alleiniger Chemotherapie kann bei Kontraindikation gegen Paclitaxel oder Carboplatin auch Adriamycin und Cisplatin angewendet werden.	
Level of Evidence 2	[623] , [650] , [651]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

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

In der internationalen Post-Operative-Radition-Therapy-in-Endometrial-Cancer-(PORTEC)-3-Studie führte bei Frauen mit High-Risk-EC eine adjuvante simultane

Radiochemotherapie, gefolgt von einer adjuvanten Chemotherapie im Vergleich zu einer alleinigen Radiotherapie zu einer signifikanten Verbesserung des Gesamtüberlebens [649]. In dieser Studie wurden Patientinnen (n = 660) mit High-Risk-EC untersucht. Etwa 45% waren im Stadium III, 26% im Stadium IIIC, also mit Lymphknotenmetastasen, 25% der Patientinnen hatten ein seröses oder klarzelliges (Typ 2) EC und 32% ein schlecht differenziertes (G3) endometrioides EC. Im Gesamtkollektiv betrug das 5-Jahres-Gesamtüberleben 81,4% (95%-KI 77,2–85,8) in der Gruppe mit Chemo- und Strahlentherapie vs. 76,1% (71,6–80,9) in der Gruppe mit alleiniger Strahlentherapie (HR: 0,7; 95%-KI = 0,51–0,97; p = 0,034) (medianes Follow-up 72,6 Monate). Das 5-Jahres-Failure-free-Survival betrug 76,5% (95%-KI = 71,5–80,7) vs. 69,1% (63,8–73,8; HR 0,7; 95%-KI 0,52–0,94; p = 0,01). Bei den meisten Patientinnen waren Fernmetastasen die erste Manifestation eines Rezidivs. Sie traten bei 21,4% der Frauen in der Chemo/Radiotherapiegruppe und in 29,1% der Frauen in der Gruppe mit alleiniger Strahlentherapie auf. In einer Subgruppenanalyse von Patientinnen mit EC im Stadium I und II fanden sich keine signifikanten Unterschiede im Gesamtüberleben und Failure-free Survival durch die zusätzliche Chemotherapie. In den Subgruppen der Patientinnen im Stadium III und mit serösem EC führte jedoch die Hinzunahme der Chemotherapie zu einer deutlichen Verbesserung des 5-Jahres-Gesamtüberlebens: 78,5 vs. 68,5% (Stadium III; p = 0,043) und 71,4 vs. 52,8% (seröse EC; p = 0,037) bzw. des Failure-free Survivals: 70,9 vs. 58,4% (Stadium III; p = 0,011) und 59,7 vs. 47% (seröse EC; p = 0,008).

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

Die US-amerikanische GOG-258-Studie überprüfte, ob bei Patientinnen mit Hochrisiko-EC eine adjuvante Radiochemotherapie mit Cisplatin, gefolgt von 4 Zyklen einer adjuvanten Chemotherapie mit Carboplatin/Paclitaxel gegenüber einer reinen adjuvanten Chemotherapie (6 Zyklen Carboplatin/Paclitaxel) zu einem Überlebensvorteil führt [623]. Dies war nicht der Fall. 736 Patientinnen mit Hochrisiko-EC, davon > 97% im Stadium III (50% im Stadium IIIC1, 25% Stadium IIIC2; 21% serös oder klarzellig) wurden nach Operation entweder mit alleiniger Chemotherapie oder mit einer kombinierten Chemo/Radiotherapie analog der PORTEC-3-Studie adjuvant behandelt. Bei Befall der paraaortalen Lymphknoten (IIIC2) wurde auch diese Region bestrahlt. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 47 Monate. Das rezidivfreie 5-Jahres-Überleben betrug 59% (95%-KI = 53–64%) in der Chemo/Radiotherapiegruppe und 58% (53–64%) in der Gruppe mit alleiniger Chemotherapie (HR 0,9; 90%-KI 0,74–1,10). Die zusätzliche Strahlentherapie führte entsprechend der Studienhypothese sowohl zu weniger vaginalen Rezidiven (2 vs. 7%; HR: 0,36; 95%-KI = 0,16–0,82) als auch zu weniger pelvinen Rezidiven und paraaortalen Lymphknotenrezidiven (11 vs. 20%; HR: 0,43; 95%-KI = 0,28–0,66). In der Gruppe mit Chemo/Radiotherapie waren allerdings Fernmetastasen häufiger als in der Gruppe mit alleiniger Chemotherapie (27 vs. 21%; HR: 1,36; 95%-KI = 1,00–1,86). Nebenwirkungen \geq Grad 3 wurden bei 58% der Chemo/Radiotherapiegruppe und bei 63% der Patientinnen mit alleiniger Chemotherapie beobachtet. Die Hinzunahme der Strahlentherapie zur Chemotherapie verbesserte nicht das rezidivfreie Überleben. Es bleibt abzuwarten, ob in der weiteren

Nachbeobachtungszeit die Reduktion der Häufigkeit von Fernmetastasen in der Gruppe mit alleiniger Chemotherapie einen Effekt auf das Gesamtüberleben haben wird.

Schließlich liegen noch die Daten der GOG 249-Studie vor, in der geprüft wurde, ob bei High/intermediate-Risk- und High-Risk-EC im Stadium I und II eine adjuvante vaginale Brachytherapie, gefolgt von einer verkürzten Chemotherapie (3 Zyklen) wirksamer ist als eine perkutane Strahlentherapie ± Brachytherapie [625]. Dies war nicht der Fall. High/intermediate Risk war definiert als Alter von ≥ 70 Jahren plus 1 uteriner Risikofaktor, Alter von ≥ 50 Jahren plus 2 Risikofaktoren oder Alter ≥ 18 Jahre plus 3 Risikofaktoren. Als uterine Risikofaktoren galten G2- und G3-Tumoren, pT1b und Lymphgefäßinvasion. Die pelvine und paraaortale Lymphonodektomie wurden empfohlen und bei 90% der Patientinnen durchgeführt. Hilfsweise wurde ein postoperatives CT oder MRT eingesetzt, um vergrößerte Lymphknoten auszuschließen. 21% der Patientinnen hatten endometrioides EC, G3, 20% hatten seröse oder klarzellige EC [632]. 75% der Patientinnen waren im Stadium I, 25% im Stadium II. Patientinnen mit serösem oder klarzelligem EC im Stadium I oder II und positiver Peritonealzytologie wurden für die GOG-249-Studie nicht zugelassen, sondern für die Teilnahme an der GOG-258-Studie empfohlen.

Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 53 Monaten betrug das rezidivfreie 5-Jahres-Überleben für die perkutan bestrahlte Gruppe 76% (95%-KI = 0,70–0,81) und für die Brachytherapie/Chemotherapiegruppe 76% (0,70–0,81). Die Hazard Ratio betrug 0,92 (90%-KI = 0,69–1,23). Das 5-Jahres-Gesamtüberleben betrug 87% (95%-KI = 83–91%) für die perkutan bestrahlten Patientinnen und 85% (95%-KI: 81–90%) für die Brachytherapie/Chemotherapiegruppe (HR: 1,04; 90%-KI = 0,71–1,52). Vaginale Rezidive und Fernmetastasen waren in beiden Gruppen ähnlich häufig; pelvine und paraaortale Rezidive waren in der Brachytherapie/Chemotherapiegruppe häufiger (9 vs. 4%) [632]. Die akute Toxizität war in der Brachytherapie/Chemotherapiegruppe höher, Spättoxizitäten waren vergleichbar.

Die Interpretation dieser 3 Studien kann zur Formulierung klarer Handlungsempfehlungen dienen. Die GOG-249-Studie adressierte die Frage, ob „wenig“ Chemotherapie und eine vaginale Brachytherapie besser ist als eine externe Beckenbestrahlung, kombiniert mit einer fakultativen vaginalen Brachytherapie. Die GOG-258-Studie hingegen untersuchte, ob die Hinzunahme einer Bestrahlung zu einer Chemotherapie bei fortgeschrittener Erkrankung von Vorteil ist. In der PORTEC-3-Studie sollte dahingegen untersucht werden, ob die Hinzunahme der Chemotherapie zu einer Bestrahlung mit einem verbesserten Gesamtüberleben einhergeht. Die PORTEC-3-Studie zeigt deutlich, dass die Hinzunahme einer Chemotherapie zur perkutanen Bestrahlung vor allem im Stadium III oder bei serösen EC eine signifikante und vor allem klinisch relevante Verbesserung des Gesamtüberlebens im Vergleich zur alleinigen Strahlentherapie erbringt.

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

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

Neue Daten von Nomura et al. und Miller et al. [650], [652], betonen den Stellenwert der adjuvanten Chemotherapie mit Carboplatin und Paclitaxel gegenüber alternativen Schemata. Nomura et al. konnten in einer randomisierten Studie an Patientinnen mit Hochrisiko-EC Stadium I-IV zeigen, dass die folgenden 3 Schemata: Doxorubicin 60 mg/m² plus Cisplatin 50 mg/m²; Docetaxel 70 mg/m² plus Cisplatin 60 mg/m² und Paclitaxel, 180 mg/m² plus Carboplatin AUC 6 hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens gleichwertig sind. Miller et al. zeigten in einer randomisierten Studie (GOG 209) an Patientinnen mit EC der Stadien III und IV oder mit Rezidiv, dass 7 Zyklen Paclitaxel 175 mg/m² plus Carboplatin AUC 6 non-inferior im Vergleich zu Doxorubicin 45 mg/m² plus Cisplatin 50 mg/m² plus Paclitaxel 160 mg/m² (mitGCSF-Support) sind. Eine adjuvante Chemotherapie in frühen oder fortgeschrittenen EC-Stadien soll daher mit Carboplatin AUC 6 und Paclitaxel 175 mg pro Quadratmeter durchgeführt werden. Bei Kombination mit perkutaner Strahlentherapie sollte Carboplatin AUC 5 dosiert werden. Bei Kontraindikationen kann auch Adriamycin und Cisplatin angewendet werden.

Von besonderem Interesse für die in dieser Leitlinie enthaltenen Empfehlungen waren die ersten retrospektiven Auswertungen der PORTEC-2-Studie und der PORTEC-3-Studie hinsichtlich des prädiktiven Wertes molekularer Subtypen. Wortmann et al. konnten anhand einer kombinierten molekularen und immunhistochemischen Profilierung des PORTEC-2-Kollektivs zeigen, dass Patientinnen mit ‚high-intermediate risk‘-EC (definiert als FIGO [1988] 1C G1/2 >60 Jahre oder FIGO [1988] 1B G3 >60 Jahre oder FIGO [1988] 2A – ausgenommen G3 mit tiefer Stromainvasion), bei denen der Nachweis eines Risikoprofils vorlag (p53-mutant oder L1CAM+ oder extensive LVSI) von einer adjuvanten Beckenbestrahlung profitierten [344]. Laut dieser Arbeit sollte daher umgekehrt bei Patientinnen mit "high-intermediate risk"-EC ohne Nachweis einer Risikokonstellation (p53-mutant oder L1CAM+ oder extensive LVSI) lediglich eine adjuvante vaginale Brachytherapie erfolgen.

Leon-Castillo et al. untersuchten den prädiktiven Wert der 4 molekularen Subtypen (p53 abnorm, POLE-ultramutiert, MMR-defizient und no specific molecular profile) hinsichtlich des Therapieerfolges einer adjuvanten Radiochemotherapie, gefolgt von 4 x Carboplatin/Paclitaxel im Rahmen der PORTEC-3-Studie [361]. Es zeigte sich, dass lediglich die Gruppe mit p53-abnormen EC von der adjuvanten Radiochemotherapie, gefolgt von Chemotherapie profitierten. Daher lässt sich aus diesen Daten die Hypothese aufstellen, dass bei Patientinnen mit serösem EC, Stadium FIGO III (inklusive pN1/2) oder bei ‚high-risk‘-Konstellation (FIGO 1A G3 mit LVSI, FIGO 1B G3, FIGO II, FIGO III, FIGO I-III mit seröser oder klarzelliger Histologie) lediglich im Falle des Nachweises eines p53-abnormen molekularen Subtyps eine adjuvante Radiochemotherapie mit Cisplatin gefolgt von 4 Zyklen Carboplatin/Paclitaxel durchgeführt werden sollte. Allerdings betonen die Autoren, dass auf Grund der kleinen Fallzahlen in den Subgruppen, der unvollständigen Erfassung der Gewebeproben und

des retrospektiven Charakters der Analyse diese nur als hypothesengenerierend angesehen werden kann.

Einschränkend sollte deshalb bedacht werden, dass zur Frage des prädiktiven Wertes der molekularen Subtypen derzeit noch keine prospektiven Daten vorliegen. Die derzeit noch rekrutierende prospektiv-randsomisierte PORTEC-4a-Studie wird zeigen, ob eine kombinierte molekulare und immunhistochemische Risikoprofilierung bei Patientinnen mit high-intermediate risk-EC die Wahl zwischen Verzicht auf adjuvante Bestrahlung, adjuvanter Brachytherapie und adjuvanter perkutaner Bestrahlung verbessern kann [653]. Prospektive Studien, die den prädiktiven Nutzen der molekularen Klassifikation für die Therapieentscheidung bei high risk EC definieren könnten, existieren noch nicht.

8.1.3. Adjuvante medikamentöse Therapie bei Karzinosarkomen

8.13	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2023
Empfehlungsgrad A	Patientinnen mit Karzinosarkom FIGO-Stadium I bis IV sollen eine adjuvante Chemotherapie mit Carboplatin/Paclitaxel (in einer Dosierung Paclitaxel 175 mg/m ² Tag 1 und Carboplatin AUC 6 Tag 1, q21) erhalten.	
Level of Evidence 2	[654]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Zur adjuvanten Therapie in den Stadien I und II des Karzinosarkoms existierte bis vor kurzem nur eine retrospektive multizentrische Fallserie von 111 Frauen. Von diesen hatten 44 (40 %) keine adjuvante Therapie, 23 (20 %) eine adjuvante Strahlentherapie, 29 (26 %) eine adjuvante Chemotherapie und 15 Frauen (14 %) eine Radiochemotherapie erhalten. Frauen, die eine Chemotherapie erhielten, hatten ein besseres PFS als diejenigen, die nur eine Radiotherapie erhielten oder lediglich beobachtet wurden (HR = 0,28; CI = 0,12–0,64 im multivariaten Cox-Modell). 16 Patientinnen hatten die Kombination aus Cisplatin/Ifosfamid, 18 die Kombination aus Carboplatin/Paclitaxel erhalten [655]. Zur Frage des „Off-Label-Use“ s. oben.

In einer Metaanalyse der Cochrane Collaboration [656], verbesserte die Kombinationstherapie aus Ifosfamid und Cisplatin bzw. Paclitaxel im Vergleich zu einer Ifosfamid-Monotherapie signifikant das PFS (HR = 0,72; CI = 0,58–0,90) und das OS (HR = 0,75; CI = 0,60–0,94). Die Nebenwirkungen waren, bis auf Übelkeit und Erbrechen (HR = 3,53; CI = 1,33–9,37), in der Kombinationsgruppe nicht signifikant unterschiedlich zu denen in der Ifosfamid-Monotherapie-Gruppe.

In einer 2022 publizierten Phase III-Studie der GOG (GOG-0261) wurde bei 637 Frauen mit chemotherapie-naivem Karzinosarkom des Uterus (n=536) oder Karzinosarkom des Ovars (n=101) Carboplatin (AUC 6; d1, q21) und Paclitaxel (175 mg/m²; d1, q21) für 6-10 Zyklen gegen Ifosfamid (1,6 g/m²; d1-3, q21 + orales Mesna) und Paclitaxel (135 mg/m²; d1, q21) mit G-CSF-Unterstützung in jedem Zyklus geprüft [654]. Das mediane

PFS betrug 16 vs. 12 Monate, das mediane OS betrug 37 vs. 29 Monate (mit Nachweis der Nicht-Unterlegenheit bzw. Überlegenheit von Carboplatin/Paclitaxel hinsichtlich PFS). Auch in den Subgruppen (ovarielles/uterines Karzinom; Stadium III; vorhergehende Strahlentherapie) zeigte sich durchgehend die Nicht-Unterlegenheit bzw. Überlegenheit von Carboplatin/Paclitaxel).

8.1.4. Supportivtherapie

8.1.4.1. Supportive Maßnahmen im Zusammenhang mit der Systemtherapie

In der S3-Leitlinie zur [supportiven Therapie](#) von onkologischen Patienten wird auf die folgenden Themen im Zusammenhang mit der Systemtherapie detailliert eingegangen:

- Tumorthherapie induzierte Anämie
- Prophylaxe der Tumorthherapie induzierten Neutropenie mit granulopoetischen Wachstumsfaktoren
- Tumorthherapie induzierte Nausea und Emesis
- Tumorthherapie induzierte Diarrhoe
- Orale Mucositis durch systemische Tumorthherapie
- Tumorthherapie induzierte Hauttoxizität
- Neurotoxizität – Chemotherapie induzierte periphere Neuropathie (CIPN)
- Ossäre Komplikationen
 - Ossäre Manifestationen
 - Medikamentöse Intervention
 - Chirurgische Intervention
 - Strahlentherapeutische Intervention
 - Radionuklidtherapie
 - Therapie assoziierte Osteoporose
 - Paravasate

(S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen Langversion 1.3 – Februar 2020 AWMF-Registernummer: 032/054OL, https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Supportivtherapie/LL_Supportiv_Langversion_1.3.pdf)

9. Nachsorge/Rezidiv/Metastasen des Endometriumkarzinoms

9.1. Vorgehen in der Nachsorge

9.1	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2023
Level of Evidence 4	Es gibt keine Belege dafür, dass Nachsorgeuntersuchungen bei Frauen mit EC zu einer Verlängerung des Überlebens führen.	
	[657] , [658] , [659] , [660] , [661] , [662] , [663] , [664] , [665] , [221]	
	Starker Konsens	

9.2	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2023
EK	Eine Anamneseerhebung mit gezielter Abfrage von Symptomen und die klinische gynäkologische Untersuchung mit Spiegeleinstellung und rektovaginaler Palpationsuntersuchung sollten 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.	
	Starker Konsens	

9.3	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2023
Empfehlungsgrad B	Bildgebende Untersuchungen und Tumormarkerbestimmungen sollten bei asymptomatischen Patientinnen nicht durchgeführt werden.	
Level of Evidence 4	[657] , [661] , [662] , [221]	
	Konsens	

Hintergrund

Die Nachsorge von Patientinnen mit EC dient der frühen Erkennung eines Rezidivs, das z. B. im Falle einer isolierten vaginalen Tumormanifestation mit kurativer Intention behandelt werden kann. Da ferner Patientinnen mit EC und ihre Angehörigen mit körperlichen, psychischen, sexuellen, sozialen und spirituellen/religiösen Belastungen konfrontiert sind, soll in der Nachsorge der Bedarf einer psychosozialen,

psychoonkologischen und sexualmedizinischen Beratung aktiv abgefragt und ggf. durch ein multiprofessionelles Team durchgeführt werden. Siehe [Kapitel 11](#).

Das EC rezidiert in ca. 13 % aller Fälle, bei niedrigem Risiko sogar nur in <3 % der Fälle [\[666\]](#). Einige retrospektive Studien zeigen, dass durch organisierte Nachsorgeprogramme mehr asymptomatische als symptomatische Rezidive detektiert werden. Dies bedeutet, dass durch eine systematisierte Nachsorge Rezidive früher identifiziert werden können als bei Frauen, die sich erst bei Symptomen wie vaginale Blutung oder Schmerzen unabhängig von einem Nachsorgeprogramm zur ärztlichen Untersuchung vorstellen. Für die Patientinnen, die mit einem asymptomatischen Rezidiv zur Behandlung kommen, wurden zum Teil längere Überlebenszeiten berichtet [\[664\]](#), [\[665\]](#), [\[667\]](#). Diese aus retrospektiven Analysen gewonnenen Erkenntnisse sind die Rationale für eine regelmäßige Nachsorge in zunächst engeren Zeitabständen nach Abschluss der Primärtherapie des EC mit dem Fokus auf die Detektion eines noch kurativ behandelbaren Rezidivs der Scheide, der Vulva oder des Beckens. Es ist allerdings nicht erwiesen, ob das längere Überleben bei asymptomatischen Frauen in den genannten Studien durch die zeitliche Vorverlegung der Rezidivdiagnose (sog. ‚lead time bias‘) oder durch die frühere Therapie nach der Rezidivdiagnose zu erklären ist.

Salani et al. [\[663\]](#) beschreiben in einer Übersicht über die o. g. retrospektiven Kohortenstudien eine Detektionsrate für Vaginalrezidive durch die gynäkologische Untersuchung inklusive rektovaginaler Palpation von 35 % bis 68 %. Daher kann eine regelmäßige gynäkologische Untersuchung inklusive rektovaginaler Palpation als Bestandteil der Nachsorge durchgeführt werden. Der zytologische Abstrich vom Scheidenblindsack führt bei asymptomatischen Patientinnen mit Rezidiv nur in 0% bis 13 % zur Diagnose eines Rezidivs [\[665\]](#) und erscheint daher nicht als sinnvolle Maßnahme. Der Einsatz des zytologischen Abstrichs in der Nachsorge von Frauen mit EC ist darüber hinaus nicht kosteneffizient [\[658\]](#).

In der genannten Übersichtsarbeit beziffern Salani et al. [\[663\]](#) den Anteil von Frauen mit symptomatischem Rezidiv mit 41 % bis 83 %. Je nach Studie traten 68 % bis 100 % der Rezidive innerhalb der ersten drei Jahre nach dem Ende der Primärtherapie auf. Es handelte sich ca. zur Hälfte entweder um lokale Rezidive (Scheide und Becken) oder um Fernmetastasen. Yalamanchi et al. 2018 und Nomura et al. 2019 fanden in ihren Studien-Kollektiven einen Anteil isolierter Scheidenrezidive von 20 % bzw. 37 % [\[668\]](#); [\[669\]](#). Patientinnen mit einem isolierten Vaginalrezidiv wiesen in der prospektiv-randomisierten PORTEC-1-Studie (Vergleich einer adjuvanten Beckenbestrahlung mit keiner adjuvanten Therapie beim frühen Endometriumkarzinom) eine 3-Jahres-Überlebensrate nach isoliertem Vaginalrezidiv von 73 % gegenüber 14 % im Falle eines pelvinen Rezidivs und 8 % im Falle einer Fernmetastasierung auf [\[660\]](#).

In einem systematischen Review von 16 retrospektiven Kohortenstudien wurde für die Detektion von Rezidiven durch eine intensiviertere bildgebende Nachsorge hinsichtlich des Gesamtüberlebens kein Vorteil festgestellt [\[666\]](#). In niederländischen und US-amerikanischen Leitlinien wird daher eine routinemäßige Bildgebung in der Nachsorge von Frauen mit EC nicht empfohlen [\[221\]](#), [\[231\]](#), [\[663\]](#). In diesem Sinne zeigte auch eine retrospektive Analyse von 149 Frauen für asymptomatische Rezidive, die zu 80 % mittels Bildgebung detektiert wurden, keinen Vorteil hinsichtlich Gesamtüberleben und rezidivfreiem Überleben gegenüber symptomatischen Rezidiven [\[668\]](#).

Der Ultraschall ist in den letzten 15 Jahren nicht mehr als Instrument in der Nachsorge des Endometriumkarzinoms untersucht worden. Eine ältere Arbeit hat für die Kombination eines transvaginalen und transabdominalen Ultraschalls hohe Detektionsraten für die Rezidive gynäkologischer Malignome gezeigt [670]. Die Abdominalsonographie ermöglicht zudem eine frühe Diagnose eines Harnaufstaus, der neben einem Tumorrezidiv auch als Komplikation einer Operation oder einer Strahlentherapie auftreten kann. Der Ultraschall hat durch seine allgemeine Verfügbarkeit in gynäkologischen Praxen, die einfache und schnelle Anwendung, die geringen Kosten und die fehlende Strahlenbelastung zahlreiche Vorteile, so dass diese Untersuchungsmethode in der Nachsorge des Endometriumkarzinoms verwendet werden kann.

Die Bedeutung von Tumormarkern in der Nachsorge von Frauen mit EC ist unklar. In einer älteren Arbeit aus dem Jahr 1995 war der Tumormarker CA 125 lediglich in 6/23 asymptomatischen Rezidivfällen erhöht, besonders bei nicht-endometrioider Histologie und nach fortgeschrittenem Tumorstadium [662].

Aktuelle Untersuchungen beschäftigen sich mit der Frage, ob die Nachsorge bei hohem Rezidivrisiko intensiviert und mit einer regelmäßigen Bildgebung durchgeführt werden sollte [671], oder ob umgekehrt bei low risk EC die Nachsorge Patientinnen-gesteuert bzw. durch Telefoninterviews gestaltet werden kann. Drei randomisierte Studien zeigten eine höhere Patientinnenzufriedenheit, wenn beim EC Stadium I die Nachsorge durch Telefoninterviews stattfand oder die bzgl. kritischer Symptome instruierten Patientinnen selbst entsprechende Untersuchungen veranlassen konnten [672]; [673]; [674]. Diese Studien sind auch unter dem Aspekt der Kostenersparnis für das Gesundheitssystem von potenzieller Relevanz [674].

In einem Cochrane-Review über die Nachsorge verschiedener Tumorentitäten wurden 20.832 Fälle erwachsener Patientinnen ausgewertet, darunter auch 4 Studien mit 770 Fällen nach EC [675]. Es wurden unterschiedlich intensive Nachsorge-Modalitäten (z.B. Nachsorgen durch Facharzt vs. Nicht-Facharzt oder Pflege, engmaschigere und aufwändigere Protokolle vs. einfache klinische Untersuchung und Nachsorge mit oder ohne zusätzliche Schulungsprogramme) unter den Aspekten Lebensqualität, Kosten, Zeitintervall zwischen Primärtherapie und Rezidivdiagnose und Gesamtüberleben mit einander verglichen. Die Autoren sahen keinen nachweisbaren Einfluss auf Gesamtüberleben, Lebensqualität und Kosten.

Ein wissenschaftlicher Themenschwerpunkt der Nachsorge verschiedener Tumorentitäten ist die Verbesserung oder der Ersatz der Nachsorge durch sog. „cancer survivorship plans“ (CSP), mit denen die Patientinnen durch konkrete Anleitungen in ihrer physischen, psychologischen, sozialen und ökonomischen Rehabilitation unterstützt werden sollen. In einer prospektiven Studie in 12 niederländischen Krankenhäusern mit 221 Patientinnen nach EC fühlten sich die Patientinnen in der Nachsorge mit CSP zwar besser informiert, waren aber auch besorgter und unzufriedener [676].

Zusammenfassend gibt es derzeit keine überzeugenden Daten für die Einführung alternativer Nachsorgestrategien.

9.2. Vorgehen bei lokoregionären Rezidiven

9.4	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2023
EK	Bei Verdacht auf ein Lokalrezidiv im Bereich der Vagina oder des kleinen Beckens oder bei Verdacht auf Fernmetastasen soll eine histologische Sicherung und Bestimmung des MMR- und/oder MSI-Status angestrebt werden.	

9.5	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2023
Empfehlungsgrad A	Bei Verdacht auf ein Vaginalrezidiv, Beckenrezidiv oder Fernmetastasierung oder nach histologischer Sicherung eines Vaginalrezidivs, eines Beckenrezidivs oder einer Fernmetastasierung soll eine Schnittbildgebung erfolgen.	
Level of Evidence 3	[677], [219], [221]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Mindestens die Hälfte aller Frauen mit EC-Rezidiv fällt durch Symptome außerhalb der Nachsorgeuntersuchungen auf. Wenn möglich, soll im Fall eines Rezidivverdachts eine histologische Sicherung angestrebt und eine möglichst präzise Ausbreitungsdiagnostik betrieben werden, um die Patientin vor unnötigen, belastenden Therapiemaßnahmen zu schützen.

Verlässliche Daten aus randomisierten Studien zum Stellenwert unterschiedlicher bildgebender Methoden oder anderer Nachsorgeuntersuchungen bei symptomatischen Frauen mit EC hinsichtlich Ansprechrate, Gesamtüberlebensrate, Überlebensdauer oder der Zeitspanne bis zum weiteren Progress nach Abschluss der Rezidivtherapie liegen nicht vor.

Kadkhodayan et al. [678], untersuchten 2013 in einer Metaanalyse die Detektion des EC-Rezidivs mittels PET-CT: In 11 Kohortenstudien mit 541 symptomatischen und asymptomatischen Patientinnen fand man eine Sensitivität von 95,8 % (95 % CI 92,2–98,1%) und eine Spezifität von 92,5% (89,3– 94,9 %) für das PET-CT. Diese Parameter wurden durch einen sog. kombinierten Referenzstandard überprüft, d. h. teilweise durch histologische Abklärung der rezidivverdächtigen Läsionen, teilweise durch die Verlaufskontrolle der Läsionen in der Bildgebung. Die Größenzunahme einer Läsion galt als Bestätigung des Malignitätsverdachtes, während eine Größenabnahme ohne Therapie oder eine fehlende Größenänderung im Verlauf als Tumor-negativ gewertet wurde. Die PET-CT-Ergebnisse führten bei 22–35 % der Patientinnen zur Änderung des Therapieplans.

Eine weitere Metaanalyse bestätigt die hohe Sensitivität und Spezifität des 18F-FDG PET/CT (95 % bzw. 91 %) für die Diagnose eines EC-Rezidivs, wobei allerdings die ausgewerteten Studien überwiegend retrospektiv waren und nicht zwischen symptomatischen und asymptomatischen Rezidiven unterschieden wurde. Nicht alle Fälle wurden durch eine histologische Untersuchung überprüft [679].

Die transabdominale Sonographie ist im kleinen Becken und im Retroperitoneum u. a. aufgrund von Darmgasüberlagerungen nur eingeschränkt für die Rezidivdetektion verwendbar, während MRT und CT überlagerungsfreie Untersuchungsmethoden sind.

Zusammenfassend liegt der Stellenwert der Schnittbildgebung und insbesondere des PET-CT vor allem in der genaueren Diagnostik der Tumorausbreitung bei gesichertem Rezidiv. Dies kann zu einer Vermeidung unnötiger Rezidivoperationen beitragen bzw. den individuellen Therapieplan optimieren. Die ACR-Guideline nennt die Schnittbildgebung mittels PET-CT, MRT und CT geeignet („usually appropriate“) für die Rezidivdiagnostik des EC [212].

9.2.1. Isoliertes Scheiden- oder Scheidenstumpfrezidiv

9.6	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2023
EK	Bei Frauen mit einem isolierten Scheiden- oder Scheidenstumpfrezidiv nach Endometriumkarzinom ohne vorherige Strahlentherapie im Rahmen der Primärbehandlung sollte eine kurativ intendierte Strahlentherapie, bestehend aus externer Beckenbestrahlung und Brachytherapie mit oder ohne lokale Tumorresektion, erfolgen.	
	Starker Konsens	
9.7	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2023
EK	Bei Frauen mit einem isolierten Scheiden- oder Scheidenstumpfrezidiv nach Endometriumkarzinom mit alleiniger adjuvanter Brachytherapie im Rahmen der Primärbehandlung kann eine Strahlentherapie mit oder ohne lokale Tumorresektion mit kurativer Zielsetzung erfolgen.	
	Starker Konsens	
9.8	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2023
EK	Im Falle eines Scheiden- oder Scheidenstumpfrezidivs im Zustand nach externer Beckenbestrahlung mit oder ohne Brachytherapie sollte geprüft werden, ob eine erneute Strahlentherapie als externe Bestrahlung oder Brachytherapie mit oder ohne lokaler Tumorresektion in kurativer Intention möglich ist.	
	Starker Konsens	

9.9	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2023
EK	Lokale Spätfolgen der Strahlentherapie sollen entsprechend der S3-Leitlinie „Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen“ [680], behandelt werden. * * S. hierzu auch Kapitel 8.1.4 „Supportivtherapie“.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

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

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

Im Rahmen der PORTEC-1-Studie entwickelten 32 der zuvor nicht bestrahlten Patientinnen ein isoliertes Scheidenstumpfrezidiv [681]. Davon wurden 30 Patientinnen mit kurativer Intention behandelt, von diesen 24 mit alleiniger Strahlentherapie, zwei mit alleiniger OP, drei mit OP und Strahlentherapie und eine mit Strahlen- und endokriner Therapie. Details zur Strahlentherapie (Dosis externe Beckenbestrahlung, Kombination mit Brachytherapie) wurden nicht angegeben. Die Rate an Komplettremissionen nach Salvage-Strahlentherapie und/oder Salvage-Tumorresektion betrug insgesamt 87 % (26/30). Die 5-Jahres-Überlebensrate in dieser Gruppe der adjuvant nicht bestrahlten und bei Vaginalrezidiv mit kurativer Zielsetzung behandelten Patientinnen betrug 65 %.

Vargo et al. [682], untersuchten 2014 retrospektiv ein adjuvant nicht bestrahltes Kollektiv mit einem isolierten Scheidenstumpfrezidiv, das mit einem Konzept mit externer Beckenbestrahlung (mediane Dosis 45 Gy in IMRT-Technik) und bildgestützter Brachytherapie (median 24 Gy in 5 Fraktionen) behandelt wurde. Nach einem Follow-up von 3 Jahren betrug die lokale Kontrolle 95 % sowie die rezidivfreie Überlebensrate 68 %. Hardarson et al. [683], untersuchten ein Kollektiv von 31 strahlennaiven Patientinnen mit isoliertem Scheidenrezidiv. Bei 26 Patientinnen, die eine Strahlentherapie erhielten, betrug die 2-Jahres-Progressionsrate 40 % gegenüber 0 % bei 5 Patientinnen, die mittels Tumorresektion behandelt wurden. Jereczek-Fossa et al. [684], beziffern die 3-Jahres-Überlebensrate von 73 strahlennaiven Patientinnen mit Scheidenstumpfrezidiv nach Salvage-Strahlentherapie (überwiegend kombinierte Brachy- und Teletherapie) mit 62 % für auf das Vaginalepithel begrenzte Rezidive und 53 % für Rezidive mit subvaginaler Infiltration.

Ng et al. [685], berichten von einer Komplettremission bei 6/6 Patientinnen, die mit neuerlicher Strahlentherapie (nur extern, nur Brachytherapie oder nur Kombination) mit oder ohne Tumorresektion bei isoliertem Scheidenstumpfrezidiv nach alleiniger adjuvanter Brachytherapie im Rahmen der Primärtherapie behandelt wurden. Nach den Daten der genannten Fallserien erscheint also die Bestrahlung des vaginalen Rezidivs

die Therapie der ersten Wahl, sofern nicht schon im Vorfeld eine perkutane Radiotherapie stattgefunden hat. Aufgrund des retrospektiven Charakters der Untersuchungen und der geringen Probandinnenzahl ist die Evidenzlage jedoch sehr niedrig.

Die Kombination einer Hochdosis-Brachytherapie mit Teletherapie (mittlere EQD2-Dosis von 68,3 Gray) erzielte bei 30 Patientinnen mit isoliertem vaginalen EC-Rezidiv ohne vorherige adjuvante Radiotherapie eine 5-Jahres-Überlebensrate von 77 % und eine krebsspezifische 5-Jahres-Überlebensrate von 83 % [686].

9.3. Operative Therapie des Rezidivs

9.10	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2023
EK	Sofern eine komplette Resektion des Rezidivtumors erreichbar scheint und die Schnittbildgebung keinen Hinweis auf eine Fernmetastasierung ergeben hat, kann eine operative Therapie des Endometriumkarzinom-Rezidivs durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

9.11	Konsensbasiertes Statement	geprüft 2023
EK	Es ist nicht belegt, dass eine Exenteration bei Frauen mit Rezidiv nach Endometriumkarzinom gegenüber anderen Therapien oder Best Supportive Care zu einer Verbesserung der Überlebensdauer, der Überlebensrate oder des progressionsfreien Überlebens führt.	
	Konsens	

9.12	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2023
EK	Eine Exenteration kann bei Frauen mit Rezidiv nach Endometriumkarzinom im Einzelfall erwogen werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Zur Behandlung des EC-Rezidivs steht auch eine operative Therapie zur Verfügung, die allerdings nie in prospektiven Studien untersucht wurde. Barlin et al. [586], konnten 2010 in einer retrospektiven Untersuchung von 14 Kohorten mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem EC (n = 672) belegen, dass nach univariater Analyse das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben signifikant verbessert werden, wenn mit der Operation die vollständige Entfernung des Rezidivtumors gelingt. Im Vergleich der untersuchten Kohorten ergab jeder 10 %-Zuwachs von makroskopisch

tumorfrei operierten Rezidiven eine Verbesserung des Gesamtüberlebens um jeweils 9,3 Monate ($p = 0,04$) [586].

Die Sicherheit und Effektivität einer Exenteration bei Rezidiv nach EC ist wenig belegt. In einer systematischen Literaturanalyse der Cochrane Collaboration aus dem Jahr 2014 konnte keine einzige kontrollierte Studie zur Beurteilung der Sicherheit und Effektivität der Exenteration bei Frauen mit Rezidiv nach gynäkologischen Malignomen identifiziert werden [687].

In retrospektiven Fallserien wurden bei selektierten Patientinnen hohe Erfolgsraten nach Exenteration festgestellt. So z. B. berichteten Andikyan et al. [688], bei 11 Patientinnen aus dem Memorial Sloan-Kettering Cancer Center mit Tumörpersistenz oder Rezidiv nach gynäkologischen Malignomen (3 davon nach EC) von einer 100 %igen Rate an kompletten Zytoreduktionen nach anteriorer Exenteration mit kompletter Kolpektomie [688]. Allerdings betrug in dieser Fallserie die mittlere Tumorgroße lediglich 0,9 cm, so dass von einem stark selektionierten Patientinnenkollektiv auszugehen ist.

Chiantera et al. [689], berichteten in einer retrospektiven Kohortenstudie über 21 gynäkologische Patientinnen, die mit Exenteration behandelt wurden, und gaben eine perioperative Mortalität von 5 % und eine Rate schwerwiegender Komplikationen von 43 % an [689]. In einer weiteren Studie an einem größeren Kollektiv von 230 Patientinnen mit unterschiedlichen, lokal fortgeschrittenen oder rezidivierenden gynäkologischen Karzinomen betrug nach der Exenteration die perioperative Mortalität 3 % und die Rate an schwerwiegenden Komplikationen 21 % [690], (Hinweis: In der vorgenannten Studie wurden nur Endometriumkarzinome untersucht, in letzterer verschiedene Malignome). In der Subgruppe der 28 Patientinnen mit durch Exenteration operierten Endometriumkarzinomen betrug das 5-Jahres-Überleben 40 %, das sich auf 53 % erhöhte, wenn durch die Operation eine makroskopische Tumorfreiheit erreicht wurde.

Hirnmetastasen des EC sind mit einer Inzidenz von <1 % aller Rezidive seltene Ereignisse. Es wurden jüngst zwei Fallserien und eine Meta-Analyse veröffentlicht [691], [692]. In der Metaanalyse von Beucier wurden 87 Fälle retrospektiv untersucht. Das mediane Gesamtüberleben war nach kombinierter operativer und strahlentherapeutischer Behandlung mit 15 Monaten deutlicher länger im Vergleich zur ausschließlich radiotherapeutischen bzw. operativen Versorgung (5,2 bzw. 4,8 Monate). Prognostisch günstig waren das Vorliegen singulärer Hirnmetastasen und eine extrakraniell stabile EC-Erkrankung.

9.4. Endokrine Therapie beim Rezidiv

9.13	Konsensbasiertes Statement	geprüft 2023
EK	Es gibt keinen Beleg dafür, dass eine endokrine Therapie bei Frauen mit Rezidiv nach Endometriumkarzinom gegenüber anderen Therapien oder Best Supportive Care zu einer Verbesserung der Überlebensdauer oder der Überlebensrate oder des progressionsfreien Überlebens führt.	
	Starker Konsens	

9.14	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2023
Empfehlungsgrad 0	Eine endokrine Therapie mit MPA (200-250 mg/d) oder MGA (160 mg/d) oder Tamoxifen (20 mg/d oder 40 mg/d) oder eine Kombination aus Tamoxifen und MPA/MGA kann bei Frauen mit Rezidiv nach Endometriumkarzinom durchgeführt werden.	
Level of Evidence 3	[693], [694], [695], [38], [696]	
	Starker Konsens	

9.15	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2023
Level of Evidence 3	Bei Frauen mit Rezidiv nach Endometriumkarzinom führt eine endokrine Therapie mit MPA oder Tamoxifen zu höheren Ansprechraten, wenn eine Progesteronrezeptorexpression oder eine Östrogenrezeptorexpression oder eine gut bis mittelgradige Differenzierung (G1/G2) des Tumors nachweisbar sind.	
	[694], [697], [695], [38]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

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

In einer systematischen Literaturliteraturanalyse der Cochrane Collaboration aus dem Jahr 2010 konnten 6 randomisierte Studien zur Beurteilung der Sicherheit und Effektivität

der endokrinen Therapie bei Frauen mit primär fortgeschrittenem EC oder Rezidiv nach EC identifiziert werden [698]. In keiner der untersuchten Studien wurde die endokrine Therapie mit einer systemischen Chemotherapie oder „Best Supportive Care“ verglichen. Hoch dosiertes MPA (1000 mg/d) war überraschenderweise gegenüber niedriger dosiertem MPA (200 mg/d) mit einem signifikant erhöhten Mortalitätsrisiko und einem verkürzten progressionsfreien Intervall assoziiert. Eine Hormonersatztherapie zusätzlich zu einer Chemotherapie oder Radiotherapie brachte keinen Vorteil. Auch eine Kombination aus Tamoxifen und Megestrolacetat führte zu keinem Vorteil gegenüber Megestrolacetat alleine.

In einer aktuellen Übersichtsarbeit werden für Tamoxifen Ansprechraten zwischen 10 % und 53 % angegeben, für eine Kombinationstherapie mit Tamoxifen und einem Gestagen zwischen 19 % und 58 % [38]. Die Autoren weisen darauf hin, dass die Ansprechraten durch Selektion von Patientinnen mit gut oder mittelgradig differenzierten endometrioiden Adenokarzinomen mit Progesteron- und/oder Östrogenrezeptorexpression gesteigert werden können.

In einem systematischen Review mit einer Meta-Analyse von 39 retrospektiven Studien zur endokrinen Therapie des EC beschreiben Ethier et al. in der Erstlinien-Behandlung eine Ansprechrate (ORR) des rezidierten EC auf Gestagene und Tamoxifen bzw. auf die Kombination derselben von 21 %. Aromatase-Inhibitoren erreichten eine ORR von 8 %. Das Ansprechen war signifikant höher bei positiven Hormonrezeptoren und low-grade Karzinomen. Eine Einschränkung der Meta-Analyse ist die fehlende Standardisierung der Hormonrezeptorenbestimmung. Jerzak et al. verweisen auf unterschiedliche Ansprechraten des EC auf die endokrine Therapie in Abhängigkeit von verschiedenen Isoformen der Hormonrezeptoren [696].

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

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

Ähnlich wie beim hormonrezeptorpositiven Mammakarzinom wurden beim fortgeschrittenen EC zielgerichtete Therapien zur Inhibition des PI3K/AKT/mTOR-Signalweges und der Cyclin abhängigen Kinasen untersucht [699], [700].

9.5. Chemotherapie beim Rezidiv

9.16	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2023
Empfehlungsgrad 0	Eine Chemotherapie kann bei Frauen mit lokal nicht therapierbarem Endometriumkarzinom-Rezidiv oder bei Fernmetastasierung durchgeführt werden.	
Level of Evidence 1	[701], [221]	
	Starker Konsens	

9.17	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2023
Empfehlungsgrad A	Die Überlegenheit eines bestimmten Chemotherapieregimes bei Frauen mit Rezidiv nach Endometriumkarzinom ist nicht erwiesen. Als äquieffektive Substanzen zur chemotherapeutischen Therapie eines fortgeschrittenen oder rezidierten Endometriumkarzinom haben sich die Kombinationen Carboplatin/Paclitaxel und Doxorubicin/Cisplatin/Paclitaxel erwiesen. Aufgrund der besseren Verträglichkeit soll Carboplatin (AUC 6) mit Paclitaxel (175 mg/m ²) verwendet werden.	
Level of Evidence 2	[701], [651]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

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

In einer systematischen Literaturanalyse der Cochrane Collaboration aus dem Jahr 2012 wurden 14 randomisierte Studien zur Beurteilung der Sicherheit und Effektivität einer systemischen Chemotherapie bei Frauen mit primär fortgeschrittenem EC oder Rezidiv nach EC identifiziert [702]. In acht randomisierten Studien an 1.519 Patientinnen wurden Kombinationschemotherapien (Doubletten und Dreifachkombinationen) mit weniger intensiven Chemotherapieschemata verglichen. In einer Metaanalyse dieser acht Studien führte eine intensivere Chemotherapie zu einer signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebensdauer und der Dauer des progressionsfreien Überlebens. Konkret wurde das relative Mortalitätsrisiko durch eine intensivere Chemotherapie um 14 % gesenkt. Allerdings betrug der Unterschied in der

mittleren Überlebensdauer lediglich 1,5 Monate zugunsten der Kombinationschemotherapien. Intensivere Chemotherapieschemata führten außerdem auch zu einer signifikant höheren Toxizität, v. a. zu Myelosuppression und gastrointestinalen Nebenwirkungen.

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

In den letzten Jahren hat sich in der Praxis die Kombination von Carboplatin und Paclitaxel als relativ gut verträgliche und sicher anwendbare Therapie etabliert.

In einer prospektiv-randomisierten Phase III-Studie mit 1381 Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidierten EC wurden die beiden Regime Carboplatin (AUC 6) und Paclitaxel (175 mg/m²) q1, d21 x 7 und Doxorubicin (45 mg/m²; d1), Cisplatin (50 mg/m²; d1), Paclitaxel (160 mg/m²; d2) + Granulocyte Colony-Stimulating Factor (GCSF) verglichen [651]. Es zeigten sich eine Nicht-Unterlegenheit hinsichtlich Gesamtüberleben und progressionsfreiem Überleben und eine bessere Verträglichkeit für das Regime Carboplatin/Paclitaxel.

2 retrospektive Untersuchungen (Nagao, n=206, Rubinstein, n=20) fanden für eine Reinduktion mit Carboplatin/Paclitaxel eine gute klinische Wirksamkeit nach Platin/Taxan-Vorbehandlung sofern das Intervall nach Primärtherapie mindestens 6 Monate betrug [699], [703].

9.6. Immuntherapie beim Rezidiv des EC

9.18	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2023
Empfehlungsgrad 0	Bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder rezidiertem serösen Endometriumkarzinom mit her2/neu-Überexpression kann eine systemische Chemotherapie mit Carboplatin (AUC 5) und Paclitaxel (175 mg/m ²) kombiniert mit Trastuzumab (8 mg/kg als Erstdosis, gefolgt von 6 mg/kg als Erhaltungstherapie) durchgeführt werden.	
Level of Evidence 2	[295]	
	Starker Konsens	

9.19	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2023
Empfehlungsgrad B	Bei Patientinnen mit rezidiertem oder primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom mit mikrosatelliten-stabilem/mismatch-repair-funktionellem Tumorgewebe und Progression nach mindestens einer Linie Chemotherapie sollte eine kombinierte Immun- und Multikinase-Inhibitortherapie mit Pembrolizumab (200 mg i.v. d1, q21 oder 400 mg i.v. d1, q42) und Lenvatinib (20 mg p.o. 1 x tgl.) durchgeführt werden. Die hohe Toxizität ist zu beachten.	
Level of Evidence 2	[704] , [705]	
	Starker Konsens	

9.20	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2023
Empfehlungsgrad 0	Bei Patientinnen mit rezidiviertem oder primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom mit mikrosatelliten-instabilem/mismatch-repair-defizientem Tumorgewebe (MSI-H oder dMMR) kann nach einer Vorbehandlung durch eine platinbasierte Chemotherapie eine Immuntherapie mit Dostarlimab (4 Zyklen 500mg i.v. d1, q3w gefolgt von 1000mg i.v. d1, q6w) oder mit Pembrolizumab (200 mg i.v. d1, q21 oder 400 mg i.v. d1, q42) durchgeführt werden. Angesichts der hohen Toxizität der Kombinationstherapie mit einem Multikinase-Inhibitor kann die Monotherapie bei diesen Patientinnen bevorzugt eingesetzt werden.	
Level of Evidence 3	[706] , [365] , [707] , [708] , [709]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Etwa 30 % aller serösen EC überexprimieren her2/neu und weisen damit ein ‚actionable target‘ für eine zielgerichtete Therapie mit Trastuzumab auf. In einer randomisierten Phase II-Studie mit 61 Probandinnen mit serösem EC (FIGO-Stadium III/IV oder Rezidiv) und her2/neu-Überexpression führte eine Therapie mit Trastuzumab während und nach Carboplatin/Paclitaxel zu einer signifikanten Verbesserung des progressionsfreien Überlebens (8,0 Monate vs. 12,9 Monate) und des Gesamtüberlebens (24,4 Monate vs. 29,6 Monate) [\[295\]](#). Probandinnen mit FIGO-Stadium III/IV profitierten hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens, Probandinnen mit Rezidiv nur hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens.

Das EC und insbesondere die Varianten mit einer Mismatch Repair-Defizienz (dMMR) und/oder einer Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) sind „mutationsfreudige“ Tumore mit vermehrter Expression von Antigenen, wodurch sie eine Angriffsfläche für immuntherapeutische Ansätze im Allgemeinen und für Immun-Checkpoint-Inhibitoren im Speziellen bieten [\[706\]](#). Etwa 13 % bis 30 % der EC-Rezidive zeigen eine Mismatch Repair-Defizienz (dMMR) und/oder eine Mikrosatelliteninstabilität [\[365\]](#).

In der KEYNOTE-158-Studie mit 49 Patientinnen mit EC-Rezidiv mit dMMR oder MSI-H erreichte eine Pembrolizumab-Monotherapie eine Ansprechrates von 57 % und eine Rate an komplettem Ansprechen von 16 % (8/49 Patientinnen) [\[710\]](#). 3/49 Patientinnen zeigten eine Grad 4-Toxizität (Guillain-Barré-Syndrom, Leberfunktionsstörung, Neutropenie). In einer aktualisierten Nachbeobachtung des Kollektivs wurden lange klinische Verläufe nach Ansprechen auf Pembrolizumab beobachtet [\[709\]](#). In der Garnet-Studie, einer ebenfalls nicht randomisierten Phase 1-Untersuchung mit Dostarlimab, einem PD-1 gerichteten Antikörper, wurden 104 Patienten mit dMMR/MSI-H EC behandelt, deren EC unter oder nach einer platinbasierten Chemotherapie rezidierte oder progredient war. Dostarlimab wurde dabei im Sinne einer intravenösen Monotherapie in der Dosierung 500mg i.v. d1, q21 über 4 Zyklen, danach mit 1000mg i.v. q42 verabreicht. In einer vorläufigen Auswertung der Daten zu

Wirksamkeit und Toxizität wurde nach einem mittleren follow up von 11,2 Monaten eine Ansprechrate von 42% sowie eine Komplettremission von 13% gefunden [693]. Literaturstelle aktualisieren, nicht nur online sondern auch unter JAMA Oncol 2020 Die Autoren hoben auch für diesen Checkpoint-Inhibitor die langanhaltende Wirksamkeit bei den „Respondern“ und eine akzeptable Toxizität hervor mit nur 1,9% Therapieabbrüchen durch therapiebedingte, schwere Nebenwirkungen. Auch die PD-L1 gerichteten Immuncheck-Inhibitoren Avelumab und Durvalumab zeigten eine gute klinische Wirkung bei dMMR/MSI-H rezidivierten EC und waren andererseits bei Tumoren ohne Mikrosatelliten-Instabilität wenig effektiv [699], [711].

Da der Großteil der EC-Rezidive jedoch keine Mikrosatelliten-Instabilität aufweist und sich bei diesen eine Monotherapie mit einem Immun-Checkpoint-Inhibitor als wenig wirksam erwiesen hat, werden aktuell neue Kombinationen getestet. Die Kombinationstherapie aus Pembrolizumab und Lenvatinib, einem oralen Multikinase-Inhibitor, wurde in der KEYNOTE-146-Studie untersucht [704]. Bei 94 Patientinnen mit MMR-profizientem (d.h. nicht dMMR) EC-Rezidiv oder primär fortgeschrittenem EC erreichte die Kombinationstherapie eine Ansprechrate von 36 %. Allerdings wurden in 69 % der Fälle Grad 3-/4-Toxizitäten beobachtet und 2 Todesfälle als therapiebedingt eingestuft.

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

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

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

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

Allerdings erwies sich die Kombination Pembrolizumab/Lenvatinib als toxischer gegenüber der Therapie im Kontrollarm und erfordert offensichtlich insbesondere aufgrund der hohen Rate an Bluthochdruck und Diarrhö mit Gewichtsverlust ein aufwändiges Toxizitätsmanagement und eine sorgfältige Patientinnen-Selektion Nebenwirkungen \geq Grad 3 traten bei 89% der Frauen unter Immuntherapie auf, am häufigsten Hypertonie. Die Abbruchrate betrug 33%. Es lässt sich aus dieser Studie nicht ableiten, ob bei Patientinnen mit einem mikrosatelliten-stabilen EC-Rezidiv die Monotherapie mit Pembrolizumab ebenso effektiv, besser verträglich und somit ausreichend gewesen wäre.

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

Lenvatinib, Dostarlimab und Atezolizumab (LEAP-001, NRG-GY018, RUBY, AtTEND) werden erwartet [705].

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

Zur palliativen Chemotherapie von Karzinosarkomen des Endometriums siehe [Kapitel 8](#).

9.7. Postaktinische Veränderungen im Bestrahlungsfeld

9.7.1. Vaginalatrophie

9.21	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2023
Empfehlungsgrad A	Symptome einer Vaginalatrophie bei Patientinnen nach Therapie eines Endometriumkarzinoms sollen primär mit inerten Gleitgelen oder Cremes behandelt werden.	
Level of Evidence 3	[712], [645]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die perkutane Radiotherapie des kleinen Beckens und die Brachytherapie im Rahmen der Behandlung des EC können zu akuten (Mukositis, Ulzeration, Nekrosebildungen, Zystitis, Proktitis) und chronischen postaktinischen Veränderungen im Strahlenfeld (atrophe Vaginitis, Teleangiektasien, Vaginalstenosen, Verkürzung/Obliteration der Vagina, Fistelbildungen, Urethrastriktor) führen [713]. Dadurch kann es zu erheblichen Funktionsstörungen kommen (vaginales Trockenheitsgefühl, Dyspareunie, postkoitale Blutungen, Drang- und Belastungsharninkontinenz) und damit zu einer Beeinträchtigung der Sexualität und der Lebensqualität. Therapeutisch kommen antiseptische Vaginalspülungen, inerte Gleitgele und Cremes, lokal und systemisch verabreichte Östrogene, Vaginaldilatatoren, hyperbare Sauerstoffbehandlungen und operative Maßnahmen mit einem CO₂-Laser in Betracht.

Wegen diesbezüglich nicht aussagekräftiger Daten kann eine Erhöhung des Rezidivrisikos durch eine lokale Östrogenanwendung nach behandeltem Endometriumkarzinom nicht ausgeschlossen werden [714]; [715]; [716]; [717]. Deshalb werden zur Erstlinienbehandlung der Symptome einer atrophischen Vaginitis nicht-östrogenhaltige Gleitgele /Scheidenzäpfchen (auf Wasser-, Glycerin-, Silikon- oder Hyaluronsäure-Basis mit Vitamin A oder E oder alpha Tokopherol) und/oder Befeuchtungscremes empfohlen [718], [645]. PH-stabilisierte Präparate mit einem pH-

Wert von 4 bis 4,5 (Milchsäure) haben sich bei Brustkrebspatientinnen zur Behandlung der atrophen Vaginitis als besonders wirksam erwiesen [719].

Zur CO₂-Laser Behandlung nach gynäkologischen Karzinomen liegen bisher nur Daten aus einer Pilotstudie vor [720].

9.7.2. Lokale Östrogenbehandlung

9.22	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2023
EK	Eine lokale Östrogenbehandlung nach Primärtherapie eines Endometriumkarzinoms kann, nach nicht zufriedenstellender Behandlung mit inerten Gleitgelen oder Cremes, erwogen werden.	
	Konsens	

Hintergrund

Der günstige Einfluss lokaler Östrogene auf Kontaktblutungen und Dyspareunie nach Radiotherapie der Vagina konnte bereits 1971 durch Pitkin et al. [721], gezeigt werden, wobei es sich um Patientinnen nach Zervixkarzinom gehandelt hatte. In einer Metaanalyse konnte die Rehabilitation der Sexualfunktion nach Radiotherapie des kleinen Beckens durch die lokale und systemische Östrogenanwendung bestätigt werden [722]. Hintz et al. [723], wiesen andererseits nach, dass lokal verabreichte Östrogene durch die bestrahlte Vaginalhaut resorbiert und somit systemisch wirksam werden können. Dabei scheint die transvaginale Resorption der Östrogene nach der Radiotherapie deutlich langsamer zu erfolgen [724].

In diversen retrospektiven Kohortenstudien und Fall-Kontroll-Studien konnte weder für die lokale (vaginale) Verwendung von Östrogenen [717] noch für die systemische Hormonsubstitutionstherapie (hormone replacement therapy = HRT) eine erhöhte Rezidivrate beim EC der Stadien I und II nachgewiesen werden (Zusammenstellung der Studien bei [725]; [726]; [716]). Dennoch erscheint die Datenlage insgesamt zu schwach, um für die lokale und die systemische Hormonanwendung eine Unbedenklichkeit hinsichtlich des onkologischen Risikos auszusprechen. Die Autoren der Cochrane-Analyse zur systemischen HRT nach EC empfahlen ein individualisiertes Vorgehen unter Berücksichtigung der Symptome/Präferenzen der Patientin. Der Grund dafür lag in der ungenügenden Evidenz hinsichtlich des möglichen Nutzens oder der potentiellen Risiken einer Östrogenbehandlung nach der Primärtherapie eines EC im FIGO-Stadium I. Über den Einfluss einer HRT bei Patientinnen nach Behandlung höherer Tumorstadien des EC fanden sich in der Literatur keinerlei Angaben [727].

Bei Patientinnen nach Therapie eines EC mit durch Östrogenmangel bedingten oder postaktinischen Beschwerden der Vagina soll vor Anwendung lokaler Östrogene das möglicherweise erhöhte Rezidivrisiko gegenüber den Vorteilen der Hormonanwendung abgewogen und im Sinne eines „informed consent“ mit der Patientin besprochen werden. Eine juristisch belastbare Dokumentation wird empfohlen (s. auch S3-Leitlinie „Peri- und Postmenopause - Diagnostik und Interventionen“, 01/2020, DGGG, OEGG, SGGG, AWMF-Registernummer 015/062, [Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, AWMF et al. 2009]). Auch das NCCN-Panel rät zur Vorsicht bei der HRT nach der Primärtherapie von Patientinnen mit EC und empfiehlt die Restriktion auf

Frühstadien mit niedrigem Rezidivrisiko sowie einen Behandlungsbeginn erst 6 bis 12 Monate nach dem Ende der Primärtherapie [231].

9.7.3. Behandlung und Prophylaxe von Vaginalstenosen

9.23	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2023
EK	Vaginaldilatoren können zur Behandlung und Prophylaxe von Vaginalstenosen bei Patientinnen mit Endometriumkarzinom nach Beendigung der Radiotherapie und Abklingen der akuten Strahlenfolgen eingesetzt werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Durch die akuten und chronischen Strahlenfolgen (s. oben) im Bereich der Vagina und der umliegenden Organe kann es zu Blutungen nach Geschlechtsverkehr, Dyspareunie und einer durch Synechien der Vaginalwand bedingten, eingeschränkten klinischen Beurteilbarkeit des Lokalbefundes bei der Tumornachsorgeuntersuchung kommen.

Postaktinische Beschwerden im Vaginalbereich traten im Rahmen der PORTEC-2-Studie in 35 % nach Brachytherapie und in 17 % nach perkutaner Radiotherapie des kleinen Beckens auf [728]. Das Risiko für das Auftreten einer klinisch relevanten Spättoxizität (Vaginalstenose) ist von radioonkologischen Faktoren (Strahlendosis, Dosisfraktionierung, bestrahltes Volumen) und von tumorspezifischen (Tumorlokalisierung, Tumolvolumen) und patientenspezifischen Gegebenheiten (Alter, Nikotinabusus, gleichzeitig verabreichte Chemotherapie) abhängig. In einer Literaturübersicht von Morris L. et al. variierte die Häufigkeit der Vaginalstenose nach Bestrahlung zwischen 1,25 und 88% [713].

Zur Vermeidung dieser Komplikation werden häufig Vaginaldilatoren angewendet und zusammen mit Gleitgel 2 bis 4 Wochen nach der Radiotherapie als Expertenkonsens empfohlen [729]; [730]. Allerdings gibt es nur eine eingeschränkte Evidenz für den Nutzen der Vaginaldilatoren. So fanden Miles T. et al. in der 2014 publizierte Cochrane-Analyse zur Behandlung von Frauen mit Vaginaldilatoren nach pelviner Radiotherapie keine Studie, die den Kriterien der Auswertbarkeit einer Metaanalyse zum Thema entsprach [729]. Auch in neueren Arbeiten konnte die Anwendung von Dilatoren nach der Radiotherapie funktionell einschränkende Vaginalstenosen bei 2/3 der Patientinnen nicht verhindern [731]; [732]; [733]; [734]. Zur Objektivierung der Wirksamkeit der Dilatoren wurde u.a. die Länge und Breite der Scheide gemessen und im Verlauf dokumentiert. Aus 2 aktuellen prospektiven Studien wird deutlich, dass die mangelnde Compliance für die regelmäßige Anwendung der Dilatoren der limitierende Faktor für die Wirksamkeit dieser präventiven und therapeutischen Maßnahme ist [733]; [734].

Die Lasertherapie ist eine mögliche Therapieoption der vulvovaginalen Atrophie in der Postmenopause. Es wird postuliert, dass durch den Laser eine vermehrte Synthese von Kollagen und extrazellulärer Matrix sowie die Fibroblasten-Proliferation angeregt und dadurch die Elastizität und Hydrierung der Scheide erhöht wird. In einer kleinen prospektiven Studie mit 18 Patientinnen konnte der vulvovaginale Status nach einer Radiotherapie durch die CO₂-Lasertherapie nicht verbessert werden [720].

9.8. Palliative Strahlentherapie

9.24	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2023
EK	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.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Bei der Durchführung von medikamentösen und/oder strahlentherapeutischen Maßnahmen sollen die Empfehlungen der S3-Leitlinie „Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen“ [\[642\]](#), berücksichtigt werden.

Bei Vorliegen einer inkurablen Erkrankungssituation sowie aktuellen sowie zu erwartenden physischen und psychosozialen Belastungen sollen die Empfehlungen der S3-Leitlinie „Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung“, [\[735\]](#), sowie die Empfehlungen 11.12.1, 11.12.2, 11.12.3 berücksichtigt werden.

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 verwandte Familienangehörige haben ein deutlich erhöhtes Lebenszeitrisiko, 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 Risiko für das Endometriumkarzinom bekannt. Anlageträgerinnen dieser ETS haben im Gegensatz zur Allgemeinbevölkerung ein 6–20-fach erhöhtes Endometriumkarzinomrisiko (s. Tabelle 14). Daneben existieren einige weitere, ETS, die sehr selten sind bzw. bei denen die Höhe des Risikos für ein Endometriumkarzinom noch nicht abschließend geklärt ist. Hierzu zählen insbesondere die MUTYH-assoziierte-Polyposis (MAP), die Polymerase-Proofreading-assoziierte Polyposis (PPAP) und das NTHL1-assoziierte Tumorsyndrom.

Ursächlich für erbliche Tumorsyndrome sind Mutationen, insbesondere in Tumorsuppressor-Genen und hier vor allem in DNA-Reparatur-Genen. Die Mutationen liegen in allen Körperzellen vor (Keimbahn-Mutationen, konstitutionelle Mutationen) 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 bis zu 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

10.1	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2023
Level of Evidence 3	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.	
	[736] , [737] , [738] , [739] , [740] , [741] , [742] , [743] , [744] , [745]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Derzeit ist bei mindestens zwei ETS (LS, CS) von einem erhöhten Lebenszeitrisiko für ein Endometriumkarzinom auszugehen [\[746\]](#), [\[747\]](#), [\[748\]](#). Details bezüglich der Tumorrisiken, ursächlichen Gene und Mutationsdetektionsraten sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst:

Tabelle 17: Tumorrisiken und Mutationsdetektionsraten

	Lynch-Syndrom (LS)	Cowden-Syndrom (CS)
Erbgang	Autosomal-dominant	Autosomal-dominant
Ursächliche Gene	MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM	PTEN
Häufigkeit Allgemeinbevölkerung	1:279-370 [749], [750]	1:200.000? [751]
Häufigkeit in unselektierten Endometriumkarzinom-Kohorten	ca. 3 % [752]	< 0,5 %
Häufigkeit bei Endometriumkarzinom unter 50 Jahre	ca. 10 %	
Endometriumkarzinom unteres Uterinsegment	14-30 % [744]	
Mutationsspektrum LS-assoziierter Endometriumkarzinome	ca. 15 %, ca. 25 %, ca. 50 %, ca. 10 % für MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 [753]	
Lebenszeitrisko Endometriumkarzinom bis 70. Lebensjahr (Allgemeinbevölkerung etwa 2,6 %)	bis 75 LJ. MLH1 ca. 40 %, MSH2 ca. 50 %, MSH6 ca. 40 %, PMS2 ca. 15 % [754],	Bis 70. LJ 20-30 % [755], [756]
Mittleres Erkrankungsalter LS-/CS-assoziierter Endometriumkarzinome (Jahre)	Insgesamt: 50 Jahre MLH1: 44 (29-54), MSH2: 50 (36-66) MSH6: 55 (26-69), PMS2: 57 (44-69) [757], [739], [389], [758],	48-53 [759]
Metachrones Karzinom nach Endometriumkarzinom-Diagnose	10 Jahre: 25 %, 15 Jahre: 50 %, 20 Jahre: > 50 % [739], [737], [760]	
Endometrioider Typ	ca. 60-85 %	ca. 85 %
Sonstige Leittumore/ Tumorspektrum	Kolorektales Karzinom, Duodenalkarzinom, Magenkarzinom, Ovarialkarzinom, Hirntumore, Urothelkarzinome	Schilddrüsenkarzinom, Brustkrebs, Nierenkrebs, Hirntumore, Hauttumore

Das durch Keimbahnmutationen in den Mismatch-Repair (MMR)-Genen verursachte Lynch-Syndrom (LS) ist eines der häufigsten erblichen Tumorsyndrome (ETS) [761],

[762], [763]. In unselektierten Fallserien von Endometriumkarzinomen beträgt der Anteil LS-assoziiierter Endometriumkarzinome 2–4 % [764], [765], bei Frauen mit Endometriumkarzinom < 50 Jahren 9–10 % [760], [766], [757], [383]. Die Begriffe HNPCC und LS werden hierzulande meist synonym verwendet. In der internationalen Literatur wird hingegen favorisiert, das molekulargenetisch gesicherte HNPCC als LS zu bezeichnen und Fälle mit erfüllten klinischen Kriterien und typische Veränderungen im Tumorgewebe ohne nachweisbare Keimbahnmutation als HNPCC.

In dieser Leitlinie wird durchgehend die Bezeichnung LS verwendet.

Mutationsträger haben neben dem sehr hohen Lebenszeitrisko für ein Endometriumkarzinom oder ein kolorektales Karzinom [767], ein hohes Risiko metachroner Karzinome nach initialer Endometriumkarzinom-Diagnose [768], [769], [770]. Das Endometriumkarzinom tritt bei LS-Anlageträgerinnen etwa gleich häufig oder häufiger auf als das kolorektale Karzinom; in 50–70 % sogar vor dem kolorektalen Karzinom („Sentinel“-Karzinom) [771], [772].

Beim Cowden-Syndrom (CS) wurden aufgrund der niedrigen Prävalenz bezüglich Tumorrisiken bisher nur wenige Fallserien mit begrenzter Patientenzahl publiziert. Bei den Daten ist eine Verzerrung (Bias) hinsichtlich einer Über- wie auch Unterschätzung der Risiken zu vermuten (Rekrutierungsbias). Eine präzisere Schätzung der kumulativen und altersspezifischen Risiken steht noch aus.

Aufgrund des mitunter breiten Tumorspektrums benötigen Patienten und Risikopersonen dieser und einiger weiterer, sehr seltener ETS eine multidisziplinäre Betreuung und syndromspezifische Früherkennungsprogramme [368], [773], [774].

Es gibt keine Daten, die nahelegen, dass ein manifestes (symptomatisches) Endometriumkarzinom bei Frauen mit genetischer Disposition mittels eines anderen Algorithmus oder anderer Verfahren diagnostiziert werden sollte als bei Frauen ohne genetische Disposition [775], [776], [777], [778].

10.3. Risikofeststellung

10.2	Konsensbasiertes Statement	geprüft 2023
EK	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).	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die Risikofeststellung erfolgt in der Regel über das ärztliche Anamnesegespräch und/oder den molekular-pathologischen bzw. histopathologischen Tumorbefund. Hierbei ist die nicht organzentrierte Erfassung der Familiengeschichte relevant, da bei den meisten ETS mit erhöhtem Endometriumkarzinomrisiko ein breites Tumorspektrum besteht.

Die klinische Verdachtsdiagnose eines ETS wird anhand bestimmter, syndromspezifischer klinischer Kriterien gestellt (z. B. GeneReviews [779]). Für das LS wurden spezielle klinische Kriterien definiert, die Amsterdam I/II-Kriterien (AK) und die revidierten Bethesda-Kriterien (BK) [780], [781], [782]; siehe Anhang [Kapitel 16](#).

Die Erfassung von Risikopersonen kann durch die Verwendung standardisierter Fragebögen – z. B. im Rahmen der mit 35 Jahren angebotenen Check-up-Untersuchung und der regelmäßigen Vorstellungen zur gynäkologischen Krebsfrüherkennung – gesteigert werden. Für die zertifizierten gynäkologischen Krebszentren der DKG wurde ein entsprechender Fragebogen bzw. eine Checkliste entwickelt (<https://www.krebsgesellschaft.de/zertdokumente.html>).

Alternativ ist das Vorliegen eines HNPCC-typischen molekular-pathologischen Befundes bzw. histopathologische Befund entscheidend, d.h. der Ausfall eines DNA-Mismatch-Reparatur-Proteins in der immunhistochemischen Expressionsanalyse und / oder das Vorliegen einer Mikrosatelliten-Instabilität (MSI) mittels Mikrosatelliten-Analyse als funktionelles Korrelat einer eingeschränkten DNA-Mismatch-Reparatur, ggf., gefolgt von der Untersuchung der Methylierung des MLH1-Promotors (Diagnose-Algorithmus siehe unten).

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

10.3	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2023
EK	Bei Verdacht auf eine erbliche Form des Endometriumkarzinoms sollte die Patientin in einem zertifizierten gynäkologischen Krebszentrum oder einem Zentrum für erbliche Tumorerkrankungen vorgestellt werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die Diagnose eines ETS hat erhebliche Konsequenzen für die Patienten und ihre Familien. Expertise hinsichtlich der spezifischen Besonderheiten der einzelnen Krankheitsbilder (Differenzialdiagnose, Tumorspektrum, Identifizierung von Risikopersonen, prädiktive Testung, spezifische Therapie und Vorsorge) und eine multidisziplinäre Betreuung besteht insbesondere in Zentren, die eine größere Patientenzahl betreuen und mit den komplexen diagnostischen Algorithmen und logistischen Anforderungen vertraut sind.

Zur Verbesserung der diagnostischen und therapeutischen Situation sind die wissenschaftliche Begleitforschung und Therapiestudien an ausreichend großen Patientenkollektiven wichtig, die häufig nur in spezialisierten Zentren vorhanden sind. Studien zeigten, dass die Versorgung und Prognose von Familien mit einem ETS durch die Anbindung an spezialisierte Zentren verbessert werden kann [783], [784], [785]. Besteht V. a. eines der o. g. ETS, sollte der Patientin und ihren erstgradig verwandten Angehörigen deshalb die Vorstellung in einem Zentrum für ETS angeboten werden [368].

10.5. Psychosoziale Beratungs- und Betreuungsmöglichkeiten

10.4	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2023
EK	Bereits erkrankte Personen, Anlageträger und noch nicht getestete Personen (Risikopersonen) aus Familien mit einem hereditären Tumorsyndrom sollten auf Möglichkeit und Nutzen einer psychosozialen Beratung und Betreuung hingewiesen werden.	
	Konsens	

Hintergrund

AnlageträgerInnen im Sinne der Empfehlungen sind Personen mit nachgewiesener pathogener Keimbahnmutation in einem der ursächlichen Gene. Risikopersonen sind Verwandte von gesicherten AnlageträgerInnen bis zum Ausschluss einer familiären Mutation. Bei klinisch hochgradigem Verdacht auf ein ETS sind die PatientInnen und

ihre Verwandten auch dann als Risikopersonen zu betrachten, wenn in der Familie bisher keine ursächliche Keimbahnmutation identifiziert werden konnte.

Die Diagnose eines manifesten ETS, das Wissen um ein deutlich erhöhtes Krebsrisiko oder der definitive Nachweis der Anlageträgerschaft können bei den Betroffenen und ihren Angehörigen mit einer Vielzahl psychosozialer Stressfaktoren einhergehen. Entsprechende Untersuchungen wurden insbesondere beim LS durchgeführt [786], [787], [788], [789], [790], [791], [792], [793], [794]. Die prädiktive Testung Minderjähriger geht zusätzlich mit spezifischen Herausforderungen wie fehlender eigener Entscheidungsfähigkeit und eingeschränktem Verständnis von Sinn und Konsequenzen der Testung einher [795], [796], [797].

Ergänzend zur klinischen und humangenetischen Betreuung kann die psychosoziale Beratung Patienten und Risikopersonen im Prozess der Entscheidungsfindung für bzw. gegen eine prädiktive genetische Diagnostik unterstützen und für die Verarbeitung von Testergebnissen hilfreich sein [368]. (siehe auch [Kapitel 11](#)).

Bereits erkrankte Personen, nachgewiesene Anlageträger und Risikopersonen sollten deshalb durch den sie behandelnden Arzt auf das Angebot einer psychosozialen Beratung hingewiesen werden.

10.6. Abklärung der klinischen Verdachtsdiagnose

10.5	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2023
Empfehlungsgrad A	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.	
Level of Evidence 3	[736], [739], [389], [740], [741]	
	Starker Konsens	

10.6	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2023
Empfehlungsgrad A	Wird bei der routinemäßig durchgeführten Untersuchung auf MMR-Defizienz (immunhistochemische Untersuchung der MMR-Gene oder Mikrosatelliten-Analyse) ein verdächtiger Befund erhoben, soll eine Aufklärung und ggf. Beratung nach Gendiagnostikgesetz hinsichtlich einer diagnostischen genetischen Untersuchung auf Lynch Syndrom angeboten werden.	
Level of Evidence 3	[736] , [739] , [389] , [740] , [741] , [798]	
	Starker Konsens	

10.7	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2023
EK	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.	
	Es sollte daher zur Einschätzung und ggf. weiterführenden Diagnostik eine Aufklärung und ggf. genetische Beratung zur diagnostischen genetischen Untersuchung in einem Zentrum für familiäre Tumorerkrankungen mit entsprechender Expertise angeboten werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Ein Algorithmus zur weiteren Abklärung der klinischen Verdachtsdiagnose LS ist in der Abbildung unten dargestellt. Erste Hinweise für einen DNA-MMR-Defekt gibt die immunhistochemische Untersuchung (IHC) der MMR-Proteine MLH1, MSH2, MSH6 und PMS2 im Tumorgewebe. Diese sollte im Rahmen der routinemäßigen histopathologischen Befundung bereits erfolgt sein oder stellt den ersten Schritt zur Abklärung einer Erbllichkeit im Screeningverfahren dar, wenn die klinischen Kriterien (AK oder revidierte BK) erfüllt sind. Bei einem unauffälligen oder unklaren Befund sollte bei Vorliegen einer familiären Belastung ergänzend eine Mikrosatelliten-Analyse (MSA) in der Tumor-DNA durchgeführt werden [\[799\]](#), [\[800\]](#), S3-Leitlinie „Kolorektales Karzinom“, Langversion 1.1, 2014, AWMF-Registernummer: 021/007OL, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Kolorektales-Karzinom.62.0.html> [\[368\]](#).

Bei Vorliegen der klinischen Kriterien und eines auffälligen Befundes in der Untersuchung des Tumorgewebes besteht weiterhin der klinische Verdacht auf ein LS, auch wenn nachfolgend keine Keimbahnmutation nachgewiesen wird.

Ein IHC-Ausfall oder eine hohe Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) und damit ein Hinweis auf ein LS lässt sich bei 23–35 % unselektierter Endometriumkarzinome nachweisen. Bei Endometriumkarzinomen mit einem MLH1- und PMS2-Ausfall in der

IHC sollte zusätzlich eine Methylierungsanalyse des MLH1-Promoters erfolgen, nicht aber eine BRAF-Analyse, um nicht erbliche Endometriumkarzinome zu identifizieren [801], [764], [765], [772], [757], [758], [802], [803], [804], [805]. In unselektierten Endometriumkarzinomen mit auffälligem IHC- und/oder MSI-Befund und ausgeschlossener MLH1-Promoter-Methylierung (bei MLH1/PMS2-Ausfall) findet sich eine MMR-Mutation (Mutationsdetektionsrate, PPV) in 36–42 % [765], [764], [772], [758], bei einer Altersgrenze von < 60 oder < 70 Jahren in 46–70 %. Von 1336 Patientinnen mit primärem EC in den PORTEC-Studien hatten 410 eine auffällige MMR-Immunhistochemie oder MSI-Analyse. Von diesen hatten 36 (9.5 %) eine MMR-Keimbahnmutation. Über 70% der MMR-defizienten EC beruhen auf einer Methylierung . 18 % wurden auf somatische Mutationen im Tumor zurückgeführt [627]. Der positive molekularpathologische Befund des Tumorgewebes hat somit einen hohen PPV für den Nachweis eines LS-assoziierten Endometriumkarzinoms.

Die Initiierung einer Keimbahndiagnostik bei einer bereits erkrankten Person (diagnostische genetische Untersuchung) erfolgt nach entsprechender Aufklärung und Einwilligung des Patienten durch den betreuenden Arzt / Ärztin entsprechend den Vorgaben des Gendiagnostikgesetzes (GenDG). Diese Aufklärung darf jeder approbierte Arzt (m/w/d) vornehmen.

In seltenen Fällen können dem Endometriumkarzinom andere, zum Teil sehr seltene erbliche Formen zugrunde liegen (siehe oben), die auf Keimbahnmutationen anderer Gene beruhen (insbesondere POLE, POLD1, MUTYH, NTHL1) [806]. Auf Grund der Seltenheit und der begrenzten Datenlage sollte eine gezielte Keimbahnanalyse derzeit bei entsprechend auffälliger Eigen- und oder Familienanamnese einer Indikationsstellung in hierfür spezialisierten Zentren auf der Basis der phänotypischen Charakteristika vorbehalten sein.

Die beste Screeningstrategie und Zielgruppe zur Identifizierung LS-assoziiierter Endometriumkarzinome wurde während der letzten Jahre in fünf Kohortenstudien untersucht [764], [765], [772], [757], [763], [758], [807], die jeweils eine größere Zahl (118–702) unselektierter Endometriumkarzinome eingeschlossen haben (insgesamt 1.715 Fälle).

Hierbei zeigte sich übereinstimmend, dass ein erheblicher Teil der LS-assoziierten Endometriumkarzinome (in den beiden größten Studien 62 % und 64 %) nach dem 50. Lebensjahr diagnostiziert wurde, ein nennenswerter Anteil (im Mittel 37 %) die klinischen Kriterien nicht erfüllte – insbesondere bei den nach dem 50. Lebensjahr diagnostizierten LS-assoziierten Endometriumkarzinomen (46 %–67 %) – und bis zur Hälfte der Fälle in der Altersgruppe 50–59 Jahre identifiziert wurde.

Die Daten unterstreichen damit die bekannte Insensitivität der allein auf einer auffälligen Eigen- und Familienanamnese und/oder einer frühen Manifestation (< 50 Lebensjahr) beruhenden Screeningstrategie. Viele Autoren fordern deshalb schon seit längerem ein universelles Screening auf LS-typische Auffälligkeiten bei allen kolorektalen Karzinomen und Endometriumkarzinomen oder bei allen Fällen unter einer bestimmten Altersgrenze (< 60 Jahre oder < 70 Jahre) [764], [765], [772], [758].

Nach der größten Studie beträgt die Mutationsdetektionsrate (positiver prädiktiver Wert, PPV) des MSA/IHC-Screenings zur Identifizierung von LS-assoziierten Endometriumkarzinomen 46 %, wenn die Mutationssuche bei allen unselektierten Endometriumkarzinomfällen < 60 Jahren mit auffälliger IHC und unauffälliger Methylierung im Falle eines MLH1/PMS2-Ausfalls erfolgt. Die Autoren schlussfolgern,

dass diese Screeningstrategie den höchsten PPV hinsichtlich der Zahl identifizierter Mutationsträgerinnen bei der geringsten Zahl diagnostischer Tests hat und damit das kosteneffektivste Vorgehen unter den untersuchten Strategien darstellt [764]. Bei auffälligem Befund sollte daher eine Abklärung nach den Vorgaben des Gendiagnostikgesetzes angeboten werden.

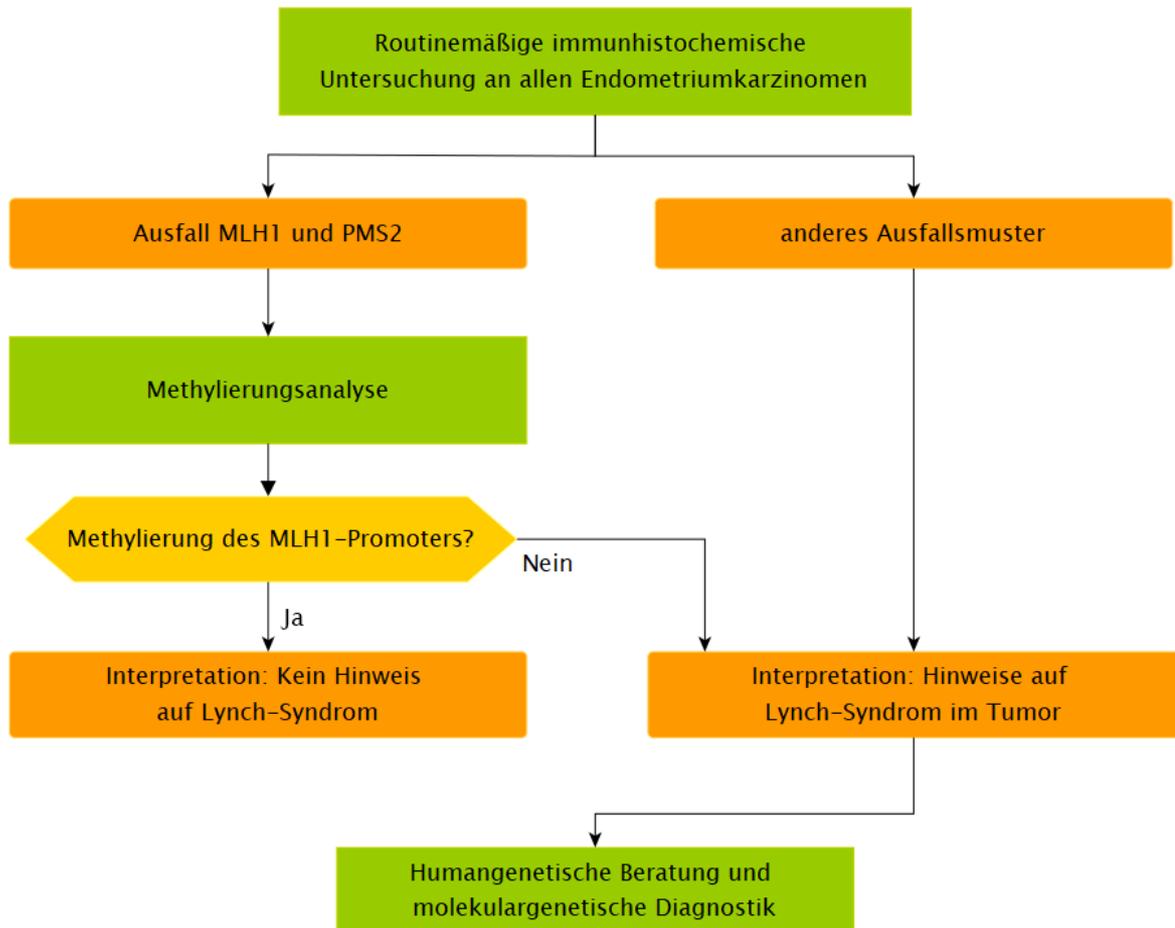


Abbildung 8: Ablauf der MMR-Diagnostik bei auffälligem Befund in der immunohistochemischen oder molekular-pathologischen Untersuchung

10.6.1. Suche nach Keimbahnmutationen

10.8	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2023
Empfehlungsgrad A	Besteht aufgrund einer auffälligen Immunhistochemie bzw. molekularpathologischen Untersuchung (Ausfall von MMR-Proteinen) oder hohe Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) der Hinweis auf eine MMR-Defizienz und der Verdacht auf ein Lynch-Syndrom, soll der erkrankten Person eine Aufklärung und ggf. genetische Beratung zur Keimbahnmutationsanalyse in den wahrscheinlich betroffenen MMR-Gen(en) angeboten werden.	
Level of Evidence 3	[736], [739], [389], [741]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die Identifizierung einer pathogenen Keimbahnmutation bei einem erkrankten Patienten (Indexpatient der Familie) dient der Diagnosesicherung und ermöglicht die prädiktive genetische Testung von Familienangehörigen (Risikopersonen). Die genetische Diagnostik soll nach den Richtlinien zur Diagnostik der genetischen Disposition für Krebserkrankungen der Bundesärztekammer [808], und dem Gendiagnostikgesetz [795], erfolgen. Spätestens beim Nachweis einer Mutation soll der Patientin eine humangenetische Beratung durch einen Facharzt (m/w/d) für Humangenetik oder einem Facharzt (m/w/d), der sich in seinem Fachgebiet dafür qualifiziert hat, angeboten werden.

Aufgrund der geringen Prävalenz finden sich ein CS und einige andere ETS mit einem erhöhten Risiko für das Endometriumkarzinom nur sehr selten unter unselektierten Endometriumkarzinomfällen (siehe HGT 8.7). Eine gezielte Mutationssuche in den relevanten Genen sollte deshalb nur erfolgen, wenn sich in der Eigen- und Familienanamnese ein spezifischer Verdacht auf eines dieser ETS ergibt.

10.6.2. Vorgehen bei fehlendem oder nicht sicherem Mutationsnachweis

Hintergrund

Der Mutationsnachweis gelingt bei einer klinisch gestellten Verdachtsdiagnose nicht immer. Dies kann methodenbedingt sein oder auf einer unzutreffenden klinischen Diagnose beruhen. Durch einen fehlenden Mutationsnachweis kann eine Verdachtsdiagnose deshalb nicht ausgeschlossen werden [808].

Bei klinisch hochgradigem Verdacht auf ein ETS sind die PatientInnen und ihre erstgradig Verwandten somit auch bei fehlendem Mutationsnachweis als Risikopersonen zu betrachten. Besteht bei einer Patientin oder einem Patienten ein molekulargenetisch gesichertes ETS, sind die erstgradig Verwandten bis zum Ausschluss der familiären Mutation als Risikopersonen zu betrachten. Dies sind bei autosomal-rezessiven ETS insbesondere die Geschwister des Indexpatienten.

10.7. Vorgehen bei Risikopersonen für Lynch- oder Cowden-Syndrom

10.9	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2023
EK	Sobald die ursächliche Mutation in der Familie bekannt ist, soll die Patientin darauf hingewiesen werden, Familienangehörige über das erhöhte Risiko und die Möglichkeiten einer genetischen Beratung und (prädiktiven) genetischen Untersuchung zu informieren.	
	Starker Konsens	

10.10	Konsensbasiertes Statement	geprüft 2023
EK	Wenn die familiäre Mutation bei einer Risikoperson ausgeschlossen wurde, gelten die allgemeinen Krebsfrüherkennungsmaßnahmen.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Aufgrund des meist autosomal-dominanten Erbgangs haben erstgradig Verwandte von Betroffenen ein 50 %iges Risiko, die genetische Disposition geerbt zu haben und somit ebenfalls das hohe Tumorrisko zu tragen. Deshalb ist die Information der Familienangehörigen, die aufgrund des Erbganges als Anlageträger in Betracht kommen, über dieses Risiko und die Möglichkeit einer humangenetischen Beratung und Risikominderung durch Vorsorge-/Früherkennungsuntersuchungen wichtig (S3-Leitlinie „Kolonreales Karzinom“, Langversion 1.1, 2014, AWMF-Registernummer: 021/0070L, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Kolorektales-Karzinom.62.0.html>) [368], (S2k-Leitlinie „Humangenetische Diagnostik und genetische Beratung“, Version 2011, wird aktuell überarbeitet, AWMF-Registernummer: 078/015, <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/078-015.html>) [809]. Da die Information in der Regel nur über die Patientin selbst an ihre Angehörigen herangetragen werden kann, ist es wichtig, sie über die Konsequenzen ihrer Befunde für ihre Angehörigen und die damit verbundene Verantwortung aufzuklären. Dies ist vom Arzt zu dokumentieren.

Die bei einer Indexperson identifizierte genetische Veränderung soll nach den allgemein anerkannten Standards zur Klassifikation genetischer Befunde bewertet werden [810]. Dabei wird ein 5-Klassensystem verwandt, bei dem Klasse 1-3 Mutationen keine klinischen Konsequenzen nach sich ziehen. Problematisch sind hierbei Klasse 3 Befunde, d.h. Varianten unklarer Signifikanz (variants of unknown significance, VUS), die derzeit hinsichtlich ihrer krankheitsverursachenden Relevanz nicht eingeordnet werden können. Die PatientInnen sollten darauf aufmerksam gemacht werden, dass die Bedeutung vieler unklarer Varianten zukünftig durch eine bessere Datenlage wahrscheinlich geklärt werden kann und daher eine erneute Beratung sinnvoll sein kann.

Eine prädiktive Testung ist in der Regel nur möglich, wenn in der Familie bei einem bereits erkrankten Mitglied eine zweifelsfrei pathogene Keimbahnmutation (familiäre Mutation) nachgewiesen wurde (Klasse 4 oder 5 Mutation). Die prädiktive Testung darf nach GenDG nur nach Aufklärung und Beratung durch FachärztInnen für Humangenetik oder andere ÄrztInnen, die sich beim Erwerb ihrer Facharzt-, Schwerpunkt- oder Zusatzbezeichnung für genetische Untersuchungen im Rahmen ihres Fachgebietes qualifiziert haben, erfolgen [Aretz 2006], S2k-Leitlinie „Humangenetische Diagnostik und genetische Beratung“, Version 2011, wird aktuell überarbeitet, AWMF-Registernummer: 078/015, [214298 et al. 2011] [809], [795].

Wenn die in der Familie bekannte ursächliche Mutation bei einer Person ausgeschlossen wurde und sich keine Hinweise auf eine anderweitige Risikoerhöhung für Tumorerkrankungen ergeben, gelten für diese Person die allgemeinen Krebsvorsorge-/Krebsfrüherkennungsempfehlungen, da nicht von einem erhöhten Tumorrisiko auszugehen ist (S3-Leitlinie „Kolorektales Karzinom“, Langversion 1.1, 2014, AWMF-Registernummer: 021/007OL, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Kolorektales-Karzinom.62.0.html>) [368], [808].

10.8. Primärprävention der Risikogruppe

10.11	Konsensbasiertes Statement	geprüft 2023
EK	Eine gesonderte Empfehlung zur Primärprävention durch diätetische Maßnahmen oder Chemoprävention im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung kann aufgrund fehlender Daten für die genannten Risikogruppen nicht gegeben werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Generell können die für die Allgemeinbevölkerung geltenden Empfehlungen zur Primärprävention (s. [Kapitel 3](#), Statements 3.16 und 3.17) auch für die Angehörigen der Risikogruppen übernommen werden. Eine gesonderte Empfehlung zur Primärprävention durch diätetische Maßnahmen oder Chemoprävention im Vergleich zur Normalbevölkerung kann aufgrund fehlender Daten nicht gegeben werden.

Bei Lynch-Syndrom konnte ein protektiver Effekt für das Auftreten eines Kolonkarzinoms durch die Einnahme von Acetylsalicylsäure (ASS) über mehrere Jahre bereits in Studien belegt werden [811]. Allerdings läuft die Studie zur Bestimmung der geeigneten Dosis derzeit noch. Langzeitbeobachtungen der Patienten geben aktuell Hinweise darauf, dass auch das Risiko für andere Tumorentitäten (unter anderem das Endometriumkarzinom) durch die ASS-Einnahme verringert werden kann. Derzeit reichen die Daten jedoch noch nicht aus, um eine entsprechende Empfehlung zu formulieren.

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

10.12	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2023
Level of Evidence 4	<p>Bisher wurde für keine Screening-Methode zur Früherkennung des Endometriumkarzinoms für Lynch-Syndrom- und Cowden-Syndrom-Patientinnen eine Lebensverlängerung nachgewiesen.</p> <p>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.</p>	
	[812] , [157] , [813] , [156] , [221]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Anlageträgerinnen für ein LS oder ein CS haben ein deutlich erhöhtes Endometriumkarzinomrisiko und erkranken im Durchschnitt etwa 10 Jahre früher als Patientinnen mit sporadischem Endometriumkarzinom (s. Tabelle 22). Insbesondere bei LS-Patientinnen werden deshalb Ansätze zur frühzeitigen Diagnose des Endometriumkarzinoms erprobt – wie die Aufklärung über mögliche Frühsymptome und verschiedene Screeningstrategien [\[814\]](#), [\[815\]](#).

Bezüglich der optimalen Früherkennungsmethode wurde eine Reihe retrospektiver Kohortenstudien durchgeführt. Hierbei zeigten sich deutliche Hinweise, dass der transvaginale Ultraschall (TVU) als alleinige Screening-Untersuchung zur Früherkennung des Endometriumkarzinoms bei LS-Patientinnen – insbesondere prä- und perimenopausal – ungeeignet ist [\[816\]](#), [\[817\]](#), [\[815\]](#). In einer weiteren Studie (175 LS-Patientinnen, 759 Personenjahre) wurden mittels TVU und Endometriumbiopsie (EB) 4 der 14 diagnostizierten Endometriumkarzinome durch TVU gefunden, 8 erst durch die EB [\[818\]](#). Durch EB wurden zusätzlich 14 potenziell prä-maligne Endometriumhyperplasien entdeckt.

Die Ergebnisse von 3 prospektiven Endometriumkarzinomscreeningstudien fallen unterschiedlich aus; alle Studien weisen allerdings relativ kleine Fallzahlen und kurze Beobachtungszeiten auf. Bei 58 LS-Patientinnen wurden mittels TVU und EB 2 Endometriumkarzinome diagnostiziert, die im TVU erkannt wurden [\[819\]](#). In einer Studie bei 41 LS-Patientinnen mittels jährlichem TVU, ambulanter Hysteroskopie und EB wurde die Hälfte der Endometriumkarzinome bzw. prä-malignen Läsionen durch den TVU nicht erfasst, die zusätzliche EB steigerte die Sensitivität somit entscheidend [\[820\]](#).

In einer dritten Studie bei 75 LS-Patientinnen bzw. Risikopersonen (300 Personenjahre) fanden sich 6 prä-maligne Läsionen und ein Endometriumkarzinom, die alle mittels TVU diagnostiziert wurden [\[821\]](#).

Der Stellenwert des Endometriumkarzinom-Screenings ist damit weiterhin ungeklärt, da eine verbesserte Überlebensrate unter regelmäßiger Überwachung bislang nicht nachgewiesen wurde. Dies liegt u. a. an der ohnehin guten Prognose (5-Jahres-Überlebensrate 98% [822] und der Notwendigkeit langfristiger prospektiver Datenerhebungen zum Nachweis eines Überlebensvorteils, deren Ergebnisse noch ausstehen. Auch die Tatsache, dass die EB mit der Pipelle-Methode in Deutschland nach wie vor wenig verbreitet ist und sich LS-Patientinnen häufig für eine prophylaktische Hysterektomie entscheiden, trägt zur schlechten Datenlage bei.

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

10.13	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2023
EK	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.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Bezüglich der kompletten Früherkennungsempfehlungen wird auf die entsprechenden Leitlinien verwiesen: S3-Leitlinie „Kolorektales Karzinom“, Langversion 1.1, 2014, AWMF-Registernummer: 021/007OL, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Kolorektales-Karzinom.62.0.html> [368], [773], [774].

10.10. Vorgehen bei Lynch- und Cowden-Syndrom-Anlageträgerinnen

10.14	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2023
EK	Lynch-Syndrom- und Cowden-Syndrom-Anlageträgerinnen soll eine Beratung über die Vor- und Nachteile einer prophylaktischen totalen Hysterektomie nach Abschluss der Familienplanung und Lynch-Syndrom-Patientinnen ggf. zusätzlich eine Beratung über eine beidseitige Adnexektomie angeboten werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Eine retrospektive Untersuchung zeigte nach prophylaktischer Hysterektomie einen deutlichen Rückgang der Endometriumkarzinominzidenz bei LS-Mutationssträgerinnen [823]. Es fehlen aber weiterhin belastbare Belege aus prospektiven Untersuchungen über Nutzen und Schaden der prophylaktischen Hysterektomie. Insbesondere bei einer aus anderer Indikation anstehenden Laparotomie oder Laparoskopie bzw. eines

abdominell-chirurgischen Eingriffs (z. B. Kolektomie oder Kolonresektion) sollte mit der Patientin eine prophylaktische Hysterektomie besprochen werden, da hierdurch auch ggf. eine spätere Relaparotomie wegen eines Endometriumkarzinoms mit entsprechenden Risiken vermieden werden kann (S3-Leitlinie „Kolorektales Karzinom“, Langversion 1.1, 2014, AWMF-Registernummer: 021/007OL, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Kolorektales-Karzinom.62.0.html> [368], [211]).

Aus vielen Untersuchungen an Patientinnen mit erblichem Brust- und Eierstockkrebs ist bekannt, dass bezüglich des Ovarialkarzinoms keine effektiven Früherkennungsmaßnahmen existieren. Die einzige effektive Maßnahme zur Verbesserung des Überlebens stellt somit die prophylaktische Adnexektomie dar. Das Risiko für ein Ovarialkarzinom ist beim LS erhöht, insbesondere bei Vorliegen einer MSH2 / 15%-47%) oder MLH1 (11%-38%) Mutation. Es werden allerdings günstigere Tumorstadien diagnostiziert, d.h. rund 65% der Tumoren weisen eine FIGO I/II Stadium auf [824], [822].

Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei 89% [822], [825], [Seppälä, T et al. 2017]. Auch schwankt das Erkrankungsalter je nach dem betroffenen Gen stark, so ist bei Mutationsträgerinnen im PMS2 Gen keine erhöhte Ovarialkarzinominzidenz gefunden worden [822]. Dies ist insbesondere für die Familienplanung zu berücksichtigen. Eine generelle Empfehlung zur prophylaktischen Ovariectomie beim LS kann daher nicht gegeben werden. Vielmehr muss die individuelle Risikosituation betrachtet werden.

Neue Daten erlauben eine spezifische Beratung wann und ob überhaupt bei den verschiedenen pathogenen Mutationen in der MMR-Genen eine prophylaktische Hysterektomie und eine Ovariectomie sinnvoll sein könnten [826].

Um den Betroffenen eine nicht-direktive Entscheidungsfindung für oder gegen eine prophylaktische Operation, oder im Falle einer bereits aufgetretenen Tumorerkrankung sekundär prophylaktische Operation zu ermöglichen, ist es wichtig, Informationen zur Verfügung zu stellen, die eine solche Entscheidung ermöglichen bzw. für diese Voraussetzung sind. Diese beinhaltet insbesondere die Mitteilung altersabhängiger Erkrankungsraten in einem überschaubaren Zeitraum, die Prognose und Behandlungsmöglichkeiten sowie, im Falle des Vorliegens einer Tumorerkrankung aus dem Syndromspektrum, die Ermittlung und Kommunikation des konkurrierenden Risikos bedingt durch die Ersterkrankung und Darlegung der Evidenz prophylaktischer Operationen inkl. möglicher Nebenwirkungen.

11. Psychoonkologische Aspekte, Patientinnenaufklärung, Palliativversorgung, Rehabilitation, Physiotherapeutische Behandlung im Rahmen der Rehabilitation

11.1. Psychoonkologische Aspekte

Dieses Kapitel wurde in Anlehnung an die bereits bestehenden S3-Leitlinien „Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatienten“, Version 1.1, Januar 2014, AWMF-Registernummer: 032/051OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/psychoonkologie/> [827] sowie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom“, Version 2.1, September 2021, AWMF-Registernummer: 032/033OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/zervixkarzinom/> [219] erstellt.

11.1	Konsensbasiertes Statement	geprüft 2023
EK	Patientinnen mit Endometriumkarzinom und ihre Angehörigen können mit vielfältigen körperlichen, psychischen, sozialen und spirituellen/religiösen Belastungen konfrontiert sein	
	Konsens	

Hintergrund

Aufgrund ihrer Tumorerkrankung werden Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom und ihre Angehörigen mit einer großen Bandbreite von unterschiedlichen körperlichen, psychischen, beruflichen, sozialen und spirituellen Belastungen konfrontiert, die sich auf alle Lebensbereiche auswirken können [828], [829], [830], [831], [832], [833]. Bei sinkender Mortalität steigt auch die Zahl der Langzeitüberlebenden, die sich mit dem damit verbundenen Risiko der Zunahme an chronischer Morbidität [834], [835], und möglichen Einschränkungen ihrer Lebensqualität auseinandersetzen [834], [835], [836].

Während und nach der Behandlung eines Endometriumkarzinoms stehen körperliche Beschwerden überwiegend als Folge der durchgeführten Therapien [837], [838], [839], [840], im Vordergrund: residuelle Funktionsstörungen im kleinen Becken, wie Harn- und Stuhlinkontinenz [837], Schmerzen [837], [841], Scheidentrockenheit, Schmerzen beim Geschlechtsverkehr (Dyspareunie) [842], [843], aber auch klimakterische Beschwerden bedingt durch die Ovarektomie (und ggf. durch antihormonelle Therapien, die jedoch nur in Fällen von weit fortgeschrittenen Endometriumkarzinomen eingesetzt werden). Persistierende postoperative Schmerzen führen bei den davon betroffenen Frauen zu einer hohen subjektiven Belastung mit einer starken Einschränkung der Lebensqualität.

Zu den häufig auftretenden psychischen Belastungsfaktoren zählen u. a. emotionale Veränderungen, Einschränkungen der bisherigen Rollenfunktion, der Kontakt- und Interaktionsfähigkeit, der Problembewältigung und des Umgangs mit der Erkrankung sowie die mangelnde Fähigkeit, soziale Ressourcen zu mobilisieren. Ihre Auswirkungen zeigen sich vor allem als Beeinträchtigungen im Alltag, im beruflichen und im sozialen Kontext [844]. In der Untersuchung zur Vierwochenprävalenz psychischer Störungen bei unterschiedlichen Tumorerkrankungen von Mehnert et al. [830], lagen die Patientinnen mit gynäkologischen Tumoren an fünfter Stelle.

Über alle Tumorentitäten hinweg, erhielten im Mittel 32,6 % aller Patienten die Diagnose einer komorbiden psychischen Störung. Bei Patientinnen mit einer gynäkologischen Tumorerkrankung fand sich eine Vierwochenprävalenz für irgendeine psychische Störung von 36 %, also etwas höher im direkten Vergleich mit anderen Tumorerkrankungen sowie deutlich erhöht im Vergleich mit der deutschen Allgemeinbevölkerung (20 %). Führend waren Anpassungsstörungen mit etwa 13 %, gefolgt von Angststörungen (ICD-10 F41.- [845]) mit 12 % und depressive Störungen (ICD-10 F32.- [845]) mit 7,5 %. Es gibt Hinweise darauf, dass das Auftreten von Angststörungen oder Depressionen zur Verschlechterung einer Schmerzsymptomatik führen kann. Verbesserungen der psychischen Symptomatik, z. B. durch (psycho-)therapeutische Interventionen können zu einer Verbesserung der subjektiv wahrgenommenen Schmerzintensität führen [841]. Eine Längsschnitt-Studie bei Patientinnen mit Endometriumkarzinom im Frühstadium konnte aufzeigen, dass die Prävalenz für Angst oder Depression (HADS Werte ≥ 11) um den Zeitpunkt der Operation bei ca. 16% liegt [846]. Auch im Längsschnittverlauf zeigten die Langzeitüberlebenden noch erhöhte Angst- sowie Depressivitätswerte im Vergleich zu altersadjustierten Normvergleichsgruppe [847].

In einigen Studien erwies sich das Auftreten von psychischen Symptomen wie Angst oder Depression als unabhängig vom Stadium der Erkrankung, jedoch abhängig vom Ausmaß der durchgeführten Therapie. Positiv im Langzeitverlauf zeigte sich im Hinblick auf die Entwicklung von Depressionen oder Angststörungen eine ausschließlich operative Therapie ohne zusätzliche Bestrahlung [848], [849].

Obwohl das Endometriumkarzinom bei Frauen im gebärfähigen Alter selten vorkommt, gewinnen fertilitätserhaltende Maßnahmen bei dieser Gruppe von Patientinnen zunehmend an Bedeutung, da immer mehr Frauen die erste Schwangerschaft hinauszögern. In der Zukunft kann es daher auch zu einer Zunahme der Inzidenz dieses Krankheitsbildes bei Patientinnen mit noch nicht abgeschlossener Familienplanung kommen [829], [850]. Nicht allen Patientinnen mit Kinderwunsch und Endometriumkarzinom können jedoch fertilitätserhaltende Maßnahmen angeboten werden [850]. Daher empfiehlt es sich, das Kinderwunschthema vor Behandlungsbeginn aufzugreifen, um den Patientinnen und ihren Partnern eine zeitgerechte und realistische Beschäftigung mit ihrer Familienplanung zu ermöglichen.

Ältere Krebspatientinnen sind hingegen besonders anfällig für die Entwicklung von körperlichen, aber auch von psychischen Belastungen, Ängsten und depressiven Symptomen. Die zunehmende Gebrechlichkeit, Funktionseinschränkungen wie Inkontinenz, Behinderungen bei der Alltagsbewältigung und kognitive Defizite sind hier zu nennen [851], [852], ebenso der Verlust sozialer Unterstützung aufgrund eines ebenfalls älter werdenden Umfelds. Andererseits kann sich ein höheres Lebensalter aufgrund der damit verbundenen Lebens-, Krankheits- und Krisenbewältigungserfahrung auch positiv auf Krankheitsbewältigung und Copingstrategien auswirken [851], .

Kornblith et al. [853], führten telefonische Katamnesen bei amerikanischen Patientinnen mit Mamma- oder Endometriumkarzinom ein Jahr nach der Diagnosestellung ihrer Tumorerkrankung durch. Es zeigte sich, dass jüngere Patientinnen hinsichtlich der Lebensqualität signifikant schlechtere Ergebnisse hatten als ältere, insbesondere im Umgang mit psychischen Belastungen, der Tumorbehandlung und ihren körperlichen Folgen, sexuellen Problemen und der Bewältigung von schwierigen Alltagssituationen.

Soziale Funktionsstörungen zeigen sich als Beeinträchtigungen im Alltag (z. B. reale oder befürchtete Einschränkungen der Mobilität durch Inkontinenz), in beruflichen Einschränkungen (Leistungsfähigkeit, Art und Umfang der Beschäftigung, Kontaktfähigkeit) oder in der familiären und sozialen Interaktion [854], [849].

11.1.1. Psychosoziale Unterstützung

11.2	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2023
EK	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.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die psychosoziale Beratung und psychoonkologische Behandlung von Patientinnen mit Endometriumkarzinom ist integraler Bestandteil der onkologischen Behandlung Diagnostik. Sie ist eine multiprofessionelle Aufgabe, die zu jedem Zeitpunkt der Behandlung, bei Diagnosestellung, während der Behandlungsphasen, in der Nachsorge sowie während der Rehabilitation von den betroffenen Frauen, wie auch von ihren Angehörigen, benötigt und realisiert werden kann [855], [856], [829], [831]. Die psychoonkologische Versorgung der Patientinnen wird auf der Basis eines interdisziplinären Ansatzes zwischen allen an der Behandlung beteiligten Berufsgruppen realisiert [855].

Psychosoziale Hilfen umfassen eine patientengerechte Information (auch niederschwellig durch Visitenkarten und Plakate der anbietenden Dienste), Beratung, eine qualifizierte psychosoziale Diagnostik sowie eine gezielte psychosoziale Unterstützung und bei Bedarf auch Behandlung. Sie schließt die Verarbeitung der Erkrankung, der Behandlung und der auftretenden Nebenwirkungen und Folgeprobleme sowie den Umgang mit fortbestehenden Funktionsstörungen und weiteren krankheits- oder behandlungsassoziierten Einschränkungen wie wirtschaftlichen Schwierigkeiten und Fragen zur Rückkehr ins Erwerbsleben ein.

Konkret können diese Maßnahmen also im Sinne von psychologischen/psychoonkologischen Interventionen, Beratung durch Sozialarbeiter, im Rahmen der onkologischen Rehabilitation oder durch weitere professionelle Einrichtungen (z. B. Krebsberatungsstellen) erbracht werden. Diese Hilfen richten sich an Betroffene und Angehörige des Umfeldes und betreffen die gesamte Krankheitsphase von Diagnose, Aufklärung, Therapie, supportiver Behandlung, Rehabilitation, Nachsorge und ggf. palliativmedizinischer Versorgung [855].

Rowlands et al. [848], [857], führten eine Katamnesestudie bei Endometriumkarzinom-Patientinnen durch, deren Tumordiagnose 3–5 Jahre zurücklag und fragten nach bestehenden Bedürfnissen und möglichem Bedarf an psychosozialer Unterstützung. Als Hauptthemen wurden von etwa einem Viertel der befragten Frauen eine bestmögliche medizinische Behandlung, die Gesprächsbereitschaft der behandelnden Ärzte und des professionellen Teams und die gute Erreichbarkeit der medizinischen Einrichtungen genannt. Etwa 16 % wünschten sich emotionale Unterstützung und Hilfe im Umgang mit Rezidiv- oder Progredienzangst, mit persistierenden Therapiefolgen oder beim alltäglichen Stressmanagement. 12 % wünschten sich von ihrer Umgebung mehr Verständnis für die Bedeutung und die anhaltenden Auswirkungen der in den Augen Nichtbetroffener vermeintlich überstandenen Tumorerkrankung auf die gegenwärtige Lebenseinstellung und -gestaltung der betroffenen Frauen. Insbesondere wurde von etwa 10 % der Befragten der Wunsch nach Unterstützung im besseren Umgang mit der Verunsicherung, nach der Erkrankung Lebensentscheidungen zu treffen, geäußert. Ferner wünschten sie sich Hilfe im besseren Umgang mit ihren eigenen Ansprüchen oder den Erwartungen, insbesondere von Außenstehenden, nach vermeintlich überstandener Tumorerkrankung (Langzeitüberleben) [854]. Survivorship-Pläne sind nach ersten Studienergebnissen vor allem sinnvoll für Patientinnen mit aktiven informationssuchenden Verarbeitungsstrategien, während Patientinnen mit sich ablenkendem Vermeidungsverhalten weniger davon profitieren [858]. Survivorship-Programme sollten daher auf die individuellen Bedürfnisse der verschiedenen Patientinnengruppen zugeschnitten werden.

Bezüglich psychosozialer Aspekte, unabhängig der zugrundeliegenden Diagnose, wird auf die S3-Leitlinie „Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatienten“, Version 1.1, Januar 2014, AWMF-Registernummer: 032/051OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/psychoonkologie/> verwiesen [855].

Bedeutsam für die Einschätzung des subjektiven Bedarfs an psychosozialer Beratung, Begleitung oder Behandlung ist, dass der körperliche Zustand der Patientinnen und das subjektive Befinden nur wenig korrelieren [835], [859], [860], [861]. Daher ist es wichtig, potenziell belastende Kontextfaktoren, wie z. B. die familiäre, finanzielle, berufliche oder partnerschaftliche Situation, im (Arzt-Patienten-)Gespräch aktiv zu erfragen und auf weiterführende psychosoziale Angebote hinzuweisen.

Die Empfehlungen wurden aus der S3-Leitlinie „Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatienten“, Version 1.1, Januar 2014, AWMF-Registernummer: 032/051OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/psychoonkologie/> [855], adaptiert.

Zur Feststellung der psychosozialen Belastungen sowie des psychoonkologischen Behandlungsbedarfs sollen standardisierte und validierte Screeningverfahren eingesetzt werden [862]. Der Einsatz eines psychoonkologischen Screeninginstrumentes sollte frühestmöglich erfolgen und in angemessenen Abständen, wenn klinisch indiziert oder bei Veränderung des Erkrankungsstatus der Patientin (z. B. Wiederauftreten oder Fortschreiten der Erkrankung), wiederholt durchgeführt werden.

Entsprechend den Vorgaben in der o. g. S3-Leitlinie „Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatienten“ [855], werden folgende Verfahren empfohlen (LoE 1b): Das Distress-Thermometers, die Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), der Fragebogen zur Belastung von Krebspatienten*innen

(FBK), das Depressionsmodul des Patient Health Questionnaire (PHQ-9) oder die Generalized Anxiety Disorder Scale-7 (GAD-7) empfohlen [834]. Im Falle eines positiven Ergebnisses eines Screenings soll ein diagnostisches Gespräch zur weiteren diagnostischen Abklärung erfolgen. Die weiterführende diagnostische Abklärung sollte anschließend entsprechend der im Gespräch festgestellten individuellen Probleme im psychischen/sozialen/somatischen Bereich erfolgen.

Tabelle 18: Empfehlungen der S3-Leitlinie „Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatienten“, Version 1.1, Update Stand Juni 2021 [494]

11.3	Die Erfassung der psychosozialen Belastung und der individuellen psychoonkologischen Behandlungsbedürftigkeit sollte so früh wie möglich und dann wiederholt im Krankheitsverlauf erfolgen.
11.4	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 sowie bei Langzeitüberlebenden durchgeführt werden.
11.5	Zur Erfassung der psychosozialen Belastung sollen validierte und standardisierte Screeninginstrumente eingesetzt werden. Als Screeninginstrumente sollen das Distress-Thermometer (DT), die Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), der Fragebogen zur Belastung von Krebspatienten (FBK), das Depressionsmodul des Patient Health Questionnaire (PHQ-9) oder die Generalized Anxiety Disorder Scale-7 (GAD-7) eingesetzt werden (LoE 1b).
11.6	Zusätzlich zum Belastungsscreening soll der subjektive psychosoziale Unterstützungsbedarf erfragt werden (EK).
11.7	Bei positivem Screening und/oder Patientenwunsch soll ein diagnostisches Gespräch zur Abklärung psychosozialer Belastungen und psychischer Komorbidität erfolgen.
11.8	Eine weiterführende diagnostische Abklärung sollte entsprechend der im Gespräch festgestellten individuellen Probleme im psychischen/sozialen/somatischen Bereich erfolgen.

11.1.2. Indikationsstellung für psychoonkologische Interventionen

11.3	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2023
EK	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, Langzeitüberleben) erfolgen und den Wunsch der Patientin berücksichtigen.	
	Konsens	

Hintergrund

Die Empfehlung wurde aus der bereits genannten S3-Leitlinie „Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatienten“ [855] adaptiert.

Bei der Mehrzahl der Patientinnen liegen keine psychischen Störungen im engeren Sinne vor, sondern starke Belastungen infolge einer neuen und häufig unerwartet aufgetretenen (objektiv oder subjektiv) lebensbedrohlichen Situation. Ziele psychoonkologischer Interventionen sind daher die Vermittlung von Informationen, Aufklärung, die Verringerung psychischer Belastungen, der Erhalt der psychischen Funktionsfähigkeit und somit die Verbesserung der Lebensqualität der Betroffenen und ihrer Angehörigen. Zugeschnitten auf die jeweiligen individuellen Bedürfnisse [855], [863] erfolgen Beratung, Begleitung und bei Bedarf auch die (psychotherapeutische) Behandlung der betroffenen Frauen sowie ihrer Partner und Angehörigen [852]. In einem multiprofessionellen Netzwerk [855], [829], [835], geht es darum, die Betroffenen bei der Krankheitsbewältigung und -verarbeitung zu unterstützen und dabei den Alltag mit den Einschränkungen und der realen Bedrohung durch die Tumorerkrankung zu strukturieren und zu gestalten [834].

Psychoonkologische Interventionen sind entsprechend der S3-Leitlinie „Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatienten“ [855], definiert als eine nicht-pharmakologische Intervention, in welcher psychologische Methoden, wie z. B. Psychoedukation, Stressbewältigungstraining, Psychotherapie, Entspannungsverfahren allein oder in Kombination, von einem professionellen Therapeuten in einer persönlichen Interaktion mit Krebspatienten durchgeführt werden, um deren psychische und soziale Belastungen zu vermindern und die Lebensqualität zu erhöhen. Zu den psychoonkologischen Interventionen gehören:

- Entspannungsverfahren,
- Psychoedukation,
- Psychotherapie (Einzel-, Gruppen-, Paartherapie),
- psychosoziale Beratung,
- künstlerische Therapie.

Die genannten psychoonkologischen Interventionen sind sowohl bei schweren psychischen Belastungen, Paarkonflikten sowie bei psychischen Störungen, insbesondere depressive Störungen und Angststörungen, indiziert [855], [864]. In einem systematischen Review mit Meta-Analyse konnte gezeigt werden, dass

psychoonkologische Interventionen bei Krebspatienten mit unterschiedlichen Diagnosen wirksam sind, wobei nur wenige Interventionsstudien bei Patientinnen mit Endometriumkarzinom vorlagen [865]. Eine randomisierte Interventionsstudie für Patientinnen mit gynäkologischen Erkrankungen (psychoedukativen Intervention zur gezielten Verbesserung der Krankheitsverarbeitung und Kommunikation) unter Einschluss von Patientinnen mit Endometriumkarzinom zeigte signifikante Effekte in Bezug auf eine Verbesserung der Depression, des Distress und des allgemeinen seelischen Wohlbefindens im Vergleich zu einer allgemeinen Beratungsintervention und der Kontrollbedingung (care as usual) [866].

Eine systematische Literaturanalyse zu nicht-pharmakologischen Interventionen bei Patientinnen mit Endometriumkarzinom [867], untersuchte die Wirksamkeit spezifischer Interventionen zu Lebensstilveränderungen (Ernährung, Gewichtsreduktion, Bewegung) (n = 10 Studien) mit verschiedenen Zielkriterien (Lebensqualität, Selbstwirksamkeit, Einstellungsveränderungen, Angst, Depressivität). Neun Studien untersuchten die Lebensqualität als primären Endpunkt und sechs Studien als sekundären Endpunkt. Signifikante Verbesserungen für die globale Lebensqualität wurden in zwei Studien und für bereichsspezifische Lebensqualität in drei Studien mit kleinen bis mittleren Effektstärken gefunden. Nur sehr wenige Studien untersuchen psychoonkologische Interventionen oder spezifische Interventionen zur Verbesserung der sexuellen Funktion, sozialen Funktion oder psychischen Funktion. Die Autoren sehen einen hohen Bedarf an qualitativ hochwertigen Studien im Bereich der psychologischen Interventionen für diese Zielgruppe.

Die diagnostische Abklärung sowie Indikationsstellung für psychoonkologische Interventionen sollten entsprechend der S3-Leitlinie „Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatienten“ [855], erfolgen. In der S3-Leitlinie Psychoonkologie wird ein abgestufter klinischer Versorgungsalgorithmus formuliert für die psychosoziale Versorgung von Patienten und ihren Angehörigen, basierend auf den Ergebnissen des psychosozialen Screenings, des festgestellten Interventionsbedarfs, der diagnostischen Abklärung, der klinischen Evidenz, des Settings, der Krankheitsphase sowie der Patientenpräferenz [855].

11.1.3. Sexualität und Endometriumkarzinom

11.4	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2023
EK	Das Thema Sexualität soll in den unterschiedlichen Phasen des Behandlungsprozesses und der Nachsorge bei Patientinnen mit Endometriumkarzinom aktiv angesprochen werden, um den Unterstützungsbedarf zu erfassen und entsprechende Hilfestellungen einleiten zu können.	
	Konsens	

Hintergrund

Die Empfehlung wurde aus der S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom“ adaptiert.

(Version 2.1, September 2021, AWMF-Registernummer: 032/033OL, <http://www.leitlinienprogramm.onkologie.de/leitlinien/zervixkarzinom/>)^[856]

Nicht durch die Diagnose des Endometriumkarzinoms selbst, aber durch die Behandlung und deren Folgen verändern sich Körperwahrnehmung, Körperbild, Genussfähigkeit sowie das körperbezogene psychische Erleben der betroffenen Frauen ^[849], ^[860]. Darüber hinaus beeinträchtigen ausgedehnte operative Eingriffe die Libido der Patientinnen. Ängste und Depressionen wirken sich ebenfalls auf das Selbstwertgefühl sowie die subjektiv wahrgenommene sexuelle Attraktivität aus ^[834], ^[835]. Auch Symptome wie z. B. postoperative Schmerzen ^[844] Stuhl- oder Harninkontinenz ^[837], Fatigue und Schamgefühle können die Libido und sexuelle Aktivität beeinträchtigen ^[836], ^[868], ^[869]. Sexuelle Schwierigkeiten sind verbunden mit einer niedrigeren Lebensqualität und einer höheren emotionalen Belastung ^[836].

Fragen nach Libidoveränderungen, Beeinträchtigungen beim Geschlechtsverkehr sowie Probleme der sexuellen Identität werden in unterschiedlichen Studien immer wieder als bedeutsam benannt, jedoch im Versorgungsalltag – in der Praxis oder im Krankenhaus – auch heute noch zu wenig aktiv angesprochen ^[829], ^[835], ^[836]. In einer Untersuchung von Sporn et al. ^[836], mit 800 befragten männlichen und weiblichen Tumorpatienten, wünschten sich 59 % der befragten Frauen, unter ihnen auch Endometriumkarzinom-Patientinnen, mit den behandelnden Ärztinnen und Ärzten über sexuelle Themen sprechen zu können.

Behandelnde selber berichten, dass sie nur sehr selten sexuelle Sorgen oder Schwierigkeiten ihrer Patientinnen erfragen ^[838], ^[843]. Als mögliche Hindernisse wurden benannt: Zeitdruck während der Patientinnenkontakte, mangelndes Wissen über und nicht ausreichendes Training in der Diagnostik und Behandlung sexueller Störungen sowie Unsicherheit, subjektives Unbehagen und fehlende Informationen über sexuelle Wünsche und Aktivitäten ihrer Patientinnen ^[836], ^[843]. Als weitere Barriere wurde identifiziert, dass nur etwa 63 % eine Möglichkeit sahen, betroffene Patientinnen nach einem solchen Gespräch erfolgreich an weiterführende Beratungsangebote verweisen oder Behandlungsoptionen anbieten zu können ^[843].

Patientinnen und ihre Angehörigen thematisieren von sich aus ihre Fragen oder Schwierigkeiten mit dem Thema Sexualität selten. Umso wichtiger ist es, dass der Impuls, diese Themen aktiv anzusprechen oder entsprechende Signale ermutigend aufzugreifen, vom professionellen Team ausgeht ^[835].

Bezüglich des „richtigen Zeitpunktes“ spielen unterschiedliche und sehr individuelle Aspekte und Phasen der Krankheitsverarbeitung eine Rolle. Professionelle Hilfestellungen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung oder während der Primärtherapie haben für einen Teil der Patientinnen zunächst informierenden Charakter ^[829], ^[835]. Nebenwirkungen oder Folgeprobleme, z. B. für die Sexualität, können zunächst nachrangiger erscheinen, jedoch dann nach Abschluss der Behandlung oder während der Nachsorge an Wichtigkeit gewinnen ^[836], ^[848], ^[870]. Die Berücksichtigung der sexuellen Gesundheit ist auch ein wichtiger Teil in Programmen für Langzeitüberlebende (Survivor) ^[871].

Es gibt Hinweise darauf, dass alleinstehende Frauen in einem früheren Stadium der Behandlung, z. B. unmittelbar nach der Operation, öfter über Intimität und Sexualität sprechen wollen als Frauen, die verheiratet sind oder in einer festen Partnerschaft leben ^[835]. Nach Abschluss der Behandlung, während der Nachsorgephase und auch langfristig sind psychische, soziodemographische Faktoren wie Alter, Schulbildung,

soziale Unterstützung und Beziehungen sowie die Art der durchgeführten Behandlung (Operation, Bestrahlung, Chemotherapie, antihormonelle Behandlung) im Hinblick auf das psychische wie auch sexuelle Wohlbefinden von Bedeutung [838], [848].

Je selbstverständlicher und offener mögliche Probleme im Gespräch zwischen der Patientin und der Ärztin/dem Arzt proaktiv angesprochen werden, desto leichter wird es für die Patientin, ihre Schwierigkeiten oder Ängste zu verbalisieren [829], [870]. Der fortwährende Austausch zwischen Patientinnen, Angehörigen und dem Behandlungsteam ist wichtig, um herauszufinden, wer welche und wer mehr oder andere Informationen oder Unterstützung benötigt [829].

Für die Diagnostik sexueller Probleme bei Endometriumkarzinom-Patientinnen liegen eine Reihe von Instrumenten vor, die zur Identifikation der Problematik und Vorbereitung für das ärztliche Gespräch eingesetzt werden können [872]. Wenngleich für diesen Themenbereich kein Goldstandard vorliegt, kann der Female Sexual Function Index (FSFI) als Verfahren empfohlen werden [873], [874]. Der Fragebogen liegt auch in einer deutschsprachig validierten Version vor [875].

11.2. Patientenaufklärung

Dieses Kapitel wurde erstellt in enger Anlehnung an die folgenden nationalen und internationalen Leitlinien:

- „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms“ [876]
- „Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren“ [528], „Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom“ [856]
- „Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatienten“ [855]
- „Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms“ [877]
- "American Society of Clinical Oncology Consensus Guideline 2017" [878]

11.2.1. Patientinneninformation und Aufklärungsinhalte

11.2.1.1. Informationsmaterialien

11.5	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2023
EK	Qualifizierte und sachdienliche Informationsmaterialien (Print- oder Internetmedien, z.B. die Patientenleitlinie Gebärmutterkrebs), 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.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Durch die Nutzung neuer Informationstechnologien, wie beispielsweise das Internet, und dem zunehmenden Bedürfnis von Patientinnen nach Information und Mitbestimmung bei der Behandlung ihrer Erkrankung kommt der verständlichen Informationsvermittlung und differenzierten Aufklärung der Patientin eine zunehmende Bedeutung zu. Ihre Bedeutung für die Arzt-Patienten-Beziehung, den Krankheitsverlauf und die Erreichung des Therapiezieles ist durch zahlreiche Studien belegt [879], [880], [881]. Eine ergebnisoffene Patientinnen-Aufklärung in Kombination mit einer gemeinsamen (partizipativen) Entscheidungsfindung ermöglicht eine vertrauensvolle Zusammenarbeit. Nach dem etablierten Modell nach Beauchamp und Childress wirken bei diesen Interaktionen vier ethische Prinzipien:

4. Gleichheit und Gerechtigkeit [881].

Zwei dieser Prinzipien stehen dabei zueinander häufig in einem Spannungsverhältnis: die Selbstbestimmung (Autonomie) der Patientin und die ärztliche Fürsorge [Horton]. Ziel ist die weitmögliche Achtung der Autonomie der Patientin, begründet sie doch die Grundsätze im „informed consent“. Patientinnen können sich für oder gegen medizinische Maßnahmen in Diagnostik und Therapie aussprechen oder sich auch für ein „Nicht-Wissen-Wollen“ entscheiden.

Damit Patientinnen eine Entscheidung im Sinne einer wirksamen Einwilligung („informed consent“) treffen können, sind potenzielle Informationsdefizite durch Ärztinnen und Ärzte zu evaluieren und auszugleichen. Dem persönlichen Gespräch zwischen Patientin und Ärztinnen und Ärzten kommt als Grundlage für eine vertrauensvolle und respektvolle Verständigung eine besondere Bedeutung zu.

11.2.1.2. Diagnoseübermittlung

11.6	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2023
EK	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.	
	Konsens	

11.7	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2023
EK	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.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die Informations- und Aufklärungspflichten gegenüber den Patientinnen und Patienten sind seit 2013 im neuen „Gesetz zur Verbesserung der Rechte von Patientinnen und Patienten“ (PatRechte G (in Kraft getreten am 26.02.2013) geregelt [882]. Folgende Aspekte sind Gegenstand des Gesetzes:

- Informationspflichten zwischen Behandler und Patient,
- Einwilligung,
- Aufklärungspflichten,
- Dokumentation der Behandlung,
- Einsichtnahme in die Patientenakte,
- Beweislast der Haftung bei Behandlungs- und Aufklärungsfehlern.

Mit dieser gesetzlichen Regelung verbunden sind Verpflichtungen mit Gesetzescharakter, die über den Rahmen von Empfehlungen einer Leitlinie hinausgehen [882].

Die partizipative Entscheidungsfindung hat dabei einen hohen Stellenwert („shared decision making“) [876]. Voraussetzung hierfür ist das patientinnenzentrierte Gespräch. Die Aufklärung durch die Ärztin/den Arzt sollte umfassend, wahrheitsgemäß, vollständig hinsichtlich Art der Maßnahme, Zweck, Nutzen und Risiken und insbesondere verständlich erfolgen (u. a. Angaben von Häufigkeiten statt Relativprozenten) [883], [884]. Die individuelle somatische, psychische und soziale Situation, das Alter und die Komorbiditäten der Patientin sind im Rahmen der Gesprächsführung zu berücksichtigen. Dabei sind die Ängste und Sorgen, die spezifischen Belastungen, insbesondere jedoch auch der Informationsbedarf der Patientin, ihre Behandlungserwartungen und ihre Präferenzen vom Arzt/von der Ärztin direkt anzusprechen [876], [885], [886], [887], [888].

Die ärztliche Aufklärung der Patientin sollte die folgenden Aspekte umfassen: Informationen über die Krankheit, erhobene Untersuchungsergebnisse, den bisherigen Behandlungsverlauf, Diagnose- und Therapieoptionen einschließlich der zu erwartenden Nebenwirkungen sowie die Einschätzungen über die damit verbundenen Prognosen und der Einfluss auf die Lebensplanung der Patientin [876], [889], [890]. Flankierend, unterstützend und hilfreich für eine Entscheidungsfindung der Patientin sind die Bereitstellung und der Zugang zu schriftlichen Informationen [889], [891]. Hierzu zählen fach- und sachkompetente, verständlich aufbereitete und qualitätsgesicherte Informationsmaterialien [876], [889], [890].

11.2.1.3. Informationsvermittlung und Aufklärung

11.8	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2023
EK	<p>Die Vermittlung von Informationen und die Aufklärung der Patientin sollen frühzeitig und nach den Grundprinzipien einer patientinnenzentrierten Kommunikation, die eine partizipative Entscheidungsfindung ermöglicht, erfolgen.</p> <p>Diese sollte folgende Aspekte umfassen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ausdruck von Empathie und aktives Zuhören, • direktes und einfühlsames Ansprechen schwieriger Themen, • Vermeidung von medizinischem Fachvokabular, ggf. Erklärung von Fachbegriffen, 	

11.8	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2023
	<ul style="list-style-type: none"> • Strategien, um das Verständnis zu verbessern (Wiederholung, Zusammenfassung wichtiger Informationen, Nutzung von Grafiken u. a.), • Ermutigung, Fragen zu stellen, • Erlaubnis und Ermutigung, Gefühle auszudrücken, • weiterführende Hilfe anbieten. 	
	Konsens	

11.9	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2023
EK	Zur Verbesserung der Patientinnenaufklärung sollten Ärzt*innen qualitätsgesicherte Fortbildungen zur Kommunikation mit den Patientinnen absolvieren.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die Übermittlung einer Krebsdiagnose löst bei der Patientin und ihren Angehörigen Angst und Hilflosigkeit aus. Auch die komplexe Behandlung ist für sie schwer zu verstehen. Mit diesen Gefühlen müssen die behandelnden Ärztinnen und Ärzte umgehen können, um ein für beide Seiten erfolgreiches Gespräch führen zu können [878].

11.2.1.4. Information über Selbsthilfeorganisationen

11.10	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2023
EK	Die Patientin soll auf die Möglichkeit von Selbsthilfeangeboten hingewiesen werden und Kontaktinformationen zu Selbsthilfeorganisationen erhalten.	
	Konsens	

Hintergrund

Sobald die histopathologische Diagnose Endometriumkarzinom gesichert ist, soll die Patientin durch ihre/n behandelnde/n Arzt/Ärztin nach den beschriebenen Kriterien aufgeklärt werden [876]. Eine grundlegende Patientinnenaufklärung erfolgt normalerweise bereits bei der niedergelassenen Ärztin /dem niedergelassenen Arzt oder der Ärztin/dem Arzt, der die Erstdiagnose gestellt hat oder bei dem ein Rezidiv oder eine Metastasierung festgestellt wurde. Da der Zeitraum zwischen und während der Diagnosestellung und dem Therapiebeginn für die Patientinnen oft sehr schwierig ist, sollte bereits zu diesem frühen Zeitpunkt situationsabhängig auf die Möglichkeiten der Selbsthilfe, der psychoonkologischen Betreuung oder der psychosozialen Krebsberatung hingewiesen werden (s. [855]). Kontaktdaten zu

Selbsthilfeorganisationen können bei der Nationalen Kontakt- und Informationsstelle zur Anregung und Unterstützung von Selbsthilfegruppen (NAKOS) erfragt werden, E-Mail: selbsthilfe@nakos.de, Internet: 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, z. B. auf den Seiten des Leitlinienprogramms Onkologie (<http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/home/>) und den Seiten der AWMF (<http://www.awmf.org/leitlinien/patienteninformation.html>), frei verfügbar sein. Über die letztendliche Therapieempfehlung, deren Alternativen und die jeweiligen Auswirkungen wird dann ggf. in einem erneuten Gespräch bei den letztendlich behandelnden Ärzt*innen gesprochen (z. B. Behandlung im Rahmen von Studien, ist eine OP möglich etc.), denn häufig liegen bei Erstdiagnose noch nicht alle Informationen über die Erkrankung (Staging etc.) vor. Es liegt im Ermessen der Patientin, ob der Partner oder Angehörige bzw. Personen ihres Vertrauens in das Gespräch bzw. die Gespräche einbezogen werden sollen. Das Gespräch sollte in für die Patientin verständlicher und angemessener Form und in angemessenem Rahmen stattfinden [892].

Die Ärztin/der Arzt muss die Patientin wahrheitsgemäß informieren, ohne Inhalte zu verharmlosen. Dabei soll der Patientin die Hoffnung auf Heilung oder Linderung in Abhängigkeit vom Stadium der Erkrankung nicht genommen werden. Die aufklärende Ärztin/der aufklärende Arzt hat darauf zu achten, dass die Aufklärung den aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht und den medizinischen Fortschritt zu berücksichtigt [876]. Der Patientin sollte stets Bedenkzeit für die Entscheidung über die Art der Therapie gegeben werden. Erst dann erfolgt die Unterschrift unter die Aufklärung.

11.2.1.5. Information über Therapieoptionen

11.11	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2023
EK	Patientinnen mit Endometriumkarzinom 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 Sexualleben, ihre Harn- und Stuhlkontrolle (Inkontinenz) und Aspekte des weiblichen Selbstverständnisses (Selbstbild, Fertilität, klimakterische Beschwerden) eingegangen werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Der behandelnde Arzt/die behandelnde Ärztin ist neben seiner Informationspflicht (§ 630c) nach § 630d des „Gesetz[es] zur Verbesserung der Rechte von Patientinnen und Patienten“ (PatRechte G) [893], verpflichtet, mündlich, persönlich und rechtzeitig „[...] den Patienten über sämtliche für die Einwilligung wesentlichen Umstände aufzuklären. Dazu gehören insbesondere Art, Umfang, Durchführung, zu erwartende Folgen und Risiken der Maßnahme sowie ihre Notwendigkeit, Dringlichkeit, Eignung und Erfolgsaussichten im Hinblick auf die Diagnose oder die Therapie. Bei der Aufklärung ist auch auf Alternativen zur Maßnahme hinzuweisen, wenn mehrere medizinisch

gleichermaßen indizierte und übliche Methoden zu wesentlich unterschiedlichen Belastungen, Risiken oder Heilungschancen führen können.“

https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/Patientenrechtegesetz_BGBI.pdf.

Im Speziellen ist das eine Aufklärung über die Behandlungsempfehlungen, insbesondere wenn sie in einer fallbezogenen, interdisziplinären Konferenz konsentiert sind. Die Prinzipien der Behandlung und potenziell erwartbare(r) Nutzen bzw. Risiken sind darzustellen. Alternative Behandlungsformen, die z. B. im Rahmen einer Teilnahme an einer klinischen Studie für die Patientin infrage kommen, sind zu erklären. Im Gespräch sind Auswirkungen auf die Lebensführung der Patientin und ihre Lebensqualität zu erörtern.

Konsultationssfassung

11.3. Palliativversorgung

Weitergehende Ausführungen zu diesem Thema sind in der S3-Leitlinie Palliativmedizin zu finden ([S3-Leitlinie Palliativmedizin](#)).

Selektierte Schlüsselempfehlungen aus der S3-Leitlinie Palliativmedizin

11.12	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2023
Empfehlungsgrad A	Allen Patientinnen soll nach der Diagnose eines nicht heilbaren Endometriumkarzinoms Palliativversorgung (APV oder SPV) angeboten werden, unabhängig davon, ob eine tumorspezifische Therapie durchgeführt wird.	
Level of Evidence 1-	1-: LoE aus S3-Palliativmedizin	
	Starker Konsens	

11.13	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2023
EK	Bei Patientinnen mit einem nicht-heilbaren Endometriumkarzinom soll die Komplexität der Palliativsituation wiederholt eingeschätzt werden; dies schließt ein: die Patientinnen- und Angehörigenbedürfnisse, den Funktionsstatus des Patienten und die Krankheitsphase.	
	Starker Konsens	

11.14	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2023
Empfehlungsgrad A	Patientinnen mit einem nicht heilbaren Endometriumkarzinom und einer hohen Komplexität ihrer Situation sollen eine spezialisierte Palliativversorgung erhalten. S3-Leitlinie Palliativmedizin.	
Level of Evidence 3	[735] 3: LoE aus S3-Palliativmedizin	
	Starker Konsens	

Hintergrund (Stand 2021)

Palliativmedizin oder Palliativversorgung (Synonym: Palliative Care) ist definiert als eine multiprofessionelle Vorgehensweise zur Verbesserung der Lebensqualität von Patientinnen und Patienten und ihren Familien, die mit Problemen konfrontiert sind, welche mit einer lebensbedrohlichen Erkrankung einhergehen. Dies geschieht durch

Vorbeugen und Lindern von Leiden, durch frühzeitige Erkennung, sorgfältige Einschätzung und Behandlung von Schmerzen sowie anderen Problemen körperlicher, psychosozialer und spiritueller Art (Erweiterte S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung Langversion 2.2 – September 2020 AWMF-Registernummer: 128/001OL, <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/palliativmedizin/>, S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom Langversion 2.1 – Mai 2021 AWMF-Registernummer: 032/033OL, <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/zervixkarzinom/>).

Aus der WHO-Definition von Palliativversorgung leitet sich eine ganzheitliche Herangehensweise unter Berücksichtigung aller vier Dimensionen des Menschen ab. Hierin ist auch die Einbeziehung der Familie in die therapeutischen Bemühungen begründet, die nicht mit dem Versterben des Patienten endet, sondern die Trauerphase einbezieht. Palliativversorgung erfordert einen multiprofessionellen und interdisziplinären Teamansatz. Die frühe Integration (Prinzip der möglichst systematischen Hinzuziehung von (spezialisierte) Palliativversorgung parallel zur tumormodifizierenden Behandlung) hat sich als relevant für die Lebensqualität und in Einzelfällen auch für die Überlebenszeit erwiesen und gilt heute als Behandlungsstandard. Palliativversorgung bejaht das Leben und erkennt Sterben als normalen Prozess an und hat somit weder die Hinauszögerung noch die Beschleunigung des Sterbens zum Ziel.

Bei Patientinnen, die weder durch eine Operation, Radiochemotherapie oder postoperativen adjuvanten Radiochemotherapie kurativ behandelbar sind und ein fortgeschrittenes Endometriumkarzinom mit oder ohne Fernmetastasen (M1b, c) aufweisen, kann in der Regel von einer nicht heilbaren Erkrankung ausgegangen werden.

Bedürfnisse der Patientinnen

Das wichtigste / übergeordnete palliativmedizinische Therapieziel – die individuelle Lebensqualität – kann nur gemeinsam mit der Patientin bewertet und definiert werden. Belastungen der Patientin können körperlicher, psychosozialer, spiritueller und existentieller Art sein. Der Unterstützungsbedarf soll regelmäßig mittels geeigneter, validierter und multidimensionaler Instrumente mit der Patientin gemeinsam festgestellt werden.

Voraussetzung der Behandlung der Patientinnen und Bestandteil palliativmedizinischer Grundwerte ist die hohe Wertschätzung von Patientinnen-Autonomie und -Partizipation ([Patientenleitlinie S3-Leitlinie Palliativmedizin](#)). Diese beinhaltet neben der oben genannten routinemäßigen Erfassung der Selbsteinschätzung von Lebensqualität und Symptomlast der Patientin auch die Begleitung von Therapieentscheidungen unter Beachtung der medizinethischen Prinzipien von Nutzen, Schaden, Patientenautonomie und Angemessenheit (Gerechtigkeit). Im Gespräch über mögliche Therapieoptionen sollte auch über die palliativmedizinischen Angebote erfolgen. Die Patientenleitlinie Palliativversorgung enthält wertvolle Anregungen zur Vorbereitung auf Arztgespräche, die Patientinnen als Checkliste nutzen können. Angehörige oder andere von der Patientin benannte Vertrauenspersonen sollten in die Gespräche mit einbezogen werden. Um der Patientin zu ermöglichen, dass ihre Vertrauenspersonen auch im Falle von im Laufe der Krankheit möglicherweise auftretenden Bewusstseinsstörungen den Willen der Patientin möglichst gut vertreten können, sollten diese bei Interesse bei der Festlegung der Behandlungswünsche und -ziele ggf. Erstellung einer

Vorsorgevollmacht und einer Patientenverfügung einbezogen werden. Die Patientenverfügung sollte so konkret wie möglich abgefasst werden und Pläne für wahrscheinliche oder mögliche Notfallsituationen im Krankheitsverlauf enthalten ([S3-Leitlinie Palliativmedizin](#)), [894].

Versorgungsstrukturen

Palliativversorgung umfasst medizinische Symptomkontrolle, Palliativpflege und psychosoziale Begleitung vom Beginn einer nicht-heilbaren Tumorerkrankung bis zum Tod. In der Palliativsituation werden alle erforderlichen Maßnahmen an den individuellen Therapie- und Lebenszielen der Patientin orientiert. Die S3-Leitlinie stellt ein zweistufiges Konzept der Palliativversorgung vor: Patientinnen mit niedrig- bis mittelgradigen und wenig komplexen Symptomen werden durch die primär behandelnden Teams, (Gynäkologen [m/w/d], Hausärzte [m/w/d], Sozialstation) palliativ versorgt (Allgemeine Palliativversorgung, APV). Bei Patientinnen, bei denen eine hohe körperliche, psychosoziale oder spirituelle Belastung trotz qualifizierter palliativmedizinischer Maßnahmen fortbesteht, ist eine spezialisierte palliativmedizinische (Mit)behandlung sinnvoll (SPV). Diese erfolgt im ambulanten Bereich durch die Palliative Care Teams der SAPV und durch Hospizangebote; im Krankenhaus wird die Behandlung durch den Palliativdienst oder auf spezialisierten Palliativstationen durchgeführt [895].

Durch die Gesetzgebung sind folgende Möglichkeiten der ambulanten Palliativversorgung und der Palliativversorgung in Einrichtungen geregelt und refinanziert:

1. ambulante Versorgung durch besonders qualifizierte Vertragsärzte möglich, Abrechnung von palliativmedizinischer Betreuung mit Einführung von Gebührenordnungsziffern in den EBM:

Dies schließt die „Koordinierung der palliativmedizinischen und -pflegerischen Versorgung in Zusammenarbeit mit anderen spezialisierten Leistungserbringern wie z. B. Vertragsärzten, Psychotherapeuten, Pflegediensten, psychosozialen Betreuungsdiensten, Hospizen, sowie die Anleitung und Beratung der Betreuungs- und Bezugspersonen“ ein.

[Quelle: § 87 Abs. 1b SGB V, Bundesmantelvertrag (BMV-Ä): Anlage 27 und 30, EBM Kap. 37 „besonders qualifizierte und koordinierte palliativmedizinische Versorgung“, EBM Kap. 33 allgemeine Versorgung durch Vertragsärztinnen und -ärzte ohne Zusatzbezeichnung Palliativmedizin]

2. Zusatzleistungen wie die einzelnen Maßnahmen zur Palliativbehandlung, die durch die häusliche Krankenpflege erbracht werden können wie z. B. Wundbehandlung und andere Einzelmaßnahmen sowie ein im Jahre 2017 eingeführter Komplexcode. Der Name der Komplexleistung 24a heißt „Symptomkontrolle bei Palliativpatientinnen oder Palliativpatienten“. Dies umfasst alle behandlungspflegerischen Leistungen, die im Bedarfsfalle bei einem komplexen Symptomgeschehen nötig werden und schließt auch die Krisenintervention in enger Absprache mit dem verordneten Vertragsarzt/Vertragsärztin ein.

[Quelle: [Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Häuslichen Krankenpflege \(HKP-Richtlinie\)](#), § 37 SGB V]

3. SAPV als spezialisierte ambulante Palliativversorgung, die für die Patientinnen vorgesehen ist, die einer besonders aufwändigen Versorgung bedürfen, wenn Anhaltspunkte für ein komplexes Symptomgeschehen vorliegen, dessen Behandlung spezifische palliativmedizinische und/oder palliativpflegerische Kenntnisse und Erfahrungen sowie ein interdisziplinär abgestimmtes Konzept voraussetzt. Die SAPV wird durch ein speziell dafür vorgesehenes SAPV-Team erbracht [Quellen: [Rahmenempfehlungen SAPV für Erwachsene \(Stand: 2021\)](#), [SAPV-Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses, § 37b SGB V, § 132d SGB V](#)]

4. ambulante Hospizarbeit und stationäre Hospizversorgung [Qu. § 39a SGB V, Rahmenempfehlungen der Krankenkassen und der Leistungserbringer]

5. Spezielle Angebote für Patientinnen in zugelassenen Pflegeheimen und Einrichtungen der Eingliederungshilfe für behinderte Menschen betreffen die „gesundheitliche Versorgungsplanung für die letzte Lebensphase“. Diese umfasst eine ausgiebige Beratung der Patientin und der Angehörigen in Bezug auf die medizinisch-pflegerische Versorgung und Betreuung in der letzten Lebensphase; Möglichkeiten der Hilfen und Angebote sollen im Rahmen einer oder mehrerer Fallbesprechungen aufgezeigt werden. Auch auf den Wunsch der Patientin nach einer Sterbebegleitung soll eingegangen und Notfallsituationen vorausschauend besprochen werden. Der behandelnde Arzt/behandelnde Ärztin ist miteinzubeziehen.

[Quelle: [§ 132 g SGB V, Hospiz- und Palliativgesetz](#)].

Behandlung spezieller Symptome

Patientinnen mit Endometriumkarzinom haben oftmals bereits im lokal fortgeschrittenen Stadium eine hohe Symptomlast. Darmobstruktion / Obstipation, Harnstau, Fistelbildung, vaginaler Ausfluss und/oder genitale Blutung, Kloakenbildung sowie Depression und Fatigue sind häufig [\[896\]](#).

Obstipation und Maligne Intestinale Obstruktion (MIO)

Bezüglich der spezifischen Therapieverfahren sei auf den Artikel „Palliative Konzepte beim Ovarialkarzinom“ verwiesen [\[896\]](#), sowie auf die Kapitel 13 und 14 der erweiterten S3-Leitlinie „Palliativmedizin mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung“ des Leitlinienprogramms Onkologie ([S3-Leitlinie Palliativmedizin](#)).

Fistelbildung

Insbesondere zwischen Scheide und Darm (enterovaginale Fistel) sowie zwischen Scheide und Harnblase (vesikovaginale Fistel) können Fistelgänge entstehen. Sie sind entweder tumorbedingt aufgrund des invasiven Wachstums, können aber auch therapiebedingt z.B. postoperativ oder nach einer Strahlentherapie entstehen [\[896\]](#). Fisteln zur Blase oder in den Darm sind wegen der dadurch bedingten Inkontinenz für Harn oder Stuhl für die Patientinnen besonders belastend. Eine operative Sanierung mittels chirurgischem Fistelverschluss ist in den meisten Fällen nicht möglich oder wegen des hohen Rezidivrisikos nicht sinnvoll. Bei Patientinnen mit einer Lebenserwartung von Tagen bis Wochen ist eine symptombezogene Pflege mit Vorlagen, Inkontinenzhosen oder Kathetern sinnvoll [\[896\]](#). Bei einer erwarteten längeren Lebenszeit von Monaten bis Jahren sollte mit den Patientinnen die permanente Ableitung durch einen Anus praeter oder eine Harnableitung diskutiert werden. Angesichts der absehbaren negativen Auswirkungen einer langfristigen Inkontinenz infolge der Fistel sollte den Patientinnen einfühlsam die Angst vor den

erwartenden Einschränkungen der Lebensqualität durch eine künstliche Harn- oder Stuhlableitung genommen werden. Der Hinweis auf die modernen, geruchsfreien und fest konnektierbaren Systeme ist ausschlaggebend für die Akzeptanz.

Gefäßarosion

Blutungen durch Einwachsen des Tumors in benachbarte Gefäße sind potentiell lebensgefährlich für die Patientin. In der Akutsituation ist in der Regel nur die lokale Kompression mit umgehender gefäßchirurgischer Versorgung möglich. Bei schleichendem Beginn mit permanenten Sickerblutungen können sowohl eine lokale Bestrahlung als auch eine gezielte angiographische Embolisation in Erwägung gezogen werden. Beide Vorgehensweisen sind im Bezug auf die lokale Kontrolle gleichwertig, jedoch meist nur von kurzer Wirksamkeit ohne eine zusätzliche antineoplastische Therapie, die in der fortgeschrittenen Palliativsituation zumeist nicht indiziert ist [896]. Bei Patientinnen in gutem Allgemeinzustand mit ausreichend bewerteter Lebenserwartung ist auch eine gezielte operative Deckung zu erwägen.

Genitale Blutung

Genitale Blutungen können Ausdruck eines Lokalrezidivs, einer Metastase oder – seltener – durch Tumordurchbrüche in die Scheide entstehen. Kleine Blutungsherde lassen sich mit lokaler Applikation von Silbernitrat oder Monsel-Lösung kurzfristig gut kontrollieren. Eine straffe Tamponade kann auch sinnvoll sein, ebenso wie eine lokale Strahlentherapie als Brachytherapie, ggf. auch kleinvolumig perkutan. Unter Umständen kann auch der Einsatz eines Lasers zur Koagulation sinnvoll sein. Bei einer längeren Lebenserwartung ist auch eine palliative Hysterektomie bzw. Kolpektomie zur Blutungskontrolle anzubieten [896].

Vaginaler Ausfluss

Permanenter übelriechender Ausfluss aus der Scheide ist zumeist durch Tumornekrose und/oder Infektion bedingt und bedeutet eine immense Einschränkung der Lebensqualität der Patientinnen, Bereits geringer Ausfluss beeinträchtigt das Wohlbefinden und die Partnerschaft. Bei ausgeprägter Symptomatik kommen Scham, Ekel und auch geruchsbedingte Umweltreaktionen wie Ausgrenzung oder Ablehnung hinzu. Bei längerer Lebenserwartung ist – sofern nicht bereits erfolgt – die einfache Hysterektomie die Behandlung der Wahl. Die Bestrahlung ist eine gute Alternative zum rein symptomorientierten Vorgehen. Bei leichter Ausprägung sind auch lokale Sitzbäder mit antiseptischen Substanzen zur lokalen Reinigung hilfreich und möglich [896]. Da zumeist eine Besiedelung mit Anaerobiern für die Geruchsbildung verantwortlich ist, kann intermittierend auch niedrig dosiert Metronidazol zur Reduktion der Geruchsbelästigung eingesetzt werden ([896], [Leitlinienprogramm Onkologie \(Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF\) et al. 2020](#)).

Die Studienlage ermöglicht keine Priorisierung bzgl. der lokalen oder systemischen Anwendung zu, Da auch in der Palliativsituation Resistenzen und Resistenzentwicklungen zu berücksichtigen sind, sollte die Antibiotikatherapie kalkuliert erfolgen, d.h. die Auswahl des Antibiotikums richtet sich nach den wahrscheinlichsten Erregern. Eine systemische Antibiotikagabe, z. B. mit Metronidazol (* Off-Label-Use), reduziert die Zahl anaerober Keime insbesondere in den tieferen Wundschichten, die mit keimreduzierenden Produkten nicht erreicht werden können. Empfohlen werden dreimal täglich 400 mg oral oder 500 mg i. v. (über 14 Tage). Ggf. kann die Behandlung auch länger erfolgen („Low-dose-Antibiotikatherapie“ 200 mg 2

mal täglich), je nach aktueller Situation des Patienten, verbleibender Lebenszeit und Belastung des Patienten und seiner Zugehörigen durch den Geruch ([\[Leitlinienprogramm Onkologie \(Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF\) et al. 2020\]](#)).

Harnstau

Die Kompression eines oder beider Ureteren bis hin zum kompletten Verschluss ist auch beim Endometriumkarzinom ein häufig anzutreffendes Symptom [\[896\]](#). Durch die abflussbehindernde Kompression treten gehäuft Infektionen der Harnwege auf. Im Verlauf kommt es zum Anstieg der Retentionsparameter bis hin zur Urämie beim kompletten Verschluss. Das Versterben an einer Urämie ist schmerzfrei und bedeutet in den allermeisten Fällen ein friedliches Einschlafen. Bei Patientinnen mit sehr kurzer Prognose sollte deshalb die Indikation zur Harnableitung sehr streng gestellt werden, bedeutet das Versterben an einer Kloake doch zumeist einen deutlich symptombelasteteren Sterbeverlauf. Bei längerer Lebenserwartung ist eine Harnableitung eine hocheffektive und wirksame Maßnahme. Bei bestehender Durchgängigkeit der Ureteren steht der Doppel-J-Katheter zur Verfügung, Außer gelegentlichem Druck oder Fremdkörpergefühl und der Notwendigkeit regelmäßiger Kontrollen und Wechsel mit entsprechenden Arztbesuchen sind keine Einschränkungen zu erwarten. Das Infektionsrisiko ist nur marginal erhöht, eine Indikation zur antibiotischen Prophylaxe besteht nicht.

Bei einem kompletten Verschluss der Ureteren oder tumorbedingtem lokal-erhöhtem Blutungsrisiko ist die perkutane Nephrostomie eine gute Option. Diese kann sowohl ein-als auch beidseitig durchgeführt werden. Ähnlich wie bei der Fistelbehandlung ist eine empathische Aufklärung und Führung essentiell für die Akzeptanz. Die modernen geruchsdichten und festanhaltenden Ableitungsbeutel bedeuten bei gutem Handling in der Regel kaum Einschränkungen der Lebensqualität [\[896\]](#)

Tumorbedingte Kloakenbildung

Die Kloake ist das schwerwiegendste spezifische palliative Versorgungsproblem. Durch tumorbedingte Infiltration der Blase und Rektum entsteht ein gemeinsamer Ausführungstrakt ohne Möglichkeit der willkürlichen Kontrolle der Ausscheidung. Ständige Harn- und Stuhlinkontinenz sowie zusätzlicher infektiös oder nekrotisch bedingter foetider Ausfluss schränken die Lebensqualität massiv ein. Die Patientinnen erleiden neben den körperlichen auch massive psychische Probleme, da diese Situation in vielen Fällen eine komplette Ausgrenzung aus dem persönlichen wie pflegerischen Umfeld bedingen. Frühe Phasen der Kloakenbildung sind analog der Fistelbehandlung zu therapieren. Künstliche Stuhl- und Harnableitung ggfs. in Kombination mit einer palliativen Strahlentherapie können Erleichterung schaffen. Diese Maßnahmen sind auch bei Vorliegen von Fernmetastasen häufig geeignet, um die belastenden Auswirkungen der Kloakenbildung zu lindern und kurzfristig eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität für die Patientinnen zu erreichen. Pflegerische Maßnahmen wie Vorlagen, Inkontinenzhosen oder Katheter geraten unweigerlich rasch an ihre Grenzen. Hilfreiche Hinweise finden sich im Kapitel 15 „Wundversorgung“ der erweiterten S3-Leitlinie „Palliativmedizin mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung“ des Leitlinienprogramms Onkologie (AWMF-Registernummer 128/001OL, Version 2.1 - Januar 2020 ([S3-Leitlinie Palliativmedizin](#))).

In Abhängigkeit der Gesamtsituation kann auch eine Exenteration in palliativer Intention zur Symptomkontrolle sinnvoll sein. Die Sinnhaftigkeit und Machbarkeit einer

solchen Maßnahme sollten gerade in der palliativen Situation mit der Patientin sorgfältig besprochen und abgewogen werden. In Einzelfällen können solche Operationen sogar zu einer Lebensverlängerung führen und für andere palliativ intendierte Therapieoptionen eine bessere Ausgangssituation ermöglichen. In der Diskussion ist v.a. der Leidensdruck der Patientinnen ausschlaggebend und eine individuelle Abwägung zwischen Operationsletalität und der massiven Belastung durch eine Kloakenbildung notwendig [896].

11.4. Rehabilitation

11.15	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2023
EK	Die medizinisch-onkologische Rehabilitation dient der spezifischen Behandlung von Krankheits- und Therapiefolgestörungen. Alle Patientinnen mit Endometriumkarzinom sollen über die gesetzlichen Möglichkeiten zur Beantragung und Inanspruchnahme von Rehabilitationsleistungen informiert und beraten werden.	
	Starker Konsens	

11.16	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2023
EK	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.	
	Starker Konsens	

Vor der Rehabilitation

Alle Patientinnen sind über die gesetzlichen Möglichkeiten zu Anschlussrehabilitation (AHB), Heilbehandlung und ambulanten Rehabilitationsangeboten eingehend zu informieren und zu beraten. Hierzu sollen die jeweils behandelnde Ärztin (m/w/d) und Sozialarbeiterin (m/w/d) zusammenarbeiten. Die Rehabilitationsfähigkeit ergibt sich aus einer positiven Motivation der Patientin und der körperlichen und psychischen Fähigkeit, die angebotenen Reha-Programme zielorientiert zu nutzen.

Der Rehabilitationsbedarf im somatischen und psychosozialen Bereich ergibt sich aus der Feststellung der Krankheits- und Behandlungsfolgestörungen in Orientierung an Einteilungsprinzipien der ICF-Klassifikation der WHO (2001). Diese lassen sich in Funktionsstörungen, Fähigkeitsstörungen, Beeinträchtigungen sowie Kontext- und Risikofaktoren detaillierter unterscheiden und auch kodiert erfassen.

Entsprechend erfordert die Beurteilung von Rehabilitationsbedürftigkeit (z. B. im Rahmen des Antragsverfahrens) neben Betrachtung der bio-medizinischen Gesundheitsprobleme die Berücksichtigung bio-psycho-sozialer Beeinträchtigungen.

Die Rehabilitation erfolgt stationär oder ambulant, gegebenenfalls als Mischform, jedoch immer interdisziplinär und multimodal.

Ziele der Rehabilitation

Die Onkologische Rehabilitation ist bei Patientinnen mit Endometriumkarzinom nach Abschluss der Primärtherapie der nächste Therapieschritt, um in die alltägliche familiäre, soziale und berufliche Normalität zurückzufinden.

Die Onkologische Rehabilitation hat als globales Gesamtziel die Wiedererlangung eines körperlichen, seelischen und sozialen Wohlbefindens. Bei chronischen Krankheitsfolgeschäden soll durch Begleitung und Betreuung Hilfestellung gegeben werden, unvermeidliche Behinderungen und Beschwerden zu akzeptieren oder zu kompensieren und das Leben wieder zur eigenen Zufriedenheit eigengestalterisch zu führen.

Die Onkologische Rehabilitation hat das Ziel eine erheblich gefährdete oder bereits geminderte Erwerbsfähigkeit wesentlich zu bessern oder wiederherzustellen, zumindest aber eine Verschlechterung abzuwenden.

Die Onkologische Rehabilitation hat das Ziel Pflegebedürftigkeit zu vermeiden oder den Zeitpunkt einer Pflegebedürftigkeit nach hinten zu verschieben.

Überwindung körperlicher, seelischer und sozialer Folgen

In der Onkologischen Rehabilitation erfolgt in einem multidisziplinären Setting basierend auf ICF und bio-psycho-sozialem Modell:

- Diagnostik der Folgestörungen von Krebserkrankung und -therapie
- Erstellung eines individuellen Rehabilitationsplanes
- Multidisziplinäre Behandlung der spezifischen Folgestörungen, z.B. lokale Folgestörungen aufgrund der Operation oder Strahlentherapie oder wegen Östrogenmangels, Dyspareunie, Störungen am unteren Harntrakt oder Darm, Lymphödeme oder chronisches tumorassoziertes Fatigue Syndrom.
- Sport- und Physiotherapeutisches Trainingsprogramm zur Steigerung von Kraft und Kondition sowie zur Überwindung oder Kompensation spezifischer Folgestörungen
- Physikalische Therapie, Hilfsmittelversorgung
- Ergotherapie
- Psychoonkologisches Angebot mit Einzel- und Gruppenangeboten, Entspannungsverfahren, Kreativtherapien
- Soziale Beratung zur beruflichen, häuslichen, familiären oder sozialen Situation
- Informationsvermittlung zur Erkrankung und zu gesunder Lebensführung
- Motivation und Schulung zu gesunder Lebensführung sowie zum eigenverantwortlichen Umgang mit Erkrankung und Gesundheit

Berufliche Hilfestellungen

Folgestörungen durch das Endometriumkarzinom und die durchgeführten antitumoralen Therapien können eine Beeinträchtigung der beruflichen Leistungsfähigkeit mit sich bringen. Nach einer Krebserkrankung besteht ein höheres Risiko auf Arbeitslosigkeit, Arbeitsplatzwechsel, Reduzierung der Stundenzahl und geringere Entlohnung.

Eine wichtige Aufgabe der Onkologischen Rehabilitation ist es, zu helfen diese Nachteile und Risiken auszugleichen:

- Reicht die Leistungsfähigkeit der Rehabilitandinnen mittelfristig für die Anforderungen am Arbeitsplatz aus?
- Kann die Rehabilitandin ihre Tätigkeit weiterhin im bisherigen zeitlichen Umfang ausüben?
- Benötigt die Rehabilitandin eine leidensgerechte Ausstattung des Arbeitsplatzes?
- Ist ein innerbetrieblicher Arbeitsplatzwechsel nötig?
- Benötigt die Rehabilitandin Leistungen zur Teilhabe (zum Beispiel berufliche Weiterbildungsmaßnahmen)?
- Ist die Leistungsfähigkeit im Erwerbsleben aufgehoben?

Die Onkologische Rehabilitation ist geeignet, Patientinnen auf ihrem Weg zurück ins Erwerbsleben kompetent zu unterstützen. Dabei wird sie dem Auftrag aus dem Grundgesetz „Niemand darf wegen seiner Behinderung benachteiligt werden“ (Art. 3 Abs. 3 Satz 2 GG) und dem Sozialgesetzbuch IX „Recht auf Teilhabe“ gerecht.

Im ärztlichen Entlassbericht der Rehabilitationsklinik wird für die Patientinnen, die sich im erwerbsfähigen Alter befinden, eine sozialmedizinische Leistungsbeurteilung erstellt, die sich neben der Beurteilung des bisherigen Tätigkeitsprofils auch auf die Leistungsfähigkeit für den allgemeinen Arbeitsmarkt bezieht.

Evidenzen

Viele therapeutische Maßnahmen in der Onkologischen Rehabilitation werden aufgrund wissenschaftlich nachgewiesener Wirksamkeit erbracht. Entsprechende Studien werden aus methodischen Gründen meist mit den häufigen Diagnosen Brustkrebs, Prostatakrebs und Darmkrebs durchgeführt. Für die im Folgenden beschriebenen Effekte sind Evidenzen beschrieben, wir halten den Analogschluss zu Patientinnen mit Endometriumkarzinom für angemessen:

- Bewegungstherapie: Verbesserung Fatigue-Symptomatik, Erhöhung Leistungsfähigkeit und physische Funktionalität, Verbesserung Körperbild, Abnahme Depression, Verbesserung Lebensqualität (a)
- Patientenschulung: Reduzierung körperlicher Beschwerden, Verbesserung Lebensqualität, Verbesserung Stimmung (b)
- Gesundheitsbildung: Verminderung Unsicherheit, Erhöhung Lebensqualität, Verbesserung Wohlbefinden (c)
- Ernährungsschulung praktisch: gewollte Gewichtsabnahme durch praktische Intervention (d)
- Psychologische Beratung und Therapie: Besserung Lebensqualität, Besserung Fatigue und Stress, Besserung Angst und Depression (f)
- Entspannungstraining: Schmerzreduktion, Erhöhung Lebensqualität, Reduktion Angst und Depression (e)

Kostenträger und gesetzliche Grundlage

Rehabilitationsleistungen sind Leistungen zur Teilhabe, die zulasten eines Rehabilitationsträgers erfolgen können (z. B. Deutsche Rentenversicherung, gesetzliche Krankenversicherung, gesetzliche Unfallversicherung). Im Bereich der Onkologischen Rehabilitation sind die Rentenversicherungen die Leistungsträger mit der häufigsten Zuständigkeit. Nach der deutschen Sozialgesetzgebung erhalten behinderte oder von Behinderung bedrohte Menschen Rehabilitationsleistungen, um

ihre Selbstbestimmung und gleichberechtigte Teilhabe am Leben in der Gesellschaft zu fördern, Benachteiligungen zu vermeiden oder ihnen entgegenzuwirken. Die Leistungen werden durch den zuständigen Rehabilitationsträger nach dem Neunten Buch Sozialgesetzbuch (SGB) und nach den für den jeweiligen Rehabilitationsträger geltenden Leistungsgesetzen (beispielsweise SGB V im Falle der GKV oder SGB VI im Falle der DRV) erbracht.

Bio-Psycho-Soziales Modell

Das bio-psycho-soziale Krankheitsverständnis ist in der medizinischen wie beruflichen Rehabilitation Voraussetzung für die Initiierung (inklusive Antrag/Befundbericht) ebenso wie für die (therapeutischen) Inhalte der Rehabilitation und Planung der individuellen Reha-Ziele. Die Träger der Rehabilitation setzen dabei die Empfehlung der WHO um, die Internationale Klassifikation der Funktionsfähigkeit, Behinderung und Gesundheit (ICF; International Classification of Functioning, Disability and Health) im Bereich des Gesundheitswesens anzuwenden.

ICF

Die ICF ergänzt die Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, ICD) dort, wo nicht die Krankheiten (Diagnose und Befunde) selbst, sondern auch damit einhergehende Beeinträchtigungen unter anderem der Erwerbsfähigkeit, Mobilität, Kommunikation, Selbstversorgung, des häuslichen Lebens oder der Teilhabe am gesellschaftlichen Leben im Vordergrund der Betrachtung stehen.

11.4.1. Behandlung von Cancer-related-Fatigue

11.17	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2023
EK	Endometriumkarzinompatientinnen sollten über tumorassoziierte Fatigue informiert und in den verschiedenen Behandlungsphasen systematisch und wiederholt gescreent werden. Empfohlen wird das Screening nach NCCN.	
	Starker Konsens	

11.18	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2023
EK	Wenn im Screening ein Wert > 3 vorliegt, sollte ein diagnostisches Assessment zur weiteren Abklärung und eine spezifische Beratung zum Fatiguemanagement und bei Bedarf eine Behandlung erfolgen.	
	Starker Konsens	

11.19	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2023
Empfehlungsgrad B	Bei moderater oder schwerer Fatigue sollte ein auf das körperliche Leistungsniveau abgestimmtes moderates Kraft- und Ausdauertraining angeboten werden	
Level of Evidence 2	[735] 2: Leitlinienadaptation S3-Leitlinie Palliativmedizin	
	Starker Konsens	

11.20	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2023
Empfehlungsgrad B	Bei moderater oder schwerer Fatigue sollte Psychoedukation oder kognitive Verhaltenstherapie angeboten werden	
Level of Evidence 2	[735] 2: Leitlinienadaptation S3-Leitlinie Palliativmedizin	
	Starker Konsens	

11.21	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2023
Empfehlungsgrad B	Bei moderater oder schwerer Fatigue kann achtsamkeitsbasierte Stressreduktion (MBSR) und Yoga angeboten werden.	
Level of Evidence 1	[897] 1: Leitlinienadaptation S3-Leitlinie Komplementärmedizin	
	Starker Konsens	

11.22	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2023
Empfehlungsgrad B	Yoga sollte zur Senkung von Fatigue bei diesen Patientinnen empfohlen werden.	

11.22	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2023
Level of Evidence 1	[897] 1: Leitlinienadaptation S3-Leitlinie Komplementärmedizin	
	Starker Konsens	

Fatigue ist eine häufige Folge von Krebserkrankungen und Therapien, in der Behandlungsphase sind 70-90 % aller Patient*innen betroffen, bei einem Drittel besteht die Symptomatik noch nach Jahren (Erweiterte S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung Langversion 2.2 – September 2020, AWMF-Registernummer: 128/001OL <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/palliativmedizin/>).

Die NCCN definiert tumorbedingte Fatigue als „besorgniserregendes, anhaltendes, subjektives Gefühl von körperlicher, emotionaler und /oder kognitiver Müdigkeit oder Erschöpfung mit Bezug zur Tumorerkrankung oder Tumorbehandlung, das nicht im Verhältnis zu aktuellen Aktivitäten steht und die übliche Funktionsfähigkeit beeinträchtigt“ [898].

Zu Identifikation der tumorassoziierten Fatigue wird nach NCCN [898] ein Screening vorgeschlagen, mit Hilfe dessen auf einer numerischen Skala von 0 (keine Fatigue) bis 10 (stärkste Fatigue) der subjektive Grad der erlebten Fatigue eingeschätzt wird. Für Patienten*innen älter als 12 Jahre gilt ein Wert zwischen 0 und 3 als keine bzw. milde ausgeprägte Fatigue, zwischen 4 und 6 als moderate Fatigue und ein Wert zwischen 7 und 10 als schwer Fatigue.

Es existieren ESMO Guidelines [899] sowie NCCN-Guidelines zur cancer-related fatigue , außerdem werden spezielle Aspekte der Fatigue in verschiedenen deutschsprachigen Leitlinien aufgegriffen, z. B. sehr ausführlich in der S3-Leitlinie Palliativmedizin (<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/palliativmedizin/>) und in der Leitlinie Komplementärmedizin bei onkologischen Patienten (<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/komplementaermedizin/>). Eine eigene Leitlinie oder ein umfassendes separates Kapitel z B. in der Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen Patientinnen, gibt es derzeit noch nicht.

In den verschiedenen Leitlinien zeigen sich übereinstimmend verschieden Behandlungselemente im Umgang mit Fatigue:

- Information und Aufklärung
- Systematisches und wiederholtes Screening (mit validierten Instrumenten)
- Diagnostisches Assessment (Fokussierte Anamnese, Identifikation anderer beeinflussbarer körperlicher, psychischer und sozialer Faktoren, die zu Erschöpfung führen können; Behandlung/Beeinflussung dieser Faktoren)
- Beratung und Behandlungsangebote zum Management der Fatigue

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.

Konsultations

11.4.3. Therapie von Inkontinenz

11.4.3.1. Harninkontinenz

11.23	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2023
EK	Bei Belastungsharninkontinenz und/oder Stuhlinkontinenz sollte den Patientinnen nach Endometriumkarzinom ein Beckenbodentraining angeboten werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Spezifische Daten zur Behandlung von Inkontinenz für Patientinnen nach einem Endometriumkarzinom liegen nicht vor, deshalb kann hier nur von einer indirekten Evidenz gesprochen werden. Bei den hier aufgeführten systematischen Übersichtsarbeiten und RCTs handelt es sich um Forschungsarbeiten, die die Inkontinenz bei Frauen im Allgemeinen betrachten.

Bei der Behandlung von Dranginkontinenz zeigen verschiedene Therapieformen wie Blasentraining, Beckenbodentraining und edukativen Maßnahmen gute Ergebnisse, die durchaus mit einer medikamentösen Behandlung vergleichbar sind [900], [901], [902]. Eine weitere Option bei der Behandlung von Dranginkontinenz könnte die Behandlung mit funktioneller Elektrostimulation sein [902], [903].

In Bezug auf die Stressinkontinenz ist Beckenbodentraining nach wie vor die Therapie der Wahl [904], [905], [906]. Das Beckenbodentraining ist besonders bei Belastungs- und Mischinkontinenz und vor allem auch bei Frauen unter 60 Jahre effektiv [907]. Darüber hinaus gibt es Hinweise dafür, dass supervidiertes Training erfolgreicher ist, als wenn das Training eigenverantwortlich durchgeführt wird [905]. Werden zusätzlich zum Beckenbodentraining unterstützende Therapieformen nach entsprechender Diagnostik eingesetzt, wie beispielsweise apparatives Biofeedback oder Elektrostimulation, können diese das Beckenbodentraining verstärken [908], [909].

Bei der Behandlung von Stuhlinkontinenz gibt es eine starke Evidenz für Afterschließmuskel- bzw. Beckenbodentraining [910], [911]. Ob der zusätzliche Einsatz von Biofeedback und Elektrostimulation bessere Ergebnisse zeigen als Beckenbodentraining allein, ist unklar [910], [911].

11.4.4. Therapie von Lymphödemen

11.24	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2023
EK	Bei manifestem Lymphödem sollte den Patientinnen nach Endometriumkarzinom eine Therapie gemäß der „S2k Leitlinie Diagnostik und Therapie der Lymphödeme (AWMF Reg.-Nr. 058-001) Mai 2017“ angeboten werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Durch die ausgedehnte Entfernung der Lymphknoten in pelviner bzw. zusätzlich paraaortaler Lokalisation oder durch die alleinige bzw. adjuvante Radio(chemo)therapie mit unterschiedlichen Zielvolumina, kann es zu Lymphödemen in den unteren Extremitäten kommen. Angaben zur Prävalenz variieren stark. Dies ist bedingt durch die unterschiedlichen Therapien und auch Zeitpunkte der Bestandsaufnahme.

Langzeitbeobachtungen zeigen eine Zunahme noch 10 Jahre nach Therapie [912]. Die Diagnose eines Lymphödems erfolgt durch eine genaue klinische Untersuchung über den „Hautfaltentest nach Stemmer“ (Abheben von Gewebe zwischen Daumen und Zeigefinger), der immer im Seitenvergleich durchgeführt wird. Mithilfe eines Maßbandes kann der Umfang der Beine im Verlauf standardisiert gemessen werden – sinnvollerweise immer an denselben Stellen an mehreren Stellen des Unter- und Oberschenkels und ohne Zug auf das Maßband. Datum und Tageszeit sollten ebenfalls notiert werden, da Ödemschwankungen über den Tag bzw. je nach Jahreszeit (Sommer/Winter) auftreten. (S2k-Leitlinie „Diagnostik und Therapie der Lymphödeme“, Mai 2017, AWMF-Registernummer: 058-001, .

Bereits vor OP als Ausgangsbefund und regelmäßig danach sollen beide Beine gemessen werden. Als günstige Messzeitpunkte bieten sich z.B. die onkologischen Nachsorgetermine an. Die Studienlage zur Behandlung von Lymphödemen der unteren Extremitäten ist sehr unbefriedigend. Allerdings kann auf Erfahrungen aus der Brustkrebsforschung bei Lymphödemen in den oberen Extremitäten zurückgegriffen werden und diese Daten extrapoliert werden. Eine kombinierte Physiotherapie (komplexe physikalische Entstauungstherapie) aus Hautpflege, manueller Lymphdrainage, Bewegungstherapie und Kompression ist hier die geeignetste Behandlungsmethode [913].

Im Anfangsstadium wird eine zweimalige wöchentliche und im chronischen Stadium eine einmalige wöchentliche Therapiefrequenz empfohlen. Das Bewegungsprogramm stellt kein erhöhtes Risiko dar, wirkt sich aber positiv auf die Mobilität und Lebensqualität aus [914], [915]. Für die bleibende Volumenreduzierung der Lymphödeme eignen sich vor allem die Kompression (Bandagen oder Bestrumpfung) wie auch die Lasertherapie [916], [917]. Die Lasertherapie wird in Deutschland kaum eingesetzt. Die Kompression mit Bandagen scheint wirkungsvoller zu sein als die pneumatische Kompression. Das Kinesio-Tape kann eine Alternative zu den konventionellen Bandagen darstellen, ist aber mit erhöhten Kosten verbunden [918]. Für die Wirksamkeit der manuellen Lymphdrainage als Ödemprävention gibt es derzeit keinen Hinweis.

12. Fragile Patientinnen/Geriatisches Assessment

12.1	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2023
EK	Therapieentscheidungen für ältere Patientinnen sollen von den aktuellen Standardempfehlung ausgehen und durch den Allgemeinstatus, die Lebenserwartung, die Patientenpräferenz und eine individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung modifiziert werden.	
	Starker Konsens	

12.2	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2023
Empfehlungsgrad B	Die Determinierung des Allgemeinstatus bei Patientinnen, die älter als 75 Jahre sind, sollte durch ein geriatrisches Assessment oder durch einen Screening/Geriatisches Assessment-Algorithmus bestimmt werden insbesondere wenn ein operativer Eingriff mit Vollnarkose oder eine Chemotherapie geplant ist, um Komplikationen zu minimieren sowie die Therapieadhärenz, Chemotherapietolerabilität und möglicherweise das Überleben zu verbessern.	
Level of Evidence 3	[919] , [920] , [921] , [922] , [923] , [924] , [876]	
	Starker Konsens	

12.3	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2023
Empfehlungsgrad B	Die alleinige Betrachtung des kalendarischen Alters wird der Komplexität und Vielschichtigkeit des Allgemeinstatus nicht gerecht. Vielmehr sollte ein geriatrisches Assessment und Management therapie-relevante geriatrische Domänen (insbesondere Funktionalitäts-assoziierte Parameter wie Aktivitäten des täglichen Lebens, Mobilität, Kognition, Stürze und Morbiditäts-assoziierte Parameter wie Multimedikation, Ernährung, Fatigue und Zahl der Komorbiditäten) beinhalten, um die Therapieauswahl entsprechend anzupassen und supportive Maßnahmen einzuleiten.	
Level of Evidence 3	[919] , [920] , [876] , [925] , [926]	
	Starker Konsens	

Auch wenn die Evidenzlage für ältere Patientinnen mit Endometriumkarzinom limitiert ist, liegen zunehmend viele, teils interventionelle Studienergebnisse älterer Patientinnen mit onkologischen Erkrankungen vor. Diese haben zwischenzeitlich Eingang in nationale und internationale evidenzbasierte onkologische Leitlinien gefunden [\[919\]](#), [\[920\]](#), [\[876\]](#), [\[925\]](#).

Die Identifikation der fragilen Patientin gelingt mit Hilfe des umfassenden geriatrischen Assessments (GA) oder mit einem vorgeschalteten validiertem Screeningtool. Das GA ist ein multidimensionaler diagnostischer Prozess, der versucht, relevante Aspekte der älteren Patientin mit validierten Tools zu erfassen, die für die Therapie der älteren Patientin relevant sind. Die einzelnen zur Verfügung stehenden Tests inkl. derer Testgrößen sind der S1 Leitlinie „Geriatrisches Assessment der Stufe 2“ zu entnehmen [\[925\]](#). Gemäß der SIOG (International Society of Geriatric Oncology) ersetzen Screeningtools kein umfängliches GA, sind allerdings im Alltag geeignet, um ältere Patienten zu identifizieren, die von einem GA profitieren [\[920\]](#). Gut an onkologischen Patienten untersuchte Screeningtools sind bspw. der G8, der VES-13, der Groningen Frailty Indicator (GFI) [\[920\]](#).

Bourgin et al. publizierten ein Review über das operative Vorgehen der älteren Patientin mit Endometriumkarzinom 2016 [\[922\]](#). Die Schlussfolgerungen der Autoren fußen auf 16 operativen Studien mit älteren Patientinnen. Die Untergrenze des Alters zum Einschluss der Patientin variierte zwischen 63 und 80 Jahren. Die Studien haben zwischen 115 und 1682 Patientinnen eingeschlossen. 2 Studien waren prospektiv randomisiert, 2 retrospektive Studien fußen auf prospektiven Datenbanken, 7 Studien waren prospektive Kohortenstudien und 5 retrospektive Kohortenstudien. 8 Studien haben verschiedene operative Zugänge miteinander verglichen, während die übrigen 8 Studien verschiedene Alterssubgruppen miteinander verglichen. In 8 Studien wurde der laparoskopische, in 4 Studien der robotische, in 2 Studien offene und 2 Studien der vaginale Zugang untersucht. Die Autoren kommen zu folgenden Schlussfolgerungen. Die ältere Patientin mit Endometriumkarzinom leidet an einem biologisch aggressiveren Malignom und wird oft unterbehandelt. Der aggressivere Tumortyp verlangt eine optimale vom onkologischen Befund ausgehende, operative Versorgung, welche ggf. auch eine Lymphadenektomie einschließt. Der operative Zugang sollte laparoskopisch sein und ein GA zur Determinierung der Fragilität beinhalten [\[922\]](#).

Ahmed et al. veröffentlichten 2018 erste Ergebnisse einer prospektiven, multizentrischen Kohortenstudie mit insgesamt 189 Patientinnen älter 70 Jahre mit der präoperativen Verdachtsdiagnose eines fortgeschrittenen Endometriumkarzinoms oder Ovarialkarzinoms [\[924\]](#). Die Patientinnen erhielten eine Kurzform eines GA, welcher das Ausmaß der Fragilität mit einem Punktwert von 0-10 quantifiziert. Als primärer Endpunkt der Studie wurde eine Assoziation zwischen auffälligem GA und der postoperativen Komplikationsrate gewählt. In der Gesamtkohorte aller Patientinnen war das verkürzte GA mit dieser nicht assoziiert ($p=0,134$). Aufgrund eines relativen großen Anteils an Patientinnen mit benigner Erkrankung (21,4%) wurden zwei ungeplante Subgruppenanalysen durchgeführt. In der Kohorte gynäkologische Malignome aller Stadien zeigte sich keine statistisch bedeutsame Assoziation zwischen GA und Komplikationsrate (HR: 1.195; 95%-CI: 0.963 – 1.488; $p=0,089$ pro steigenden Punkt im GA). In der Kohorte fortgeschrittene gynäkologische Malignome im Stadium III/IV konnte ein statistisch bedeutsamer Zusammenhang ermittelt werden (HR: 1.290; 95% CI: 1.006 – 1.674; $p=0,0456$ pro steigenden Punkt im GA) [\[924\]](#).

Driver et al. publizierten 2017 die Ergebnisse einer retrospektiven Kohortenstudie mit 88 Patientinnen mit Endometriumkarzinom älter als 60 Jahre [\[923\]](#). In dieser Kohorte

war das Vorliegen wenigstens eines Markers für Fragilität (Hypoalbuminämie, Anämie, $\text{BMI} \leq 20\text{kg/m}^2$, ungewollter Gewichtsverlust, ECOG 2 und größer, Osteopenie oder Osteoporose und Charlson Comorbidity Score) mit einer verschlechterten Prognose (Rezidiv, erkrankungsspezifisches Überleben, Gesamtüberleben) vergesellschaftet [923].

Die American Society of Clinical Oncology (ASCO) publizierten 2018 eine Leitlinie zur Versorgung älterer Patienten, die eine Chemotherapie erhalten sollen [919]. Zusammenfassend sollen Patienten mit 65 Jahren und älter einem GA zugeführt werden, um nicht onkologische Probleme zu identifizieren. Das GA sollte dabei wenigstens die Bewertung der Funktion, Nebenerkrankungen, Stürze, Depression, Kognition und Nutrition umfassen. Zur Abschätzung des Risikos unerwünschte Nebenwirkungen der intendierten Systemtherapie zu erleiden, sollen entweder das Tool der Cancer and Aging Research Group (CARG) oder die Chemotherapy Risk Assessment Scale for High-Age Patients (CRASH) verwendet werden. Der G8 Screeningtest oder der Vulnerable Elders Survey-13 (VES-13) kann zur Abschätzung des Einflusses der Fragilität auf die Mortalität herangezogen werden (2). Ferner soll ein Tool verwendet werden, um die Lebenserwartung ohne Betrachtung der onkologischen Prognose abzuschätzen. Zusammenfassend sollen diese Maßnahmen gebündelt mit der onkologischen Situation zu einer individuellen Indikationsstellung der Systemtherapie führen und ferner sollen nicht-onkologische Probleme interdisziplinär gelöst werden [919].

Nadaraja et al. publizierten 2020 eine unizentrische, randomisierte Studie mit 114 Patienten älter als 70 Jahren mit gynäkologischen, urologischen Malignomen und nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom [921]. Im Standardarm erhielten die Patienten die Systemtherapie nach Vorgabe des Prüfarztes. Im experimentellen Prüfarm erhielten die Teilnehmer zunächst den G8 Screeningtest und wurden bei Auffälligkeiten einem geriatrischen Assessment (GA) unterzogen, um im Anschluss die Systemtherapie durchzuführen. Hinsichtlich des primären Endpunktes, protokollgerechtes Durchführen der indizierten Systemtherapie, zeigte sich kein Unterschied. Patienten im Interventionsarm zeigten eine klinisch aber nicht statisch bedeutsame niedrigere Rate an Grad 3 und Grad 4 Nebenwirkungen ($p=0,055$). Die Durchführung des GA führte bei 75% der Patienten zu einer Intervention wie die Veränderung der Begleitmedikation, das Einleiten von Rehabilitationsmaßnahmen und Ernährungsberatung 4 Patienten (8%) erhielten aufgrund des GA die Systemtherapie in der dosisreduzierten Dosierung [921].

Van Walree et al. publizierten 2020 die Ergebnisse einer prospektiven, nicht interventionellen Kohortenstudie zur Erfassung von Einflussfaktoren auf die Lebensqualität während der ersten zwei Jahre der onkologischen Nachsorge an 296 Patientinnen mit Endometriumkarzinom [926]. Die eingeschlossenen Patientinnen wurden mit dem QLQ-C30 Fragebogen der European Organisation for the Research and Treatment of Cancer (EORTC) hinsichtlich fünf funktioneller Subskalen zu vier Zeitpunkten (Abschluss der adjuvanten Therapie, 6, 12 und 24 Monate nach Therapieende) untersucht. Diese Ergebnisse wurden in einem weiteren Schritt mit den Befunden einer nicht onkologischen Kontrollgruppe aus dem niederländischen EntERpanel verglichen. Schlussendlich zeigte sich, dass die Lebensqualität hinsichtlich physical and role functioning der Patientinnen mit Endometriumkarzinom zu Beginn höher war als in der Kontrollgruppe sich aber nach 24 Monaten wieder anglich. Als ungünstige Einflussfaktoren auf eine eingeschränkte Lebensqualität wurde das Vorliegen von Nebenerkrankungen nicht aber des kalendarischen Alters ermittelt. Die

Autoren schließen aus den Befunden, dass im Patientinnen mit Endometriumkarzinom und weiteren Erkrankungen einer sorgfältigen Nachsorge zugeführt werden sollen.

Konsultationssfassung

13. Qualitätsindikatoren

Qualitätsindikatoren sind Messgrößen, deren Erhebung der Beurteilung der Qualität der zugrunde liegenden Strukturen, Prozesse bzw. Ergebnisse dient.

Qualitätsindikatoren sind ein wichtiges Instrument des Qualitätsmanagements. Ziel ihres Einsatzes ist die stetige Verbesserung der Versorgung, indem die Ergebnisse der Versorgung dargestellt, kritisch reflektiert und wenn nötig verbessert werden. Die vorliegende Auswahl von Qualitätsindikatoren wurde gemäß der Methodik des Leitlinienprogramms Onkologie erstellt [927]. Für den Ableitungsprozess konstituierte sich eine „Arbeitsgruppe Qualitätsindikatoren“ (AG QI). Diese erstellte das finale Set der Qualitätsindikatoren auf Grundlage der bereits bestehenden Qualitätsindikatoren der Leitlinie Endometriumkarzinom 2018, der neuen starken Empfehlungen („soll“) der aktualisierten Leitlinie Endometriumkarzinom, der Ergebnisse der bestehenden Qualitätsindikatoren aus den zertifizierten Gynäkologischen Krebszentren der Deutschen Krebsgesellschaft sowie der Ergebnisse der Recherche nach bestehenden nationalen und internationalen Qualitätsindikatoren. Die genaue Vorgehensweise und die Zusammensetzung der AG QI sind im [Leitlinienreport](#) dargelegt.

Nach zwei Online-Sitzungen dieser AG wurden 5 neue Qualitätsindikatoren (QI) definiert und angenommen, sodass das finale Set aus 9 QI besteht.

Tabelle: Qualitätsindikatoren

Der Zähler ist stets eine Teilmenge des Nenners.

Die Qualitätsindikatoren 2, 3, 4, 8 und 9 sind mit dem onkologischen Basisdatensatz der Krebsregister zu dokumentieren (Stand: 05/2022).

Tabelle 19: Qualitätsindikatoren

Qualitätsindikator	Referenz-Empfehlung	Evidenzgrundlage / weitere Informationen
--------------------	---------------------	--

QI 1: Keine LNE bei Endometriumkarzinom c/pT1a, G1/2, cN0, LVSI neg. (modifiziert 2022)

<p>Zähler</p> <p>Patientinnen des Nenners mit systematischer LNE</p> <p>Nenner</p> <p>Alle Patientinnen mit Erstdiagnose Endometriumkarzinom, c/p T1a, G1/G2, cN0, LVSI neg.</p>	<p>Beim low risk Typ-I-Endometriumkarzinom pT1a, G1/2, keine bulky nodes, soll keine systematische Lymphadenektomie durchgeführt werden.</p>	<p>EG A, LoE 1 Qualitätsziel: Keine systematische Lymphadenektomie bei Endometriumkarzinom c/p T1a, G1/G2, cN0, LVSI neg.</p>
--	--	---

Qualitätsindikator	Referenz-Empfehlung	Evidenzgrundlage / weitere Informationen
QI 2: Keine adjuvante Chemotherapie bei Typ I-Endometriumkarzinom im Stadium pT1a/b, G1 oder G2, cN0/pNsn0 p53-wt (modifiziert 2022)		
<p>Zähler</p> <p>Patientinnen des Nenners mit adjuvanter Chemotherapie</p> <p>Nenner</p> <p>Alle Patientinnen mit Erstdiagnose eines endometrioiden oder anderen Typ I-Endometriumkarzinoms (ICD-O: 8380/3, 8570/3, 8263/3, 8382/3, 8480/3), pT1a/b G1 cN0/pNsn0 p53-wt o. pT1a/b G2 cN0/pNsn0, p53-wt</p>	<p>Patientinnen mit primärem Typ-I-Endometriumkarzinom im Stadium pT1a/b G1 und G2 cN0/ pNsn0, p53-wt, sollen keine adjuvante Chemotherapie erhalten.</p>	<p>EK, starker Konsens</p> <p>Qualitätsziel: Keine adjuvante Chemotherapie bei Typ-I-Endometriumkarzinom pT1a/b G1 cN0/pNsn0 p53-wt o. pT1a/b G2 cN0/pNsn0 p53-wt</p>
QI 3: Beratung durch Sozialdienst		
<p>Zähler</p> <p>Anzahl Patientinnen mit Beratung durch den Sozialdienst</p> <p>Nenner</p> <p>Alle Patientinnen mit Erstdiagnose Endometriumkarzinom und Behandlung in der Einrichtung</p>	<p>Die medizinisch-onkologische Rehabilitation dient der spezifischen Behandlung von Krankheits- und Therapiefolgestörungen. Alle Patientinnen mit Endometriumkarzinom sollen über die gesetzlichen Möglichkeiten zur Beantragung und Inanspruchnahme von Rehabilitationsleistungen informiert und beraten werden.</p>	<p>EK, Konsens</p> <p>Qualitätsziel: Möglichst häufig Beratungen durch den Sozialdienst</p>
QI 4: Vorstellung in der Tumorkonferenz (modifiziert 2022)		
<p>Zähler</p> <p>Patientinnen des Nenners mit Vorstellung in der Tumorkonferenz</p> <p>Nenner</p> <p>Alle Patientinnen mit Endometriumkarzinom</p>	<p>Alle Patientinnen mit Endometriumkarzinom sollen in einer interdisziplinären Tumorkonferenz vorgestellt werden.</p>	<p>EK, starker Konsens</p> <p>Qualitätsziel: Möglichst häufig Vorstellung der Patientinnen in der Tumorkonferenz</p> <p>Teilnehmende Tumorkonferenz: Operateur, Radiologe, Pathologe,</p>

Qualitätsindikator	Referenz-Empfehlung	Evidenzgrundlage / weitere Informationen
		Strahlentherapeut, Gynäkologischer Onkologe, Internistischer Onkologe (sofern Systemtherapie von internistischem Onkologen durchgeführt wird)

QI 5: Immunhistochemische Bestimmung von p53 sowie der MMR-Proteine (neu 2022)

<p>Zähler</p> <p>Patientinnen des Nenners mit immunhistochemischer Bestimmung von p53 u. der MMR-Proteine</p> <p>Nenner</p> <p>Alle Patientinnen mit histologisch gesicherter Diagnose eines Endometriumkarzinom (inkl. M1)</p>	<p>Bei allen histologisch diagnostizierten primären EC soll eine immunhistochemische Bestimmung von p53 sowie der MMR-Proteine durchgeführt werden.</p>	<p>EG A, LoE 4 Qualitätsziel: Möglichst häufig Bestimmung von p53 sowie der MMR-Proteine</p>
---	---	--

QI 6: POLE-Untersuchung (neu 2022)

<p>Zähler</p> <p>Patientinnen des Nenners mit POLE-Untersuchung</p> <p>Nenner</p> <p>Alle Patientinnen mit Erstdiagnose Endometriumkarzinom >pT1a u./o. G3 u./o. p53-abn u./o. LVSI pos. u./o. MSI/MMR pos. oder Erstdiagnose Typ 2-Endometriumkarzinom (serös, klarzelliges, Karzinosarkom) (ICD-0: 8441/3, 8441/2; 8310/3; 8950/3)</p>	<p>Bei G3 oder bei intermediate, high intermediate und high risk EC soll eine Mutationsanalyse der Exonuclease-Domäne von POLE durchgeführt werden.</p>	<p>EG A, LoE 4 Qualitätsziel: Möglichst häufig POLE-Untersuchung</p>
---	---	--

Qualitätsindikator	Referenz-Empfehlung	Evidenzgrundlage / weitere Informationen
--------------------	---------------------	--

QI 7: Postoperativ alleinige vaginale Brachytherapie (neu 2022)

<p>Zähler</p> <p>Patientinnen des Nenners mit postoperativer alleiniger vaginaler Brachytherapie</p> <p>Nenner</p> <p>Alle Patientinnen mit Erstdiagnose Endometriumkarzinom Stadium pT1b, G1 oder G2 pNX/0, p53-wt, L1CAM negativ, ohne extensive LVSI mit OP</p>	<p>Im Stadium pT1b, G1 oder G2 pNX/0 und im Stadium pT1a (mit Myometriumbefall), G3 pNX/0, endometrioides Endometriumkarzinom (Typ I), p53-wt, L1CAM negativ, keine extensive LVSI soll postoperativ die alleinige vaginale Brachytherapie durchgeführt werden.</p>	<p>EG A, LoE 2 Qualitätsziel: Möglichst häufig alleinige vaginale Brachytherapie</p>
--	---	--

QI 8: Perkutane Strahlentherapie mit simultaner Chemotherapie (PORTEC 3-Schema) (neu 2022)

<p>Zähler</p> <p>Patientinnen des Nenners mit simultaner Chemotherapie (PORTEC 3-Schema)</p> <p>Nenner</p> <p>Alle Patientinnen mit Erstdiagnose endometrioides (Morphologie-Code: 8380/3) Endometriumkarzinom pT1b o. pT2, p53-abn, POLE-wt u. perkutaner Strahlentherapie</p>	<p>Bei Patientinnen mit endometrioidem Endometriumkarzinom (Typ1) im Stadium pT1b und pT2 p53-abn, POLE-wt soll eine perkutane Strahlentherapie in Kombination mit einer Chemotherapie (PORTEC 3-Schema) erfolgen.</p>	<p>EG A, LoE 3 Qualitätsziel: Möglichst häufig simultane Chemotherapie (PORTEC 3-Schema)</p>
---	--	--

QI 9: Adjuvante Chemotherapie mit Carboplatin und Paclitaxel (neu 2022)

<p>Zähler</p> <p>Patientinnen des Nenners mit Chemotherapie mit Carboplatin und Paclitaxel</p> <p>Nenner</p> <p>Patientinnen mit Erstdiagnose Endometriumkarzinom und adjuvanter Chemotherapie</p>	<p>Eine adjuvante Chemotherapie beim Endometriumkarzinom soll mit Carboplatin AUC 6 und Paclitaxel 175 mg pro Quadratmeter durchgeführt werden. Nach einer perkutanen Strahlentherapie sollte Carboplatin AUC 5 dosiert werden.</p>	<p>EG A, LoE 2 Qualitätsziel: Möglichst häufig adjuvante Chemotherapie mit Carboplatin u. Paclitaxel</p>
--	---	--

14. Versorgungsstrukturen

14.1. Vorbemerkungen

Das Endometriumkarzinom ist das häufigste Genitalkarzinom der Frau. Das Erkrankungsalter liegt konstant um die 70 Jahre. Die Inzidenz und die Mortalität steigen langsam. Für das Endometriumkarzinom existiert keine direkte Primär- und auch keine Sekundärprävention. Lediglich indirekt durch Verhaltensvariation mit Gewichtsregulation ist eine Risikoreduktion möglich. Bei einer Anzahl von Frauen mit Teilnahme am gesetzlichen Krebsfrüherkennungsprogramm für das Zervixkarzinom erfolgte die Zufallsdiagnose eines Endometriumkarzinoms.

In Deutschland wurden Strukturen geschaffen, die die Diagnostik, Therapie und Nachsorge umfassend regeln und damit zu besseren Ergebnissen führen. Diese Strukturen werden kontinuierlich weiterentwickelt: Ziele zur Verbesserung der möglichen Krebsprävention, 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 erkannt sowie auch die Notwendigkeit von Studien zur Erhebung des Langzeit-Follow-ups und der Ausbildungssituation.

Nun liegt der 10-Jahres-Status-quo der Versorgungsdaten zu Patientinnen mit Endometriumkarzinom behandelt in zertifizierten Gynäkologischen Krebszentren vor ([Kennzahlenauswertung 2020, https://www.onkozert.de/wordpress/wp-content/uploads/2020/04/qualitaetsindikatoren_gynaekologische_krebserkrankungen_2020-A1_200402.pdf?v=44353574](https://www.onkozert.de/wordpress/wp-content/uploads/2020/04/qualitaetsindikatoren_gynaekologische_krebserkrankungen_2020-A1_200402.pdf?v=44353574)) vor. Aufgrund der nun vorliegenden Daten wurden die Strategien des Nationalen Krebsplans modifiziert. Für das Endometriumkarzinom ergaben sich hier allerdings keine Änderungen.

Die Datenlage zum Thema Versorgungsstrukturen der Frau mit Endometriumkarzinom ist weiterhin auf wenige Studien beschränkt. Eindeutige evidenzbasierte Aussagen zu Effekten von Versorgungsstrukturen auf patientinnenbezogene Outcomeparameter in Deutschland sind nur eingeschränkt möglich.

14.2. Behandlung in onkologischen Zentren

13.1	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2023
EK	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.	
	Starker Konsens	

14.2.1. 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 [928], [929]. 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“ [928].

Die Arbeit der Zentren richtet sich nach den betreffenden Organkrebsleitlinien sowie den relevanten Querschnittsleitlinien (z. B. Palliativmedizin) des Leitlinienprogramms Onkologie.

Ergebnisse von Befragungen in zertifizierten Brust- und Darmkrebszentren konnten zeigen, dass die Umsetzung des beschriebenen Zentrumskonzepts aus Sicht der Leistungserbringer positive Auswirkungen auf die Qualität der Versorgung der Patienten in den zertifizierten Netzwerken hat [930], [931], und zudem die Patientinnenzufriedenheit sehr hoch ist [932], [933], [934]. Darüber hinaus zeigen die Auswertungen der leitlinienbasierten Qualitätsindikatoren in zertifizierten Zentren, dass die Leitlinieninhalte gut umgesetzt werden und die Patientinnen entsprechend leitliniengetreu behandelt werden [935].

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 [928], [936].

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.

Die Kennzahlenauswertung 2020 im Jahresbericht der Zertifizierten Gynäkologischen Krebszentren Auditjahr 2019 – Kennzahlenjahr 2018

(https://www.onkoert.de/wordpress/wp-content/uploads/2020/04/qualitaetsindikatoren_gynaekologische-krebserkrankungen_2020-A1_200402.pdf?v=44353574) weist zum 31.12.2019 155 zertifizierte Zentren auf. Bei Erstellung der Vorläuferversion waren es noch 100 zertifizierte Zentren (Stand März 2014). Dies zeigt die kontinuierliche Steigerung der zertifizierten Zentren seit Beginn der Zertifizierung im Jahre 2008.

Die Qualitätsindikatoren der vorliegenden Leitlinie sind in [Kapitel 13](#) beschrieben.

Insgesamt werden zwischen 43 bis 50 % aller gynäkologischen Karzinome in zertifizierten Zentren behandelt [\[937\]](#). Mittlerweile liegen aufgrund der hohen Behandlungszahlen auch entsprechende Informationen über die Umsetzung der Qualitätsindikatoren der einzelnen Leitlinien vor, so dass eine Zurückspiegelung der Einzeldaten für die Leitlinienkommissionen möglich ist. Die gynäkologischen Tumoren Ovarialkarzinom, Zervixkarzinom und Endometriumkarzinom sind alle mit S3-Leitlinien aus dem Onkologischen Leitlinienprogramm hinterlegt. Zu den Karzinomen Vulvakarzinom, Vaginakarzinom und sonstige Tumoren (Trophoblastumoren und Sarkome) liegen S2k-Leitlinien vor. Somit ist die Diagnostik, Therapie und Nachsorge der gynäkologischen Karzinome durch Empfehlungen und Statements aus Leitlinien sehr gut abgedeckt.

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 sektorenübergreifender 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 [\[938\]](#), [\[939\]](#).

Da bei der Diagnose einer Endometriumhyperplasie mit Atypien im Abradat oder der Endometriumbiopsie häufig schon ein invasives Endometriumkarzinom vorliegt, sollte bereits bei primärer Diagnose einer Endometriumhyperplasie mit Nachweis von Atypien die Therapie an einem spezialisierten Zentrum erfolgen [\[467\]](#). 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 [\[940\]](#).

Daher ist in zertifizierten Zentren die qualitative und quantitative Expertise der Behandelnden, zum Beispiel über die Schwerpunktbezeichnung Gynäkologische Onkologie [\[941\]](#), oder die Anzahl der durchgeführten operativen und systemischen Therapien nachzuweisen [\[942\]](#). Patientinnen mit Endometriumkarzinom, die an einem Zentrum mit hoher Fallzahl operiert werden, haben eine geringere Mortalität [\[942\]](#), [\[943\]](#). Mindestfallzahlen sind notwendig, um eine qualitätsgesicherte Versorgung nach derzeitigem Standard zu ermöglichen [\[942\]](#), [\[943\]](#). Des Weiteren muss in den behandelnden gynäkologischen Krebszentren ein zeitnaher Therapiebeginn gewährleistet sein. Eine Therapieverzögerung hat nachweislich einen negativen Einfluss auf das Überleben der Patientin [\[944\]](#). 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 [928], [936], [945].

14.2.2. Zentrumsbegriff - Interdisziplinäre Tumorkonferenzen

13.2	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2023
EK	Alle Patientinnen mit Endometriumkarzinom sollen in einer interdisziplinären Tumorkonferenz vorgestellt werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die interdisziplinäre Tumorkonferenz ist das zentrale Element für die erforderliche Koordination der verschiedenen Versorgungsstufen und patientinnenbezogenen Entscheidungen zu Diagnostik, Therapie und Nachsorge, an der die verschiedenen Behandlungspartner beteiligt sind. Hier werden die Entscheidungen über die diagnostischen und therapeutischen Behandlungsabläufe der Patientinnen festgelegt. Die Festlegung des interdisziplinär abgestimmten Behandlungskonzeptes für eine Patientin mit Erstmanifestation oder neu aufgetretenem Rezidiv/Metastasen eines Endometriumkarzinoms im Rahmen dieser interdisziplinären Tumorkonferenz wird als zentrale Voraussetzung angesehen, um patientinnenbezogen optimale onkologische Behandlungsergebnisse bei gleichzeitig geringstmöglicher Morbidität zu erreichen. Deshalb ist die interdisziplinäre Tumorkonferenz ein zentraler Punkt bei der Zertifizierung. Die interdisziplinäre Tumorkonferenz zur Behandlung von Patientinnen mit Endometriumkarzinom besteht zumindest aus einem/r anwesenden Gynäkologischen Onkologin/en, Pathologin/en, Radiologin/en und Strahlentherapeutin/en. Weitere Disziplinen werden bei Bedarf hinzugezogen. Diese Zentrumsstrukturen müssen im Gesundheitssystem finanziert werden. Die Versorgung der Patientinnen sollte auf die Einheiten fokussiert sein, die das gesamte Spektrum der Standardtherapien anbieten, um hier eine umfassende, qualitätsgesicherte Versorgung der Patientin bei gleichzeitiger optimaler Nutzung der beschränkten Ressourcen zu ermöglichen. Ressourcen sollten gezielt eingesetzt werden, die Diagnostik und Therapie leitliniengerecht und die Qualität durch entsprechende Dokumentation nachprüfbar sein [936], [945]. Im Dezember 2019 hat der G-BA bundeseinheitliche Qualitätsanforderung für die Übernahme von besonderen Aufgaben durch Krankenhäuser der Spitzenmedizin beschlossen. Diese Aufgaben sind über Zentrumszuschläge zu finanzieren, da es sich um Leistungen für andere Leistungserbringer oder um übergreifende Aufgaben handelt. Zertifizierte Onkologische Zentren sind erfolgreicher Bestandteil dieser Beratungen gewesen und damit zuschlagsberechtigt.

14.2.3. Interdisziplinäre Versorgungskette

Das erste Glied in der Versorgungskette ist die niedergelassene Frauenärzt*in, die/der die Patientin mit Endometriumkarzinom entweder durch einen auffälligen zytologischen oder klinischen Befund im Rahmen der gesetzlichen Krebsfrüherkennungsuntersuchungen oder durch die auffallende Symptomatik identifiziert.

Am 03. April 2013 wurde das Gesetz zur Weiterentwicklung der Krebsfrüherkennung und zur Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister (Krebsfrüherkennungs- und -Registergesetz – KFRG) beschlossen. Im Rahmen des Gesetzes wurde unter anderem der Aufbau von zwei Screening-Programmen – nämlich für Zervixkarzinom und Kolonkarzinom/Rektumkarzinom – etabliert. Damit haben gesetzlich Versicherte Anspruch auf die kostenlose Teilnahme am organisierten Screening. Nach der gynäkologischen Untersuchung und bei Vorliegen eines auffälligen zytologischen Abstriches wird die Patientin bei entsprechender Expertise entweder vor Ort oder in einer zertifizierten Gynäkologischen Dysplasie-Sprechstunde/-Einheit weiter histologisch abgeklärt.

Konsultationssfassung

14.2.3.1. Konsentrierter Versorgungsalgorithmus der Leitliniengruppe

Versorgungsstrukturen

Versorgungsschritte

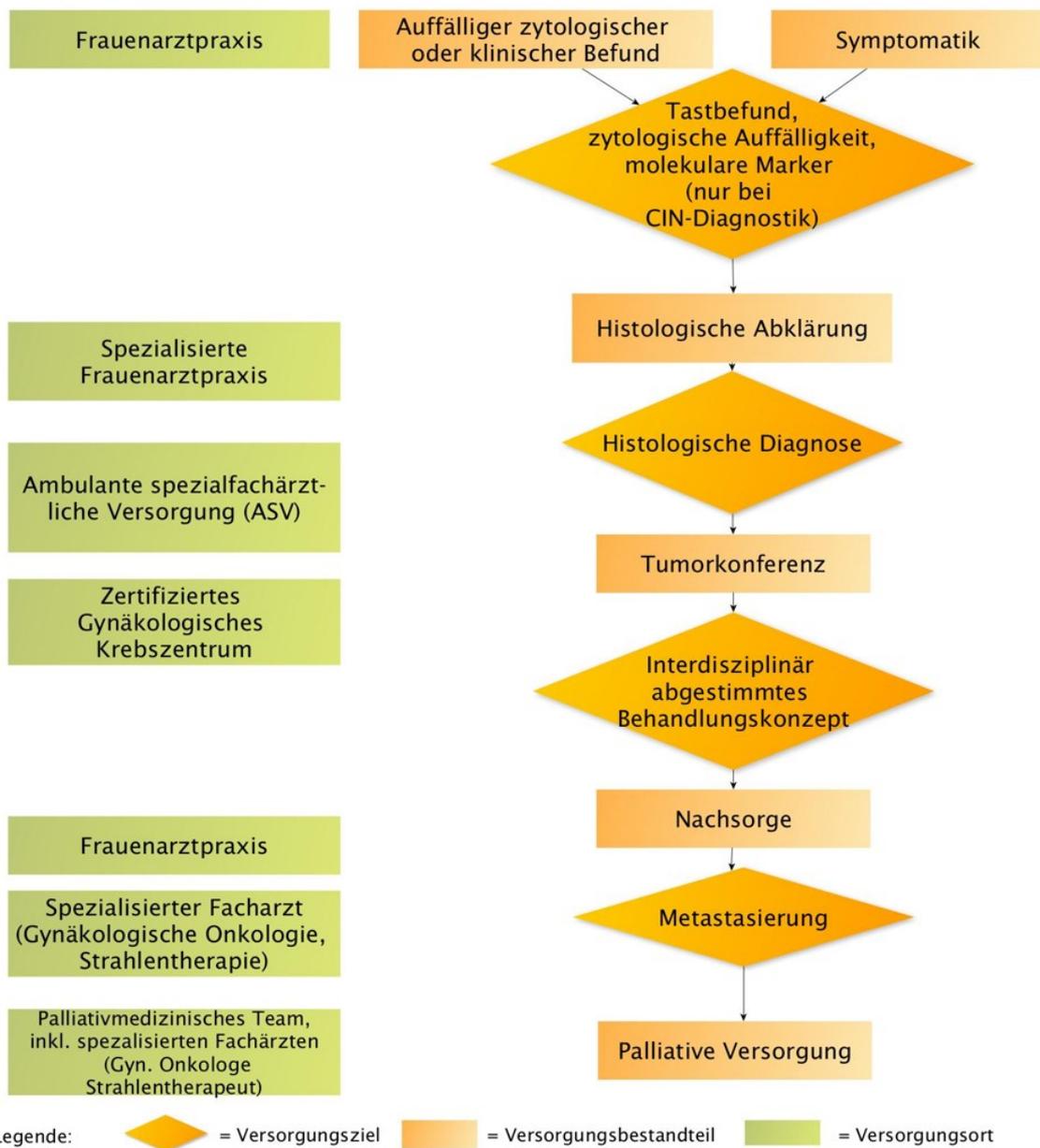


Abbildung 9: Versorgungsstrukturen für die Diagnose und Therapie des Endometriumkarzinoms

Behandlungsnetzwerk im zertifizierten Gynäkologischen Krebszentrum

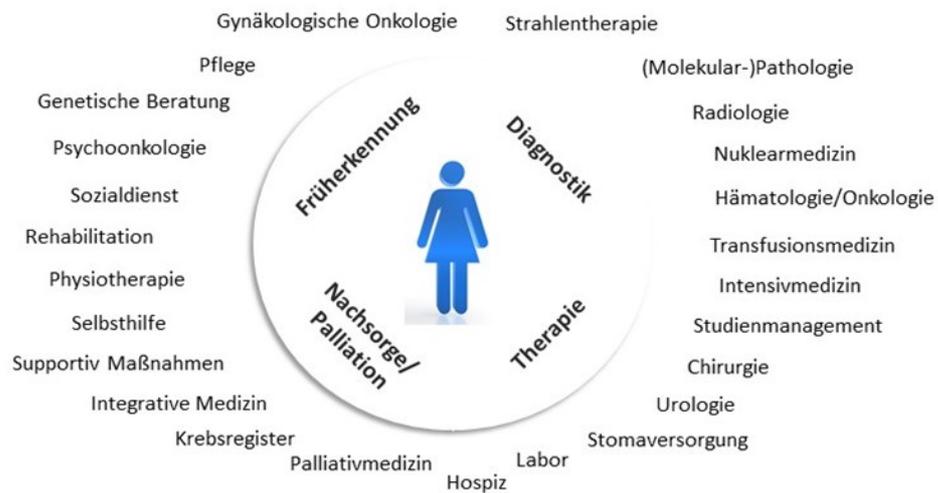


Abbildung 10: Behandlungsnetzwerk im zertifizierten Gynäkologischen Krebszentrum

Hintergrund

Mit histologischer Bestätigung der Verdachtsdiagnose und Einschätzung des klinischen Tumorstadiums erfolgt die Überweisung der Patientin an eine Einheit, welche die entsprechende Diagnostik und Therapieoptionen gewährleistet. Hierzu sind von der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG), in Zusammenarbeit mit der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) und der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie (AGO), die zertifizierten Gynäkologischen Krebszentren etabliert worden [929], [928]. Durch die Zertifizierung wird gewährleistet, dass eine interdisziplinäre und sektorübergreifende Zusammenarbeit stattfindet, die im Rahmen der Interdisziplinären Tumorkonferenz den Diagnostik- und Therapiealgorithmus für die Patientinnen festlegt. Derzeit werden nur diese Einheiten zertifiziert und folgend jährlich auditiert, die ihre Behandlungsqualität transparent und öffentlich darstellen.

Sollten neoadjuvante oder adjuvante medikamentöse Therapiekonzepte verfolgt werden, ist die Durchführung auch innerhalb des zertifizierten Netzwerks im ambulanten Setting durch spezialisierte Gynäkologische Onkologen (BNGO) oder Hämatonkologen und internistische Onkologen (BNHO) möglich.

14.2.4. Die „Ambulante Spezialfachärztliche Versorgung“ (ASV)

Nicht in allen Regionen Deutschlands gibt es ein zertifiziertes Gynäkologisches Krebszentrum. Um aber auch in solchen Gebieten eine qualitätsgesicherte Versorgung

zu sichern, wurde die sogenannte Ambulante Spezialfachärztliche Versorgung geschaffen, kurz „ASV“. Auch hier arbeiten spezialisierte Ärzte verschiedener Fachrichtungen in einem Team zusammen und übernehmen gemeinsam die Diagnostik und Behandlung. Eine ASV wird von Krankenhäusern, niedergelassenen Fachärztinnen und Medizinischen Versorgungszentren angeboten.

14.2.5. 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.

Diesen Ansatz verfolgt das Krebsfrüherkennungs- und -registriergesetz (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. Dieser Datensatz wird regelmäßig überarbeitet. In dem Basisdatensatz sind auch die erforderlichen Datenfelder für die Abbildung der planungsrelevanten Qualitätsindikatoren erarbeitet sowie Qualitätssicherungsmaßnahmen aus dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) oder aus den verschiedenen Bereichen der Versorger des Gesundheitssystems abgebildet.

Nach Eingabe der Daten durch die Versorger sollen durch eine zentrale Datendokumentation und -auswertung durch die klinischen Krebsregister der Bundesländer die notwendigen Informationen den behandelnden Ärzt*innen und Patient*innen zur Verfügung gestellt werden.

Aufgrund der Qualität der S3-Leitlinien ist es möglich, entsprechende Qualitätsindikatoren für das Zertifizierungssystem und damit die Überprüfung für den Versorgungsalltag zu schaffen. Im Rahmen des Zertifizierungssystems der Gynäkologischen Krebszentren wurden aus der den Leitlinien entsprechende Qualitätsindikatoren entnommen, die über die letzten Jahre kontinuierlich überprüft wurden. Diese Ergebnisse werden der Zertifizierungskommission zurückgespiegelt, um zu sehen, ob eine Verbesserung oder Umsetzung im Rahmen der alltäglichen klinischen Versorgung stattgefunden hat. Zusätzlich können aber auch Empfehlungen zur Streichung oder zur Integration neuer Qualitätsindikatoren in das Zertifizierungssystem vonseiten der Leitlinienkommission gegeben werden. Ersteres zum Beispiel bei einer Normwert-Erfüllung über mehrere Jahre, an der keine Verbesserung der Versorgungsqualität mehr erreicht werden kann. Letzteres, wenn neue aktuelle Erkenntnisse in die tägliche Patientinnenversorgung integriert werden sollten.

Somit funktioniert das System der zertifizierten Gynäkologischen Krebszentren, der hochqualitativen Leitlinien mit ihren Qualitätsindikatoren und die Krebsregistrierung in einem Qualitätszyklus Onkologie in vorbildlicher Weise. Durch den Fortschritt der ständigen Weiterentwicklung unterstützt dieses System die hochqualitative Versorgung der Patientin mit Endometriumkarzinom.

Diese hochqualitativen Qualitätsindikatoren bilden auch die Grundlage für das IQTiG im Rahmen der gesetzlichen Qualitätssicherungsmaßnahmen. (siehe gesondertes [Kapitel 13](#)).

14.2.6. Möglichkeit zur Aus- und Weiterbildung

13.3	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2023
EK	Ärztliche Aus- und Weiterbildung in der Behandlung der Patientin mit Endometriumkarzinom sollte in einem Gynäkologischen Krebszentrum/Onkologischen Zentrum erfolgen.	
	Starker Konsens	

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 [928], [936], [945]. 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 Schwerpunkthinhabern in den verschiedenen Gebieten der Versorgungsbereiche macht gegenwärtig eine flächendeckende Versorgung möglich. Die Anzahl der Weiterbildungsberechtigungen stagniert jedoch oder ist in den letzten Jahren leicht rückläufig. 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 [941], [945].

15. Forschungsfragen

Die Mitglieder der Leitliniengruppe machen zunächst darauf aufmerksam, dass die rekrutierende Studie (ECLAT) zur therapeutischen Relevanz der systematischen Lymphonodektomie konsequent unterstützt wird, da hier eine Antwort auf RCT-Niveau erreichbar ist.

Weitere Informationen siehe: <https://ago-ovar.de/profil/offene-studien/>

Bei der Auswertung der systematisch recherchierten Literatur fanden die Mitglieder der Leitliniengruppe folgende Fragen, die in Zukunft durch qualitativ hochwertige Studien beantwortet werden sollten:

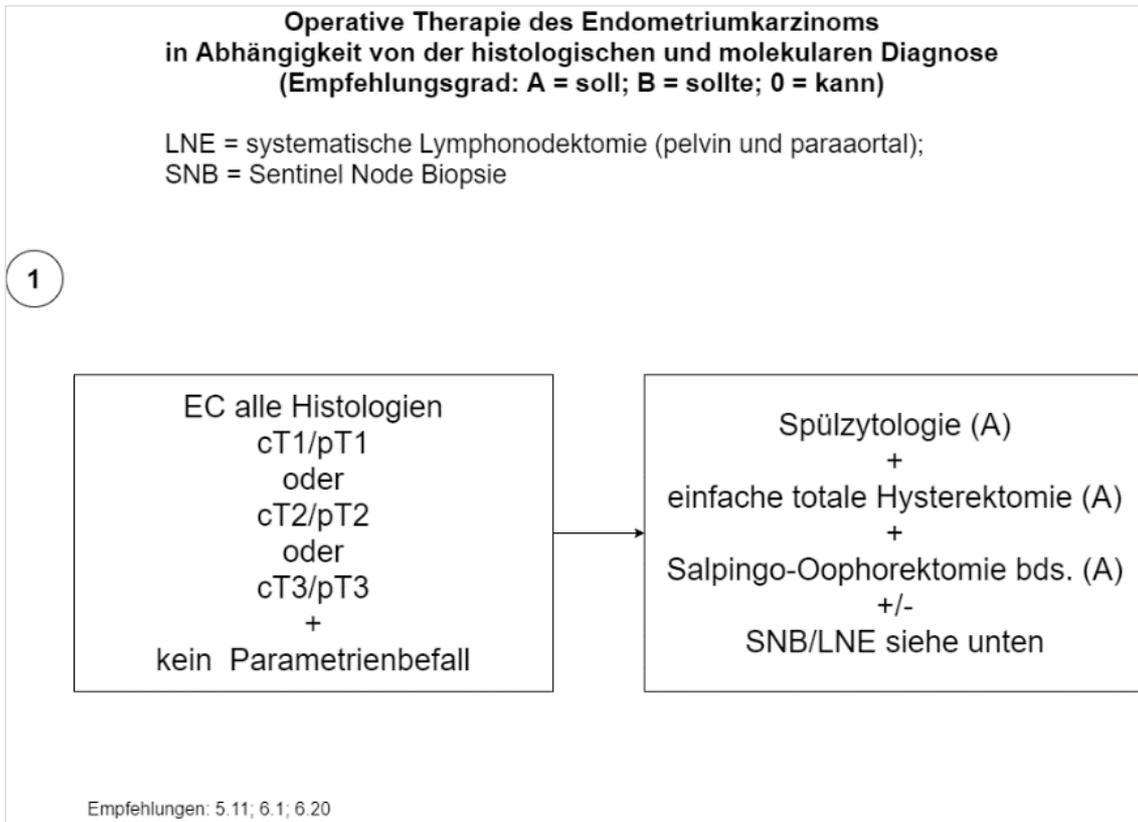
- Evaluation der prognostischen und prädiktiven Relevanz der neuen molekularen Klassifikation des Endometriumkarzinoms.

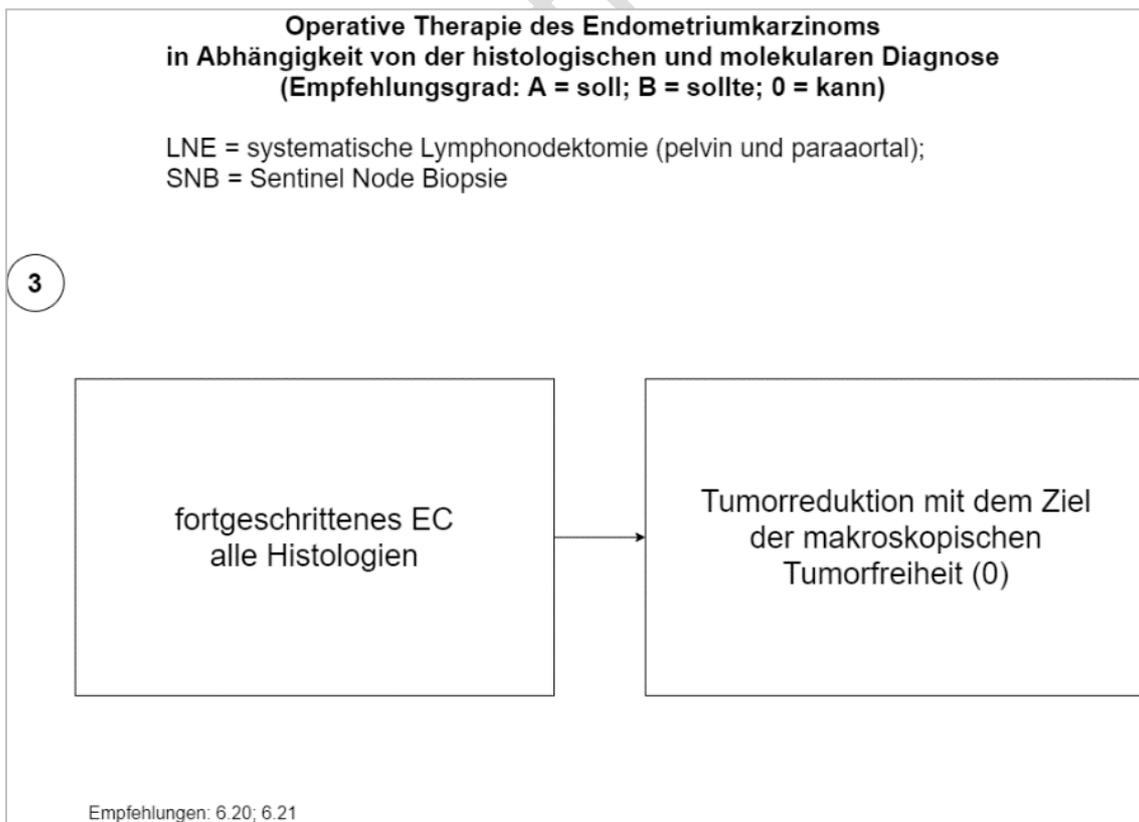
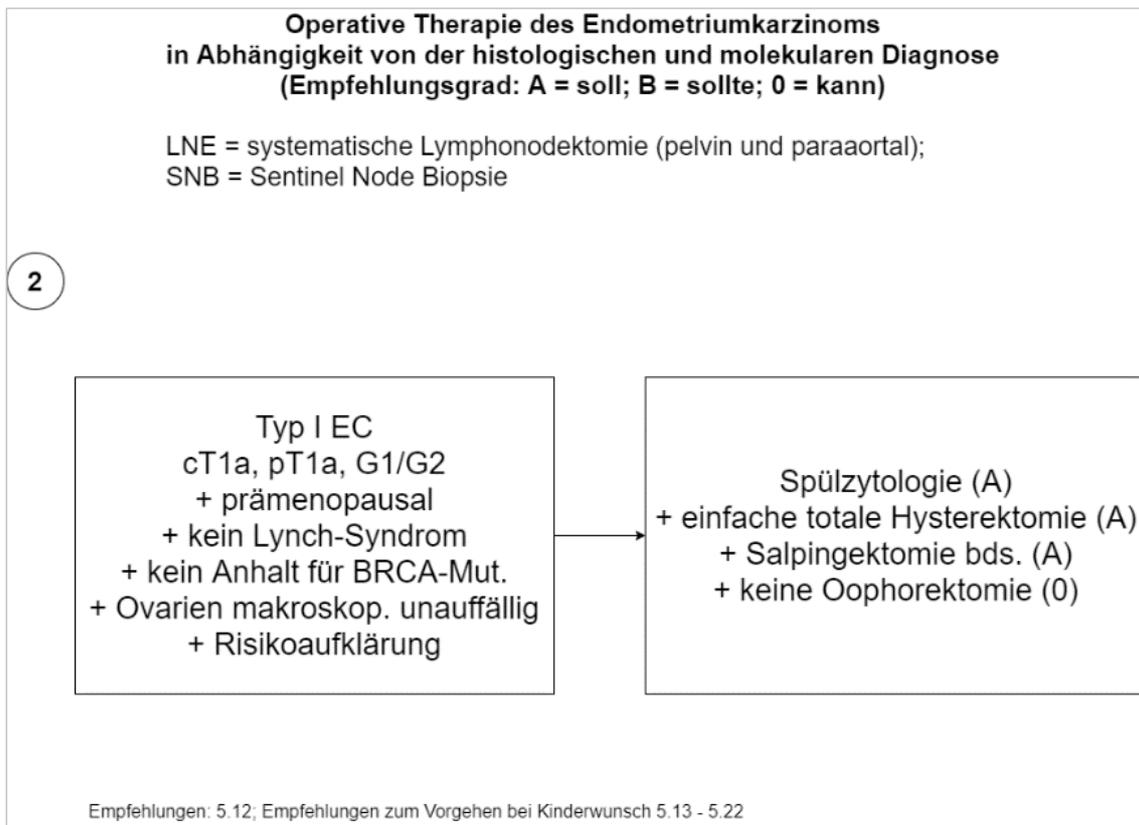
Da RCTs zu diesem Thema eher nicht zu erwarten sind, scheinen prospektive Kohortenstudien, z. B. im Rahmen von Registern der zertifizierten gynäkologischen Krebszentren, eine sinnvolle Option.

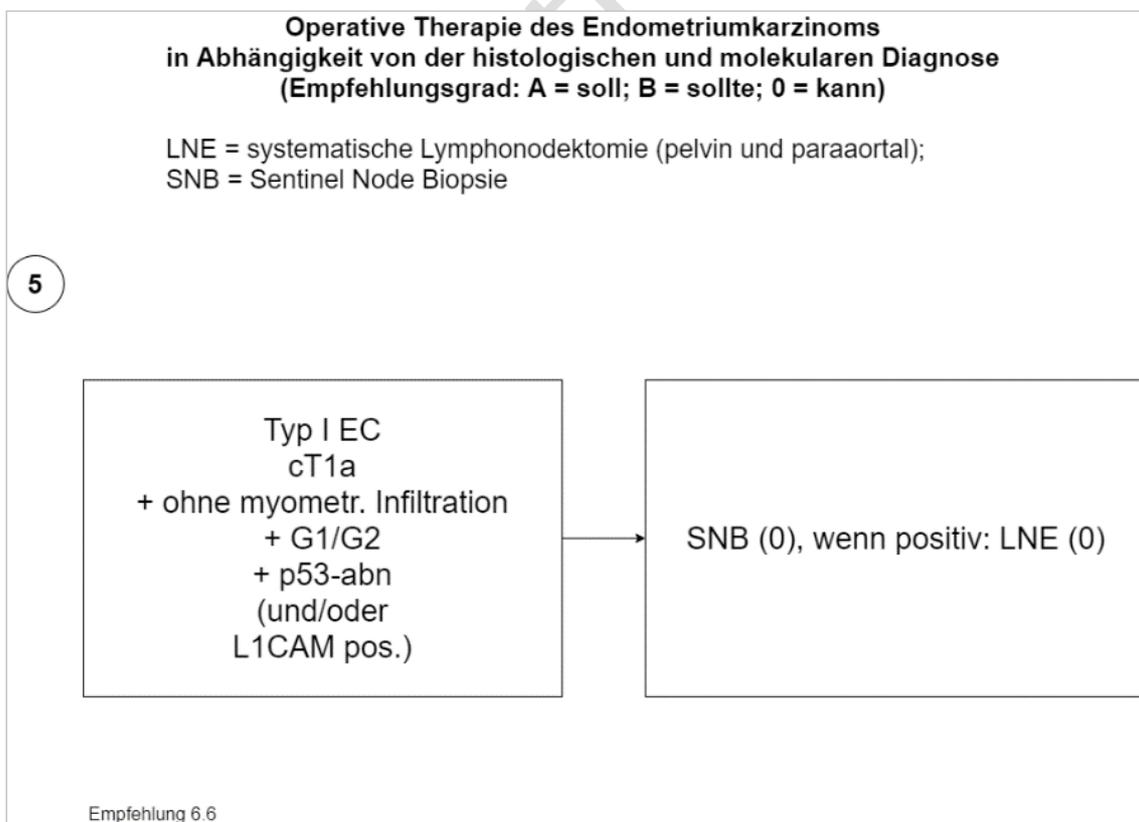
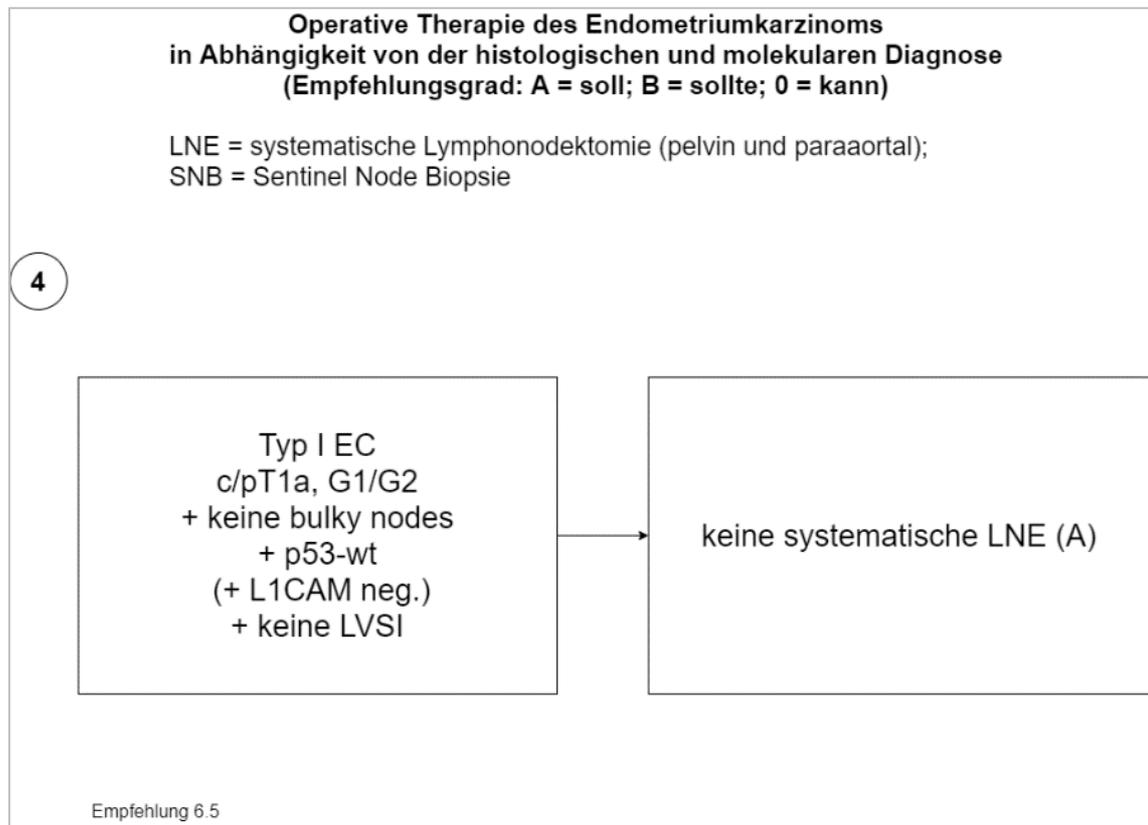
- Das Progressionsrisiko der komplexen, nicht atypischen Endometriumhyperplasie sollte genauer erfasst (Register) werden.
- Die prognostische und prädiktive Relevanz (Ansprechen, Progression, Rezidiv) der molekularen Klassifikation für die fertilitätserhaltende Therapie von Frauen mit atypischer Endometriumhyperplasie und frühem Endometriumkarzinom sollte retrospektiv (Auswertung vorhandener Kollektive) und prospektiv (Register) evaluiert werden.
- Die prognostische, prädiktive und therapeutische Relevanz der Sentinel Node Biopsie sollte idealerweise durch RCTs evaluiert werden. Diese erscheinen jedoch eher nicht realistisch. Deswegen sollten hochwertige prospektive Registerstudien (s. o.) angestrebt werden.
- Evaluation der onkologischen Sicherheit von minimal invasiven Operationsmethoden (Laparoskopie, robotisch) zumindest durch hochwertige prospektive Registerstudien.
- Evaluation der Rolle der operativen Tumorreduktion, der palliativen Hysterektomie und der vorhergehenden neoadjuvanten Chemotherapie bei fortgeschrittenem Endometriumkarzinom (Register).
- Evaluation der optimalen Sequenz von adjuvanter (Chemo-)Radiotherapie und adjuvanter Chemotherapie.
- Evaluation der Kombination Chemo- plus perkutane Strahlentherapie versus Chemo- plus vaginale Brachytherapie.
- Evaluation von risikoadaptierten Nachsorgekonzepten.
- Evaluation neuer medikamentöser Therapiekonzepte (z. B. Trastuzumab, Immuncheckpointinhibitoren) in RCTs.
- Evaluation der Detektionsrate von Keimbahnmutationen der MMR-Gene als Folge der systematischen Durchführung der molekularen Klassifikation der Endometriumkarzinome.
- Evaluation des Wertes von präventiven Hysterektomien ± Adnexektirpationen bei Frauen mit Lynch-Syndrom.
- Evaluierung der Palliativversorgung (APV und SPV).

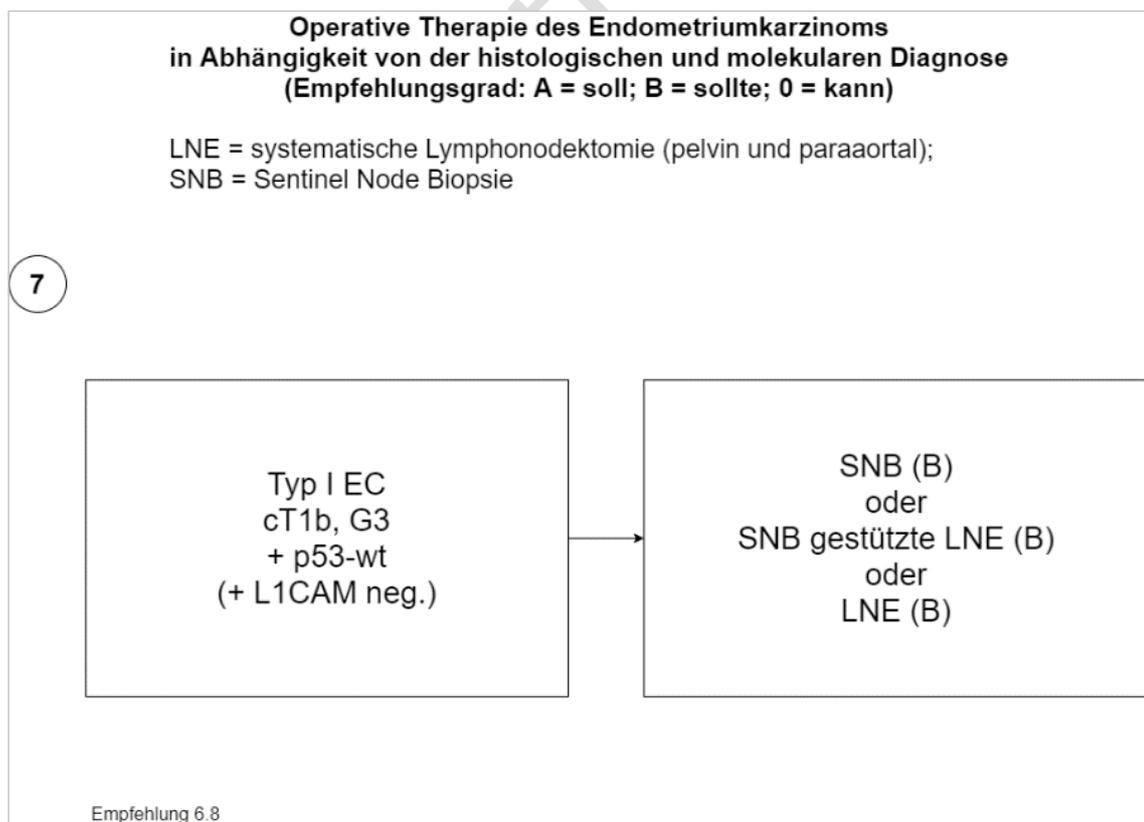
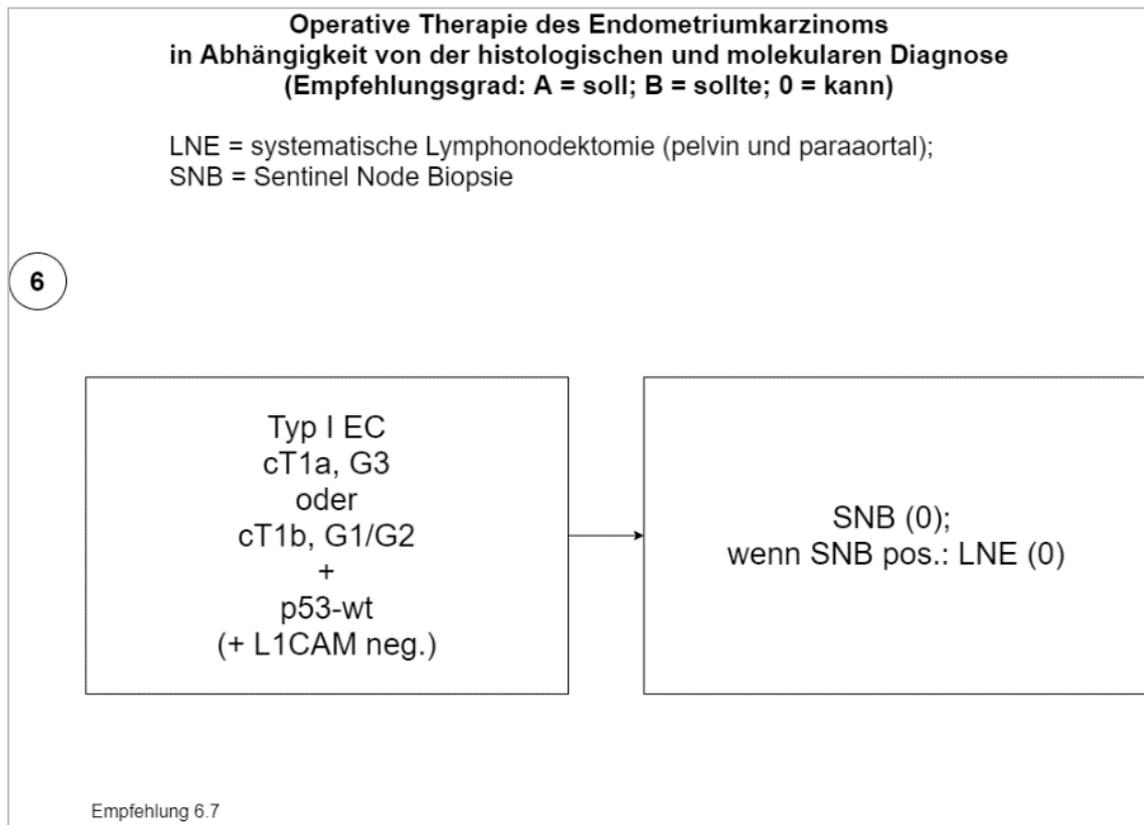
16. Anhang

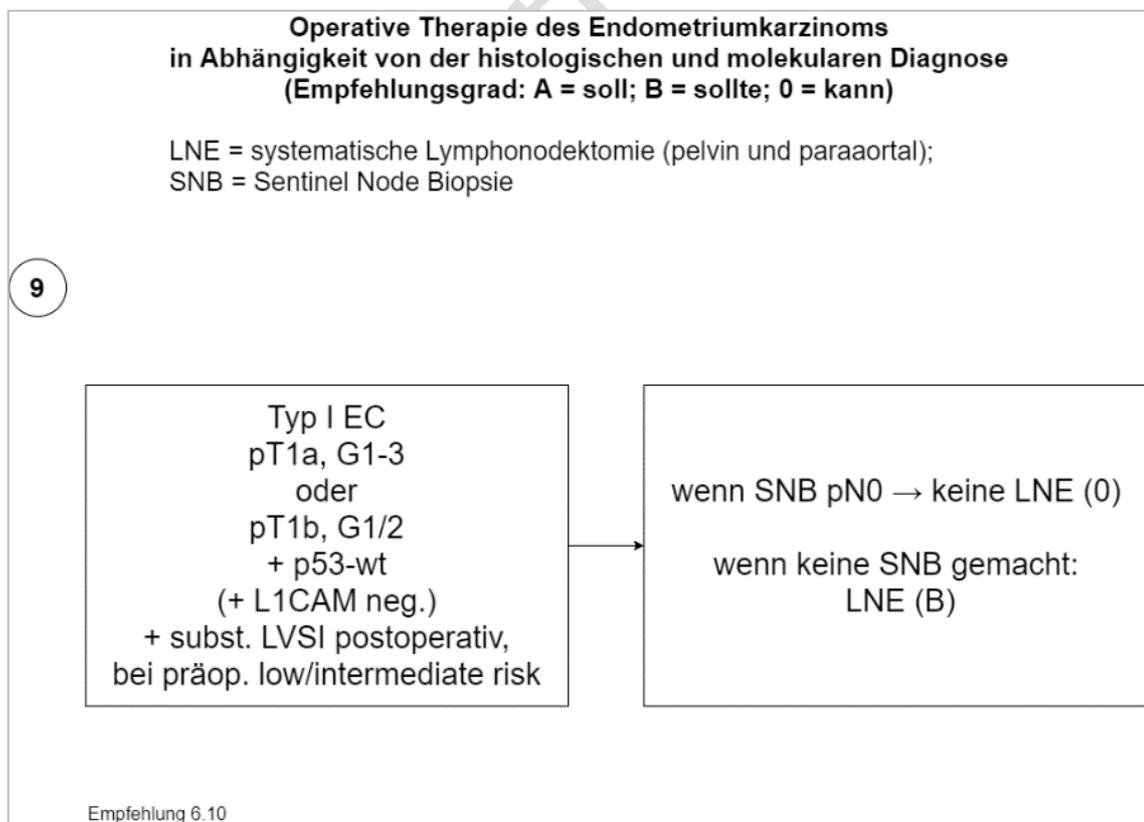
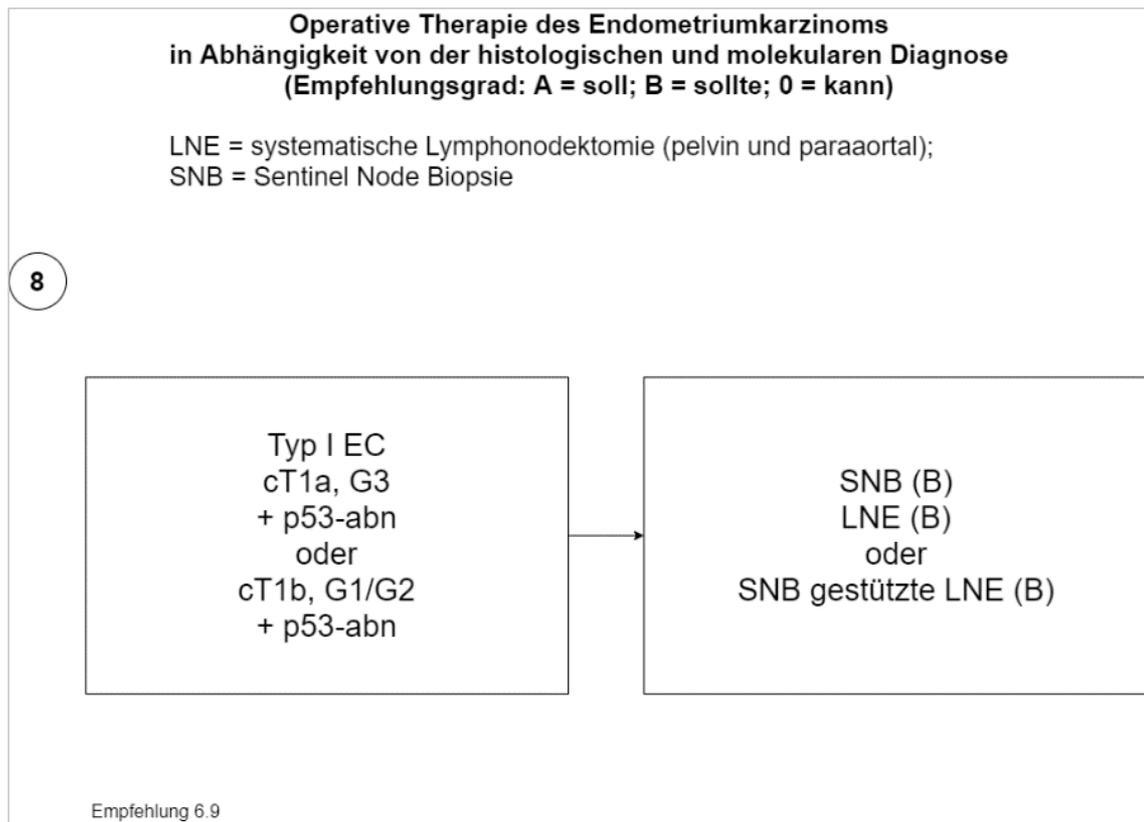
16.1. Handlungsleitende Algorithmen











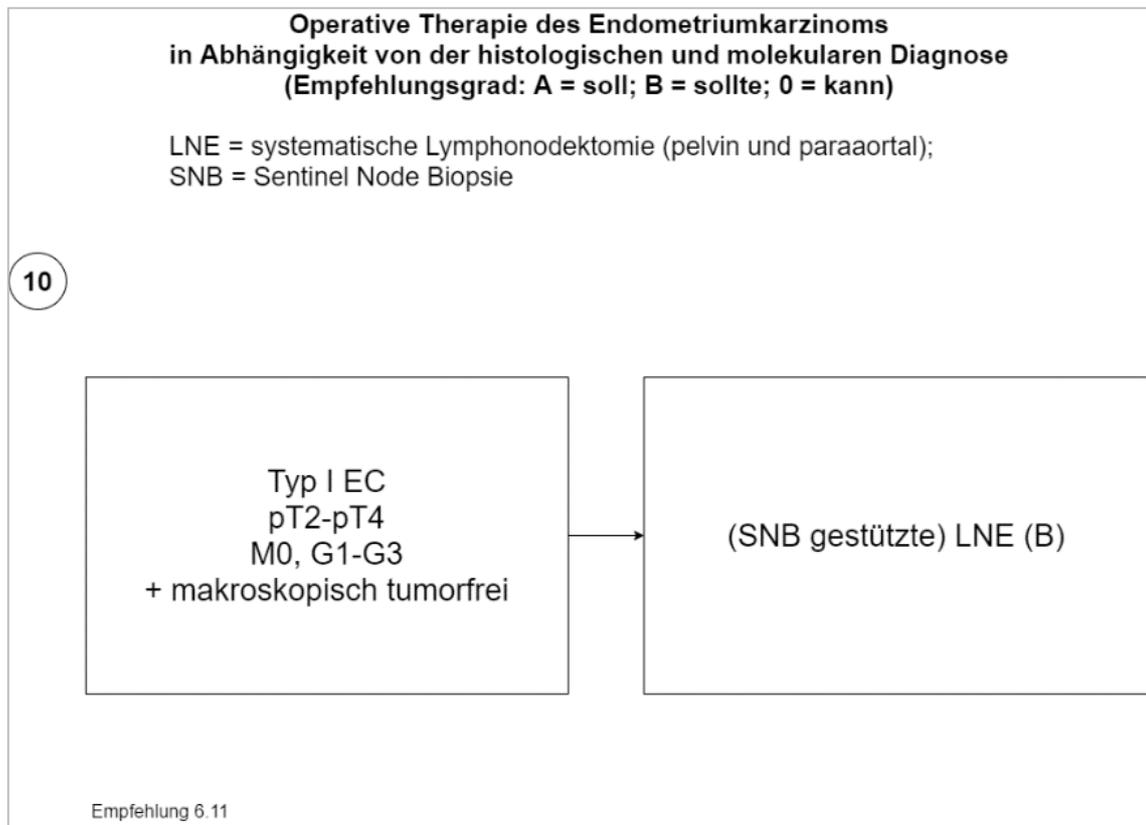
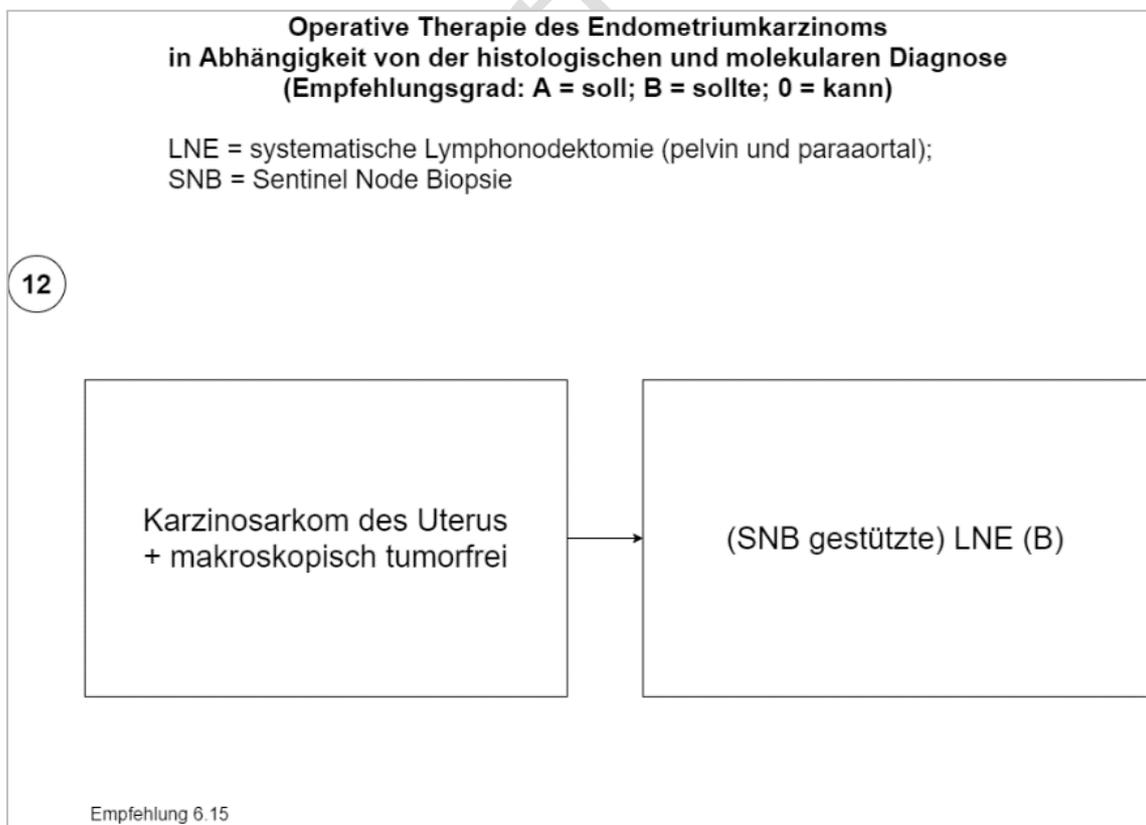
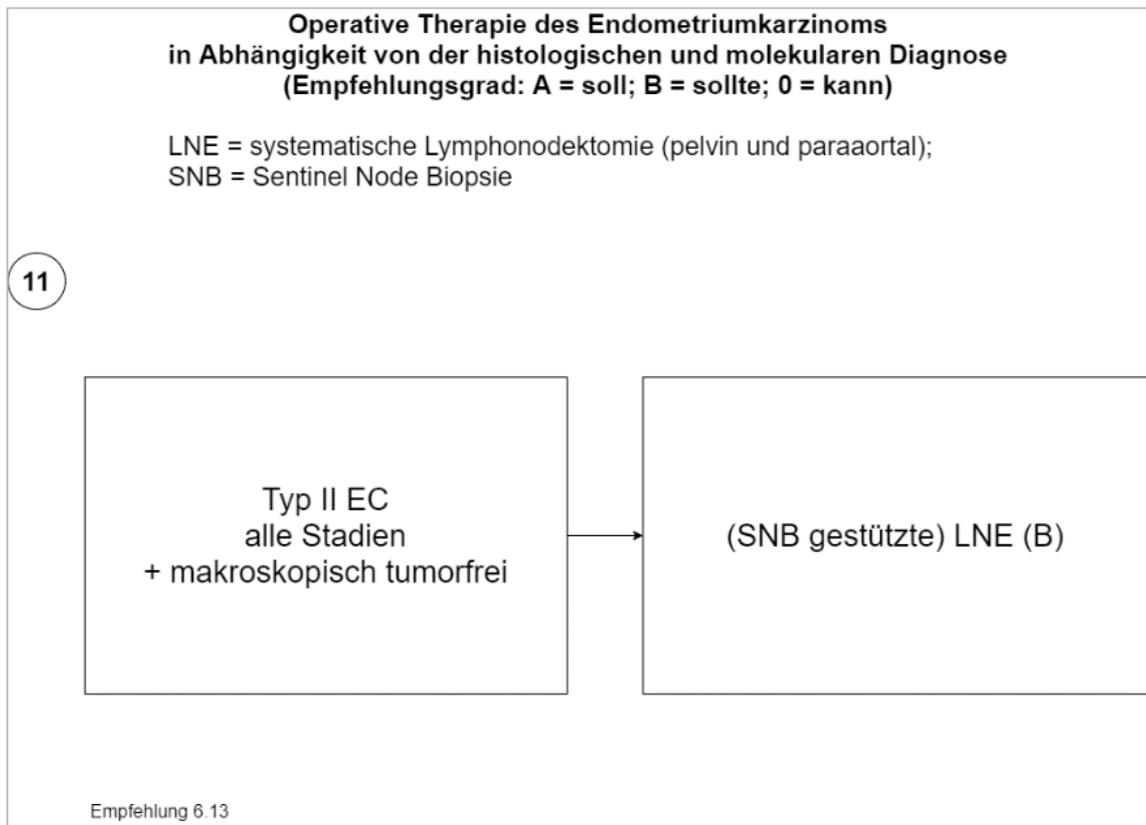
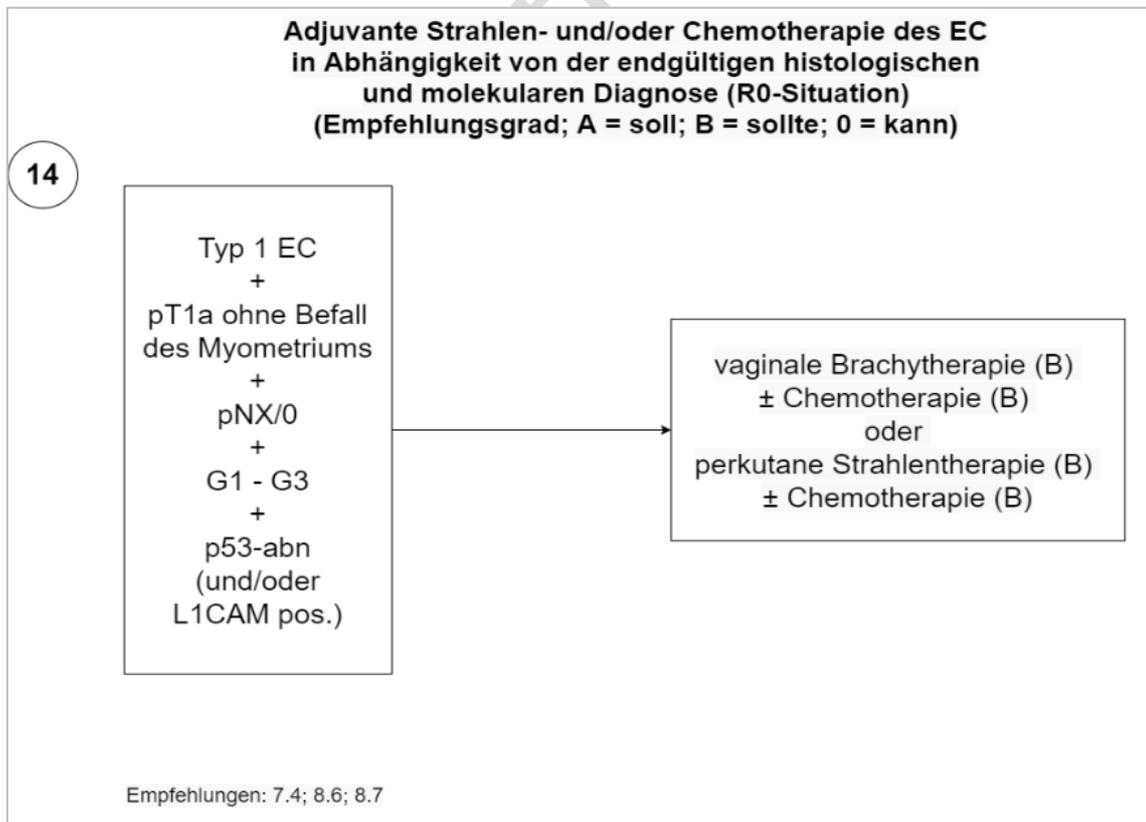
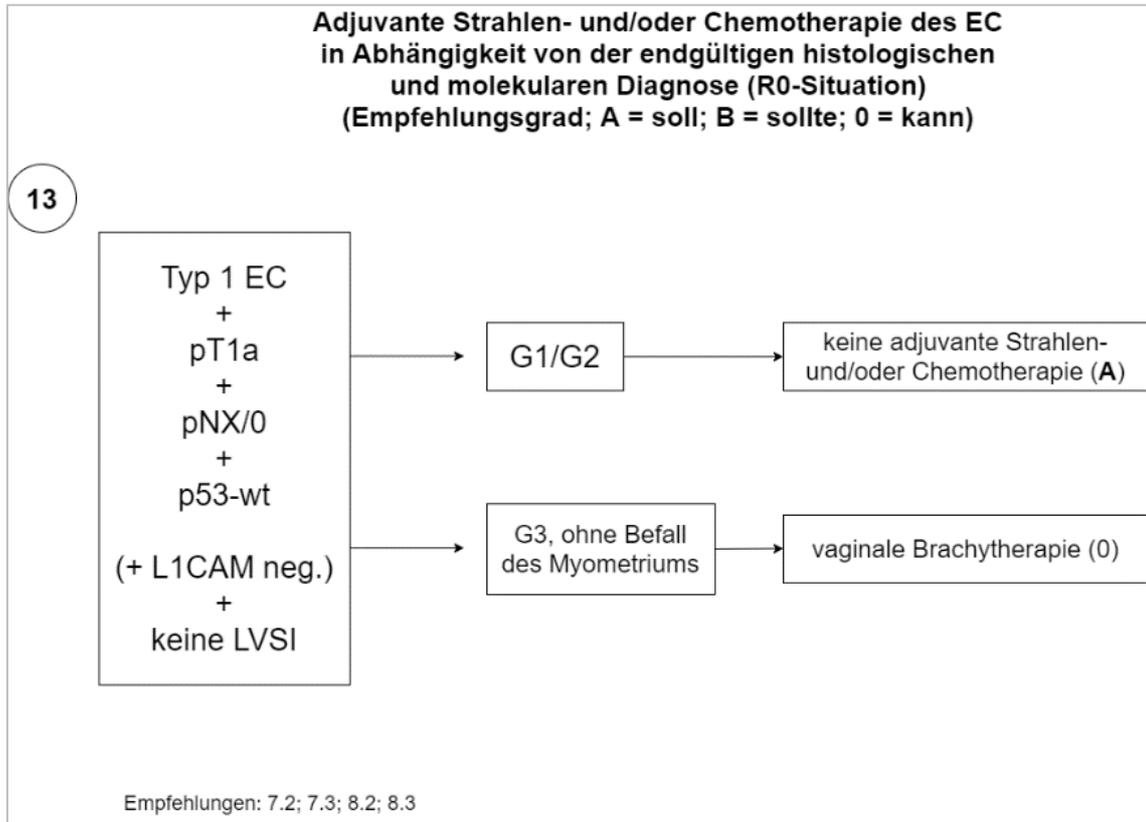
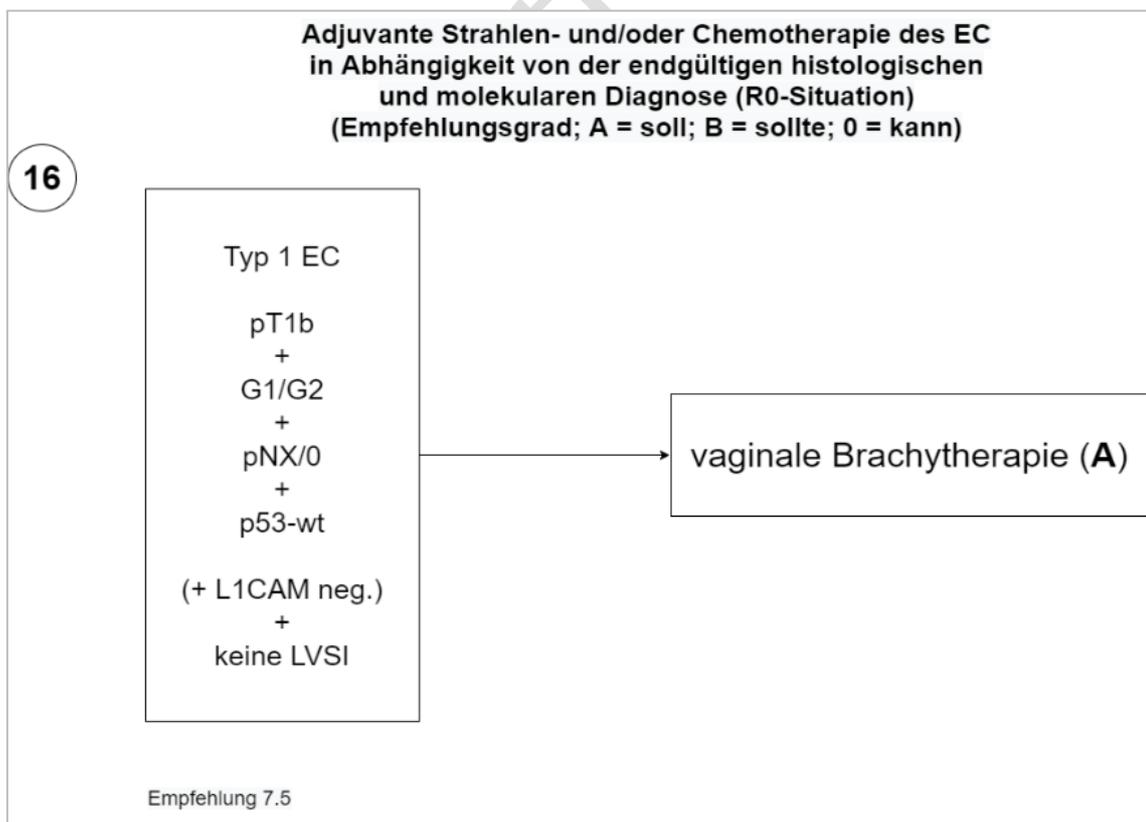
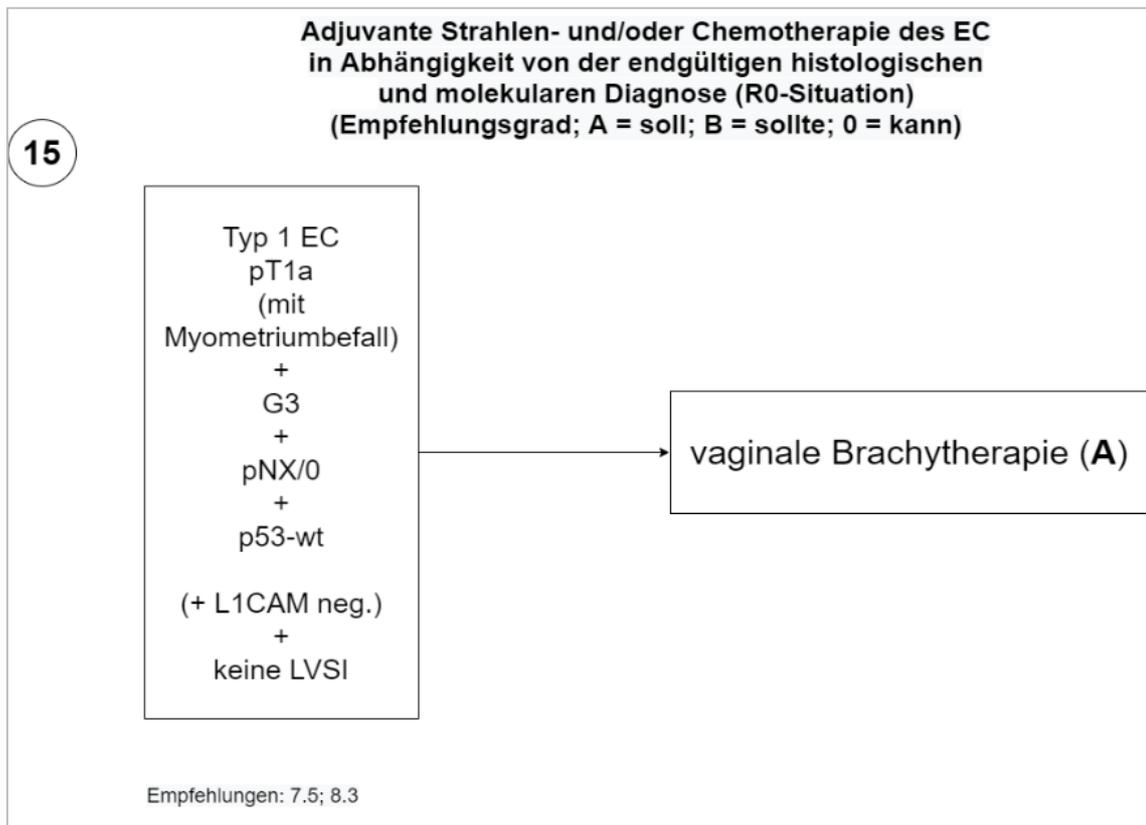
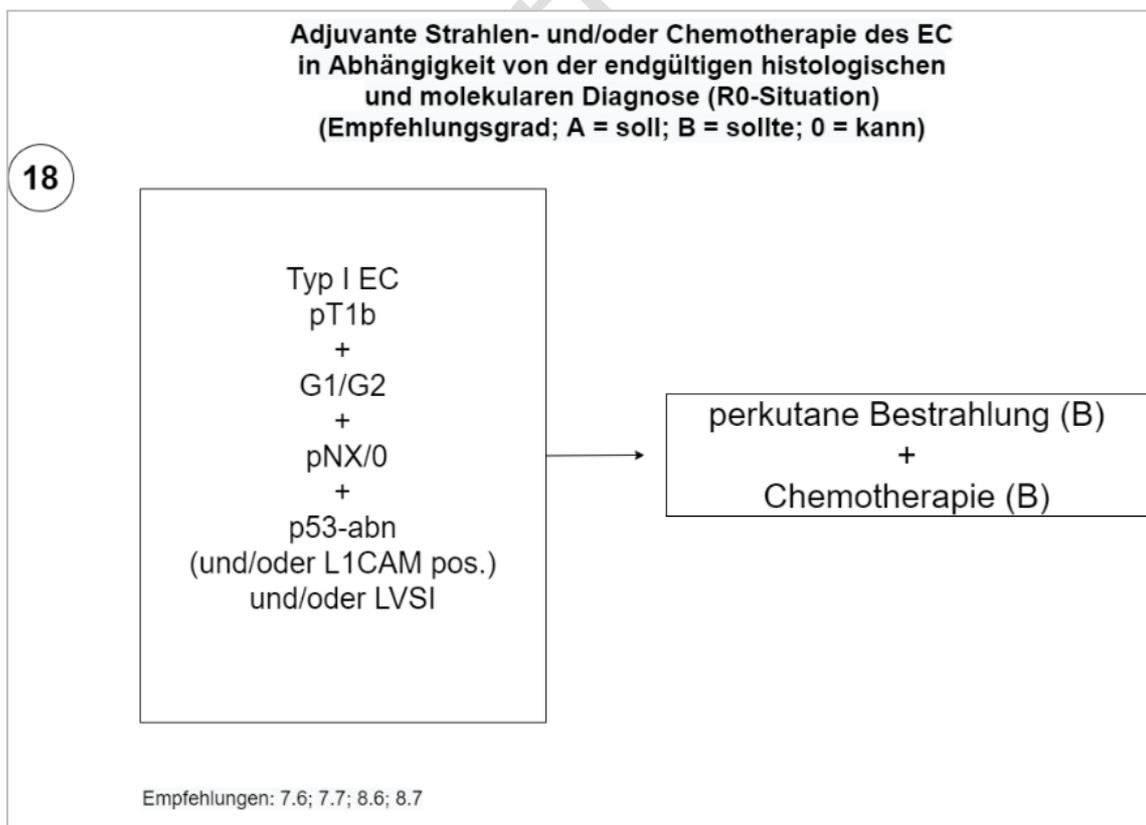
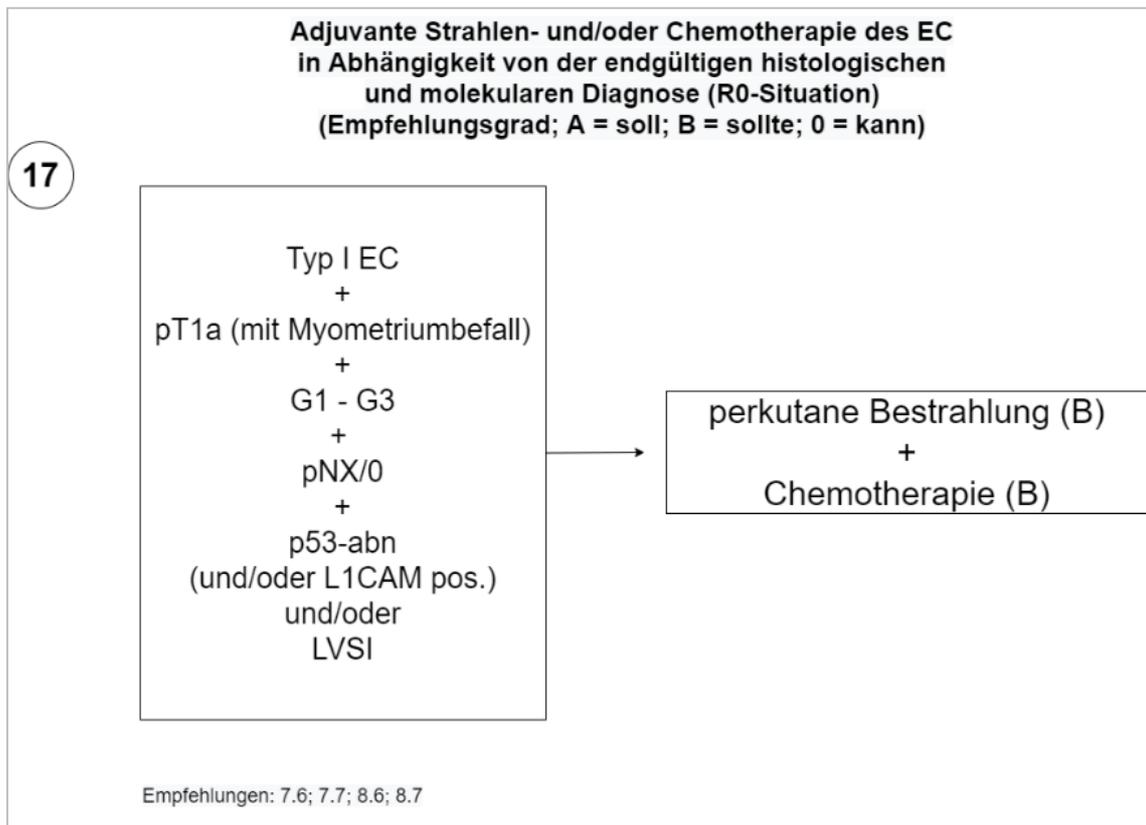


Abbildung 11: Handlungsleitenden Algorithmen 1-10









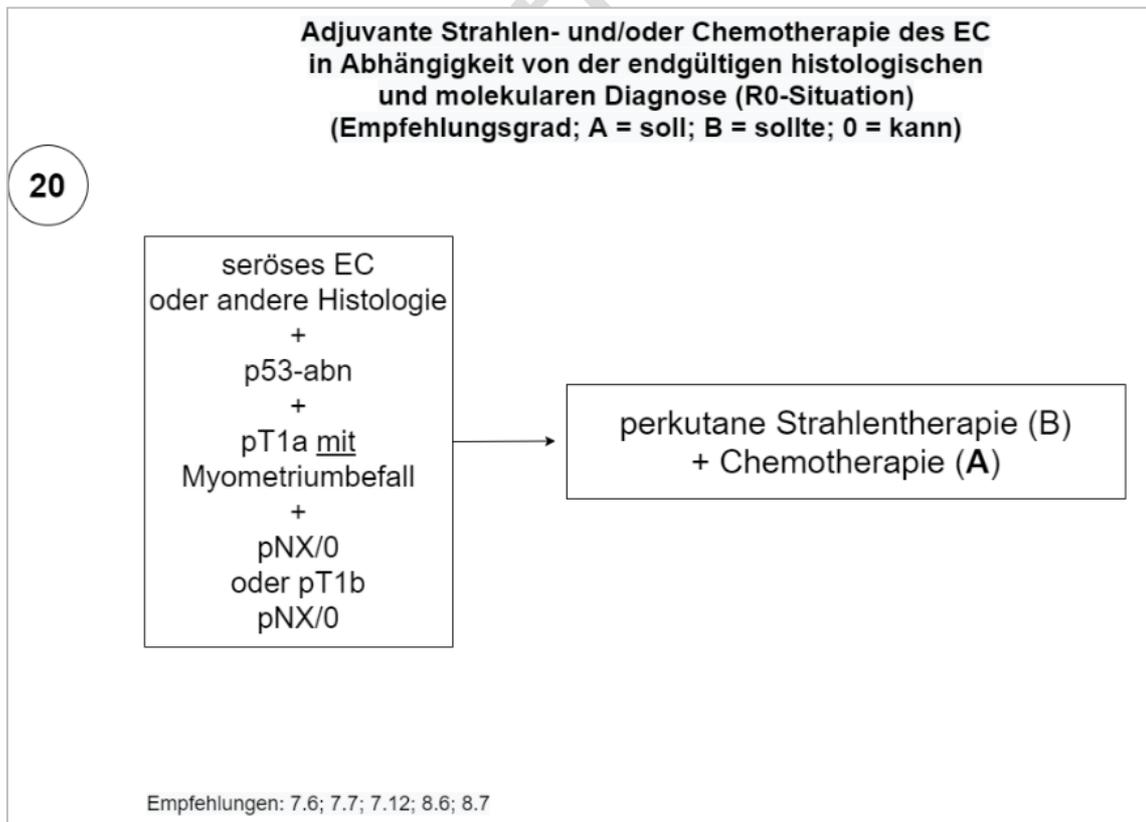
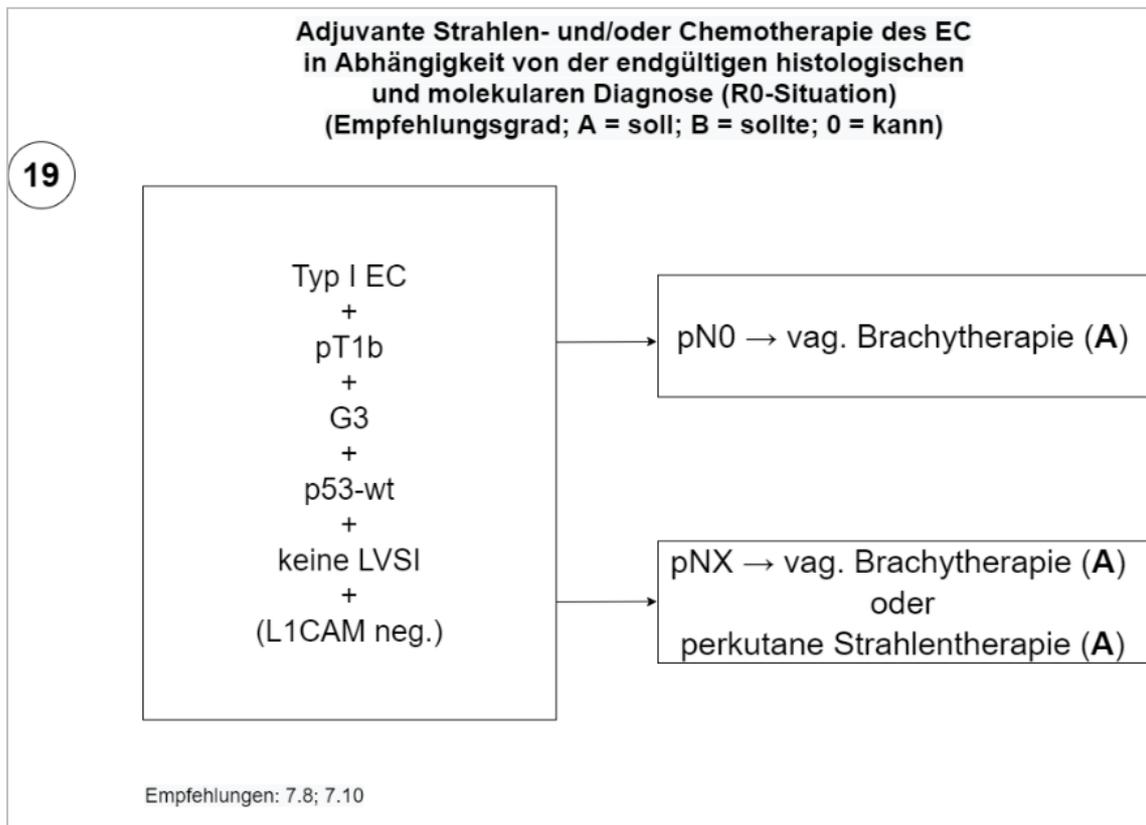
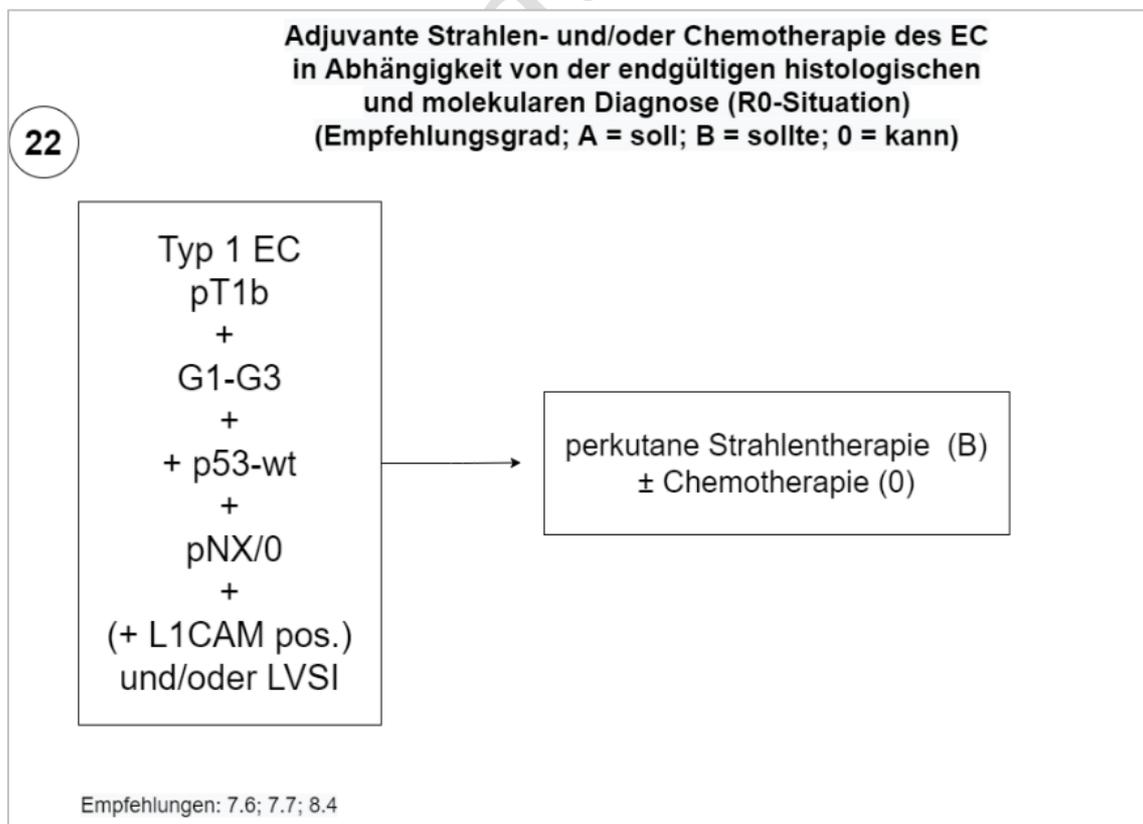
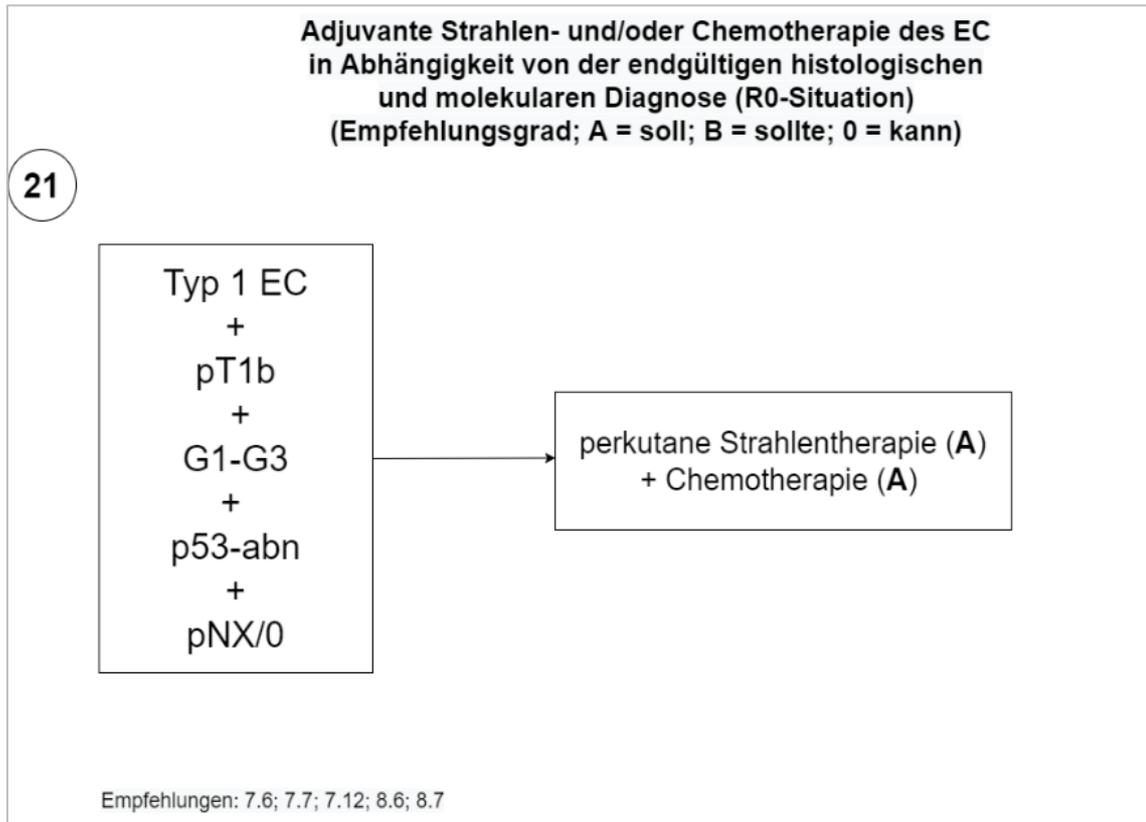
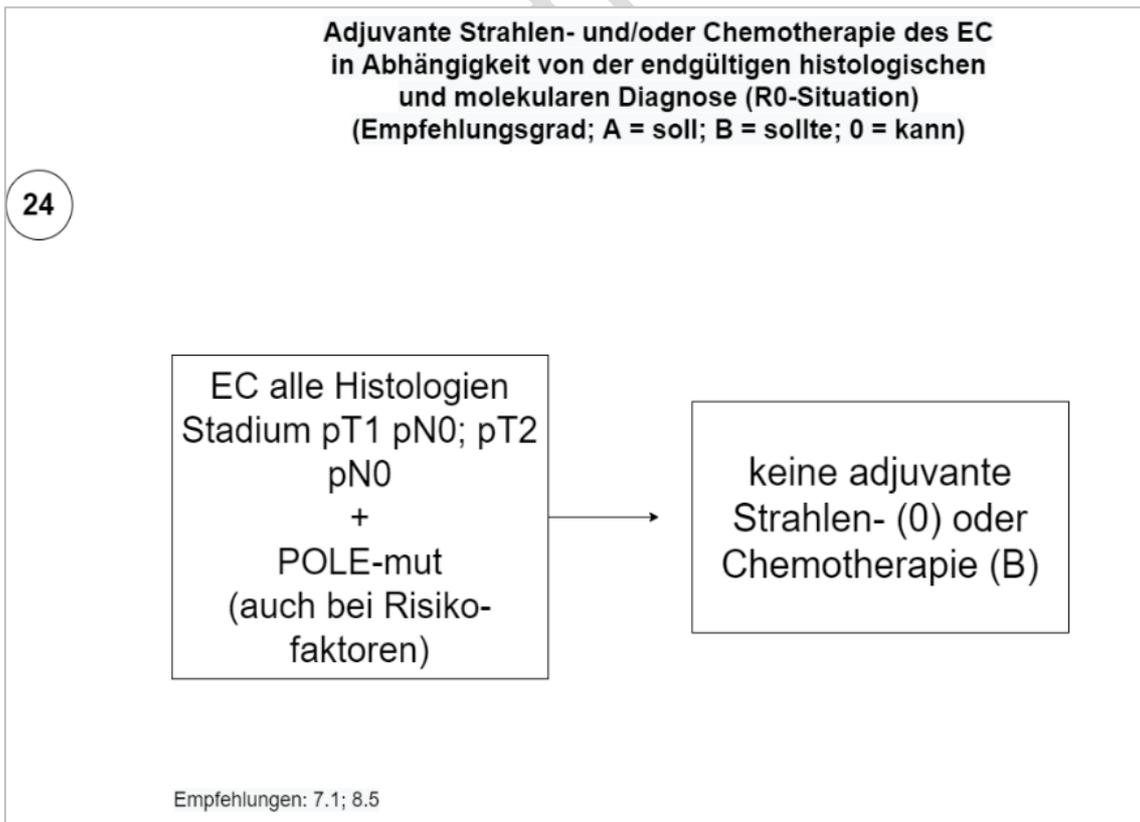
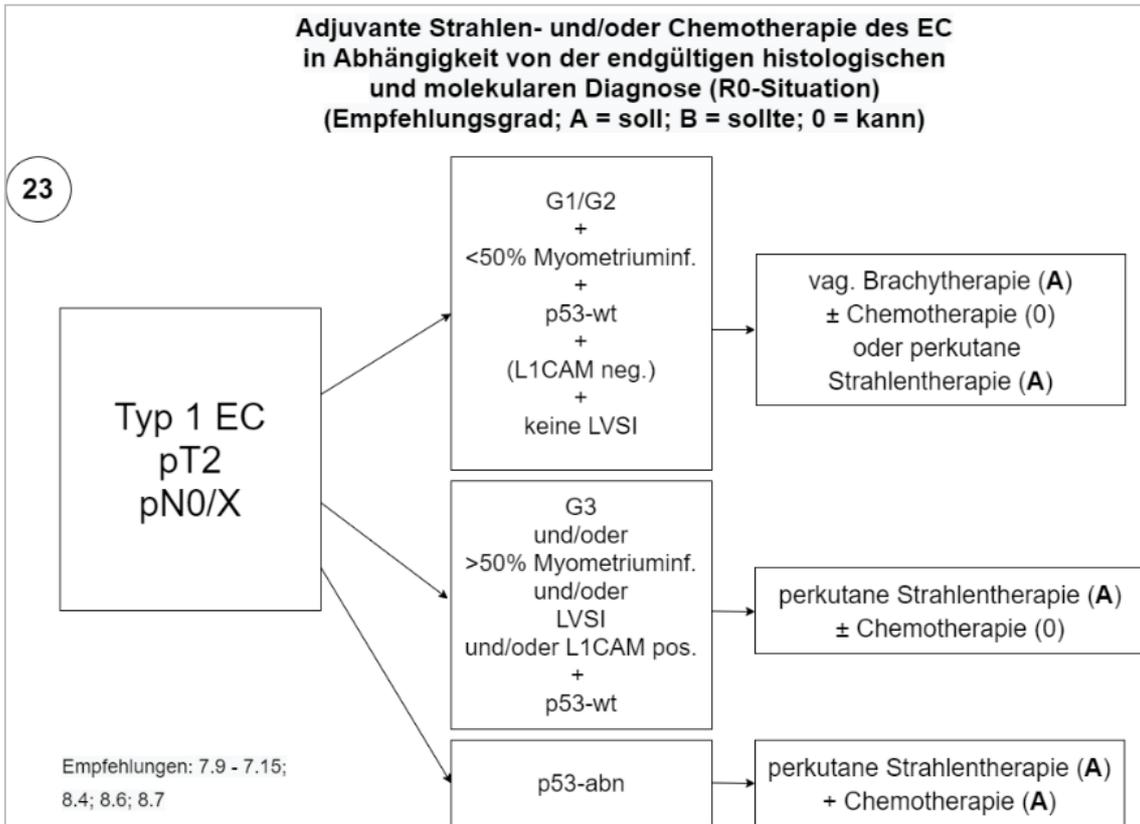
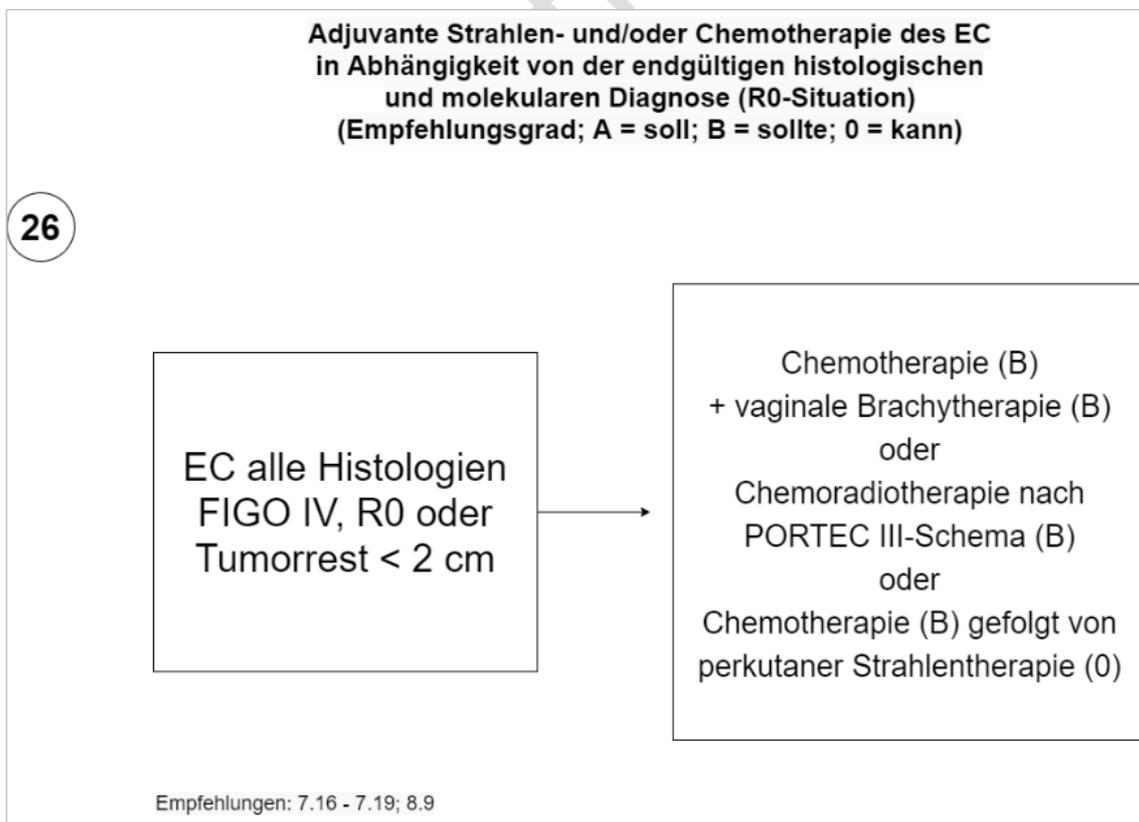
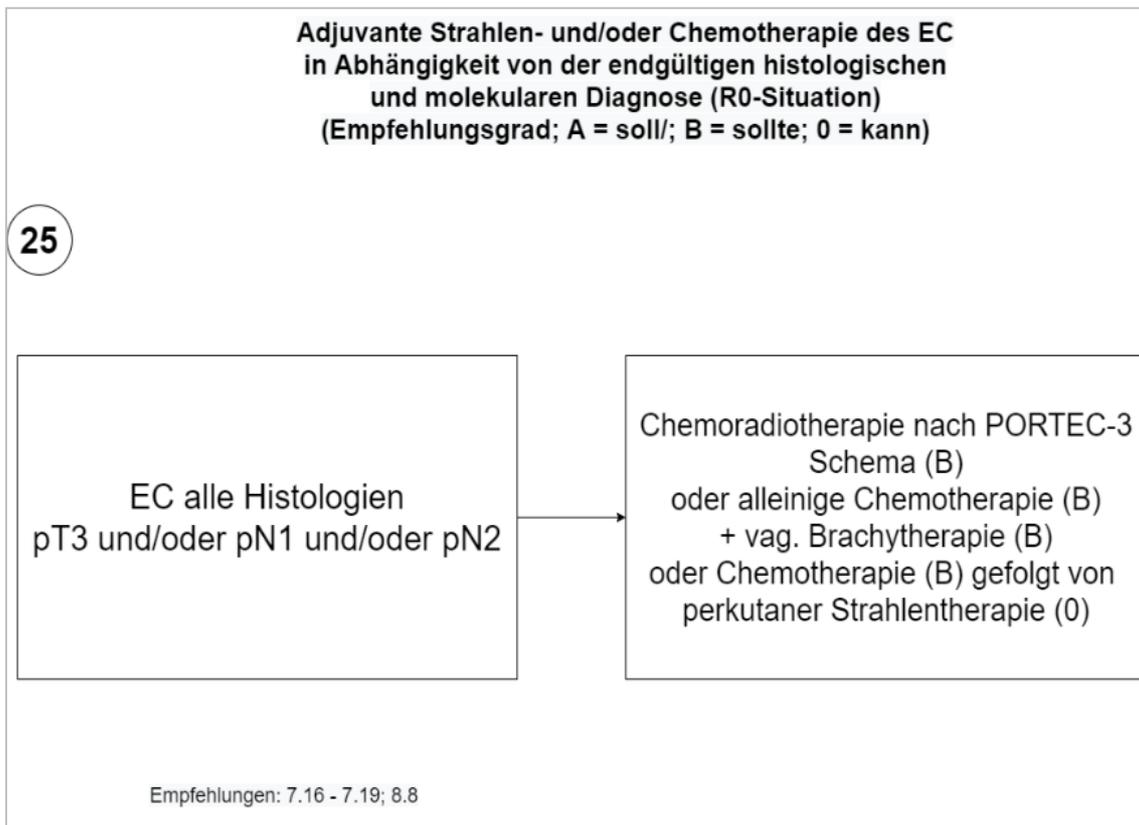


Abbildung 12: Handlungsleitende Algorithmen 11-20







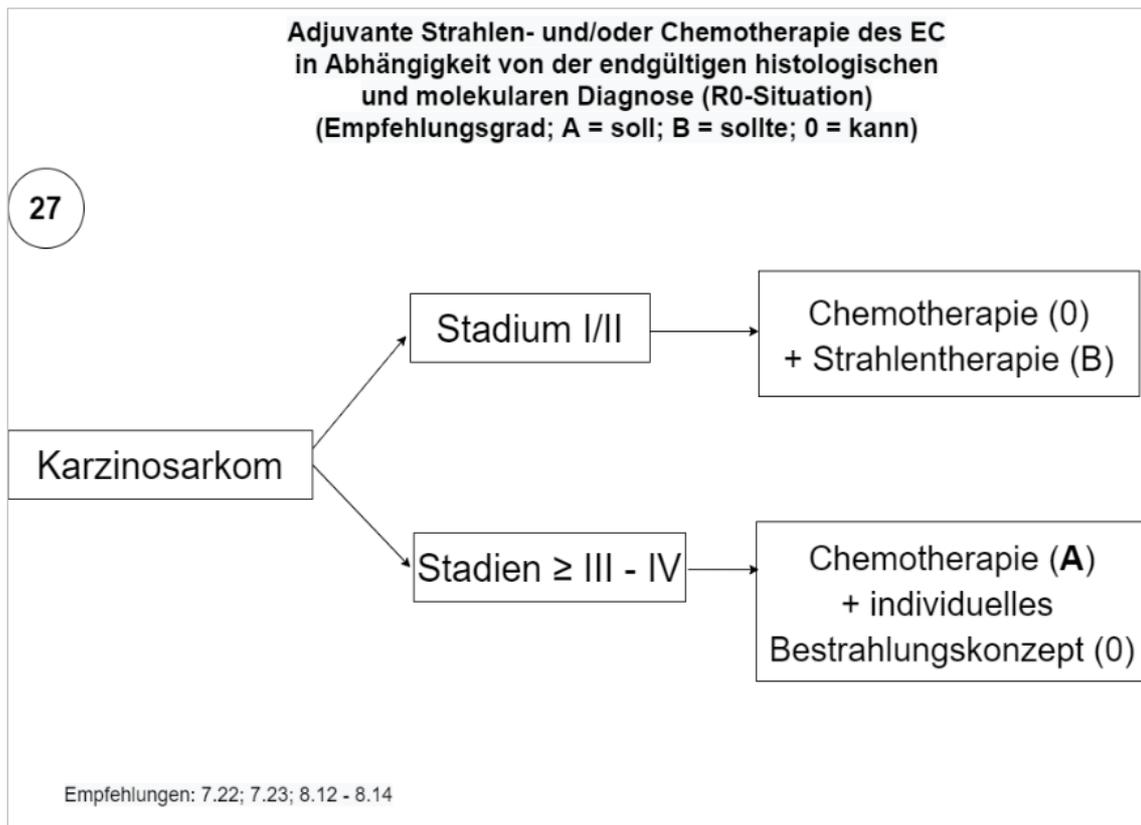


Abbildung 13: Handlungsleitende Algorithmen 20-27

16.2. Kriterien zur Lynch-Syndrom-Diagnostik: extrakolonische Manifestationen

16.2.1. Amsterdam-II-Kriterien

Alle Kriterien müssen zutreffen:

- 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.
- Wenigstens zwei aufeinander folgende Generationen sind betroffen.
- Bei mindestens einem Patienten Diagnosestellung vor dem Alter von 50 Jahren.

Quelle: [927], Institut für Humangenetik Bonn: <https://www.humangenetics.uni-bonn.de/de/beratung/diagnostik/Molekulargenetische-Diagnostik/hereditaeres-nicht-polypooses-kolonkarzinom-hnpcc-lynch-syndrom/klinische-kriterien-fuer-hnpcc>; Abruf am 24.08.2017.

16.2.2. Revidierte Bethesda-Kriterien

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

- Patienten mit kolorektalem Karzinom vor dem 50. Lebensjahr.
- Patienten mit synchronen oder metachronen kolorektalen Karzinomen oder anderen HNPCC-assoziierten Tumoren*, unabhängig vom Alter.
- Patienten mit kolorektalem Karzinom mit MSI-H Histologie** vor dem 60. Lebensjahr.
- 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.
- 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: [779], Institut für Humangenetik Bonn: <https://www.humangenetics.uni-bonn.de/de/beratung/diagnostik/Molekulargenetische-Diagnostik/hereditaeres-nicht-polypooses-kolonkarzinom-hnpcc-lynch-syndrom/klinische-kriterien-fuer-hnpcc>; Abruf am 24.08.2017.

16.3. Änderungen in der Version 3

Tabelle 20: Übersicht der Änderungen in Version 3

Version 2.0	Version 3.01	Änderung
5.7	3.4	modifiziert 2023
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.	Unter der Verwendung von Progesteron oder Dydrogesteron im Rahmen einer -kombinierten Hormonersatztherapie ist bei der Anwendung von mehr als 5 Jahren eine Erhöhung des Risikos der Entstehung eines Endometriumkarzinoms beobachtet worden.	
3.6	3.6	modifiziert 2023
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.	Bei Anwendung einer sequenziell-kombinierten Hormonersatztherapie mit einer Anwendungsdauer <5 Jahren und unter Verwendung eines synthetischen Gestagens über mindestens 10 Tage pro Monat ist keine Erhöhung des Endometriumkarzinomrisikos beobachtet worden.	
3.15	3.14	modifiziert 2023
Eine positive Familienanamnese hinsichtlich Endometriumkarzinom und/oder Kolonkarzinom ist mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten eines Endometriumkarzinoms assoziiert.	Eine hereditäre Prädisposition im Rahmen eines Lynch-Syndroms oder eines Cowden-Syndroms erhöht das Risiko für das Auftreten eines Endometriumkarzinoms.	
4.6	4.6	modifiziert 2023
Bei asymptomatischen Patientinnen unter einer Tamoxifentherapie soll die transvaginale Ultraschalluntersuchung zur Früherkennung eines Endometriumkarzinoms nicht durchgeführt werden.	Bei asymptomatischen Patientinnen unter einer Tamoxifentherapie soll die transvaginale Ultraschalluntersuchung zur Früherkennung eines Endometriumkarzinoms nicht durchgeführt werden. Dies gilt auch	

Version 2.0	Version 3.01	Änderung
	für die verlängerte Therapie über 10 Jahre.	
	4.12	neu 2023
	Bei jeder atypischen uterinen Blutung soll eine zervikal/vaginale zytologische Untersuchung erfolgen.	
6.5	6.5	modifiziert 2023
Beim low risk Typ-I-Endometriumkarzinom pT1a, G1/2, keine bulky nodes, soll keine systematische Lymphadenektomie durchgeführt werden.	Beim low risk Typ-I-Endometriumkarzinom pT1a, G1/2, keine bulky nodes, p53-wt, L1CAM negativ oder nicht bestimmt, soll keine systematische Lymphadenektomie durchgeführt werden.	
6.7	6.7	modifiziert 2023
Liegt präoperativ ein Typ-I-Endometriumkarzinom cT1a, G3, oder cT1b, G1/2 und keine p53-Mutation (d.h. mindestens ein intermediate risk Endometriumkarzinom) vor, kann die Sentinel-Node-Biopsie durchgeführt werden, ggf. gefolgt von einer systematischen LNE. Auf eine primäre systematische LNE sollte verzichtet werden.	Liegt präoperativ ein Typ-I-Endometriumkarzinom cT1a, G3, oder cT1b, G1/2 und keine p53-Mutation, L1CAM negativ oder nicht bestimmt (d.h. mindestens ein intermediate risk Endometriumkarzinom) vor, kann die Sentinel-Node-Biopsie durchgeführt werden, ggf. gefolgt von einer systematischen LNE. Auf eine primäre systematische LNE sollte verzichtet werden.	
7.2	7.2	modifiziert 2023
Im Stadium pT1a, pNX/0, G1 oder G2, endometrioides Endometriumkarzinom (Typ I), p53-wt und L1CAM negativ, keine extensive LVSI nach Hysterektomie mit oder ohne Lymphknotendissektion, sollte weder eine	Im Stadium pT1a, pNX/0, G1 oder G2, endometrioides Endometriumkarzinom (Typ I), p53-wt und L1CAM negativ oder nicht bestimmt, keine extensive LVSI	

Version 2.0	Version 3.01	Änderung
Brachytherapie noch eine Perkutanbestrahlung durchgeführt werden.	nach Hysterektomie mit oder ohne Lymphknotendissektion, sollte weder eine Brachytherapie noch eine Perkutanbestrahlung durchgeführt werden	
7.3	7.3	modifiziert 2023
Im Stadium pT1a, pNX/0 ohne Befall des Myometriums, G3, endometrioides Endometriumkarzinom (Typ I), kann eine vaginale Brachytherapie zur Reduktion des Risikos eines Vaginalrezidivs durchgeführt werden.	Im Stadium pT1a, pNX/0 ohne Befall des Myometriums, G3, POLE-wt, p53-wt, L1Cam negativ oder nicht bestimmt, endometrioides Endometriumkarzinom (Typ I), keine extensive LVSI kann eine vaginale Brachytherapie zur Reduktion des Risikos eines Vaginalrezidivs durchgeführt werden.	
7.3	7.4	modifiziert 2023
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.	Im Stadium pT1a, pNX/0 ohne Befall des Myometriums, G1-3, p53-abn und/oder L1CAM positiv (jeweils POLE Wildtyp), endometrioides Endometriumkarzinom (Typ I), kann eine adjuvante vaginale Brachytherapie oder perkutane Strahlentherapie, ggf. in Kombination mit einer Chemotherapie (p53-abn), durchgeführt werden.	
7.5	7.5	modifiziert 2023
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.	Im Stadium pT1b, G1 oder G2 pNX/0 und im Stadium pT1a (mit Myometriumbefall), G3 pNX/0, endometrioides Endometriumkarzinom (Typ I), p53-wt, L1CAM negativ oder nicht bestimmt, keine extensive LVSI soll	

Version 2.0	Version 3.01	Änderung
	postoperativ die alleinige vaginale Brachytherapie durchgeführt werden.	
7.7	7.7	modifiziert 2023
Eine Bestrahlung sollte in dieser Situation (7.6.) in Kombination mit einer Chemotherapie erfolgen. S. Kapitel Systemtherapie.	Eine Bestrahlung sollte bei p53-abn EC) in Kombination mit einer Chemotherapie erfolgen. S. Kapitel Systemtherapie.	
7.8	7.8	modifiziert 2023
Bei Patientinnen mit endometrioidem Endometriumkarzinom (Typ I) im Stadium pT1b pN0 G3 (ohne LVSI und p53-wt und L1CAM negativ) soll eine vaginale Brachytherapie durchgeführt werden.	Bei Patientinnen mit endometrioidem Endometriumkarzinom (Typ I) im Stadium pT1b pN0 G3 (ohne LVSI und p53-wt und L1CAM negativ oder nicht bestimmt), soll eine vaginale Brachytherapie durchgeführt werden.	
7.10	7.11	modifiziert 2023
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.	Bei Patientinnen im Stadium pT2 pNx, G1/G2, (kleiner 50% Myometriuminfiltration, ohne LVSI, p53-wt, L1CAM negativ oder nicht bestimmt), endometrioides Endometriumkarzinom (Typ I), soll eine vaginale Brachytherapie oder eine perkutane Strahlentherapie durchgeführt werden.	
7.15	7.15	modifiziert 2023
Bei Patientinnen mit endometrioidem Endometriumkarzinom (Typ I) pT2 pN0 mit Risikofaktoren (> 50% Myometriuminfiltration oder LVSI oder L1CAM positiv) sollte eine perkutane pelvine Strahlentherapie erfolgen.	Bei Patientinnen mit endometrioidem Endometriumkarzinom (Typ I) pT2 pN0 mit Risikofaktoren (G3, > 50% Myometriuminfiltration oder LVSI oder L1CAM positiv), sollte eine perkutane pelvine Strahlentherapie erfolgen.	

Version 2.0	Version 3.01	Änderung
	7.16	neu 2023
	Die perkutane Strahlentherapie sollte als intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT) durchgeführt werden.	
7.20	7.21	modifiziert 2023
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.	Bei Vorliegen von besonderen Risikofaktoren für ein vaginales Rezidiv (Stadium II mit LVSI oder Stadium IIIB-vaginal) oder knappem vaginalen Resektionsrand, kann nach der postoperativen Beckenbestrahlung nach Hysterektomie eine zusätzliche vaginale Brachytherapie als Boost durchgeführt werden.	
7.21	7.22	modifiziert 2023
Patientinnen mit serösen Endometriumkarzinomen und Patientinnen mit p53-mutierten Endometriumkarzinomen aller Stadien sollten eine vaginale Brachytherapie (Stadium I) bzw. eine adjuvante perkutane Strahlentherapie (ab Stadium II) erhalten.	Patientinnen mit Typ-II-Endometriumkarzinomen werden behandelt wie Frauen mit p53-abn EC und POLE-wt.	
8.2	8.2	modifiziert 2023
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.	Patientinnen mit primärem Typ-I-Endometriumkarzinom im Stadium pT1a/b G1 und G2 cN0/ pNsn0, p53-wt und L1CAM-neg. oder nicht bestimmt sollen keine adjuvante Chemotherapie erhalten.	
8.3	8.3	modifiziert 2023
Für Patientinnen mit endometrioidem oder anderem Typ-I-Endometriumkarzinom im	Für Patientinnen mit endometrioidem oder anderem Typ-	

Version 2.0	Version 3.01	Änderung
Stadium pT1a G3 cN0 oder pN0, p53-wt, liegen keine ausreichenden Daten zum Nutzen einer adjuvanten Chemotherapie vor.	I-Endometriumkarzinom im Stadium pT1a G3 cN0 oder pN0, p53-wt, L1CAM positiv liegen keine ausreichenden Daten zum Nutzen einer adjuvanten Chemotherapie vor.	
	8.6	neu 2023
	Bei Patientinnen mit serösem Endometriumkarzinom im Stadium Ia ohne Myometriebefall kann zusätzlich zur fakultativen Brachytherapie oder perkutanen Strahlentherapie eine adjuvante Chemotherapie durchgeführt werden.	
8.6	8.7	modifiziert 2023
Bei Patientinnen mit serösem Endometriumkarzinom im FIGO Stadium I – III sollte eine adjuvante Therapie nach dem PORTEC-III-Schema (= Radiochemotherapie gefolgt von Chemotherapie) durchgeführt werden. Bei serösen Endometriumkarzinomen im Stadium III kann alternativ eine alleinige adjuvante Chemotherapie durchgeführt werden (Carboplatin AUC 6 / Paclitaxel 175 mg/m ²).	Bei Patientinnen mit serösem Endometriumkarzinom im FIGO Stadium Ia mit Myometriebefall bis Stadium III sollte eine adjuvante Therapie nach dem PORTEC-III-Schema (= Radiochemotherapie gefolgt von Chemotherapie) durchgeführt werden. Bei serösen Endometriumkarzinomen im Stadium III kann alternativ eine alleinige adjuvante Chemotherapie durchgeführt werden (Carboplatin AUC 6 / Paclitaxel 175 mg/m ²).	
8.12	8.13	modifiziert 2023
Patientinnen mit Karzinosarkom FIGO-Stadium I oder II können eine adjuvante Chemotherapie mit Carboplatin/Paclitaxel (in einer Dosierung Paclitaxel 175 mg/m ² Tag 1 Carboplatin AUC 6 Tag 1) oder Cisplatin/Ifosfamid (in einer Dosierung von	Patientinnen mit Karzinosarkom FIGO-Stadium I bis IV sollen eine adjuvante Chemotherapie mit Carboplatin/Paclitaxel (in einer Dosierung Paclitaxel 175 mg/m ² Tag 1 und Carboplatin AUC 6 Tag 1, q21) erhalten.	

Version 2.0	Version 3.01	Änderung
Ifosfamid 1,6 g/m ² Tag 1-4 und Cisplatin 20 mg/m ² Tag 1-4) erhalten.		
9.20	9.20	modifiziert 2023
Bei Patientinnen mit rezidiviertem oder primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom mit mikrosatelliten-instabilem/mismatch-repair-defizientem Tumorgewebe (MSI-H oder dMMR) kann nach einer Vorbehandlung durch eine platinbasierte Chemotherapie eine Immuntherapie mit Dostarlimab (4 Zyklen 500mg i.v. d1, q3w gefolgt von 1000mg i.v. d1, q6w) oder mit Pembrolizumab (200 mg i.v. d1, q21 oder 400 mg i.v. d1, q42) durchgeführt werden.	Bei Patientinnen mit rezidiviertem oder primär fortgeschrittenem Endometriumkarzinom mit mikrosatelliten-instabilem/mismatch-repair-defizientem Tumorgewebe (MSI-H oder dMMR) kann nach einer Vorbehandlung durch eine platinbasierte Chemotherapie eine Immuntherapie mit Dostarlimab (4 Zyklen 500mg i.v. d1, q3w gefolgt von 1000mg i.v. d1, q6w) oder mit Pembrolizumab (200 mg i.v. d1, q21 oder 400 mg i.v. d1, q42) durchgeführt werden. Angesichts der hohen Toxizität der Kombinationstherapie mit einem Multikinase-Inhibitor kann die Monotherapie bei diesen Patientinnen bevorzugt eingesetzt werden.	

17. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Abklärung bei abnormer prämenopausaler Blutung.....	61
Abbildung 2: Algorithmus „Diagnostisches Vorgehen bei Blutungen bei peri- bzw. postmenopausalen Frauen“	64
Abbildung 3: Messung der Invasionstiefe beim Endometriumkarzinom	77
Abbildung 4: Aufarbeitung der Tuben beim EC nach dem SEE-FIM-like Protokoll.....	87
Abbildung 5: Zielstellung der immunhistochemischen Analyse der Mismatch Repair Proteine beim Endometriumkarzinom	90
Abbildung 6: Algorithmus der immunhistochemischen Analyse der MMR-Proteine beim Endometriumkarzinom	91
Abbildung 7: Empfohlener Algorithmus zur molekularen Klassifikation des Endometriumkarzinoms	99

Abbildung 8: Ablauf der MMR-Diagnostik bei auffälligem Befund in der immunhistochemischen oder molekular-pathologischen Untersuchung ..	206
Abbildung 9: Versorgungsstrukturen für die Diagnose und Therapie des Endometriumkarzinoms	255
Abbildung 10: Behandlungsnetzwerk im zertifizierten Gynäkologischen Krebszentrum	256

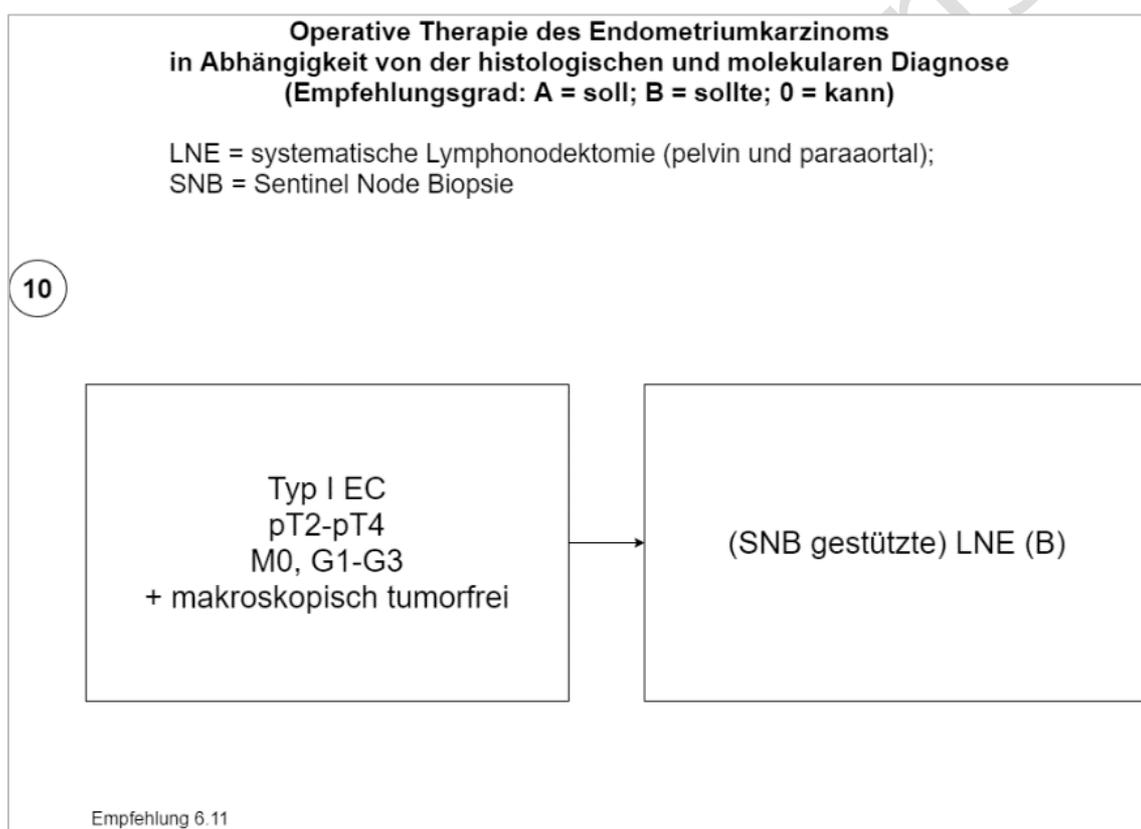


Abbildung 11: Handlungsleitenden Algorithmen 1-10	265
Abbildung 12: Handlungsleitende Algorithmen 11-20	270
Abbildung 13: Handlungsleitende Algorithmen 20-27	274

18. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch)	15
Tabelle 2: Arbeitsgruppen und deren Mitglieder	18
Tabelle 3: Abkürzungsverzeichnis	20
Tabelle 4: Schema der Empfehlungsgraduierung	28
Tabelle 5: Festlegungen hinsichtlich der Konsensstärke	29

Tabelle 6: Übersicht über die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für Deutschland, ICD-10 C54-C55.....	32
Tabelle 7: Endometriumkarzinomrisiko in Abhängigkeit von BMI und kombinierter HRT-Anwendung.....	36
Tabelle 8: Das Risiko für das Auftreten eines Endometriumkarzinoms.....	48
Tabelle 9: Metaanalysen zur diagnostischen Genauigkeit von Schnittbildgebung bei der Erstdiagnostik des primären Endometriumkarzinoms.....	71
Tabelle 10: Binäres/dualistisches Modell des Endometriumkarzinoms.....	72
Tabelle 11: WHO-Einteilung endometrialer Hyperplasie (Nomenklatur).....	74
Tabelle 12: Die neue (überarbeitet 2020) FIGO-/TNM-Klassifikation des Endometriumkarzinoms.....	84
Tabelle 13: Klinisch-pathologische Charakteristika der einzelnen molekularen Typen des Endometriumkarzinoms.....	95
Tabelle 14: Risikostratifizierung des Endometriumkarzinoms nach ESGO/ESTRO/ESP in Abhängigkeit von der molekularen Klassifikation.....	96
Tabelle 15: Zusammenfassung von Standard-*, Risiko- und Prognosefaktoren und deren Therapierelevanz beim Endometriumkarzinom und malignen Müllerschen Misch tumor (MMMT; Karzinosarkom).....	107
Tabelle 16: Vorschlag zur stadienadaptierten Strahlentherapie beim uterinen Karzinosarkom.....	166
Tabelle 17: Tumorrisiken und Mutationsdetektionsraten.....	199
Tabelle 18: Empfehlungen der S3-Leitlinie „Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatienten“, Version 1.1, Update Stand Juni 2021 [494].....	217
Tabelle 19: Qualitätsindikatoren.....	246
Tabelle 20: Übersicht der Änderungen in Version 3.....	276

19. Literaturverzeichnis

1. ICD-10-GM 2018 Systematisches Verzeichnis : Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme. 2017
2. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). AWMF-Regelwerk „Leitlinien“. 2017
3. Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. BMJ. 2004;328:1490. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15205295>

4. Robert K, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e V. Krebs in Deutschland 2015/2016. 2019
5. Grady D, Gebretsadik T, Kerlikowske K, Ernster V, Petitti D. Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a meta-analysis (Structured abstract). *Obstetrics and Gynecology*. 1995;85:304-313. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7824251>
6. Nelson HD, Humphrey LL, Nygren P, Teutsch SM, Allan JD. Postmenopausal hormone replacement therapy: scientific review. *JAMA*. 2002;288:872-81. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12186605>
7. Allen NE, Tsilidis KK, Key TJ, Dossus L, Kaaks R, Lund 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;172:1394-403. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20961969>
8. Lacey JV, Brinton LA, Lubin JH, Sherman ME, Schatzkin A, Schairer C. Endometrial carcinoma risks among menopausal estrogen plus progestin and unopposed estrogen users in a cohort of postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14:1724-31. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16030108>
9. Razavi P, Pike MC, Horn-Ross PL, Templeman C, Bernstein L, Ursin G. Long-term postmenopausal hormone therapy and endometrial cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010;19:475-83. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20086105>
10. Beral V, Bull D, Reeves G. Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet*. 2005;365:1543-51. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15866308>
11. Tempfer C, Hilal Z, Kern P, Juhasz-Boess I, Rezniczek G. Menopausal Hormone Therapy and Risk of Endometrial Cancer: A Systematic Review. *Cancers (Basel)*. 2020;12(8): URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32781573/>
12. Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, Lethaby A, Lee J. Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;1:Cd004143
13. Beral V, Bull D, Reeves G. Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet*. 2005;365:1543-51. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15866308>
14. Lacey JV, Brinton LA, Lubin JH, Sherman ME, Schatzkin A, Schairer C. Endometrial carcinoma risks among menopausal estrogen plus progestin and unopposed estrogen users in a cohort of postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14:1724-31. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16030108>
15. Nelson HD, Humphrey LL, Nygren P, Teutsch SM, Allan JD. Postmenopausal hormone replacement therapy: scientific review. *JAMA*. 2002;288:872-81. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12186605>
16. Grady D, Gebretsadik T, Kerlikowske K, Ernster V, Petitti D. Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a meta-analysis (Structured abstract). *Obstetrics and Gynecology*. 1995;85:304-313. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7824251>
17. Allen NE, Tsilidis KK, Key TJ, Dossus L, Kaaks R, Lund 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;172:1394-403. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20961969>

18. Chlebowski RT, Anderson GL, Sarto GE, Haque R, Runowicz CD, Aragaki AK, et al. Continuous Combined Estrogen Plus Progestin and Endometrial Cancer: The Women's Health Initiative Randomized Trial. *J Natl Cancer Inst.* 2015;108: URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26668177>
19. Fournier A, Dossus L, Mesrine S, Vilier A, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, et al. Risks of endometrial cancer associated with different hormone replacement therapies in the E3N cohort, 1992-2008. *Am J Epidemiol.* 2014;180:508-17. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25008104>
20. Mørch L, Kjaer S, Keiding N, Løkkegaard E, Lidegaard Ø. The influence of hormone therapies on type I and II endometrial cancer: A nationwide cohort study. *Int J Cancer.* 2016;138(6):1506-15. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26421912/>
21. Doherty JA, Cushing-Haugen KL, Saltzman BS, Voigt LF, Hill DA, Beresford SA, et al. Long-term use of postmenopausal estrogen and progestin hormone therapies and the risk of endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;197:139 e1-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17689625>
22. Sjögren LL, Mørch LS, Løkkegaard E. Hormone replacement therapy and the risk of endometrial cancer: A systematic review. *Maturitas.* 2016;91:25-35
23. Chlebowski RT, Anderson GL, Sarto GE, Haque R, Runowicz CD, Aragaki AK, et al. Continuous Combined Estrogen Plus Progestin and Endometrial Cancer: The Women's Health Initiative Randomized Trial. *J Natl Cancer Inst.* 2015;108: URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26668177>
24. Phipps AI, Doherty JA, Voigt LF, Hill DA, Beresford SA, Rossing MA, et al. Long-term use of continuous-combined estrogen-progestin hormone therapy and risk of endometrial cancer. *Cancer Causes Control.* 2011;22:1639-46. URL: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10552-011-9840-6>
25. Razavi P, Pike MC, Horn-Ross PL, Templeman C, Bernstein L, Ursin G. Long-term postmenopausal hormone therapy and endometrial cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010;19:475-83. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20086105>
26. Fournier A, Dossus L, Mesrine S, Vilier A, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, et al. Risks of endometrial cancer associated with different hormone replacement therapies in the E3N cohort, 1992-2008. *Am J Epidemiol.* 2014;180:508-17. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25008104>
27. Judd H, Mebane-Sims I, Legault C. Effects of hormone replacement therapy on endometrial histology in postmenopausal women The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. *JAMA.* 1996;275:370-5. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8569016>
28. Crosbie EJ, Zwahlen M, Kitchener HC, Egger M, Renehan AG. Body mass index, hormone replacement therapy, and endometrial cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010;19:3119-30. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21030602>
29. Nelson HD, Smith ME, Griffin JC, Fu R. Use of medications to reduce risk for primary breast cancer: a systematic review for the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2013;158:604-14. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23588749>
30. Al-Mubarak M, Tibau A, Templeton AJ, Cescon DW, Ocana A, Seruga B, et al. Extended adjuvant tamoxifen for early breast cancer: a meta-analysis. *PLoS One.* 2014;9:e88238. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24586311>

31. Braithwaite RS, Chlebowski RT, Lau J, George S, Hess R, Col NF. Meta-analysis of vascular and neoplastic events associated with tamoxifen. *J Gen Intern Med.* 2003;18:937-47. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14687281>
32. DeMichele A, Troxel AB, Berlin JA, Weber AL, Bunin GR, Turzo E, et al. Impact of raloxifene or tamoxifen use on endometrial cancer risk: a population-based case-control study. *J Clin Oncol.* 2008;26:4151-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18757329>
33. Emons G, Mustea A, Tempfer C. Tamoxifen and Endometrial Cancer: A Janus-Headed Drug. *Cancers (Basel).* 2020;12(9): URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32906618/>
34. Braithwaite RS, Chlebowski RT, Lau J, George S, Hess R, Col NF. Meta-analysis of vascular and neoplastic events associated with tamoxifen. *J Gen Intern Med.* 2003;18:937-47. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14687281>
35. Nelson HD, Smith ME, Griffin JC, Fu R. Use of medications to reduce risk for primary breast cancer: a systematic review for the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2013;158:604-14. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23588749>
36. C, I, a, r, k, e, et al. WITHDRAWN: Tamoxifen for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;Cd000486. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18843611>
37. Al-Mubarak M, Tibau A, Templeton AJ, Cescon DW, Ocana A, Seruga B, et al. Extended adjuvant tamoxifen for early breast cancer: a meta-analysis. *PLoS One.* 2014;9:e88238. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24586311>
38. Emons G, Mustea A, Tempfer C. Tamoxifen and Endometrial Cancer: A Janus-Headed Drug. *Cancers (Basel).* 2020;12: URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32906618/>
39. DeMichele A, Troxel AB, Berlin JA, Weber AL, Bunin GR, Turzo E, et al. Impact of raloxifene or tamoxifen use on endometrial cancer risk: a population-based case-control study. *J Clin Oncol.* 2008;26:4151-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18757329>
40. 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;16:1061-1070. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26254030>
41. Gierisch JM, Coeytaux RR, Urrutia RP, Havrilesky LJ, Moorman PG, Lowery WJ, et al. Oral contraceptive use and risk of breast, cervical, colorectal, and endometrial cancers: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2013;22:1931-43. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24014598>
42. Ignatov A, Ortmann O. Endocrine Risk Factors of Endometrial Cancer: Polycystic Ovary Syndrome, Oral Contraceptives, Infertility, Tamoxifen. *Cancers (Basel).* 2020;12(7): URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32630728/>
43. Schlesselman JJ. Risk of endometrial cancer in relation to use of combined oral contraceptives A practitioner's guide to meta-analysis. *Hum Reprod.* 1997;12:1851-63. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9363696>
44. Gorenoi V, Schonermack MP, Hagen A. Benefits and risks of hormonal contraception for women. *GMS Health Technol Assess.* 2007;3:Doc06. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21289940>
45. Gierisch JM, Coeytaux RR, Urrutia RP, Havrilesky LJ, Moorman PG, Lowery WJ, et al. Oral contraceptive use and risk of breast, cervical, colorectal, and endometrial cancers: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2013;22:1931-43. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24014598>

46. Dossus L, Allen N, Kaaks R, Bakken K, Lund E, Tjonneland A, et al. Reproductive risk factors and endometrial cancer: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer*. 2009;127:442-51. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19924816>
47. 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;16:1061-1070. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26254030>
48. Parazzini F, Pelucchi C, Talamini R, Montella M, La Vecchia C. Use of fertility drugs and risk of endometrial cancer in an Italian case-control study. *Eur J Cancer Prev*. 2010;19:428-30. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20634699>
49. Siristatidis C, Sergentanis TN, Kanavidis P, Trivella M, Sotiraki M, Mavromatis I, et al. Controlled ovarian hyperstimulation for IVF: impact on ovarian, endometrial and cervical cancer--a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update*. 2013;19:105-123. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23255514>
50. Skalkidou A, Sergentanis TN, Gialamas SP, Georgakis MK, Psaltopoulou T, Trivella M, et al. Risk of endometrial cancer in women treated with ovary-stimulating drugs for subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;3:Cd010931
51. Parazzini F, Pelucchi C, Talamini R, Montella M, La Vecchia C. Use of fertility drugs and risk of endometrial cancer in an Italian case-control study. *Eur J Cancer Prev*. 2010;19:428-30. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20634699>
52. Siristatidis C, Sergentanis TN, Kanavidis P, Trivella M, Sotiraki M, Mavromatis I, et al. Controlled ovarian hyperstimulation for IVF: impact on ovarian, endometrial and cervical cancer--a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update*. 2013;19:105-123. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23255514>
53. Barcroft J, Galazis N, Jones B, Getreu N, Bracewell-Milnes T, Grewal K, et al. Fertility treatment and cancers-the eternal conundrum: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 2021;36(4):1093-1107. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33586777/>
54. Ettinger B, Kenemans P, Johnson SR, Mol-Arts M, Van Os S, Seifert W, et al. Endometrial effects of tibolone in elderly, osteoporotic women. *Obstet Gynecol*. 2008;112:653-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18757665>
55. Ettinger B, Kenemans P, Johnson SR, Mol-Arts M, Van Os S, Seifert W, et al. Endometrial effects of tibolone in elderly, osteoporotic women. *Obstet Gynecol*. 2008;112:653-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18757665>
56. Formoso G, Perrone E, Maltoni S, Balduzzi S, D'Amico R, Bassi C, et al. Short and long term effects of tibolone in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;2:Cd008536
57. Dossus L, Allen N, Kaaks R, Bakken K, Lund E, Tjonneland A, et al. Reproductive risk factors and endometrial cancer: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer*. 2009;127:442-51. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19924816>
58. Karageorgi S, Hankinson SE, Kraft P, De Vivo I. Reproductive factors and postmenopausal hormone use in relation to endometrial cancer risk in the Nurses' Health Study cohort 1976-2004. *Int J Cancer*. 2009;126:208-16. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19551854>
59. Setiawan VW, Pike MC, Karageorgi S, Deming SL, Anderson K, Bernstein L, 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;176:269-78. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22831825>

60. Friberg E, Orsini N, Mantzoros CS, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of endometrial cancer: a meta-analysis. *Diabetologia*. 2007;50:1365-74. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17476474>
61. Haoula Z, Salman M, Atiomo W. Evaluating the association between endometrial cancer and polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2012;27:1327-31. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22367984>
62. Choi Y, Giovannucci E, Lee JE. Glycaemic index and glycaemic load in relation to risk of diabetes-related cancers: a meta-analysis. *Br J Nutr*. 2012;108:1934-47. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23167978>
63. Gnagnarella P, Gandini S, La Vecchia C, Maisonneuve P. Glycemic index, glycemic load, and cancer risk: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2008;87:1793-801. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18541570>
64. Liao C, Zhang D, Mungo C, Andrew Tompkins D, Zeidan AM. 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;135:163-171. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4404750/>
65. Barone BB, Yeh HC, Snyder CF, Peairs KS, Stein KB, Derr RL, et al. Long-term all-cause mortality in cancer patients with preexisting diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Jama*. 2008;300:2754-64. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19088353>
66. Chittenden BG, Fullerton G, Maheshwari A, Bhattacharya S. Polycystic ovary syndrome and the risk of gynaecological cancer: a systematic review. *Reprod Biomed Online*. 2009;19:398-405. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19778486>
67. Huang Y, Cai X, Qiu M, Chen P, Tang H, Hu Y, et al. Prediabetes and the risk of cancer: a meta-analysis. *Diabetologia*. 2014;57:2261-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25208757>
68. Barry JA, Azizia MM, Hardiman PJ. Risk of endometrial, ovarian and breast cancer in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2014;20:748-58. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24688118>
69. Fearnley EJ, Marquart L, Spurdle AB, Weinstein P, Webb PM. 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;21:2303-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20953904>
70. Gottschau M, Kjaer SK, Jensen A, Munk C, Mellemkjaer L. Risk of cancer among women with polycystic ovary syndrome: a Danish cohort study. *Gynecol Oncol*. 2014;136:99-103. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25451694>
71. Luo J, Beresford S, Chen C, Chlebowski R, Garcia L, Kuller L, et al. Association between diabetes, diabetes treatment and risk of developing endometrial cancer. *Br J Cancer*. 2014;111:1432-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4183842/>
72. Mulholland HG, Murray LJ, Cardwell CR, Cantwell MM. Dietary glycaemic index, glycaemic load and endometrial and ovarian cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer*. 2008;99:434-41. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2527795/>
73. Nagle CM, Olsen CM, Ibiebele TI, Spurdle AB, Webb PM. 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*. 2012;52:705-15. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22648201>

74. Zhang ZH, Su PY, Hao JH, Sun YH. 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;23:294-303. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23287960>
75. Dobbins M, Decorby K, Choi BC. The Association between Obesity and Cancer Risk: A Meta-Analysis of Observational Studies from 1985 to 2011. *ISRN Prev Med*. 2013;2013:680536. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24977095>
76. Crosbie EJ, Zwahlen M, Kitchener HC, Egger M, Renehan AG. Body mass index, hormone replacement therapy, and endometrial cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010;19:3119-30. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21030602>
77. Bergstrom A, Pisani P, Tenet V, Wolk A, Adami HO. Overweight as an avoidable cause of cancer in Europe. *Int J Cancer*. 2001;91:421-30. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11169969>
78. Reeves KW, Carter GC, Rodabough RJ, Lane D, McNeeley SG, Stefanick ML, et al. Obesity in relation to endometrial cancer risk and disease characteristics in the Women's Health Initiative. *Gynecol Oncol*. 2011;121:376-82. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21324514>
79. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet*. 2008;371:569-78. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18280327>
80. Ward KK, Roncancio AM, Shah NR, Davis MA, Saenz CC, McHale MT, 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;209:579 e1-5. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23938608>
81. Dörk T, Hillemanns P, Tempfer C, Breu J, Fleisch M. Genetic Susceptibility to Endometrial Cancer: Risk Factors and Clinical Management. *Cancers (Basel)*. 2020;12(9): URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32854222/>
82. Ma X, Zhao L, Sun J, Yang Y, Zheng J, Gao J, et al. Association between breastfeeding and risk of endometrial cancer: a meta-analysis of epidemiological studies. *Eur J Cancer Prev*. 2018;27(2):144-151. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26258808/>
83. Setiawan VW, Pike MC, Karageorgi S, Deming SL, Anderson K, Bernstein L, 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;176:269-78. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22831825>
84. Karageorgi S, Hankinson SE, Kraft P, De Vivo I. Reproductive factors and postmenopausal hormone use in relation to endometrial cancer risk in the Nurses' Health Study cohort 1976-2004. *Int J Cancer*. 2009;126:208-16. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19551854>
85. Friberg E, Orsini N, Mantzoros CS, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of endometrial cancer: a meta-analysis. *Diabetologia*. 2007;50:1365-74. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17476474>
86. Barone BB, Yeh HC, Snyder CF, Peairs KS, Stein KB, Derr RL, et al. Long-term all-cause mortality in cancer patients with preexisting diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Jama*. 2008;300:2754-64. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19088353>
87. Huang Y, Cai X, Qiu M, Chen P, Tang H, Hu Y, et al. Prediabetes and the risk of cancer: a meta-analysis. *Diabetologia*. 2014;57:2261-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25208757>

88. Zhang ZH, Su PY, Hao JH, Sun YH. 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;23:294-303. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23287960>
89. Liao C, Zhang D, Mungo C, Andrew Tompkins D, Zeidan AM. 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;135:163-171. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4404750/>
90. Luo J, Beresford S, Chen C, Chlebowski R, Garcia L, Kuller L, et al. Association between diabetes, diabetes treatment and risk of developing endometrial cancer. *Br J Cancer*. 2014;111:1432-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4183842/>
91. Gnagnarella P, Gandini S, La Vecchia C, Maisonneuve P. Glycemic index, glycemic load, and cancer risk: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2008;87:1793-801. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18541570>
92. Mulholland HG, Murray LJ, Cardwell CR, Cantwell MM. Dietary glycaemic index, glycaemic load and endometrial and ovarian cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer*. 2008;99:434-41. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2527795/>
93. Choi Y, Giovannucci E, Lee JE. Glycaemic index and glycaemic load in relation to risk of diabetes-related cancers: a meta-analysis. *Br J Nutr*. 2012;108:1934-47. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23167978>
94. Nagle CM, Olsen CM, Ibiebele TI, Spurdle AB, Webb PM. 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*. 2012;52:705-15. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22648201>
95. Bjorge T, Stocks T, Lukanova A, Tretli S, Selmer R, Manjer J, et al. Metabolic syndrome and endometrial carcinoma. *Am J Epidemiol*. 2010;171:892-902. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20219764>
96. Esposito K, Chiodini P, Colao A, Lenzi A, Giugliano D. Metabolic syndrome and risk of cancer: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*. 2012;35:2402-11. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23093685>
97. Baptiste CG, Battista MC, Trottier A, Baillargeon JP. Insulin and hyperandrogenism in women with polycystic ovary syndrome. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2009;122:42-52. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20036327>
98. Palomba S, de Wilde MA, Falbo A, Koster MP, La Sala GB, Fauser BC. Pregnancy complications in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update*. 2015;21:575-92. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26117684>
99. Fearnley EJ, Marquart L, Spurdle AB, Weinstein P, Webb PM. 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;21:2303-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20953904>
100. Gottschau M, Kjaer SK, Jensen A, Munk C, Mellekjær L. Risk of cancer among women with polycystic ovary syndrome: a Danish cohort study. *Gynecol Oncol*. 2014;136:99-103. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25451694>
101. Chittenden BG, Fullerton G, Maheshwari A, Bhattacharya S. Polycystic ovary syndrome and the risk of gynaecological cancer: a systematic review. *Reprod Biomed Online*. 2009;19:398-405. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19778486>

102. Haoula Z, Salman M, Atiomo W. Evaluating the association between endometrial cancer and polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2012;27:1327-31. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22367984>
103. Barry JA, Azizia MM, Hardiman PJ. Risk of endometrial, ovarian and breast cancer in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2014;20:748-58. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24688118>
104. Ward KK, Roncancio AM, Shah NR, Davis MA, Saenz CC, McHale MT, 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;209:579 e1-5. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23938608>
105. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet.* 2008;371:569-78. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18280327>
106. Dobbins M, Decorby K, Choi BC. The Association between Obesity and Cancer Risk: A Meta-Analysis of Observational Studies from 1985 to 2011. *ISRN Prev Med.* 2013;2013:680536. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24977095>
107. Bergstrom A, Pisani P, Tenet V, Wolk A, Adami HO. Overweight as an avoidable cause of cancer in Europe. *Int J Cancer.* 2001;91:421-30. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11169969>
108. Reeves KW, Carter GC, Rodabough RJ, Lane D, McNeeley SG, Stefanick ML, et al. Obesity in relation to endometrial cancer risk and disease characteristics in the Women's Health Initiative. *Gynecol Oncol.* 2011;121:376-82. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21324514>
109. Cote ML, Alhaji T, Ruterbusch JJ, Bernstein L, Brinton LA, Blot WJ, et al. Risk factors for endometrial cancer in black and white women: a pooled analysis from the Epidemiology of Endometrial Cancer Consortium (E2C2). *Cancer Causes Control.* 2014;26:287-96. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25534916>
110. Win AK, Reece JC, Ryan S. Family history and risk of endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2015;125:89-98. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25560109>
111. Liu J, Jiang W, Mao K, An Y, Su F, Kim BY, et al. Elevated risks of subsequent endometrial cancer development among breast cancer survivors with different hormone receptor status: a SEER analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2015;150:439-45. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25764167>
112. Bandera EV, Kushi LH, Moore DF, Gifkins DM, McCullough ML. Association between dietary fiber and endometrial cancer: a dose-response meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2007;86:1730-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2214669/>
113. Myung SK, Ju W, Choi HJ, Kim SC. Soy intake and risk of endocrine-related gynaecological cancer: a meta-analysis. *BJOG.* 2009;116:1697-705. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19775307>
114. Ollberding NJ, Lim U, Wilkens LR, Setiawan VW, Shvetsov YB, Henderson BE, et al. Legume, soy, tofu, and isoflavone intake and endometrial cancer risk in postmenopausal women in the multiethnic cohort study. *J Natl Cancer Inst.* 2011;104:67-76. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22158125>
115. Bandera EV, Gifkins DM, Moore DF, McCullough ML, Kushi LH. Antioxidant vitamins and the risk of endometrial cancer: a dose-response meta-analysis. *Cancer Causes Control.* 2009;20:699-711. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19083131>

116. Inoue-Choi M, Robien K, Mariani A, Cerhan JR, Anderson KE. Sugar-sweetened beverage intake and the risk of type I and type II endometrial cancer among postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2013;22:2384-94. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24273064>
117. Yu X, Bao Z, Zou J, Dong J. Coffee consumption and risk of cancers: a meta-analysis of cohort studies. *BMC Cancer.* 2011;11:96. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21406107>
118. Je Y, Hankinson SE, Tworoger SS, De Vivo I, Giovannucci E. A prospective cohort study of coffee consumption and risk of endometrial cancer over a 26-year follow-up. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2011;20:2487-95. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22109346>
119. Bravi F, Scotti L, Bosetti C, Gallus S, Negri E, La Vecchia C, et al. Coffee drinking and endometrial cancer risk: a metaanalysis of observational studies. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;200:130-5. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19110217>
120. Uccella S, Mariani A, Wang AH, Vierkant RA, Cliby WA, Robien K, et al. Intake of coffee, caffeine and other methylxanthines and risk of Type I vs Type II endometrial cancer. *Br J Cancer.* 2013;109:1908-13. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24022184>
121. Tang NP, Li H, Qiu YL, Zhou GM, Ma J. Tea consumption and risk of endometrial cancer: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;201:605.e1-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19766982>
122. Ma X, Zhao L, Sun J, Yang Y, Zheng J, Gao J, et al. Association between breastfeeding and risk of endometrial cancer: a meta-analysis of epidemiological studies. *Eur J Cancer Prev.* 2018;27(2):144-151. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26258808/>
123. McCullough ML, Bandera EV, Moore DF, Kushi LH. Vitamin D and calcium intake in relation to risk of endometrial cancer: a systematic review of the literature. *Prev Med.* 2007;46:298-302. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18155758>
124. Neill AS, Nagle CM, Protani MM, Obermair A, Spurdle AB, Webb PM. Aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, paracetamol and risk of endometrial cancer: a case-control study, systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer.* 2012;132:1146-55. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22777678>
125. Zhou B, Yang L, Sun Q, Cong R, Gu H, Tang N, et al. Cigarette smoking and the risk of endometrial cancer: a meta-analysis. *Am J Med.* 2008;121:501-508.e3. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18501231>
126. Viswanathan AN, Hankinson SE, Schernhammer ES. Night shift work and the risk of endometrial cancer. *Cancer Res.* 2007;67:10618-22. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17975006>
127. Raglan O, Kalliala I, Markozannes G, Cividini S, Gunter MJ, Nautiyal J, et al. Risk factors for endometrial cancer: An umbrella review of the literature. *International journal of cancer.* 2019;145:1719-1730. URL: <http://europepmc.org/abstract/MED/30387875>, <https://doi.org/10.1002/ijc.31961>
128. Keum N, Ju W, Lee DH, Ding EL, Hsieh CC, Goodman JE, et al. Leisure-time physical activity and endometrial cancer risk: dose-response meta-analysis of epidemiological studies. *Int J Cancer.* 2014;135:682-94. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24375149>
129. Gierach GL, Chang SC, Brinton LA, Lacey JV, Hollenbeck AR, Schatzkin A, et al. Physical activity, sedentary behavior, and endometrial cancer risk in the NIH-AARP Diet and Health Study. *Int J Cancer.* 2009;124:2139-47. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19123463>

130. Moore SC, Gierach GL, Schatzkin A, Matthews CE. Physical activity, sedentary behaviours, and the prevention of endometrial cancer. *Br J Cancer*. 2010;103:933-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20877336>
131. Schmid D, Leitzmann MF. Television viewing and time spent sedentary in relation to cancer risk: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2014;106: URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24935969>
132. Voskuil DW, Monninkhof EM, Elias SG, Vlems FA, van Leeuwen FE. Physical activity and endometrial cancer risk, a systematic review of current evidence. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2007;16:639-48. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17416752>
133. Kohler L, Garcia D, Harris R, Oren E, Roe D, Jacobs E. Adherence to Diet and Physical Activity Cancer Prevention Guidelines and Cancer Outcomes: A Systematic Review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2016;25(7):1018-28. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27340121/>
134. Zhang X, Rhoades J, Caan B, Cohn D, Salani R, Noria S, et al. Intentional weight loss, weight cycling, and endometrial cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer*. 2019;29(9):1361-1371. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31451560/>
135. Felix AS, Gaudet MM, La Vecchia C, Nagle CM, Shu XO, Weiderpass E, et al. Intrauterine devices and endometrial cancer risk: a pooled analysis of the Epidemiology of Endometrial Cancer Consortium. *Int J Cancer*. 2014;136:E410-22. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25242594>
136. Soini T, Hurskainen R, Grenman S, Maenpaa J, Paavonen J, Pukkala E. Cancer risk in women using the levonorgestrel-releasing intrauterine system in Finland. *Obstet Gynecol*. 2014;124:292-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25004338>
137. Keum N, Ju W, Lee DH, Ding EL, Hsieh CC, Goodman JE, et al. Leisure-time physical activity and endometrial cancer risk: dose-response meta-analysis of epidemiological studies. *Int J Cancer*. 2014;135:682-94. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24375149>
138. Gierach GL, Chang SC, Brinton LA, Lacey JV, Hollenbeck AR, Schatzkin A, et al. Physical activity, sedentary behavior, and endometrial cancer risk in the NIH-AARP Diet and Health Study. *Int J Cancer*. 2009;124:2139-47. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19123463>
139. Moore SC, Gierach GL, Schatzkin A, Matthews CE. Physical activity, sedentary behaviours, and the prevention of endometrial cancer. *Br J Cancer*. 2010;103:933-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20877336>
140. Voskuil DW, Monninkhof EM, Elias SG, Vlems FA, van Leeuwen FE. Physical activity and endometrial cancer risk, a systematic review of current evidence. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2007;16:639-48. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17416752>
141. Schmid D, Leitzmann MF. Television viewing and time spent sedentary in relation to cancer risk: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2014;106: URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24935969>
142. Soini T, Hurskainen R, Grenman S, Maenpaa J, Paavonen J, Pukkala E. Cancer risk in women using the levonorgestrel-releasing intrauterine system in Finland. *Obstet Gynecol*. 2014;124:292-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25004338>
143. Felix AS, Gaudet MM, La Vecchia C, Nagle CM, Shu XO, Weiderpass E, et al. Intrauterine devices and endometrial cancer risk: a pooled analysis of the Epidemiology of Endometrial Cancer Consortium. *Int J Cancer*. 2014;136:E410-22. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25242594>

144. Ward KK, Roncancio AM, Shah NR, Davis MA, Saenz CC, McHale MT, et al. Bariatric surgery decreases the risk of uterine malignancy. *Gynecol Oncol.* 2014;133:63-6. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24680593>
145. Neff R, Havrilesky LJ, Chino J, O'Malley DM, Cohn DE. Bariatric surgery as a means to decrease mortality in women with type I endometrial cancer - An intriguing option in a population at risk for dying of complications of metabolic syndrome. *Gynecol Oncol.* 2015;138:597-602. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26232518>
146. Ishihara B, Farah D, Fonseca M, Nazario A. The risk of developing breast, ovarian, and endometrial cancer in obese women submitted to bariatric surgery: a meta-analysis. *Surg Obes Relat Dis.* 2020;16(10):1596-1602. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32690459/>
147. Li Y, Gao L, Zhang Y, Liu S, Cheng S, Liu Y, et al. Bisphosphonates and risk of cancers: a systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer.* 2020;123(10):1570-1581. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32901134/>
148. Raatz H, Glinz D. Systematische Reviews und Bewertung der Qualität der Evidenz im Rahmen der S3-Leitlinie Endometriumkarzinom. 2015;1-45. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Endometriumkarzinom/Evidenzbericht_Screening_CEB_Basel.pdf
149. Woolas R, Talaat A, Anderson M, Brinkmann D, Gardner F, Gentry-Maharaj A, et al. Significant endometrial pathology detected during a transvaginal ultrasound screening trial for ovarian cancer. *Gynecologic Oncology.* 2011;120, Supplement 1:S39
150. Jacobs I, Gentry-Maharaj A, Burnell M, Manchanda R, Singh N, Sharma A, et al. Sensitivity of transvaginal ultrasound screening for endometrial cancer in postmenopausal women: a case-control study within the UKCTOCS cohort. *Lancet Oncol.* 2010;12:38-48. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21147030>
151. Jacobs I, Gentry-Maharaj A, Burnell M, Manchanda R, Singh N, Sharma A, et al. Sensitivity of transvaginal ultrasound screening for endometrial cancer in postmenopausal women: a case-control study within the UKCTOCS cohort. *Lancet Oncol.* 2010;12:38-48. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21147030>
152. Breijer MC, Peeters JA, Opmeer BC, Clark TJ, Verheijen RH, Mol BW, et al. Capacity of endometrial thickness measurement to diagnose endometrial carcinoma in asymptomatic postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012;40:621-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23001905>
153. Alcázar J, Bonilla L, Marucco J, Padilla A, Chacón E, Manzour N, et al. Risk of endometrial cancer and endometrial hyperplasia with atypia in asymptomatic postmenopausal women with endometrial thickness ≥ 11 mm: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Ultrasound.* 2018;46(9):565-570. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30113073/>
154. Smith-Bindman R, Weiss E, Feldstein V. How thick is too thick? When endometrial thickness should prompt biopsy in postmenopausal women without vaginal bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004;24(5):558-65. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15386607/>
155. Epstein E, Fischerova D, Valentin L, Testa A, Franchi D, Sladkevicius P, et al. Ultrasound characteristics of endometrial cancer as defined by International Endometrial Tumor Analysis (IETA) consensus nomenclature: prospective multicenter study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;51(6):818-828. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28944985/>
156. Manchanda R, Saridogan E, Abdelraheim A, Johnson M, Rosenthal AN, Benjamin E, et al. Annual outpatient hysteroscopy and endometrial sampling (OHES) in HNPCC/Lynch syndrome (LS). *Arch Gynecol Obstet.* 2012;286:1555-62. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22865035>

157. Helder-Woolderink JM, De Bock GH, Sijmons RH, Hollema H, Mourits MJ. The additional value of endometrial sampling in the early detection of endometrial cancer in women with Lynch syndrome. *Gynecol Oncol.* 2013;131:304-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23769810>
158. Raatz H, Glinz D. Systematische Reviews und Bewertung der Qualität der Evidenz im Rahmen der S3-Leitlinie Endometriumkarzinom. 2015;1-45. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Endometriumkarzinom/Evidenzbericht_Screening_CEB_Basel.pdf
159. Vasen HF, Blanco I, Aktan-Collan K, Gopie JP, Alonso A, Aretz S, et al. Revised guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (HNPCC): recommendations by a group of European experts. *Gut.* 2013;62:812-23. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23408351>
160. Bertelli G, Valenzano M, Costantini S, Rissone R, Angiolini C, Signorini A, et al. Limited value of sonohysterography for endometrial screening in asymptomatic, postmenopausal patients treated with tamoxifen. *Gynecol Oncol.* 2000;78:275-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10985880>
161. Fung MF, Reid A, Faught W, Le T, Chenier C, Verma S, et al. Prospective longitudinal study of ultrasound screening for endometrial abnormalities in women with breast cancer receiving tamoxifen. *Gynecol Oncol.* 2003;91:154-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14529676>
162. Gao WL, Zhang LP, Feng LM. Comparative study of transvaginal ultrasonographic and diagnostic hysteroscopic findings in postmenopausal breast cancer patients treated with tamoxifen. *Chin Med J (Engl).* 2011;124:2335-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21933565>
163. Gerber B, Krause A, Muller H, Reimer T, Kulz T, Makovitzky J, 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;18:3464-70. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11032586>
164. Saccardi C, Gizzo S, Patrelli TS, Ancona E, Anis O, Di Gangi S, et al. Endometrial surveillance in tamoxifen users: role, timing and accuracy of hysteroscopic investigation: observational longitudinal cohort study. *Endocr Relat Cancer.* 2013;20:455-62. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23629476>
165. Fleming C, Heneghan H, O'Brien D, McCartan D, McDermott E, Prichard R. Meta-analysis of the cumulative risk of endometrial malignancy and systematic review of endometrial surveillance in extended tamoxifen therapy. *Br J Surg.* 2018;105(9):1098-1106. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29974455/>
166. Gao WL, Zhang LP, Feng LM. Comparative study of transvaginal ultrasonographic and diagnostic hysteroscopic findings in postmenopausal breast cancer patients treated with tamoxifen. *Chin Med J (Engl).* 2011;124:2335-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21933565>
167. Bertelli G, Valenzano M, Costantini S, Rissone R, Angiolini C, Signorini A, et al. Limited value of sonohysterography for endometrial screening in asymptomatic, postmenopausal patients treated with tamoxifen. *Gynecol Oncol.* 2000;78:275-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10985880>
168. Gerber B, Krause A, Muller H, Reimer T, Kulz T, Makovitzky J, 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;18:3464-70. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11032586>

169. Fung MF, Reid A, Faught W, Le T, Chenier C, Verma S, et al. Prospective longitudinal study of ultrasound screening for endometrial abnormalities in women with breast cancer receiving tamoxifen. *Gynecol Oncol.* 2003;91:154-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14529676>
170. Saccardi C, Gizzo S, Patrelli TS, Ancona E, Anis O, Di Gangi S, et al. Endometrial surveillance in tamoxifen users: role, timing and accuracy of hysteroscopic investigation: observational longitudinal cohort study. *Endocr Relat Cancer.* 2013;20:455-62. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23629476>
171. Van den Bosch T, Van Schoubroeck D, Ameye L, De Brabanter J, Van Huffel S, Timmerman D. Ultrasound assessment of endometrial thickness and endometrial polyps in women on hormonal replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;188:1249-53. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12748493>
172. Pennant ME, Mehta R, Moody P, Hackett G, Prentice A, Sharp SJ, et al. Premenopausal abnormal uterine bleeding and risk of endometrial cancer. *BJOG.* 2016;124:404-411. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27766759>
173. Clark TJ, Mann CH, Shah N, Khan KS, Song F, Gupta JK. Accuracy of outpatient endometrial biopsy in the diagnosis of endometrial cancer: a systematic quantitative review (Structured abstract). *BJOG. An International Journal of Obstetrics and Gynaecology.* 2002;109:313-321. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11950187>
174. Huang GS, Gebb JS, Einstein MH, Shahabi S, Novetsky AP, Goldberg GL. Accuracy of preoperative endometrial sampling for the detection of high-grade endometrial tumors. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;196:243 e1-5. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17346538>
175. Leitao MM, Kehoe S, Barakat RR, Alektiar K, Gattoc LP, Rabbitt C, et al. Accuracy of preoperative endometrial sampling diagnosis of FIGO grade 1 endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Oncol.* 2008;111:244-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18752842>
176. Al-Azemi M, Labib NS, Motawy MM, Temmim L, Moussa MA, Omu AE. Prevalence of endometrial proliferation in pipelle biopsies in tamoxifen-treated postmenopausal women with breast cancer in Kuwait. *Med Princ Pract.* 2003;13:30-4. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14657616>
177. Pennant ME, Mehta R, Moody P, Hackett G, Prentice A, Sharp SJ, et al. Premenopausal abnormal uterine bleeding and risk of endometrial cancer. *BJOG.* 2016;124:404-411. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27766759>
178. Van Den Bosch T, Verbakel J, Valentin L, Wynants L, De Cock B, Pascual M, et al. Typical ultrasound features of various endometrial pathologies described using International Endometrial Tumor Analysis (IETA) terminology in women with abnormal uterine bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2021;57(1):164-172. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32484286/>
179. Leone F, Timmerman D, Bourne T, Valentin L, Epstein E, Goldstein S, et al. Terms, definitions and measurements to describe the sonographic features of the endometrium and intrauterine lesions: a consensus opinion from the International Endometrial Tumor Analysis (IETA) group. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010;35(1):103-12. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20014360/>
180. Munro M, Critchley H, Broder M, Fraser I. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nonpregnant women of reproductive age. *Int J Gynaecol Obstet.* 2011;113(1):3-13. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21345435/>

181. Wise MR, Gill P, Lensen S, Thompson JM, Farquhar CM. Body mass index trumps age in decision for endometrial biopsy: cohort study of symptomatic premenopausal women. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;215:598 e1-598 e8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27287687>
182. Ge L, Liu G, Hu K, Huang K, Zhang M, Zhou J, et al. A New Risk Index Combining d-Dimer, Fibrinogen, HE4, and CA199 Differentiates Suspecting Endometrial Cancer From Patients With Abnormal Vaginal Bleeding or Discharge. *Technol Cancer Res Treat.* 19:1533033819901117. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32167027/>
183. Li J, Wang X, Qu W, Wang J, Jiang S. Comparison of serum human epididymis protein 4 and CA125 on endometrial cancer detection: A meta-analysis. *Clin Chim Acta.* 2019;488:215-220. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30414437/>
184. Matsuo K, Opper NR, Ciccone MA, Garcia J, Tierney KE, Baba T, et al. Time interval between endometrial biopsy and surgical staging for type I endometrial cancer: association between tumor characteristics and survival outcome. *Obstet Gynecol.* 2015;125:424-33. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25569000>
185. Clark TJ, Voit D, Gupta JK, Hyde C, Song F, Khan KS. Accuracy of hysteroscopy in the diagnosis of endometrial cancer and hyperplasia: a systematic quantitative review. *JAMA.* 2002;288:1610-21. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12350192>
186. Svirsky R, Smorgick N, Rozowski U, Sagiv R, Feingold M, Halperin R, et al. Can we rely on blind endometrial biopsy for detection of focal intrauterine pathology?. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199:115 e1-3. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18456238>
187. Leitao MM, Kehoe S, Barakat RR, Alektiar K, Gattoc LP, Rabbitt C, et al. Accuracy of preoperative endometrial sampling diagnosis of FIGO grade 1 endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Oncol.* 2008;111:244-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18752842>
188. Huang GS, Gebb JS, Einstein MH, Shahabi S, Novetsky AP, Goldberg GL. Accuracy of preoperative endometrial sampling for the detection of high-grade endometrial tumors. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;196:243 e1-5. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17346538>
189. Deckardt R, Lueken RP, Gallinat A, Möller CP, Busche D, Nugent W, et al. Comparison of Transvaginal Ultrasound, Hysteroscopy, and Dilatation and Curettage in the Diagnosis of Abnormal Vaginal Bleeding and Intrauterine Pathology in Perimenopausal and Postmenopausal Women. *The Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists.* 2002;9:277-282
190. Dueholm M, Hjorth IM, Secher P, Jorgensen A, Ortoft G. Structured Hysteroscopic Evaluation of Endometrium in Women With Postmenopausal Bleeding. *J Minim Invasive Gynecol.* 2015;22:1215-24. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26140830>
191. Guido RS, Kanbour-Shakir A, Rulin MC, Christopherson WA. Pipelle endometrial sampling Sensitivity in the detection of endometrial cancer. *J Reprod Med.* 1995;40:553-5. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7473450>
192. Tanriverdi HA, Barut A, Gun BD, Kaya E. Is pipelle biopsy really adequate for diagnosing endometrial disease?. *Med Sci Monit.* 2004;10:CR271-4. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15173672>
193. Del Priore G, Williams R, Harbatkin CB, Wan LS, Mittal K, Yang GC. Endometrial brush biopsy for the diagnosis of endometrial cancer. *J Reprod Med.* 2001;46:439-43. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11396369>
194. Fakhar S, Saeed G, Khan AH, Alam AY. Validity of pipelle endometrial sampling in patients with abnormal uterine bleeding. *Ann Saudi Med.* 2008;28:188-91. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18500186>

195. Abdelazim IA, Abdelrazak KM, Elbiaa AA, Al-Kadi M, Yehia AH. Accuracy of endometrial sampling compared to conventional dilatation and curettage in women with abnormal uterine bleeding. *Arch Gynecol Obstet*. 2014;291:1121-6. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25367600>
196. Sanam M, Majid MM. Comparison the Diagnostic Value of Dilatation and Curettage Versus Endometrial Biopsy by Pipelle--a Clinical Trial. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015;16:4971-5. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26163624>
197. Wu HH, Harshbarger KE, Berner HW, Elsheikh TM. Endometrial brush biopsy (Tao brush) Histologic diagnosis of 200 cases with complementary cytology: an accurate sampling technique for the detection of endometrial abnormalities. *Am J Clin Pathol*. 2000;114:412-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10989642>
198. Wu HH, Casto BD, Elsheikh TM. Endometrial brush biopsy An accurate outpatient method of detecting endometrial malignancy. *J Reprod Med*. 2003;48:41-5. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12611094>
199. Williams AR, Brechin S, Porter AJ, Warner P, Critchley HO. Factors affecting adequacy of Pipelle and Tao Brush endometrial sampling. *BJOG*. 2008;115:1028-36. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18651884>
200. Critchley HO, Warner P, Lee AJ, Brechin S, Guise J, Graham B. Evaluation of abnormal uterine bleeding: comparison of three outpatient procedures within cohorts defined by age and menopausal status. *Health Technol Assess*. 2004;8:iii-iv, 1-139. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15361316>
201. Al-Azemi M, Labib NS, Motawy MM, Temmim L, Moussa MA, Omu AE. Prevalence of endometrial proliferation in pipelle biopsies in tamoxifen-treated postmenopausal women with breast cancer in Kuwait. *Med Princ Pract*. 2003;13:30-4. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14657616>
202. Narice B, Delaney B, Dickson J. Endometrial sampling in low-risk patients with abnormal uterine bleeding: a systematic review and meta-synthesis. *BMC Fam Pract*. 2018;19(1):135. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30060741/>
203. Frias-Gomez J, Benavente Y, Ponce J, Brunet J, Ibáñez R, Peremiquel-Trillas P, et al. Sensitivity of cervico-vaginal cytology in endometrial carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Cytopathol*. 2020;128(11):792-802. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32202704/>
204. Verdoodt F, Jiang X, Williams M, Schnatz P, Arbyn M. High-risk HPV testing in the management of atypical glandular cells: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer*. 2016;138(2):303-10. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25583258/>
205. Timmermans A, Opmeer BC, Khan KS, Bachmann LM, Epstein E, Clark TJ, et al. Endometrial thickness measurement for detecting endometrial cancer in women with postmenopausal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2010;116:160-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20567183>
206. Clarke M, Long B, Del Mar Morillo A, Arbyn M, Bakkum-Gamez J, Wentzensen N. Association of Endometrial Cancer Risk With Postmenopausal Bleeding in Women: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2018;178(9):1210-1222. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30083701/>
207. Bittencourt C, Dos Santos Simões R, Bernardo W, Fuchs L, Soares Júnior J, Pastore A, et al. Accuracy of saline contrast sonohysterography in detection of endometrial polyps and submucosal leiomyomas in women of reproductive age with abnormal uterine bleeding:

- systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;50(1):32-39. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27862503/>
208. Nieuwenhuis L, Hermans F, Bij de Vaate A, Leeftang M, Brölmann H, Hehenkamp W, et al. Three-dimensional saline infusion sonography compared to two-dimensional saline infusion sonography for the diagnosis of focal intracavitary lesions. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;5:CD011126. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28472862/>
209. Vroom A, Timmermans A, Bongers M, van den Heuvel E, Geomini P, van Hanegem N. Diagnostic accuracy of saline contrast sonohysterography in detecting endometrial polyps in women with postmenopausal bleeding: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;54(1):28-34. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30693579/>
210. Vitale S, Haimovich S, Laganà A, Alonso L, Di Spiezio Sardo A, Carugno J. Endometrial polyps An evidence-based diagnosis and management guide. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2021;260:70-77. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33756339/>
211. Endometriumcarcinoom. 2011; URL: <https://www.oncoline.nl/endometriumcarcinoom>
212. Lalwani N, Dubinsky T, Javitt MC, Gaffney DK, Glanc P, Elshaikh MA, et al. ACR Appropriateness Criteria(®) pretreatment evaluation and follow-up of endometrial cancer. *Ultrasound Q.* 2014;30:21-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24901775>
213. Amkreutz LC, Mertens HJ, Nurseta T, Engelen MJ, Bergmans M, Nolting E, et al. The value of imaging of the lungs in the diagnostic workup of patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2013;131:147-50. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23838035>
214. Savelli L, Ceccarini M, Ludovisi M, Fruscella E, De Iaco PA, Salizzoni E, et al. Preoperative local staging of endometrial cancer: transvaginal sonography vs magnetic resonance imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;31:560-6. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18398926>
215. Savelli L, Ceccarini M, Ludovisi M, Fruscella E, De Iaco PA, Salizzoni E, et al. Preoperative local staging of endometrial cancer: transvaginal sonography vs magnetic resonance imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;31:560-6. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18398926>
216. Alcázar J, Pérez L, Güell O, Haro N, Manzour N, Chacon E, et al. Diagnostic Performance of Transvaginal Ultrasound for Detecting Cervical Invasion In Women With Endometrial Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Ultrasound Med.* 2019;38(1):179-189. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29732585/>
217. Kakhki VR, Shahriari S, Treglia G, Hasanzadeh M, Zakavi SR, Yousefi Z, 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. *Int J Gynecol Cancer.* 2013;23:1536-43. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24172090>
218. Antonsen SL, Jensen LN, Loft A, Berthelsen AK, Costa J, Tabor A, et al. MRI, PET/CT and ultrasound in the preoperative staging of endometrial cancer - a multicenter prospective comparative study. *Gynecol Oncol.* 2012;128:300-8
219. Lalwani N, Dubinsky T, Javitt MC, Gaffney DK, Glanc P, Elshaikh MA, et al. ACR Appropriateness Criteria(®) pretreatment evaluation and follow-up of endometrial cancer. *Ultrasound Q.* 2014;30:21-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24901775>
220. Selman TJ, Mann CH, Zamora J, Khan KS. A systematic review of tests for lymph node status in primary endometrial cancer. *BMC Womens Health.* 2008;8:8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18457596>

221. Endometriumcarcinom. 2011; URL: <https://www.oncoline.nl/endometriumcarcinom>
222. 18F-FDG PET or PET/CT for detection of metastatic lymph nodes in patients with endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. 2012; URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22305013>
223. Nougaret S, Horta M, Sala E, Lakhman Y, Thomassin-Naggara I, Kido A, et al. Endometrial Cancer MRI staging: Updated Guidelines of the European Society of Urogenital Radiology. *Eur Radiol.* 2019;29(2):792-805. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29995239/>
224. Haldorsen IS, Gruner R, Husby JA, Magnussen IJ, Werner HM, Salvesen OO, et al. Dynamic contrast-enhanced MRI in endometrial carcinoma identifies patients at increased risk of recurrence. *Eur Radiol.* 2013;23:2916-25. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23732687>
225. Luomaranta A, Leminen A, Loukovaara M. Magnetic Resonance Imaging in the Assessment of High-Risk Features of Endometrial Carcinoma: A Meta-Analysis. *Int J Gynecol Cancer.* 2014; URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25010040>
226. Radiologic staging in patients with endometrial cancer: a meta-analysis. 1999; URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10478237>
227. Andreano A, Rechichi G, Rebora P, Sironi S, Valsecchi MG, Galimberti S. MR diffusion imaging for preoperative staging of myometrial invasion in patients with endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol.* 2014;24:1327-38. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24668009>
228. Das SK, Niu XK, Wang JL, Zeng LC, Wang WX, Bhetuwal A, et al. Usefulness of DWI in preoperative assessment of deep myometrial invasion in patients with endometrial carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Imaging.* 2015;14:32. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25608571>
229. Tsili AC, Tsampoulas C, Dalkalitsis N, Stefanou D, Paraskevaidis E, Efremidis SC. Local staging of endometrial carcinoma: role of multidetector CT. *Eur Radiol.* 2008;18:1043-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18175120>
230. Kitajima K, Suenaga Y, Ueno Y, Kanda T, Maeda T, Takahashi S, et al. Value of fusion of PET and MRI for staging of endometrial cancer: comparison with (1)(8)F-FDG contrast-enhanced PET/CT and dynamic contrast-enhanced pelvic MRI. *Eur J Radiol.* 2013;82:1672-6. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23727380>
231. N, e, t, w, o, r, et al. Clinical Practice Guidelines in Oncology: Uterine Neoplasms. 2015;2016
232. Luomaranta A, Leminen A, Loukovaara M. Magnetic Resonance Imaging in the Assessment of High-Risk Features of Endometrial Carcinoma: A Meta-Analysis. *Int J Gynecol Cancer.* 2014; URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25010040>
233. Chang MC, Chen JH, Liang JA, Yang KT, Cheng KY, Kao CH. 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;81:3511-7
234. Antonsen SL, Ulrich L, Hogdall C. Patients with atypical hyperplasia of the endometrium should be treated in oncological centers. *Gynecol Oncol.* 2011;125:124-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22198048>
235. Kakhki VR, Shahriari S, Treglia G, Hasanzadeh M, Zakavi SR, Yousefi Z, 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. *Int J Gynecol Cancer*. 2013;23:1536-43. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24172090>
236. B, o, k, h, m, a, et al. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*. 1983;15:10-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6822361>
237. Board WCoTE. Female Genital Tumours. 2020;4
238. Luchini C, Bibeau F, Ligtenberg M, Singh N, Nottegar A, Bosse T, et al. ESMO recommendations on microsatellite instability testing for immunotherapy in cancer, and its relationship with PD-1/PD-L1 expression and tumour mutational burden: a systematic review-based approach. *Ann Oncol*. 2019;30(8):1232-1243. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31056702/>
239. Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, Cibula D, Mirza M, Marnitz S, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. 2021;31(1):12-39. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33397713/>
240. Vermij L, Smit V, Nout R, Bosse T. Incorporation of molecular characteristics into endometrial cancer management. *Histopathology*. 2020;76(1):52-63. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31846532/>
241. Soslow R, Tornos C, Park K, Malpica A, Matias-Guiu X, Oliva E, et al. Endometrial Carcinoma Diagnosis: Use of FIGO Grading and Genomic Subcategories in Clinical Practice: Recommendations of the International Society of Gynecological Pathologists. *Int J Gynecol Pathol*. 2019;38 Suppl 1:S64-S74. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30550484/>
242. Malpica A, Euscher E, Hecht J, Ali-Fehmi R, Quick C, Singh N, et al. Endometrial Carcinoma, Grossing and Processing Issues: Recommendations of the International Society of Gynecologic Pathologists. *Int J Gynecol Pathol*. 2019;38 Suppl 1:S9-S24. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30550481/>
243. Bell D, Ellenson L. Molecular Genetics of Endometrial Carcinoma. *Annu Rev Pathol*. 2019;14:339-367. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30332563/>
244. Bokhman J. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*. 1983;15(1):10-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6822361/>
245. Lax S, Kurman R. A dualistic model for endometrial carcinogenesis based on immunohistochemical and molecular genetic analyses. *Verh Dtsch Ges Pathol*. 1997;81:228-32. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9474874/>
246. Lax S, Kurman R, Pizer E, Wu L, Ronnett B. A binary architectural grading system for uterine endometrial endometrioid carcinoma has superior reproducibility compared with FIGO grading and identifies subsets of advance-stage tumors with favorable and unfavorable prognosis. *Am J Surg Pathol*. 2000;24(9):1201-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10976693/>
247. Lax S. Molecular genetic pathways in various types of endometrial carcinoma: from a phenotypical to a molecular-based classification. *Virchows Arch*. 2004;444(3):213-23. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14747944/>
248. Horn LC, Schnurrbusch U, Bilek K, Hentschel B, Eibenkel J. Risk of progression in complex and atypical endometrial hyperplasia: clinicopathologic analysis in cases with and without progestogen treatment. *Int J Gynecol Cancer*. 2004;14:348-53. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15086736>
249. Semere L, Ko E, Johnson N, Vitonis A, Phang L, Cramer D, et al. Endometrial intraepithelial neoplasia: clinical correlates and outcomes. *Obstet Gynecol*. 2011;118(1):21-28. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21691159/>

250. Lacey JV, Chia VM. Endometrial hyperplasia and the risk of progression to carcinoma. *Maturitas*. 2009;63:39-44. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19285814>
251. Yuan L, Biscotti C, Zhu H, Booth C, Abdul-Karim F, Zhang Y. Significance of atypical endometrial cells in women younger than 40 years of age. *J Am Soc Cytopathol*. 9(1):33-37. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMID:31353256/>
252. Vetter M, Smith B, Benedict J, Hade E, Bixel K, Copeland L, et al. Preoperative predictors of endometrial cancer at time of hysterectomy for endometrial intraepithelial neoplasia or complex atypical hyperplasia. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;222(1):60.e1-60.e7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31401259/>
253. Bourdel N, Chauvet P, Tognazza E, Pereira B, Botchorishvili R, Canis M. Sampling in Atypical Endometrial Hyperplasia: Which Method Results in the Lowest Underestimation of Endometrial Cancer? A Systematic Review and Meta-analysis. *J Minim Invasive Gynecol*. 23(5):692-701. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27058769/>
254. Smith B, Boone J, Thomas E, Turner T, McGwin G, Stisher A, et al. The Reliability of Intraoperative Assessment on Predicting Tumor Size, Myometrial Invasion, and Cervical Involvement in Patients With a Preoperative Diagnosis of Complex Atypical Hyperplasia or (Clinical Stage I) Endometrial Cancer: A Prospective Cohort Study. *Am J Clin Oncol*. 2020;43(2):122-127. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31764025/>
255. Wheeler D, Bell K, Kurman R, Sherman M. Minimal uterine serous carcinoma: diagnosis and clinicopathologic correlation. *Am J Surg Pathol*. 2000;24(6):797-806. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10843281/>
256. Trinh V, Pelletier M, Echelard P, Warkus T, Sauthier P, Gougeon F, et al. Distinct Histologic, Immunohistochemical and Clinical Features Associated With Serous Endometrial Intraepithelial Carcinoma Involving Polyps. *Int J Gynecol Pathol*. 2020;39(2):128-135. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30789501/>
257. Mayr D, Schmoeckel E, Höhn AK, Hiller GGR, Horn L. Aktuelle WHO-Klassifikation des weiblichen Genitale. 2021;42:259. URL: <https://doi.org/10.1007/s00292-021-00933-w>
258. Soslow R. High-grade endometrial carcinomas - strategies for typing. *Histopathology*. 2013;62(1):89-110. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23240672/>
259. Malpica A. How to approach the many faces of endometrioid carcinoma. *Mod Pathol*. 2016;29 Suppl 1:S29-44. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26715172/>
260. Murali R, Davidson B, Fadare O, Carlson J, Crum C, Gilks C, et al. High-grade Endometrial Carcinomas: Morphologic and Immunohistochemical Features, Diagnostic Challenges and Recommendations. *Int J Gynecol Pathol*. 2019;38 Suppl 1:S40-S63. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30550483/>
261. Hu S, Hinson J, Matnani R, Cibull M, Karabakhtsian R. Are the uterine serous carcinomas underdiagnosed? Histomorphologic and immunohistochemical correlates and clinical follow up in high-grade endometrial carcinomas initially diagnosed as high-grade endometrioid carcinoma. *Mod Pathol*. 2018;31(2):358-364. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28984301/>
262. Chen W, Husain A, Nelson G, Rambau P, Liu S, Lee C, et al. Immunohistochemical Profiling of Endometrial Serous Carcinoma. *Int J Gynecol Pathol*. 2017;36(2):128-139. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27167671/>
263. Stewart C, Crum C, McCluggage W, Park K, Rutgers J, Oliva E, et al. Guidelines to Aid in the Distinction of Endometrial and Endocervical Carcinomas, and the Distinction of Independent Primary Carcinomas of the Endometrium and Adnexa From Metastatic Spread Between These

- and Other Sites. *Int J Gynecol Pathol.* 2019;38 Suppl 1:S75-S92. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30550485/>
264. Rabban J, Gilks C, Malpica A, Matias-Guiu X, Mittal K, Mutter G, et al. Issues in the Differential Diagnosis of Uterine Low-grade Endometrioid Carcinoma, Including Mixed Endometrial Carcinomas: Recommendations from the International Society of Gynecological Pathologists. *Int J Gynecol Pathol.* 2019;38 Suppl 1:S25-S39. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30550482/>
265. Lax S. Pathology of Endometrial Carcinoma. *Adv Exp Med Biol.* 2017;943:75-96. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMID: 27910065/>
266. Bell D, Ellenson L. Molecular Genetics of Endometrial Carcinoma. *Annu Rev Pathol.* 2019;14:339-367. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30332563/>
267. Horn L, Höhn A, Krücken I, Stiller M, Obeck U, Brambs C. Mesonephric-like adenocarcinomas of the uterine corpus: report of a case series and review of the literature indicating poor prognosis for this subtype of endometrial adenocarcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2020;146(4):971-983. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31927619/>
268. Euscher E, Bassett R, Duose D, Lan C, Wistuba I, Ramondetta L, et al. Mesonephric-like Carcinoma of the Endometrium: A Subset of Endometrial Carcinoma With an Aggressive Behavior. *Am J Surg Pathol.* 2020;44(4):429-443. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31725471/>
269. Horn LC, Dallacker M, Bilek K. [Carcinosarcomas (malignant mixed Mullerian tumors) of the uterus Morphology, pathogenetic aspects and prognostic factors]. *Pathologe.* 2009;30:292-301. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19495763>
270. Artioli G, Wabersich J, Ludwig K, Gardiman M, Borgato L, Garbin F. Rare uterine cancer: carcinosarcomas Review from histology to treatment. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2015;94(1):98-104. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25468677/>
271. Zhao S, Bellone S, Lopez S, Thakral D, Schwab C, English D, et al. Mutational landscape of uterine and ovarian carcinosarcomas implicates histone genes in epithelial-mesenchymal transition. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2016;113(43):12238-12243. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27791010/>
272. Lopez-Garcia MA, Palacios J. Pathologic and molecular features of uterine carcinosarcomas. *Semin Diagn Pathol.* 2011;27:274-86. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21309261>
273. Denschlag D, Thiel FC, Ackermann S, Harter P, Juhasz-Boess I, Mallmann P, et al. Sarcoma of the Uterus Guideline of the DGGG (S2k-Level, AWMF Registry No 015/074, August 2015). *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2015;75:1028-1042. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26640293>
274. Plotkin A, Kuzeljevic B, De Villa V, Thompson E, Gilks C, Clarke B, et al. Interlaboratory Concordance of ProMisE Molecular Classification of Endometrial Carcinoma Based on Endometrial Biopsy Specimens. *Int J Gynecol Pathol.* 2020;39(6):537-545. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32281774/>
275. Casey L, Singh N. POLE, MMR, and MSI Testing in Endometrial Cancer: Proceedings of the ISGyP Companion Society Session at the USCAP 2020 Annual Meeting. *Int J Gynecol Pathol.* 2021;40(1):5-16. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33290350/>
276. McCluggage W, Colgan T, Duggan M, Hacker N, Mulvany N, Otis C, 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):45-65. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMID: 23202790/>

277. Guerra E, Matias-Guiu X. Relevance of pathologic features in risk stratification for early-stage endometrial cancer. *J Gynecol Oncol*. 2021;32(4):e67. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34085800/>
278. Hirschowitz L, Nucci M, Zaino R. Problematic issues in the staging of endometrial, cervical and vulval carcinomas. *Histopathology*. 2013;62(1):176-202. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMID:23240675/>
279. Horn L, Hoehn A. Processing and Histopathological Workup of Hysterectomy Specimens In: Alkatout I, Mettler L (Hrsg) *Hysterectomy A Comprehensive Surgical Approach* Springer International Publishing. Cham. 2018;259
280. Argani P, Cimino-Mathews A. Intraoperative Frozen Sections Diagnostic Pitfalls. *Consultant Pathology*. 2014;5
281. Williams JW, Hirschowitz L. 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*. 2005;25:59-64. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16306786>
282. Liebig C, Ayala G, Wilks JA, Berger DH, Albo D. Perineural invasion in cancer: a review of the literature. *Cancer*. 2009;115:3379-91. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19484787>
283. Wittekind C, Brierley J, Lee A, van Eycken E. TNM Supplement: A Commentary on Uniform Use, 5th Edition. 2019; URL: <https://www.wiley.com/en-us/TNM+Supplement%3A+A+Commentary+on+Uniform+Use%2C+5th+Edition-p-9781119263920>
284. Singh N, Hirschowitz L, Zaino R, Alvarado-Cabrero I, Duggan M, Ali-Fehmi R, et al. Pathologic Prognostic Factors in Endometrial Carcinoma (Other Than Tumor Type and Grade). *Int J Gynecol Pathol*. 2019;38 Suppl 1:S93-S113. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30550486/>
285. Folkins A, Nevadunsky N, Saleemuddin A, Jarboe E, Muto M, Feltmate C, et al. Evaluation of vascular space involvement in endometrial adenocarcinomas: laparoscopic vs abdominal hysterectomies. *Mod Pathol*. 2010;23(8):1073-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20473276/>
286. Wittekind C. [Lymph nodes, tumour deposits, and TNM: are we getting better? 7th edition of UICC 2010 TNM classification of malignant tumors]. *Strahlenther Onkol*. 2012;188(2):191-2. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22231635/>
287. Seifi F, Parkash V, Clark M, Menderes G, Tierney C, Silasi D, et al. Pseudovascular Invasion: Minimally Invasive Surgery for Endometrial Cancer. *JSLS*. 23(2): URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31285650/>
288. Peters E, Bartosch C, McCluggage W, Genestie C, Lax S, Nout R, et al. Reproducibility of lymphovascular space invasion (LVSI) assessment in endometrial cancer. *Histopathology*. 2019;75(1):128-136. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31155736/>
289. Qian Y, Pollom E, Nwachukwu C, Seiger K, von Eyben R, Folkins A, et al. Extent of lymphovascular space invasion may predict lymph node metastasis in uterine serous carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2017;147(1):24-29. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMID:28709703/>
290. Matsuo K, Garcia-Sayre J, Medeiros F, Casabar J, Machida H, Moeini A, et al. Impact of depth and extent of lymphovascular space invasion on lymph node metastasis and recurrence patterns in endometrial cancer. *J Surg Oncol*. 2015;112(6):669-76. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26391212/>

291. Bosse T, Peters EE, Creutzberg CL, Jurgenliemk-Schulz IM, Jobsen JJ, Mens JW, et al. Substantial lympho-vascular space invasion (LVSI) is a significant risk factor for recurrence in endometrial cancer--A pooled analysis of PORTEC 1 and 2 trials. *Eur J Cancer*. 2015;51:1742-50. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26049688>
292. Barnes E, Martell K, Parra-Herran C, Taggar A, Donovan E, Leung E. Substantial lymphovascular space invasion predicts worse outcomes in early-stage endometrioid endometrial cancer. *Brachytherapy*. 20(3):527-535. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33485810/>
293. Pifer P, Bhargava R, Patel A, Ling D, Vargo J, Orr B, et al. Is the risk of substantial LVSI in stage I endometrial cancer similar to PORTEC in the North American population? - A single-institution study. *Gynecol Oncol*. 2020;159(1):23-29. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32718729/>
294. Winer I, Ahmed Q, Mert I, Bandyopadhyay S, Cote M, Munkarah A, et al. Significance of lymphovascular space invasion in uterine serous carcinoma: what matters more; extent or presence?. *Int J Gynecol Pathol*. 2015;34(1):47-56. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMID:25473753/>
295. Fader A, Roque D, Siegel E, Buza N, Hui P, Abdelghany O, et al. Randomized Phase II Trial of Carboplatin-Paclitaxel Compared with Carboplatin-Paclitaxel-Trastuzumab in Advanced (Stage III-IV) or Recurrent Uterine Serous Carcinomas that Overexpress Her2/Neu (NCT01367002): Updated Overall Survival Analysis. *Clin Cancer Res*. 2020;26(15):3928-3935. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32601075/>
296. Buza N, English D, Santin A, Hui P. Toward standard HER2 testing of endometrial serous carcinoma: 4-year experience at a large academic center and recommendations for clinical practice. *Mod Pathol*. 2013;26(12):1605-12. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23765245/>
297. Quddus M, Hansen K, Tantravahi U, Sung C. Human epidermal growth factor receptor 2 (Her2) testing for uterine serous carcinoma: Report of scenarios of unusual overexpression. *Gynecol Oncol Rep*. 2020;32:100561. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32258332/>
298. Buza N. HER2 Testing and Reporting in Endometrial Serous Carcinoma: Practical Recommendations for HER2 Immunohistochemistry and Fluorescent In Situ Hybridization: Proceedings of the ISGYP Companion Society Session at the 2020 USCAP Annual Meeting. *Int J Gynecol Pathol*. 2021;40(1):17-23. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33290351/>
299. Rottmann D, Assem H, Matsumoto N, Wong S, Hui P, Buza N. Does Specimen Type Have an Impact on HER2 Status in Endometrial Serous Carcinoma? Discordant HER2 Status of Paired Endometrial Biopsy and Hysterectomy Specimens in the Presence of Frequent Intratumoral Heterogeneity. *Int J Gynecol Pathol*. 2021;40(3):263-271. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMID:32897955/>
300. Jamieson A, Thompson E, Huvila J, Gilks C, McAlpine J. p53abn Endometrial Cancer: understanding the most aggressive endometrial cancers in the era of molecular classification. *Int J Gynecol Cancer*. 2021;31(6):907-913. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33589443/>
301. Jönsson J, Bååth M, Björnheden I, Sahin I, Måsbäck A, Hedenfalk I. Homologous Recombination Repair Mechanisms in Serous Endometrial Cancer. *Cancers (Basel)*. 2021;13(2): URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33445465/>
302. Ashley C, Da Cruz Paula A, Kumar R, Mandelker D, Pei X, Riaz N, et al. Analysis of mutational signatures in primary and metastatic endometrial cancer reveals distinct patterns of DNA repair defects and shifts during tumor progression. *Gynecol Oncol*. 2019;152(1):11-19. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30415991/>

303. Stephan JM, Hansen J, Samuelson M, McDonald M, Chin Y, Bender D, et al. Intra-operative frozen section results reliably predict final pathology in endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2014;133:499-505. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24699308>
304. Parkash V, Matias-Guiu X, Oliva E, Malpica A, McCluggage W. Current Practices in the Processing, Diagnosis, and Reporting of Endometrial Carcinoma: Results of a Web-based Survey by the International Society of Gynecological Pathologists (ISGyP). *Int J Gynecol Pathol.* 2019;38 Suppl 1:S3-S8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30550480/>
305. Orezza JP, Sioletic S, Olawaiye A, Oliva E, del Carmen MG. Stage II endometrioid adenocarcinoma of the endometrium: clinical implications of cervical stromal invasion. *Gynecol Oncol.* 2009;113:316-23. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19345400>
306. Zaino RJ, Abendroth C, Yemelyanova A, Oliva E, Lim D, Soslow R, et al. Endocervical involvement in endometrial adenocarcinoma is not prognostically significant and the pathologic assessment of the pattern of involvement is not reproducible. *Gynecol Oncol.* 2012;128:83-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23063759>
307. Şenol T, Polat M, Özkaya E, Karateke A. Misinterpretation of Frozen Section in Endometrial Cancer Cases: Does It Have Any Effect on Disease-free and Overall Survival?. *Int J Gynecol Pathol.* 2017;36(6):550-554. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMID: 28134667/>
308. Blakely M, Liu Y, Rahaman J, Prasad-Hayes M, Tismenetsky M, Wang X, et al. Sentinel Lymph Node Ultra-staging as a Supplement for Endometrial Cancer Intraoperative Frozen Section Deficiencies. *Int J Gynecol Pathol.* 2019;38(1):52-58. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28968296/>
309. Strickland S, Rendi M, Garcia R, Norquist B, Pennington K, Kilgore M. Evaluation of Intraoperative Assessments in the Management of Endometrial Carcinoma: A Retrospective Quality Assurance Review. *Int J Gynecol Pathol.* 2018;37(5):414-420. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30102260/>
310. Euscher E, Fox P, Bassett R, Al-Ghawi H, Ali-Fehmi R, Barbuto D, 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;37:1728-36. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24061515>
311. Nakao Y, Yamasaki F, Yokoyama M, Aihara S, Yasunaga M, Iwasaka T. Minimal deviation endometrioid adenocarcinoma of the endometrium and its MRI findings. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2014;35:185-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24772926>
312. Bartosch C, Manuel Lopes J, Oliva E. Endometrial carcinomas: a review emphasizing overlapping and distinctive morphological and immunohistochemical features. *Adv Anat Pathol.* 2011;18:415-37. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21993268>
313. Şenol T, Polat M, Özkaya E, Karateke A. Misinterpretation of Frozen Section in Endometrial Cancer Cases: Does It Have Any Effect on Disease-free and Overall Survival?. *Int J Gynecol Pathol.* 2017;36(6):550-554. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28134667/>
314. Fotiou S, Vlahos N, Kondi-Pafiti A, Zarganis P, Papakonstantinou K, Creatsas G. Intraoperative gross assessment of myometrial invasion and cervical involvement in endometrial cancer: Role of tumor grade and size. *Gynecol Oncol.* 2009;112(3):517-20. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19117598/>
315. Kumar S, Bandyopadhyay S, Semaan A, Shah J, Mahdi H, Morris R, et al. The role of frozen section in surgical staging of low risk endometrial cancer. *PLoS One.* 2011;6(9):e21912. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMID: 21912633/>

316. Takano M, Ochi H, Takei Y, Miyamoto M, Hasumi Y, Kaneta Y, et al. Surgery for endometrial cancers with suspected cervical involvement: is radical hysterectomy needed (a GOTIC study)? Br J Cancer. 2013;109:1760-5. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24002604>
317. Zaino RJ, Abendroth C, Yemelyanova A, Oliva E, Lim D, Soslow R, et al. Endocervical involvement in endometrial adenocarcinoma is not prognostically significant and the pathologic assessment of the pattern of involvement is not reproducible. Gynecol Oncol. 2012;128:83-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23063759>
318. McCluggage WG. My approach to and thoughts on the typing of ovarian carcinomas. J Clin Pathol. 2008;61:152-63
319. McCluggage WG, Hirschowitz L, Wilson GE, Oliva E, Soslow RA, Zaino RJ. Significant variation in the assessment of cervical involvement in endometrial carcinoma: an interobserver variation study. Am J Surg Pathol. 2011;35:289-94. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21263250>
320. Horn LC, Trost M, Bilek K. Staging of endometrial carcinoma: aspects of ovarian and cervical involvement. Int J Gynecol Pathol. 2009;29:63-6. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19952935>
321. Morotti M, Menada M, Moioli M, Sala P, Maffeo I, Abete L, et al. Frozen section pathology at time of hysterectomy accurately predicts endometrial cancer in patients with preoperative diagnosis of atypical endometrial hyperplasia. Gynecol Oncol. 2012;125(3):536-40. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMID: 22361087/>
322. Rakha E, Wong S, Soomro I, Chaudry Z, Sharma A, Deen S, et al. Clinical outcome of atypical endometrial hyperplasia diagnosed on an endometrial biopsy: institutional experience and review of literature. Am J Surg Pathol. 2012;36(11):1683-90. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMID: 23073327/>
323. Torres ML, Weaver AL, Kumar S, Uccella S, Famuyide AO, Cliby WA, et al. Risk factors for developing endometrial cancer after benign endometrial sampling. Obstet Gynecol. 2012;120:998-1004. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23090515>
324. Trimble CL, Method M, Leitao M, Lu K, Ioffe O, Hampton M, et al. Management of endometrial precancers. Obstet Gynecol. 2012;120:1160-75. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23090535>
325. Kumar S, Bandyopadhyay S, Semaan A, Shah JP, Mahdi H, Morris R, et al. The role of frozen section in surgical staging of low risk endometrial cancer. PLoS One. 2011;6:e21912. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21912633>
326. Vidal F, Rafii A. Lymph node assessment in endometrial cancer: towards personalized medicine. Obstet Gynecol Int. 2013;2013:892465. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3804440/>
327. Wittekind C., H.J. M. TNM Klassifikation maligner Tumoren. 2010; URL: <http://www.wiley-vch.de/publish/dt/books/bySubjectMD00/ISBN3-527-32759-2/>
328. Taraboanta C, Britton H, Plotkin A, Azordegan N, Clement P, Gilks C. Performance Characteristics of Endometrial Sampling in Diagnosis of Endometrial Carcinoma. Int J Gynecol Pathol. 2020;39(1):19-25. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31815891/>
329. Emons G, Beckmann M, Schmidt D, Mallmann P. New WHO Classification of Endometrial Hyperplasias. Geburtshilfe Frauenheilkd. 2015;75(2):135-136. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25797956/>

330. Singh S, Best C, Dunn S, Leyland N, Wolfman W. Abnormal uterine bleeding in pre-menopausal women. *J Obstet Gynaecol Can.* 2013;35(5):473-475. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23756279/>
331. Sakhdari A, Moghaddam P, Liu Y. Endometrial Samples From Postmenopausal Women: A Proposal for Adequacy Criteria. *Int J Gynecol Pathol.* 2016;35(6):525-530. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26990506/>
332. Juhasz-Böss I, Ströder R, Schmidt G, Solomayer E, Horn LC, Herr D. Diagnostik und Therapie benigner und prä maligner Veränderungen des Endometriums. 2019///;13:511-529
333. Phillips V, McCluggage W. Results of a questionnaire regarding criteria for adequacy of endometrial biopsies. *J Clin Pathol.* 2005;58(4):417-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15790709/>
334. Zaino R. FIGO staging of endometrial adenocarcinoma: a critical review and proposal. *Int J Gynecol Pathol.* 2009;28(1):1-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19047915/>
335. Horn L, Trost M, Bilek K. Staging of endometrial carcinoma: aspects of ovarian and cervical involvement. *Int J Gynecol Pathol.* 2010;29(1):63-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19952935/>
336. Movahedi-Lankarani S, Gilks CB, Soslow R, Oliva E. Protocol for the Examination of Specimens from Patients with Carcinoma of the Endometrium. 2011
337. R, o, b, b, o, y, et al. Cutup – gross description and processing of specimens. *Robboy´s Pathology of the Female Reproductive Tract.* 2009
338. Ahmed Q, Gattoc L, Al-Wahab Z, Abdulfatah E, Ruterbusch J, Cote M, et al. Vanishing endometrial cancer in hysterectomy specimens: a myth or a fact. *Am J Surg Pathol.* 2015;39(2):221-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25517962/>
339. Kalyanasundaram K, Ganesan R, Perunovic B, McCluggage W. 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):138-43. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMID: 19117974/>
340. Murray S, Young R, Scully R. Unusual epithelial and stromal changes in myoinvasive endometrioid adenocarcinoma: a study of their frequency, associated diagnostic problems, and prognostic significance. *Int J Gynecol Pathol.* 2003;22(4):324-33. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMID: 14501811/>
341. Zaino R, Carinelli SG, Ellenson LH. Tumours of the uterine Corpus: epithelial Tumours and Precursors. *WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Tract.* 2014;125-126
342. Han G, Lim D, Leitao M, Abu-Rustum N, Soslow R. Histological features associated with occult lymph node metastasis in FIGO clinical stage I, grade I endometrioid carcinoma. *Histopathology.* 2014;64(3):389-98. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMID: 24215212/>
343. Jorge S, Hou JY, Tergas AI, Burke WM, Huang Y, Hu JC, et al. Magnitude of risk for nodal metastasis associated with lymphovascular space invasion for endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2016;140:387-93. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26768835>
344. Wortman B, Creutzberg C, Putter H, Jürgenliemk-Schulz I, Jobsen J, Lutgens L, et al. Ten-year results of the PORTEC-2 trial for high-intermediate risk endometrial carcinoma: improving patient selection for adjuvant therapy. *Br J Cancer.* 2018;119(9):1067-1074. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30356126/>

345. Medeiros F, Muto MG, Lee Y, Elvin JA, Callahan MJ, Feltmate C, et al. The tubal fimbria is a preferred site for early adenocarcinoma in women with familial ovarian cancer syndrome. *Am J Surg Pathol*. 2006;30:230-6. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16434898>
346. Höhn A, Brambs C, Erber R, Hiller G, Mayr D, Schmidt D, et al. [Reporting and handling of lymphonodectomy specimens in gynecologic malignancies and sentinel lymph nodes]. *Pathologe*. 2021;42(3):319-327. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32700061/>
347. Krizova A, Clarke B, Bernardini M, James S, Kalloger S, Boerner S, et al. Histologic artifacts in abdominal, vaginal, laparoscopic, and robotic hysterectomy specimens: a blinded, retrospective review. *Am J Surg Pathol*. 2011;35(1):115-26. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21164295/>
348. Delair D, Soslow R, Gardner G, Barakat R, Leitao M. Tumoral displacement into fallopian tubes in patients undergoing robotically assisted hysterectomy for newly diagnosed endometrial cancer. *Int J Gynecol Pathol*. 2013;32(2):188-92. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23370655/>
349. Stewart C, Doherty D, Havlat M, Koay M, Leung Y, Naran A, et al. Transtubal spread of endometrial carcinoma: correlation of intra-luminal tumour cells with tumour grade, peritoneal fluid cytology, and extra-uterine metastasis. *Pathology*. 2013;45(4):382-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23635815/>
350. Singh R, Cho K. Serous Tubal Intraepithelial Carcinoma or Not? Metastases to Fallopian Tube Mucosa Can Masquerade as In Situ Lesions. *Arch Pathol Lab Med*. 2017;141(10):1313-1315. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28968160/>
351. Albright B, Black J, Passarelli R, Gysler S, Whicker M, Altwerger G, et al. Associated characteristics and impact on recurrence and survival of free-floating tumor fragments in the lumen of fallopian tubes in Type I and Type II endometrial cancer. *Gynecol Oncol Rep*. 2018;23:28-33. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29387776/>
352. Fedda F, Euscher E, Ramalingam P, Malpica A. Prophylactic Risk-reducing Hysterectomies and Bilateral Salpingo-oophorectomies in Patients With Lynch Syndrome: A Clinicopathologic Study of 29 Cases and Review of the Literature. *Int J Gynecol Pathol*. 2020;39(4):313-320. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31851061/>
353. Downes M, Allo G, McCluggage W, Sy K, Ferguson S, Aronson M, et al. Review of findings in prophylactic gynaecological specimens in Lynch syndrome with literature review and recommendations for grossing. *Histopathology*. 2014;65(2):228-39. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24495259/>
354. Lachiewicz M, Kravochuck S, O'Malley M, Heald B, Church J, Kalady M, et al. Prevalence of occult gynecologic malignancy at the time of risk reducing and nonprophylactic surgery in patients with Lynch syndrome. *Gynecol Oncol*. 2014;132(2):434-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24211399/>
355. Karamurzin Y, Soslow R, Garg K. Histologic evaluation of prophylactic hysterectomy and oophorectomy in Lynch syndrome. *Am J Surg Pathol*. 2013;37(4):579-85. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23426126/>
356. Lucas E, Chen H, Molberg K, Castrillon D, Rivera Colon G, Li L, et al. Mismatch Repair Protein Expression in Endometrioid Intraepithelial Neoplasia/Atypical Hyperplasia: Should We Screen for Lynch Syndrome in Precancerous Lesions?. *Int J Gynecol Pathol*. 2019;38(6):533-542. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30383610/>
357. de Leeuw W, Dierssen J, Vasen H, Wijnen J, Kenter G, Meijers-Heijboer H, et al. Prediction of a mismatch repair gene defect by microsatellite instability and immunohistochemical analysis in

- endometrial tumours from HNPCC patients. *J Pathol.* 2000;192(3):328-35. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11054716/>
358. Nieminen T, Gylling A, Abdel-Rahman W, Nuorva K, Aarnio M, Renkonen-Sinisalo L, et al. Molecular analysis of endometrial tumorigenesis: importance of complex hyperplasia regardless of atypia. *Clin Cancer Res.* 2009;15(18):5772-83. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19723644/>
359. Ichikawa Y, Tsunoda H, Takano K, Oki A, Yoshikawa H. Microsatellite instability and immunohistochemical analysis of MLH1 and MSH2 in normal endometrium, endometrial hyperplasia and endometrial cancer from a hereditary nonpolyposis colorectal cancer patient. *Jpn J Clin Oncol.* 2002;32(3):110-2. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11956307/>
360. Vierkoetter K, Kagami L, Ahn H, Shimizu D, Terada K. Loss of Mismatch Repair Protein Expression in Unselected Endometrial Adenocarcinoma Precursor Lesions. *Int J Gynecol Cancer.* 2016;26(2):228-32. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26807560/>
361. León-Castillo A, de Boer S, Powell M, Mileshkin L, Mackay H, Leary A, et al. Molecular Classification of the PORTEC-3 Trial for High-Risk Endometrial Cancer: Impact on Prognosis and Benefit From Adjuvant Therapy. *J Clin Oncol.* 2020;38(29):3388-3397. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32749941/>
362. Mills A, Longacre T. Lynch Syndrome Screening in the Gynecologic Tract: Current State of the Art. *Am J Surg Pathol.* 2016;40(4):e35-44. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26872009/>
363. Cho K, Cooper K, Croce S, Djordjevic B, Herrington S, Howitt B, et al. International Society of Gynecological Pathologists (ISGyP) Endometrial Cancer Project: Guidelines From the Special Techniques and Ancillary Studies Group. *Int J Gynecol Pathol.* 2019;38 Suppl 1:S114-S122. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29521846/>
364. Eggink F, Van Gool I, Leary A, Pollock P, Crosbie E, Mileshkin L, et al. Immunological profiling of molecularly classified high-risk endometrial cancers identifies. *Oncoimmunology.* 6(2):e1264565. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28344870/>
365. Green AK, Feinberg J, Makker V. A Review of Immune Checkpoint Blockade Therapy in Endometrial Cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2020;40:1-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32213091/>
366. Reijnen C, Küsters-Vandeveldel H, Prinsen C, Massuger L, Snijders M, Kommos S, et al. Mismatch repair deficiency as a predictive marker for response to adjuvant radiotherapy in endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2019;154(1):124-130. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31103324/>
367. Zakhour M, Cohen J, Gibson A, Walts A, Karimian B, Baltayan A, et al. Abnormal mismatch repair and other clinicopathologic predictors of poor response to progestin treatment in young women with endometrial complex atypical hyperplasia and well-differentiated endometrial adenocarcinoma: a consecutive case series. *BJOG.* 2017;124(10):1576-1583. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28128512/>
368. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF). S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Version 21, Januar 2019, AWMF-Registernummer: 021/007OL. 2019; URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Kolorektales_Karzinom/Version_2/L_KRK_Langversion_2.1.pdf
369. Ryan N, McMahon R, Tobi S, Snowsill T, Esquibel S, Wallace A, et al. The proportion of endometrial tumours associated with Lynch syndrome (PETALS): A prospective cross-sectional study. *PLoS Med.* 2020;17(9):e1003263. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32941469/>

370. Stelloo E, Jansen A, Osse E, Nout R, Creutzberg C, Ruano D, et al. Practical guidance for mismatch repair-deficiency testing in endometrial cancer. *Ann Oncol*. 2017;28(1):96-102. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27742654/>
371. Niu B, Hammond R, Leen S, Gilks C, Singh N. Two versus four immunostains for Lynch syndrome screening in endometrial carcinoma. *Histopathology*. 2019;75(3):442-445. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31077605/>
372. Josef Rüschoff GB. MSI-Testung Was ist neu? Was ist zu beachten?. *Der Pathologe*. 2021;42:414-423
373. Raffone A, Travaglino A, Cerbone M, Gencarelli A, Mollo A, Insabato L, et al. Diagnostic Accuracy of Immunohistochemistry for Mismatch Repair Proteins as Surrogate of Microsatellite Instability Molecular Testing in Endometrial Cancer. *Pathol Oncol Res*. 2020;26(3):1417-1427. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32377987/>
374. Amirkaveh Mojtahed IS. A two-antibody mismatch repair protein immunohistochemistry screening approach for colorectal carcinomas, skin sebaceous tumors, and gynecologic tract carcinomas. *Modern Pathology*. 2011;24:1004-1014
375. Sari A, Pollett A, Eiriksson L, Lumsden-Johanson B, Van de Laar E, Kazerouni H, et al. Interobserver Agreement for Mismatch Repair Protein Immunohistochemistry in Endometrial and Nonserous, Nonmucinous Ovarian Carcinomas. *Am J Surg Pathol*. 2019;43(5):591-600. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30864976/>
376. Stinton C, Fraser H, Al-Khudairy L, Court R, Jordan M, Grammatopoulos D, et al. Testing for lynch syndrome in people with endometrial cancer using immunohistochemistry and microsatellite instability-based testing strategies - A systematic review of test accuracy. *Gynecol Oncol*. 2021;160(1):148-160. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33190932/>
377. Timmerman S, Van Rompuy A, Van Gorp T, Vanden Bempt I, Brems H, Van Nieuwenhuysen E, et al. Analysis of 108 patients with endometrial carcinoma using the PROMISE classification and additional genetic analyses for MMR-D. *Gynecol Oncol*. 2020;157(1):245-251. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31980219/>
378. Bruegl A, Kernberg A, Broaddus R. Importance of PCR-based Tumor Testing in the Evaluation of Lynch Syndrome-associated Endometrial Cancer. *Adv Anat Pathol*. 2017;24(6):372-378. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28820751/>
379. Engel K, Moore H. Effects of preanalytical variables on the detection of proteins by immunohistochemistry in formalin-fixed, paraffin-embedded tissue. *Arch Pathol Lab Med*. 2011;135(5):537-43. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21526952/>
380. Bass B, Engel K, Greytak S, Moore H. A review of preanalytical factors affecting molecular, protein, and morphological analysis of formalin-fixed, paraffin-embedded (FFPE) tissue: how well do you know your FFPE specimen?. *Arch Pathol Lab Med*. 2014;138(11):1520-30. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25357115/>
381. Kandath C, McLellan MD, Vandin F, Ye K, Niu B, Lu C, et al. Mutational landscape and significance across 12 major cancer types. *Nature*. 2013;502:333-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24132290>
382. Stelloo E, Nout R, Osse E, Jürgenliemk-Schulz I, Jobsen J, Lutgens L, et al. Improved Risk Assessment by Integrating Molecular and Clinicopathological Factors in Early-stage Endometrial Cancer-Combined Analysis of the PORTEC Cohorts. *Clin Cancer Res*. 2016;22(16):4215-24. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27006490/>

383. Burleigh A, Talhouk A, Gilks CB, McAlpine JN. Clinical and pathological characterization of endometrial cancer in young women: identification of a cohort without classical risk factors. *Gynecol Oncol*. 2015;138:141-6. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25870916>
384. Pilarski R. *Cancers (Basel)*. 2019;11(6): URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31216739/>
385. de Jonge M, Ritterhouse L, de Kroon C, Vreeswijk M, Segal J, Puranik R, et al. Germline. *Clin Cancer Res*. 2019;25(24):7517-7526. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31492746/>
386. Vietri M, D'Elia G, Caliendo G, Casamassimi A, Federico A, Passariello L, et al. Prevalence of mutations in BRCA and MMR genes in patients affected with hereditary endometrial cancer. *Med Oncol*. 2021;38(2):13. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33484353/>
387. Lawrence J, Richer L, Arseneau J, Zeng X, Chong G, Weber E, et al. Mismatch Repair Universal Screening of Endometrial Cancers (MUSE) in a Canadian Cohort. *Curr Oncol*. 2021;28(1):509-522. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33467402/>
388. Kahn R, Gordhandas S, Maddy B, Baltich Nelson B, Askin G, Christos P, et al. Universal endometrial cancer tumor typing: How much has immunohistochemistry, microsatellite instability, and MLH1 methylation improved the diagnosis of Lynch syndrome across the population?. *Cancer*. 2019;125(18):3172-3183. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31150123/>
389. Ferguson SE, Aronson M, Pollett A, Eiriksson LR, Oza AM, Gallinger S, 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;120:3932-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25081409>
390. Pasanen A, Loukovaara M, Bützow R. Clinicopathological significance of deficient DNA mismatch repair and MLH1 promoter methylation in endometrioid endometrial carcinoma. *Mod Pathol*. 2020;33(7):1443-1452. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32060377/>
391. Dillon J, Gonzalez J, DeMars L, Bloch K, Tafe L. Universal screening for Lynch syndrome in endometrial cancers: frequency of germline mutations and identification of patients with Lynch-like syndrome. *Hum Pathol*. 2017;70:121-128. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29107668/>
392. Spinosa D, Acosta T, Wong J, Kurtovic K, Mewshaw J, Collins S, et al. Universal screening for Lynch syndrome in uterine cancer patients: A quality improvement initiative. *Gynecol Oncol*. 2021;160(1):169-174. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33393478/>
393. Weinstein J, Collisson E, Mills G, Shaw K, Ozenberger B, Ellrott K, et al. The Cancer Genome Atlas Pan-Cancer analysis project. *Nat Genet*. 2013;45(10):1113-20. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24071849/>
394. Talhouk A, McConechy M, Leung S, Li-Chang H, Kwon J, Melnyk N, et al. A clinically applicable molecular-based classification for endometrial cancers. *Br J Cancer*. 2015;113(2):299-310. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26172027/>
395. Carlson J, McCluggage W. Reclassifying endometrial carcinomas with a combined morphological and molecular approach. *Curr Opin Oncol*. 2019;31(5):411-419. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31261170/>
396. DeLair D, Burke K, Selenica P, Lim R, Scott S, Middha S, et al. The genetic landscape of endometrial clear cell carcinomas. *J Pathol*. 2017;243(2):230-241. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28718916/>
397. Lax SF. Pathology of Endometrial Carcinoma. *Molecular Genetics of Endometrial Carcinoma*. 2017;75-96. URL: https://doi.org/10.1007/978-3-319-43139-0_3

398. Talhouk A, Hoang LN, McConechy MK, Nakonechny Q, Leo J, Cheng A, et al. Molecular classification of endometrial carcinoma on diagnostic specimens is highly concordant with final hysterectomy: Earlier prognostic information to guide treatment. *Gynecol Oncol.* 2016;143:46-53. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5421949/>
399. Kommos S, McConechy M, Kommos F, Leung S, Bunz A, Magrill J, et al. Final validation of the ProMisE molecular classifier for endometrial carcinoma in a large population-based case series. *Ann Oncol.* 2018;29(5):1180-1188. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29432521/>
400. Brett M, Atenafu E, Singh N, Ghatage P, Clarke B, Nelson G, et al. Equivalent Survival of p53 Mutated Endometrioid Endometrial Carcinoma Grade 3 and Endometrial Serous Carcinoma. *Int J Gynecol Pathol.* 2021;40(2):116-123. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32265358/>
401. Wortman BG, Bosse T, Nout RA, Lutgens L, van der Steen-Banasik EM, Westerveld H, et al. Molecular-integrated risk profile to determine adjuvant radiotherapy in endometrial cancer: Evaluation of the pilot phase of the PORTEC-4a trial. *Gynecol Oncol.* 2018;151:69-75
402. Marnitz S, Walter T, Schömig-Markiefka B, Engler T, Kommos S, Brucker S. A Modern Approach to Endometrial Carcinoma: Will Molecular Classification Improve Precision Medicine in the Future?. *Cancers (Basel).* 2020;12(9): URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32927671/>
403. Van Gool I, Rayner E, Osse E, Nout R, Creutzberg C, Tomlinson I, et al. Adjuvant Treatment for. *Clin Cancer Res.* 2018;24(13):3197-3203. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29559562/>
404. Kim S, Cloutier B, Leung S, Cochrane D, Britton H, Pina A, et al. Molecular subtypes of clear cell carcinoma of the endometrium: Opportunities for prognostic and predictive stratification. *Gynecol Oncol.* 2020;158(1):3-11. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32331700/>
405. Travaglino A, Raffone A, Gencarelli A, Mollo A, Guida M, Insabato L, et al. TCGA Classification of Endometrial Cancer: the Place of Carcinosarcoma. *Pathol Oncol Res.* 2020;26(4):2067-2073. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32472441/>
406. Travaglino A, Raffone A, Mollo A, Borrelli G, Alfano P, Zannoni G, et al. TCGA molecular subgroups and FIGO grade in endometrial endometrioid carcinoma. *Arch Gynecol Obstet.* 2020;301(5):1117-1125. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32253551/>
407. Coll-de la Rubia E, Martinez-Garcia E, Dittmar G, Gil-Moreno A, Cabrera S, Colas E. Prognostic Biomarkers in Endometrial Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2020;9(6): URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32560580/>
408. León-Castillo A, de Boer S, Powell M, Mileshkin L, Mackay H, Leary A, et al. Molecular Classification of the PORTEC-3 Trial for High-Risk Endometrial Cancer: Impact on Prognosis and Benefit From Adjuvant Therapy. *J Clin Oncol.* 2020;38(29):3388-3397. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32749941/>
409. Wortman B, Creutzberg C, Putter H, Jürgenliemk-Schulz I, Jobsen J, Lutgens L, et al. Ten-year results of the PORTEC-2 trial for high-intermediate risk endometrial carcinoma: improving patient selection for adjuvant therapy. *Br J Cancer.* 2018;119(9):1067-1074. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30356126/>
410. Bosse T, Nout R, McAlpine J, McConechy M, Britton H, Hussein Y, et al. Molecular Classification of Grade 3 Endometrioid Endometrial Cancers Identifies Distinct Prognostic Subgroups. *Am J Surg Pathol.* 2018;42(5):561-568. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29505428/>
411. Van Gool I, Ubachs J, Stelloo E, de Kroon C, Goeman J, Smit V, et al. Blinded histopathological characterisation of POLE exonuclease domain-mutant endometrial cancers: sheep in wolf's clothing. *Histopathology.* 2018;72(2):248-258. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28795426/>

412. Devereaux K, Steiner D, Ho C. A multiplex ANaPshot assay is a rapid and cost-effective method for detecting POLE mutations in endometrial carcinoma. *Mod Pathol.* 2020;33(Suppl2):1040
413. Köbel M, Kang E. The Many Uses of p53 Immunohistochemistry in Gynecological Pathology: Proceedings of the ISGyP Companion Society Session at the 2020 USCAP Annual Meeting. *Int J Gynecol Pathol.* 2021;40(1):32-40. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33290354/>
414. Singh N, Piskorz A, Bosse T, Jimenez-Linan M, Rous B, Brenton J, et al. p53 immunohistochemistry is an accurate surrogate for TP53 mutational analysis in endometrial carcinoma biopsies. *J Pathol.* 2020;250(3):336-345. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31829441/>
415. Raffone A, Travaglino A, Cerbone M, De Luca C, Russo D, Di Maio A, et al. Diagnostic accuracy of p53 immunohistochemistry as surrogate of TP53 sequencing in endometrial cancer. *Pathol Res Pract.* 2020;216(8):153025. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32703491/>
416. Tashiro K, Nakano T, Honjo T. Signal sequence trap Expression cloning method for secreted proteins and type 1 membrane proteins. *Methods Mol Biol.* 1997;69:203-19. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9116854/>
417. Köbel M, Ronnett B, Singh N, Soslow R, Gilks C, McCluggage W. Interpretation of P53 Immunohistochemistry in Endometrial Carcinomas: Toward Increased Reproducibility. *Int J Gynecol Pathol.* 2019;38 Suppl 1:S123-S131. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29517499/>
418. Nastic D, Shanwell E, Wallin K, Valla M, Måsbäck A, Mateoiu C, et al. A Selective Biomarker Panel Increases the Reproducibility and the Accuracy in Endometrial Biopsy Diagnosis. *Int J Gynecol Pathol.* 2017;36(4):339-347. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28244894/>
419. Singh N, Piskorz A, Bosse T, Jimenez-Linan M, Rous B, Brenton J, et al. p53 immunohistochemistry is an accurate surrogate for TP53 mutational analysis in endometrial carcinoma biopsies. *J Pathol.* 2020;250(3):336-345. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31829441/>
420. van Esterik M, Van Gool I, de Kroon C, Nout R, Creutzberg C, Smit V, et al. Limited impact of intratumour heterogeneity on molecular risk assignment in endometrial cancer. *Oncotarget.* 2017;8(15):25542-25551. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28424422/>
421. Moroney M, Davies K, Wilberger A, Sheeder J, Post M, Berning A, et al. Molecular markers in recurrent stage I, grade 1 endometrioid endometrial cancers. *Gynecol Oncol.* 2019;153(3):517-520. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30910249/>
422. Costigan D, Dong F, Nucci M, Howitt B. Clinicopathologic and Immunohistochemical Correlates of CTNNB1 Mutated Endometrial Endometrioid Carcinoma. *Int J Gynecol Pathol.* 2020;39(2):119-127. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30702464/>
423. van den Heerik A, Horeweg N, Nout R, Lutgens L, van der Steen-Banasik E, Westerveld G, et al. PORTEC-4a: international randomized trial of molecular profile-based adjuvant treatment for women with high-intermediate risk endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2020;30(12):2002-2007. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33046573/>
424. De Leo A, de Biase D, Lenzi J, Barbero G, Turchetti D, Grillini M, et al. *Cancers (Basel).* 2021;13(5). URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33668727/>
425. Kommos F, Karnezis A, Kommos F, Talhouk A, Taran F, Staebler A, et al. L1CAM further stratifies endometrial carcinoma patients with no specific molecular risk profile. *Br J Cancer.* 2018;119(4):480-486. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30050154/>

426. Kandoth C, Schultz N, Cherniack A, Akbani R, Liu Y, Shen H, et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature*. 2013;497(7447):67-73. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23636398/>
427. Stelloo E, Nout R, Naves L, Ter Haar N, Creutzberg C, Smit V, et al. High concordance of molecular tumor alterations between pre-operative curettage and hysterectomy specimens in patients with endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2014;133(2):197-204. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24556061/>
428. Fumet J, Limagne E, Thibaudin M, Truntzer C, Bertaut A, Rederstorff E, et al. Precision medicine phase II study evaluating the efficacy of a double immunotherapy by durvalumab and tremelimumab combined with olaparib in patients with solid cancers and carriers of homologous recombination repair genes mutation in response or stable after olaparib treatment. *BMC Cancer*. 2020;20(1):748. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32778095/>
429. Sloan E, Ring K, Willis B, Modesitt S, Mills A. PD-L1 Expression in Mismatch Repair-deficient Endometrial Carcinomas, Including Lynch Syndrome-associated and MLH1 Promoter Hypermethylated Tumors. *Am J Surg Pathol*. 2017;41(3):326-333. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27984238/>
430. Kir G, Olgun Z, Soylemez T, Aydin A, Demircan B, Kaya I, et al. PD-L1 Expression in Mismatch Repair-deficient Endometrial Carcinoma and Tumor-associated Immune Cells: Differences Between MLH1 Methylated and Nonmethylated Subgroups. *Int J Gynecol Pathol*. 2020; Publish Ahead of Print: URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33332859/>
431. Data set for reporting of ovary, fallopian tube and primary peritoneal carcinoma: recommendations from the International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR). 2015; URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26089092>
432. Skala SL, Hagemann IS. Optimal sampling of grossly normal omentum in staging of gynecologic malignancies. *Int J Gynecol Pathol*. 2015;34:281-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25760907>
433. Gilks CB, Movahedi-Lankarani S, Baker PM, Otis CN. Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Primary Tumors of the Ovary or Fallopian Tube. 2016
434. McCluggage W, Judge M, Clarke B, Davidson B, Gilks C, Hollema H, et al. Data set for reporting of ovary, fallopian tube and primary peritoneal carcinoma: recommendations from the International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR). *Mod Pathol*. 2015;28(8):1101-22. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26089092/>
435. Ulker V, Tunca A, Numanoglu C, Akbayir O, Akyol A, Erim A, et al. Should omentectomy be a part of surgical staging in patients with endometrioid adenocarcinoma of the uterine corpus?. *Gynecol Obstet Invest*. 2014;77(1):58-63. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24356379/>
436. Sakai K, Yamagami W, Susumu N, Nomura H, Kataoka F, Banno K, et al. Pathological factors associated with omental metastases in endometrial cancer. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2015;36:397-401. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26390690>
437. Horn L, Beckmann M, Follmann M, Koch M, Mallmann P, Marnitz S, et al. [S3 guidelines on diagnostics and treatment of cervical cancer: Demands on pathology]. *Pathologe*. 2015;36(6):585-93. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26483249/>
438. Multinu F, Casarin J, Cappuccio S, Keeney G, Glaser G, Cliby W, et al. Ultrastaging of negative pelvic lymph nodes to decrease the true prevalence of isolated paraaortic dissemination in endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2019;154(1):60-64. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31126637/>

439. Ignatov A, Lebius C, Ignatov T, Ivros S, Knueppel R, Papatthemelis T, et al. Lymph node micrometastases and outcome of endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2019;154(3):475-479. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31345606/>
440. Plante M, Stanleigh J, Renaud M, Sebastianelli A, Grondin K, Grégoire J. Isolated tumor cells identified by sentinel lymph node mapping in endometrial cancer: Does adjuvant treatment matter?. *Gynecol Oncol*. 2017;146(2):240-246. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28577885/>
441. García Pineda V, Hernández Gutiérrez A, Gracia Segovia M, Siegrist Ridruejo J, Diestro Tejeda M, Zapardiel I. Low-Volume Nodal Metastasis in Endometrial Cancer: Risk Factors and Prognostic Significance. *J Clin Med*. 2020;9(6): URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32630498/>
442. Rossi E, Kowalski L, Scalici J, Cantrell L, Schuler K, Hanna R, et al. A comparison of sentinel lymph node biopsy to lymphadenectomy for endometrial cancer staging (FIRES trial): a multicentre, prospective, cohort study. *Lancet Oncol*. 2017;18(3):384-392. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28159465/>
443. Bogani G, Murgia F, Ditto A, Raspagliesi F. Sentinel node mapping vs lymphadenectomy in endometrial cancer: A systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol*. 2019;153(3):676-683. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30952370/>
444. Gómez-Hidalgo N, Ramirez P, Ngo B, Pérez-Hoyos S, Coreas N, Sanchez-Iglesias J, et al. Oncologic impact of micrometastases or isolated tumor cells in sentinel lymph nodes of patients with endometrial cancer: a meta-analysis. *Clin Transl Oncol*. 2020;22(8):1272-1279. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31863354/>
445. Zanfagnin V, Huang Y, Mc Gree M, Weaver A, Casarin J, Multinu F, et al. Predictors of extensive lymphatic dissemination and recurrences in node-positive endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2019;154(3):480-486. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31324453/>
446. McCluggage WG, Colgan T, Duggan M, Hacker NF, Mulvany N, Otis C, 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*. 2012;32:45-65. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23202790>
447. Euscher E, Malpica A. Gynaecological malignancies and sentinel lymph node mapping: an update. *Histopathology*. 2020;76(1):139-150. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31846525/>
448. Abu-Rustum N. Sentinel lymph node mapping for endometrial cancer: a modern approach to surgical staging. *J Natl Compr Canc Netw*. 2014;12(2):288-97. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24586087/>
449. Euscher E, Sui D, Soliman P, Westin S, Ramalingam P, Bassett R, et al. Ultrastaging of Sentinel Lymph Nodes in Endometrial Carcinoma According to Use of 2 Different Methods. *Int J Gynecol Pathol*. 2018;37(3):242-251. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28700425/>
450. Burg L, Hengeveld E, In 't Hout J, Bulten J, Bult P, Zusterzeel P. Ultrastaging methods of sentinel lymph nodes in endometrial cancer - a systematic review. *Int J Gynecol Cancer*. 2021;31(5):744-753. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33187974/>
451. Holloway R, Abu-Rustum N, Backes F, Boggess J, Gotlieb W, Jeffrey Lowery W, et al. Sentinel lymph node mapping and staging in endometrial cancer: A Society of Gynecologic Oncology literature review with consensus recommendations. *Gynecol Oncol*. 2017;146(2):405-415. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28566221/>
452. Tu H, Gu H, Huang H, Liu K, Yun J, Chen J, et al. Sectioning protocol determines accuracy of intraoperative pathological examination of sentinel lymph node in cervical cancer: A systematic

- review and meta-analysis. *Gynecol Oncol.* 2020;158(2):489-497. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32507651/>
453. Abu-Rustum N, Yashar C, Bradley K, Campos S, Chino J, Chon H, et al. NCCN Guidelines® Insights: Uterine Neoplasms, Version 3.2021. *J Natl Compr Canc Netw.* 2021;19(8):888-895. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34416706/>
454. Pacaut C, Bourmaud A, Rivoirard R, Moriceau G, Guy J, Collard O, et al. Uterine and ovary carcinosarcomas: outcome, prognosis factors, and adjuvant therapy. *Am J Clin Oncol.* 2015;38(3):272-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23751320/>
455. Oz M, Korkmaz V, Meydanli M, Sari M, Cuyilan Z, Gungor T. Is Tumor Size Really Important for Prediction of Lymphatic Dissemination in Grade 1 Endometrial Carcinoma With Superficial Myometrial Invasion?. *Int J Gynecol Cancer.* 2017;27(7):1393-1398. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28604451/>
456. Tejerizo-Garcia A, Jimenez-Lopez JS, Munoz-Gonzalez JL, Bartolome-Sotillos S, Marqueta-Marques L, Lopez-Gonzalez G, et al. Overall survival and disease-free survival in endometrial cancer: prognostic factors in 276 patients. *Onco Targets Ther.* 2013;9:1305-13. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24092993>
457. Morice P, Leary A, Creutzberg C, Abu-Rustum N, Darai E. Endometrial cancer. *Lancet.* 2016;387(10023):1094-1108. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26354523/>
458. Kihara A, Yoshida H, Watanabe R, Takahashi K, Kato T, Ino Y, et al. Clinicopathologic Association and Prognostic Value of Microcystic, Elongated, and Fragmented (MELF) Pattern in Endometrial Endometrioid Carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2017;41(7):896-905. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28418994/>
459. Joehlin-Price A, McHugh K, Stephens J, Li Z, Backes F, Cohn D, et al. The Microcystic, Elongated, and Fragmented (MELF) Pattern of Invasion: A Single Institution Report of 464 Consecutive FIGO Grade 1 Endometrial Endometrioid Adenocarcinomas. *Am J Surg Pathol.* 2017;41(1):49-55. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27740968/>
460. Rau T, Bettschen E, Büchi C, Christe L, Rohner A, Müller M, et al. Prognostic impact of tumor budding in endometrial carcinoma within distinct molecular subgroups. *Mod Pathol.* 2021;34(1):222-232. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32728223/>
461. Steiner E, Eienkel J, Schmidt D, Horn LC. Prädiktive und prognostische Marker beim Endometriumkarzinom. *Der Onkologe.* 2012; URL: https://www.researchgate.net/publication/257455370_Prädiktive_und_prognostische_Marker_beim_Endometriumkarzinom
462. Zhang Y, Zhao D, Gong C, Zhang F, He J, Zhang W, et al. Prognostic role of hormone receptors in endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *World J Surg Oncol.* 2015;13:208. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26108802/>
463. Creutzberg CL, van Stiphout RG, Nout RA, Lutgens LC, Jurgenliemk-Schulz IM, Jobsen JJ, et al. Nomograms for prediction of outcome with or without adjuvant radiation therapy for patients with endometrial cancer: a pooled analysis of PORTEC-1 and PORTEC-2 trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015;91:530-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25680597>
464. Miller M, Salinas E, Newton A, Sharma D, Keeney M, Warriar A, et al. An integrated prediction model of recurrence in endometrial endometrioid cancers. *Cancer Manag Res.* 2019;11:5301-5315. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31239780/>
465. Salinas E, Miller M, Newton A, Sharma D, McDonald M, Keeney M, et al. A Prediction Model for Preoperative Risk Assessment in Endometrial Cancer Utilizing Clinical and Molecular Variables. *Int J Mol Sci.* 2019;20(5). URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30857319/>

466. Travaglino A, Raffone A, Saccone G, D'Alessandro P, Arduino B, de Placido G, et al. Significant risk of occult cancer in complex non-atypical endometrial hyperplasia. *Arch Gynecol Obstet*. 2019;300(5):1147-1154. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31531779/>
467. Antonsen SL, Ulrich L, Hogdall C. Patients with atypical hyperplasia of the endometrium should be treated in oncological centers. *Gynecol Oncol*. 2011;125:124-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22198048>
468. Chan JK, Wu H, Cheung MK, Shin JY, Osann K, Kapp DS. The outcomes of 27,063 women with unstaged endometrioid uterine cancer. *Gynecol Oncol*. 2007;106:282-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17662377>
469. Trimble CL, Method M, Leitao M, Lu K, Ioffe O, Hampton M, et al. Management of endometrial precancers. *Obstet Gynecol*. 2012;120:1160-75. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23090535>
470. S3-Leitlinie Indikation und Methodik der Hysterektomie bei benignen Erkrankungen, Langversion 12. 2015; URL: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-070.html>
471. Polcher M, Hauptmann S, Fotopoulou C, Schmalfeldt B, Meinhold-Heerlein I, Mustea A, et al. Opportunistic salpingectomies for the prevention of a high-grade serous carcinoma: a statement by the Kommission Ovar of the AGO. *Arch Gynecol Obstet*. 2015;292:231-4. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25914073>
472. Sun C, Chen G, Yang Z, Jiang J, Yang X, Li N, et al. Safety of ovarian preservation in young patients with early-stage endometrial cancer: a retrospective study and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2013;100:782-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23830105>
473. Gu Y, Zhou X, Zhang SL. Meta-analysis of an association of codon 72 polymorphisms of the p53 gene with increased endometrial cancer risk. *Genet Mol Res*. 2011;10:3609-19
474. Baker J, Obermair A, Gebiski V, Janda M. 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;125:263-70. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22196499>
475. Koskas M, Uzan J, Luton D, Rouzier R, Darai E. 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;101:785-94. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24388202>
476. Gallos ID, Yap J, Rajkhowa M, Luesley DM, Coomarasamy A, Gupta JK. Regression, relapse, and live birth rates with fertility-sparing therapy for endometrial cancer and atypical complex endometrial hyperplasia: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;207:266.e1-12. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23021687>
477. Gunderson CC, Fader AN, Carson KA, Bristow RE. Oncologic and reproductive outcomes with progestin therapy in women with endometrial hyperplasia and grade 1 adenocarcinoma: a systematic review. *Gynecol Oncol*. 2012;125:477-82. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22245711>
478. Luo L, Luo B, Zheng Y, Zhang H, Li J, Sidell N. Levonorgestrel-releasing intrauterine system for atypical endometrial hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;6:CD009458. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23737032>
479. Luo L, Luo B, Zheng Y, Zhang H, Li J, Sidell N. Levonorgestrel-releasing intrauterine system for atypical endometrial hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;6:CD009458. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23737032>

480. Gunderson CC, Fader AN, Carson KA, Bristow RE. Oncologic and reproductive outcomes with progestin therapy in women with endometrial hyperplasia and grade 1 adenocarcinoma: a systematic review. *Gynecol Oncol*. 2012;125:477-82. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22245711>
481. Gallos ID, Yap J, Rajkhowa M, Luesley DM, Coomarasamy A, Gupta JK. Regression, relapse, and live birth rates with fertility-sparing therapy for endometrial cancer and atypical complex endometrial hyperplasia: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;207:266.e1-12. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23021687>
482. Baker J, Obermair A, Gebiski V, Janda M. 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;125:263-70. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22196499>
483. Koskas M, Uzan J, Luton D, Rouzier R, Darai E. 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;101:785-94. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24388202>
484. Mandelbaum R, Ciccone M, Nusbaum D, Khoshchehreh M, Purswani H, Morocco E, et al. Progestin therapy for obese women with complex atypical hyperplasia: levonorgestrel-releasing intrauterine device vs systemic therapy. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;223(1):103.e1-103.e13. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31978437/>
485. Clement N, Oliver T, Shiwani H, Sanner J, Mulvaney C, Atiomo W. Metformin for endometrial hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;10:CD012214. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29077194/>
486. Tehranian A, Ghahghaei-Nezamabadi A, Arab M, Khalagi K, Aghajani R, Sadeghi S. The impact of adjunctive metformin to progesterone for the treatment of non-atypical endometrial hyperplasia in a randomized fashion, a placebo-controlled, double blind clinical trial. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2021;50(6):101863. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32652300/>
487. Matsuo K, Mandelbaum R, Ciccone M, Khoshchehreh M, Pursuwani H, Morocco E, et al. Route-specific association of progestin therapy and concurrent metformin use in obese women with complex atypical hyperplasia. *Int J Gynecol Cancer*. 2020;30(9):1331-1339. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32376736/>
488. Yang B, Gulinazi Y, Du Y, Ning C, Cheng Y, Shan W, et al. Metformin plus megestrol acetate compared with megestrol acetate alone as fertility-sparing treatment in patients with atypical endometrial hyperplasia and well-differentiated endometrial cancer: a randomised controlled trial. *BJOG*. 2020;127(7):848-857. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31961463/>
489. Chan JK, Wu H, Cheung MK, Shin JY, Osann K, Kapp DS. The outcomes of 27,063 women with unstaged endometrioid uterine cancer. *Gynecol Oncol*. 2007;106:282-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17662377>
490. Walsh C, Holschneider C, Hoang Y, Tieu K, Karlan B, Cass I. Coexisting ovarian malignancy in young women with endometrial cancer. *Obstet Gynecol*. 2005;106:693-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16199623>
491. Williams MG, Bandera EV, Demissie K, Rodriguez-Rodriguez L. Synchronous primary ovarian and endometrial cancers: a population-based assessment of survival. *Obstet Gynecol*. 2009;113:783-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19305320>
492. Oranratanaphan S, Manchana T, Sirisabya N. 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;9:403-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18990010>
493. Akbayir O, Kuru O, Goksedef P, Numanoglu C, Corbacioglu A, Cetin A. Coexisting ovarian malignancy in patients with clinical stage I endometrial carcinoma. *Arch Gynecol Obstet.* 2012;286:1241-5. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22688443>
494. Duska LR, Garrett A, Rueda BR, Haas J, Chang Y, Fuller AF. Endometrial cancer in women 40 years old or younger. *Gynecol Oncol.* 2001;83:388-93. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11606102>
495. Dogan A, Schultheis B, Rezniczek GA, Hilal Z, Cetin C, Hausler G, et al. Synchronous Endometrial and Ovarian Cancer in Young Women: Case Report and Review of the Literature. *Anticancer Res.* 2017;37:969-978. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28314254>
496. Anglesio MS, Wang YK, Maassen M, Horlings HM, Bashashati A, Senz J, et al. Synchronous Endometrial and Ovarian Carcinomas: Evidence of Clonality. *J Natl Cancer Inst.* 2016;108:djv428. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26832771>
497. Goyal A, Masand RP, Roma AA. 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.* 2015;35:167-75. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26352548>
498. Batte BA, Bruegl AS, Daniels MS, Ring KL, Dempsey KM, Djordjevic B, et al. Consequences of universal MSI/IHC in screening ENDOMETRIAL cancer patients for Lynch syndrome. *Gynecol Oncol.* 2014;134:319-25. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24933100>
499. Ruiz M, Huang Y, Hou J, Tergas A, Burke W, Ananth C, et al. All-cause mortality in young women with endometrial cancer receiving progesterone therapy. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;217(6):669.e1-669.e13. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28844824/>
500. Gonthier C, Trefoux-Bourdet A, Koskas M. Impact of Conservative Managements in Young Women With Grade 2 or 3 Endometrial Adenocarcinoma Confined to the Endometrium. *Int J Gynecol Cancer.* 2017;27(3):493-499. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28187090/>
501. Greenwald Z, Huang L, Wissing M, Franco E, Gotlieb W. Does hormonal therapy for fertility preservation affect the survival of young women with early-stage endometrial cancer?. *Cancer.* 2017;123(9):1545-1554. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28026855/>
502. Guillon S, Popescu N, Phelippeau J, Koskas M. A systematic review and meta-analysis of prognostic factors for remission in fertility-sparing management of endometrial atypical hyperplasia and adenocarcinoma. *Int J Gynaecol Obstet.* 2019;146(3):277-288. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31197826/>
503. Raffone A, Travaglino A, Saccone G, Insabato L, Mollo A, De Placido G, et al. Endometrial hyperplasia and progression to cancer: which classification system stratifies the risk better? A systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2019;299(5):1233-1242. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30810881/>
504. Thigpen JT, Brady MF, Alvarez RD, Adelson MD, Homesley HD, Manetta A, et al. Oral medroxyprogesterone acetate in the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma: a dose-response study by the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol.* 1999;17:1736-44. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10561210>
505. Lentz SS, Brady MF, Major FJ, Reid GC, Soper JT. High-dose megestrol acetate in advanced or recurrent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol.* 1996;14:357-61. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8636744>

506. Liu T, Tu H, Li Y, Liu Z, Liu G, Gu H. Impact of Radical Hysterectomy Versus Simple Hysterectomy on Survival of Patients with Stage 2 Endometrial Cancer: A Meta-analysis. *Ann Surg Oncol*. 2019;26(9):2933-2942. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31147990/>
507. Cohn DE, Woeste EM, Cacchio S, Zanagnolo VL, Havrilesky LJ, Mariani A, et al. Clinical and pathologic correlates in surgical stage II endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol*. 2007;109:1062-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17470583>
508. Tamussino KF, Reich O, Gucer F, Moser F, Zivkovic F, Lang PF, et al. Parametrial spread in patients with endometrial carcinoma undergoing radical hysterectomy. *Int J Gynecol Cancer*. 2001;10:313-317. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11240692>
509. Frost JA, Webster KE, Bryant A, Morrison J. Lymphadenectomy for the management of endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;10:Cd007585
510. Sueoka K, Umayahara K, Abe A, Usami T, Yamamoto A, Nomura H, et al. Prognosis for endometrial cancer patients treated with systematic pelvic and para-aortic lymphadenectomy followed by platinum-based chemotherapy. *Int J Gynecol Cancer*. 2014;25:81-6. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25347094>
511. Sirisabya N, Manchana T, Worasethsin P, Khemapech N, Lertkhachonsuk R, Sittisomwong T, et al. Is complete surgical staging necessary in clinically early-stage endometrial carcinoma?. *Int J Gynecol Cancer*. 2009;19:1057-61. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19820368>
512. Garg G, Morris RT, Solomon L, Toy EP, Kruger M, Clary K, et al. Evaluating the significance of location of lymph node metastasis and extranodal disease in women with stage IIIC endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2011;123:208-13. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21821278>
513. Kapp DS, Kiet TK, Chan JK. Prognostic discrimination of subgrouping node-positive endometrioid uterine cancer: location vs nodal extent. *Br J Cancer*. 2011;105:1137-43. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21915131>
514. Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, Homesley HD, Graham JE, Heller PB. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer A Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer*. 1987;60:2035-41. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3652025>
515. Frost JA, Webster KE, Bryant A, Morrison J. Lymphadenectomy for the management of endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;10:Cd007585
516. Kitchener H, Swart AM, Qian Q, Amos C, Parmar MK. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet*. 2008;373:125-36. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19070889>
517. Benedetti Panici P, Basile S, Maneschi F, Alberto Lissoni A, Signorelli M, Scambia G, et al. Systematic pelvic lymphadenectomy vs no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100:1707-16. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19033573>
518. Frost JA, Webster KE, Bryant A, Morrison J. Lymphadenectomy for the management of endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015:Cd007585
519. Eltabbakh GH, Piver MS, Hempling RE, Shin KH. Excellent long-term survival and absence of vaginal recurrences in 332 patients with low-risk stage I endometrial adenocarcinoma treated with hysterectomy and vaginal brachytherapy without formal staging lymph node sampling: report of a prospective trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997;38:373-80. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9226326>

520. Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, Haddock MG, Calori G, Podratz KC. Low-risk corpus cancer: is lymphadenectomy or radiotherapy necessary?. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;182:1506-19. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10871473>
521. Dowdy SC, Borah BJ, Bakkum-Gamez JN, Weaver AL, McGree ME, Haas LR, et al. Prospective assessment of survival, morbidity, and cost associated with lymphadenectomy in low-risk endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2012;127:5-10. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22771890>
522. Bendifallah S, Koskas M, Ballester M, Genin AS, Darai E, Rouzier R. The survival impact of systematic lymphadenectomy in endometrial cancer with the use of propensity score matching analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;206:500.e1-11. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22546083>
523. Mariani A, Dowdy SC, Cliby WA, Gostout BS, Jones MB, Wilson TO, et al. Prospective assessment of lymphatic dissemination in endometrial cancer: a paradigm shift in surgical staging. *Gynecol Oncol.* 2008;109:11-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18304622>
524. Johnson N, Bryant A, Miles T, Hogberg T, Cornes P. Adjuvant chemotherapy for endometrial cancer after hysterectomy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;Cd003175. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21975736>
525. Kim HS, Suh DH, Kim MK, Chung HH, Park NH, Song YS. Systematic lymphadenectomy for survival in patients with endometrial cancer: a meta-analysis. *Jpn J Clin Oncol.* 2012;42:405-12. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22396619>
526. Smith DC, Macdonald OK, Lee CM, Gaffney DK. Survival impact of lymph node dissection in endometrial adenocarcinoma: a surveillance, epidemiology, and end results analysis. *Int J Gynecol Cancer.* 2007;18:255-61. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17624991>
527. Body N, Grégoire J, Renaud M, Sebastianelli A, Grondin K, Plante M. Tips and tricks to improve sentinel lymph node mapping with Indocyanin green in endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2018;150(2):267-273. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29909967/>
528. Lambrou NC, Gomez-Marin O, Mirhashemi R, Beach H, Salom E, Almeida-Parra Z, et al. Optimal surgical cytoreduction in patients with Stage III and Stage IV endometrial carcinoma: a study of morbidity and survival. *Gynecol Oncol.* 2004;93:653-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15196860>
529. Shih KK, Yun E, Gardner GJ, Barakat RR, Chi DS, Leitao MM. Surgical cytoreduction in stage IV endometrioid endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2011;122:608-11. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21664663>
530. Setiawan VW, Yang HP, Pike MC, McCann SE, Yu H, Xiang YB, et al. Type I and II endometrial cancers: have they different risk factors?. *J Clin Oncol.* 2013;31:2607-18. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23733771>
531. Todo Y, Kato H, Kaneuchi M, Watari H, Takeda M, Sakuragi N. Survival effect of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer (SEPAL study): a retrospective cohort analysis. *Lancet.* 2010;375:1165-72. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20188410>
532. Bodurtha Smith A, Fader A, Tanner E. Sentinel lymph node assessment in endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;216(5):459-476.e10. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27871836/>
533. Bogani G, Casarin J, Leone Roberti Maggiore U, Ditto A, Pinelli C, Dell'acqua A, et al. Survival outcomes in endometrial cancer patients having lymphadenectomy, sentinel node mapping followed by lymphadectomy and sentinel node mapping alone: Long-term results of a

- propensity-matched analysis. *Gynecol Oncol.* 2020;158(1):77-83. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32389376/>
534. Kogan L, Matanes E, Wissing M, Mitric C, How J, Amajoud Z, et al. The added value of sentinel node mapping in endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2020;158(1):84-91. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32349874/>
535. Guo W, Cai J, Li M, Wang H, Shen Y. Survival benefits of pelvic lymphadenectomy versus pelvic and para-aortic lymphadenectomy in patients with endometrial cancer: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(1):e9520. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29505525/>
536. Odagiri T, Watari H, Kato T, Mitamura T, Hosaka M, Sudo S, 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;21:2755-61. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24705578>
537. Alay I, Turan T, Ureyen I, Karalok A, Tasci T, Ozfuttu A, et al. Lymphadenectomy should be performed up to the renal vein in patients with intermediate-high risk endometrial cancer. *Pathol Oncol Res.* 2015;21:803-10. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25564000>
538. Cosgrove C, Cohn D, Rhoades J, Felix A. The prognostic significance of aortic lymph node metastasis in endometrial cancer: Potential implications for selective aortic lymph node assessment. *Gynecol Oncol.* 2019;153(3):505-510. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30935714/>
539. Petousis S, Christidis P, Margioulas-Siarkou C, Papanikolaou A, Dinas K, Mavromatidis G, et al. Combined pelvic and para-aortic is superior to only pelvic lymphadenectomy in intermediate and high-risk endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2020;302(1):249-263. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32468162/>
540. Cantrell LA, Blank SV, Duska LR. Uterine carcinosarcoma: A review of the literature. *Gynecol Oncol.* 2015;137:581-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25805398>
541. Nemani D, Mitra N, Guo M, Lin L. Assessing the effects of lymphadenectomy and radiation therapy in patients with uterine carcinosarcoma: a SEER analysis. *Gynecol Oncol.* 2008;111:82-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18674808>
542. Versluis M, Pielsticker C, van der Aa M, de Bruyn M, Hollema H, Nijman H. Lymphadenectomy and Adjuvant Therapy Improve Survival with Uterine Carcinosarcoma: A Large Retrospective Cohort Study. *Oncology.* 2018;95(2):100-108. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29791913/>
543. Torne A, Pahisa J, Vidal-Sicart S, Martinez-Roman S, Paredes P, Puerto B, et al. Transvaginal ultrasound-guided myometrial injection of radiotracer (TUMIR): a new method for sentinel lymph node detection in endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2013;128:88-94. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23085461>
544. Lopez-De la Manzanara Cano C, Cordero Garcia JM, Martin-Francisco C, Pascual-Ramirez J, Parra CP, Cespedes Casas C. Sentinel lymph node detection using 99mTc combined with methylene blue cervical injection for endometrial cancer surgical management: a prospective study. *Int J Gynecol Cancer.* 2014;24:1048-53. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24927249>
545. Ballester M, Dubernard G, Lecuru F, Heitz D, Mathevet P, Marret H, et al. Detection rate and diagnostic accuracy of sentinel-node biopsy in early stage endometrial cancer: a prospective multicentre study (SENTI-ENDO). *Lancet Oncol.* 2011;12:469-76. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21489874>
546. Ballester M, Naoura I, Chereau E, Seror J, Bats AS, Bricou A, et al. Sentinel node biopsy upstages patients with presumed low- and intermediate-risk endometrial cancer: results of a multicenter

- study. *Ann Surg Oncol*. 2012;20:407-12. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23054119>
547. Koskas M, Chereau E, Ballester M, Dubernard G, Lecuru F, Heitz D, et al. Accuracy of a nomogram for prediction of lymph-node metastasis detected with conventional histopathology and ultrastaging in endometrial cancer. *Br J Cancer*. 2013;108:1267-72. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23481184>
548. Darai E, Dubernard G, Bats AS, Heitz D, Mathevet P, Marret H, et al. Sentinel node biopsy for the management of early stage endometrial cancer: long-term results of the SENTI-ENDO study. *Gynecol Oncol*. 2014;136:54-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25450151>
549. Cormier B, Rozenholc AT, Gotlieb W, Plante M, Giede C. Sentinel lymph node procedure in endometrial cancer: A systematic review and proposal for standardization of future research. *Gynecol Oncol*. 2015;138:478-85. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26047592>
550. Mueller J, Pedra Nobre S, Braxton K, Alektiar K, Leitao M, Aghajanian C, et al. Incidence of pelvic lymph node metastasis using modern FIGO staging and sentinel lymph node mapping with ultrastaging in surgically staged patients with endometrioid and serous endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2020;157(3):619-623. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32247604/>
551. Imboden S, Mereu L, Siegenthaler F, Pellegrini A, Papadia A, Tateo S, et al. Oncological safety and perioperative morbidity in low-risk endometrial cancer with sentinel lymph-node dissection. *Eur J Surg Oncol*. 2019;45(9):1638-1643. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31229377/>
552. Zheng Y, Yang X, Liang Y, Zhang T, Chen J, Li Y, et al. Effects of lymphadenectomy among women with stage IA endometrial cancer: a SEER database analysis. *Future Oncol*. 2019;15(19):2251-2266. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31094582/>
553. Ouldamer L, Bendifallah S, Body G, Canlorbe G, Touboul C, Graesslin O, et al. Call for Surgical Nodal Staging in Women with ESMO/ESGO/ESTRO High-Intermediate Risk Endometrial Cancer: A Multicentre Cohort Analysis from the FRANCOGYN Study Group. *Ann Surg Oncol*. 2017;24(6):1660-1666. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28058558/>
554. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, Gonzalez-Martin A, Ledermann J, et al. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: Diagnosis, Treatment and Follow-up. *Int J Gynecol Cancer*. 2015;26:2-30. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26634381>
555. Bogani G, Dowdy S, Cliby W, Ghezzi F, Rossetti D, Mariani A. Role of pelvic and para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer: current evidence. *J Obstet Gynaecol Res*. 2014;40(2):301-11. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24472047/>
556. Papadia A, Gasparri M, Buda A, Mueller M. Sentinel lymph node mapping in endometrial cancer: comparison of fluorescence dye with traditional radiocolloid and blue. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2017;143(10):2039-2048. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28828528/>
557. Sinno A, Peijnenburg E, Fader A, Temkin S, Stone R, Levinson K, et al. Reducing overtreatment: A comparison of lymph node assessment strategies for endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2016;143(2):281-286. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27568279/>
558. Cusimano M, Vicus D, Pulman K, Maganti M, Bernardini M, Bouchard-Fortier G, et al. Assessment of Sentinel Lymph Node Biopsy vs Lymphadenectomy for Intermediate- and High-Grade Endometrial Cancer Staging. *JAMA Surg*. 2021;156(2):157-164. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33175109/>
559. Schluppe B, Weaver A, McGree M, Ducie J, Zahl Eriksson A, Dowdy S, et al. Multicenter study comparing oncologic outcomes after lymph node assessment via a sentinel lymph node algorithm versus comprehensive pelvic and paraaortic lymphadenectomy in patients with

- serous and clear cell endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2020;156(1):62-69. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31776037/>
560. Gu Y, Cheng H, Zong L, Kong Y, Xiang Y. Operative and Oncological Outcomes Comparing Sentinel Node Mapping and Systematic Lymphadenectomy in Endometrial Cancer Staging: Meta-Analysis With Trial Sequential Analysis. *Front Oncol.* 2020;10:580128. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33520696/>
561. Marchocki Z, Cusimano M, Clarfield L, Kim S, Fazelzad R, Espin-Garcia O, et al. Sentinel lymph node biopsy in high-grade endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis of performance characteristics. *Am J Obstet Gynecol.* 2021;225(4):367.e1-367.e39. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34058168/>
562. Nagar H, Wietek N, Goodall R, Hughes W, Schmidt-Hansen M, Morrison J. Sentinel node biopsy for diagnosis of lymph node involvement in endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;6(6):CD013021. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34106467/>
563. Ditto A, Casarin J, Pinelli C, Perrone A, Scollo P, Martinelli F, et al. Corrigendum to "Hysteroscopic versus cervical injection for sentinel node detection in endometrial cancer: A multicenter prospective randomised controlled trial from the Multicenter Italian Trials in Ovarian cancer (MITO) study group" [European Journal of Cancer Volume 140, November 2020, Pages 1-10]. *Eur J Cancer.* 2021;144:399. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33342624/>
564. Persson J, Salehi S, Bollino M, Lönnerfors C, Falconer H, Geppert B. Pelvic Sentinel lymph node detection in High-Risk Endometrial Cancer (SHREC-trial)-the final step towards a paradigm shift in surgical staging. *Eur J Cancer.* 2019;116:77-85. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31181536/>
565. Asher R, Obermair A, Janda M, GebSKI V. Disease-Free and Survival Outcomes for Total Laparoscopic Hysterectomy Compared With Total Abdominal Hysterectomy in Early-Stage Endometrial Carcinoma: A Meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer.* 2018;28(3):529-538. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29369119/>
566. Galaal K, Bryant A, Fisher AD, Al-Khaduri M, Kew F, Lopes AD. Laparoscopy versus laparotomy for the management of early stage endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;9:CD006655. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22972096>
567. Galaal K, Donkers H, Bryant A, Lopes A. Laparoscopy versus laparotomy for the management of early stage endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;10:CD006655. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30379327/>
568. Walker JL, Piedmonte MR, Spirtos NM, Eisenkop SM, Schlaerth JB, Mannel RS, et al. Laparoscopy compared with laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group Study LAP2. *J Clin Oncol.* 2009;27:5331-6. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19805679>
569. Walker JL, Piedmonte MR, Spirtos NM, Eisenkop SM, Schlaerth JB, Mannel RS, et al. Recurrence and survival after random assignment to laparoscopy versus laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group LAP2 Study. *J Clin Oncol.* 2012;30:695-700. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22291074>
570. Bartels H, Rogers A, Janda M, Obermair A, Brennan D. Quality of life following minimally invasive hysterectomy compared to abdominal hysterectomy: A metanalysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020;252:206-212. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32623252/>
571. Zullo F, Falbo A, Palomba S. Safety of laparoscopy vs laparotomy in the surgical staging of endometrial cancer: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;207:94-100. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22340944>

572. Philp L, Tannenbaum S, Haber H, Saini A, Laurent J, James K, et al. Effect of surgical approach on risk of recurrence after vaginal brachytherapy in early-stage high-intermediate risk endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2021;160(2):389-395. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33358198/>
573. Meng Y, Liu Y, Lin S, Cao C, Wu P, Gao P, et al. The effects of uterine manipulators in minimally invasive hysterectomy for endometrial cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol.* 2020;46(7):1225-1232. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32360066/>
574. Padilla-Iserte P, Lago V, Tauste C, Díaz-Feijoo B, Gil-Moreno A, Oliver R, et al. Impact of uterine manipulator on oncological outcome in endometrial cancer surgery. *Am J Obstet Gynecol.* 2021;224:65.e1-65.e11
575. Cusimano M, Simpson A, Dossa F, Liani V, Kaur Y, Acuna S, et al. Laparoscopic and robotic hysterectomy in endometrial cancer patients with obesity: a systematic review and meta-analysis of conversions and complications. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;221(5):410-428.e19. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31082383/>
576. Wang L, Liu F. Meta-analysis of laparoscopy sentinel lymph node mapping in endometrial cancer. *Arch Gynecol Obstet.* 2018;298(3):505-510. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30008031/>
577. Ind T, Laios A, Hacking M, Nobbenhuis M. A comparison of operative outcomes between standard and robotic laparoscopic surgery for endometrial cancer: A systematic review and meta-analysis. *Int J Med Robot.* 2017;13(4). URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28762635/>
578. Lindfors A, Heshar H, Adok C, Sundfeldt K, Dahm-Kähler P. Long-term survival in obese patients after robotic or open surgery for endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2020;158(3):673-680. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32527569/>
579. Wright JD, Burke WM, Wilde ET, Lewin SN, Charles AS, Kim JH, et al. Comparative effectiveness of robotic versus laparoscopic hysterectomy for endometrial cancer. *J Clin Oncol.* 2012;30:783-91. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22291073>
580. Ran L, Jin J, Xu Y, Bu Y, Song F. Comparison of robotic surgery with laparoscopy and laparotomy for treatment of endometrial cancer: a meta-analysis. *PLoS One.* 2014;9:e108361. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25259856>
581. Chan JK, Gardner AB, Taylor K, Thompson CA, Blansit K, Yu X, et al. Robotic versus laparoscopic versus open surgery in morbidly obese endometrial cancer patients - a comparative analysis of total charges and complication rates. *Gynecol Oncol.* 2015;139:300-5. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26363212>
582. O'Malley DM, Smith B, Fowler JM. The role of robotic surgery in endometrial cancer. *J Surg Oncol.* 2015;112:761-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26385835>
583. Morice P, Leary A, Creutzberg C, Abu-Rustum N, Darai E. Endometrial cancer. *Lancet.* 2015;387:1094-108. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26354523>
584. Muaddi H, Hafid M, Choi W, Lillie E, de Mestral C, Nathens A, et al. Clinical Outcomes of Robotic Surgery Compared to Conventional Surgical Approaches (Laparoscopic or Open): A Systematic Overview of Reviews. *Ann Surg.* 2021;273(3):467-473. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32398482/>
585. Tanner EJ, Leitao MM, Garg K, Chi DS, Sonoda Y, Gardner GJ, et al. The role of cytoreductive surgery for newly diagnosed advanced-stage uterine carcinosarcoma. *Gynecol Oncol.* 2011;123:548-52. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21945551>

586. Barlin JN, Puri I, Bristow RE. Cytoreductive surgery for advanced or recurrent endometrial cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol*. 2010;118:14-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20434198>
587. de Lange N, Ezendam N, Kwon J, Vandenput I, Mirchandani D, Amant F, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by surgery for advanced-stage endometrial cancer. *Curr Oncol*. 2019;26(2):e226-e232. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31043831/>
588. Wang Y, Tillmanns T, VanderWalde N, Somer B, VanderWalde A, Schwartzberg L, et al. Comparison of Chemotherapy vs Chemotherapy Plus Total Hysterectomy for Women With Uterine Cancer With Distant Organ Metastasis. *JAMA Netw Open*. 2021;4(7):e2118603. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34319360/>
589. Kong A, Johnson N, Kitchener HC, Lawrie TA. Adjuvant radiotherapy for stage I endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;4:CD003916. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22513918>
590. Kong A, Johnson N, Kitchener HC, Lawrie TA. Adjuvant radiotherapy for stage I endometrial cancer: an updated Cochrane systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2012;104:1625-34. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22962693>
591. Klopp A, Smith BD, Alektiar K, Cabrera A, Damato AL, Erickson B, et al. The role of postoperative radiation therapy for endometrial cancer: executive summary of an American society for radiation oncology evidence-based guideline (Provisional abstract). *Database of Abstracts of Reviews of Effects*. 2014;137-144. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24766678>
592. TNM-Klassifikation maligner Tumoren Endometriumkarzinom. TNM-Klassifikation maligner Tumoren. 2010
593. C, ., , W, i, t, et al. TNM-Klassifikation maligner Tumoren. 2017
594. Nout RA, van de Poll-Franse LV, Lybeert ML, Warlam-Rodenhuis CC, Jobsen JJ, Mens JW, 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;29:1692-700. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21444867>
595. Creutzberg CL, Nout RA, Lybeert ML, Warlam-Rodenhuis CC, Jobsen JJ, Mens JW, et al. Fifteen-year radiotherapy outcomes of the randomized PORTEC-1 trial for endometrial carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;81:e631-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21640520>
596. Aalders J, Abeler V, Kolstad P, Onsrud M. Postoperative external irradiation and prognostic parameters in stage I endometrial carcinoma: clinical and histopathologic study of 540 patients. *Obstet Gynecol*. 1980;56:419-27. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6999399>
597. Onsrud M, Cvancarova M, Hellebust TP, Trope CG, Kristensen GB, Lindemann K. Long-term outcomes after pelvic radiation for early-stage endometrial cancer. *J Clin Oncol*. 2013;31:3951-6. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24019546>
598. Wiltink LM, Nout RA, Fiocco M, Meershoek-Klein Kranenbarg E, Jurgenliemk-Schulz IM, Jobsen JJ, et al. No Increased Risk of Second Cancer After Radiotherapy in Patients Treated for Rectal or Endometrial Cancer in the Randomized TME, PORTEC-1, and PORTEC-2 Trials. *J Clin Oncol*. 2014;33:1640-6. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25534376>
599. Creutzberg CL, van Putten WL, Warlam-Rodenhuis CC, van den Bergh AC, de Winter KA, Koper PC, et al. Outcome of high-risk stage IC, grade 3, compared with stage I endometrial carcinoma

- patients: the Postoperative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma Trial. *J Clin Oncol*. 2004;22:1234-41. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15051771>
600. Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL, Zaino RJ, Spirto NM, Bloss JD, et al. A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. 2004;92:744-51. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14984936>
601. T, h, e, , A, et al. Adjuvant external beam radiotherapy in the treatment of endometrial cancer (MRC ASTEC and NCIC CTG EN5 randomised trials): pooled trial results, systematic review, and meta-analysis. 2009;373:137-146. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19070891>
602. Scholten AN, van Putten WL, Beerman H, Smit VT, Koper PC, Lybeert ML, et al. Postoperative radiotherapy for Stage 1 endometrial carcinoma: long-term outcome of the randomized PORTEC trial with central pathology review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;63:834-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15927414>
603. Bosse T, Peters EE, Creutzberg CL, Jurgenliemk-Schulz IM, Jobsen JJ, Mens JW, et al. Substantial lymph-vascular space invasion (LVSI) is a significant risk factor for recurrence in endometrial cancer--A pooled analysis of PORTEC 1 and 2 trials. *Eur J Cancer*. 2015;51:1742-50. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26049688>
604. Klopp A, Smith BD, Alektiar K, Cabrera A, Damato AL, Erickson B, et al. The role of postoperative radiation therapy for endometrial cancer: executive summary of an American society for radiation oncology evidence-based guideline (Provisional abstract). *Database of Abstracts of Reviews of Effects*. 2014;137-144. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24766678>
605. Ortoft G, Hansen ES, Bertelsen K. 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;23:1429-37. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24257557>
606. Nout RA, Putter H, Jurgenliemk-Schulz IM, Jobsen JJ, Lutgens LC, van der Steen-Banasik EM, 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;27:3547-56. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19546404>
607. Nout RA, Smit VT, Putter H, Jurgenliemk-Schulz IM, Jobsen JJ, Lutgens LC, et al. Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high-intermediate risk (PORTEC-2): an open-label, non-inferiority, randomised trial. *Lancet*. 2010;375:816-23. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20206777>
608. Nout RA, van de Poll-Franse LV, Lybeert ML, Warlam-Rodenhuis CC, Jobsen JJ, Mens JW, 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;29:1692-700. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21444867>
609. AlHilli M, Amarnath S, Elson P, Rybicki L, Dowdy S. Impact of vaginal brachytherapy on survival in stage I endometrioid endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. 2020;30(6):789-796. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32184268/>
610. Nout RA, Putter H, Jurgenliemk-Schulz IM, Jobsen JJ, Lutgens LC, van der Steen-Banasik EM, 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;27:3547-56. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19546404>

611. Nout RA, Smit VT, Putter H, Jurgenliemk-Schulz IM, Jobsen JJ, Lutgens LC, et al. Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high-intermediate risk (PORTEC-2): an open-label, non-inferiority, randomised trial. *Lancet*. 2010;375:816-23. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20206777>
612. de Boer S, Powell M, Mileskin L, Katsaros D, Bessette P, Haie-Meder C, et al. Toxicity and quality of life after adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(8):1114-1126. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27397040/>
613. de Boer S, Powell M, Mileskin L, Katsaros D, Bessette P, Haie-Meder C, et al. Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): patterns of recurrence and post-hoc survival analysis of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(9):1273-1285. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31345626/>
614. de Boer S, Powell M, Mileskin L, Katsaros D, Bessette P, Haie-Meder C, et al. Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): final results of an international, open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(3):295-309. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29449189/>
615. Ørtoft G, Høgdall C, Hansen E, Dueholm M. Survival and recurrence in stage II endometrial cancers in relation to uterine risk stratification after introduction of lymph node resection and omission of postoperative radiotherapy: a Danish Gynecological Cancer Group Study. *J Gynecol Oncol*. 2020;31(2):e22. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31912677/>
616. Narasimhulu D, Cope A, Riaz I, Petersen I, Cilby W, Langstraat C, et al. External beam radiotherapy versus vaginal brachytherapy in patients with stage II endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer*. 2020;30(6):797-805. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32221021/>
617. Wortman B, Post C, Powell M, Khaw P, Fyles A, D'Amico R, et al. Radiation Therapy Techniques and Treatment-Related Toxicity in the PORTEC-3 Trial: Comparison of 3-Dimensional Conformal Radiation Therapy Versus Intensity-Modulated Radiation Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2022;112(2):390-399. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34610387/>
618. Bertelsen K, Ortoft G, Hansen ES. Survival of Danish patients with endometrial cancer in the intermediate-risk group not given postoperative radiotherapy: the Danish Endometrial Cancer Study (DEMCA). *Int J Gynecol Cancer*. 2011;21:1191-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21885985>
619. Nagar H, Boothe D, Parikh A, Yondorf M, Parashar B, Gupta D, et al. Administration of concurrent vaginal brachytherapy during chemotherapy for treatment of endometrial cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013;87:665-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24138915>
620. Sorbe B, Nordstrom B, Maenpaa J, Kuhelj J, Kuhelj D, Okkan S, et al. Intravaginal brachytherapy in FIGO stage I low-risk endometrial cancer: a controlled randomized study. *Int J Gynecol Cancer*. 2009;19:873-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19574776>
621. Rydzewski N, Strohl A, Donnelly E, Kanis M, Lurain J, Nieves-Neira W, et al. Receipt of vaginal brachytherapy is associated with improved survival in women with stage I endometrioid adenocarcinoma of the uterus: A National Cancer Data Base study. *Cancer*. 2016;122(23):3724-3731. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27509082/>
622. Ortoft G, Hansen ES, Bertelsen K. 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;23:1429-37. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24257557>

623. Matei D, Filiaci V, Randall M, Mutch D, Steinhoff M, DiSilvestro P, et al. Adjuvant Chemotherapy plus Radiation for Locally Advanced Endometrial Cancer. *N Engl J Med*. 2019;380(24):2317-2326. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31189035/>
624. Maggi R, Lissoni A, Spina F, Melpignano M, Zola P, Favalli G, et al. Adjuvant chemotherapy vs radiotherapy in high-risk endometrial carcinoma: results of a randomised trial. *Br J Cancer*. 2006;95:266-71. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16868539>
625. Randall ME, Filiaci VL, Muss H, Spiratos NM, Mannel RS, Fowler J, et al. Randomized phase III trial of whole-abdominal irradiation versus doxorubicin and cisplatin chemotherapy in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 2005;24:36-44. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16330675>
626. Hogberg T, Signorelli M, de Oliveira CF, Fossati R, Lissoni AA, Sorbe B, et al. Sequential adjuvant chemotherapy and radiotherapy in endometrial cancer--results from two randomised studies. *Eur J Cancer*. 2010;46:2422-31. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20619634>
627. Post C, de Boer S, Powell M, Mileskin L, Katsaros D, Bessette P, et al. Long-Term Toxicity and Health-Related Quality of Life After Adjuvant Chemoradiation Therapy or Radiation Therapy Alone for High-Risk Endometrial Cancer in the Randomized PORTEC-3 Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2021;109(4):975-986. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33129910/>
628. Ao M, Ding T, Tang D, Xi M. Efficacy and Toxicity of Adjuvant Therapies for High-Risk Endometrial Cancer in Stage I-III: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Med Sci Monit*. 2020;26:e925595. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32950998/>
629. Xiang M, English D, Kidd E. Defining the survival benefit of adjuvant pelvic radiotherapy and chemotherapy versus chemotherapy alone in stages III-IVA endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2019;154(3):487-494. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31257010/>
630. Goodman C, Hatoum S, Seagle B, Donnelly E, Barber E, Shahabi S, et al. Association of chemotherapy and radiotherapy sequence with overall survival in locoregionally advanced endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2019;153(1):41-48. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30660345/>
631. Mitra D, Klopp AH, Viswanathan AN. Pros and cons of vaginal brachytherapy after external beam radiation therapy in endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2015;140:167-75. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26432041>
632. Randall ME, Filiaci V, McMeekin DS, von Gruenigen V, Huang H, Yashar CM, et al. Phase III Trial: Adjuvant Pelvic Radiation Therapy Versus Vaginal Brachytherapy Plus Paclitaxel/Carboplatin in High-Intermediate and High-Risk Early Stage Endometrial Cancer. *J Clin Oncol*. 2019;37:1810-1818
633. Lin Y, Zhou J, Cheng Y, Zhao L, Yang Y, Wang J. Comparison of Survival Benefits of Combined Chemotherapy and Radiotherapy Versus Chemotherapy Alone for Uterine Serous Carcinoma: A Meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer*. 2016;27:93-101. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28005619>
634. van der Steen-Banasik E, Christiaens M, Shash E, Coens C, Casado A, Herrera FG, et al. Systemic review: Radiation therapy alone in medical non-operable endometrial carcinoma. *Eur J Cancer*. 2016;65:172-81. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27501506>
635. Reed NS, Mangioni C, Malmstrom H, Scarfone G, Poveda A, Pecorelli 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;44:808-18. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18378136>
636. Reed NS, Mangioni C, Malmstrom H, Scarfone G, Poveda A, Pecorelli 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;44:808-18. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18378136>
637. Wolfson AH, Brady MF, Rocereto T, Mannel RS, Lee YC, Futoran RJ, et al. A gynecologic oncology group randomized phase III trial of whole abdominal irradiation (WAI) vs cisplatin-ifosfamide and mesna (CIM) as post-surgical therapy in stage I-IV carcinosarcoma (CS) of the uterus. *Gynecol Oncol*. 2007;107:177-85. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17822748>
638. Sampath S, Schultheiss TE, Ryu JK, Wong JY. The role of adjuvant radiation in uterine sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;76:728-34. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19700247>
639. Wright JD, Seshan VE, Shah M, Schiff PB, Burke WM, Cohen CJ, et al. The role of radiation in improving survival for early-stage carcinosarcoma and leiomyosarcoma. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;199:536 e1-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18511017>
640. Nemani D, Mitra N, Guo M, Lin L. Assessing the effects of lymphadenectomy and radiation therapy in patients with uterine carcinosarcoma: a SEER analysis. *Gynecol Oncol*. 2008;111:82-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18674808>
641. Vordermark D, Medenwald D, Izaguirre V, Sieker F, Marnitz S. The Role of Postoperative Radiotherapy for Carcinosarcoma of the Uterus. *Cancers (Basel)*. 2020;12(12): URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33265910/>
642. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK. S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen, Langversion 11 – April 2017, AWMF-Registernummer: 032/054OL. 2017; URL: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/supportive-therapie/>
643. E, u, r, o, p, e, et al. PUBLIC SUMMARY OF POSITIVE OPINION FOR ORPHAN DESIGNATION OF sodium butyrate (rectal use) for the prevention of radiation proctitis. 2005; URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/05/284-public-summary-positive-opinion-orphan-designation-sodium-butyrate-rectal-use-prevention_en.pdf
644. Hensley ML, Hagerty KL, Kewalramani T, Green DM, Meropol NJ, Wasserman TH, et al. American Society of Clinical Oncology 2008 clinical practice guideline update: use of chemotherapy and radiation therapy protectants. *J Clin Oncol*. 2008;27:127-45. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19018081>
645. Wierzbicka A, Mańkowska-Wierzbicka D, Cieślęwicz S, Stelmach-Mardas M, Mardas M. Interventions Preventing Vaginitis, Vaginal Atrophy after Brachytherapy or Radiotherapy Due to Malignant Tumors of the Female Reproductive Organs-A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(8): URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33918070/>
646. Martin-Hirsch PPL, Bryant A, Keep Sarah L, Kitchener Henry C, Lilford R. Adjuvant progestagens for endometrial cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011; URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4238061/>
647. Martin-Hirsch PPL, Bryant A, Keep Sarah L, Kitchener Henry C, Lilford R. Adjuvant progestagens for endometrial cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011; URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4238061/>

648. Galaal K, Al Moundhri M, Bryant A, Lopes AD, Lawrie TA. Adjuvant chemotherapy for advanced endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;5:Cd010681. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24832785>
649. de Boer P, Adam JA, Buist MR, van de Vijver MJ, Rasch CR, Stoker J, et al. Role of MRI in detecting involvement of the uterine internal os in uterine cervical cancer: systematic review of diagnostic test accuracy. *Eur J Radiol.* 2013;82:e422-8
650. Nomura H, Aoki D, Michimae H, Mizuno M, Nakai H, Arai M, et al. Effect of Taxane Plus Platinum Regimens vs Doxorubicin Plus Cisplatin as Adjuvant Chemotherapy for Endometrial Cancer at a High Risk of Progression: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2019;5(6):833-840. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30896757/>
651. Miller DS, Filiaci VL, Mannel RS, Cohn DE, Matsumoto T, Tewari KS, et al. Carboplatin and Paclitaxel for Advanced Endometrial Cancer: Final Overall Survival and Adverse Event Analysis of a Phase III Trial (NRG Oncology/GOG0209). *J Clin Oncol.* 2020;38:3841-3850. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33078978/>
652. Miller D, Filiaci V, Mannel R, Cohn D, Matsumoto T, Tewari K, et al. Carboplatin and Paclitaxel for Advanced Endometrial Cancer: Final Overall Survival and Adverse Event Analysis of a Phase III Trial (NRG Oncology/GOG0209). *J Clin Oncol.* 2020;38(33):3841-3850. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33078978/>
653. van den Heerik A, Horeweg N, Nout R, Lutgens L, van der Steen-Banasik E, Westerveld G, et al. PORTEC-4a: international randomized trial of molecular profile-based adjuvant treatment for women with high-intermediate risk endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2020;30(12):2002-2007. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33046573/>
654. Powell M, Filiaci V, Hensley M, Huang H, Moore K, Tewari K, et al. Randomized Phase III Trial of Paclitaxel and Carboplatin Versus Paclitaxel and Ifosfamide in Patients With Carcinosarcoma of the Uterus or Ovary: An NRG Oncology Trial. *J Clin Oncol.* 2022;40(9):968-977. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35007153/>
655. Cantrell LA, Havrilesky L, Moore DT, O'Malley D, Liotta M, Secord AA, et al. A multi-institutional cohort study of adjuvant therapy in stage I-II uterine carcinosarcoma. *Gynecol Oncol.* 2012;127:22-6. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22727985>
656. Galaal K, van der Heijden E, Godfrey K, Naik R, Kucukmetin A, Bryant A, et al. Adjuvant radiotherapy and/or chemotherapy after surgery for uterine carcinosarcoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2:Cd006812. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23450572>
657. Fung-Kee-Fung M, Dodge J, Elit L, Lukka H, Chambers A, Oliver T. Follow-up after primary therapy for endometrial cancer: a systematic review. *Gynecol Oncol.* 2006;101:520-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16556457>
658. Bristow RE, Purinton SC, Santillan A, Diaz-Montes TP, Gardner GJ, Giuntoli RL. Cost-effectiveness of routine vaginal cytology for endometrial cancer surveillance. *Gynecologic Oncology.* 2006;103:709-713. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16797686>
659. Carrara L, Gadducci A, Landoni F, Maggino T, Scambia G, Galletto 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;22:1013-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22706226>
660. Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, Lybeert ML, Jobsen JJ, Warlam-Rodenhuis CC, et al. Survival after relapse in patients with endometrial cancer: results from a randomized trial. *Gynecol Oncol.* 2003;89:201-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12713981>

661. Gadducci A, Cosio S, Fanucchi A, Cristofani R, Genazzani AR. An intensive follow-up does not change survival of patients with clinical stage I endometrial cancer. *Anticancer Res.* 2000;20:1977-84. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10928137>
662. Reddoch JM, Burke TW, Morris M, Tornos C, Levenback C, Gershenson DM. Surveillance for recurrent endometrial carcinoma: development of a follow-up scheme. *Gynecol Oncol.* 1995;59:221-5. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7590477>
663. Salani R, Nagel CI, Drennen E, Bristow RE. Recurrence patterns and surveillance for patients with early stage endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2011;123:205-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21820709>
664. Sartori E, Pasinetti B, Carrara L, Gambino A, Odicino F, Pecorelli S. Pattern of failure and value of follow-up procedures in endometrial and cervical cancer patients. *Gynecol Oncol.* 2007;107:S241-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17826824>
665. Smith CJ, Heeren M, Nicklin JL, Perrin LC, Land R, Crandon AJ, et al. Efficacy of routine follow-up in patients with recurrent uterine cancer. *Gynecol Oncol.* 2007;107:124-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17655917>
666. Fung-Kee-Fung M, Dodge J, Elit L, Lukka H, Chambers A, Oliver T. Follow-up after primary therapy for endometrial cancer: a systematic review. *Gynecol Oncol.* 2006;101:520-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16556457>
667. Carrara L, Gadducci A, Landoni F, Maggino T, Scambia G, Galletto 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;22:1013-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22706226>
668. Yalamanchi P, Shabason JE, Zhang X, Ko EM, Lin LL. Use of Aggressive Surveillance for Locoregional Endometrial Cancer After Local Therapy. *Int J Gynecol Cancer.* 2018;28:1264-1270. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30036223/>
669. Nomura H, Aoki D, Susumu N, Mizuno M, Nakai H, Arai M, et al. Analysis of the relapse patterns and risk factors of endometrial cancer following postoperative adjuvant chemotherapy in a phase III randomized clinical trial. *Gynecol Oncol.* 2019;155:413-419. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31601493/>
670. Testa AC, Fruscella E, Ludovisi M, De Vincenzo R, Malaggese M, Corrado G, et al. The role of sonographic examination in the follow-up of gynecological neoplasms. *Gynecol Oncol.* 2005;99:696-703. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16140365>
671. Zola P, Fuso L, Mazzola S, Gadducci A, Landoni F, Maggino T, et al. Follow-up strategies in gynecological oncology: searching appropriateness. *Int J Gynecol Cancer.* 2007;17:1186-93. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17466042/>
672. Beaver K, Williamson S, Sutton C, Hollingworth W, Gardner A, Allton B, et al. Comparing hospital and telephone follow-up for patients treated for stage-I endometrial cancer (ENDCAT trial): a randomised, multicentre, non-inferiority trial. *BJOG.* 2017;124(1):150-160. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27062690/>
673. Jeppesen M, Jensen P, Hansen D, Christensen R, Mogensen O. Patient-initiated follow up affects fear of recurrence and healthcare use: a randomised trial in early-stage endometrial cancer. *BJOG.* 2018;125(13):1705-1714. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29978593/>
674. Morrison V, Spencer L, Totton N, Pye K, Yeo S, Butterworth C, et al. Trial of Optimal Personalised Care After Treatment-Gynaecological Cancer (TOPCAT-G): A Randomized Feasibility Trial. *Int J Gynecol Cancer.* 2018;28(2):401-411. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29324539/>

675. Høeg BL, Bidstrup PE, Karlsen RV, Friberg AS, Albiéri V, Dalton SO, et al. Follow-up strategies following completion of primary cancer treatment in adult cancer survivors. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;2019: URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31750936/>
676. Nicolaije K, Ezendam N, Vos M, Pijnenborg J, Boll D, Boss E, et al. Impact of an Automatically Generated Cancer Survivorship Care Plan on Patient-Reported Outcomes in Routine Clinical Practice: Longitudinal Outcomes of a Pragmatic, Cluster Randomized Trial. *J Clin Oncol*. 2015;33(31):3550-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26304900/>
677. Kadkhodayan S, Shahriari S, Treglia G, Yousefi Z, Sadeghi R. 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;128:397-404. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23107613>
678. Kadkhodayan S, Shahriari S, Treglia G, Yousefi Z, Sadeghi R. 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;128:397-404. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23107613>
679. Bollineni VR, Ytre-Hauge S, Bollineni-Balabay O, Salvesen HB, Haldorsen IS. High Diagnostic Value of 18F-FDG PET/CT in Endometrial Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis of the Literature. *J Nucl Med*. 2016;57:879-85. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26823564/>
680. Wright JD, Seshan VE, Shah M, Schiff PB, Burke WM, Cohen CJ, et al. The role of radiation in improving survival for early-stage carcinosarcoma and leiomyosarcoma. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;199:536 e1-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18511017>
681. Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, Lybeert ML, Jobsen JJ, Warlam-Rodenhuis CC, et al. Survival after relapse in patients with endometrial cancer: results from a randomized trial. *Gynecol Oncol*. 2003;89:201-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12713981>
682. Vargo JA, Kim H, Houser CJ, Berhane H, Sukumvanich P, Olawaiye AB, et al. Definitive salvage for vaginal recurrence of endometrial cancer: the impact of modern intensity-modulated-radiotherapy with image-based HDR brachytherapy and the interplay of the PORTEC 1 risk stratification. *Radiother Oncol*. 2014;113:126-31. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25241996>
683. Hardarson HA, Heidemann LN, dePont Christensen R, Mogensen O, Jochumsen KM. Vaginal vault recurrences of endometrial cancer in non-irradiated patients - Radiotherapy or surgery. *Gynecol Oncol Rep*. 2015;11:26-30. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26076091>
684. Jerezek-Fossa B, Badzio A, Jassem J. Recurrent endometrial cancer after surgery alone: results of salvage radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000;48:405-13. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10974454>
685. Ng TY, Perrin LC, Nicklin JL, Cheuk R, Crandon AJ. Local recurrence in high-risk node-negative stage I endometrial carcinoma treated with postoperative vaginal vault brachytherapy. *Gynecol Oncol*. 2000;79:490-4. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11104626>
686. Chapman CH, Maghsoudi K, Littell RD, Chen LM, Hsu IC. Salvage high-dose-rate brachytherapy and external beam radiotherapy for isolated vaginal recurrences of endometrial cancer with no prior adjuvant therapy. *Brachytherapy*. 2017;16:1152-1158. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28802913/>
687. Ang C, Bryant A, Barton DP, Pomel C, Naik R. Exenterative surgery for recurrent gynaecological malignancies. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2:Cd010449. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24497188>

688. Andikyan V, Khoury-Collado F, Sonoda Y, Gerst SR, Alektiar KM, Sandhu JS, et al. Extended pelvic resections for recurrent or persistent uterine and cervical malignancies: an update on out of the box surgery. *Gynecol Oncol.* 2012;125:404-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22285844>
689. Chiantera V, Rossi M, De Iaco P, Koehler C, Marnitz S, Gallotta V, et al. Pelvic exenteration for recurrent endometrial adenocarcinoma: a retrospective multi-institutional study about 21 patients. *Int J Gynecol Cancer.* 2014;24:880-4. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24685828>
690. Chiantera V, Rossi M, De Iaco P, Koehler C, Marnitz S, Fagotti A, et al. Morbidity after pelvic exenteration for gynecological malignancies: a retrospective multicentric study of 230 patients. *Int J Gynecol Cancer.* 2013;24:156-64. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24362721>
691. Bhambhani HP, Zhou O, Cattle C, Taiwo R, Diver E, Hayden Gephart M. Brain Metastases from Endometrial Cancer: Clinical Characteristics, Outcomes, and Review of the Literature. *World Neurosurg.* 2021;147:e32-e39. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33321250/>
692. Beucler N, Sellier A, Bernard C, Joubert C, Desse N, Dagain A. Brain metastases in endometrial cancer: A systematic review of the surgical prognostic factors. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2021;258:240-252
693. Kokka F, Brockbank E, Oram D, Gallagher C, Bryant A. Hormonal therapy in advanced or recurrent endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;Cd007926. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21154390>
694. Thigpen JT, Brady MF, Alvarez RD, Adelson MD, Homesley HD, Manetta A, et al. Oral medroxyprogesterone acetate in the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma: a dose-response study by the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol.* 1999;17:1736-44. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10561210>
695. Ethier J, Desautels D, Amir E, MacKay H. Is hormonal therapy effective in advanced endometrial cancer? A systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol.* 2017;147(1):158-166. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28689667/>
696. Jerzak K, Duska L, MacKay H. Endocrine therapy in endometrial cancer: An old dog with new tricks. *Gynecol Oncol.* 2019;153(1):175-183. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30616900/>
697. Covens AL, Filiaci V, Gersell D, Lutman CV, Bonebrake A, Lee YC. Phase II study of fulvestrant in recurrent/metastatic endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* 2010;120:185-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21075433>
698. Kokka F, Brockbank E, Oram D, Gallagher C, Bryant A. Hormonal therapy in advanced or recurrent endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;Cd007926. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21154390>
699. Roncolato F, Lindemann K, Willson ML, Martyn J, Mileschkin L. PI3K/AKT/mTOR inhibitors for advanced or recurrent endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;10:Cd012160. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31588998/>
700. Colon-Otero G, Zanfagnin V, Hou X, Foster N, Asmus E, Wahner Hendrickson A, et al. Phase II trial of ribociclib and letrozole in patients with relapsed oestrogen receptor-positive ovarian or endometrial cancers. *ESMO Open.* 2020;5(5):e000926. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33109627/>
701. Vale CL, Tierney J, Bull SJ, Symonds PR. Chemotherapy for advanced, recurrent or metastatic endometrial carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;8:CD003915. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22895938>

702. Vale CL, Tierney J, Bull SJ, Symonds PR. Chemotherapy for advanced, recurrent or metastatic endometrial carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;8:CD003915. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22895938>
703. Rubinstein M, Halpenny D, Makker V, Grisham R, Aghajanian C, Cadoo K. Retreatment with carboplatin and paclitaxel for recurrent endometrial cancer: A retrospective study of the Memorial Sloan Kettering Cancer Center experience. *Gynecol Oncol Rep.* 2019;28:120-123. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31011610/>
704. Makker V, Taylor M, Aghajanian C, Oaknin A, Mier J, Cohn A, et al. Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Patients With Advanced Endometrial Cancer. *J Clin Oncol.* 2020;38(26):2981-2992. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32167863/>
705. Makker V, Colombo N, Casado Herráez A, Santin A, Colomba E, Miller D, et al. Lenvatinib plus Pembrolizumab for Advanced Endometrial Cancer. *N Engl J Med.* 2022;386(5):437-448. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35045221/>
706. Le D, Durham J, Smith K, Wang H, Bartlett B, Aulakh L, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science.* 2017;357(6349):409-413. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28596308/>
707. Marabelle A, Le D, Ascierto P, Di Giacomo A, De Jesus-Acosta A, Delord J, et al. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol.* 2020;38(1):1-10. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31682550/>
708. Oaknin A, Tinker A, Gilbert L, Samouëlian V, Mathews C, Brown J, et al. Clinical Activity and Safety of the Anti-Programmed Death 1 Monoclonal Antibody Dostarlimab for Patients With Recurrent or Advanced Mismatch Repair-Deficient Endometrial Cancer: A Nonrandomized Phase 1 Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2020;6(11):1766-1772. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33001143/>
709. O'Malley D, Bariani G, Cassier P, Marabelle A, Hansen A, De Jesus Acosta A, et al. Pembrolizumab in Patients With Microsatellite Instability-High Advanced Endometrial Cancer: Results From the KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol.* 2022;40(7):752-761. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34990208/>
710. Nagao S, Nishio S, Okada S, Otsuki T, Fujiwara K, Tanabe H, et al. What is an appropriate second-line regimen for recurrent endometrial cancer? Ancillary analysis of the SGSG012/GOTIC004/Intergroup study. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2015;76:335-42. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26092322>
711. Antill Y, Kok P, Robledo K, Yip S, Cummins M, Smith D, et al. Clinical activity of durvalumab for patients with advanced mismatch repair-deficient and repair-proficient endometrial cancer A nonrandomized phase 2 clinical trial. *J Immunother Cancer.* 2021;9(6): URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34103352/>
712. Lee YK, Chung HH, Kim JW, Park NH, Song YS, Kang SB. Vaginal pH-balanced gel for the control of atrophic vaginitis among breast cancer survivors: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2011;117:922-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21422866>
713. Morris L, Do V, Chard J, Brand AH. Radiation-induced vaginal stenosis: current perspectives. *Int J Womens Health.* 2017;9:273-279. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28496367/>
714. Lester J, Pahouja G, Andersen B, Lustberg M. Atrophic vaginitis in breast cancer survivors: a difficult survivorship issue. *J Pers Med.* 2015;5:50-66. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25815692>

715. G, u, i, d, o, z, et al. Estrogen therapy in gynecological cancer survivors. *Climacteric*. 2013;16:611-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23952524>
716. Shim SH, Lee SJ, Kim SN. Effects of hormone replacement therapy on the rate of recurrence in endometrial cancer survivors: a meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2014;50:1628-37. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24685478/>
717. Simon J, Nachtigall L, Ulrich LG, Eugster-Hausmann M, Gut R. Endometrial safety of ultra-low-dose estradiol vaginal tablets. *Obstet Gynecol*. 2010;116:876-883. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20859151/>
718. Lester J, Pahouja G, Andersen B, Lustberg M. Atrophic vaginitis in breast cancer survivors: a difficult survivorship issue. *J Pers Med*. 2015;5:50-66. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25815692>
719. Lee YK, Chung HH, Kim JW, Park NH, Song YS, Kang SB. Vaginal pH-balanced gel for the control of atrophic vaginitis among breast cancer survivors: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2011;117:922-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21422866>
720. Quick A, Dockter T, Le-Rademacher J, Salani R, Hudson C, Hundley A, et al. Pilot study of fractional CO. *Maturitas*. 2021;144:37-44. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33358206/>
721. Pitkin RM, VanVoorhis LW. Postirradiation vaginitis An evaluation of prophylaxis with topical estrogen. *Radiology*. 1971;99:417-21. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5553582>
722. Denton AS, Maher EJ. Interventions for the physical aspects of sexual dysfunction in women following pelvic radiotherapy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;CD003750. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12535485>
723. Hintz BL, Kagan AR, Gilbert HA, Rao AR, Chan P, Nussbaum H. Systemic absorption of conjugated estrogenic cream by the irradiated vagina. *Gynecol Oncol*. 1981;12:75-82. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6268486>
724. Bartl W, Breitenecker G, Kemeter P, Tatra G. [The absorption of conjugated oestrogens from the irradiated and non-irradiated vagina (author's transl)]. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 1980;40:319-25. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6247239/>
725. G, u, i, d, o, z, et al. Estrogen therapy in gynecological cancer survivors. *Climacteric*. 2013;16:611-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23952524>
726. Singh P, Oehler MK. Hormone replacement after gynaecological cancer. *Maturitas*. 2009;65:190-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20018467>
727. Edey KA, Rundle S, Hickey M. Hormone replacement therapy for women previously treated for endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;5:CD008830. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29763969/>
728. Nout RA, Putter H, Jurgenliemk-Schulz IM, Jobsen JJ, Lutgens LC, van der Steen-Banasik EM, et al. Five-year quality of life of endometrial cancer patients treated in the randomised Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Cancer (PORTEC-2) trial and comparison with norm data. *Eur J Cancer*. 2011;48:1638-48. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22176868>
729. Miles T, Johnson N. Vaginal dilator therapy for women receiving pelvic radiotherapy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;9:CD007291. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20824858>
730. NCCN Guideline - Uterine Neoplasms. 2020; URL: <https://www.nccn.org/guidelines/nccn-guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1473>
731. Akbaba S, Oelmann-Avendano JT, Krug D, Arians N, Bostel T, Hoerner-Rieber J, et al. The impact of vaginal dilator use on vaginal stenosis and sexual quality of life in women treated with

- adjuvant radiotherapy for endometrial cancer. *Strahlenther Onkol.* 2019;195:902-912. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30997541/>
732. Stahl JM, Qian JM, Tien CJ, Carlson DJ, Chen Z, Ratner ES, et al. Extended duration of dilator use beyond 1 year may reduce vaginal stenosis after intravaginal high-dose-rate brachytherapy. *Support Care Cancer.* 2019;27:1425-1433. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30187220/>
733. Cerentini TM, Schlöttgen J, Viana da Rosa P, La Rosa VL, Vitale SG, Giampaolino P, et al. Clinical and Psychological Outcomes of the Use of Vaginal Dilators After Gynaecological Brachytherapy: a Randomized Clinical Trial. *Adv Ther.* 2019;36:1936-1949. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31209699/>
734. Hanlon A, Small W, Strauss J, Lin LL, Hanisch L, Huang L, et al. Dilator Use After Vaginal Brachytherapy for Endometrial Cancer: A Randomized Feasibility and Adherence Study. *Cancer Nurs.* 2018;41:200-209. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28437283/>
735. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK. Erweiterte S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung, Langversion 22, 2020, AWMF-Registernummer: 128/001OL. 2020; URL: <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Palliativmedizin.80.0.html>
736. Buchanan DD, Tan YY, Walsh MD, Clendenning M, Metcalf AM, Ferguson K, 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.* 2013;32:90-100. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24323032>
737. Carcangiu ML, Radice P, Casalini P, Bertario L, Merola M, Sala P. Lynch syndrome--related endometrial carcinomas show a high frequency of nonendometrioid types and of high FIGO grade endometrioid types. *Int J Surg Pathol.* 2009;18:21-6. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19443869>
738. Dowty JG, Win AK, Buchanan DD, Lindor NM, Macrae FA, Clendenning M, et al. Cancer risks for MLH1 and MSH2 mutation carriers. *Hum Mutat.* 2012;34:490-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23255516>
739. Egoavil C, Alenda C, Castillejo A, Paya A, Peiro G, Sanchez-Heras AB, et al. Prevalence of Lynch syndrome among patients with newly diagnosed endometrial cancers. *PLoS One.* 2013;8:e79737. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24244552>
740. Hampel H, Frankel W, Panescu J, Lockman J, Sotamaa K, Fix D, et al. Screening for Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer) among endometrial cancer patients. *Cancer Res.* 2006;66:7810-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16885385>
741. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22306203>
742. Lu KH, Schorge JO, Rodabaugh KJ, Daniels MS, Sun CC, Soliman PT, et al. Prospective determination of prevalence of lynch syndrome in young women with endometrial cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25:5158-64. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17925543>
743. ten Broeke SW, Brohet RM, Tops CM, van der Klift HM, Velthuisen ME, Bernstein I, et al. Lynch syndrome caused by germline PMS2 mutations: delineating the cancer risk. *J Clin Oncol.* 2014;33:319-25. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25512458>
744. Westin SN, Lacour RA, Urbauer DL, Luthra R, Bodurka DC, Lu KH, et al. Carcinoma of the lower uterine segment: a newly described association with Lynch syndrome. *J Clin Oncol.* 2008;26:5965-71. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19001318>

745. Win AK, Lindor NM, Winship I, Tucker KM, Buchanan DD, Young JP, et al. Risks of colorectal and other cancers after endometrial cancer for women with Lynch syndrome. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105:274-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23385444>
746. ten Broeke SW, Brohet RM, Tops CM, van der Klift HM, Velthuisen ME, Bernstein I, et al. Lynch syndrome caused by germline PMS2 mutations: delineating the cancer risk. *J Clin Oncol.* 2014;33:319-25. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25512458>
747. Dowty JG, Win AK, Buchanan DD, Lindor NM, Macrae FA, Clendenning M, et al. Cancer risks for MLH1 and MSH2 mutation carriers. *Hum Mutat.* 2012;34:490-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23255516>
748. Westin SN, Lacour RA, Urbauer DL, Luthra R, Bodurka DC, Lu KH, et al. Carcinoma of the lower uterine segment: a newly described association with Lynch syndrome. *J Clin Oncol.* 2008;26:5965-71. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19001318>
749. Hampel H, de la Chapelle A. The search for unaffected individuals with Lynch syndrome: do the ends justify the means?. *Cancer Prev Res (Phila).* 2011;4(1):1-5. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21205737/>
750. Win A, Jenkins M, Dowty J, Antoniou A, Lee A, Giles G, et al. Prevalence and Penetrance of Major Genes and Polygenes for Colorectal Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2017;26(3):404-412. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27799157/>
751. Nelen MR, Kremer H, Konings IB, Schoute F, van Essen AJ, Koch R, et al. Novel PTEN mutations in patients with Cowden disease: absence of clear genotype-phenotype correlations. *Eur J Hum Genet.* 1999;7:267-73. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10234502>
752. Ryan N, Glaire M, Blake D, Cabrera-Dandy M, Evans D, Crosbie E. The proportion of endometrial cancers associated with Lynch syndrome: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Genet Med.* 2019;21(10):2167-2180. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31086306/>
753. Snowsill T, Ryan N, Crosbie E, Frayling I, Evans D, Hyde C. Cost-effectiveness analysis of reflex testing for Lynch syndrome in women with endometrial cancer in the UK setting. *PLoS One.* 2019;14(8):e0221419. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31469860/>
754. Dominguez-Valentin M, Sampson J, Seppälä T, Ten Broeke S, Plazzer J, Nakken S, et al. Cancer risks by gene, age, and gender in 6350 carriers of pathogenic mismatch repair variants: findings from the Prospective Lynch Syndrome Database. *Genet Med.* 2020;22(1):15-25. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31337882/>
755. Riegert-Johnson DL, Gleeson FC, Roberts M, Tholen K, Youngborg L, Bullock M, et al. Cancer and Lhermitte-Duclos disease are common in Cowden syndrome patients. *Hered Cancer Clin Pract.* 2010;8:6. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20565722>
756. Tan MH, Mester JL, Ngeow J, Rybicki LA, Orloff MS, Eng C. Lifetime cancer risks in individuals with germline PTEN mutations. *Clin Cancer Res.* 2012;18:400-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22252256>
757. Hampel H, Frankel W, Panescu J, Lockman J, Sotamaa K, Fix D, et al. Screening for Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer) among endometrial cancer patients. *Cancer Res.* 2006;66:7810-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16885385>
758. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22306203>
759. Bubien V, Bonnet F, Brouste V, Hoppe S, Barouk-Simonet E, David A, et al. High cumulative risks of cancer in patients with PTEN hamartoma tumour syndrome. *J Med Genet.* 2013;50:255-63. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23335809>

760. Clarke BA, Cooper K. Identifying Lynch syndrome in patients with endometrial carcinoma: shortcomings of morphologic and clinical schemas. *Adv Anat Pathol*. 2012;19:231-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22692286>
761. Lamberti C, Mangold E, Pagenstecher C, Jungck M, Schwering D, Bollmann M, et al. Frequency of hereditary non-polyposis colorectal cancer among unselected patients with colorectal cancer in Germany. *Digestion*. 2006;74:58-67. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17095871>
762. Chen S, Wang W, Lee S, Nafa K, Lee J, Romans K, et al. Prediction of germline mutations and cancer risk in the Lynch syndrome. *JAMA*. 2006;296:1479-87. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17003396>
763. Hampel H, Panescu J, Lockman J, Sotamaa K, Fix D, Comeras I, et al. Comment on: Screening for Lynch Syndrome (Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer) among Endometrial Cancer Patients. *Cancer Research*. 2007;67:9603-9603. URL: <http://cancerres.aacrjournals.org/content/66/15/7810.short>
764. Buchanan DD, Tan YY, Walsh MD, Clendenning M, Metcalf AM, Ferguson K, 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*. 2013;32:90-100. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24323032>
765. Egoavil C, Alenda C, Castillejo A, Paya A, Peiro G, Sanchez-Heras AB, et al. Prevalence of Lynch syndrome among patients with newly diagnosed endometrial cancers. *PLoS One*. 2013;8:e79737. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24244552>
766. Lu KH, Schorge JO, Rodabaugh KJ, Daniels MS, Sun CC, Soliman PT, et al. Prospective determination of prevalence of lynch syndrome in young women with endometrial cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25:5158-64. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17925543>
767. Barrow E, Hill J, Evans DG. Cancer risk in Lynch Syndrome. *Fam Cancer*. 2013;12:229-40. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23604856>
768. Lynch HT, Harris RE, Lynch PM, Guirgis HA, Lynch JF, Bardawil WA. Role of heredity in multiple primary cancer. *Cancer*. 1977;40:1849-54. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/907988>
769. Mecklin JP, Jarvinen HJ. Clinical features of colorectal carcinoma in cancer family syndrome. *Dis Colon Rectum*. 1986;29:160-4. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3943429>
770. Win AK, Lindor NM, Winship I, Tucker KM, Buchanan DD, Young JP, et al. Risks of colorectal and other cancers after endometrial cancer for women with Lynch syndrome. *J Natl Cancer Inst*. 2013;105:274-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23385444>
771. Lu KH, Dinh M, Kohlmann W, Watson P, Green J, Syngal S, et al. Gynecologic cancer as a "sentinel cancer" for women with hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome. *Obstet Gynecol*. 2005;105:569-74. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15738026>
772. Ferguson SE, Aronson M, Pollett A, Eiriksson LR, Oza AM, Gallinger S, 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;120:3932-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25081409>
773. N, c, c, n. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®), Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian, Version 2.2016. 2016;2: URL: https://www.genomeweb.com/sites/default/files/nccn_2017.pdf

774. N, c, c, n. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®), Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal, Version 1.2016. 2016
775. Endovaginal ultrasound to exclude endometrial cancer and other endometrial abnormalities. 1998; URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9809732>
776. Tabor A, Watt HC, Wald NJ. Endometrial thickness as a test for endometrial cancer in women with postmenopausal vaginal bleeding. *Obstet Gynecol.* 2002;99:663-70. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12039131>
777. Timmermans A, Opmeer BC, Khan KS, Bachmann LM, Epstein E, Clark TJ, et al. Endometrial thickness measurement for detecting endometrial cancer in women with postmenopausal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2010;116:160-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20567183>
778. Carcangiu ML, Radice P, Casalini P, Bertario L, Merola M, Sala P. Lynch syndrome--related endometrial carcinomas show a high frequency of nonendometrioid types and of high FIGO grade endometrioid types. *Int J Surg Pathol.* 2009;18:21-6. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19443869>
779. Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJH, et al. GeneReviews. 1993
780. Umar A, Boland CR, Terdiman JP, Syngal S, de la Chapelle A, Ruschoff J, et al. Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96:261-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14970275>
781. Vasen HF, Mecklin JP, Khan PM, Lynch HT. The International Collaborative Group on Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (ICG-HNPCC). *Dis Colon Rectum.* 1991;34:424-5. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2022152>
782. Steinke V, Holzzapfel S, Loeffler M, Holinski-Feder E, Morak M, Schackert HK, et al. Evaluating the performance of clinical criteria for predicting mismatch repair gene mutations in Lynch syndrome: a comprehensive analysis of 3,671 families. *Int J Cancer.* 2014;135:69-77. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24493211>
783. Barrow P, Khan M, Lalloo F, Evans DG, Hill J. Systematic review of the impact of registration and screening on colorectal cancer incidence and mortality in familial adenomatous polyposis and Lynch syndrome. *Br J Surg.* 2013;100:1719-31. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24227356>
784. Barrow P, Green K, Clancy T, Lalloo F, Hill J, Evans DG. Improving the uptake of predictive testing and colorectal screening in Lynch syndrome: a regional primary care survey. *Clin Genet.* 2015;87:517-24. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25652327>
785. Backes FJ, Mitchell E, Hampel H, Cohn DE. Endometrial cancer patients and compliance with genetic counseling: room for improvement. *Gynecol Oncol.* 2011;123:532-6. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21968342>
786. Aktan-Collan K, Kaariainen H, Jarvinen H, Peltomaki P, Pylvanainen K, Mecklin JP, et al. Psychosocial consequences of predictive genetic testing for Lynch syndrome and associations to surveillance behaviour in a 7-year follow-up study. *Fam Cancer.* 2013;12:639-46. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23512527>
787. Eliezer D, Hadley DW, Koehly LM. Exploring psychological responses to genetic testing for Lynch Syndrome within the family context. *Psychooncology.* 2014;23:1292-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24872228>

788. Esplen MJ, Wong J, Aronson M, Butler K, Rothenmund H, Semotiuk K, et al. Long-term psychosocial and behavioral adjustment in individuals receiving genetic test results in Lynch syndrome. *Clin Genet*. 2014;87:525-32. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25297893>
789. Galiatsatos P, Rothenmund H, Aubin S, Foulkes WD. Psychosocial Impact of Lynch Syndrome on Affected Individuals and Families. *Dig Dis Sci*. 2015;60:2246-50. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25786861>
790. Hirschberg AM, Chan-Smutko G, Pirl WF. Psychiatric implications of cancer genetic testing. *Cancer*. 2014;121:341-60. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25234846>
791. H, o, l, t, h, a, et al. Psychische Aspekte im Zusammenhang mit tumorgenetischer Beratung. *PSYCH up2date*. 2014;8:225-240. URL: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0034-1370167>
792. K, e, l, e, r, et al. Erbliche Tumorerkrankungen - psychosoziale und familiäre Aspekte. *Psychotherapie im Dialog*. 2010;151-154
793. Landsbergen KM, Prins JB, Brunner HG, Kraaimaat FW, Hoogerbrugge N. Genetic testing for Lynch syndrome in the first year of colorectal cancer: a review of the psychological impact. *Fam Cancer*. 2009;8:325-37. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19330464>
794. Landsbergen KM, Prins JB, Brunner HG, van Duijvendijk P, Nagengast FM, van Krieken JH, et al. Psychological distress in newly diagnosed colorectal cancer patients following microsatellite instability testing for Lynch syndrome on the pathologist's initiative. *Fam Cancer*. 2012;11:259-67. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22311584>
795. Gesetz über genetische Untersuchungen bei Menschen (Gendiagnostikgesetz - GenDG). 2010; URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/gendg/>
796. R, o, b, e, r, t, et al. Richtlinien der Gendiagnostik-Kommission (GEKO) zur genetischen Untersuchung bei nicht-einwilligungsfähigen Personen nach § 14 in Verbindung mit § 23 Abs 2 Nr 1c GenDG. *Bundesgesundheitsbl*. 2011;54:1248-1256. URL: https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/GendiagnostikKommission/Richtlinien/Richtlinien_node.html
797. Duncan RE, Gillam L, Savulescu J, Williamson R, Rogers JG, Delatycki MB. The challenge of developmentally appropriate care: predictive genetic testing in young people for familial adenomatous polyposis. *Fam Cancer*. 2009;9:27-35. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19760114>
798. Snowsill T, Huxley N, Hoyle M, Jones-Hughes T, Coelho H, Cooper C, et al. A systematic review and economic evaluation of diagnostic strategies for Lynch syndrome. *Health Technol Assess*. 2014;18:1-406. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25244061>
799. Boland CR, Thibodeau SN, Hamilton SR, Sidransky D, Eshleman JR, Burt RW, et al. A National Cancer Institute Workshop on Microsatellite Instability for cancer detection and familial predisposition: development of international criteria for the determination of microsatellite instability in colorectal cancer. *Cancer Res*. 1998;58:5248-57. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9823339>
800. Hegde M, Ferber M, Mao R, Samowitz W, Ganguly A. ACMG technical standards and guidelines for genetic testing for inherited colorectal cancer (Lynch syndrome, familial adenomatous polyposis, and MYH-associated polyposis). *Genet Med*. 2013;16:101-16. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24310308>

801. Backes FJ, Leon ME, Ivanov I, Suarez A, Frankel WL, Hampel H, et al. Prospective evaluation of DNA mismatch repair protein expression in primary endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2009;114:486-90. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19515405>
802. Moline J, Mahdi H, Yang B, Biscotti C, Roma AA, Heald B, et al. Implementation of tumor testing for lynch syndrome in endometrial cancers at a large academic medical center. *Gynecol Oncol.* 2013;130:121-6. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23612316>
803. Gausachs M, Mur P, Corral J, Pineda M, Gonzalez S, Benito L, et al. MLH1 promoter hypermethylation in the analytical algorithm of Lynch syndrome: a cost-effectiveness study. *Eur J Hum Genet.* 2012;20:762-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22274583>
804. Deng G, Bell I, Crawley S, Gum J, Terdiman JP, Allen BA, et al. BRAF mutation is frequently present in sporadic colorectal cancer with methylated hMLH1, but not in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Clin Cancer Res.* 2004;10:191-5. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14734469>
805. Kawaguchi M, Yanokura M, Banno K, Kobayashi Y, Kuwabara Y, Kobayashi M, et al. Analysis of a correlation between the BRAF V600E mutation and abnormal DNA mismatch repair in patients with sporadic endometrial cancer. *Int J Oncol.* 2009;34:1541-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19424571>
806. Bellido F, Pineda M, Aiza G, Valdés-Mas R, Navarro M, Puente D, et al. POLE and POLD1 mutations in 529 kindred with familial colorectal cancer and/or polyposis: review of reported cases and recommendations for genetic testing and surveillance. *Genet Med.* 2016;18(4):325-32. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26133394/>
807. Snowsill T, Huxley N, Hoyle M, Jones-Hughes T, Coelho H, Cooper C, et al. A systematic review and economic evaluation of diagnostic strategies for Lynch syndrome. *Health Technol Assess.* 2014;18:1-406. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25244061>
808. Richtlinien zur prädiktiven genetischen Diagnostik. 2003
809. Zertifizierte medizinische Fortbildung: Indikationen zur molekulargenetischen Diagnostik bei erblichen Krankheiten. 2006; URL: <https://www.aerzteblatt.de/archiv/50438/Zertifizierte-medizinische-Fortbildung-Indikationen-zur-molekulargenetischen-Diagnostik-bei-erblichen-Krankheiten>
810. Plon S, Eccles D, Easton D, Foulkes W, Genuardi M, Greenblatt M, et al. Sequence variant classification and reporting: recommendations for improving the interpretation of cancer susceptibility genetic test results. *Hum Mutat.* 2008;29(11):1282-91. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18951446/>
811. Burn J, Sheth H, Elliott F, Reed L, Macrae F, Mecklin J, et al. Cancer prevention with aspirin in hereditary colorectal cancer (Lynch syndrome), 10-year follow-up and registry-based 20-year data in the CAPP2 study: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2020;395(10240):1855-1863. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32534647/>
812. Auranen A, Joutsiniemi T. A systematic review of gynecological cancer surveillance in women belonging to hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) families. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2011;90:437-44. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21306348>
813. Lecuru F, Le Frere Belda MA, Bats AS, Tulpin L, Metzger U, Olschwang S, 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;18:1326-31. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18217965>

814. Lu KH, Daniels M. Endometrial and ovarian cancer in women with Lynch syndrome: update in screening and prevention. *Fam Cancer*. 2013;12:273-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23765559>
815. Auranen A, Joutsiniemi T. A systematic review of gynecological cancer surveillance in women belonging to hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) families. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2011;90:437-44. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21306348>
816. Dove-Edwin I, Boks D, Goff S, Kenter GG, Carpenter R, Vasen HF, et al. The outcome of endometrial carcinoma surveillance by ultrasound scan in women at risk of hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma and familial colorectal carcinoma. *Cancer*. 2002;94:1708-12. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11920532>
817. Rijcken FE, Mourits MJ, Kleibeuker JH, Hollema H, van der Zee AG. Gynecologic screening in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gynecol Oncol*. 2003;91:74-80. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14529665>
818. Surveillance for endometrial cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome. 2006; URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17096354>
819. Lecuru F, Le Frere Belda MA, Bats AS, Tulpin L, Metzger U, Olschwang S, 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;18:1326-31. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18217965>
820. Manchanda R, Saridogan E, Abdelraheim A, Johnson M, Rosenthal AN, Benjamin E, et al. Annual outpatient hysteroscopy and endometrial sampling (OHES) in HNPCC/Lynch syndrome (LS). *Arch Gynecol Obstet*. 2012;286:1555-62. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22865035>
821. Helder-Woolderink JM, De Bock GH, Sijmons RH, Hollema H, Mourits MJ. The additional value of endometrial sampling in the early detection of endometrial cancer in women with Lynch syndrome. *Gynecol Oncol*. 2013;131:304-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23769810>
822. Møller P, Seppälä T, Bernstein I, Holinski-Feder E, Sala P, Evans D, et al. Cancer incidence and survival in Lynch syndrome patients receiving colonoscopic and gynaecological surveillance: first report from the prospective Lynch syndrome database. *Gut*. 2017;66(3):464-472. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26657901/>
823. Schmeler KM, Lynch HT, Chen LM, Munsell MF, Soliman PT, Clark MB, et al. Prophylactic surgery to reduce the risk of gynecologic cancers in the Lynch syndrome. *N Engl J Med*. 2006;354:261-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16421367>
824. Helder-Woolderink J, Blok E, Vasen H, Hollema H, Mourits M, De Bock G. Ovarian cancer in Lynch syndrome; a systematic review. *Eur J Cancer*. 2016;55:65-73. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26773421/>
825. Seppälä T, Pylvänäinen K, Evans D, Järvinen H, Renkonen-Sinisalo L, Bernstein I, et al. Colorectal cancer incidence in. *Hered Cancer Clin Pract*. 2017;15:18. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29046738/>
826. Dominguez-Valentin M, Crosbie E, Engel C, Aretz S, Macrae F, Winship I, et al. Risk-reducing hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy in female heterozygotes of pathogenic mismatch repair variants: a Prospective Lynch Syndrome Database report. *Genet Med*. 2021;23(4):705-712. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33257847/>
827. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK. S3-Leitlinie Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatienten, Version 11, Januar

- 2014, AWMF-Registernummer: 032/051OL. 2014; URL: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/psychoonkologie/>
828. Reuter K, Raugust S, Marschner N, Harter M. Differences in prevalence rates of psychological distress and mental disorders in inpatients and outpatients with breast and gynaecological cancer. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2007;16:222-30. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17508941>
829. Steele R, Fitch MI. Supportive care needs of women with gynecologic cancer. *Cancer Nurs*. 2008;31:284-91. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18600115>
830. Mehnert A, Brahler E, Faller H, Harter M, Keller M, Schulz H, et al. Four-week prevalence of mental disorders in patients with cancer across major tumor entities. *J Clin Oncol*. 2014;32:3540-6. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25287821>
831. Roth AJC. Sexuality After Cancer. *Psycho-Oncology*. 2010;245-250
832. Brown LF, Kroenke K. Cancer-related fatigue and its associations with depression and anxiety: a systematic review. *Psychosomatics*. 2009;50:440-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19855028>
833. Hodgkinson K, Butow P, Fuchs A, Hunt G, Stenlake A, Hobbs K, et al. Long-term survival from gynecologic cancer: psychosocial outcomes, supportive care needs and positive outcomes. *Gynecol Oncol*. 2007;104(2):381-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17027072/>
834. Mehnert A, Lehmann C, Cao P, Koch U. Die Erfassung psychosozialer Belastungen und Ressourcen in der Onkologie - Ein Literaturüberblick zu Screeningmethoden und Entwicklungstrends [Assessment of psychosocial distress and resources in oncology - a literature review about screening measures and current developments]. *Psychother Psychosom Med Psychol*. 2006;56:462-79
835. Singer S, Schwarz R. [Psychosocial aftercare of patients with endometrial or cervical cancer]. *Zentralbl Gynakol*. 2002;124:64-70. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11873318>
836. Sporn N, Smith K, Pirl W, Lennes I, Hyland K, Park E. Sexual health communication between cancer survivors and providers: how frequently does it occur and which providers are preferred?. *Psychooncology*. 2015;24(9):1167-73. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25534170/>
837. Donovan KA, Boyington AR, Judson PL, Wyman JF. Bladder and bowel symptoms in cervical and endometrial cancer survivors. *Psychooncology*. 2014;23:672-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24481859>
838. Jeppesen MM, Mogensen O, Dehn P, Jensen PT. Needs and priorities of women with endometrial and cervical cancer. *J Psychosom Obstet Gynaecol*. 2015;36:122-32. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26123123>
839. Karabuga H, Gultekin M, Tulunay G, Yuce K, Ayhan A, Yuce D, et al. Assessing the Quality of Life in Patients With Endometrial Cancer Treated With Adjuvant Radiotherapy. *Int J Gynecol Cancer*. 2015;25:1526-33. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26207785>
840. Lee WL, Lee FK, Su WH, Tsui KH, Kuo CD, Hsieh SL, et al. Hormone therapy for younger patients with endometrial cancer. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2013;51:495-505. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23276551>
841. Honerlaw KR, Rumble ME, Rose SL, Coe CL, Costanzo ES. Biopsychosocial predictors of pain among women recovering from surgery for endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2015;140:301-6. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26363211>

842. Erekson EA, Sung VW, DiSilvestro PA, Myers DL. Urinary symptoms and impact on quality of life in women after treatment for endometrial cancer. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2008;20:159-63. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2887706/>
843. Wiggins DL, Wood R, Granai CO, Dizon DS. Sex, intimacy, and the gynecologic oncologists: survey results of the New England Association of Gynecologic Oncologists (NEAGO). *J Psychosoc Oncol.* 2007;25:61-70. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18032265>
844. Klee M, Thranov I, Machin Prof D. The patients' perspective on physical symptoms after radiotherapy for cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2000;76:14-23. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10620435>
845. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). ICD-10-GM 2018 Systematisches Verzeichnis : Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme. 2017, im Druck
846. Sanjida S, Kissane D, McPhail SM, Obermair A, Janda M. Anxiety and depression in patients with early stage endometrial cancer: A longitudinal analysis from before surgery to 6-month post-surgery. *Journal of Psychosocial Oncology Research and Practice.* 2019;1: URL: https://journals.lww.com/jporp/Fulltext/2019/12000/Anxiety_and_depression_in_patients_wit_h_early.1.aspx
847. Sanjida S, Obermair A, Gebiski V, Armfield N, Janda M. Long-term quality of life outcomes of women treated for early-stage endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2021;31(4):530-536. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33361459/>
848. Rowlands IJ, Lee C, Beesley VL, Webb PM. Predictors of sexual well-being after endometrial cancer: results of a national self-report survey. *Support Care Cancer.* 2014;22:2715-23. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24798754>
849. Rowlands IJ, Lee C, Janda M, Nagle CM, Obermair A, Webb PM. Predicting positive and negative impacts of cancer among long-term endometrial cancer survivors. *Psychooncology.* 2012;22:1963-71. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23239462>
850. Nouri K, Reinhaller A. Fertilitätserhalt bei prämenopausalen Frauen mit Endometriumkarzinom im frühen, niedriggradigen Stadium. *Speculum.* 2015;33:12-16. URL: <https://www.kup.at/kup/pdf/12731.pdf>
851. Hurria A, Li D, Hansen K, Patil S, Gupta R, Nelson C, et al. Distress in older patients with cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27:4346-51. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19652074>
852. Köhler N. Psychische Belastung und psychosoziale Unterstützung älterer Krebspatienten. *Der Onkologe.* 2015;21:518-522. URL: <https://www.springermedizin.de/psychische-belastung-und-psychosoziale-unterstuetzung-aelterer-k/8665544>
853. Kornblith AB, Powell M, Regan MM, Bennett S, Krasner C, Moy B, et al. Long-term psychosocial adjustment of older vs younger survivors of breast and endometrial cancer. *Psychooncology.* 2007;16:895-903. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17245695>
854. Rowlands IJ, Janda M, McKinnon L, Webb PM, Beesley VL. Prevalence, predictors, and correlates of supportive care needs among women 3-5 years after a diagnosis of endometrial cancer. *Support Care Cancer.* 2014;23:1205-14. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25304121>
855. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK. S3-Leitlinie Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatienten, Version 11, Januar 2014, AWMF-Registernummer: 032/051OL. 2014; URL: <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/psychoonkologie/>

856. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom, Version 10, September 2014, AWMF-Registernummer: 032/033OL. 2014; URL: <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/zervixkarzinom/>
857. Rowlands IJ, Janda M, McKinnon L, Webb PM, Beesley VL. Prevalence, predictors, and correlates of supportive care needs among women 3-5 years after a diagnosis of endometrial cancer. Support Care Cancer. 2014;23:1205-14. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25304121>
858. de Rooij B, Ezendam N, Vos M, Pijnenborg J, Boll D, Kruitwagen R, et al. Patients' information coping styles influence the benefit of a survivorship care plan in the ROGY Care Trial: New insights for tailored delivery. Cancer. 2019;125(5):788-797. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30500067/>
859. Rowlands IJ, Lee C, Janda M, Nagle CM, Obermair A, Webb PM. Predicting positive and negative impacts of cancer among long-term endometrial cancer survivors. Psychooncology. 2012;22:1963-71. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23239462>
860. Geue K, Sowa E, Kuhnt S. Körperliche Beschwerden und psychosoziale Folgen nach einer Zervixkarzinomerkrankung. Der Onkologe. 2016;22:780-784
861. Weis J. Standards in der psychosozialen Versorgung von Krebspatienten. Der Onkologe. 2016;22:198-205. URL: <http://link.springer.com/article/10.1007/s00761-015-2938-9>
862. Herschbach P, Weis J. Screeningverfahren in der Psychoonkologie. 2010
863. Beesley V, Eakin E, Steginga S, Aitken J, Dunn J, Battistutta D. Unmet needs of gynaecological cancer survivors: implications for developing community support services. Psychooncology. 2007;17:392-400. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17680554>
864. Chan YM, Lee PW, Fong DY, Fung AS, Wu LY, Choi AY, et al. Effect of individual psychological intervention in Chinese women with gynecologic malignancy: a randomized controlled trial. J Clin Oncol. 2005;23:4913-24. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15939927>
865. Faller H, Schuler M, Richard M, Heckl U, Weis J, Küffner R. Effects of psycho-oncologic interventions on emotional distress and quality of life in adult patients with cancer: systematic review and meta-analysis. J Clin Oncol. 2013;31(6):782-93. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23319686/>
866. Manne S, Virtue S, Ozga M, Kashy D, Heckman C, Kissane D, et al. A comparison of two psychological interventions for newly-diagnosed gynecological cancer patients. Gynecol Oncol. 2017;144(2):354-362. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27887806/>
867. Buchanan A, Roddy M, Badr H. Patient-reported outcomes of non-pharmacological interventions for endometrial cancer survivors: a systematic review. J Cancer Surviv. 2021;15(4):526-535. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33140266/>
868. Gilbert E, Ussher JM, Perz J. Sexuality after gynaecological cancer: a review of the material, intrapsychic, and discursive aspects of treatment on women's sexual-wellbeing. Maturitas. 2011;70:42-57. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15939927>
869. Hasenburg A. RSR. Sexualität nach gynäko-onkologischen Erkrankungen. 2020
870. Dadak C. Sexualität nach einer Krebserkrankung. Der Gynäkologe. 2014;47:99-103. URL: <https://www.springermedizin.de/sexualitaet-nach-einer-krebserkrankung/8105692>
871. Faubion S, MacLaughlin K, Long M, Pruthi S, Casey P. Surveillance and Care of the Gynecologic Cancer Survivor. J Womens Health (Larchmt). 2015;24(11):899-906. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26208166/>

872. White I, Sangha A, Lucas G, Wiseman T. Assessment of sexual difficulties associated with multi-modal treatment for cervical or endometrial cancer: A systematic review of measurement instruments. *Gynecol Oncol.* 2016;143(3):664-673. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27671030/>
873. Baser R, Li Y, Carter J. Psychometric validation of the Female Sexual Function Index (FSFI) in cancer survivors. *Cancer.* 2012;118(18):4606-18. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22359250/>
874. Neijenhuijs K, Hooghiemstra N, Holtmaat K, Aaronson N, Groenvold M, Holzner B, et al. The Female Sexual Function Index (FSFI)-A Systematic Review of Measurement Properties. *J Sex Med.* 2019;16(5):640-660. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30956110/>
875. M. M. Berner LK. Überprüfung der Gültigkeit und Zuverlässigkeit des deutschen Female Sexual Function Index (FSFI-d). *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2004;64(3):293-303
876. S3-Leitlinie Mammakarzinom, Langversion 43, AWMF-Registernummer: 032 - 045OL. 2020; URL: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/>
877. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 40, Dezember 2016, AWMF-Registernummer: 043/022OL. 2016; URL: <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/>
878. Gilligan T, Coyle N, Frankel R, Berry D, Bohlke K, Epstein R, et al. Patient-Clinician Communication: American Society of Clinical Oncology Consensus Guideline. *J Clin Oncol.* 2017;35(31):3618-3632. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28892432/>
879. Gysels M, Higginson I. Interactive technologies and videotapes for patient education in cancer care: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Support Care Cancer.* 2007;15(1):7-20. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17024500/>
880. Nilsen E, Myrhaug H, Johansen M, Oliver S, Oxman A. Methods of consumer involvement in developing healthcare policy and research, clinical practice guidelines and patient information material. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(3):CD004563. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16856050/>
881. Wofford J, Smith E, Miller D. The multimedia computer for office-based patient education: a systematic review. *Patient Educ Couns.* 2005;59(2):148-57. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16257619/>
882. Bundesgesundheitsblatt. 2013
883. N, h, s. Effective Health Care: Informing, communicating and sharing decision with people who have cancer. 2000; URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11533427>
884. Wright EB, Holcombe C, Salmon P. Doctors' communication of trust, care, and respect in breast cancer: qualitative study. *BMJ.* 2004;328:864. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15054034>
885. Jansen SJ, Otten W, Baas-Thijssen MC, van de Velde CJ, Nortier JW, Stiggelbout AM. Explaining differences in attitude toward adjuvant chemotherapy between experienced and inexperienced breast cancer patients. *J Clin Oncol.* 2005;23:6623-30. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16170169>
886. Katz SJ, Lantz PM, Janz NK, Fagerlin A, Schwartz K, Liu L, et al. Patient involvement in surgery treatment decisions for breast cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23:5526-33. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16110013>

887. Wagner K, Koller M, Keil A, Trott D, Engenhardt-Cabillic R, Pfab R, et al. [Radiotherapy in surgical and nonsurgical patients Therapy expectations, quality of life and physician assessment]. *Chirurg*. 1998;69:252-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9576035>
888. Weis J, Giesler JM. Subjective dimensions of patient competence: relationships with selected healthcare usage behaviors and general features of self-rated competence. *Patient Educ Couns*. 2008;73:511-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18952394>
889. Albert US, Schulz KD, Alt D, Beck V, Doherty J, Holsteg K, et al. [A guideline for guidelines--methodological report and use of the guideline women's information]. *Zentralbl Gynakol*. 2004;125:484-93. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14755359>
890. Klemperer D, Lang B, Koch K, Bastian H, Brunsmann F, M B, et al. Die Gute Praxis Gesundheitsinformation. *ZEFQ*. 2010;104:66-68. URL: <https://www.ebm-netzwerk.de/pdf/publikationen/gpgi2.pdf>
891. O'Connor AM, Fiset V, DeGrasse C, Graham ID, Evans W, Stacey D, et al. Decision aids for patients considering options affecting cancer outcomes: evidence of efficacy and policy implications. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2000;67-80. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10854460>
892. Dissemination NCfRa. Effective Health Care: Informing, communicating and sharing decisions with people who have cancer. 2000;6
893. Bundesministerium für Justiz P. Gesetz zur Verbesserung der Rechte von Patientinnen und Patienten. 20. Februar 2013; Jahrgang 2013:277-282. URL: https://www.bgbl.de/xaver/bgbl/start.xav?startbk=Bundesanzeiger_BGBl&jumpTo=bgbl113s0277.pdf#_bgbl_%2F%2F%5B%40attr_id%3D%27bgbl113s0277.pdf%27%5D__1489429188064
894. Cherny N, Radbruch L. European Association for Palliative Care (EAPC) recommended framework for the use of sedation in palliative care. *Palliat Med*. 2009;23(7):581-93. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19858355/>
895. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK. Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung, Langversion 10, 2015, AWMF-Registernummer: 128/001OL. 2015; URL: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/palliativmedizin/>
896. G. J. Bauerschmitz MH. Palliative Konzepte beim Endometrium-, Zervix- und Vulvakarzinom. *Der Gynäkologe*. 2017;12
897. L, e, i, t, l, i, et al. Komplementärmedizin in der Behandlung von onkologischen PatientInnen. Langversion, Registernummer: 032/055OL. 2021; Version 1.1: URL: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/komplementaermedizin/>
898. Berger A, Abernethy A, Atkinson A, Barsevick A, Breitbart W, Cella D, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines Cancer-related fatigue. *J Natl Compr Canc Netw*. 2010;8(8):904-31. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20870636/>
899. Fabi A, Bhargava R, Fatigoni S, Guglielmo M, Horneber M, Roila F, et al. Cancer-related fatigue: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis and treatment. *Ann Oncol*. 2020;31(6):713-723. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32173483/>
900. Greer JA, Smith AL, Arya LA. Pelvic floor muscle training for urgency urinary incontinence in women: a systematic review. *Int Urogynecol J*. 2012;23:687-97. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22246576>

901. Hartmann KE, McPheeters ML, Biller DH, Ward RM, McKoy JN, Jerome RN, et al. Treatment of overactive bladder in women. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)*. 2009;1-120, v. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19947666>
902. Berghmans B, van Waalwijk van Doorn E, Nieman F, de Bie R, van den Brandt P, Van Kerrebroeck P. Efficacy of physical therapeutic modalities in women with proven bladder overactivity. *Eur Urol*. 2002;41:581-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12074773>
903. Wang AC, Wang YY, Chen MC. Single-blind, randomized trial of pelvic floor muscle training, biofeedback-assisted pelvic floor muscle training, and electrical stimulation in the management of overactive bladder. *Urology*. 2004;63:61-6. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14751349>
904. Dumoulin C, Hay-Smith J. Pelvic floor muscle training versus no treatment, or inactive control treatments, for urinary incontinence in women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;CD005654. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24823491>
905. Hay-Smith EJ, Herderschee R, Dumoulin C, Herbison GP. Comparisons of approaches to pelvic floor muscle training for urinary incontinence in women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;CD009508. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22161451>
906. Imamura M, Abrams P, Bain C, Buckley B, Cardozo L, Cody J, et al. Systematic review and economic modelling of the effectiveness and cost-effectiveness of non-surgical treatments for women with stress urinary incontinence. *Health Technol Assess*. 2010;14:1-188, iii-iv. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20738930>
907. Choi H, Palmer MH, Park J. Meta-analysis of pelvic floor muscle training: randomized controlled trials in incontinent women. *Nurs Res*. 2007;56:226-34. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17625461>
908. Lo SK, Naidu J, Cao Y. Additive Effect of Interferential Therapy Over Pelvic Floor Exercise Alone in the Treatment of Female Urinary Stress and Urge Incontinence: A Randomized Controlled Trial. *Hong Kong Physiotherapy Journal*. 2003;21:37-42. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1013702509700387>
909. Patil SP, Nagrale AV, Ganvir SD. Additive effect of interferential therapy over pelvic floor exercises. *International Journal of Therapy & Rehabilitation*. 2010;17:596-602. URL: <https://www.magonlinelibrary.com/doi/abs/10.12968/ijtr.2010.17.11.79540>
910. Hosker G, Cody JD, Norton CC. Electrical stimulation for faecal incontinence in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;CD001310. URL: https://www.cochrane.org/CD001310/INCONT_electrical-stimulation-for-faecal-incontinence-in-adults
911. Norton C, Cody JD. Biofeedback and/or sphincter exercises for the treatment of faecal incontinence in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;CD002111. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22786479>
912. Le Borgne G, Mercier M, Woronoff AS, Guizard AV, Abeilard E, Caravati-Jouvencaux A, et al. Quality of life in long-term cervical cancer survivors: a population-based study. *Gynecol Oncol*. 2013;129:222-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23280088>
913. Devoogdt N, Christiaens MR, Geraerts I, Truijten S, Smeets A, Leunen K, et al. Effect of manual lymph drainage in addition to guidelines and exercise therapy on arm lymphoedema related to breast cancer: randomised controlled trial. *BMJ*. 2011;343:d5326. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21885537>

914. Hayes SC, Reul-Hirche H, Turner J. Exercise and secondary lymphedema: safety, potential benefits, and research issues. *Med Sci Sports Exerc.* 2009;41:483-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19204604>
915. Sagen A, Karesen R, Risberg MA. Physical activity for the affected limb and arm lymphedema after breast cancer surgery A prospective, randomized controlled trial with two years follow-up. *Acta Oncol.* 2009;48:1102-10. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19863217>
916. Ahmed Omar MT, Abd-El-Gayed Ebid A, El Morsy AM. Treatment of post-mastectomy lymphedema with laser therapy: double blind placebo control randomized study. *J Surg Res.* 2010;165:82-90. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20538293>
917. Kozanoglu E, Basaran S, Paydas S, Sarpel T. Efficacy of pneumatic compression and low-level laser therapy in the treatment of postmastectomy lymphoedema: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil.* 2009;23:117-24. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19164399>
918. Tsai HJ, Hung HC, Yang JL, Huang CS, Tsao JY. Could Kinesio tape replace the bandage in decongestive lymphatic therapy for breast-cancer-related lymphedema? A pilot study. *Support Care Cancer.* 2009;17:1353-60. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19199105>
919. Mohile S, Dale W, Somerfield M, Schonberg M, Boyd C, Burhenn P, et al. Practical Assessment and Management of Vulnerabilities in Older Patients Receiving Chemotherapy: ASCO Guideline for Geriatric Oncology. *J Clin Oncol.* 2018;36(22):2326-2347. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29782209/>
920. Decoster L, Van Puyvelde K, Mohile S, Wedding U, Basso U, Colloca G, et al. Screening tools for multidimensional health problems warranting a geriatric assessment in older cancer patients: an update on SIOG recommendations†. *Ann Oncol.* 2015;26(2):288-300. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24936581/>
921. Nadaraja S, Jørgensen T, Matzen L, Herrstedt J. Impact of Age, Comorbidity, and FIGO Stage on Treatment Choice and Mortality in Older Danish Patients with Gynecological Cancer: A Retrospective Register-Based Cohort Study. *Drugs Real World Outcomes.* 2018;5(4):225-235. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30460662/>
922. Bourgin C, Saidani M, Poupon C, Cauchois A, Foucher F, Leveque J, et al. Endometrial cancer in elderly women: Which disease, which surgical management? A systematic review of the literature. *Eur J Surg Oncol.* 2016;42(2):166-75. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26647302/>
923. Driver J, Viswanathan A. Frailty measure is more predictive of outcomes after curative therapy for endometrial cancer than traditional risk factors in women 60 and older. *Gynecol Oncol.* 2017;145(3):526-530. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28359689/>
924. Ahmed A, Deng W, Tew W, Bender D, Mannel R, Littell R, et al. Pre-operative assessment and post-operative outcomes of elderly women with gynecologic cancers, primary analysis of NRG CC-002: An NRG oncology group/gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol.* 2018;150(2):300-305. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29807694/>
925. Bauer J, Denking M, Freiburger E, Frohnhofen G, Goisser S, Hofmann W, et al. S1-Leitlinie „Geriatrisches Assessment der Stufe 2. 2019; URL: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/084-002.html>
926. van Walree I, Hamaker M, de Rooij B, Boll D, van Huis-Tanja L, Emmelot-Vonk M, et al. Do age and comorbidity impair recovery during two years after treatment for endometrial cancer?. *J Geriatr Oncol.* 2020;11(7):1078-1086. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32169547/>
927. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft e.V.; Stiftung Deutsche Krebshilfe; Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) e.V.) .

- Entwicklung von leitlinienbasierten Qualitätsindikatoren Methodenpapier für das Leitlinienprogramm Onkologie. 2017;2017: URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Methodik/QIEP_OL_2017_Version_2.1.pdf
928. B, e, c, k, m, a, et al. Gynäkologische Krebszentren – Kompetenzbündelung zur Qualitätsverbesserung. Frauenheilkunde up2date. 2009;3:71-74
929. Wesselmann S, Beckmann MW, Winter A. The concept of the certification system of the German Cancer Society and its impact on gynecological cancer care. Arch Gynecol Obstet. 2013;289:7-12. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24220845>
930. Kowalski C, Wesselmann S, Ansmann L, Kreienberg R, Pfaff H. Zertifizierte Brustkrebszentren aus Sicht der Zentrumsleitungen: Ergebnisse einer Schlüsselpersonenbefragung. Geburtsh Frauenheilk. 2012;72:235-242
931. Huthmann D, Seufferlein T, Post S, Benz S, Stinner B, Wesselmann S. Zertifizierte Darmkrebszentren aus Sicht der Zentrumsleitungen: Ergebnisse einer Schlüsselpersonenbefragung. Gastroenterol. 2012;50:753-759
932. Kowalski C, Wesselmann S, Ansmann L, Kreienberg R, Pfaff H. Zertifizierte Brustkrebszentren aus Sicht der Patientinnen: Stärken und Verbesserungspotenziale. Geburtsh Frauenheilk. 2012;71:137-143
933. Thiel FC, Scharl A, Hildebrandt T, Kotziabassis E, Schrauder MG, Bani MR, et al. Financing of certified centers: a willingness-to-pay analysis. Arch Gynecol Obstet. 2012;287:495-509. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23080545>
934. Lux MP, Fasching PA, Bani MR, Schrauder M. Marketing von Brust- und Perinatalzentren – Sind Patientinnen mit dem Produkt „zertifiziertes Zentrum“ vertraut?. Geburtsh Frauenheilk. 2009;69:321-327
935. Wesselmann S, Winter A, Ferencz J, Seufferlein T, Post S. Documented quality of care in certified colorectal cancer centers in Germany: German Cancer Society benchmarking report for 2013. Int J Colorectal Dis. 2014;29:511-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24584335>
936. Beckmann MW, Adler G, Albers P, Bruns J. Dreistufenmodell optimiert Behandlung unter Kostendeckung Wie die künftigen Strukturen der onkologischen Versorgung in Deutschland aussehen sollten. Dtsch Arztebl. 2007;104:3004-3009. URL: <https://www.aerzteblatt.de/archiv/57409/Onkologie-Dreistufenmodell-optimiert-Behandlung-unter-Kostendeckung-Wie-die-kuenftigen-Strukturen-der-onkologischen-Versorgung-in-Deutschland-aussehen-sollten>
937. Kennzahlenauswertung 2020 - Jahresbericht der zertifizierten Gynäkologischen Krebszentren - Auditjahr 2019 / Kennzahlenjahr 2018. 2020; URL: https://www.onkozert.de/wordpress/wp-content/uploads/2020/04/qualitaetsindikatoren_gynaekologische-krebserkrankungen_2020-A1_200402.pdf?v=44353574
938. Roland PY, Kelly FJ, Kulwicki CY, Blitzer P, Curcio M, Orr JW. The benefits of a gynecologic oncologist: a pattern of care study for endometrial cancer treatment. Gynecol Oncol. 2004;93:125-30. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15047225>
939. Macdonald OK, Sause WT, Lee RJ, Dodson MK, Zempolich K, Gaffney DK. Does oncologic specialization influence outcomes following surgery in early stage adenocarcinoma of the endometrium?. Gynecol Oncol. 2005;99:730-5. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16139348>
940. Chan JK, Sherman AE, Kapp DS, Zhang R, Osann KE, Maxwell L, et al. Influence of gynecologic oncologists on the survival of patients with endometrial cancer. J Clin Oncol. 2011;29:832-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21263082>

941. Beckmann MW, et al. Der neue Schwerpunkt Gynäkologische Onkologie: nationale und internationale Chance?. Geburtsh Frauenheilk. 2006;66:123-127
942. Ioka A, Tsukuma H, Ajiki W, Oshima A. Influence of hospital procedure volume on uterine cancer survival in Osaka, Japan. Cancer Sci. 2005;96:689-94. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16232201>
943. Diaz-Montes TP, Zahurak ML, Giuntoli RL, Gardner GJ, Bristow RE. Uterine cancer in Maryland: impact of surgeon case volume and other prognostic factors on short-term mortality. Gynecol Oncol. 2006;103:1043-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16876234>
944. Elit LM, O'Leary EM, Pond GR, Seow HY. Impact of wait times on survival for women with uterine cancer. J Clin Oncol. 2013;32:27-33. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24276779>
945. Beckmann MW. Frauenarzt/-ärztin der Zukunft: müssen die Kliniken neu strukturiert werden?. Der Gynäkologe. 2010;43:748-756. URL: <https://www.springermedizin.de/frauenarzt-aerztin-der-zukunft-muessen-die-kliniken-neu-struktur/8104622>

Konsultationsfassung