

Evidenzbericht zum
methodischen Vorgehen
beim Update der S3-Leitlinie
„Diagnostik, Therapie und
Nachsorge der Patientinnen
mit Endometriumkarzinom“
(AWMF Registernummer 032-
053OL)

Inhaltsverzeichnis

1.	Leitlinienrecherche.....	3
2.	Methodisches Vorgehen	3
2.1.	Systematische Literaturrecherche.....	3
2.1.1.	Formulierung von Schlüsselfragen	3
2.1.2.	Durchführung der Recherche.....	3
2.2.	Auswahl der Evidenz.....	7
2.2.1.	Ein- und Ausschlussgründe	7
2.2.2.	Screening	8
2.3.	Artikel aus Handsuche	9
2.4.	Bewertung der Evidenz	15
2.5.	Erstellung von Evidenztabellen.....	19

1. Leitlinienrecherche

In der aktuellen Version wurde keine Leitlinienrecherche durchgeführt.

2. Methodisches Vorgehen

2.1. Systematische Literaturrecherche

2.1.1. Formulierung von Schlüsselfragen

Es wurden insgesamt 59 Fragestellungen recherchiert, wobei manche Recherchen mehrere Fragestellungen beantworteten. Ein Teil Schlüsselfragen wurden im Vergleich zu vorhergehenden Version der Leitlinie überarbeitet und die Suchen entsprechend angepasst (Schlüsselfragen 1, 3, 4, 6, 13, 16, 17, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 33, 34, 36, 37, 38, 39, 41, 42, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 52). Zusätzlich wurden neue Fragestellungen formuliert und recherchiert (Schlüsselfrage 55, 56, 57, 58, 59). Alle verbleibenden Schlüsselfragen wurden nicht überarbeitet, sondern nur hinsichtlich des Suchzeitraumes angepasst und für die aktuelle Version übernommen und recherchiert.

Darüberhinaus wurde eine zusätzliche Recherche zum Thema „Biomarker und genetische Risikofaktoren“ durchgeführt.

Die Auflistung der Schlüsselfragen mit genauer Beschreibung des PICO Schemas für die de-novo Fragestellungen finden sich im Anhang A_Literaturrecherche.

2.1.2. Durchführung der Recherche

Die systematische Literaturrecherche wurde in der Medline Datenbank über die PubMed Suchoberfläche <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/> durchgeführt. Zusätzlich erfolgten Recherchen in der Cochrane Library <https://www.cochranelibrary.com/>.

Der Suchzeitraum erstreckte sich vom 01.01.2016, was dem Veröffentlichungszeitraum der vorhergehenden Version entspricht, bis zum Zeitpunkt der Recherche (22.06 -03.07.2020).

Aufgrund von Unstimmigkeiten in der Syntax der Cochrane Suche der angepassten Schlüsselfragen wurden diese am 04.11.2020 wiederholt, mit demselben Suchzeitraum wie die ursprüngliche Cochrane Recherche. Dadurch wurden 10 Studien identifiziert, die in der ersten Suche nicht aufschienen. Nach Überprüfung und in Abstimmung mit der Leitliniengruppe wurde dadurch keine zusätzliche relevante Literatur identifiziert. Im Leitlinienreport findet sich die neuere Version der Cochrane Recherchen.

Aufgrund der Tatsache, dass zum Zeitpunkt der erneuten Recherche das Screening bereits fortgeschritten bzw. abgeschlossen war und dadurch, dass die erste Version der Cochrane Recherche mehr Treffer erzielte gibt es eine gewisse Diskrepanz bei den kombinierten Ergebnissen. Diese sind in Tabelle 1 gegenübergestellt.

Auf Anfrage kann jederzeit Einsicht in die Originalsuche und die identifizierte Literatur genommen werden.

Es wurden 5629 Suchtreffer in Medline und 2958 Suchtreffer in der Cochrane Library Datenbank erzielt. Die Suchtreffer wurden kombiniert und die Duplikate wurden entfernt.

Unabhängig vom Ergebnis der Recherche wurden Artikel aus Handsuchen der Leitliniengruppe den Ergebnissen hinzugefügt. Eine genauere Beschreibung findet sich unter 2.3 Handsuche.

Die Ergebnisse der Suchen zu den einzelnen Datenbanken sind in Tabelle 1 aufgelistet. Die detaillierten Darstellungen der Recherchen sind im Anhang A zur jeweiligen Schlüsselfrage dargestellt.

Tabelle 1 Ergebnisse der Literaturrecherche nach Kapitel und Datenbank

	PubMed	Cochrane Library	Cochrane Library neu	Kombiniert ohne Duplikate	Zum Screening inklusive Handsuche
SF 01	116	80	12	195	198
SF 02	64	68	-		131
SF 03	71	54	8	125	130
SF 04	71	54	8	125	130
SF 05	8	2	-	10	13
SF 06	3	3	0	6	12
SF 07	274	68	-		336
SF 08	87	68	-		158
SF 09	274	68	-		336
SF 10	274	68	-		336
SF 11	274	68	-		337
SF 12	87	68	-		158
SF 13	34	14	19	37	42
SF 14	34	11	-		48
SF 15	34	11	-		48
SF 16	102	68	16	165	170
SF 17	63	35	8	93	96
SF 18	34	26	-	60	89
SF 19	55	26	11	76	89

	PubMed	Cochrane Library	Cochrane Library neu	Kombiniert ohne Duplikate	Zum Screening inklusive Handsuche
SF 20	165	54	13	212	229
SF 21	165	54	13	212	229
SF 22	165	54	13	212	229
SF 23	165	54	13	212	229
SF 24	165	54	13	212	229
SF 25	165	54	13	212	229
SF 26	165	54	13	212	229
SF 27	165	54	13	212	229
SF 28	165	54	13	212	229
SF 29	165	54	13	212	229
SF 30	165	54	13	212	227
SF 31	165	54	13	212	229
SF 32	64	20	-	84	92
SF 33	165	54	13	212	227
SF 34	165	54	13	212	227
SF 35	64	20	-	84	92
SF 36	165	54	13	212	227
SF 37	121	1	0	121	137
SF 38	19	13	6	31	38
SF 39	19	13	6	31	36
SF 40	9	15	-	24	32
SF 41	22	22	8	43	48
SF 42	85	75	51	157	161
SF 43	85	75	51	157	162
SF 44	85	75	51	157	162

	PubMed	Cochrane Library	Cochrane Library neu	Kombiniert ohne Duplikate	Zum Screening inklusive Handsuche
SF 45	62	46	19	104	110
SF 46	62	46	19	104	109
SF 47	60	46	19	104	109
SF 48	16	48	16	63	63
SF 49	16	48	16	63	63
SF 50	16	48	16	63	63
SF 51	16	48	16	63	63
SF 52	16	48	16	63	66
SF 53	146	68	-	206	208
SF 54	146	68	-	206	208
SF 55	42	43	15	84	98
SF 56	3	4	0	7	23
SF 57	13	?	-	13	28
SF 58	37	24	13	57	61
SF 59	3	14	4	17	33
Summe					8327

2.2. Auswahl der Evidenz

Die Literaturliste wurde über das Leitlinienportal der Clinical Guideline Services GmbH (CGS) durchgeführt. Die in den Suchen identifizierten Literaturstellen wurden nach dem Deduplizieren als Literatursammlungen für jede PICO Frage als Literatursammlung im Leitlinienportal (<https://www.guideline-service.de>) hinterlegt. Die Literatursammlungen waren der Leitliniengruppe zu jedem Zeitpunkt zur Einsicht verfügbar.

2.2.1. Ein- und Ausschlussgründe

Folgende Ein und Ausschlussgründe wurden für die Recherche und Auswahl der Evidenz festgelegt:

- Deutsche und englische Veröffentlichungen
- Systematische Übersichtsarbeit / Meta-Analyse/ RCT
- Veröffentlichung ab 01.01.2016

Generelle Ausschlussgründe wurden ebenfalls zur Auswahl herangezogen:

- Mehrfachpublikation oder aktuellere Publikation liegt vor
- Volltext nicht beschaffbar
- Nicht Zielgruppe / Studie an Tieren
- Aussage nicht relevant oder in anderer Population bereits enthalten

Darüberhinaus wurden für eine Schlüsselfragen spezifische Ausschlussgründe formuliert, diese werden im Folgenden aufgelistet.

Schlüsselfrage 01

- Nicht Endometriumkarzinom
- Nicht Fragestellung, genetische Disposition

Schlüsselfrage 02 bis Schlüsselfrage 13

- Nicht Endometriumkarzinom
- Nicht Fragestellung

Schlüsselfrage 14 bis Schlüsselfrage 18

- Nicht (Vorstufe) Endometriumkarzinom
- Nicht Fragestellung

Schlüsselfrage 19 bis Schlüsselfrage 37

- Nicht Endometriumkarzinom / Karzino-sarkom

Schlüsselfrage 38 bis Schlüsselfrage 41

- Nicht Endometriumkarzinom
- Keine Strahlentherapie

Schlüsselfrage 42 bis Schlüsselfrage 44

- Nicht Endometriumkarzinom
- Keine adjuvante Gestagen- / Chemotherapie

Schlüsselfrage 45 bis Schlüsselfrage 47

- Nicht Endometriumkarzinom
- Keine Nachsorge oder Therapie von Rezidiv / Metastasen

Schlüsselfrage 48 bis Schlüsselfrage 51

- Nicht Endometriumkarzinom
- Nicht Fragestellung

Schlüsselfrage 52 bis Schlüsselfrage 54

- Nicht Endometriumkarzinom
- Keine Nachsorge oder Therapie von Rezidiv / Metastasen

Schlüsselfrage 55 bis Schlüsselfrage 57

- Nicht Endometriumkarzinom / Karzinosarkom

Schlüsselfrage 58

- Nicht Endometriumkarzinom
- Keine Strahlentherapie

Schlüsselfrage 59

- Nicht Endometriumkarzinom / Karzinosarkom

2.2.2. Screening

Die Auswahl der Evidenz erfolgte durch ein mehrstufiges Screening im Leitlinienportal (<https://www.guideline-service.de>). Im ersten Schritt, dem Titel-Abstract Screening wurden die Suchtreffer anhand der PICO Vorgaben und der Ein- und Ausschlussgründe auf potentielle Relevanz gesichtet. Die Auswahl wurde von den Mitgliedern der Leitlinienkoordination getroffen und selbst im Leitlinienportal durchgeführt.

Die Auswahl erfolgte in diesem Schritt jeweils durch zwei Personen, die verblindet waren hinsichtlich der Auswahl der anderen Person.

Durch unterschiedliche Auswahl der beiden Screener*Innen entstand für jede Sammlung eine Anzahl von Artikeln, die als unklar markiert wurden. Die Entscheidung über den Verbleib dieser Literaturstellen wurde von einem der beiden Screener*Innen in einem weiteren Screening, dem sogenannten Maybe Screening, getroffen

Von den von Duplikaten bereinigten 8327 Suchtreffern wurden 1957 als potentiell relevant eingeordnet. Alle im Titel-Abstract als relevant für die jeweilige Fragestellung identifizierten Artikel wurden daraufhin als Volltext akquiriert. Die hohe Zahl der Artikel ergibt sich durch die hohe Zahl an Überlappung zwischen den einzelnen Themenebenen, wodurch viele Texte in mehreren Sammlungen vorlagen.

Im zweiten Schritt des Screenings, dem sogenannten Volltext-Screening wurden die Volltexte der ausgewählten Publikationen auf die Erfüllung der o.g. Ausschlussgründe überprüft. Die Auswahl wurde von den Mitgliedern der Leitlinienkoordination getroffen und selbst im Leitlinienportal durchgeführt.

Die Anzahl der Literaturstellen für die Bewertung wurde auf 1553 verringert. Aufgrund der Unvereinbarkeit mit den Rahmenbedingungen wurde ein zweites Volltext Screening an das erste angeschlossen, um die Zahl zu verkleinern. Dadurch wurde die Anzahl der Artikel auf 256 verringert.

Aufgrund der Überlappung der Fragestellungen waren einige Artikel in mehreren Sammlungen vorhanden. Dadurch reduzierte sich die Zahl der zu Bewertenden Arbeiten von 256 auf 140 einzigartige Texte.

Die Teilschritte des Screenings sind im Anhang A zur jeweiligen Recherche grafisch als PRISMA Flussdiagramm dargestellt.

2.3. Artikel aus Handsuche

Zusätzlich und unabhängig von den Ergebnissen der systematischen Recherche wurden Literaturstellen von der Leitliniengruppe nominiert. Diese wurden in eine eigene Literatursammlung „Handsuche“ eingefügt und dann, zusätzlich den Sammlungen zu den jeweiligen Fragestellungen zugeordnet.

Insgesamt wurden 54 Artikel aus der Handsuche zugeordnet, in den meisten Fällen zu mehreren Literatursammlungen.

42 von den beschriebenen Artikeln sind bereits in der ursprünglichen Recherche enthalten. Die verbleibenden 12 Literaturstellen und deren Zuordnung wird im Folgenden aufgelistet. Die zugeordneten Literaturstellen aus der Handsuche wurden ebenfalls dem Screening und infolge der Bewertung zugeführt.

Die hinzugefügten Literaturstellen und deren Zuordnung sind:

1. 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):150-60.

Hinzugefügt zur Literatursammlung 07, 09, 10, 11, 50, 53, 54

2. dos Reis R, Burzawa JK, Tsunoda AT, Hosaka M, Frumovitz M, Westin SN, et al. Lymphovascular Space Invasion Portends Poor Prognosis in Low-Risk Endometrial Cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2015;25(7):1292-9.

Hinzugefügt zur Literatursammlung 14, 15, 16, 17, 18,

3. 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):493-9.

Hinzugefügt zur Literatursammlung 03, 04, 06, 07, 08, 09, 10, 11, 12, 13.

4. Kruse AJ, Ter Brugge HG, de Haan HH, Van Eindhoven HW, Nijman HW. Vaginal hysterectomy with or without bilateral salpingo-oophorectomy may be an alternative treatment for endometrial cancer patients with medical comorbidities precluding standard surgical procedures: a systematic review. *Int J Gynecol Cancer*. 2019

Hinzugefügt zur Literatursammlung 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 55, 56, 57, 59.

5. Løkkegaard ECL, Mørch LS. Tibolone and risk of gynecological hormone sensitive cancer. *Int J Cancer*. 2018;142(12):2435-40.

Hinzugefügt zur Literatursammlung 01, 02

6. Lorusso D, Ferrandina G, Colombo N, Pignata S, Pietragalla A, Sonetto C, et al. Carboplatin-paclitaxel compared to Carboplatin-Paclitaxel-Bevacizumab in advanced or recurrent endometrial cancer: MITO END-2 - A randomized phase II trial. *Gynecol Oncol*. 2019;155(3):406-12.

Hinzugefügt zur Literatursammlung 07, 09, 10, 11, 42, 43, 44, 53, 54

7. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, Di Giacomo AM, De Jesus-Acosta A, Delord JP, 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.

Hinzugefügt zur Literatursammlung 43, 44, 45.

8. Nikolopoulos M, Godfrey MAL, Wuntakal R. Medically unfit women with early-stage endometrial cancer treated with the levonorgestrel intrauterine system. *Obstet Gynecol Sci*. 2020;63(3):337-45.

Hinzugefügt zur Literatursammlung 14, 15, 16, 17, 18

9. Snowsill T, Coelho H, Huxley N, Jones-Hughes T, Briscoe S, Frayling IM, et al. Molecular testing for Lynch syndrome in people with colorectal cancer: systematic reviews and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2017;21(51):1-238.

Hinzugefügt zur Literatursammlung 05, 07, 08, 09, 10, 11, 12

10. 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):2067-73.

Hinzugefügt zur Literatursammlung 03, 04, 06, 07, 08, 09, 10, 11, 12, 13

11. 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.

Hinzugefügt zur Schlüsselfrage 07, 09, 10, 11, 16, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 33, 34, 36, 38, 39, 40, 41, 58

12. Xiang M, English DP, Kidd EA. Defining the survival benefit of adjuvant pelvic radiotherapy and chemotherapy versus chemotherapy alone in stages III-IVA endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2019;154(3):487-94.

Hinzugefügt zur Schlüsselfrage 41

Die gesamte Liste der Literatur aus der Handsuche wird im Folgenden aufgeführt:

1. Endometrial cancer and oral contraceptives: an individual participant meta-analysis of 27 276 women with endometrial cancer from 36 epidemiological studies. *Lancet Oncol*. 2015;16(9):1061-70.

2. Adar T, Rodgers LH, Shannon KM, Yoshida M, Ma T, Mattia A, et al. Universal screening of both endometrial and colon cancers increases the detection of Lynch syndrome. *Cancer*. 2018;124(15):3145-53.
3. Alcázar JL, Orozco R, Martínez-Astorquiza Corral T, Juez L, Utrilla-Layna J, Mínguez JA, et al. Transvaginal ultrasound for preoperative assessment of myometrial invasion in patients with endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015;46(4):405-13.
4. 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):789-96.
5. 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):150-60.
6. 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.
7. Bosse T, Nout RA, McAlpine JN, McConechy MK, Britton H, Hussein YR, et al. Molecular Classification of Grade 3 Endometrioid Endometrial Cancers Identifies Distinct Prognostic Subgroups. *Am J Surg Pathol*. 2018;42(5):561-8.
8. Bosse T, Peters EE, Creutzberg CL, Jürgenliemk-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(13):1742-50.
9. Clarke MA, Long BJ, Del Mar Morillo A, Arbyn M, Bakkum-Gamez JN, Wentzensen N. Association of Endometrial Cancer Risk With Postmenopausal Bleeding in Women: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2018;178(9):1210-22.
10. de Boer SM, Powell ME, Mileschkin L, Katsaros D, Bessette P, Haie-Meder C, et al. Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): final results of an international, open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(3):295-309.
11. de Boer SM, Powell ME, Mileschkin L, Katsaros D, Bessette P, Haie-Meder C, et al. Toxicity and quality of life after adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(8):1114-26.
12. de Boer SM, Powell ME, Mileschkin L, Katsaros D, Bessette P, Haie-Meder C, et al. Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): patterns of recurrence and post-hoc survival analysis of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(9):1273-85.
13. de Lange NM, Ezendam NPM, Kwon JS, Vandenput I, Mirchandani D, Amant F, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by surgery for advanced-stage endometrial cancer. *Curr Oncol*. 2019;26(2):e226-e32.
14. Dominguez-Valentin M, Sampson JR, Seppälä TT, Ten Broeke SW, Plazzer JP, 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.

15. dos Reis R, Burzawa JK, Tsunoda AT, Hosaka M, Frumovitz M, Westin SN, et al. Lymphovascular Space Invasion Portends Poor Prognosis in Low-Risk Endometrial Cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2015;25(7):1292-9.
16. Driver JA, Viswanathan AN. 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):526-30.
17. Fader AN, Roque DM, 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):3928-35.
18. Frost JA, Webster KE, Bryant A, Morrison J. Lymphadenectomy for the management of endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;10(10):Cd007585.
19. Galaal K, Donkers H, Bryant A, Lopes AD. Laparoscopy versus laparotomy for the management of early stage endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;10(10):Cd006655.
20. 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):493-9.
21. Greenwald ZR, Huang LN, Wissing MD, Franco EL, Gotlieb WH. Does hormonal therapy for fertility preservation affect the survival of young women with early-stage endometrial cancer? *Cancer*. 2017;123(9):1545-54.
22. Janda M, Gebiski V, Davies LC, Forder P, Brand A, Hogg R, et al. Effect of Total Laparoscopic Hysterectomy vs Total Abdominal Hysterectomy on Disease-Free Survival Among Women With Stage I Endometrial Cancer: A Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2017;317(12):1224-33.
23. Jørgensen SL, Mogensen O, Wu C, Lund K, Iachina M, Korsholm M, et al. Nationwide Introduction of Minimally Invasive Robotic Surgery for Early-Stage Endometrial Cancer and Its Association With Severe Complications. *JAMA Surg*. 2019;154(6):530-8.
24. 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.
25. Kruse AJ, Ter Brugge HG, de Haan HH, Van Eindhoven HW, Nijman HW. Vaginal hysterectomy with or without bilateral salpingo-oophorectomy may be an alternative treatment for endometrial cancer patients with medical comorbidities precluding standard surgical procedures: a systematic review. *Int J Gynecol Cancer*. 2019.
26. Latham AH, Chen L, Hou JY, Tergas AI, Khoury-Collado F, St Clair CM, et al. Sequencing of therapy in women with stage III endometrial carcinoma receiving adjuvant combination chemotherapy and radiation. *Gynecol Oncol*. 2019;155(1):13-20.
27. León-Castillo A, de Boer SM, Powell ME, Mileskin LR, Mackay HJ, 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;Jco2000549.
28. Løkkegaard ECL, Mørch LS. Tibolone and risk of gynecological hormone sensitive cancer. *Int J Cancer*. 2018;142(12):2435-40.
29. Lorusso D, Ferrandina G, Colombo N, Pignata S, Pietragalla A, Sonetto C, et al. Carboplatin-paclitaxel compared to Carboplatin-Paclitaxel-Bevacizumab in advanced or recurrent endometrial cancer: MITO END-2 - A randomized phase II trial. *Gynecol Oncol*. 2019;155(3):406-12.

30. Makker V, Taylor MH, Aghajanian C, Oaknin A, Mier J, Cohn AL, et al. Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Patients With Advanced Endometrial Cancer. *J Clin Oncol*. 2020;38(26):2981-92.
31. Mandelbaum RS, Ciccone MA, Nusbaum DJ, Khoshchehreh M, Purswani H, Morocco EB, 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-.e13.
32. Matei D, Filiaci V, Randall ME, Mutch D, Steinhoff MM, DiSilvestro PA, et al. Adjuvant Chemotherapy plus Radiation for Locally Advanced Endometrial Cancer. *N Engl J Med*. 2019;380(24):2317-26.
33. 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:jco2001076.
34. Møller P, Seppälä T, Bernstein I, Holinski-Feder E, Sala P, Evans DG, 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):464-72.
35. Mørch LS, Kjaer SK, 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.
36. Narasimhulu DM, Cope A, Riaz IB, 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.
37. Nikolopoulos M, Godfrey MAL, Wuntakal R. Medically unfit women with early-stage endometrial cancer treated with the levonorgestrel intrauterine system. *Obstet Gynecol Sci*. 2020;63(3):337-45.
38. 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):833-40.
39. Ørtoft G, Høgdall C, Hansen ES, 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.
40. Phelippeau J, Koskas M. Impact of Radical Hysterectomy on Survival in Patients with Stage 2 Type1 Endometrial Carcinoma: A Matched Cohort Study. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(13):4361-7.
41. Plante M, Stanleigh J, Renaud MC, 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):240-6.
42. 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(21):1810-8.
43. Rossi EC, Kowalski LD, Scalici J, Cantrell L, Schuler K, Hanna RK, 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):384-92.
44. Schluppe BA, Weaver AL, McGree ME, Ducie J, Zahl Eriksson AG, Dowdy SC, 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):62-9.
45. Snowsill T, Coelho H, Huxley N, Jones-Hughes T, Briscoe S, Frayling IM, et al. Molecular testing for Lynch syndrome in people with colorectal cancer: systematic reviews and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2017;21(51):1-238.
 46. Travaglino A, Raffone A, Gencarelli A, Mollo A, Guida M, Insubato L, et al. TCGA Classification of Endometrial Cancer: the Place of Carcinosarcoma. *Pathol Oncol Res.* 2020;26(4):2067-73.
 47. 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.
 48. Van Gool IC, Stelloo E, Nout RA, Nijman HW, Edmondson RJ, Church DN, et al. Prognostic significance of L1CAM expression and its association with mutant p53 expression in high-risk endometrial cancer. *Mod Pathol.* 2016;29(2):174-81.
 49. Versluis MAC, Pielsticker C, van der Aa MA, de Bruyn M, Hollema H, Nijman HW. Lymphadenectomy and Adjuvant Therapy Improve Survival with Uterine Carcinosarcoma: A Large Retrospective Cohort Study. *Oncology.* 2018;95(2):100-8.
 50. Wright JD, Huang Y, Burke WM, Tergas AI, Hou JY, Hu JC, et al. Influence of Lymphadenectomy on Survival for Early-Stage Endometrial Cancer. *Obstet Gynecol.* 2016;127(1):109-18.
 51. Xiang M, English DP, Kidd EA. Defining the survival benefit of adjuvant pelvic radiotherapy and chemotherapy versus chemotherapy alone in stages III-IVA endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2019;154(3):487-94.
 52. 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(7):1264-70.
 53. 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):2251-66.
 54. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, Di Giacomo AM, De Jesus-Acosta A, Delord JP, 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.

2.4. Bewertung der Evidenz

Die Literaturbewertung wurde nach der Evidenzklassifizierung des *Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011*¹ (Tabelle 2) für Interventions-, diagnostische und prognostische Studien durchgeführt. Die methodische Qualität der Literaturstelle wurde mit Hilfe von Checklisten überprüft und die gefundenen Mängel im „Notes“ Bereich der Evidenztabelle festgehalten. Als Checklisten wurden die *Critical Appraisal tools des Oxford Centre for Evidence-Based Medicine*², bzw. die *Newcastle-Ottawa Scale*³ für nicht-randomisierte Studien (Cohort and Case-control) herangezogen.

In der direkten Anwendung zeigte sich, dass die vom CEBM angegebenen Kriterien nicht eindeutig und exakt auf die vorliegenden diagnostischen Studien übertragbar waren. Daher wurden Kriterien für die Bewertung nach Oxford 2011 adaptiert (siehe Tabelle 3)

Studien mit bedeutenden methodischen Schwächen und/ oder bedeutsamer Heterogenität wurden um eine Note abgewertet. Eine entsprechende detaillierte Begründung findet sich in der Evidenztabelle im Feld „Notes“.

Ebenso wurden Studien negativ bewertet, wenn sich nach dem Screening herausstellte, dass die Kriterien für den Ein- bzw. Ausschluss nicht erfüllt waren, oder wenn Primärstudien sowohl einzeln als auch in Meta-Analysen vorlagen.

Infolge wurden insgesamt 16 Literaturstellen auf diese Art negativ bewertet und entsprechend begründet. Eine Liste ist auf Wunsch jederzeit einsehbar.

Nach der Bewertung der Literaturstellen wurden diese der jeweils passenden Schlüsselfrage zugeordnet.

Die Teilschritte des Screenings sind im Anhang A zur jeweiligen Recherche grafisch als PRISMA Flussdiagramm dargestellt.

Aus allen eingeschlossenen Literaturstellen wurden im nächsten Schritt Daten extrahiert und in Form von Evidenztabelle zusammengefasst. Insgesamt wurden 140 Literaturstellen bewertet.

1 OCEBM Levels of Evidence Working Group*. "The Oxford Levels of Evidence 2".

Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. <https://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>

* OCEBM Levels of Evidence Working Group = Jeremy Howick, Iain Chalmers (James Lind Library), Paul Glasziou, Trish Greenhalgh, Carl Heneghan, Alessandro Liberati, Ivan Moschetti, Bob Phillips, Hazel Thornton, Olive Goddard and Mary Hodgkinson

(abgerufen am 05.03.2020).

2 CEBM (Centre for Evidence-Based Medicine) Critical Appraisal tools (2017). <http://www.cebm.net/critical-appraisal/>

(abgerufen am 05.03.2020)

3 Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses (2014)

http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp (abgerufen am 06.03.2020)

Tabelle 2: Evidenzklassifizierung nach Oxford 2011

Fragestellung	Schritt 1 (Level 1*)	Schritt 2 (Level 2*)	Schritt 3 (Level 3*)	Schritt 4 (Level 4*)	Schritt 5 (Level 5*)
Wie häufig ist das Problem	Lokale und aktuelle randomisierte Proben aus Umfragen (oder Volkszählungen)	Systematische Reviews von Umfragen die eine Anpassung an die örtlichen Gegebenheiten ermöglichen**	Lokale Nicht-Zufalls Probe	Fall-Serie**	Nicht verfügbar
Ist der diagnostische oder Monitoring Test akkurat? (Diagnose)	Systematische Reviews von Querschnittsstudien mit konsistent applizierten Referenzstandard und Verblindung	Einzelne Querschnitts-Studien mit konsistent applizierten Referenzstandard und Verblindung	Nicht konsekutive Studien oder Studien ohne konsistent applizierten Referenzstandard**	Fall-Kontroll Studien, oder minderwertiger, nicht unabhängiger Referenz Standard**	Mechanismus-basierte Argumentation
Was wird ohne Therapie passieren? (Prognose)	Systematische Reviews von Inzeptions Kohorsten Studien	Inzeptions Kohorten Studien	Kohortenstudien oder Kontrollarme von randomisierten Studien*	Fall Serien oder Fall-Kontroll Studien, oder minderwertiger prognostische Kohortenstudien	Nicht verfügbar
Hilft die Intervention? Behandlungsvorteil	Systematische Reviews von randomisierten Studien oder n=1 Studien	Randomisierte Studien oder Observationsstudien mit dramatischem Effekt	Nicht-randomisierte kontrollierte Kohorten/Follow-up Studien**	Fall Serien oder Fall-Kontroll Studien, oder historische kontrollierte Studien	Mechanismus-basierte Argumentation

Fragestellung	Schritt 1 (Level 1*)	Schritt 2 (Level 2*)	Schritt 3 (Level 3*)	Schritt 4 (Level 4*)	Schritt 5 (Level 5*)
Was sind die häufigen Nachteile/ Schäden durch die Intervention? Behandlungsnachteil	Systematische Reviews von randomisierten Studien oder Nested Fall Kontroll Studien, n=1 Studien, oder Observationsstudien mit dramatischem Effekt	Randomisierte Studien oder (herausragende) Observationsstudien mit dramatischen Effekt	Nicht-randomisierte kontrollierte Kohorten / Follow-up Studien (Beobachtung nach Marktzulassung), ausreichende Fallzahl vorausgesetzt um häufige Schäden auszuschließen (Für Langzeit Schäden muss die Nachfolgezeit ausreichend sein)	Fall Serien oder Fall-Kontroll Studien, oder historische kontrollierte Studien	Mechanismus-basierte Argumentation
Was sind die seltenen Nachteile/ Schäden durch die Intervention? Behandlungsnachteil	Systematische Reviews von randomisierten Studien oder n=1 Studien	Randomisierte Studien oder herausragende Observationsstudien mit dramatischen Effekt	Nicht-randomisierte kontrollierte Kohorten / Follow-up Studien**	Fall Serien oder Fall-Kontroll Studien, oder historische kontrollierte Studien	Mechanismus-basierte Argumentation
Ist der (frühe Detektion) Test lohnenswert? (Screening)	Systematische Reviews von randomisierten Studien	Randomisierte Studien	Nicht-randomisierte kontrollierte Kohorten / Follow-up Studien**	Fall Serien oder Fall-Kontroll Studien, oder historische kontrollierte Studien	Mechanismus-basierte Argumentation

* Das Evidenzlevel kann herabgestuft werden auf Grund der Studienqualität, Ungenauigkeit, Indirektheit (Studien PICO passt nicht genau zur Frage PICO), Inkonsistenz zwischen Studien, oder weil die absolute Effektgröße sehr klein ist. Das Evidenzlevel kann hochgestuft werden, wenn der beobachtete Effekt groß oder sehr groß ist.

** Wie immer ist ein Systematisches Review generell besser als eine einzelne Studie

1 Entwickelt von OCEBM Table of Evidence Working Group = Jeremy Howick, Iain Chalmers (James Lind Library), Paul Glasziou, Trish Greenhalgh, Carl Heneghan, Alessandro Liberati, Ivan Moschetti, Bob Phillips, Hazel Thornton, Olive Goddard and Mary Hodgkinson

2011. Übersetzt und angepasst von CGS Usergroup 2020.

Tabelle 3: Bewertung von diagnostischen Studien adaptiert nach Oxford 2011

Bewertung von diagnostischen Studien	
Level 1	Systematische Reviews und Meta-Analysen mit konsistent applizierten Referenz Standard
Level 2	Einzelne prospektive Studien mit konsistent applizierten Referenz Standard
Level 3	Prospektive Studien ohne konsistent applizierten Referenz Standard <u>oder</u> prospektive Studien ohne Verblindung <u>oder</u> retrospektive Studien ohne konsistent applizierten Referenz Standard oder Verblindung
Level 4	Prospektive Studien ohne Verblindung und konsistent applizierten Referenz Standard <u>oder</u> retrospektive Studien ohne Verblindung oder konsistent applizierten Referenz Standard <u>oder</u> kleine Fallzahlen

2.5. Erstellung von Evidenztabelle

Aus allen eingeschlossenen Literaturstellen wurden nach der positiven Bewertung die wichtigsten Daten extrahiert. Diese sind je nach Studientyp unterschiedlich (Diagnostik, Intervention, Beobachtung, Übersichtsarbeit) beinhalten aber in jedem Falle eine Beschreibung der Population, Intervention/ Exposure, Endpunkte, Resultate inklusive Zahlenwerte, Konklusion der Autor*innen und einer Auflistung der bei der Durchsicht offenkundigen methodischen Mängel. Diese Daten sind in Form von Evidenztabelle geordnet und nach Studientyp im Leitlinienportal der CGS Usergroup zusammengefasst worden.

Die Evidenztabelle stehen in einem separaten Dokument unter <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/endometriumkarzinom/> zur Verfügung. Ebenfalls wurden Inhaltsverzeichnisse zu den Evidenztabelle erstellt. Diese beinhalten eine Auflistung der Literaturstellen der zugeordneten Literatur, das Evidenzlevel und die Angabe des Studientypes.