

Evidenztabelle der S3-Leitlinie Endometriumkarzinom

Version 4.0 – Mai 2026
AWMF-Registernummer: 032-034OL

Evidenztabelle

Inhalt

1	Informationen zu dieser Leitlinie	4
1.1	Herausgeber	4
1.2	Federführende Fachgesellschaft(en)	4
1.3	Finanzierung der Leitlinie	4
1.4	Kontakt	4
1.5	Zitierweise	4
2	Evidenztabelle	5
2.1	Alter	5
2.1.1	Hormonersatztherapie (HRT) ohne Gestagenschutz	6
2.1.2	Tamoxifen	13
2.1.3	Orale Kontrazeptiva	18
2.1.4	Tibolon	20
2.1.5	Weitere biologische Risikofaktoren	23
2.2	Risikoreduzierende Faktoren	40
2.2.1	Asymptomatische Frauen mit erhöhtem Risiko	46
2.2.2	Asymptomatische Frauen unter Tamoxifentherapie	50
2.3	Abklärung bei abnormen prämenopausalen uterinen Blutungen	60
2.4	Vorgehen bei postmenopausaler Blutung (PMB)	71
2.4.2	Schnittbildgebung für die lokale Ausbreitungsdiagnostik	75
2.4.3	Bildgebung für Fernmetastasen	84
2.4.4	Endometriumhyperplasie ohne Atypien	87
2.5	Vorgehen in der Nachsorge	99
2.6	Vorgehen bei lokoregionären Rezidiven	117
2.7	Medikamentöse Therapie des Rezidivs bzw. primär fortgeschrittenen Situation	120
2.7.1	Vaginalatrophie	123
2.8	Erbliche Tumorsyndrome mit erhöhtem Endometriumkarzinomrisiko	124
2.9	Abklärung der klinischen Verdachtsdiagnose	143
2.9.1	Suche nach Keimbahnmutationen	163
2.10	Endometriumkarzinomscreening bei Lynch- und Cowden-Syndrom-Patientinnen	170

3 Literaturverzeichnis 183

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, Evidenztabelle 4.0, 2026, AWMF-Registernummer: 032-034OL, <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/endometriumkarzinom/>; Zugriff am [tt.mm.jjj]

2 Evidenztabellen

2.1 Alter

Verknüpfte Empfehlungen:

Empfehlung 3.1: Mit höherem Alter steigt das Risiko für das Auftreten eines Endometriumkarzinoms.

Literaturreferenzen: [\[1\]](#), [\[2\]](#), [\[3\]](#)

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontrollen	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
Robert Koch-Institut 2015	Bevölkerungsbezogene Vollerhebung (Datenregistrierung/Zensus) LoE 1	Stationäre oder ambulante Patienten: Daten nach Einwilligung übermittelt durch Ärzte und Zahnärzte: Für Endometriumkarzinom mittleres Erkrankungsalter = 69 Jahre.	----- -----	----- -----	----- ----- --	Für Endometriumkarzinom (ICD-10 C541): Mit 10.930 Neuerkrankungen und einem Anteil von 4,8 % ist das Endometriumkarzinom die vierthäufigste Krebserkrankung der Frauen in Deutschland. Das relative 5-Jahres-Überleben liegt bei ca. 80 %. Risikofaktoren: Östrogenexposition,	Deutschlandweite Erfassung der Krebsinzidenz (alle 16 Bundesländer). Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) schätzt jährlich den Erfassungsgrad der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland per

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Interventio n	Kontroll e	Untersucht e Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
						höheres Alter, Bestrahlung der Gebärmutter.	Mortalität-/ Inzidenz-Index.

2.1.1 Hormonersatztherapie (HRT) ohne Gestagenschutz

Verknüpfte Empfehlungen:

Empfehlung 3.2: 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.

Literaturreferenzen: [4], [5], [6], [7]

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Interventio n	Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebni sse	Methodisch e Bemerkunge n
Lacey 2005	Retrospektive Kohortenstudie LoE 3	30.379 postmenopausale Teilnehmerinnen der postmenopausal Breast Cancer Detection Demonstration Project follow-up study (BCDDP): https://epi.grants.cancer.gov/Consortia/members/bcddp.html).	Hormonthe rapie (HRT) – diverse Regime.	Keine Hormonther apie.	Endometriumkar zinom-Inzidenz 1979–1998.	Alle untersuchten Formen der Hormontherap ie erhöhten das Endometrium-	Unterschiedli che HRT- Regimes in einer Studie analysiert.

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
						<p>karzinom-Risiko: „Both estrogen plus progestin regimens significantly increased endometrial carcinoma risk in this study. Risks among unopposed estrogen users remained elevated long after last use.“</p> <p>Effektschätzer: RR 3,0; 95 % CI: 2,0–4,6 für sequenziell-kombinierte HRT mit < 15 Tagen Gestagen/Monat; RR 2,3; 95</p>	

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
						% CI: 1,3-4,0) für kontinuierlich-kombinierte HRT.	
Allen 2010	Kohortenstudie (mit Daten aus der European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition [EPIC]-Studie: http://epic.iarc.fr) LoE 2	115.474 postmenopausale Frauen insgesamt. Durchschnittsalter bei Einschluss: 57 Jahre. Mittelwert des Alters bei Diagnose: 65 Jahre. Interventionsarm: 50.894 Frauen. Kontrollarm: 64.580 Frauen.	Hormontherapie (HRT).	Keine Hormontherapie.	Endometriumkarzinom-Risiko.	Hormontherapie erhöht das Endometriumkarzinom-Risiko in Abhängigkeit vom Hormontherapie-Regime. Effektschätzer: Östrogenmonotherapie: HR 2,52, 95 % CI: 1,77-3,57); Tibolon: HR 2,96, 95 % CI: 1,67 -5,26). Kombinations	Unterschiedliche Hormontherapie-Regimes in einer Studie analysiert. Kohortenstudie mit dramatischen Effekten.

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
						-HRT: HR 1,41, 95 % CI: 1,08-1,83).	
Beral 2005	Retrospektive Kohortenstudie LoE 2	716.738 postmenopausale Frauen insgesamt. Interventionsarm: 320.953 Frauen. Davon mit kontinuierlich-kombinierter Hormontherapie: n = 69.577 (22 %); mit zyklisch-kombinierter Hormontherapie: n = 145.486 (45 %); mit Tibolon: n = 28.028 (9 %); mit Östrogen-Mono-Therapie: n = 14.204 (4 %). Kontrollarm: 395.785 Frauen.	Hormontherapie (HRT)	Keine Hormontherapie.	Endometriumkarzinom-Inzidenz während 3,4 Jahren Beobachtungszeitraum.	Unterschiedliche Endometriumkarzinom-Inzidenz, je nach Hormontherapie-Regime. Effektschätzer: RR 0,71 (95 % CI: 0,56-0,90 für kontinuierlich-kombinierte Hormontherapie; RR 1,79 (1,43-2,25) für Tibolon; RR 1,45 (1,02-2,06); p = 0,04 für	Hohe Aussagekraft durch Größe der Kohorte gegeben; Verminderung der Aussagekraft durch die Verschreibung der Hormontherapie durch Hausärzte, die im Gegensatz zu Gynäkologen keine endokrinologische

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
						Östrogen-Mono-Therapie; RR 1,05 (0,91-1,22) für zyklische, kombinierte Hormontherapie.	Expertise aufweisen. Kohortenstudie mit dramatischen Effekten.
Nelson 2002	Metaanalyse von Beobachtungsstudien und 2 randomisiert-kontrollierten Studien (WHI: ClinicalTrials.gov Identifier: NCT000000611; HERS: ClinicalTrials.gov Identifier:	Unterschiedliche Anzahl von Studien und Teilnehmerinnen, je nach Zielgröße.	Hormontherapie (HRT).	Keine Hormontherapie.	Unterschiedliche Outcomes („harms & benefits“), z. B. auch Endometriumkarzinom .	Hormontherapie reduziert osteoporotische Frakturen und Kolonkarzinome. Effektschätzer: RR 2,3 (95 % CI: 2,1-2,5) für „unopposed estrogen“; RR 0,8 (95 % CI: 0,6-1,2 für	Kombination unterschiedlicher Studien in einer Arbeit, z. T. auch in einer Tabelle, Kombination von Beobachtungsstudien, Metaanalysen und randomisierten kontrollierten

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
	NCT00319566) LoE 2					Kombinationspräparate.	n Studien in einer Arbeit. Publication Bias nicht endgültig berechnet; Random-effects-Modell verwendet.
Grady 1995	Metaanalyse von Beobachtungsstudien; 37 eingeschlossene Studien, davon 4 Kohortenstudien zum Endometriumkarzinom LoE 3	n.a.	Hormontherapie (HRT) – diverse Regime.	Keine Hormontherapie.	Endometriumkarzinom-Inzidenz.	Hormontherapie als Östrogenmonotherapie erhöht Endometriumkarzinom-Risiko. Effektschätzer: Östrogentherapie ohne Progesteron:	Kohortenstudie mit dramatischen Effekten, aber keine grafische Darstellung der Metaanalysen; keine Beurteilung hinsichtlich Publication Bias; keine

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
						RR 2,3 und RR 9,5 >10 Jahre. Kombinations-therapien: RR 0,4 (Kohortenstudien) und RR 1,8 (Fallkontrollstudien).	Beurteilung der Qualität der Studien; kein Einfluss der Qualität der Studien auf die Beurteilung. Zudem bereits recht alt.
Razavi 2010	Eingebettete Fall-Kontroll-Studie (in die California Teachers Study Cohort CTS: https://www.calteachersstudy.org/) LoE 4	Aus 133.479 Frauen aus der Kohorte (bestehend seit 1995): Interventionsarm: 311 Frauen mit der Erstdiagnose eines Endometrium-karzinoms. Alter: 50–85 Jahre. Kontrollarm: 570 Frauen.	Hormontherapie (HRT) ≥ 10 Jahre.	Keine Hormontherapie.	Endometriumkarzinom-Inzidenz.	Alle untersuchten Formen der Hormontherapie erhöhen das Endometriumkarzinom-Risiko. Effektschätzer: OR 4,5; 95 % CI: 2,5 –8,1 für Östrogen-Monotherapie	Heterogene Population mit unterschiedlichen Hormontherapie-Regimes in einer Studie analysiert.

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
						> 10 Jahre; OR 4,4; 95 % CI: 1,7-11,2 für Kombinationstherapie mit < 10 Tagen Gestagen/Monat; OR 2,1; 95 % CI: 1,3-3,3 für kontinuierlich-kombinierte Hormontherapie.	

2.1.2

Tamoxifen

Verknüpfte Empfehlungen:

Empfehlung 3.7: Eine Therapie mit Tamoxifen ist ein Risikofaktor für das Auftreten eines Endometriumkarzinoms. Der Effekt ist von der Dauer der Anwendung abhängig.

Literaturreferenzen: [\[8\]](#), [\[9\]](#), [\[10\]](#), [\[11\]](#), [\[12\]](#)

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
Nelson 2013	Systematischer Review ohne Metaanalyse LoE 3	Keine individuellen Zahlenangaben; Studien nur deskriptiv gelistet, keine Metaanalyse.	Diverse Medikamente, u. a. Tamoxifen, Raloxifen.	Unterschiedlich in 7 untersuchten Studien; Placebo oder Tamoxifen versus Raloxifen.	Inzidenz Mammakarzinom.	Reduktion der Mammakarzinom- Inzidenz durch Tamoxifen und Raloxifen als Chemoprävention. Effektschätzer: RR, 2,3: 95 % CI: 2,1–2,5 für Östrogen- Monotherapie; RR 0,8 (95 % CI: 0,6– 1,2 für Kombinations- präparate. Relevantes Outcome nur in Subgruppenanalys e (Inzidenz von Endometrium- karzinomen unter Tamoxifen und Raloxifen). Effektschätzer: RR, 2,13 (95 % CI: 1,36–3,32) für	Methodische Qualität und klinische Aussagekraft der Studie: hoch, Endometrium- karzinomrisiko allerdings nur Nebenzielgröße : sowohl der Primärstudien als auch der Metaanalyse. Angaben zu Publication Bias vorhanden.

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
						Tamoxifen; keine Erhöhung des Endometriumkarzinom-Risikos durch Raloxifen.	
Braithwaite 2003	Metaanalyse randomisierter kontrollierter Studien (n = 32) LoE 3 (da das Endometriumkarzinomrisiko nur Nebenzielgröße der Primärstudien war.)	45.936 Frauen mit Endometriumkarzinom (aus insgesamt 52.929 Frauen in allen Studien; außer in 3 Studien [n = 363 Frauen] alle in Zusammenhang mit Mammakarzinom) - Durchschnittsalter: 54,8 Jahre bei Randomisierung; 4,3 Jahre Tamoxifen-Einnahme.	Tamoxifen 20-40 mg/d (unterschiedliche Dosierungen).	Unterschiedliche Kontrollen, teilweise Placebo.	Kardiovaskuläre Ereignisse, Malignome, u. a. Endometriumkarzinom.	Tamoxifen erhöht signifikant das Endometriumkarzinom-Risiko. Effektschätzer: Endometriumkarzinomrate in keiner der untersuchten Studien primärer Zielparameter. Tamoxifen/Risiko: RR 2,70; 95 % CI: 1,94-3,75.	Angaben zu Publication Bias (Reporting Bias) vorhanden. Random-effects-Modell verwendet.

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
Al-Mubarak 2014	Metaanalyse von 5 randomisiert-kontrollierten Studien LoE 2 (LoE 1 für Mammakarzinom-Rezidivrate, nicht jedoch für Endometriumkarzinomrate.)	21.554 Frauen mit Mammakarzinom und Tamoxifen-Einnahme; keine Angaben zu den exakten Zahlen in den jeweiligen Armen.	Adjuvante Tamoxifen-Gabe > 5 Jahre oder ohne Zeitlimit (in 4 Studien).	Adjuvante Tamoxifen-Gabe < 5 Jahre.	Mammakarzinom: Rezidivrate. Gemessen nach den Jahren 5–9 und ab Jahr 10 und weiter.	Kein Vorteil für extended Tamoxifen in der Adjuvanz: „In unselected patients, extended adjuvant tamoxifen is not associated with a significant reduction in recurrence, or a reduction in all-cause death. Patients with lymph node positive breast cancer may derive some benefit. Reduction in the risk of recurrence appears to occur only after completion of extended adjuvant therapy.“	Erhöhte Rate an Endometriumkarzinomen als Nebenzielgröße der Metaanalyse; auch postmenopausale Patientinnen hatten keinen Vorteil: „There was no apparent difference in the effect between pre- and postmenopausal patients.“ Keine Angaben zu Publication Bias.

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
						Effektschätzer: OR: 2,06, 95 % CI: 1,65–2,58 für erhöhtes Endometrium- karzinom-Risiko durch Tamoxifen- Gabe > 5 Jahre.	
DeMichele 2008	Fall-Kontroll-Studie (populationsbasier- t) LoE 3	Interventionsarm: 547 Frauen mit Endometrium- karzinom. Kontrollarm: 1.410 Frauen. Alter: 50–79 Jahre; Endometrium- karzinom- Diagnose gestellt: 1999/07– 2002/06.	Tamoxifen- oder Raloxifen- Anwendung.	Zufällig ausgewählte Bewohnerinnen derselben geografischen Region.	Endometriumkarzino- m.	Raloxifen- Anwenderinnen hatten ein geringeres Endometrium- karzinom-Risiko im Vergleich zu Kontrollen und Tamoxifen- Anwenderinnen. Effektschätzer: OR 0,50; 95 % CI: 0,29–0,85 für Endometrium- karzinom unter Raloxifen und OR 3,0; 95 % CI: 1,3– 6,9 für	Autoren schlagen weitere Untersuchungen von Raloxifen zur Endometrium- karzinom- Prävention vor: „Raloxifene users had significantly lower odds of endometrial cancer compared with both tamoxifen users and SERM nonusers,

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
						Endometriumkarzinom unter Tamoxifen versus Raloxifen.	suggesting a role for raloxifene in endometrial cancer prevention and individualization of SERM therapy.“

2.1.3 Orale Kontrazeptiva

Verknüpfte Empfehlungen:

Empfehlung 3.8: Orale Kontrazeptiva reduzieren das Risiko der Entstehung eines Endometriumkarzinoms. Die Stärke des Effektes ist von der Einnahmedauer abhängig.

Literaturreferenzen: [\[13\]](#), [\[14\]](#), [\[15\]](#), [\[16\]](#), [\[17\]](#)

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnis se	Methodische Bemerkungen
Collaborative Group on Epidemiological Studies on	Metaanalyse von 36 epidemiologischen Studien	Interventionsarm : 27.276 Frauen mit Endometrium-	Frauen mit Endometriumkarzinom, 35 % davon	Frauen ohne Endometriumkarzinom, 39 % davon mit	Zusammenhang zwischen oralen Kontrazeptiva und	Je länger Frauen orale Kontrazeptiva verwendet hatten, umso größer war die Risiko-	Studiendesign der inkludierten Studien: 15 prospektive, 10 retrospektive

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnis se	Methodische Bemerkungen
Endometrial Cancer 2015	LoE 2	<p>karzinom, 9.459 (35 %) davon hatten jemals orale Kontrazeptiva genutzt.</p> <p>Kontrollarm: 115.743 Frauen ohne Endometriumkarzinom, 45.625 davon (39 %) davon hatten jemals orale Kontrazeptiva genutzt.</p> <p>Drop-out-Rate: 4</p> <p>Forschergruppen lehnten die Zusammenarbeit ab, weitere 4 wollen Daten zu einem späteren Zeitpunkt liefern.</p>	mit Einnahme von oralen Kontrazeptiva (medianer Einnahmezeitraum von 3,0 Jahren).	Einnahme von oralen Kontrazeptiva (medianer Einnahmezeitraum von 3,0 Jahren).	Endometriumkarzinom-Risiko.	<p>Reduzierung für ein Endometriumkarzinom.</p> <p>Effektschätzer: 5</p> <p>Verwendungsjahre waren hier mit einem RR von 0,76 (95 % CI: 0,73-0,78; $p < 0,0001$) assoziiert.</p> <p>Der Effekt hielt mehr als 30 Jahre nach Absetzen noch an.</p>	<p>mit Populationskontrollen, 11 retrospektive mit klinischen Kontrollen.</p> <p>Möglicher Publication Bias berücksichtigt.</p>

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
Gierisch 2013	Metaanalyse von Beobachtungsstudien (davon 9 Studien zum Endometriumkarzinom = 4 Fall-Kontroll-Studien, 5 Kohortenstudien) LoE 3	308.198 Frauen insgesamt + 3.981,072 Frauenjahre zusätzlich (sic!). Interventionsarm : n.a. Kontrollarm: n.a.	Orale Kontrazeptiva .	Keine oralen Kontrazeptiva.	Krebsrisiko – diverse Krebsarten.	Orale Kontrazeptiva reduzieren das Endometriumkarzinom-Risiko. Effektschätzer: OR 0,57; CI: 0,43–0,77.	Hohe Qualität der Metaanalyse durch Beurteilung der Studienqualität . Keine Angaben zu Publication Bias; Random-effects-Modell verwendet.

2.1.4 Tibolon

Verknüpfte Empfehlungen:

Empfehlung 3.10: Unter Tibolon wurde ein erhöhtes Risiko für die Entstehung eines Endometriumkarzinoms beobachtet.

Literaturreferenzen: [\[18\]](#), [\[19\]](#), [\[6\]](#)

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
Allen 2010	Kohortenstudie (mit Daten aus der European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition [EPIC]- Studie: http://epic.iarc.fr) LoE 2	115.474 postmenopausale Frauen insgesamt. Durchschnittsalter bei Einschluss: 57 Jahre. Mittelwert des Alters bei Diagnose: 65 Jahre. Interventionsarm: 50.894 Frauen. Kontrollarm: 64.580 Frauen.	Hormontherapie (HRT).	Keine Hormontherapie	Endometriumkarzinom -Risiko.	Hormontherapie erhöht das Endometrium- karzinom-Risiko in Abhängigkeit vom Hormontherapie- Regime. Effektschätzer: Östrogenmono- Therapie: HR 2,52, 95 % CI: 1,77-3,57); Tibolon: HR 2,96, 95 % CI: 1,67 - 5,26). Kombinations- HRT: HR 1,41, 95 % CI: 1,08-1,83).	Unterschiedliche Hormontherapie- Regimes in einer Studie analysiert. Kohortenstudie mit dramatischen Effekten.
Beral 2005	Retrospektive Kohortenstudie LoE 2	716.738 postmenopausale Frauen insgesamt. Interventionsarm: 320.953 Frauen.	Hormontherapie (HRT)	Keine Hormontherapie	Endometriumkarzinom -Inzidenz während 3,4 Jahren Beobachtungs- zeitraum.	Unterschiedliche Endometrium- karzinom- Inzidenz, je nach	Hohe Aussagekraft durch Größe der Kohorte gegeben; Verminderung der Aussagekraft

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
		Davon mit kontinuierlich-kombinierter Hormontherapie: n = 69.577 (22 %); mit zyklisch-kombinierter Hormontherapie: n = 145.486 (45 %); mit Tibolon: n = 28.028 (9 %); mit Östrogen-Mono-Therapie: n = 14.204 (4 %). Kontrollarm: 395.785 Frauen.				Hormontherapie-Regime. Effektschätzer: RR 0,71 (95 % CI: 0,56–0,90 für kontinuierlich-kombinierte Hormontherapie; RR 1,79 (1,43–2,25) für Tibolon; RR 1,45 (1,02–2,06); p = 0,04) für Östrogen-Mono-Therapie; RR 1,05 (0,91–1,22) für zyklische, kombinierte Hormontherapie.	durch die Verschreibung der Hormontherapie durch Hausärzte, die im Gegensatz zu Gynäkologen keine endokrinologische Expertise aufweisen. Kohortenstudie mit dramatischen Effekten.
Ettinger 2008	Randomisiert-kontrollierte Studie LoE 3 (Sekundäranalyse einer Studie mit	3.519 postmenopausale Frauen mit intaktem Uterus und Osteoporose.	Tibolon 1,25 mg/Tag.	Placebo.	Osteoporosebedingte Frakturen; Endometriumeffekte.	Tibolon erhöht die Endometriumdicke, die Rate an vaginalen Blutungen und eventuell das	Keine Power für Endometriumkarzinom; nicht geeignet.

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
	ursprünglich anderer Zielgröße)	Durchschnittsalter : 68 Jahre. Interventionsarm: 1.746 Frauen. Drop-out-Rate: n = 333. Kontrollarm: 1.773 Frauen. Drop-out-Rate: n = 240.				Endometrium- karzinom-Risiko. Effektschätzer: Effektgröße für Endometrium- karzinom nicht angegeben; 4 versus 0 Fälle von Endometrium- karzinom im Tibolonarm versus Kontrollarm (p = 0,06).	

2.1.5 Weitere biologische Risikofaktoren

Verknüpfte Empfehlungen:

Empfehlung 3.11: 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.

Literaturreferenzen: [\[14\]](#)

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Interventio n	Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnis se	Methodische Bemerkunge n
Dossus 2010	Prospektive multizentrische Kohortenstudie innerhalb der EPIC-Studie (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition [EPIC]-Studie: http://epic.iarc.fr) LoE 3	302.618 Frauen. 1.017 Endometriumkarzinom-Fälle: Davon waren 161 prämenopausal (55 Jahre) und 193 perimenopausal/unbekannt (zwischen 46-55 Jahren).	Keine.	Keine.	Risikofaktoren für Endometriumkarzinom.	Späte Menarche, frühe Menopause, Anwendung oraler Kontrazeptiva, höhere Geburtenrate und ein kürzerer Abstand zur letzten vollausgetragenen Schwangerschaft reduzieren das Endometriumkarzinom-Risiko. Effektschätzer: HR 0,66 für 5-9 Jahre und HR 0,57 für > 10 Jahre.	Hohe Aussagekraft über Assoziation von Endometriumkarzinom mit reproduktiven Faktoren durch hohe Fallzahl der internationalen Population.
Setiawan 2012	Gepoolte Analyse von 17 Studien (4 retrospektive Kohortenstudien, 13 Fall-Kontroll-Studien) LoE 3	25.233 Frauen mit intaktem Uterus insgesamt.	Keine.	Durchschnittsbevölkerung.	Alter bei letzter Geburt.	Alter bei letzter Geburt beeinflusst das Endometriumkarzinom-Risiko.	Hohe Qualität durch große Kohorte und internationale Population; Angaben zu Publication

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Interventio n	Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnis se	Methodische Bemerkunge n
		8.671 Endometrium- karzinom-Fälle. 16.562 Kontrollen.				Effektschätzer: OR 0,87 (95 % CI: 0,85–0,90) pro 5 Jahre Alterssteigerung bei Geburt des letzten Kindes.	Bias. Random- effects- Modell wurde verwendet.
Karageor gi 2010	Kohortenstudie auf Basis der prospektiven Nurses' Health Study Cohort 1976–2004; http://www.nurseshealthstudy.org/ LoE 3	121.700 Frauen, davon 778 Endometrium- karzinom-Fälle (in einem Follow-up- Zeitraum von 28 Jahren), bei 1.850,078 Personenjahren.	Keine.	Keine.	Einfluss von reproduktiven Faktoren auf das Endometriumkarzino m-Risiko.	Reproduktive Faktoren, wie z. B. Alter bei Menarche, Alter bei Menopause, Alter bei Geburt des ersten Kindes, beeinflussen das Endometrium- karzinom- Risiko. Effektschätzer: RR 0,62 (0,46; 0,85) für ≥ 15 Jahre	Hohe Qualität durch große Kohorte.

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Interventio n	Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnis se	Methodische Bemerkunge n
						Menarchealter; RR 1,49 (1,11; 2,01) für Menopausenalter r ≥ 55 Jahre.	

Verknüpfte Empfehlungen:

Empfehlung 3.12: Diabetes mellitus, eine gestörte Glucosetoleranz, das metabolische Syndrom und das Syndrom der polyzystischen Ovarien (PCOS) erhöhen das Risiko für das Auftreten eines Endometriumkarzinoms.

Literaturreferenzen: [\[20\]](#), [\[21\]](#), [\[22\]](#), [\[23\]](#), [\[24\]](#)

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Interventio n	Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
Friberg 2007	Metaanalyse von 16 Beobachtungs- studien (3 Kohorten- und 13 Fall-Kontroll- Studien) LoE 3	96.003 Frauen insgesamt. Interventionsarm: 7.596 Endometrium- karzinom-Fälle. Kontrollarm: n.a.	Keine. Diabetes war das Kriterium für Fälle.	Keine. Kein Diabetes.	Endometriumkarzino m.	Diabetes ist mit erhöhtem Endometrium- karzinom-Risiko assoziiert. Effektschätzer: RR 2,10: 95 % CI: 1,75-2,53.	Keine Beurteilung der Studienqualität; keine Beurteilung bzgl. Publication Bias.

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Interventio n	Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
Barone 2008	Metaanalyse von 23 Beobachtungs- studien; 4 ausgewertet bzgl. Endometrium- karzinom-Risiko. LoE 3	Interventionsarm: 429 Endometriumkar- zinom-Patientinnen mit präexistentem Diabetes. Kontrollarm: 2.900 Endometrium- karzinom- Patientinnen ohne präexistenten Diabetes.	Diabetes.	Kein Diabetes.	Endometriumkarzino m-Risiko, Krebsmortalität.	Diabetes ist mit Endometrium- karzinom assoziiert und mit einer erhöhten Gesamtmortalität bei Krebspatienten. Effektschätzer: HR, 1,76; 95 % CI: 1,34–2,31 für Endometrium- karzinom-Risiko.	Endometrium- karzinom-Risiko als Subgruppe; Endpunkt „All- cause mortality“. Random-effects- Modell: DerSimonian/Laird- Methode. Angaben zu Publication Bias vorhanden.
Huang 2014	Metaanalyse von 16 prospektiven Kohortenstudien, davon nur 1 zum Endometrium- karzinom LoE 4	891.426 Frauen und Männer; unterteilt in Asiaten und Nicht- Asiaten, Frauen und Männer gemischt, nicht alle Teilnehmer haben den oralen Glukosetoleranz-Test erhalten.	Prädiabetes .	Normoglykämie.	Krebs.	Prädiabetes ist mit einem erhöhten Risiko für Krebs, allen voran Leber-, Magen-/ kolorektalem Karzinom und Endometrium- karzinom, assoziiert (p = 0,01 für Endometrium- karzinom).	Angaben zu Publication Bias vorhanden.

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Interventio n	Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
						Effektschätzer: RR 1,15; 95 % CI: 1,06, 1,23.	
Zhang 2013	Metaanalyse von prospektiven Kohortenstudien; 21 Studien, davon 15 Studien bzgl. Endometrium- karzinom- Inzidenz und 6 Studien bzgl. Endometrium- karzinom- Letalität LoE 3	n.a. Nur die jeweiligen Kohortengrößen der Studien sind angegeben.	Diabetes.	Kein Diabetes.	Inzidenz und Letalität von Endometriumkarzino m.	Diabetes ist mit einem erhöhten Risiko für Endometrium- karzinom assoziiert, nicht aber mit einer erhöhten Letalität. Effektschätzer: RR 1,81; 95 % CI: 1,38–2,37 für Endometrium- karzinom-Risiko.	Trennung der Aussagen zu Inzidenz und Letalität erlaubt differenzierte Aussage; Angaben zu Publication Bias vorhanden. Random-effects- Modell: DerSimonian/Laird- Methode.
Liao 2014	Metaanalyse von 29 (17 prospektive, 12 retrospektive) Kohortenstudien LoE 3	Keine summarische Angabe der Anzahl der Personen; Angaben zu Personen in allen Einzelstudien (Table 1).	Diabetes.	Kein Diabetes.	Krebsspezifische Endometriumkarzino m-Mortalität, Endometriumkarzino m-Inzidenz.	Diabetes ist mit einem erhöhten Risiko für Endometrium- karzinom assoziiert, in dieser Metaanalyse auch mit einer erhöhten	Hohe methodische Qualität mit Angaben zu Publication Bias.

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Interventio n	Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
		Eingeschlossene Studien: 23 Studien zur Endometriumkarzinom-Inzidenz, 5 zur endometriumkarzinom-spezifischen Mortalität, 1 Studie zu beiden Endpunkten.				krebsspezifischen Endometriumkarzinom-Mortalität, allerdings bei uneinheitlicher Studienlage. Effektschätzer: RR 1,89 (95 % CI: 1,46–2,45) für Endometriumkarzinom-Risiko.	
Luo 2014	Prospektive Kohortenstudie LoE 3	88.107 Frauen insgesamt, davon 1.241 Frauen mit Endometriumkarzinom.	Diabetes.	Kein Diabetes.	Endometriumkarzinom-Inzidenz.	Diabetes ist mit einem erhöhten Endometriumkarzinom-Risiko assoziiert, wobei dieses Risiko nach Adjustierung für BMI nicht mehr signifikant ist. Effektschätzer: HR 1,44: 95 % CI: 1,13–1,85 für	Subanalyse innerhalb der WHI-Kohorte (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT000000611); daher Endometriumkarzinom-Risiko nur einer von vielen Endpunkten.

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
						Endometriumkarzinom-Risiko.	
Gnagnarella 2008	Metaanalyse von Beobachtungsstudien; 39 Studien, davon 5 Studien (1 Fall-Kontroll-, 4 Kohortenstudien) zum Endometriumkarzinom-Risiko bzgl. Glycaemic Load und Glycaemic Index LoE 3	2.569 Endometriumkarzinom-Fälle.	Glycaemic Load; Glycaemic Index.	Keine.	Endometriumkarzinom-Risiko. Risiko für kolorektale Karzinome.	Glycaemic Load und Glycaemic Index sind mit Endometriumkarzinom-Risiko assoziiert. Effektschätzer: für Glycaemic Load und Glycaemic Index: RR 1,36; 95 % CI: 1,14, 1,62 und RR 1,22; 95 % CI: 1,01, 1,49.	Keine Angabe zu Studienqualität; keine Angabe zu Publication Bias.
Mulholland 2008	Metaanalyse von 4 prospektiven Beobachtungsstudien und 1 Fall-Kontroll-Studie LoE 3	Summarische Angaben sind nur in den Einzelstudien zu finden (Table 1).	Analyse von Glycaemic Index, Glycaemic Load.	n.a.	Endometriumkarzinom-Risiko, Ovarialkarzinom-Risiko.	Eine hohe Glycaemic Load, nicht aber ein hoher Glycaemic Index sind mit einem erhöhten Endometriumkarzinom-Risiko assoziiert.	Keine Angabe zu Studienqualität; Angaben zu Publication Bias vorhanden; Random-effects-Modell wurde verwendet.

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Interventio n	Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
						Effektschätzer: RR 1,20; 95 % CI: 1,06–1,37) für hohe Glycaemic Load.	
Choi 2012	Metaanalyse von Kohortenstudien; 36 Studien, davon 5 zum Endometrium- karzinom-Risiko LoE 3	60.811 Personen (Frauen und Männer) insgesamt. 3.200 Endo- metriumkarzinom- Fälle. Weitere summarische Angaben zur Population in den Einzelstudien.	Messung von Glycaemic Index und Glycaemic Load.	n.a.	Inzidenz von diversen Krebsarten, auch Endometriumkarzino m.	Eine erhöhte Glycaemic Load ist mit einem erhöhten Endometrium- karzinom-Risiko assoziiert. Effektschätzer: Glycaemic Load/Risiko: RR 1,21; 95 % Glycaemic Index 1,07.	Endometrium- karzinom-Risiko nur in einer Subgruppe analysiert; keine Angaben zu Studienqualität, jedoch Angabe zu Publication Bias; keine Details zu Einzelstudien angegeben.
Nagle 2013	Fall-Kontroll- Studie (eigene Daten) und Metaanalyse von 6 prospektiven Kohortenstudien und 2 Fall- Kontroll-Studien	2.726 Fälle aus Fall- Kontroll-Studien und Metaanalyse von 8 weiteren Studien mit 5.569 Fällen. Interventionsarm: 1.290 Frauen (Fall- Kontroll-Studien);	Messung von Glycaemic Index und Glycaemic Load.	Aufnahme von Nahrungsmite In mit einem geringen Glycaemic Index und somit einer niedrigen	Endometriumkarzino m-Risiko.	Erhöhte Glycaemic Load, aber nicht Glycaemic Index ist mit einem erhöhten Endometrium- karzinom-Risiko assoziiert.	Analyse bzgl. Publication Bias durchgeführt; Angaben zu exkludierten Studien vorhanden; keine Analyse der

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Interventio n	Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
	LoE 3	5.569 Frauen (Metaanalyse). Kontrollarm: 1.436 Frauen.		Glycaemic Load.		Effektschätzer: OR 1,43: 95 % CI: 1,11–1,83 für hohen Glycaemic Index und OR 1,15: 95 % CI: 0,90–1,48 für hohe Glycaemic Load.	Studienqualität der metaanalysierten Studien; Random-effects- Modell wurde verwendet.
Fearnley 2010	Fall-Kontroll- Studie LoE 4	554 Frauen mit neu diagnostiziertem Endometrium- karzinom (Alter: Interventionsarm: 156 Frauen. Kontrollarm: 398 Frauen.	PCOS.	Kein PCOS.	Endometriumkarzino m-Risiko.	PCOS erhöht das Endometrium- karzinom-Risiko. Effektschätzer: OR 4,0, 95 % CI: 1,7–9,3.	Die Diagnose PCOS wurde nach Angaben der Frauen im Rahmen von Telefoninterview s erhoben; daher eingeschränkte Beurteilbarkeit hinsichtlich der Diagnose PCOS.
Gottschau 2015	Prospektive Kohortenstudie LoE 3	12.070 Frauen mit PCOS, davon 279 Endometrium- karzinom-Fälle.	Frauen mit PCOS.	Durchschnitts- bevölkerung.	Endometriumkarzino m-Risiko.	PCOS ist mit einem um das Vierfache erhöhten Endometrium- karzinom-Risiko assoziiert.	Landesweite Registerstudie; hohe Aussagekraft durch systematische

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Interventio n	Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
						Effektschätzer: SIR 3,9; 95 % CI: 2,2–6,3.	Erhebung der Diagnosen Endometrium- karzinom und PCOS.
Chittenden 2009	Systematischer Review LoE 4	4.056 Frauen insgesamt (in 4 Studien, die den Zusammenhang von PCOS und Endometrium- karzinom-Risiko untersuchten). Interventionsarm: n = 667 (davon 29 Frauen mit PCOS). Kontrollarm: n = 3.379 (davon 27 Frauen mit PCOS).	PCOS.	Kein PCOS.	Inzidenz gynäkologischer Malignome.	PCOS ist mit einem erhöhten Endometrium- karzinom-Risiko assoziiert. Effektschätzer: Dreifach erhöhtes Endometrium- karzinom-Risiko bei Patientinnen mit PCOS (OR 2,70, 95 % CI: 1,00–7,29): Ergebnisse von 4 Fall-Kontroll- Studien.	Keine Angaben zu Studienqualität und Publication Bias, Einschluss nur von Fall- Kontroll-Studien.
Haoula 2012	Metaanalyse von Beobachtungs- studien; 5 Studien (4 Fall- Kontroll-, 1	4.605 Frauen insgesamt. Interventionsarm: 88 Frauen mit PCOS,	PCOS.	Kein PCOS.	Endometriumkarzino m-Risiko.	PCOS ist mit einem erhöhten Endometrium-	Angabe zu Publication Bias vorhanden.

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Interventio n	Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
	retrospektive Querschnittsstudie) LoE 3	davon 47 mit einem Endometrium- karzinom. Kontrollarm: 4.517 Frauen ohne PCOS, davon 773 mit einem Endometrium- karzinom.				karzinom-Risiko assoziiert. Effektschätzer: OR 2,89; 95 % CI: 1,52–5,48.	Eingeschlossene Studien waren hauptsächlich Fall-Kontroll- Studien.
Barry 2014	Metaanalyse von 11 Beobachtungs- studien; 5 Studien davon zum Endometrium- karzinom. LoE 3	Interventionsarm: 919 Frauen mit PCOS; 61 davon mit Endometriumkarzino m. Kontrollarm: 72.054 Frauen ohne PCOS, davon 1.072 mit Endometrium- karzinom.	PCOS.	Kein PCOS.	Endometriumkarzino m, Ovarialkarzinom, Mammakarzinom.	PCOS ist mit Endometriumkarzino m assoziiert (5 Studien), nicht jedoch mit Ovarialkarzinom oder Mammakar- zinom. Effektschätzer: OR 2,79; 95 % CI: 1,31–5,95.	Qualität der Studien angegeben; Publication Bias angegeben. Random-effects- Modell: Mantel- Haenszel- Methode.

Verknüpfte Empfehlungen:

Empfehlung 3.13: Ein erhöhter Body-Mass-Index (BMI) erhöht das Risiko für das Auftreten eines Endometriumkarzinoms.

Literaturreferenzen: [\[25\]](#), [\[26\]](#), [\[27\]](#)

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnis se	Methodische Bemerkungen
Crosbie 2010	Metaanalyse von Beobachtungs- studien; 24 Studien, davon 9 Studien zum Einfluss der Hormontherapie auf das BMI- assoziierte Endometrium- karzinom-Risiko LoE 3	17.710 Fälle insgesamt. Angaben zu Interventions-/ Kontrollarmen: nur in den Einzelstudien zu finden.	Hormontherapie (HRT).	Keine Hormontherapie	Endometriumkarzinom- Risiko in Abhängigkeit von BMI und Hormontherapie- Einnahme.	Ein erhöhter BMI ist mit einem Endometrium- karzinom-Risiko assoziiert und beeinflusst dieses unter Hormontherapie. Effektschätzer: BMI/Risiko: RR 1,60 (95 % CI: 1,52–1,68) pro 5 kg/m ² -Schritt BMI.	Keine systematische Analyse der Studienqualität; Angaben zu Publication Bias vorhanden; Random-effects- Modell verwendet.
Ward 2013	Retrospektive Kohortenstudie LoE 3	165.876 Frauen, die sich einer Hysterektomie unterzogen haben, davon wurde bei 6.905 Frauen der BMI gemessen: 1.891 Endometrium- karzinom-Fälle.	Hysterektomie; Messen des BMI.	Keine.	Endometriumkarzinom- Risiko in Abhängigkeit von BMI.	BMI ist linear mit Endometrium- karzinom-Risiko assoziiert. Effektschätzer: OR 1,11; 95 % CI: 1,09–1,13 für jeden BMI-Schritt (1 Einheit).	Nur Frauen mit Hysterektomie untersucht, daher keine Aussage zum Endometrium- karzinom-Risiko bzgl. BMI für die Gesamtpopulation möglich.

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
Renehan 2008	Metaanalyse von 141 prospektiven Kohortenstudien LoE 3	Frauen und Männer (Table 1). 17.084 Endometrium- karzinom-Fälle. 3. 044 538 Kontrollen.	Erhöhter BMI.	BMI im Normbereich.	Krebsinzidenz, auch Endometriumkarzino- m , in Abhängigkeit von BMI.	Ein hoher BMI erhöht das Endometrium- karzinom-Risiko. Effektschätzer: RR 1,59 pro 5 kg/m ² BMI. „In women, we recorded strong associations between a 5 kg/m ² increase in BMI and endometrial (1,59, p < 0,0001) [...] cancer[s].“	Angaben zu Publication Bias vorhanden; Random-effects- Modell wurde verwendet.
Dobbins 2013	Metaanalyse von Beobachtungs- studien; 98 Studien, davon 16 Studien zu Endometrium- karzinom-Risiko	Genauere Angaben zu Interventions-/ Kontrollarmen: nur in den Einzelstudien zu finden.	Adipositas.	Normalgewicht.	Krebsinzidenz in Abhängigkeit von Adipositas.	Adipositas (BMI > 35) erhöht das Endometrium- karzinom-Risiko. Effektschätzer: RR 1,85 für Adipositas.	Endometrium- karzinom als Subgruppe analysiert; keine Angaben zu Absolutzahlen der analysierten Studien zum

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnis se	Methodische Bemerkungen
	LoE 3						Endpunkt Endometrium- karzinom; keine Angaben zu Publication Bias; keine Beurteilung der Studienqualität.
Bergström m 2001	Metaanalyse von Beobachtungs- studien; 27 Studien, davon 14 Studien zu Endometrium- karzinom- Inzidenz; 4 davon meta- analysiert. LoE 3	Studien zu Nieren- , Endometrium-, kolorektalem, Prostata-, Gallenblasen- und postmenopausale m Mammakarzinom in Europa. Davon 14 Studien zum Endometrium- karzinom mit 14.230 neuen Fällen pro Jahr. Summarische Angaben zur Population: Table	Adipositas.	Normalgewicht.	Krebsinzidenz in Abhängigkeit von Adipositas.	Adipositas ist ein Risikofaktor für Endometrium- karzinom (14 Studien). Effektschätzer: 39 % der Endometrium- karzinome sind bedingt durch Adipositas (14.230 neue Fälle pro Jahr; s. Table V in der Studie). Der durchschnittl.	----- ----

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnis se	Methodische Bemerkungen
		IV und V in der Studie.				Zuwachs der RR für Endometriumkarzinom lag bei 1,10 per Einheit, bezogen auf steigenden BMI (95 % CI: 1,07–1,12).	
Reeves 2011	Prospektive Kohortenstudie (mit Daten aus der WHI-Studie: ClinicalTrials.gov Identifier: NCT000000611) LoE 3	86.937 postmenopausale Frauen mit intaktem Uterus insgesamt. Interventionsarm: 806 Endometriumkarzinom-Fälle. Kontrollarm: 86.131 Kontrollen.	Adipositas.	Normalgewicht.	Endometriumkarzinom-Inzidenz in Abhängigkeit von Übergewicht.	Hoher BMI und erhöhte WHR (Waist-to-Hip-Ratio) sind Risikofaktoren für Endometriumkarzinom. Effektschätzer: HR 1,80: 95 % CI: 1,44–2,27 für BMI \geq 30 versus $<$ 25.	----- ----

Verknüpfte Empfehlungen:

Empfehlung 3.14: Eine hereditäre Prädisposition im Rahmen eines Lynch-Syndroms oder eines Cowden-Syndroms erhöht das Risiko für das Auftreten eines Endometriumkarzinoms.

Literaturreferenzen: [\[28\]](#), [\[29\]](#)

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
Win 2015	Systematischer Review und Metaanalyse von 16 Beobachtungsstudien LoE 3	Interventionsarm : 3.871 Frauen. Kontrollarm: 49.475 Frauen.	Verwandte ersten Grades in der Familienanamnese mit Endometriumkarzinom, kolorektalem Karzinom, Mammakarzinom, Ovarial- und Zervixkarzinom.	Keine positive Familienanamnese für die genannten Tumorentitäten.	Endometriumkarzinom-Risiko in Abhängigkeit der Familienanamnese.	Eine positive Familienanamnese für Endometriumkarzinom oder Kolonkarzinom erhöht das Endometriumkarzinom-Risiko. Effektschätzer: Gepoolter RR 1,82 (1,65–1,98) für Endometriumkarzinom bei betroffener Verwandter ersten Grades.	Angabe zu Publication Bias vorhanden; Random-effects- und Fixed-effects-Modell wurden verwendet; Heterogenität zwischen den Studien und zwischen und in den Gruppen berechnet (mit I2-Statistik).

2.2 Risikoreduzierende Faktoren

Verknüpfte Empfehlungen:

Empfehlung 3.15: Körperliche Aktivität ist mit einem reduzierten Risiko für das Auftreten eines Endometriumkarzinoms assoziiert.

Literaturreferenzen: [\[30\]](#), [\[31\]](#), [\[32\]](#)

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
Keum 2014	Metaanalyse von 20 Beobachtungs-studien (10 Kohorten-, 10 Fall-Kontroll- Studien) LoE 3	Exakte summarische Angaben sind nur in den Einzelstudien zu finden.	Freizeitaktivität. Lineare und nicht-lineare Dosis- Wirkungs- Metaanalyse.	Keine/Geringe Freizeitaktivität.	Endometriumkarzinom-Risiko in Abhängigkeit von Freizeitaktivität.	Es existiert eine Dosis-Wirkungs- Beziehung zwischen Freizeitaktivität und Endometrium- karzinom-Risiko: „An increase in leisure-time physical activity may continue to decrease EC risk, within the range of 0-50 MET-hour/week or 0-15 hour/week.“ Effektschätzer:	Angaben zu Studienqualität vorhanden; Angaben zu Publication Bias vorhanden; Random- effects-Modell verwendet.

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
						RR 0,98: 95 % CI: 0,95-1,00 pro 3 Aktivitätsstunde n/ Woche.	
Gierach 2009	Prospektive Kohortenstudie (innerhalb der NIH-AARP Diet and Health Study: www.dietandhealth.cancer.gov) LoE 3	1. Befragung (1995-1996) zu körperlicher Aktivität von 109.621 Frauen ohne Krebs- geschehen in der Vorgeschichte; Alter: 50-71 Jahre. 2. Befragung (1996-1997) von n = 70.351 zu zusätzlicher körperlicher Aktivität.	Körperliche Aktivität.	Geringere körperliche Aktivität.	Endometriumkarzino- m-Inzidenz.	Körperliche Aktivität korreliert invers mit dem Endometrium- karzinom-Risiko, insbesondere bei übergewichtigen Frauen. Effektschätzer: RR 0,77: 95 % CI: 0,63-0,95 für 5 x / Woche körperliche Aktivität.	----- -----

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
		Interventionsarm: 1.052 Fälle. Kontrollarm: n.a.					
Moore 2010	Metaanalyse von prospektiven Kohortenstudien: 9 Kohortenstudien untersuchten den Einfluss von Freizeitaktivitäten, 5 den von beruflich bedingter Aktivität. 1 zusätzliche Studie (NIH-AARP Diet and Health Study mit 69.648 Frauen: www.dietandhealth.cancer.gov) LoE 3	2.663 Fälle (aus 3.463). Exakte Angaben zur Population sind nur in den Einzelstudien zu finden.	Körperliche Aktivität.	Geringe körperliche Aktivität.	Endometriumkarzinom-Risiko.	Endometriumkarzinom-Risiko korreliert invers mit körperlicher Aktivität: „The totality of evidence now convincingly indicates that physical activity prevents or reduces risk of endometrial cancer.” Effektschätzer: 0,73; 95 % CI: 0,58–0,93 für hohes Aktivitätsniveau.	Random-effects-Modell wurde verwendet. Keine Angaben zu Publication Bias.

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
Voskuil 2007	Metaanalyse von Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien; 20 Studien, davon 7 Studien mit gepoolten Analyse LoE 3	Summarische Angaben nur in den Einzelstudien.	Körperliche Aktivität.	Geringe körperliche Aktivität.	Endometriumkarzino- m-Risiko.	Physische Aktivität korreliert invers mit Endometrium- karzinom-Risiko. Effektschätzer: OR, 0,77; 95 % CI: 0,70-0,85 für starke körperliche Aktivität.	Angaben zur Studienqualit ät vorhanden; Angaben zu Publication Bias vorhanden.
Schmid/ Leitzman n 2014	Metaanalyse von 43 Beobachtungs-studien (21 prospektiven Kohorten- und 22 Fall-Kontroll-Studien) LoE 3	68.936 Frauen und Männer insgesamt. Die summarischen Angaben finden sich in den Studien/Table 1. Eingeschlossen e Studien:	Hoher TV- Konsum.	Geringer TV- Konsum.	Risiko für Kolorektales- Karzinom, Endometriumkarzino- m , Lungen-Karzinom und weitere Entitäten.	Dauer des TV- Konsums und die Zeit, die mit anderen sitzenden Tätigkeiten verbracht wird, ist mit Endometrium- karzinom-Risiko assoziiert.	Angaben zu Publication Bias vorhanden; Random- effects-Modell verwendet; keine systematische Analyse der Studienqualit ät.

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
		n = 8 zum Endometrium- karzinom- Risiko.				Effektschätzer: Für Endometrium- karzinom: RR 1,66 (95 % CI: 1,21–2,28 für hohes Niveau an TV- Konsum.	

Verknüpfte Empfehlungen:

Empfehlung 3.16: Die Verwendung von Intrauterinpressaren (Kupferspirale oder therapeutisch eingesetzte Levonorgestrelspirale) ist mit einem reduzierten Risiko für das Auftreten eines Endometriumkarzinoms assoziiert.

Literaturreferenzen: [\[33\]](#)

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
Soini 2014	Retrospektive Kohortenstudie	93.843 LNG-IUD- Anwenderinnen (LNG-IUD:	LNG-IUD.	Kein LNG-IUD.	Endometriumkarzinom- Risiko.	LNG-IUD- Anwendung war mit einer	Hohe Aussagekraft durch

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
	LoE 2 (Vollerhebung, finnlandweit)	levonorgestrel-releasing intra-uterine device), davon 2.781 Endometriumkarzinom-Fälle bei 855.324 Frauenjahren.				niedrigeren Endometriumkarzinom-Inzidenz gegenüber Nicht-Anwendung assoziiert. Effektschätzer: 0,50 (95 % CI: 0,35-0,70).	populationsbasiertes Register.
Felix 2015	Metaanalyse von Beobachtungsstudien (18 Studien) LoE 3	Interventionsarm: 8.801 Frauen mit Endometriumkarzinom. Kontrollarm: 15.357 Frauen.	Intrauterinpeppisar (engl. intrauterine device: IUD).	Kein Intrauterinpeppisar.	Endometriumkarzinom-Inzidenz.	Anwenderinnen von Intrauterinpeppisaren haben ein geringeres Endometriumkarzinom-Risiko als Nicht-Anwenderinnen. Hier allen voran Anwenderinnen von inerten IUD, da diese seit den 1980er-Jahren angewendet wurden, was eine passende Latenzzeit für ein Endometriumkarzinom aufzeigt, ebenso scheint das Endometriumkar-	Keine Angaben zu Publication Bias, keine systematische Analyse der Studienqualität.

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
						<p>zinom-Risiko bei Anwendung von Kupferspiralen verringert zu sein (statistisch hier nicht relevant). Daten für das levonorgestrelhaltige IUD lagen hier noch nicht ausreichend vor.</p> <p>Effektschätzer: OR 0,81, 95 % CI: 0,74–0,90 für jemals genutzt.</p>	

2.2.1 Asymptomatische Frauen mit erhöhtem Risiko

Verknüpfte Empfehlungen:

Empfehlung 4.4: Die vorliegenden Daten zeigen, 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 nicht senken.

Literaturreferenzen: [\[34\]](#), [\[35\]](#), [\[36\]](#)

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
Manchanda 2012	Prospektive Kohortenstudie LoE 3	41 Frauen mit Lynch-Syndrom (aus 69 gescreenten Frauen mit Lynch-Syndrom) im Alter > 30 Jahre: 4 Endometrium- karzinome wurden entdeckt. Drop-out-Rate: n = 6. Medianes Follow-up: 22 Monate.	Jährliche ambulante Hysteroskopie und Endometrium- biopsie (= OHES: outpatient hysteroscopy and endometrial sampling).	Transvaginaler Ultraschall (TVS).	Endometrium-Screening bei Lynch-Syndrom- Patientinnen: Bewertung der Leistung von OHES verglichen mit transvaginalem Ultraschall allein.	Bei Lynch-Syndrom- Patientinnen bietet das jährliche Endometrium- Screening per Endometriumbiopsie eine hohe diagnostische Genauigkeit für die Detektion von Endometrium- karzinom/atypischen Endometriumhyper- plasien. Aber: 2 von 4 Endometrium- karzinomen wären durch transvaginalen Ultraschall übersehen worden. Effektschätzer: OHES hatte die gleiche Spezifität wie TVS , aber eine höhere positive Likelihood-Rate und	Verdacht auf Lead Time Bias; kleines Kollektiv.

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
						<p>eine niedrigere negative Likelihood-Rate, aber die Konsequenz ist unklar:</p> <p>OEHS versus alleinige TVS: Spezifität 89,9 % versus 84,75 %, Sensitivität 100 % versus 50 %, PPV 40 % versus 18,18 %, NPV 100 % versus 96,15 %, PLR 9,8 versus 3,28 und NLR 0 versus 0,59 (CI siehe Studie).</p> <p>Inzidenz/Jahr: Endometriumkarzinom: 3,57 % (95 % CI: 0,09-18,35) (erwartet 1 %), Polypen ca. 10 %, jegliche</p>	

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
						endometriale Pathologie ca. 21 %. Cut-off der Endometrium-Dicke: 5 mm.	
Helder-Woolderink 2013	Prospektive Kohortenstudie LoE 4	75 Frauen über 30 Jahre mit Lynch-Syndrom oder einem Verwandten 1. Grades mit Lynch-Syndrom (aus 98 gescreenten Frauen); 300 Frauenjahre. Screening-Zeitraum I (2003–2007): n = 44: Standard-screening. Screening-Zeitraum II	Transvaginaler Ultraschall und Messung des CA-125-Serums; ergänzend Pipelle/Hysteroskopie und Abrasio bei beschwerdefreien Patientinnen (gemäß niederländischer Leitlinie 2011).	Transvaginaler Ultraschall und Messung des CA-125-Serums bei beschwerdefreien Patientinnen.	Detektion von Endometriumkarzinomen und Endometriumkarzinom-Vorstufen bei Frauen mit Lynch-Syndrom.	1 Endometriumkarzinom und 5 Hyperplasien in Zeitraum I; kein Endometriumkarzinom und 2 Hyperplasien in Zeitraum II: Pipelle/Hysteroskopie und Abrasio ergänzend zum jährlichen transvaginalen Ultraschall einzusetzen bietet keinen zusätzlichen Nutzen in der Früherkennung des Endometrium-	----- -----

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
		(2008-2012): n = 63: Standard-screening + Pipelle/Hysteroskopie und Abrasio gemäß neuer niederländischer Leitlinie (2011).				karzinoms und seinen Vorstufen bei Frauen mit Lynch-Syndrom.	

2.2.2 Asymptomatische Frauen unter Tamoxifentherapie

Verknüpfte Empfehlungen:

Empfehlung 4.6: 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.

Literaturreferenzen: [\[37\]](#), [\[9\]](#), [\[38\]](#), [\[39\]](#)

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
Saccardi 2013	Langzeit- Beobachtungsstu- die (Kohortenstudie mit konsekutivem Einschluss) LoE 3	151 (aus 455) Frauen unter Tamoxifen- Einnahme (Mammakarzinom- Therapie), deren Endometrium mittels Hysteroskopie und histologischer Untersuchung überwacht wurde. (Durchschnittsalter der Kohorte: 58,31 ± 10,86 Jahre.)	Hysteroskopie; histologische Untersuchungen; transvaginaler Ultraschall.	Keine.	1. Vergleich histologische Befunde und Indikation zur Hysteroskopie. 2. Korrelation von Behandlungsdauer, Endometriumdicke und Histologie; Korrelation zwischen Endometriumdicke und Endometriumhyperplasie.	Low-risk-Patientinnen benötigen keine gesonderte Endometriumüberwachung unter Tamoxifeneinnahme. Keine signifikante Korrelation zwischen Tamoxifen- Behandlungsdauer und histologischer Diagnose für Atypie. Detektion atypischer Endometriumhyperplasien: Hysteroskopie: Sensitivität 83,3 %; Spezifität 99 %; PPV 83,3 %; NPV 99 %. Es wurde keine signifikante Korrelation von Endometriumdicke > 5 mm ohne Blutungen und atypischer Endometriumhyperplasie gefunden.	Brustkrebspatientinnen.

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
						<p>Ultraschall mit einem 5-mm-Cut-off: Sensitivität 100 %; Spezifität 15 %; PPV 4 %; NPV 100 %.</p> <p>Ultraschall mit einem 10-mm-Cut-off: Sensitivität 84 %; Spezifität 69 %; PPV 10 %; NPV 99 %.</p>	
Gao 2011	Vergleichsstudie LoE 3	97 post-menopausale Frauen mit Mammakarzinom unter Tamoxifeneinnahme für ≥ 6 Monate (20 mg pro Tag).	Gynäkologische Untersuchung; Pap-Test; transvaginaler Ultraschall (TVS) und diagnostische Hysteroskopie.	Die anschließenden histologischen Befunde der Pathologen.	Hysteroskopie und TVS zur diagnostischen Genauigkeit.	<p>Es wurde kein Endometriumkarzinom gefunden.</p> <p>53 Frauen (54,6 %) hatten Endometriumpolypen (histopathologische Ergebnisse).</p> <p>Positiv unter TVS:</p> <p>59 Frauen (60,8 %), davon hatten 43 Polypen, 4 Hyperplasien und 12 eine Atrophie.</p> <p>Negativ unter TVS:</p>	--

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
						<p>30 Frauen (39,2 %), davon hatten 10 Polypen, 3 Hyperplasien und 25 eine Atrophie.</p> <p>Effektschätzer:</p> <p>TVS zeigte eine Spezifität von 63,6 %; eine Sensitivität von 81,8 %; der PPV lag bei 72,9 %; der NPV bei 73,7 %.</p> <p>Diagnostische Hysteroskopie zeigte eine Spezifität von 100 %; eine Sensitivität von 98,1 %; der PPV lag bei 100 %; der NPV bei 97,8 %.</p> <p>Bei Mammakarzinom-Patientinnen unter Tamoxifentherapie ist TVS allein nicht ausreichend, um endometriale Veränderungen zu entdecken (zudem hohe</p>	

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
						Rate an falsch-positiven Ergebnissen). Daher = TVS + diagnostische Hysteroskopie.	
Bertelli 2000	Vergleichsstudie LoE 3-4	41 post-menopausale Frauen mit Mammakarzinom unter Tamoxifeneinnahme (20 mg pro Tag), welche asymptotische Endometriumveränderungen hatten: Diese zeigten sich unter transvaginalem Ultraschall (TVS).	TVS + Hydrosonographie.	Die anschließenden histologischen Befunde der Pathologen.	Hydrosonographie zur diagnostischen Genauigkeit, um die Anzahl unnötiger Biopsien zu senken. Cut-off der endometrialen Dicke: 8 mm.	Kein Endometriumkarzinom; 3 einfache Hyperplasien. Nur 21,9 % (n = 9) der Patientinnen hatten normale Hydrosonographie-Ergebnisse und konnten die Biopsie umgehen. Positive Befunde bei 65,8 % (n = 27), nicht erfolgreich bei 12,2 % (n = 5), gutartige Polypen bei 36,6 % (n = 15) und Atrophie bei 34,1 % (n = 14). Mammakarzinom-Patientinnen mit Tamoxifen-assoziierten asymptotischen	Kleines Patientinnenkollektiv.

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
						Endometrium- veränderungen haben kaum Vorteil von einer Hydrosonographie.	
Gerber 2000	Prospektive Langzeit-/ Längsschnittstudie LoE 3	401 postmeno- pausale Frauen mit Mammakarzinom und intaktem Uterus nach Mammakarzinom- OP. Screeningzeitrau- m: etwa 24 Monate. Interventionsarm : Vor Tamoxifen- einnahme n = 247; Drop-out n = 33. Kontrollarm: n = 98 ohne Tamoxifen- einnahme; Drop- out n = 23.	Tamoxifen: 20–30 mg pro Tag für ≥ 2 Jahre. Transvaginaler Ultraschall (TVS).	Kein Tamoxifen. Transvaginale r Ultraschall (TVS).	Diagnostische Genauigkeit von TVS.	Die durchschnittliche Endometriumdicke vor Tamoxifeneinnahme betrug $3,5 \pm 1,1$ mm. Effektschätzer: Nach 3 Jahren unter Tamoxifen war diese signifikant erhöht (im Vergleich zu Kontrollen) = $9,2 \pm 5,1$ mm ($p <$ $0,0001$). 28 Patientinnen zeigten eine Atrophie, Polypen fanden sich bei neun Patientinnen, eine Hyperplasie bei vier Patientinnen und ein Endometriumkarzinom bei einer Patientin. Es kam zu vier	-----

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
						<p>Perforationsverletzungen</p> <p>Bei Patientinnen unter Tamoxifeneinnahme erbrachte der TVS eine hohe Rate an falsch-positiven Ergebnissen, auch mit einem Cut-off der Endometriumdicke von 10 mm.</p>	
Fung-Keefung 2003	Prospektive Längsschnittstudie	<p>304 Frauen mit Mammakarzinom unter Tamoxifeneinnahme (durchschnittlicher Einnahmezeitraum: 48,2 Monate).</p> <p>72 % der Frauen waren postmenopausal.</p>	<p>Tamoxifen + TVS mit Farbdoppler.</p> <p>1.061 Ultraschalluntersuchungen über einen Zeitraum von 6 Jahren wurden durchgeführt.</p>	Die anschließend histologischen Befunde der Pathologen.	Diagnostische Genauigkeit von TVS + Farbdoppler.	<p>32 % der Ultraschallergebnisse zeigten signifikante uterine Veränderungen, davon waren 80 % gutartige Polypen.</p> <p>6 Fälle von frühem Endometriumkarzinom.</p> <p>Effektschätzer:</p> <p>Bei einem Cut-off der Endometriumdicke von mehr als 9 mm lag die Sensitivität des transvaginalen Ultraschalls +</p>	-----

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
						<p>Farbdoppler bei 63,3 %; die Spezifität bei 60,4 %; der PPV bei 43,3 % und der NPV bei 77,5 %.</p> <p>OR: 3,9 (95 % CI 1,26–12,65), p = 0,018.</p> <p>Bei einem Cut-off von 9 mm lag der PPV nur bei 1,4 %.</p> <p>Routinescreening mit TVS ist nicht sinnvoll bei asymptomatischen Frauen unter Tamoxifeneinnahme.</p>	

Verknüpfte Empfehlungen:

Empfehlung 4.6: 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.

Literaturreferenzen: [\[37\]](#), [\[9\]](#)

Fleming, C. A. et al. Meta-analysis of the cumulative risk of endometrial malignancy and systematic review of endometrial surveillance in extended tamoxifen therapy. Br J Surg. 105. 1098-1106. 2018

Evidence level/Study Types	P - I - C	Outcomes/Results	Literature References
<p>Evidence level: 2</p> <p>Study type: Systematic review and meta-analysis (4 studies)</p> <p>To identify the risk of endometrial malignancy in the setting of extended tamoxifen therapy.</p> <p>Databases: Cochrane Library, PubMed and MEDLINE.</p> <p>Search period: Inception March 2016.</p> <p>Inclusion Criteria: Inclusion criteria comprised English-language studies, and those that reported outcomes related to endometrial abnormalities and pathologically confirmed malignancy. Publications reporting on the same series of patients were identified and only the most recent data were included.</p> <p>Exclusion Criteria: Studies describing 'one-off' endometrial screening in a cross-sectional design were excluded. Studies that did not report on endometrial malignancy rates were excluded.</p>	<p>Population: Unclear definition: likely patients receiving tamoxifen.</p> <p>Intervention: Exposure to extended tamoxifen treatment.</p> <p>Comparison: Exposure to standard tamoxifen treatment.</p>	<p>Primary: Breast cancer local recurrence, Disease specific mortality, overall mortality, endometrial malignancy incidence.</p> <p>Secondary: -</p> <p>Results: Study overview: 4 RCTs reported on endometrial risk in extended tamoxifen therapy. In total, these trials included 21 361 patients, of whom 7652 (35.8 per cent) received extended therapy. All studies scored highly on quality assessment.</p> <p>Results: The cumulative risk of endometrial malignancy increased twofold from 1.5 to 3.2 per cent with extended therapy compared with the standard 5 years of tamoxifen (RR 2.29, 95 percent c.i. 1.60 to 3.28; P <0.001). 4 studies analysed the value of endometrial screening in 5-year cohorts. Endometrial cancer rates of up to 2 per cent were reported, which is higher than rates in the large extended tamoxifen trials.</p> <p>Author's Conclusion: "Extended adjuvant tamoxifen is associated with an increase in endometrial cancer. No clear benefit has been shown for routine endometrial</p>	<p>4 studies included: ATLAS, aTTom, Scottish, NSABP B-14.</p>

Fleming, C. A. et al. Meta-analysis of the cumulative risk of endometrial malignancy and systematic review of endometrial surveillance in extended tamoxifen therapy. Br J Surg. 105. 1098-1106. 2018

surveillance in asymptomatic patients on tamoxifen therapy."

Methodical Notes

Funding Sources: not reported.

COI: The authors declare no conflict of interest.

Study Quality: The methodological quality of included RCTs was assessed using the Cochrane Collaboration's tool for assessing RCT risk of bias.

The Newcastle-Ottawa quality assessment scale for non-randomized cohort studies was applied to determine the quality of each eligible study objectively.

"All studies scored highly on quality assessment." but the scores are not reported.

Heterogeneity: The degree of heterogeneity between studies was expressed as the I² statistic. An I² value of 0 per cent corresponds to no heterogeneity, 25–49 per cent represents low heterogeneity, 50–74 per cent moderate heterogeneity and 75 per cent or more indicates high heterogeneity between included studies.

Publication Bias: Not investigated, but not feasible for the number of included studies.

Notes:

Oxford level of evidence: 1 Systematic review and meta-analysis of randomized trials.

Downgrade to evidence level 2

Unclear definition of study population. High heterogeneity in some analysis but not for the outcome of interest (Combined analysis of endometrial risk was subject

to low to moderate heterogeneity (I² =41 per cent)). All scores of study quality were high, but are not reported in the article.

2.3 Abklärung bei abnormen prämenopausalen uterinen Blutungen

Verknüpfte Empfehlungen:

Empfehlung 4.9: Das Risiko für ein Endometriumkarzinom oder eine atypische Endometriumhyperplasie bei prämenopausalen Frauen mit abnormen uterinen Blutungen liegt unter 1,5 %.

Literaturreferenzen: [40], [41]

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
Pennant 2017	Systematischer Literatur-Review (65 prospektive oder retrospektive Studien; Studien, die separate Daten zur Menorrhagie erheben: n = 24. Studien, die separate Daten zur intermenstruellen Blutung	Prämenopausale Frauen mit abnormer uteriner Blutung. Das Alter lag in den meisten Studien durchschnittl. zwischen 40 und 50 Jahren. Summarische Angaben nur in den	Systematische Literatursuche in PubMed, Embase und Cochrane, jeweils von Gründungsbeginn der betreffenden Datenbank bis August 2015.	Keine.	Endometriumkarzinom oder atypische Hyperplasie.	Prämenopausale Frauen mit abnormer uteriner Blutung benötigen selten eine Endometriumbiopsie. Effektschätzer: Risiko für Endometriumkarzinom lag bei 0,33 % (95 % CI: 0,23–0,48 %; n = 29.059; 97 Fälle). Risiko für Endometriumkarz	Methodische Limitation: Die hier analysierten Studien haben hauptsächlich Frauen eingeschlossen, die sich bereits in der weiterführenden Behandlung (Endometrium-biopsie, Dilatation, Kürettage) befanden. Eingeschlossene Studien nur online zugänglich unter: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5297977/ . Keine Angaben zu Publication Bias.

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
	erheben: n = 20.) Systematische Übersichtsarbeit von Erhebungen, die auf die lokalen Umstände übertragen werden können. LoE 2	Einzelstudie n.				<p>inom oder atypische Hyperplasie lag bei 1,3 % (95 % CI: 0,96–1,80; n = 15.772; 207 Fälle).</p> <p>Geringeres Risiko bei Frauen mit Menorrhagie (0,11 %; 95 % CI: 0,04–0,32 %; n = 8.352; 9 Fälle).</p> <p>Risiko für Endometriumkarzinome oder atypische Hyperplasien bei prämenopausalen Frauen ist gering. Tritt hier abnorme uterine Blutung auf, sollte diese zuerst medikamentös behandelt werden.</p>	

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
						Greift das nicht oder kommen inter-menstruelle Blutungen und/oder älteres Alter als Risikofaktoren hinzu, ist dies ein Indikator für weiteres Vorgehen.	

Verknüpfte Empfehlungen:

Empfehlung 4.11: Für die sichere Diagnose eines Endometriumkarzinoms ist die Hysteroskopie in Kombination mit fraktionierter Abrasio der Goldstandard.

Literaturreferenzen: [\[42\]](#), [\[43\]](#)

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
Huang 2007	Retrospektive monozentrische Kohortenstudie LoE 3	360 Endometriumkarzinom-Fälle insgesamt (Drop-out-Rate: n = 14). Pipelle: n = 235. Kürettage: n = 93.	Präoperative Abrasio mittels Pipelle und Kürettage; Gefrierschnitt (n = 278). Vergleich Pipelle versus Kürettage.	Die anschließenden histologischen Befunde der Pathologen (nach Hysterektomie).	Diagnose von High-grade-Endometriumkarzinomen.	Präoperative Endometriumbiopsie eignet sich zur Diagnostik von High-grade-Endometriumkarzinomen, inklusive nicht-endometrioiden Tumoren. Effektschätzer: Sensitivität für Low-grade-Endometriumkarzinome 93,8 % und für High-grade-Endometriumkarzinome 99,2 % bzw. 100 %. Kürettage sensitiver als Pipelle (96,4 % versus 97,8 %). Endometriumbiopsie und Gefrierschnitt kommen zu vergleichbaren	Präoperative und postoperative Einteilung korreliert.

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
						Ergebnissen, gemessen an den finalen histopathologischen Befunden (p = 0,39).	
Leitao 2008	Retrospektive monozentrische Kohortenstudie (konsekutiver Einschluss) LoE 3	490 Fälle von Endometriumkarzinom FIGO G1 („FIGO grade 1 endometrial adenocarcinoma“) von 1.423 überprüften Fällen (konsekutiv).	Präoperative Abrasio.	Die anschließenden histologischen Befunde der Pathologen (Hysterektomie).	Genauigkeit der präoperativen Abrasio als Diagnosewerkzeug bei Endometriumkarzinom FIGO G1 und der intraoperativen Myometriuminvasion (= DOI: intraoperative depth of myoinvasion) zur Vorhersage Low-risk- oder High-risk-Endometriumkarzinom.	Die präoperative Diagnose korreliert in 85 % der Fälle. Allen Patientinnen, bei denen es möglich ist, soll ein operatives Staging angeboten werden, auch mit FIGO I. Effektschätzer: Bei 71 von 482 zu bewertenden Fällen lag der FIGO-Grad höher (14,7 %). In 6 Fällen wurden seröse oder klarzellige Histologien	-----

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
						<p>diagnostiziert (1,2 %). High-risk-Karzinome wurden in 86 Fällen gefunden (18,5 %).</p> <p>Wurde Gefrierschnitt von Myometrium-invasion durchgeführt, war dies mit der Diagnose High-risk-Karzinom ($p < 0,001$) assoziiert.</p> <p>9 Fälle von Lymphknoten-metastasen (4,4 %) bei 205 Patientinnen mit Lymphknoten-bewertung.</p>	
Clark 2002	Systematischer Review und Metaanalyse	Frauen mit abnormaler uteriner Blutung.	Ambulante Endometriumbiopsie.	Dilatation und Kürettage; Hysterektomie ;	1. Genauigkeit von ambulanter Endometriumbiopsie zur Detektion von	Ambulante Endometriumbiopsie zeigt eine hohe diagnostische Genauigkeit, wenn	Posttest zur Wahrscheinlichkeit von Endometriumkarzinom: für ein positives

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
	von 11 Studien LoE 3	Genaue Angaben zu Interventions-/ Kontrollarmen: nur in den Einzelstudien zu finden.		Biopsie/Hysterektomie.	Endometriumkarzinomen. 2. Technische Schwächen/Fehlerquellen und Rate an mangelhaften Proben.	eine zu bewertende Probe gewonnen werden kann. Positive Testergebnisse grenzen die Wahrscheinlichkeit für ein Vorliegen eines Endometriumkarzinoms eher ein, als negative Testergebnisse diese ausschließen. Effektschätzer: Gepoolte LR für die Detektion von Endometriumkarzinom: 66,48 (95 % CI: 30,04–147,13); für ein negatives Testergebnis ergab sich eine gepoolte LR von 0,14 (95 % CI: 0,08–0,27).	Testergebnis 81,7 % (95 % CI: 59,7 %–92,9 %), für ein negatives Testergebnis 0,9 % (95 % CI: 0,4 %–2,4 %). In 9 von 11 Studien wurden die verblindeten Ergebnisse nicht dargelegt; teilweise arbiträrer Einschluss der Patienten (zu 64 %), was auf methodische Mängel der eingeschlossenen Studien schließen lässt. Hauptanteil der Studien ist methodisch LoE 3 und schlechter; methodische Details nicht erwähnt, etwa zur Failure-Rate: 7–

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
							22 %, die besagen würde, dass jede 5. bis 12. Endometriumbiopsie mangelhaft war. Angaben zu Publication Bias vorhanden.

Verknüpfte Empfehlungen:

Empfehlung 4.12: 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.

Literaturreferenzen: [\[44\]](#), [\[45\]](#), [\[46\]](#), [\[47\]](#), [\[48\]](#), [\[49\]](#), [\[50\]](#)

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
Al-Azemi 2004	Prospektive Kohortenstudie	80 postmenopausale, asymptomatische Frauen mit	Tamoxifengabe von 20 mg/täglich über einen Zeitraum	Keine Tamoxifengabe (östrogenrezept	Einfluss der demografischen Eigenschaften; der Risikofaktoren für	Signifikant größere Prävalenz von Endometriumver-	Brustkrebspatientinnen; kleines Kollektiv.

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
	(Vergleichsstudie) LoE 3	Mammakarzinom, bei allen wurden die Endometriumbiopsien per Pipelle durchgeführt. Interventionsarm: n = 50. Kontrollarm: n = 30.	von 5 –60 Mon. bei östrogenrezeptorpositivem Status.	or-negativer Status).	Endometriumkarzinom; der histologischen Befunde und der Dauer der Tamoxifengabe.	änderungen in der Interventionsgruppe: 76 versus 33 %, p < 0,001. Alle Veränderungen waren unterteilt worden in proliferative: 54 versus 26,7 %, p = 0,02 und hyperplastische: 22 versus 6,6 %, p = nicht signifikant. Der Einfluss ist zeitabhängig.	

Verknüpfte Empfehlungen:

Empfehlung 4.14: Bei jeder atypischen uterinen Blutung soll eine zervikal/vaginale zytologische Untersuchung erfolgen.

Literaturreferenzen: [\[51\]](#), [\[52\]](#)

Frias-Gomez, J. et al. Sensitivity of cervico-vaginal cytology in endometrial carcinoma: A systematic review and meta-analysis. Cancer Cytopathol. 128. 792-802. 2020

Evidence level/Study Types	P - I - C	Outcomes/Results	Literature References
<p>Evidence level: 3</p> <p>Overall confidence in the results of the review: Amstar II Checklist: Items 2 and 7 were not considered in the rating of the overall quality.</p> <p>Overall quality: Low (3 critical flaws (items 2, 7 and 15) and 1 noncritical flaw (item 10) were observed)</p> <p>Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011 Levels of Evidence (Diagnosis): 3 (Systematic review of case-control studies and diagnostic studies)</p> <p>Study type: Systematic review and Meta-analysis of case-control and diagnostic studies (45 studies)</p> <p>Databases: PubMed and Web of Science</p> <p>Search period: 1990 and 2018</p> <p>Inclusion Criteria: Articles reporting data on Pap test results among women with</p>	<p>Population: Patients with endometrial cancer</p> <p>Intervention: Cervico-vaginal cytology (Pap test) sensitivity</p> <p>Comparison: /</p>	<p>Primary: Sensitivity (number of patients with abnormal Pap test results/number of women with endometrial cancer evaluated) for each of the included studies.</p> <p>Secondary: /</p> <p>Results: We identified 45 studies that were eligible for meta-analysis and included a total of 6599 women who had been diagnosed with endometrial cancer.</p> <p>Most of the included studies were performed in North America (n = 21); the other studies were performed in Asia/Oceania (n = 13), Europe (n = 10), and Africa (n = 1).</p> <p>Abnormal Pap test results prior to diagnosis or surgical intervention of endometrial carcinoma were observed in 45% (95% CI, 40%-50%) of study participants. Heterogeneity was high (93.97%).</p> <p>This percentage was significantly higher among those of non-endometrioid histology compared with endometrioid subtypes (77% [95% CI, 66%-87%] vs 44% [95% CI, 34%-53%], respectively; P heterogeneity <.001).</p> <p>There were no statistically significant differences between conventional and liquid-based methods (48% [95% CI, 38%-58%] vs 50% [95% CI, 34%- 65%], respectively; P heterogeneity = .855</p>	<p>45 articles included, see full text for further details.</p>

Frias-Gomez, J. et al. Sensitivity of cervico-vaginal cytology in endometrial carcinoma: A systematic review and meta-analysis. Cancer Cytopathol. 128. 792-802. 2020

endometrial cancer prior to diagnosis or surgical intervention.

Exclusion Criteria: We excluded studies that 1) included ≤ 10 patients, 2) classified Pap test results according to abnormalities other than epithelial or glandular abnormalities (eg, presence of histiocytes), and 3) focused on histologies other than those of epithelial origin (eg, mesenchymal cancers). Finally, we excluded articles reporting vaginal Pap test results performed as a routine control after endometrial cancer surgical intervention.

Several clinico-pathologic factors were related to a higher percentage of abnormal Pap test results, including high-stage (63% [95% CI, 53%-71%] vs 41% [95% CI, 34%-48%], myometrial invasion $>50\%$ (62% [95% CI, 53%-70%]) versus those with myometrial invasion $<50\%$ (47% [95% CI, 36%-58%], high histological grade (73% [95% CI, 62%-84%]) versus those with low-grade cancers (42% [95% CI, 34%-52%];, positive peritoneal cytology (70% [95% CI, 56%-82%]) versus those with negative peritoneal cytology (49% [95% CI, 37%-60%], presence of lymph node metastasis (77% [95% CI, 63%-88%]) versus those with unaffected lymph nodes (50% [95% CI, 38%-62%], cervical involvement (66% [95% CI, 56%-75%]) versus those with no cervical involvement (43% [95% CI, 29%-57%];, and lymphovascular invasion (56% [95% CI, 49%-64%]) versus those with no lymphovascular invasion (40% [95% CI, 31%-50%]) (P heterogeneity $<.05$ for="" all="" variables="" br="">

Author's Conclusion: Routine cervical cytology can detect endometrial cancer in almost half of patients, whereas sensitivity is higher among individuals with non-endometrioid histology or more advanced cancers. This review summarizes the current clinical and prognostic value of cervical cytology in endometrial carcinoma. Recent technological developments using molecular biomarkers may improve accuracy for early cancer detection.

2.4 Vorgehen bei postmenopausaler Blutung (PMB)

Verknüpfte Empfehlungen:

Empfehlung 4.15: Bei einer Frau mit erstmaliger Postmenopausenblutung und einer Endometriumdicke ≤ 3 mm (doppelt) sollte zunächst eine sonographische und klinische Kontrolluntersuchung in drei Monaten erfolgen.

Literaturreferenzen: [\[53\]](#), [\[2\]](#)

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
Timmermans 2010	Metaanalyse von 3 früheren Metaanalysen (13 randomisiert- kontrollierte Studien) zur diagnostischen Genauigkeit LoE 1	2.896 Frauen mit postmenopausaler Blutung, davon 259 Endometrium- karzinom-Fälle.	Kombinierte metaanalytische Berechnungen (ROC4 und AUC5) und systematische Literaturrecherche in MEDLINE von Januar 2000 bis Dezember 2006 (s. Appendix 1). Intervention: Daten per transvaginalen Ultraschall gewonnen.	Metaanalyse von Smith- Bindman et al. (1998). In den randomisiert- kontrollierten Studien: Kürettage und Dilatation.	Diagnostische Genauigkeit der endometrialen Dicke zur Detektion von Endometriumkarzinomen.	Frühere Metaanalysen haben die Dicke des Endometriums zur diagnostischen Genauigkeit evtl. überbewertet: Smith-Bindman et al. : Cut-off von 5 mm (n = 35). Gupta et al. : Cut- off von ≤ 5 mm (n = 57).	Random- effects-Modell wurde berechnet (p < 0,01). Keine Angaben zu Publication Bias.

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
						<p>Tabor et al. : Cut-off n.a., da dieser als nicht sinnvoll zur diagnostischen Genauigkeit angesehen wird, aufgrund zu hoher falsch-positiver Rate (n = 48).</p> <p>Timmermans et al. geben hier nun einen Cut-off an von 3 mm endometrialer Dicke bei PMB3, um Endometriumkarzinome auszuschließen.</p> <p>Effektschätzer: (fußend auf individuellen Patientinnen-Daten):</p>	

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
						<p>ROC4 zur endometrialen Dicke für die Detektion von Endometriumkarzinom pro Studie ergab einen AUC5-Wert von 0,68 und 0,93 ($p < 0,01$).</p> <p>Gepoolte Daten: ROC4-Kurve mit einem AUC von 0,82 (95 % CI: 0,80– 0,85).</p>	

2.4.1.1 Transvaginale Sonographie

Verknüpfte Empfehlungen:

Empfehlung 4.18: Beim histologisch gesicherten primären Endometriumkarzinom sollte eine transvaginale Sonographie zur Beurteilung der Myometriuminfiltration und einer Zervixinfiltration erfolgen.

Literaturreferenzen: [\[54\]](#), [\[55\]](#)

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
Savelli 2008	Prospektive Kohortenstudie LoE 3	74 (aus 88) Frauen mit Endometrium- karzinom vor Staging- Operation (Hysterektomie; Adnexektomie und pelvine Lymph- adenektomie). Staging gemäß FIGO 1988.	Transvaginaler Ultraschall (TVU) versus Magnetresonanztomografie (MRT).	Histologische Diagnose als Goldstandard.	Detektion der myometranen Invasion.	Wenn der transvaginale Ultraschall von erfahrenen Untersuchern durchgeführt wird, zeigt er eine gute Genauigkeit im lokalen Staging des Endometriumkarzinoms. MRT dagegen ist mit hohen Kosten verbunden und sollte daher nur bei denjenigen Patientinnen angewandt werden, bei denen mit TVU keine brauchbaren Bilderergebnisse erreicht werden konnten. Effektschätzer: Beide Verfahren zeigen eine gleichwertige Effektivität in der diagnostischen Testgüte. TVU: Sensitivität: 84 %, Spezifität: 83 %, PPV: 79 %, NPV: 88 %,	----- -----

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
						diagnostische Gesamtgenauigkeit: 84 %. MRT: Sensitivität: 84 %, Spezifität: 81 %, PPV: 77 %, NPV: 87 %, diagnostische Genauigkeit: 82 %.	

2.4.2 Schnittbildgebung für die lokale Ausbreitungsdiagnostik

Verknüpfte Empfehlungen:

Empfehlung 4.20: Beim primären Endometriumkarzinom sollte für die präoperative Beurteilung der Myometriuminfiltration und Zervixbeteiligung eine MRT durchgeführt werden, wenn die transvaginale Sonographie nicht aussagefähig ist.

Literaturreferenzen: [\[56\]](#)

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
Savelli 2008	Prospektive Kohortenstudie LoE 3	74 (aus 88) Frauen mit Endometrium- karzinom vor Staging- Operation	Transvaginaler Ultraschall (TVU) versus	Histologische Diagnose als Goldstandard.	Detektion der myometranen Invasion.	Wenn der transvaginale Ultraschall von erfahrenen Untersuchern durchgeführt wird, zeigt	----- -----

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
		(Hysterektomie; Adnexexstirpation und pelvine Lymph- adenektomie). Staging gemäß FIGO 1988.	Magnetresonanztomografie (MRT).			<p>er eine gute Genauigkeit im lokalen Staging des Endometriumkarzinoms.</p> <p>MRT dagegen ist mit hohen Kosten verbunden und sollte daher nur bei denjenigen Patientinnen angewandt werden, bei denen mit TVU keine brauchbaren Bilderergebnisse erreicht werden konnten.</p> <p>Effektschätzer:</p> <p>Beide Verfahren zeigen eine gleichwertige Effektivität in der diagnostischen Testgüte.</p> <p>TVU:</p> <p>Sensitivität: 84 %, Spezifität: 83 %, PPV: 79 %, NPV: 88 %, diagnostische Gesamtgenauigkeit: 84 %.</p> <p>MRT:</p>	

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
						Sensitivität: 84 %, Spezifität: 81 %, PPV: 77 %, NPV: 87 %, diagnostische Genauigkeit: 82 %.	

Verknüpfte Empfehlungen:

Empfehlung 4.21: 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.

Literaturreferenzen: [\[57\]](#), [\[58\]](#), [\[59\]](#)

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
Selman 2008	Systematischer Review von Tests zur diagnostischen Genauigkeit (MRT = 4 Studien; CT = 5 Studien; Sentinel- Lymphknoten-	Frauen mit einem primären Endometrium- karzinom. Summarische Angaben: siehe	MRT; CT; Sentinel- Lymphknoten- biopsie.	Die anschließenden histologischen Befunde (der Lymphknoten) der Pathologen.	Lymphknotenmetastasen: ja/nein.	Das MRT ist die genaueste diagnostische Methode, um den Lymphknotenstatu s der Patientin mit einem frühen Endometrium-	Die methodische Qualität der Originalstudien war heterogen (nach QUADAS2). Keine Angaben zu Verblindung.

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
	biopsie = 8 Studien). LoE 3	Effektschätzer				karzinom vorherzusagen. Effektschätzer: MRT: 4 Studien; 211 Patientinnen; Sensitivität 72 % (95 % CI: 55–58 %); Spezifität 97 % (95 % CI: 93–99 %). CT: 5 Studien; 279 Patientinnen; Sensitivität 45 % (95 % CI: 28–64 %); Spezifität 88 % (95 % CI: 78–94 %). Sentinel- Lymphknoten- biopsie: 8 Studien; 116 Patientinnen; Sensitivität 79 % (95 % CI: 58–91 %); Spezifität 96 % (95 % CI: 89–99 %).	Random-effects- Modell wurde berechnet. Keine Angaben zu Publication Bias.

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
Chang 2012	Systematischer Review und Metaanalyse von 7 Studien LoE 3	243 Frauen insgesamt. Genauere Angaben zu Interventions- / Kontrollarmen : nur in den Einzelstudien zu finden.	Bildgebende Verfahren: FDG-PET oder PET-CT.	Die anschließenden histologischen Befunde der Pathologen.	Diagnostik von Lymphknotenmetastasen.	Hoher positiver Wert der Likelihood Ratio (LR) zeigt, dass ein positives FDG-PET- oder PET-CT- Ergebnis pelvine und/oder paraaortale Lymphknoten- metastasen bei Patientinnen mit unbehandeltem Endometrium- karzinom detektieren kann. Dies könnte bei der Patientenauswahl zur Lymphadenek- tomie unterstützen. Effektschätzer: Sensitivität: 63, 0 % (95 % CI: 48,7- 75,7 %);	Moderate Qualität der eingeschlos- senen Studien (nach QUADAS2). Für die Metaanalyse wurde kein Random-effects- Modell verwendet und ein möglicher Publication Bias wurde nicht untersucht.

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
						Spezifität 94,7 % (95 % CI: 90,4–97,4 %); positive LR 10,5 (95 % CI: 5,6–19,4); negative LR 0,40 (95 % CI: 0,28–0,56).	
Kakhki 2013	Systematischer Review von 16 Studien (LoE 2: 5 Studien; LoE 3: 9 Studien; LoE 4: 4 Studien) und Metaanalyse LoE 3	Genauere Angaben zu Interventions- / Kontrollarmen : sind in den Einzelstudien zu finden.	Bildgebende Verfahren: PET oder PET-CT.	Die anschließenden histologischen Befunde der Pathologen.	Diagnostik des Endometriumkarzinoms und dessen Primärläsionen: Primärläsion: ja/nein. Lymphknotenmetastasen: ja/nein. Fernmetastasen: ja/nein.	Für das lokoregionäre Staging ist die Sensitivität begrenzt und die Spezifität hoch. Für die Beurteilung von Fernmetastasen ist PET bzw. PET-CT bei hoher Sensitivität und Spezifität gut geeignet. Effektschätzer: Primärläsion (PET oder PET-CT): 16 Studien; 807	Metaanalyse nach der PRISMA-Guideline. Qualität ist insgesamt gut, es sind jedoch 13 Studien mit einem LoE zwischen 3 und 4 eingeschlossen worden. Ein möglicher Publication Bias ist zu berücksichtigen. Random-effects-Modell:

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
						<p>Patientinnen; Sensitivität 81,8 % (95 % CI: 77,9- 85,3 %); Spezifität 89,8 % (95 % CI: 79,2-96,2 %).</p> <p>Lymphknoten- Metastasen (PET oder PET-CT): 16 Studien; 807 Patientinnen; Sensitivität 72,3 % (95 % CI: 63,8- 79,8 %); Spezifität 92,9 % (95 % CI: 90,6-94,8 %).</p> <p>Lymphknoten- Metastasen (PET- CT): 8 Studien; 332 Patientinnen; Sensitivität 68,7 % (95 % CI: 57,7- 78,2 %); Spezifität 92,7 % (95 % CI: 90,0-94,9 %).</p>	DerSimonian/Laird-Methode.

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
						<p>Fernmetastasen (PET oder PET-CT):</p> <p>16 Studien; 807 Patientinnen; Sensitivität 95,7 % (95 % CI: 85,5–99,5 %); Spezifität 95,4 % (95 % CI: 92,7–97,3 %).</p> <p>Partiell verblindet.</p> <p>Heterogenität: Sensitivität: 0–85 % Spezifität: 31–57 %.</p>	
Antonsen 2012	Retrospektive Kohortenstudie (Datenbankanalyse aller Fälle mit AEH in Dänemark = Vollerhebung) LoE 1	778 Frauen mit präoperativer Diagnose atypische Endometriumhyperplasie (AEH).	Präoperative endometriale Histologie, gewonnen per Pipelle, Dilatation und Kürettage oder Hysteroskopie : bewertet	Die postoperative Diagnose wurde aufgrund der histologischen Befunde der Hysterektomie n, durchgeführt von den Pathologen	<p>1. Outcome: Übereinstimmung prä- und postoperative Diagnose atypische endometriale Hyperplasie.</p> <p>2. Outcome: Korrelation der o.g. Endpunkte mit Alter, BMI und Menopause.</p>	In 59 % der Fälle liegt bei präoperativer Diagnose atypische endometriale Hyperplasie ein invasives Endometriumkarzinom vor.	Die Aussage „besser in Zentren aufgehoben“ ist nicht evidenzbasiert.

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
			und eingestuft (Staging) von einem lokalen Pathologen.	verschiedener Kliniken, gestellt.		<p>60 % der Frauen mit Diagnose atypische endometriale Hyperplasie hatten ein Endometriumkarzinom, 20 % davon sogar FIGO IB; da bei IB die Lymphadenektomie erfolgen sollte, ist die Therapie besser in onkologischen Zentren aufgehoben.</p> <p>Effektschätzer:</p> <p>Krebs korreliert signifikant mit Alter ($p < 0,0001$) und Menopause ($p < 0,001$). 80 % der postmenopausalen Frauen hatten ein höheres postoperatives</p>	

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
						Krebsrisiko, verglichen mit der prämenopausalen Gruppe (OR 2,8). Kein signifikanter Unterschied bestand in Korrelation zu BMI (p = 0,25).	

2.4.3 Bildgebung für Fernmetastasen

Verknüpfte Empfehlungen:

Empfehlung 4.23: Bei begründetem Verdacht auf Fernmetastasierung sollten zur Therapieplanung mögliche Fernmetastasen mittels Schnittbildgebung (und ggf. Skelettszintigraphie) und ggf. histologischer Sicherung evaluiert werden.

Literaturreferenzen: [\[60\]](#), [\[61\]](#)

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
Kakhki 2013	Systematischer Review von 16 Studien (LoE 2: 5 Studien; LoE 3: 9 Studien; LoE 4: 4 Studien) und Metaanalyse LoE 3	Genaue Angaben zu Interventions-/ Kontrollarmen: sind in den Einzelstudien zu finden.	Bildgebende Verfahren: PET oder PET-CT.	Die anschließenden histologischen Befunde der Pathologen.	Diagnostik des Endometriumkarzinoms und dessen Primärläsionen: Primärläsion: ja/nein. Lymphknotenmetastasen: ja/nein. Fernmetastasen: ja/nein.	Für das lokoregionäre Staging ist die Sensitivität begrenzt und die Spezifität hoch. Für die Beurteilung von Fernmetastasen ist PET bzw. PET-CT bei hoher Sensitivität und Spezifität gut geeignet. Effektschätzer: Primärlesion (PET oder PET-CT): 16 Studien; 807 Patientinnen; Sensitivität 81,8 % (95 % CI: 77,9– 85,3 %); Spezifität 89,8 % (95 % CI: 79,2–96,2 %). Lymphknoten- Metastasen (PET	Metaanalyse nach der PRISMA- Guideline. Qualität ist insgesamt gut, es sind jedoch 13 Studien mit einem LoE zwischen 3 und 4 eingeschlossen worden. Ein möglicher Publication Bias ist zu berücksichtigen. Random-effects- Modell: DerSimonian/Laird- Methode.

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
						<p>oder PET-CT): 16 Studien; 807 Patientinnen; Sensitivität 72,3 % (95 % CI: 63,8–79,8 %); Spezifität 92,9 % (95 % CI: 90,6–94,8 %).</p> <p>Lymphknoten-Metastasen (PET-CT): 8 Studien; 332 Patientinnen; Sensitivität 68,7 % (95 % CI: 57,7–78,2 %); Spezifität 92,7 % (95 % CI: 90,0–94,9 %).</p> <p>Fernmetastasen (PET oder PET-CT): 16 Studien; 807 Patientinnen; Sensitivität 95,7 % (95 % CI: 85,5–99,5 %); Spezifität</p>	

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
						95,4 % (95 % CI: 92,7–97,3 %). Partiiell verblindet. Heterogenität: Sensivität: 0–85 % Spezifität: 31–57 %.	

2.4.4 Endometriumhyperplasie ohne Atypien

Verknüpfte Empfehlungen:

Empfehlung 5.1: Eine einfache Endometriumhyperplasie ohne Atypien sollte nicht durch Hysterektomie behandelt werden.

Literaturreferenzen: [\[62\]](#), [\[63\]](#), [\[64\]](#)

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
Zaino 2014	Keine Studie: Buchkapitel; methodologische Einordnung: S1- Empfehlung auf höchstem Niveau (WHO).						

2.4.4.1 Vorgehen bei AEH bei postmenopausalen Frauen oder prämenopausalen Frauen mit abgeschlossener Familienplanung Verknüpfte Empfehlungen:

Empfehlung 5.3: 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 Ovariectomie beidseits durchgeführt werden

Literaturreferenzen: [\[62\]](#), [\[65\]](#), [\[66\]](#), [\[57\]](#), [\[64\]](#)

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
Zaino 2014	Keine Studie: Buchkapitel; methodologische Einordnung: S1- Empfehlung auf höchstem Niveau (WHO).						
Antonsen 2012	Retrospektive Kohortenstudie (Datenbankanalyse aller Fälle mit AEH in Dänemark = Vollerhebung) LoE 1	778 Frauen mit präoperativer Diagnose atypische Endometrium- hyperplasie (AEH).	Präoperative endometriale Histologie, gewonnen per Pipelle, Dilatation und Kürettage oder Hysteroskopie: bewertet und eingestuft (Staging) von	Die postoperative Diagnose wurde aufgrund der histologischen Befunde der Hysterektomien, durchgeführt von den Pathologen verschiedener Kliniken, gestellt.	1. Outcome: Übereinstimmung prä- und postoperative Diagnose atypische endometriale Hyperplasie. 2. Outcome: Korrelation der	In 59 % der Fälle liegt bei präoperativer Diagnose atypische endometriale Hyperplasie ein invasives Endometrium- karzinom vor.	Die Aussage „besser in Zentren aufgehoben“ ist nicht evidenz- basiert.

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
			einem lokalen Pathologen.		o.g. Endpunkte mit Alter, BMI und Menopause.	<p>60 % der Frauen mit Diagnose atypische endometriale Hyperplasie hatten ein Endometriumkarzinom, 20 % davon sogar FIGO IB; da bei IB die Lymphadenektomie erfolgen sollte, ist die Therapie besser in onkologischen Zentren aufgehoben.</p> <p>Effektschätzer:</p> <p>Krebs korreliert signifikant mit Alter ($p < 0,0001$) und Menopause ($p < 0,001$). 80 % der postmenopausalen Frauen hatten ein höheres postoperatives Krebsrisiko, verglichen mit der prämenopausalen Gruppe (OR 2,8).</p>	

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
						Kein signifikanter Unterschied bestand in Korrelation zu BMI ($p = 0,25$).	

2.4.4.2 Fertilitätserhalt bei Frauen mit AEH

Verknüpfte Empfehlungen:

Empfehlung 5.11: Nach Erfüllung oder Aufgabe des Kinderwunsches soll eine totale Hysterektomie mit beidseitiger Salpingektomie +/- beidseitiger Ovarektomie erfolgen.

Literaturreferenzen: [\[67\]](#), [\[65\]](#), [\[68\]](#), [\[69\]](#), [\[70\]](#)

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
Gunderson 2012	Systematischer Review (Literatur-Review von 45 Studien: 5 prospektive Serien, 20 retrospektive Fallserien, 20 Fallberichte)	391 Frauen mit atypischer endometrialer Hyperplasie (AEH) oder Endometriumkarzinom (EC) G1 und G2	Systematische Literatursuche in MEDLINE 2004 bis 2011. Intervention: Endokrine Therapie:	n.a.	Responserate, Rezidivrate, Schwangerschaftsrate unter Gestagen-Therapie.	Atypische endometriale Hyperplasien sprechen besser auf die Gestagen-Therapie an als Endometriumkarzinome. Effektschätzer:	Einschluss fast nur von retrospektiven Fallserien und Fallberichten, nur 1 Studie als „high quality“ eingestuft.

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
	LoE 4	endokriner Therapie.	49 % Medroxypro- gesteron (MPA); 25 % Megestrolacetat (MGA); 19 % Levonor- gestrel- Intrauterinpe- ssa r; Rest: weitere, nicht näher definierte Gestagene (u. a. Hydroxypro- gesteroncaproa t).			65,8 % versus 48,2 % (p = 0,002). 78 % Responserate (n = 344); dauerhafter Response in 53 %; durchschnittliche Zeit bis zum kompletten Ansprechen: 6 Monate (Range von 1-18 Monaten); Rezidivraten nach ursprünglichem Response: 23 % (AEH) und 35 % (EC) (p = 0,03); anhaltende Erkrankung wurde beobachtet in 14 % (AEH) und 25 % (EC) (p = 0,02); Schwanger- schaftsrate: 41 % (AEH) und 35 % (EC) (p = 0,39):	Angaben zu Publication Bias vorhanden (Reporting Bias). Analyse durch renommierte gynäkologische Onkologen.

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
						117 Lebendgeburten.	
Luo 2013	Systematischer Review (Cochrane Review) LoE 1	[Einschluss- kriterium] Frauen mit atypischer endometrialer Hyperplasie oder mit einem frühen Endometrium- karzinom.	[Einschluss- kriterium] Levonorgestrel- Intrauterinpe- ssa- r.	[Einschluss- kriterium] Orale Anwendung von Gestagenen.	[zu untersuchende Endpunkte/Outcomes] Effektivität und Sicherheit von intrauterin angewendeten Gestagenen bei atypischer endometrialer Hyperplasie. 1. Outcome: Regressionsrate; direkte Nebenwirkungen der endokrinen Therapie. 2. Outcome: Rezidivrate; Rate an Hysterektomien; weitere Nebenwirkungen; Behandlungszufriedenhe- it; Lebensqualität.	Keine Aussage auf Basis von randomisiert- kontrollierten Studien möglich, da keine geeigneten Studien gefunden wurden.	Systematische Literatursuche Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (The Cochrane Library 2012, Issue 8); Menstrual Disorders and Subfertility Specialised Register; MEDLINE (1948 bis 2012/November); EMBASE (1986 bis 2012 November); Chinese National Knowledge

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
							<p>Infrastructure (CNKI) (1977 bis 2012/November); CBM (China Biomedicine Database) (1995 bis 2012 November); PsycINFO (1988 bis 2012/November).</p> <p>Weitere Suchen in: National Research Register; Meta-Register of Controlled Trials; Chinese Clinical Trial Registry; World Health Organization (WHO) International; Clinical Trials Registry Platform; Clinical Trials</p>

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
							gov.; graue Literatur.
Koskas 2014	Systematischer Review und Metaanalyse (Register- Nummer: CRD4201300455 7) LoE 4	370 Frauen mit atypischer endometrialer Hyperplasie (AEH) oder Endometrium- karzinom (EC) mit fertilitäts- erhaltender Therapie.	Systematische Literatursuche in MEDLINE 1950 bis 2011. Intervention: Diverse Gestagene ohne Dosisangabe; Tamoxifen, Bromocriptin, Metformin, GnRH- Agonisten, Levonorgestrel- Intrauterinpe ssa r.	n.a.	Remissionsrate, Rezidivrate, Progressions-rate Schwangerschaftsrate unter fertilitätserhaltender Therapie.	Fertilitätserhaltend e Therapien können auch bei älteren Patientinnen mit vorhergehender Infertilität und Adipositas ange- wandt werden. Effektschätzer: Remissionsrate AEH und EC gepoolt: 78 % (12 Mo.), 81 % (24 Mo.). Remissionsrate am höchsten (multiva-riate Analyse) nach vorhergegangener Schwangerschaft (OR 2,70; 95 % CI: 1,23-5,89),	Einschluss von Fallserien mit schwacher Qualität. Keine Angaben zu Publication Bias.

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
						<p>Unfruchtbarkeit (OR 2,26; 95 % CI: 1,05- 4,87), Megestrolacetat (OR 2,70; 95 % CI: 1,20-6,02).</p> <p>Rezidivrate nach 24 Mon.: 30 %; Schwangerschaftsrate: 32 %; Progressionsrate: 15 %; Remissionsrate erreicht nach 9 Mon. Plateau; Rezidivrate steigt kontinuierlich an.</p>	
Baker 2012	Metaanalyse und systematischer Literatur-Review (22 Fallserien, davon 1 prospektive, 1 retrospektive) LoE 4		Systematische Literatursuche von 1950 bis 2011 in MEDLINE, Cochrane Library, ScienceDirect, Dynamed und	Verschiedene Dosen Medroxyprogesteronacetat (MPA) oder Megestrolacetat (MGA) oral in Fallserien (prospektiv	Pathologische Remissionsrate, Progressionsrate, Rezidivrate.	Es fehlt an belastbarer Evidenz für die Effektivität von Progesteron bei komplexen atypischen endometrialen	Eingeschlossene Fallserien von niedriger Qualität ; unterschiedliche Medikamente und Dosierungen in

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
			MD Consult Australia. 1 prospektive, 1 retrospektive Fallserie mit Levonorgestrel- Intrauterin- pessaren.	oder retrospektiv).		Hyperplasien oder frühen Endometrium- karzinomen. Die zur Verfügung stehende Evidenz zeigt, dass eine Behandlung mit oralen Progesteronen genauso effektiv zu sein scheint wie die intrauterine. Effektschätzer: Orale Gestagene: pathologische Komplettremission (pCR) 74 % (AEH) (CI: 95 % 65-81 %), 72 % (Endometrium- karzinome) (95 % CI: 62-80 %); Progression unter Therapie 2,7 %; n = 6/219); Rezidiv	den einzelnen Studien. Angaben zu Publication Bias vorhanden.

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
						nach initialem Ansprechen: 20 %; n = 32/159). Intrauterine Gestagene: pCR 68 % (n = 22 Endometrium- karzinome) (95 % CI: 45-86 %).	
Gallos 2012	Systematischer Review und Metaanalyse LoE 4	559 Frauen mit atypischer endometrialer Hyperplasie (AEH) oder frühem Endometrium- karzinom und fertilitätserhalte- nder Therapie.	Systematische Literatursuche in MEDLINE 1950 bis 2011, EMBASE 1980 bis 2011, im Cochrane Register of Controlled Trials und in ISI Proceedings 1990 bis 2001. Diverse endokrine Therapien: Gestagene in	n.a.	Remissionsrate, Rezidivrate und Lebendgeburt-Rate unter fertilitätserhaltenden Maßnahmen.	Fertilitätserhaltend e Behandlungen sind machbar: 451 Frauen mit fertilitätserhaltend er Therapie; 142 Frauen erhielten assistierte Reproduktions- maßnahmen (56 Schwangerschaften , mind. 1 Lebendgeburt) = Lebendgeburt- Rate: 39,4 %.	Einschluss kleiner, meist retrospek-tiver Fallserien. Angaben zu Publication Bias vorhanden. Random-effects- Modell wurde verwendet.

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
			unterschiedliche r Dosierung, Levonorgestrel- Intrauterinpe ssa r, GnRh-Analoga, Aromatase- hemmer.			<p>Spontane Schwangerschaften (aus 309 Frauen; 36 Schwangerschaften , mind. 1 Lebendgeburt) = Lebendgeburt-Rate: 14,9 %. Unterschied statistisch signifikant (p = 0,001).</p> <p>Effektschätzer:</p> <p>Für Endometriumkarzinom:</p> <p>Remissionsrate 76 % (95 % CI: 68–85,3); Rezidivrate 40 % (95 % CI: 33,1–49,8); Lebendgeburt-Rate: 28 % (95 % CI: 21,6–36,3).</p>	

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
						<p>Für atypische endometriale Hyperplasien:</p> <p>Remissionsrate 86 % (95 % CI: 72–100); Rezidivrate 26 % (95 % CI: 18–37,6); Lebendgeburt-Rate 26 % (95 % CI: 18,5–37,4).</p> <p>20 Frauen hatten während Follow-up ein Ovarialkarzinom (3,6 %), 10 hatten einen Progress des Endometriumkarzinoms und 2 verstarben daran.</p>	

2.5 Vorgehen in der Nachsorge

Verknüpfte Empfehlungen:

Empfehlung 8.1: Es gibt keine Belege dafür, dass Nachsorgeuntersuchungen bei Frauen mit Endometriumkarzinom zu einer Verlängerung des Überlebens führen.

Literaturreferenzen: [71], [72], [73], [74], [75], [76], [77], [78], [79], [80]

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
Fung-Kee-Fung 2006	Systematischer Review (gepoolte Daten von 16 nicht-vergleichenden retrospektiven Studien ³ + 2 systematischen Reviews) LoE 4	Frauen mit Endometriumkarzinom: 2.929 Frauen in den Follow-up-Studien (Table 1 im Review).	Systematische Literatursuche in MEDLINE, EMBASE und in den Cochrane Library Datenbanken (1980–2005/Okttober). Follow-up-Schema.	Keine.	Lokoregionäre Rezidive; Fern-Rezidive; Gesamtüberleben; Lebensqualität – gemessen an einem optimalen Follow-up-Schema.	Es gibt nur begrenzte Evidenz dafür, dass intensive Follow-up-Protokolle mit multiplen diagnostischen Routineuntersuchungen einen Überlebens-Benefit nach sich ziehen. Effektschätzer: Gesamt-Rezidiv-Risiko = 13 % für alle Patientinnen (95 % CI: 11–14 %), verglichen mit 77 % für symptomatische Rezidive (95% CI: 74–81 %). (3 % weniger für Low-risk-Patientinnen.) 68 %–100 % der Rezidive traten in den	Keine Daten zur Lebensqualität. Einschluss von zumeist Studien mit niedrigem Evidenzlevel.

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
						<p>ersten 3 Jahren des Follow-ups auf.</p> <p>Symptomatische Rezidive = 70 %.</p> <p>Keine verlässlichen Überlebens-Unterschiede zwischen asymptomatischen und symptomatischen Patientinnen.</p>	
Gadducci 2000	Retrospektive Fallserie LoE 4	<p>152 konsekutiv eingeschlossene Frauen mit Endometriumkarzinom FIGO-Stadium I.</p> <p>Im Follow-up: n = 133.</p> <p>89 Frauen erhielten postoperative adjuvante Therapien.</p>	Hysterektomie und beidseitige Salpingo-Oophorektomie + paraaortale und/oder pelvine Lymphadenektomie.	Keine.	Krankheitsfreies Überleben; Gesamtüberleben; Überleben nach Rezidiv – gemessen an einem optimalen Follow-up-Schema.	<p>Ein intensives Follow-up-Protokoll scheint keinen signifikanten Einfluss auf das Outcome von Patientinnen mit Endometriumkarzinom im FIGO Stadium I zu haben.</p> <p>Vorschlag für Follow-up-Protokoll bei Low-risk-Patientinnen:</p> <p>Alle 4 Monate körperliche</p>	Sehr kleine Fallserie über langen Zeitraum (1988–1997).

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
		<p>24 Frauen bekamen ein Rezidiv in 10 Jahren.</p> <p>Operatives Staging erfolgte gemäß FIGO 1988.</p>				<p>Untersuchung in den ersten 2 Jahren nach OP; danach alle 6 Monate. Dazu Ultraschall (Abdomen/Becken) und Thorax-Röntgen in den ersten 3 Jahren nach OP.</p> <p>Effektschätzer:</p> <p>5-Jahres-krankheitsfreies Überleben:</p> <p>94,2 % bei Low-risk-Patientinnen versus 76,0 % bei High-risk-Patientinnen ($p = 0,0472$).</p> <p>Medianes Gesamtüberleben:</p> <p>10 Monate.</p> <p>Überleben nach Rezidiv war höher bei Spät-Rezidiven, verglichen</p>	

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
						<p>mit früh diagnostizierten Rezidiven (= Überleben war höher, wenn die Rezidiv-Diagnose nach 17,5 Monaten gestellt wurde, verglichen mit davorliegender Diagnosestellung [p = 0,02]).</p> <p>Überleben nach Rezidiv ist nicht korreliert mit initialem FIGO-Stadium, Tumorgad oder myometraner Invasion.</p>	
Sartori 2007	Retrospektive Fallserie LoE 4	84 Frauen mit Endometriumkarzinom insgesamt. (147 Frauen insgesamt: 84 Frauen mit Endometriumkarzinom + 63	Nachsorge 1. Jahr alle 3 Monate; 2. Jahr alle 4 Monate; 3.-5. Jahr alle 6 Monate, dann jährlich; jedes Mal gyn. Untersuchung; PAP-Test und	Keine.	Gesamtüberleben: Benefit von Nachsorgeprotokollen für Patientinnen mit rezidivierendem Zervix- und Endometriumkarzinom.	Endometriumkarzinom-Patientinnen zeigten eine signifikant bessere Prognose, wenn ein Rezidiv bei Follow-up entdeckt wurde, als Zervixkarzinom-Patientinnen. Effektschätzer:	Gut analysierte Fallstudie.

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
		Frauen mit Zervixkarzinom).	Röntgen-Thorax einmal jährlich; wenn klinisch indiziert: abdom. Ultraschall; CT des Beckens/Abdomens; Biopsie.			78 % der Rezidive (Endometriumkarzinom) in den ersten drei Jahren nach Erstbehandlung ; Rezidive in Scheide und Becken hatten besseres Überleben; 55 % Fernmetastasen, 52 % hatten Symptome, von den asymptomatischen Rezidiven konnten 92 % mit Ultraschall und CT entdeckt werden.	
Smith 2007	Retrospektive Fallserie LoE 4	280 (aus 438) Frauen mit rezidivierendem Endometriumkarzinom.	Nachsorge mit gynäkologischer Zytologie zweimal pro Jahr alle 3 Monate die ersten 2 Jahre, dann alle 6 Monate (3 Jahr), dann jährlich; wenn klinisch	Keine.	Gesamtüberleben.	Patientinnen mit Low/-intermediate-Risiko könnten von einem intensiven Follow-up-Protokoll profitieren; High-risk-Patientinnen vielleicht mehr von einer alternativen Follow-up-Strategie mit Schwerpunkt auf Bildgebung und klinischer Untersuchung	Gut aufgearbeitete Fallstudie.

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
			indiziert: CT und CA-125.			<p>in Kombination mit Patientenaufklärung bezüglich der Symptome.</p> <p>Effektschätzer:</p> <p>71 % symptoma-tisches Rezidiv; 29 % asymptomatisch;</p> <p>5-Jahres-Gesamtüberlebens-wahrscheinlichkeit:</p> <p>41 % (asympto-matisch), verglichen mit 28,9 % (symptomatisch) (p = 0,013).</p> <p>Asymptomatische Patientinnen mit Low-/intermediate-Risiko hatten etwas bessere Prognosen: 38 % (asympto-matisch) versus 25,7 % (sympto-matisch), p = 0,05.</p>	

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
Carrara 2012	Retrospektive multizentrische (8 italienische Zentren) Fallserie LoE 3	282 konsekutiv eingeschlossene Frauen mit rezidivierendem Endometrium- karzinom.	n.a.	n.a.	Untersuchen und bewerten der gängigen Praxis von Follow-up- Strukturen in der Endometriumkarzinom- Überwachung: Sind diese effektiv, um asymptomatische Rezidive zu entdecken? Rezidiv-Schema je Follow-up-Vorgehen beschreiben.	<p>Patientinnen mit einem asymptomatischen Rezidiv zeigten ein besseres klinisches Outcome als solche mit einem symptomatischen Rezidiv.</p> <p>Auch mit Überleben korreliert war, wo das Rezidiv auftrat: Patientinnen mit einem Rezidiv des Scheidengewölbes lebten signifikant länger.</p> <p>Effektschätzer:</p> <p>Verteilung der Rezidive:</p> <p>12 % Scheidengewölbe; 18 % zentrales Becken; 5 % Beckenwand; 14 % Lymphknoten; 45,3 %</p>	Sehr fundierte Analyse.

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
						<p>Fernmetastasen; 5,3 % beides.</p> <p>41 % symptomatisch; 59 % asymptomatisch.</p> <p>Asymptomatische Patientinnen hatten ein besseres Überleben (35 versus 13 Monate, $p = 0,0001$), verglichen mit symptomatischen Patientinnen.</p> <p>Rezidive des Scheidengewölbes versus andere Rezidive, 1. OR1 = 2,90 (96 % CI: 1,35–6,27; $p = 0,006$); 2. OR = 3,67 (96 % CI: 1,70–7,93; $p = 0,001$).</p>	
Creutzberg 2003	Randomisiert-kontrollierte Studie (Update-Analyse: 8-Jahres-	714 (von 715 eingeschlossenen) Frauen insgesamt mit einem Endometrium-	Externe (pelvine) Strahlentherapie (46 Gy).	Keine.	Lokoregionäre Rezidive; Fern-Rezidive; Gesamtüberleben.	Durch die kurative Bestrahlung des vaginalen Rezidivs = 89 % Komplettremission des vaginalen Rezidivs	Keine Angabe zur Verblindung (in diesem Studien-

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
	Überleben) aus Daten der PORTEC- Studie2) LoE 2	karzinom FIGO Stadium I, davon 39 Frauen mit isoliertem vaginalen Rezidiv. Hysterektomie erfolgte vorab, aber keine Lymphadenektomie. Staging gemäß FIGO 1988. Interventionsarm: 354 Frauen. Kontrollarm: 360 Frauen. Drop-out-Rate: n = 1 (Lost to Follow- up).				in der Gruppe der nicht vorbestrahlten Patientinnen (Interventionsarm). Effektschätzer: Lokoregionäre Rezidiv-Rate (nach Follow-up von 73 Monaten): 4 % (Strahlentherapie) versus 15 % (Kontrollgruppe) (p < 0,0001). 8-Jahres-Rate an Fernmetastasen: 10 % (Strahlentherapie) versus 6 % (Kontrollgruppe) (p = 0,20). Gesamtüberleben nach Follow-up: 71 % (Strahlentherapie) versus 77 % (Kontrollgruppe) (p =	setting schwer umsetzbar). Intention-to- treat-Analyse.

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
						0,18) = kein Unterschied.	
Reddoch 1995	Retrospektive Kohortenstudie zum Follow-up-Schema LoE 4	412 Frauen mit Endometriumkarzinom-Rezidiv nach Diagnose der klinischen Krankheitsfreiheit nach Endometriumkarzinom Stadium I nach Primärtherapie, innerhalb eines Zeitraumes von 7 Jahren (1985/01–1992/12). Staging erfolgte gemäß FIGO 1971 (oder zumindest vor 1988). 14 Frauen (3,4 %) entwickelten eine Tumorprogression	Übliches Nachbeobachtungsprotokoll nach Beendigung der Primärtherapie: ärztliche Untersuchung + Pap-Test alle 3 Mon. in den ersten 2 Jahren; alle 4 Mon. nach 3 Jahren; alle 6 Mon. nach 4 bis 5 Jahren; einmal jährlich Röntgenthorax; bei ausgewählten Patientinnen Testung der CA-125-Level.	Keine.	Nachbeobachtungsprotokoll für das Follow-up nach Endometriumkarzinom.	44 Rezidive (11 %), Drop-out von 5 Fällen, deren Unterlagen nicht zugänglich waren = 39 Patientinnen mit Rezidiv (traten alle innerhalb von 39 Mon. auf): 16 symptomatisch (41 %), 23 asymptomatisch (59 %); von diesen überlebten nur 3 (7,7 %) nach operativer Behandlung oder Bestrahlung. Keine der Patientinnen mit Rezidiv konnte von Chemotherapie profitieren. Vorschlag für neues Nachbeobachtungsprotokoll:	----- -----

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
		während der Primärtherapie. 398 Frauen in der Nachbeobachtungsphase wurden in die Analyse eingeschlossen: mittleres Follow-up von 64 Mon.				Follow-up-Zeitraum: 60 Mon.: ärztliche Untersuchung + Pap-Test einmal jährlich Patientinnen mit High-risk-Endometriumkarzinomen: alle 6 Mon. Testung der CA-125-Level: nur für fortgeschrittene Stadien (II-IV) oder histologische High-risk-Subtypen. Röntgenthorax/Laboruntersuchung: sollte nicht routinemäßig angeboten werden.	
Bristow 2006	Retrospektive Kohortenstudie zur Kosteneffizienz von vaginaler Zytologie als Screeningtool LoE 4	377 hysterektomierte Frauen mit Endometriumkarzinom (Datenbank zur Tumorregistrierung, Maryland/USA).	Pap-Test.	Keine.	Kosteneffizienz von vaginalem Routine-Zytologie-Screening zur Detektion von isolierten asymptomatischen vaginalen Rezidiven.	61 Patientinnen mit Rezidiv (16,2 %); 11 Patientinnen mit einem isolierten Vaginalrezidiv (2,9 %). Bei 2/377 (0,5 %) wurde ein isoliertes asymptomatisches	Risiko für Selection Bias.

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
		2.134 Pap-Tests wurden durchgeführt (1997/01-2005/06).				Vaginalrezidiv entdeckt, pro Entdeckung wurden 1.067 Pap-Tests benötigt, mit Kosten von 44,049 \$ jeweils. Zudem haben weniger als 1 % der Patientinnen einen Benefit von vaginaler Zytologie zur Detektion eines Endometriumkarzinoms = zu teuer und ineffizient.	
Salani 2011	Retrospektive Fallserie LoE 4	154 Frauen mit FIGO Stadium IA Endometriumkarzinom (Staging gemäß FIGO 1988).	Nachsorge nach frühem Endometriumkarzinom gemäß Guideline der NCCN6 und Empfehlungen der ACOG7 (vaginale Zytologie alle 6 Monate in den	Keine.	Rezidiv-Schemata; klinische und Kostenfaktoren.	Die vaginale Zytologie hat keinen Benefit für das Entdecken von Rezidiven und es kann explizit für diese Gruppe zugunsten einer Kostenreduktion darauf verzichtet werden. 4 Rezidive (16-73 Monate nach Follow-up) , 3 symptomatische Rezidive im Intervall; 1	----- -----

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
			ersten 2 Jahren nach Diagnose).			asymptomatisches Vaginalrezidiv bei gynäkologischer Untersuchung. Die 154 Patientinnen in dieser Studie bedeuteten Kosten von ca. 7,760 \$ pro Jahr durch vaginale Zytologie.	

Verknüpfte Empfehlungen:

Empfehlung 8.3: Bildgebende Untersuchungen, vaginale Zytologie und Tumormarkerbestimmungen sollten bei asymptomatischen und bei klinisch unauffälligen Patientinnen nicht durchgeführt werden.

Literaturreferenzen: [\[72\]](#), [\[73\]](#), [\[77\]](#), [\[78\]](#)

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
Fung- Kee-Fung 2006	Systematischer Review (gepoolte Daten von 16 nicht-	Frauen mit Endometrium- karzinom: 2.929 Frauen in den	Systematische Literatursuche in MEDLINE, EMBASE und in	Keine.	Lokoregionäre Rezidive; Fern- Rezidive; Gesamtüberleben;	Es gibt nur begrenzte Evidenz dafür, dass intensive Follow-up- Protokolle mit multiplen	Keine Daten zur Lebensqualität.

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
	vergleichenden retrospektiven Studien ³ + 2 systematischen Reviews) LoE 4	Follow-up-Studien (Table 1 im Review).	den Cochrane Library Datenbanken (1980– 2005/Oktober).		Lebensqualität – gemessen an einem optimalen Follow- up-Schema.	diagnostischen Routineuntersuchungen einen Überlebens-Benefit nach sich ziehen. Effektschätzer: Gesamt-Rezidiv-Risiko = 13 % für alle Patientinnen (95 % CI: 11–14 %), verglichen mit 77 % für symptomatische Rezidive (95% CI: 74–81 %). (3 % weniger für Low-risk- Patientinnen.) 68 %–100 % der Rezidive traten in den ersten 3 Jahren des Follow-ups auf. Symptomatische Rezidive = 70 %. Keine verlässlichen Überlebens- Unterschiede zwischen asymptomatischen und symptomatischen Patientinnen.	Einschluss von zumeist Studien mit niedrigem Evidenzlevel.
			Follow-up- Schema.				

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
Gadducci 2000	Retrospektive Fallserie LoE 4	152 konsekutiv eingeschlossene Frauen mit Endometrium- karzinom FIGO- Stadium I. Im Follow-up: n = 133. 89 Frauen erhielten postoperative adjuvante Therapien. 24 Frauen bekamen ein Rezidiv in 10 Jahren. Operatives Staging erfolgte gemäß FIGO 1988.	Hysterektomie und beidseitige Salpingo- Oophorektomie + paraaortale und/oder pelvine Lymphadenek- tomie.	Keine.	Krankheitsfreies Überleben; Gesamtüberleben; Überleben nach Rezidiv – gemessen an einem optimalen Follow-up-Schema.	Ein intensives Follow-up- Protokoll scheint keinen signifikanten Einfluss auf das Outcome von Patientinnen mit Endometriumkarzinom im FIGO Stadium I zu haben. Vorschlag für Follow-up- Protokoll bei Low-risk- Patientinnen: Alle 4 Monate körperliche Untersuchung in den ersten 2 Jahren nach OP; danach alle 6 Monate. Dazu Ultraschall (Abdomen/Becken) und Thorax-Röntgen in den ersten 3 Jahren nach OP. Effektschätzer: 5-Jahres- krankheitsfreies Überleben: 94,2 % bei Low-risk- Patientinnen versus 76,0	Sehr kleine Fallserie über langen Zeitraum (1988–1997).

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
						<p>% bei High-risk-Patientinnen ($p = 0,0472$).</p> <p>Medianes Gesamtüberleben: 10 Monate.</p> <p>Überleben nach Rezidiv war höher bei Spät-Rezidiven, verglichen mit früh diagnostizierten Rezidiven (= Überleben war höher, wenn die Rezidiv-Diagnose nach 17,5 Monaten gestellt wurde, verglichen mit davorliegender Diagnosestellung [$p = 0,02$]).</p> <p>Überleben nach Rezidiv ist nicht korreliert mit initialem FIGO-Stadium, Tumorgrad oder myometraner Invasion.</p>	
Reddoch 1995	Retrospektive Kohortenstudie	412 Frauen mit Endometriumkarzinom-Rezidiv nach	Übliches Nachbeobachtungsprotokoll	Keine.	Nachbeobachtungsprotokoll für das Follow-up nach	44 Rezidive (11 %), Drop-out von 5 Fällen, deren Unterlagen nicht	----- -----

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
	zum Follow-up-Schema LoE 4	<p>Diagnose der klinischen Krankheitsfreiheit nach Endometriumkarzinom Stadium I nach Primärtherapie, innerhalb eines Zeitraumes von 7 Jahren (1985/01–1992/12).</p> <p>Staging erfolgte gemäß FIGO 1971 (oder zumindest vor 1988).</p> <p>14 Frauen (3,4 %) entwickelten eine Tumorprogression während der Primärtherapie.</p> <p>398 Frauen in der Nachbeobachtungsphase wurden in die Analyse eingeschlossen: mittleres Follow-up von 64 Mon.</p>	<p>nach Beendigung der Primärtherapie:</p> <p>ärztliche Untersuchung + Pap-Test alle 3 Mon. in den ersten 2 Jahren; alle 4 Mon. nach 3 Jahren; alle 6 Mon. nach 4 bis 5 Jahren; einmal jährlich Röntgenthorax; bei ausgewählten Patientinnen Testung der CA-125-Level.</p>		Endometriumkarzinom.	<p>zugänglich waren = 39 Patientinnen mit Rezidiv (traten alle innerhalb von 39 Mon. auf): 16 symptomatisch (41 %), 23 asymptomatisch (59 %); von diesen überlebten nur 3 (7,7 %) nach operativer Behandlung oder Bestrahlung.</p> <p>Keine der Patientinnen mit Rezidiv konnte von Chemotherapie profitieren.</p> <p>Vorschlag für neues Nachbeobachtungsprotokoll:</p> <p>Follow-up-Zeitraum: 60 Mon.: ärztliche Untersuchung + Pap-Test einmal jährlich Patientinnen mit High-risk-Endometriumkarzinomen: alle 6 Mon. Testung der CA-125-Level: nur für fortgeschrittene Stadien</p>	

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
						(II-IV) oder histologische High-risk-Subtypen. Röntgenthorax/Laboruntersuchung: sollte nicht routinemäßig angeboten werden.	

2.6 Vorgehen bei lokoregionären Rezidiven

Verknüpfte Empfehlungen:

Empfehlung 8.5: Bei Verdacht auf ein Vaginalrezidiv, Beckenrezidiv oder Fernmetastasierung oder nach histologischer Sicherung eines Vaginalrezidivs, eines Beckenrezidivs oder einer Fernmetastasierung soll eine Schnittbildgebung erfolgen.

Literaturreferenzen: [\[81\]](#), [\[82\]](#), [\[83\]](#)

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
Kadkhodayan 2013	Systematischer Review und Metaanalyse der Literatur (11 retrospektive Studien zur	541 Frauen insgesamt mit Verdacht auf Endometriumkarzinom-Rezidiv und/oder Rezidiv	PET oder PET-CT.	Die anschließenden histologischen Befunde der Pathologen und/oder Follow-up.	Diagnostische Güte zur Detektion von Rezidiven.	Es gibt eine hohe Sensitivität und Spezifität für die Detektion von Rezidiven. Effektschätzer:	Keine Verblindung in 6/11 Studien (allerdings ist das Verblinden in diesem Studiensetting teilweise schwer umsetzbar.) Zudem

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
	diagnostischen Güte) LoE 3	gesichert, teils asymptomatisch. Genauere Angaben zu Interventions-/ Kontrollarmen: nur in den Einzelstudien zu finden.				<p>Gesamt-Rezidiv-Rate: (11 Studien/n = 541) Sensitivität 95,8 % (95 % CI: 92,2- 98,1 %); Spezifität 92,5 % (95 % CI: 89,3-94,9 %).</p> <p>Subgruppen-Analyse - Verdacht auf Rezidiv: Sensitivität 95,1 % (95 % CI: 90,5- 97,8 %); Spezifität 93,3 % (95 % CI: 88,4-96,6 %).</p> <p>Asymptomatische Patientinnen: Sensitivität 100 % (95 % CI: 86,3- 100 %); Spezifität 92,7 % (95 % CI 88,1- 96 %)</p>	<p>untersuchten die Studien nicht den Zusatznutzen der PET-CT bezogen auf patientenrelevante Parameter.</p> <p>Erstellt unter Berücksichtigung der Deville-Guideline⁴.</p> <p>Angaben zu Publication Bias vorhanden.</p>

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
						<p>Subgruppen-Analyse - PET:</p> <p>Sensitivität 93,4 % (95 % CI: 84,1- 98,2 %); Spezifität 86,1 % (95 % CI: 79,2-91,4 %).</p> <p>PET-CT:</p> <p>Sensitivität 94,5 % (95 % CI: 89,5- 97,6 %); Spezifität 93,6 % (95 % CI: 88,8-96,8 %).</p> <p>Subgruppen-Analyse - LoE-2 Studien:</p> <p>5 Studien (324 Patient., 333 PETs), Sensitivität 93,0 % (95 % CI: 86,6- 96,9 %); Spezifität 90,9% (95 % CI: 86,2- 94,3 %). Behandlungsplan änderte sich in 22- 35 % der</p>	

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
						untersuchten Patientinnen.	

2.7 Medikamentöse Therapie des Rezidivs bzw. primär fortgeschrittenen Situation

Verknüpfte Empfehlungen:

Empfehlung 8.14: Bei Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidiviertem Endometriumkarzinom soll bei Progression nach mindestens einer Linie Chemotherapie 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, insbesondere im Falle eines mikrosatelliten-stabilen/mismatch-repair funktionellen Rezidivs. Die hohe Toxizität ist zu beachten.

Literaturreferenzen: [\[84\]](#), [\[85\]](#)

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
Thigpen 1999	Randomisiert- kontrollierte Studie (GOG 81 Protokoll) LoE 2	299 (aus 324) Frauen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometrium- karzinom insgesamt.	200 mg Medroxypro- gesteronacetat.	1000 mg Medroxypro- gesteronacetat.	1. Outcome: Objektives Ansprechen. 2. Outcome:	Niedrig dosiertes, 200 mg MPA-Regime wirkt ebenso gut, wenn nicht besser als 1000 mg MPA, mit weniger Nebenwirkungen.	Sauberes RCT, das zum Verlassen der ultrahochdosierten MPA-Therapie geführt hat.

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
		Interventionsarm: 145 Frauen. Kontrollarm: 154 Frauen.			Gesamtüberleben; progressionsfreies Überleben.	Effektschätzer: OR bei 200 mg: 25 %; bei 1000 mg 15 %. Das Todesrisiko war um 31 % höher (p = 0,026) für die High- Dose-Gruppe. Das Risiko für Erstprogression war um 35 % höher (p = 0,0014) in der High- dose-Gruppe). Besseres Outcome bei positivem Progesteron-/ Östrogenrezeptor- status: 37 % (17/46) Responserate für progesteronrezeptor- positiven Status vs. 8 % (7/86) für progesteronrezeptor-	

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
						negativen Status ($p < 0,001$). 26 % Responserate (20/77) für östrogenrezeptorpositiven Status vs. 7 % (4/55) für östrogenrezeptornegativen Status ($p = 0,005$).	
Kokka 2010	Systematischer Review (nur Einzelstudienanalyse, ohne Metaanalyse) von 6 randomisiert-kontrollierten Studien (Cochrane-Review) LoE 4	542 Frauen mit Endometriumkarzinom insgesamt. Genauere Angaben zu Interventions-/Kontrollarmen: nur in den Einzelstudien zu finden.	Systematische Literatursuche im Cochrane Gynaecological Cancer Group Trials Register, in MEDLINE, EMBASE bis 2009/Mai und in CENTRAL (Ausgabe 2, 2009). Zudem Suche in Online-Datenbanken klinischer Studien, grauer	Kombination von Chemotherapie-dubletten (Cisplatin/Doxorubicin); Chemotherapie-tripletten (Paclitaxel/Cisplatin/Doxorubicin); Kombination Chemotherapie mit Hormontherapie; Strahlentherapie	1. Outcome: Gesamtüberleben. 2. Outcome: Progressionsfreies Überleben.	Es gibt keinen Hinweis, dass Hormontherapie das Gesamtüberleben verbessert. Eine Studie zeigt, dass eine niedrig dosierte Hormontherapie (low dose) besser ist als eine hoch dosierte. Effektschätzer:	Keine Angaben zu Publication möglich, da nur Einzelstudien-Analyse. Es fehlen sinnvolle Studien, eingeschlossene Studien zudem teilweise sehr alt.5

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
			Literatur, Kontaktaufnahme zu Experten. Endokrine Therapie mit Progestagenen (u. a. MPA; MGA; Hydroxypro- gesteroncaproat); Aromatase- hemmern, GnRH- Analoge oder Kombinationen; Kombinationen mit Chemothera- peutika.	mit/ohne Chemotherapie; Best Supportive Care.		Gesamtüberleben/ progressionsfreies Überleben: Niedrig dosierte Hormontherapie hat einen Benefit, verglichen mit hoch dosierter Hormontherapie: HR = 1,31, 95 % CI: 1,04-1,66 (Gesamtüberleben); HR = 1,35, 95 % CI: 1,07-1,71 (progressionsfreies Überleben).	

2.7.1

Vaginalatrophie

Verknüpfte Empfehlungen:

Empfehlung 8.24: Symptome einer Vaginalatrophie bei Patientinnen nach Therapie eines Endometriumkarzinoms sollen primär mit inerten Gleitgelen oder Cremes behandelt werden.

Literaturreferenzen: [\[86\]](#)

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
Lee 2011	Doppelverblindete randomisiert- kontrollierte Studie LoE 3	98 Frauen nach Brustkrebs insgesamt (Menopause nach Brustkrebsbe- handlung + Score von mind. 5,0 auf der visuellen Analogskala für vaginale Trockenheit/ Schmerz und Dyspareunie). Interventionsarm: 49 (44 erhielten Intervent.) Frauen. Kontrollarm: 49 (42 erhielten Placebo) Frauen. Drop-out-Rate: n = 12.	pH-neutrales Vaginalgel.	Placebo.	Visuelle Analogskala für vulvovaginale Trockenheit mit Schmerzen; Dyspareunie.	Die Anwendung eines pH- neutralen Vaginalgels konnte vaginale Symptome und die vaginale Gesundheit von Brustkrebsüberlebenden (Menopause nach Krebsbehandlung) verbessern. Effektschätzer: pH-neutrales Vaginalgel verbessert signifikant Scheidentrockenheit mit Schmerzen: p = 0,001 und Dyspareunie: p = 0,40.	Brustkrebspatienten, Population enthält keine Frauen mit Endometrium- karzinom. Kleines Kollektiv, aber doppel- verblindet.

2.8 Erbliche Tumorsyndrome mit erhöhtem Endometriumkarzinomrisiko

Verknüpfte Empfehlungen:

Empfehlung 9.1: Die erblichen Tumorsyndrome (ETS) mit einem gesicherten, deutlich erhöhten Endometriumkarzinomrisiko sind das Lynch-Syndrom (erblicher Darmkrebs ohne Polyposis, HNPCC) und das Cowden-Syndrom (CS) bzw. PTEN-Hamartom-Tumor-Syndrom (PHTS). Anlageträger dieser ETS haben auch ein erhöhtes Risiko für andere syndromspezifische intestinale und extraintestinale, gut- und bösartige Tumoren.

Literaturreferenzen: [\[87\]](#)

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
ten Broeke 2015	Retrospektive Kohorten-/ Registerstudie LoE 4	98 Familien mit 2.548 Lynch-Syndrom-Probanden: Frauen: n= 1.262. Männer: n= 1.284. Mutationsträger: n = 377. Nicht-Mutationsträger: n = 237.	Auswertung und Datensammlung, PMS2-Keimbahnmutationsanalyse, strukturierte Auswertung zu Ereignissen (u. a. kolorektalem Karzinom, Endometriumkarzinom , andere Krebserkrankung, Tod, letzter Kontakt, letzter DNA-Test eines Familienangehörigen, 70.	Keine.	Ermittlung von Krebserkrankungsrisiken/ -raten der Träger heterozygoter PMS2-Keimbahnmutationen , insbesondere bezogen auf kolorektales Karzinom und Endometriumkarzinom (und andere Karzinome).	Gegenüber bekannten klinischen Abschätzungen bei LS hier Beobachtung niedrigerer kumulativer Risiken für kolorektales Karzinom und Endometriumkarzinom bei PMS2-Mutationsträgern (Einschränkung aufgrund strenger Selektionskriterien) mit relevanter intrafamiliärer Heterogenität, die auf weitere	Notwendigkeit und Stellenwert von Interventionen (wie z. B. Screening-Strategien) in diesem Kollektiv durch die Studie nicht geprüft. Für erweiterte Aussagen prospektive Validierung der Ergebnisse erforderlich.

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
			Geburtstag), sowie Ermittlung standardisierter , altersbezogene r bzw. kumulativer Erkrankungsraten.			Einflussfaktoren schließen lässt. Empfehlungen bezüglich Beratung und Surveillance- Strategien, keine Empfehlung zum Einsatz prophylaktischer Operationen. Effektschätzer: n = 29 Endometrium- karzinome. Kumulative Risiken (mit dem Alter ansteigend): Endometrium- karzinom 11,78 (95 % CI: 2,61- 20,09), HR 8,74 (95 % CI: 2,14- 35,7).	

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
						Heterogenität der Risiken innerhalb der Familien: Signifikante SIR der PMS2-Mutationsträger für Karzinome: Dünndarm (SIR 118,9), Nierenbecken (50,5), Ovar (2,0), Mamma (3,8).	
Buchanan 2014	Retrospektive Kohortenstudie unselektierter Fälle, identifiziert über Registerdatenbank (populationsbasierte Registerstudie) LoE 3	Aufnahme von n = 1.459 von initial 2.669 identifizierten Frauen mit epitheliale Endometriumkarzinom in die ANECS2-Studie, davon Tumorproben untersucht, sofern möglich:	Identifikation von potenziellen MMR-Mutationsträgerinnen bei Endometriumkarzinom-Patientinnen mittels Einsatz der kombinierten Testung von MMR IHC- und	Keine MMR-IHC-Testung.	Anteil MMR-defizienter Tumore, Anteil MMR-Keimbahnmutationen.	n = 532/702 (76 %) Tumore MMR-IHC normal. n = 170/702 (24 %) Tumore mit MMR-IHC-Defizienz (Verlust der Expression von MLH1/PMS2 75 %, MSH2/PMS2-13 %, MSH6 12 %, PMS2 1%).	IHC-Analyse (MLH1, MSH2, MSH6 und PSM2) an FFPE-Tumorproben, Test auf DNA-Methylierung (MLH1) bei MLH1/PSM2 IHC-Verlust oder anderer MMR-Defizienz. Fehlende Identifikation

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
		Interventionsarm: n = 702. Kontrollarm: n = 757 ANECS- Studienpatientinne n ohne Testung.	MLH1- Methylierung unter Berücksichtigung von Alter bei Erstdiagnose und Familienanamnese (FA) bzgl. Krebserkrankung.			Keimbahn- mutationstest in n = 158/170. Nachweis trunkierter MMR- Mutation in n = 22 und Nachweis von 26 UV. Testung der MLH1- Methylierung in n = 230 Tumore (darunter 153 MMR-defizient, 77 MMR-normal) mit positivem Nachweis in 99 Tumoren. Verteilung MMR- IHC, MLH1- und Mutationsstatus bzgl. auf Alter: < 50: 10 %, 50–59: 5 %, > 60: 1 %. Geringer PPV der MMR-IHC-Testung bzgl. MMR- Mutation;	von MMR- Mutations- trägerinnen durch Amsterdam-II- Kriterien (ca. 86 %) bzw. rev. Bethesda- Kriterien (ca. 24 %). MMR-Analyse in < 50 % der aufgenommene n Studienpatientinnen. Stellenwert der Testung im Hinblick auf patienten- relevante Endpunkte (Morbidität, Mortalität etc.) in der Studie nicht gesichert. Prospektive Validierung erforderlich.

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
						verbesserte Raten unter Einbeziehung von Alter < 60 Jahre, BMI < 30, LS- FA.	
Carcan giu 2010	Retrospektive Fallserie aus einer Registerdatenba nk LoE 4	23 Frauen mit Endometrium- karzinom mit Lynch-Syndrom (LS) gemäß Amsterdam- Kriterien und mit konstitutioneller LS-Mutation. Interventionsarm: n = 23. Kontrollarm: n = 46.	Auswertung der Tumore bei identifizierten 23 LS-Fällen nach: Alter bei Erstdiagnose, Histologie, FIGO-Grading, vaskuläre Invasion, FIGO- Stadium, Assoziation mit anderen Tumoren, Überleben.	Gemachte Fälle mit sporadischem Endometriumkarzi nom des Pathologie- Instituts Mailand. Matching für Jahr der Diagnose, Patientenalter und fehlender Eigen- und Familienanamnese für LS-assoziierte Tumore.	Histologie; FIGO- Grading/Stadium; vaskuläre Invasion; Assoziation mit anderen Tumoren; Überleben.	Signifikante Unterschiede bezüglich Lynch- Syndrom und sporadischen Endometrium- karzinom-Fällen bezüglich der Häufigkeit der endometrioiden Histologie (eec) (p = 0,0001), der FIGO-Grading- Verteilungen bei eec (p = 0,378) und dem Auftreten der nicht- endometrioiden Histologie.	Einschlusskriteri en bzgl. LS- Mutation angegeben. Medianes Follow-up der n = 23: ca. 10 Jahre (2–22). Weitere Angaben u. a. zum Mutationsstatus, Histologie, Behandlung, Überleben und nachfolgenden Krebserkrankun gen in 13/23 LS- bezogenen Endometrium- karzinomen (12

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
							<p>Kolon, 2 Mamma, 2 Ovar).</p> <p>Sehr kleine, retrospektive Serie über Register identifizierter Fälle mit Vergleich zu sporadischen Endometriumkarzinom-Fällen der Pathologie am Tumorzentrum, Bias nicht ausgeschlossen, Aussagekraft der Studie eingeschränkt; confirmatorische Studie für weitere Aussagen/Bewertungen erforderlich.</p>

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
Dowty 2013	Retrospektive Kohortenstudie aus Registerdatenbank LoE 3	17.576 männliche und weibliche Mitglieder aus Familien, in denen eine deletäre Mutation in MLH1 bzw. MSH2 identifiziert wurde, und die von 1997–2010 in der Colon Cancer Registry erfasst wurden. Rekrutierung populations- oder klinisch basiert.	Mutations- und Segregations- analysen sowie fragebogen- bezogene Ermittlung zu Krebserkran- kungen und prophylaktische Maßnahmen.	Keine.	Krebserkrankungsrisik en (insbes. kolorektales Karzinom und Endometriumkarzino m) bei MLH1- und MSH2- Mutationsträgern sowie Ermittlung der Heterogenität dieser Risiken. Ermittlung der altersspezi-fischen Hazard Ratio über modifizierte Segregations- analysen, der Risiko- Heterogenitäten, der korrespondierenden kumulativen Risiken, der Risikoverteilungen und der 10-Jahres- Risiken.	Erhöhtes Risiko für Lynch-Krebsarten sowohl bei der einen wie bei der anderen Mutation. MLH1- und MLH2- MutationsträgerInn en sind assoziiert mit einem erhöhten Karzinomrisiko. Effektschätzer: Durchschnittliche s Lebenszeitrisiko für Endometrium- karzinom (bis zum 70 Lebensjahr) für MLH1-Trägerinnen: 18 % (95 % CI: 9,1– 34) und für MLH2- Trägerinnen 30 % (95 % CI: 18–45).	Große, retrospektive, multinationale Registerstudie mit methodischen Einschränkung en. Prospektive Validierung erforderlich ; Einschränkung en der Daten für Aussagen bzgl. auf Probanden/Fami lien in Deutschland sind zu berücksichtigen.

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
Egoavil 2013	Fallserie einer monozentrischen Biobank LoE 4	173 unselektierte, konsecutive Fälle einer Biobank eines spanischen Universitäts- klinikums mit neu diagnostiziertem Endometrium- karzinom.	Tumorgewebe- analysen mittels Immunhisto- chemie (IHC) (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2), DNA-Analyse am Tumor und Blut, MSI- Status, Bestimmung des MMR-Status und der MLH1- Promotor- Hypermethy- lierung am Tumorgewebe, sowie Keimbahnmu- tationsanalyse bei Verdacht auf Lynch- Syndrom.	Keine.	Bestimmung der Prävalenz von Lynch- Syndrom.	Die Prävalenz von Lynch-Syndrom unter Endometrium- karzinom- Patientinnen lag bei 4,6 % (8/173), mit einer prädiktiven Häufigkeit von 6,6 % in der spanischen Population. Ein universelles Endometrium- karzinom- Screening für Lynch-Syndrom- Patientinnen wird empfohlen. Effektschätzer: Nachweis von MMR-Alterationen in 35,3 %, MLH1- Verlust in 25,4 % (davon 77,3 % MLH1	Tumor-IHC- Analysen verblindet evaluiert durch 2 Pathologen.

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
						<p>Hypermethylierung), signifikante Assoziation zwischen IHC und MSI-Ergebnissen ($p = 0,0001$). Verdacht auf hereditäres Endometriumkarzinom häufiger bei Alter < 50 Jahre (OR 2,84; 95 % CI: 1,04–7,77).</p> <p>Signifikanter Unterschied bzgl. Alter bei Vergleich der Fälle mit Verdacht auf Lynch-Syndrom ($n = 27$) zu Fällen ohne MMR-Alteration ($n = 146$).</p> <p>Verdacht auf Lynch-Syndrom in 27/173, davon 19 mit</p>	

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
						humangenetischer Testung, davon 8 Nachweis LS, d. h. 4,6 % der gesamten Fallserie.	
Hampel 2006	Retrospektive Kohortenstudie (drei US-amerikanische Kliniken) LoE 3	588 Frauen mit neu diagnostiziertem Endometriumkarzinom.	MSI-Tumoranalyse (IHC), anschließend in MSI-positiven Fällen weitere Mutationsanalyse (MLH1-, MSH2-, MSH2-, MSH6, PSM2-Sequencing, MLPA, MMR IHC und MLH1-Promotor-Methylierungsanalyse) sowie weitere Analysen in einigen MSI-negativen Fällen.	Keine.	Machbarkeit des Screenings und bei unselektierten Endometriumkarzinom-Patientinnen der MSI-Testung und der anschließender Keimbahnmutationsanalyse bei Patientinnen mit MSI-positiven Tumoren.	Machbarkeit des Screenings-Ansatzes dargelegt, für populationsbezogenes Screenings sind weitere Kosten-Nutzen-Analysen erforderlich. Niedrige Lynch-Syndrom-Rate in MSI-negativen Endometriumkarzinom-Fällen. Effektschätzer: Prävalenz von Lynch-Syndrom in ca. 1,8 % (95 % CI: 0,9-3,5 %) der neu diagnostizierten	Nachweisrate pathogener Keimbahnmutation niedrig (< 2 %); bei diesen bekannte klinische HNPCC-Kriterien überwiegend nicht erfüllt. Prospektive Validierungen erforderlich.

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
						<p>Endometriumkarzinom-Fälle versus 2,2 % (95% CI: 1,4-3,3 %) aller Kolorektalkarzinom-Fälle.</p> <p>Nachweis von n = 118 MSI-positive Fälle (21,7 %) und n = 425 MSI-negative Fälle (78,3 %).</p> <p>Nachweis der Keimbahnmutation insgesamt in 10 Fällen (1,8 %), davon in 9/118 MSI-positiven Fällen.</p> <p>Nachweis der MSH6-Keimbahnmutation in 1 Fall mit MSI-Negativität und abnormem IHC-MSH6-Befund.</p>	

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
						Ergebnisse konsistent in allen 7 Fällen mit trunkierter Keimbahnmutation, nicht in 2/3 Fällen mit Missense-Mutation.	
Leenen 2012	Multizentrisch angelegte, populationsbasierte, explorative Kohortenstudie aus Registerdatenbank (8 niederländische Kliniken) LoE 3	179 konsekutiv eingeschlossene Frauen (aus 183), prospektiv ermittelt, mit neu diagnostiziertem Endometriumkarzinom < 70 Jahre.	Patienteninformation, Tumorgewebeuntersuchung und ggf. humangenetische Testung. Tumorgewebeuntersuchung: MSI und IHC der MMR-Proteinexpression, MLH1-Promotor-Methylierungsanalyse in MSI-H-Tumoren mit Verlust der	Keine.	Daten zur Machbarkeit und Ausbeute des Routine-Untersuchungsansatzes mittels MSI- und IHC-Analysen bei neu diagnostiziertem Endometriumkarzinom < 70 Jahre.	Molekulares Lynch-Syndrom-Screening für Endometriumkarzinom-Patientinnen ≤70 Jahre: 6 % der Fälle hat Lynch-Syndrom. Neue Screening-Leitlinien vonnöten, Endometriumkarzinom-Patientinnen älter als 50 Jahre einschließend. Effektschätzer:	Eingeschränkte Angaben, z. B. zu Familienanamnesen. Keimbahnmutationstestung nur in begrenztem Kollektiv. Zusatznutzen dieses Ansatzes bezogen auf patientenrelevante Parameter nicht geprüft.

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
			MLH1- Expression.			Nachweis von 1) 137 MSS-Tumore (76,5 %), 2) 11 MSI-H-Tumore mit wahrscheinlicher LS-Ursache (6 %), 3) 31 sporadischer MSI-H-Tumore (17 % [95 % CI: 13–24]). In 10/11 Keimbahnmutationsanalyse, davon 7/10 positiv bzgl. LS, davon in 82 % (9/11) Amsterdam-II- bzw. in 73 % (8/11) rev. Bethesda-Kriterien nicht erfüllt.	
Lu 2007	Prospektive, trizentrische (3 US-amerikanische Kliniken) Kohortenstudie LoE 3	100 konsekutiv eingeschlossene Frauen (aus 172) unter 50 Jahre bei Erstdiagnose mit Endometriumkarzinom.	Keimbahnmutationsanalyse: MLH1-, MSH-Gensequenzierung, MSH6-Gensequenzierung und Large	Keine.	Bestimmung der Häufigkeit von Lynch-Syndrom-assoziierten Keimbahnmutationen in Patientinnen mit unselektiertem	Junges Alter (unter 50 Jahre), BMI, positive Familienanamnese und molekulare Tumoruntersuchung können die Wahrscheinlichkeit	Auswertung von 58 % der initialen Fälle (Gründe nicht angegeben); Follow-up: n.a.

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
			Deletion Testing MLH1, MSH2, MSH6.		Endometriumkarzinom im Alter < 50 Jahre.	<p>für die Detektion einer Lynch-Syndrom-assoziierten Mutation (MLH1, MSH2, MSH6) erhöhen: „[The] combination of a BMI greater than 30 and a negative family history [in a young woman] is highly predictive of not having a Lynch syndrome mutation.“</p> <p>Effektschätzer:</p> <p>n = 9 (9 %) Trägerin einer pathogenen Mutation für LS, in: n = 1 MLH1-Gen, n = 7 MSH2-Gen, n = 1 MSL-Gen; mit medianem Alter 44 Jahre und BMI 27,6. N = 91 (91 %)</p>	

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
						keine pathogene Mutation; mit medianem Alter 43 Jahre und BMI 37,5. Unterschiede zu medianem Alter p = 0,27 und BMI p = 0,01.	
Westin 2008	Retrospektive fallorientierte Vergleichsstudie aus einer Registerdatenbank LoE 4	114 (aus 3.892) Frauen mit Endometriumkarzinom insgesamt. Interventionsarm: 35 Frauen mit einem Endometriumkarzinom des unteren Uterinsegments (inkl. endozervikalem Adenokarzinom) (= LUS).	Bestimmung klinischer, histo- und molekularpathologischer, teilweise auch humangenetischer Parameter bei Fällen mit endometrialem Adenokarzinom des unteren Uterinsegments	Bestimmung klinischer und histopathologischer Parameter bei Fällen mit endometrialem Adenokarzinom der uterinen Kavität.	Vergleich Endometriumkarzinom des unteren Uterinsegments (LUS) mit Endometriumkarzinom der uterinen Kavität (UC) bezogen auf Tumortyp, klinische Charakteristika und IHC-Tumorbefunde, Ermittlung einer potenziellen Assoziation der Karzinome bezogen auf Lynch-Syndrom.	Hohe Prävalenz von LS bei Patientinnen mit endometrialem Karzinom im LUS (hier 29 %), höher als in der generellen Population von Patientinnen mit endometrialem Karzinom (1,8 %), auch bei Alter < 50 Jahre (8–9 %). Es wird empfohlen, die Möglichkeit des LS bei	Potenzielle Bias-Gefahr. Zudem prospektive Validierungen erforderlich.

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
		Kontrollarm: 79 Frauen mit einem Endometriumkarzi- nom der uterinen Kavität (= UC).				<p>endometrialem Karzinom im LUS zu bedenken.</p> <p>Effektschätzer:</p> <p>Identifikation von endometrialen Karzinomen in LUS (n = 35) bzw. UC (n = 79); Unterschiede zwischen beiden Fallgruppen signifikant bezogen auf medianes Alter bei Diagnose, präoperative Diagnose, Stadium, mediane myometrane Invasion und Tumorgroße (s. Table 1 in der Studie).</p> <p>Annahme einer Prävalenz von LS in 10/35 (29 %; 95</p>	

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
						<p>%-CI: 16–45) in endometrialen Karzinomen des LUS.</p> <p>Bei Vorhandensein eines erstgradig Verwandten mit LS-assoziiertem Karzinom signifikant höhere Rate der Diagnosestellung LS bei endometrialem Karzinom im LUS (50 % versus 4,8 %; $p = 0,007$).</p>	
Win 2013	Retrospektive Kohortenstudie LoE 3	127 (aus 198) Frauen mit Endometriumkarzinom und MMR-Mutation.	Mutationstestung bzw. MLPA-Analysen bzgl. MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, statistische Ermittlung von Erkrankungsrisiken, SIR	Durchschnittsbevölkerung.	Zeitbezogene Erkrankungsrisiken an Endometriumkarzinom bei MMR-Mutationsträgerinnen; altersbezogene standardisierte Inzidenzraten (SIR) 10 und 20 Jahre nach	Darlegung erhöhter Erkrankungsrisiken für weitere Primärkarzinome bei MMR-Mutationsträgerinnen nach Erstdiagnose	Prospektive Validierung und insbesondere auch Klärung bzgl. bestimmter Mutationsstatus erforderlich. Studie prüft

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
			sowie weitere Ermittlungen zu Kolo- und Sigmoidoskopie-Raten, Sensitivitätsanalyse.		Erstdiagnose Endometriumkarzinom; Vergleich zu Risiken der Durchschnittsbevölkerung (unter Bezugnahme auf SEER-Datenbankdaten 1973-2000).	Endometriumkarzinom. Für die Ermittlung von potenziellen Erkrankungsrisiken bezogen auf die nachgewiesene pathogene MMR-Mutation sind weitere größere Studien erforderlich, auch bezüglich der Beratungs- und Anwendung von Präventionsstrategien. Effektschätzer: Höheres Risiko für Endometriumkarzinom-Patientinnen die MMR-Trägerinnen sind, für folgende Entitäten:	weder Screening- noch Präventionsstrategien.

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
						Kolorektales Karzinom: SIR = 39,9, 95 % CI: 27,2-58,3). Nierenkrebs: SIR = 28,3, 95 % CI: = 11,9-48,6). Harnblasenkarzinom: SIR = 24,3, 95 % CI: 8,56-42,9). Mammakarzinom: SIR = 2,51, 95 % CI: 1,17-4,14).	

2.9 Abklärung der klinischen Verdachtsdiagnose

Verknüpfte Empfehlungen:

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.

Literaturreferenzen: [\[87\]](#)

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontroll e	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
Buchanan 2014	Retrospektive Kohortenstudie unselektierter Fälle, identifiziert über Registerdatenbank (populationsbasierte Registerstudie) LoE 3	Aufnahme von n = 1.459 von initial 2.669 identifizierten Frauen mit epithelalem Endometriumkarzinom in die ANECS2-Studie, davon Tumorproben untersucht, sofern möglich: Interventionsarm: n = 702. Kontrollarm: n = 757 ANECS-Studienpatientinnen ohne Testung.	Identifikation von potenziellen MMR-Mutationsträgerinnen bei Endometriumkarzinom-Patientinnen mittels Einsatz der kombinierten Testung von MMR IHC- und MLH1-Methylierung unter Berücksichtigung von Alter bei Erstdiagnose und Familienanamnese (FA) bzgl. Krebserkrankung.	Keine MMR-IHC-Testung.	Anteil MMR-defizienter Tumore, Anteil MMR-Keimbahnmutationen.	n = 532/702 (76 %) Tumore MMR-IHC normal. n = 170/702 (24 %) Tumore mit MMR-IHC-Defizienz (Verlust der Expression von MLH1/PMS2 75 %, MSH2/PMS2-13 %, MSH6 12 %, PMS2 1%). Keimbahnmutationstest in n = 158/170. Nachweis trunkierter MMR-Mutation in n = 22 und Nachweis von 26 UV. Testung der MLH1-Methylierung in n = 230 Tumore (darunter 153 MMR-defizient, 77 MMR-normal) mit positivem Nachweis	IHC-Analyse (MLH1, MSH2, MSH6 und PSM2) an FFPE-Tumorproben, Test auf DNA-Methylierung (MLH1) bei MLH1/PSM2 IHC-Verlust oder anderer MMR-Defizienz. Fehlende Identifikation von MMR-Mutationsträgerinnen durch Amsterdam-II-Kriterien (ca. 86 %) bzw. rev. Bethesda-Kriterien (ca. 24 %). MMR-Analyse in < 50 % der aufgenommenen Studienpatientinnen.

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontroll e	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
						<p>in 99 Tumoren. Verteilung MMR-IHC, MLH1- und Mutationsstatus bzgl. auf Alter: < 50: 10 %, 50-59: 5 %, > 60: 1 %.</p> <p>Geringer PPV der MMR-IHC-Testung bzgl. MMR-Mutation; verbesserte Raten unter Einbeziehung von Alter < 60 Jahre, BMI < 30, LS-FA.</p>	<p>Stellenwert der Testung im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte (Morbidität, Mortalität etc.) in der Studie nicht gesichert. Prospektive Validierung erforderlich.</p>
Egoavil 2013	Fallserie einer monozentrischen Biobank LoE 4	173 unselektierte, konsekutive Fälle einer Biobank eines spanischen Universitätsklinikums mit neu diagnostiziertem Endometriumkarzinom.	Tumorgewebeanalysen mittels Immunhistochemie (IHC) (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2), DNA-Analyse am Tumor und Blut, MSI-Status, Bestimmung des MMR-Status und der MLH1-	Keine.	Bestimmung der Prävalenz von Lynch-Syndrom.	Die Prävalenz von Lynch-Syndrom unter Endometriumkarzinom-Patientinnen lag bei 4,6 % (8/173), mit einer prädiktiven Häufigkeit von 6,6 % in der spanischen Population. Ein universelles Endometrium-	Tumor-IHC-Analysen verblindet evaluiert durch 2 Pathologen.

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontroll e	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
			Promotor-Hypermethylierung am Tumorgewebe, sowie Keimbahnmutationsanalyse bei Verdacht auf Lynch-Syndrom.			<p>karzinom-Screening für Lynch-Syndrom-Patientinnen wird empfohlen.</p> <p>Effektschätzer:</p> <p>Nachweis von MMR-Alterationen in 35,3 %, MLH1-Verlust in 25,4 % (davon 77,3 % MLH1 Hypermethylierung), signifikante Assoziation zwischen IHC und MSI-Ergebnissen ($p = 0,0001$). Verdacht auf hereditäres Endometriumkarzinom häufiger bei Alter < 50 Jahre (OR 2,84; 95 % CI: 1,04–7,77).</p> <p>Signifikanter Unterschied bzgl. Alter bei Vergleich der Fälle mit Verdacht auf Lynch-Syndrom ($n = 27$) zu</p>	

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontroll e	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
						Fällen ohne MMR- Alteration (n = 146). Verdacht auf Lynch- Syndrom in 27/173, davon 19 mit humangenetischer Testung, davon 8 Nachweis LS, d. h. 4,6 % der gesamten Fallserie.	
Hampel 2006	Retrospektive Kohortenstudie (drei US- amerikanische Kliniken) LoE 3	588 Frauen mit neu diagnostiziertem Endometrium- karzinom.	MSI- Tumoranalyse (IHC), anschließend in MSI-positiven Fällen weitere Mutationsanalys e (MLH1-, MSH2- , MSH2-, MSH6, PSM2- Sequencing, MLPA, MMR IHC und MLH1- Promotor- Methylierungs- analyse) sowie	Keine.	Machbarkeit des Screenings und bei unselektierten Endometriumkarzinom- Patientinnen der MSI- Testung und der anschließender Keimbahnmutationsanaly se bei Patientinnen mit MSI-positiven Tumoren.	Machbarkeit des Screenings-Ansatzes dargelegt, für populationsbezo- genes Screenings sind weitere Kosten- Nutzen-Analysen erforderlich. Niedrige Lynch-Syndrom-Rate in MSI-negativen Endometrium- karzinom-Fällen. Effektschätzer: Prävalenz von Lynch-Syndrom in	Nachweisrate pathogener Keimbahnmutatio n niedrig (< 2 %); bei diesen bekannte klinische HNPCC-Kriterien überwiegend nicht erfüllt. Prospektive Validierungen erforderlich.

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontroll e	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
			weitere Analysen in einigen MSI- negativen Fällen.			<p>ca. 1,8 % (95 % CI: 0,9–3,5 %) der neu diagnostizierten Endometriumkarzinom-Fälle versus 2,2 % (95% CI: 1,4–3,3 %) aller Kolorektalkarzinom-Fälle.</p> <p>Nachweis von n = 118 MSI-positive Fälle (21,7 %) und n = 425 MSI-negative Fälle (78,3 %).</p> <p>Nachweis der Keimbahnmutation insgesamt in 10 Fällen (1,8 %), davon in 9/118 MSI-positiven Fällen.</p> <p>Nachweis der MSH6-Keimbahnmutation in 1 Fall mit MSI-Negativität und abnormem IHC-MSH6-Befund.</p>	

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontroll e	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
						Ergebnisse konsistent in allen 7 Fällen mit trunkierter Keimbahnmutation, nicht in 2/3 Fällen mit Missense-Mutation.	
Leenen 2012	Multizentrisch angelegte, populationsbasierte, explorative Kohortenstudie aus Registerdatenbank (8 niederländische Kliniken) LoE 3	179 konsekutiv eingeschlossene Frauen (aus 183), prospektiv ermittelt, mit neu diagnostiziertem Endometriumkarzinom < 70 Jahre.	Patienteninformation, Tumorgewebeuntersuchung und ggf. humangenetische Testung. Tumorgewebeuntersuchung: MSI und IHC der MMR-Proteinexpression, MLH1-Promotor-Methylierungsanalyse in MSI-H-Tumoren mit Verlust der	Keine.	Daten zur Machbarkeit und Ausbeute des Routine-Untersuchungsansatzes mittels MSI- und IHC-Analysen bei neu diagnostiziertem Endometriumkarzinom < 70 Jahre.	Molekulares Lynch-Syndrom-Screening für Endometriumkarzinom-Patientinnen ≤70 Jahre: 6 % der Fälle hat Lynch-Syndrom. Neue Screening-Leitlinien vonnöten, Endometriumkarzinom-Patientinnen älter als 50 Jahre einschließend. Effektschätzer: Nachweis von 1) 137 MSS-Tumore (76,5 %), 2) 11 MSI-H-Tumore mit wahrscheinlicher	Eingeschränkte Angaben, z. B. zu Familienanamnesen. Keimbahnmutationstestung nur in begrenztem Kollektiv. Zusatznutzen dieses Ansatzes bezogen auf patientenrelevante Parameter nicht geprüft.

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontroll e	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
			MLH1- Expression.			LS-Ursache (6 %), 3) 31 sporadischer MSI-H-Tumore (17 % [95 % CI: 13–24]). In 10/11 Keimbahmuntationsanalyse, davon 7/10 positiv bzgl. LS, davon in 82 % (9/11) Amsterdam-II- bzw. in 73 % (8/11) rev. Bethesda-Kriterien nicht erfüllt.	
Ferguson 2014	Prospektive Kohortenstudie LoE 3	118 (aus 182 Fällen) konsekutiv eingeschlossene Frauen mit Endometriumkarzinom. IHC: n = 118. MSI: n = 117. Keimbahmuntationsanalyse: n = 89.	Tumordiagnostik mittels IHC (MLH1, MSH2, MSH6, PSM2), und MSI sowie Erhebung der Familienanamnese (FA), humangenetische Testung.	Keine.	Testgütekriterien von Screeningansätzen unter Bezugnahme auf Ergebnisse der IHC- bzw. MSI-Tumortestung, Tumormorphologie und Familienanamnese (FA) zur Identifikation von Lynch-Syndrom in unselektierten Patientinnen mit neu diagnostiziertem Endometriumkarzinom.	Screening IHC bei Patientinnen mit Endometriumkarzinom im Alter < 60 Jahre effektivste Strategie zur Detektion von Patientinnen mit Endometriumkarzinom und Lynch-Syndrom. MSI-Testung als mögliche Alternative, wobei IHC-Testung kostengünstiger. Weitere Studien zur	Nutzen der Screening-Strategie im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte in der Studie nicht geprüft. Keine vollständige Datenlage zur MLH1-Methylierung. Für weitere Aussagen

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontroll e	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
						<p>Absicherung dieser Strategie als universelles Screening erforderlich.</p> <p>Effektschätzer:</p> <p>Annahme der humangenetischen Testung in n = 89 (75,4 %) mit Nachweis der pathogenen Keimbahnmutationen in n = 7 (7,9 %). IHC-Nachweis von MMR-Defizienz in 29 % und MSI-positiven Fällen in 23 %; signifikante Korrelation der Befunde IHC (Sensitivität 100 %; Spezifität 78,1 %) und MSI (Sensitivität 100 %; Spezifität 81,5 %).</p> <p>Tumorbiologie oder</p>	<p>konfirmatorische Studie erforderlich.</p>

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontroll e	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
						<p>Alter < 60: Tumormorphologie PPV: 10,2; NPV: 94,1 (jeweils 95 % CI).</p> <p>Medianer BMI der Endometrium- karzinom- Patientinnen mit LS signifikant niedriger: 24 (17-41,2) als ohne LS: 31,1 (19,2-64) (p = 0,04).</p>	

Verknüpfte Empfehlungen:

Empfehlung 9.6: 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.

Literaturreferenzen: [\[87\]](#), [\[88\]](#)

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
Buchanan 2014	Retrospektive Kohortenstudie unselektierter Fälle, identifiziert über Registerdatenbank (populationsbasierte Registerstudie) LoE 3	Aufnahme von n = 1.459 von initial 2.669 identifizierten Frauen mit epitheliale Endometriumkarzinom in die ANECS2-Studie, davon Tumorproben untersucht, sofern möglich: Interventionsarm: n = 702. Kontrollarm: n = 757 ANECS-Studienpatientinnen ohne Testung.	Identifikation von potenziellen MMR-Mutationsträgerinnen bei Endometriumkarzinom-Patientinnen mittels Einsatz der kombinierten Testung von MMR IHC- und MLH1-Methylierung unter Berücksichtigung von Alter bei Erstdiagnose und Familienanamnese (FA) bzgl. Krebserkrankung.	Keine MMR-IHC-Testung.	Anteil MMR-defizienter Tumore, Anteil MMR-Keimbahnmutationen.	n = 532/702 (76 %) Tumore MMR-IHC normal. n = 170/702 (24 %) Tumore mit MMR-IHC-Defizienz (Verlust der Expression von MLH1/PMS2 75 %, MSH2/PMS2-13 %, MSH6 12 %, PMS2 1%). Keimbahnmutationstest in n = 158/170. Nachweis trunkierter MMR-Mutation in n = 22 und Nachweis von 26 UV. Testung der MLH1-Methylierung in n = 230 Tumore (darunter 153 MMR-defizient, 77 MMR-normal) mit positivem Nachweis	IHC-Analyse (MLH1, MSH2, MSH6 und PSM2) an FFPE-Tumorproben, Test auf DNA-Methylierung (MLH1) bei MLH1/PSM2 IHC-Verlust oder anderer MMR-Defizienz. Fehlende Identifikation von MMR-Mutations-trägerinnen durch Amsterdam-II-Kriterien (ca. 86 %) bzw. rev. Bethesda-Kriterien (ca. 24 %). MMR-Analyse in < 50 % der aufgenommenen Studienpatientinnen.

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
						<p>in 99 Tumoren. Verteilung MMR-IHC, MLH1- und Mutationsstatus bzgl. auf Alter: < 50: 10 %, 50-59: 5 %, > 60: 1 %.</p> <p>Geringer PPV der MMR-IHC-Testung bzgl. MMR-Mutation; verbesserte Raten unter Einbeziehung von Alter < 60 Jahre, BMI < 30, LS-FA.</p>	<p>Stellenwert der Testung im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte (Morbidität, Mortalität etc.) in der Studie nicht gesichert. Prospektive Validierung erforderlich.</p>
Egoavil 2013	Fallserie einer monozentrischen Biobank LoE 4	173 unselektierte, konsekutive Fälle einer Biobank eines spanischen Universitätsklinikums mit neu diagnostiziertem Endometriumkarzinom.	Tumorgewebeanalysen mittels Immunhistochemie (IHC) (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2), DNA-Analyse am Tumor und Blut, MSI-Status, Bestimmung des MMR-Status und der MLH1-	Keine.	Bestimmung der Prävalenz von Lynch-Syndrom.	Die Prävalenz von Lynch-Syndrom unter Endometriumkarzinom-Patientinnen lag bei 4,6 % (8/173), mit einer prädiktiven Häufigkeit von 6,6 % in der spanischen Population. Ein universelles Endometrium-	Tumor-IHC-Analysen verblindet evaluiert durch 2 Pathologen.

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
			Promotor-Hypermethylierung am Tumorgewebe, sowie Keimbahnmutationsanalyse bei Verdacht auf Lynch-Syndrom.			<p>karzinom-Screening für Lynch-Syndrom-Patientinnen wird empfohlen.</p> <p>Effektschätzer:</p> <p>Nachweis von MMR-Alterationen in 35,3 %, MLH1-Verlust in 25,4 % (davon 77,3 % MLH1 Hypermethylierung), signifikante Assoziation zwischen IHC und MSI-Ergebnissen ($p = 0,0001$). Verdacht auf hereditäres Endometriumkarzinom häufiger bei Alter < 50 Jahre (OR 2,84; 95 % CI: 1,04–7,77).</p> <p>Signifikanter Unterschied bzgl. Alter bei Vergleich der Fälle mit</p>	

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
						<p>Verdacht auf Lynch-Syndrom (n = 27) zu Fällen ohne MMR-Alteration (n = 146).</p> <p>Verdacht auf Lynch-Syndrom in 27/173, davon 19 mit humangenetischer Testung, davon 8 Nachweis LS, d. h. 4,6 % der gesamten Fallserie.</p>	
Hampel 2006	Retrospektive Kohortenstudie (drei US-amerikanische Kliniken) LoE 3	588 Frauen mit neu diagnostiziertem Endometriumkarzinom.	MSI-Tumoranalyse (IHC), anschließend in MSI-positiven Fällen weitere Mutationsanalyse (MLH1-, MSH2-, MSH2-, MSH6, PSM2-Sequencing, MLPA, MMR IHC und MLH1-Promotor-	Keine.	Machbarkeit des Screenings und bei unselektierten Endometriumkarzinom-Patientinnen der MSI-Testung und der anschließender Keimbahnmutationsanalyse bei Patientinnen mit MSI-positiven Tumoren.	Machbarkeit des Screenings-Ansatzes dargelegt, für populationsbezogenes Screenings sind weitere Kosten-Nutzen-Analysen erforderlich. Niedrige Lynch-Syndrom-Rate in MSI-negativen Endometriumkarzinom-Fällen.	Nachweisrate pathogener Keimbahnmutationen niedrig (< 2 %); bei diesen bekannte klinische HNPCC-Kriterien überwiegend nicht erfüllt. Prospektive Validierungen erforderlich.

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
			Methylierungs-analyse) sowie weitere Analysen in einigen MSI-negativen Fällen.			<p>Effektschätzer:</p> <p>Prävalenz von Lynch-Syndrom in ca. 1,8 % (95 % CI: 0,9-3,5 %) der neu diagnostizierten Endometriumkarzinom-Fälle versus 2,2 % (95% CI: 1,4-3,3 %) aller Kolorektalkarzinom-Fälle.</p> <p>Nachweis von n = 118 MSI-positive Fälle (21,7 %) und n = 425 MSI-negative Fälle (78,3 %).</p> <p>Nachweis der Keimbahnmutation insgesamt in 10 Fällen (1,8 %), davon in 9/118 MSI-positiven Fällen.</p> <p>Nachweis der MSH6-Keimbahnmutation in 1 Fall mit MSI-</p>	

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
						<p>Negativität und abnormem IHC-MSH6-Befund.</p> <p>Ergebnisse konsistent in allen 7 Fällen mit trunkierter Keimbahnmutation, nicht in 2/3 Fällen mit Missense-Mutation.</p>	
Leenen 2012	<p>Multizentrisch angelegte, populationsbasierte, explorative Kohortenstudie aus Registerdatenbank (8 niederländische Kliniken)</p> <p>LoE 3</p>	<p>179 konsekutiv eingeschlossene Frauen (aus 183), prospektiv ermittelt, mit neu diagnostiziertem Endometriumkarzinom < 70 Jahre.</p>	<p>Patienteninformation, Tumorgewebeuntersuchung und ggf. humangenetische Testung. Tumorgewebeuntersuchung: MSI und IHC der MMR-Proteinexpression, MLH1-Promotor-Methylierungs-</p>	Keine.	<p>Daten zur Machbarkeit und Ausbeute des Routine-Untersuchungsansatzes mittels MSI- und IHC-Analysen bei neu diagnostiziertem Endometriumkarzinom < 70 Jahre.</p>	<p>Molekulares Lynch-Syndrom-Screening für Endometriumkarzinom-Patientinnen ≤70 Jahre: 6 % der Fälle hat Lynch-Syndrom. Neue Screening-Leitlinien vonnöten, Endometriumkarzinom-Patientinnen älter als 50 Jahre einschließend.</p>	<p>Eingeschränkte Angaben, z. B. zu Familienanamnesen. Keimbahnmutationstestung nur in begrenztem Kollektiv.</p> <p>Zusatznutzen dieses Ansatzes bezogen auf patientenrelevante Parameter nicht geprüft.</p>

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
			analyse in MSI-H-Tumoren mit Verlust der MLH1-Expression.			Effektschätzer: Nachweis von 1) 137 MSS-Tumore (76,5 %), 2) 11 MSI-H-Tumore mit wahrscheinlicher LS-Ursache (6 %), 3) 31 sporadischer MSI-H-Tumore (17 % [95 % CI: 13-24]). In 10/11 Keimbahmuntationsanalyse, davon 7/10 positiv bzgl. LS, davon in 82 % (9/11) Amsterdam-II- bzw. in 73 % (8/11) rev. Bethesda-Kriterien nicht erfüllt.	
Ferguson 2014	Prospektive Kohortenstudie LoE 3	118 (aus 182 Fällen) konsekutiv eingeschlossene Frauen mit Endometriumkarzinom.	Tumordiagnostik mittels IHC (MLH1, MSH2, MSH6, PSM2), und MSI sowie Erhebung der Familienanamnese	Keine.	Testgütekriterien von Screeningansätzen unter Bezugnahme auf Ergebnisse der IHC- bzw. MSI-Tumortestung, Tumormorphologie und Familienanamnese (FA)	Screening IHC bei Patientinnen mit Endometriumkarzinom im Alter < 60 Jahre effektivste Strategie zur Detektion von	Nutzen der Screening-Strategie im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte in

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
		IHC: n = 118. MSI: n = 117. Keimbahnmutationsanalyse: n = 89.	nese (FA), humangenetische Testung.		zur Identifikation von Lynch-Syndrom in unselektierten Patientinnen mit neu diagnostiziertem Endometriumkarzinom.	<p>Patientinnen mit Endometriumkarzinom und Lynch-Syndrom. MSI-Testung als mögliche Alternative, wobei IHC-Testung kostengünstiger. Weitere Studien zur Absicherung dieser Strategie als universelles Screening erforderlich.</p> <p>Effektschätzer:</p> <p>Annahme der humangenetischen Testung in n = 89 (75,4 %) mit Nachweis der pathogenen Keimbahnmutationen in n = 7 (7,9 %). IHC-Nachweis von MMR-Defizienz in 29 % und MSI-</p>	<p>der Studie nicht geprüft.</p> <p>Keine vollständige Datenlage zur MHI-Methylierung.</p> <p>Für weitere Aussagen konfirmatorische Studie erforderlich.</p>

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
						<p>positiven Fällen in 23 %; signifikante Korrelation der Befunde IHC (Sensitivität 100 %; Spezifität 78,1 %) und MSI (Sensitivität 100 %; Spezifität 81,5 %).</p> <p>Tumorbiologie oder Alter < 60: Tumormorphologie PPV: 10,2; NPV: 94,1 (jeweils 95 % CI).</p> <p>Medianer BMI der Endometriumkarzinom-Patientinnen mit LS signifikant niedriger: 24 (17–41,2) als ohne LS: 31,1 (19,2–64) (p = 0,04).</p>	
Snowsill 2014	Health Technology Assessment (Studienregis-	Untersuchte Publikationen: n = 42.	Systematische Literatursuche 1946–2013 in MEDLINE,	A) PCR bzw. konstitutionelle Testung	A) Diagnostische Testgüte bei neu	Testung auf LS bei neu diagnostiziertem	Population enthält keine Frauen mit

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
	<p>trierung: PROSPERO CRD420120024 36)</p> <p>LoE 4</p>	<p>A) n = 10, davon 1 systematischer Review (technology assessment) plus 9 Primärstudien. B) n = 32 Studien.</p>	<p>EMBASE, Cochrane Library und weiteren (u. a. EMA, Google).</p>	<p>(mittels MLPA). B) Keine Testung bzw. übliche klinische Praxis.</p>	<p>diagnostiziertem kolorektalem Karzinom. B) Kosten, Health Outcomes, entdeckte Mutationen zur Ermittlung des diagnostischen Nutzens und Kosten- Wirksamkeits- bzw. Kosten-Nutzen-Analysen zur diagnostischen Strategie.</p>	<p>kolorektalen Karzinom (Vor genereller Testung der Keimbahn bei kolorektalem Karzinom im Alter Weitere Studien zur Prüfung der Kosteneffizienz der Testung auf LS bei neu diagnostiziertem Endometrium oder Ovarialkarzinom empfohlen. Effektschätzer: A) IHC-Sensitivität 73,3-100 %, Spezifität 12,5- 100 %; MSI- Sensitivität 88- 100 %, Spezifität 68- 84 %. B) Alle Test- strategien</p>	<p>Endometrium- karzinom. Zudem methodische Schwächen der Studien bzw. der Auswertungen, nur 2 randomisiert- kontrollierte Studien, eingeschränkte/ keine Angaben zu Patientencharakte- ristika, Tissuesampling, Allokation, Zensierung, Blinding, Publication Bias etc.; kein Datenpooling möglich.</p>
		<p>Population: A) Patienten mit kolorektalem Karzinom im Alter B) Personen mit nachgewiesenem oder möglichem LS.</p>	<p>A) Tumorbasierte Testung (auf Veränderungen in den Genen MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 DNA MMR Enzymen; ein- schließlich MSI, IHC, BRAF, Methylierung). B) Verschiedene Strategien bei kolorektalem Karzinom und Risiko für LS, u. a. IHC, MSI bzw.</p>				

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
			Keimbahnmutationsanalyse.			verbesserten Gesundheitsergebnisse; ICER aller untersuchten Teststrategien Keimbahnmutationsdiagnostik bis Alter < 70 Jahre).	

2.9.1 Suche nach Keimbahnmutationen

Verknüpfte Empfehlungen:

Empfehlung 9.8: Besteht aufgrund einer auffälligen Immunhistochemie bzw. molekular-pathologischen 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 dem wahrscheinlich betroffenen MMR-Gen(en) angeboten werden.

Literaturreferenzen: [\[87\]](#)

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontroll e	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
Buchanan 2014	Retrospektive Kohortenstudie unselektierter	Aufnahme von n = 1.459 von initial 2.669	Identifikation von potenziellen MMR-	Keine MMR-	Anteil MMR-defizienter Tumore, Anteil MMR-Keimbahnmutationen.	n = 532/702 (76 %) Tumore MMR-IHC normal.	IHC-Analyse (MLH1, MSH2, MSH6 und PSM2)

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontroll e	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
	Fälle, identifiziert über Registerdatenbank (populationsbasierte Registerstudie) LoE 3	identifizierten Frauen mit epitheliale Endometriumkarzinom in die ANECS2-Studie, davon Tumorproben untersucht, sofern möglich: Interventionsarm: n = 702. Kontrollarm: n = 757 ANECS-Studienpatientinnen ohne Testung.	Mutationsträgerinnen bei Endometriumkarzinom-Patientinnen mittels Einsatz der kombinierten Testung von MMR IHC- und MLH1-Methylierung unter Berücksichtigung von Alter bei Erstdiagnose und Familienanamnese (FA) bzgl. Krebserkrankung	IHC-Testung.		n = 170/702 (24 %) Tumore mit MMR-IHC-Defizienz (Verlust der Expression von MLH1/PMS2 75 %, MSH2/PMS2-13 %, MSH6 12 %, PMS2 1%). Keimbahnmutationstest in n = 158/170. Nachweis trunkierter MMR-Mutation in n = 22 und Nachweis von 26 UV. Testung der MLH1-Methylierung in n = 230 Tumore (darunter 153 MMR-defizient, 77 MMR-normal) mit positivem Nachweis in 99 Tumoren. Verteilung MMR-IHC, MLH1- und Mutationsstatus bzgl.	an FFPE-Tumorproben, Test auf DNA-Methylierung (MLH1) bei MMR-IHC-Verlust oder anderer MMR-Defizienz. Fehlende Identifikation von MMR-Mutationsträgerinnen durch Amsterdam-II-Kriterien (ca. 86 %) bzw. rev. Bethesda-Kriterien (ca. 24 %). MMR-Analyse in < 50 % der aufgenommenen Studienpatientinnen. Stellenwert der Testung im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontroll e	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
						auf Alter: < 50: 10 %, 50–59: 5 %, > 60: 1 %. Geringer PPV der MMR-IHC-Testung bzgl. MMR-Mutation; verbesserte Raten unter Einbeziehung von Alter < 60 Jahre, BMI < 30, LS-FA.	(Morbidität, Mortalität etc.) in der Studie nicht gesichert. Prospektive Validierung erforderlich.
Egoavil 2013	Fallserie einer monozentrischen Biobank LoE 4	173 unselektierte, konsecutive Fälle einer Biobank eines spanischen Universitäts- klinikums mit neu diagnostiziertem Endometrium- karzinom.	Tumorgewebe- analysen mittels Immunhisto- chemie (IHC) (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2), DNA-Analyse am Tumor und Blut, MSI-Status, Bestimmung des MMR-Status und der MLH1 - Promotor- Hypermethy- lierung am Tumorgewebe,	Keine.	Bestimmung der Prävalenz von Lynch- Syndrom.	Die Prävalenz von Lynch-Syndrom unter Endometrium- karzinom- Patientinnen lag bei 4,6 % (8/173), mit einer prädiktiven Häufigkeit von 6,6 % in der spanischen Population. Ein universelles Endometrium- karzinom-Screening für Lynch-Syndrom- Patientinnen wird empfohlen.	Tumor-IHC- Analysen verblindet evaluiert durch 2 Pathologen.

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontroll e	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
			sowie Keimbahnmu- tationsanalyse bei Verdacht auf Lynch-Syndrom.			<p>Effektschätzer:</p> <p>Nachweis von MMR- Alterationen in 35,3 %, MLH1-Verlust in 25,4 % (davon 77,3 % MLH1 Hypermethylierung), signifikante Assoziation zwischen IHC und MSI- Ergebnissen ($p =$ 0,0001). Verdacht auf hereditäres Endometriumkarzino m häufiger bei Alter < 50 Jahre (OR 2,84; 95 % CI: 1,04–7,77).</p> <p>Signifikanter Unterschied bzgl. Alter bei Vergleich der Fälle mit Verdacht auf Lynch- Syndrom ($n = 27$) zu Fällen ohne MMR- Alteration ($n = 146$).</p> <p>Verdacht auf Lynch- Syndrom in 27/173,</p>	

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontroll e	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
						davon 19 mit humangenetischer Testung, davon 8 Nachweis LS, d. h. 4,6 % der gesamten Fallserie.	
Leenen 2012	Multizentrisch angelegte, populationsbasierte, explorative Kohortenstudie aus Registerdatenbank (8 niederländische Kliniken) LoE 3	179 konsekutiv eingeschlossene Frauen (aus 183), prospektiv ermittelt, mit neu diagnostiziertem Endometriumkarzinom < 70 Jahre.	Patienteninformation, Tumorgewebeuntersuchung und ggf. humangenetische Testung. Tumorgewebeuntersuchung: MSI und IHC der MMR-Proteinexpression, MLH1-Promotor-Methylierungsanalyse in MSI-H-Tumoren mit Verlust der MLH1-Expression.	Keine.	Daten zur Machbarkeit und Ausbeute des Routine-Untersuchungsansatzes mittels MSI- und IHC-Analysen bei neu diagnostiziertem Endometriumkarzinom < 70 Jahre.	Molekulares Lynch-Syndrom-Screening für Endometriumkarzinom-Patientinnen ≤70 Jahre: 6 % der Fälle hat Lynch-Syndrom. Neue Screening-Leitlinien vonnöten, Endometriumkarzinom-Patientinnen älter als 50 Jahre einschließend. Effektschätzer: Nachweis von 1) 137 MSS-Tumore (76,5 %), 2) 11 MSI-H-Tumore mit wahrscheinlicher LS-Ursache (6 %), 3)	Eingeschränkte Angaben, z. B. zu Familienanamnese n. Keimbahnmutationstestung nur in begrenztem Kollektiv. Zusatznutzen dieses Ansatzes bezogen auf patientenrelevante Parameter nicht geprüft.

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontroll e	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
						31 sporadischer MSI-H-Tumore (17 % [95 % CI: 13-24]). In 10/11 Keimbahmutionsanalyse, davon 7/10 positiv bzgl. LS, davon in 82 % (9/11) Amsterdam-II- bzw. in 73 % (8/11) rev. Bethesda-Kriterien nicht erfüllt.	
Ferguson 2014	Prospektive Kohortenstudie LoE 3	118 (aus 182 Fällen) konsekutiv eingeschlossene Frauen mit Endometriumkarzinom. IHC: n = 118. MSI: n = 117. Keimbahnmutationsanalyse: n = 89.	Tumordiagnostik mittels IHC (MLH1, MSH2, MSH6, PSM2), und MSI sowie Erhebung der Familienanamnese (FA), humangenetische Testung.	Keine.	Testgütekriterien von Screeningansätzen unter Bezugnahme auf Ergebnisse der IHC- bzw. MSI-Tumortestung, Tumormorphologie und Familienanamnese (FA) zur Identifikation von Lynch-Syndrom in unselektierten Patientinnen mit neu diagnostiziertem	Screening IHC bei Patientinnen mit Endometriumkarzinom im Alter < 60 Jahre effektivste Strategie zur Detektion von Patientinnen mit Endometriumkarzinom und Lynch-Syndrom. MSI-Testung als mögliche Alternative, wobei IHC-Testung kostengünstiger. Weitere Studien zur Absicherung dieser	Nutzen der Screening-Strategie im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte in der Studie nicht geprüft. Keine vollständige Datenlage zur MHI-Methylierung. Für weitere Aussagen confirmatorische Studie erforderlich.

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontroll e	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
					Endometriumkarzinom.	<p>Strategie als universelles Screening erforderlich.</p> <p>Effektschätzer:</p> <p>Annahme der humangenetischen Testung in n = 89 (75,4 %) mit Nachweis der pathogenen Keimbahnmutationen in n = 7 (7,9 %). IHC-Nachweis von MMR-Defizienz in 29 % und MSI-positiven Fällen in 23 %; signifikante Korrelation der Befunde IHC (Sensitivität 100 %; Spezifität 78,1 %) und MSI (Sensitivität 100 %; Spezifität 81,5 %).</p> <p>Tumorbiologie oder Alter < 60:</p>	

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontroll e	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
						Tumormorphologie PPV: 10,2; NPV: 94,1 (jeweils 95 % CI). Medianer BMI der Endometrium- karzinom- Patientinnen mit LS signifikant niedriger: 24 (17-41,2) als ohne LS: 31,1 (19,2-64) (p = 0,04).	

2.10 Endometriumkarzinomscreening bei Lynch- und Cowden-Syndrom-Patientinnen

Verknüpfte Empfehlungen:

Empfehlung 9.12: Bisher wurde für keine Screening-Methode zur Früherkennung des Endometriumkarzinoms für Lynch-Syndrom- und Cowden-Syndrom-Patientinnen eine Lebensverlängerung nachgewiesen.

Aus den begrenzten Daten lassen sich daher keine Empfehlungen für oder gegen eine spezielle Screening-Untersuchung zur Früherkennung des Endometriumkarzinoms bei Lynch-Syndrom- oder Cowden-Syndrom-Patientinnen ableiten.

Literaturreferenzen: [\[89\]](#), [\[90\]](#), [\[91\]](#), [\[35\]](#), [\[92\]](#)

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
Auranen 2011	Systematischer Review von 5 Studien (4 Beobachtungsstudien und 1 prospektive Kohorten-Studie) LoE 4	41.269 Frauen (20–75 Jahre) insgesamt: mit erfüllten Amsterdam-II- Kriterien (ohne Mutationstestung der Familie) oder nicht getestete Frauen aus Familien mit nachgewiesene m HNPCC- Mutationsträger oder Frauen mit HNPCC- Mutation.	Systematische Literatursuche in PubMed- Literatur- datenbank bis einschließlich 01.02.2010 sowie in clinical- trials.gov. Jegliche gynäkologische Surveillance- Intervention.	Keine.	Anzahl und Stadien detektierter Karzinome bzw. Karzinomvorstufen unter Surveillance- Strategie Ereignisse, Anzahl und Stadien der Intervallkarzinome. Sofern berichtet: Auswertung bezogen auf Mutationsträger und Nicht- Mutationsträger.	5 Studien mit 5 uneinheitlichen Surveillance- Interventionen: 1) transabdominelle (TAS) oder transvaginale (TVS) Sonografie, 1–2 mal jährlich. 2) TAS plus CA-125, jährlich. 3) TVS + endometriale Biopsie (EB) plus CA-125, alle 2–3 Jahre. 4) Hysteroskopie mit EB, jährlich. 5) TVS plus EB plus CA-125, jährlich. Personenjahre unter Risiko 125–825, Anzahl der Untersuchungen	Methodische Limitationen der Studien; Scoring der Qualität der Studie (max. 10 Punkte erreichbar): 3/9, 7/9, 7/10, 4/8, 8/9. Deutliche Einschrän- kungen des systematische n Reviews und der einbezogenen Studien. Nur in 1 Studie mediane Screening- anzahl

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
						pro Frauen 1,9–4,4. In 4 Studien Karzinome im Screening (insgesamt 17 Endometrium- karzinome, 1 Ovarialkarzinom) detektiert; in 5 Studien Karzinomvor- stufen im Screening (25) detektiert; in 4 Studien Intervallkarzinome (5 Endometrium- karzinome, 4 Ovarialkarzinome) berichtet.	berichtet (n = 1). Nur in 1 Studie detaillierte Angabe zu Mutations- trägerinnen. Keine Angaben zu Allokation, Auswertung, Withdrawals, Verblindung, Balancierung von Baseline Treatment und Kontroll- gruppen, Heterogenität , Publication Bias.
Lécuru 2008	Monozentrische, prospektiv angelegte	61 konsekutiv eingeschlossen e Frauen (aus	Hysteroskopie und endometriale	Keine.	Wertigkeit der diagnostischen Hysteroskopie und	Keine Empfehlung zur Durchführung des gewählten	Prospektive Validierungen des

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
	Beobachtungsstudie LoE 4	72) mit Risiko für HNPCC, davon 12 mit MMR-Genmutationen, 49 mit erfüllten Amsterdam II-Kriterien.	Biopsie zur Bestimmung des Vorliegens einer atypischen Hyperplasie oder Karzinom-erkrankung in asymptomatische HNPCC-Patientinnen (Goldstandard: endometriale Biopsie).		endometrialen Biopsie zur Detektion komplexer atypischer Hyperplasien der Karzinome bei asymptomatischen HNPCC-Patientinnen.	Ansatzes bei asymptomatischen Patientinnen mit HNPCC. Vergleich zu anderen Screening-Strategien erforderlich. Effektschätzer: 11/125 (8 %) angesetzte Hysterektomien erfolglos. Ergebnisse durchgeführter Hysteroskopien: n = 46 normale Befunde, n = 65 benigne Befunde, n = 3 abnormale Blutung, n = 116 mit endometrialer Biopsie (nicht erfolgreich in 10 %), Diagnose von n = 3	gewählten Ansatzes erforderlich.

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
						<p>einfache Hyperplasie und Karzinom.</p> <p>Kein Nachweis einer Karzinom-erkrankung bei asymptomatischen Patientinnen.</p> <p>Nachweis von Endometriumkarzinom bei HNPCC-Patientinnen mit Blutung.</p> <p>Sensitivität der Hysteroskopie für Hyperplasie + Krebs 50 %, Spezifität PPV 100 %, NPV 40 %.</p>	
Manchanda 2012	Prospektive Kohortenstudie LoE 3	41 Frauen mit Lynch-Syndrom (aus 69 gescreenten Frauen mit Lynch-Syndrom) im Alter > 30	Jährliche ambulante Hysteroskopie und Endometriumbiopsie (= OHES:	Transvaginaler Ultraschall (TVS).	Endometrium-Screening bei Lynch-Syndrom-Patientinnen: Bewertung der Leistung von OHES verglichen mit	Bei Lynch-Syndrom-Patientinnen bietet das jährliche Endometrium-Screening per Endometriumbiopsie eine hohe	Verdacht auf Lead Time Bias; kleines Kollektiv.

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
		<p>Jahre: 4 Endometriumkarzinome wurden entdeckt.</p> <p>Drop-out-Rate: n = 6.</p> <p>Medianes Follow-up: 22 Monate.</p>	outpatient hysteroscopy and endometrial sampling).		transvaginalem Ultraschall allein.	<p>diagnostische Genauigkeit für die Detektion von Endometriumkarzinom/atypischen Endometriumhyperplasien. Aber: 2 von 4 Endometriumkarzinomen wären durch transvaginalen Ultraschall übersehen worden.</p> <p>Effektschätzer: OHES hatte die gleiche Spezifität wie TVS, aber eine höhere positive Likelihood-Rate und eine niedrigere negative Likelihood-Rate, aber die Konsequenz ist unklar:</p>	

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
						<p>OEHS versus alleinige TVS: Spezifität 89,9 % versus 84,75 %, Sensitivität 100 % versus 50 %, PPV 40 % versus 18,18 %, NPV 100 % versus 96,15 %, PLR 9,8 versus 3,28 und NLR 0 versus 0,59 (CI siehe Studie).</p> <p>Inzidenz/Jahr: Endometriumkarzinom: 3,57 % (95 % CI: 0,09–18,35) (erwartet 1 %), Polypen ca. 10 %, jegliche endometriale Pathologie ca. 21 %.</p> <p>Cut-off der Endometriumdicke: 5 mm.</p>	

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
Helder- Woolderin k 2013	Prospektive Kohortenstudie LoE 4	75 Frauen über 30 Jahre mit Lynch-Syndrom oder einem Verwandten 1. Grades mit Lynch-Syndrom (aus 98 gescreenten Frauen); 300 Frauenjahre. Screening- Zeitraum I (2003–2007): n = 44: Standard- screening. Screening- Zeitraum II (2008–2012): n = 63: Standard- screening + Pipelle/Hystero- skopie und Abrasio gemäß neuer niederländische	Transvaginaler Ultraschall und Messung des CA- 125- Serums; ergänzend Pipelle/Hystero- skopie und Abrasio bei beschwerdefreie n Patientinnen (gemäß niederländische r Leitlinie 2011).	Transvaginaler Ultraschall und Messung des CA-125-Serums bei beschwerdefreie n Patientinnen.	Detektion von Endometriumkarzinom en und Endometrium- karzinom-Vorstufen bei Frauen mit Lynch- Syndrom.	1 Endometrium- karzinom und 5 Hyperplasien in Zeitraum I; kein Endometrium- karzinom und 2 Hyperplasien in Zeitraum II: Pipelle/Hysteroskop ie und Abrasio ergänzend zum jährlichen transvaginalen Ultraschall einzusetzen bietet keinen zusätzlichen Nutzen in der Früherkennung des Endometrium- karzinoms und seinen Vorstufen bei Frauen mit Lynch-Syndrom.	----- -----

Referenz	Studientyp/ Evidenzklasse	Untersuchte Population	Intervention	Kontrolle	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
		r Leitlinie (2011).					

2.10.1.1 Informationsvermittlung und Aufklärung

Verknüpfte Empfehlungen:

Empfehlung 10.8: Die Vermittlung von Informationen und die Aufklärung der Patientin sollen frühzeitig und nach den Grundprinzipien einer patientinnenzentrierten Kommunikation, die eine partizipative Entscheidungsfindung ermöglicht, erfolgen.

Diese sollte folgende Aspekte umfassen:

- Ausdruck von Empathie und aktives Zuhören,
- direktes und einfühlsames Ansprechen schwieriger Themen,
- Vermeidung von medizinischem Fachvokabular, ggf. Erklärung von Fachbegriffen,
- 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.

Clement, N. S. et al. Metformin for endometrial hyperplasia. Cochrane Database Syst Rev. 10. Cd012214. 2017			
Evidence level/Study Types	P - I - C	Outcomes/Results	Literature References

Clement, N. S. et al. Metformin for endometrial hyperplasia. Cochrane Database Syst Rev. 10. Cd012214. 2017

Evidence level: 1

Study type: Systematic review and meta-analysis (3 studies)

To determine the effectiveness and safety of metformin in treating women with endometrial hyperplasia.

Databases: Cochrane Gynaecology and Fertility Specialised Register, the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE, Embase, the Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL), PubMed, Google Scholar, OpenGrey, Latin American Caribbean Health Sciences Literature (LILACS), and two trials registers . We searched the bibliographies of all included studies and reviews on this topic. We also handsearched the conference abstracts of the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) 2015 and the American Society for Reproductive Medicine (ASRM) 2015.

Search period: Inception to 01/2017.

Inclusion Criteria: Randomised controlled trials (RCTs) and cross-over trials comparing metformin (used alone or in combination with other medical therapies) versus placebo or no

Population: We included women with histologically confirmed endometrial hyperplasia of any type.

Intervention: Metformin. We also included trials that provided co-interventions (e.g. metformin plus progesterone vs progesterone), but we planned to analyse results of these studies separately.

Comparison: with placebo or no treatment, conventional medical treatment (typically progestogens, e.g. oral or intrauterine), or any other active intervention

Primary: 1. Regression of endometrial hyperplasia histology (with or without atypia) towards normal histology

Secondary: 2. Recurrence of endometrial hyperplasia 3. Progression of endometrial hyperplasia to endometrial cancer 4. Hysterectomy rate 5. Abnormal uterine bleeding 6. Health-related quality of life, as reported in the included studies 7. Adverse effects during treatment, as reported in the included studies.

Results: Only summary results described here, due to length.

Study overview:

3 RCTs were included in which a total of 77 women took part. We rated the quality of the evidence as very low for all outcomes owing to very serious risk of bias (associated with poor reporting, attrition, and limitations in study design) and imprecision.

Results: We performed a meta-analysis of two trials with 59 participants. When metformin was compared with megestrol acetate in women with endometrial hyperplasia, we found insufficient evidence to determine whether there were differences between groups for the following outcomes: regression of endometrial hyperplasia histology towards normal histology (odds ratio

3 studies included: Shan 2014, Sharifzadeh 2016, Tabriz 2014.

Clement, N. S. et al. Metformin for endometrial hyperplasia. Cochrane Database Syst Rev. 10. Cd012214. 2017

treatment, any conventional medical treatment, or any other active intervention for women with histologically confirmed endometrial hyperplasia of any type.

Exclusion Criteria: Not meeting inclusion criteria.

(OR) 3.34, 95% confidence interval (CI) 0.97 to 11.57, two RCTs, n = 59, very low-quality evidence), hysterectomy rates (OR 0.91, 95% CI 0.05 to 15.52, two RCTs, n = 59, very low-quality evidence), and rates of abnormal uterine bleeding (OR 0.91, 95% CI 0.05 to 15.52, two RCTs, n = 44, very low-quality evidence). We found no data for recurrence of endometrial hyperplasia or health-related quality of life. Both studies (n = 59) provided data on progression of endometrial hyperplasia to endometrial cancer as well as one (n = 16) reporting some adverse effects in the metformin arm, notably nausea, thrombosis, lactic acidosis, abnormal liver and renal function among others.

Another trial including 16 participants compared metformin plus megestrol acetate versus megestrol acetate alone in women with endometrial hyperplasia. We found insufficient evidence to determine whether there were differences between groups for the following outcomes: regression of endometrial hyperplasia histology towards normal histology (OR 9.00, 95% CI 0.94 to 86.52, one RCT, n = 16, very low-quality evidence), recurrence of endometrial hyperplasia among women who achieve regression (OR not estimable, no events recorded, one RCT, n = 8, very low-quality evidence), progression of endometrial hyperplasia to

Clement, N. S. et al. Metformin for endometrial hyperplasia. Cochrane Database Syst Rev. 10. Cd012214. 2017

endometrial cancer (OR not estimable, no events recorded, one RCT, n = 13, very low-quality evidence), or hysterectomy rates (OR 0.29, 95% CI 0.01 to 8.37, one RCT, n = 16, very low-quality evidence). Investigators provided no data on abnormal uterine bleeding or health-related quality of life. In terms of adverse effects, three of eight participants (37.5%) in the metformin plus megestrol acetate study arm reported nausea.

Authors' conclusions

Author's Conclusion: Implications for practice: Review authors found insufficient evidence to support or refute the use of metformin given alone or in combination with standard therapy, specifically megestrol acetate, for treatment of women with endometrial hyperplasia.

Methodical Notes**Funding Sources: Internal sources**

- No sources of support, UK.

External sources

- No sources of support, UK.

COI: Declared, see article.

Study Quality: Study quality was evaluated by Cochrane risk of bias tool and the overall quality of evidence was evaluated using GRADE.

Clement, N. S. et al. Metformin for endometrial hyperplasia. Cochrane Database Syst Rev. 10. Cd012214. 2017

"Using GRADE, review authors determined that the evidence was of very low quality both for the main comparison of metformin versus megestrol acetate and for the additional comparison of metformin plus megestrol acetate versus megestrol acetate alone. For both comparisons, we downgraded the quality of evidence owing to very serious risk of bias (associated with poor reporting, attrition, and limitations in study design) and imprecision as major factors. All studies had very small sample sizes, especially when assessing relatively rare events such as progression of endometrial hyperplasia to endometrial cancer. Confidence intervals were compatible with a large effect in one or both groups, or with a null effect."

Heterogeneity: We assessed statistical heterogeneity using the measure of I^2 . We considered an I^2 greater than 50% to indicate substantial heterogeneity. No significant heterogeneity present in the analyses.

Publication Bias: Planned but not executed due to feasibility, due to $n < 10$. "We planned that if we included 10 or more studies in a single analysis, we would use a funnel plot to explore the possibility of small-study effects"

Notes:

3 Literaturverzeichnis

1. Robert, Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V., Krebs in Deutschland 2015/2016, 2019.
2. ICD-10-GM 2018 Systematisches Verzeichnis : Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 2017.
3. Krebs in Deutschland 2011/2012, Gemeinsame Veröffentlichung des Robert Koch-Instituts und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V., 2015.,
https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2015/krebs_in_deutschland_2015.html
4. Tempfer, CB, Hilal, Z, Kern, P, Juhasz-Boess, I, Rezniczek, GA, Menopausal Hormone Therapy and Risk of Endometrial Cancer: A Systematic Review., Cancers (Basel), 2020. 12 (8)(8):, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32781573/>
5. 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(1): p. Cd004143.
6. Allen, N. E., Tsilidis, K. K., Key, T. J., 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: p. 1394-403.,
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20961969>
7. Nelson, H. D., Humphrey, L. L., Nygren, P., Teutsch, S. M., Allan, J. D., Postmenopausal hormone replacement therapy: scientific review, JAMA, 2002. 288: p. 872-81., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12186605>
8. Al-Mubarak, M., Tibau, A., Templeton, A. J., Cescon, D. W., Ocana, A., Seruga, B., et.al. Extended adjuvant tamoxifen for early breast cancer: a meta-analysis, PLoS One, 2014. 9: p. e88238., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24586311>
9. Emons, G., Mustea, A., Tempfer, C., Tamoxifen and Endometrial Cancer: A Janus-Headed Drug, Cancers (Basel), 2020. 12(9):,
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32906618/>
10. Clarke, M. J, WITHDRAWN: Tamoxifen for early breast cancer, Cochrane Database Syst Rev, 2008. p. Cd000486.,
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18843611>
11. Nelson, H. D., Smith, M. E., Griffin, J. C., Fu, R., Use of medications to reduce risk for primary breast cancer: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force, Ann Intern Med, 2013. 158: p. 604-14., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23588749>

12. DeMichele, A., Troxel, A. B., Berlin, J. A., Weber, A. L., Bunin, G. R., 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: p. 4151-9., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18757329>
13. Ignatov, A, Ortman, O, Endocrine Risk Factors of Endometrial Cancer: Polycystic Ovary Syndrome, Oral Contraceptives, Infertility, Tamoxifen., *Cancers (Basel)*, 2020. 12 (7)(7):, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32630728/>
14. Dossus, L., Allen, N., Kaaks, R., Bakken, K., Lund, E., Tjønneland, A., et.al. Reproductive risk factors and endometrial cancer: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition, *Int J Cancer*, 2009. 127: p. 442-51., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19924816>
15. Gorenoi, V., Schonermark, M. P., Hagen, A., Benefits and risks of hormonal contraception for women, *GMS Health Technol Assess*, 2007. 3: p. Doc06., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21289940>
16. Schlesselman, J. J., Risk of endometrial cancer in relation to use of combined oral contraceptives. A practitioner's guide to meta-analysis, *Hum Reprod*, 1997. 12: p. 1851-63., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9363696>
17. 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: p. 1061-1070., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26254030>
18. Sjögren, L. L., Mørch, L. S., Løkkegaard, E., Hormone replacement therapy and the risk of endometrial cancer: A systematic review, *Maturitas*, 2016. 91: p. 25-35.
19. 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: p. Cd008536.
20. Barone, B. B., Yeh, H. C., Snyder, C. F., Peairs, K. S., Stein, K. B., Derr, R. L., et.al. Long-term all-cause mortality in cancer patients with preexisting diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis, *Jama*, 2008. 300: p. 2754-64., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19088353>
21. 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: p. 2261-9., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25208757>
22. Chittenden, B. G., Fullerton, G., Maheshwari, A., Bhattacharya, S., Polycystic ovary syndrome and the risk of gynaecological cancer: a systematic review, *Reprod Biomed Online*, 2009. 19: p. 398-405., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19778486>
23. Haoula, Z., Salman, M., Atiomo, W., Evaluating the association between endometrial cancer and polycystic ovary syndrome, *Hum Reprod*, 2012. 27: p. 1327-31., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22367984>

24. Barry, J. A., Azizia, M. M., Hardiman, P. J., Risk of endometrial, ovarian and breast cancer in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis, *Hum Reprod Update*, 2014. 20: p. 748-58., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24688118>
25. Crosbie, E. J., Zwahlen, M., Kitchener, H. C., Egger, M., Renehan, A. G., Body mass index, hormone replacement therapy, and endometrial cancer risk: a meta-analysis, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2010. 19: p. 3119-30., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21030602>
26. Dobbins, M., Decorby, K., Choi, B. C., The Association between Obesity and Cancer Risk: A Meta-Analysis of Observational Studies from 1985 to 2011, *ISRN Prev Med*, 2013. 2013: p. 680536., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24977095>
27. Bergstrom, A., Pisani, P., Tenet, V., Wolk, A., Adami, H. O., Overweight as an avoidable cause of cancer in Europe, *Int J Cancer*, 2001. 91: p. 421-30., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11169969>
28. Dörk, T., Hillemanns, P., Tempfer, C., Breu, J., Fleisch, MC, Genetic Susceptibility to Endometrial Cancer: Risk Factors and Clinical Management., *Cancers (Basel)*, 2020. 12 (9)(9):, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32854222/>
29. Win, A. K., Reece, J. C., Ryan, S., Family history and risk of endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis, *Obstet Gynecol*, 2015. 125: p. 89-98., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25560109>
30. Kohler, LN, Garcia, DO, Harris, RB, Oren, E, Roe, DJ, Jacobs, ET, Adherence to Diet and Physical Activity Cancer Prevention Guidelines and Cancer Outcomes: A Systematic Review., *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2016. 25 (7)(7): p. 1018-28., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27340121/>
31. Zhang, X, Rhoades, J, Caan, BJ, Cohn, DE, 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)(9): p. 1361-1371., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31451560/>
32. Gierach, G. L., Chang, S. C., Brinton, L. A., Lacey, J. V., Jr., Hollenbeck, A. R., 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: p. 2139-47., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19123463>
33. 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: p. 292-9., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25004338>
34. Helder-Woolderink, J. M., De Bock, G. H., Sijmons, R. H., Hollema, H., Mourits, M. J., The additional value of endometrial sampling in the early detection of endometrial cancer in women with Lynch syndrome, *Gynecol Oncol*, 2013. 131: p. 304-8., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23769810>
35. Manchanda, R., Saridogan, E., Abdelraheim, A., Johnson, M., Rosenthal, A. N., Benjamin, E., et.al. Annual outpatient hysteroscopy and endometrial sampling (OHES) in HNPCC/Lynch syndrome (LS), *Arch Gynecol Obstet*, 2012. 286: p. 1555-62., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22865035>

36. 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: p. 38-48., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21147030>
37. Fleming, CA, Heneghan, HM, O'Brien, D, McCartan, DP, McDermott, EW, Prichard, RS, 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)(9): p. 1098-1106., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29974455/>
38. Gao, W. L., Zhang, L. P., Feng, L. M., Comparative study of transvaginal ultrasonographic and diagnostic hysteroscopic findings in postmenopausal breast cancer patients treated with tamoxifen, *Chin Med J (Engl)*, 2011. 124: p. 2335-9., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21933565>
39. 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: p. 3464-70., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11032586>
40. Van Den Bosch, T, Verbakel, JY, Valentin, L, Wynants, L, De Cock, B, Pascual, MA, 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)(1): p. 164-172., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32484286/>
41. Pennant, M. E., Mehta, R., Moody, P., Hackett, G., Prentice, A., Sharp, S. J., et.al. Premenopausal abnormal uterine bleeding and risk of endometrial cancer, *BJOG*, 2016. 124: p. 404-411., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27766759>
42. Clark, T. J., Mann, C. H., Shah, N., Khan, K. S., Song, F., Gupta, J. K., 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: p. 313-321., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11950187>
43. Huang, G. S., Gebb, J. S., Einstein, M. H., Shahabi, S., Novetsky, A. P., Goldberg, G. L., Accuracy of preoperative endometrial sampling for the detection of high-grade endometrial tumors, *Am J Obstet Gynecol*, 2007. 196: p. 243 e1-5., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17346538>
44. Guido, R. S., Kanbour-Shakir, A., Rulin, M. C., Christopherson, W. A., Pipelle endometrial sampling. Sensitivity in the detection of endometrial cancer, *J Reprod Med*, 1995. 40: p. 553-5., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7473450>
45. Tanriverdi, H. A., Barut, A., Gun, B. D., Kaya, E., Is pipelle biopsy really adequate for diagnosing endometrial disease?, *Med Sci Monit*, 2004. 10: p. CR271-4., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15173672>
46. Del Priore, G., Williams, R., Harbatkin, C. B., Wan, L. S., Mittal, K., Yang, G. C., Endometrial brush biopsy for the diagnosis of endometrial cancer, *J Reprod Med*, 2001. 46: p. 439-43., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11396369>

47. Fakhar, S., Saeed, G., Khan, A. H., Alam, A. Y., Validity of pipelle endometrial sampling in patients with abnormal uterine bleeding, *Ann Saudi Med*, 2008. 28: p. 188-91., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18500186>
48. Abdelazim, I. A., Abdelrazak, K. M., Elbiaa, A. A., Al-Kadi, M., Yehia, A. H., Accuracy of endometrial sampling compared to conventional dilatation and curettage in women with abnormal uterine bleeding, *Arch Gynecol Obstet*, 2014. 291: p. 1121-6., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25367600>
49. Sanam, M., Majid, M. M., Comparison the Diagnostic Value of Dilatation and Curettage Versus Endometrial Biopsy by Pipelle--a Clinical Trial, *Asian Pac J Cancer Prev*, 2015. 16: p. 4971-5., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26163624>
50. Al-Azemi, M., Labib, N. S., Motawy, M. M., Temmim, L., Moussa, M. A., Omu, A. E., Prevalence of endometrial proliferation in pipelle biopsies in tamoxifen-treated postmenopausal women with breast cancer in Kuwait, *Med Princ Pract*, 2003. 13: p. 30-4., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14657616>
51. 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)(11): p. 792-802., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32202704/>
52. Verdoodt, F, Jiang, X, Williams, M, Schnatz, PF, 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)(2): p. 303-10., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25583258/>
53. 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)(9): p. 1210-1222., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30083701/>
54. Alcázar, JL, 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)(1): p. 179-189., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29732585/>
55. Endometriumcarcinoom, Endometriumcarcinoom, 2011., <https://www.oncoline.nl/endometriumcarcinoom>
56. Haldorsen, I. S., Gruner, R., Husby, J. A., Magnussen, I. J., Werner, H. M., Salvesen, O. O., et.al. Dynamic contrast-enhanced MRI in endometrial carcinoma identifies patients at increased risk of recurrence, *Eur Radiol*, 2013. 23: p. 2916-25., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23732687>
57. Antonsen, S. L., Jensen, L. N., Loft, A., Berthelsen, A. K., 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: p. 300-8.
58. Selman, T. J., Mann, C. H., Zamora, J., Khan, K. S., A systematic review of tests for lymph node status in primary endometrial cancer, *BMC Womens Health*, 2008. 8: p. 8., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18457596>

59. 18F-FDG PET or PET/CT for detection of metastatic lymph nodes in patients with endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis, 2012., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22305013>
60. Amkreutz, L. C., Mertens, H. J., Nurseta, T., Engelen, M. J., 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: p. 147-50., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23838035>
61. National Comprehensive Cancer Network (NCCN, Clinical Practice Guidelines in Oncology: Uterine Neoplasms National Comprehensive Cancer Network, 2015. 2016:
62. Zaino, R., Carinelli, S. G., Ellenson, L. H., Tumours of the uterine Corpus: epithelial Tumours and Precursors, in WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Tract, Kurman Rj, Carcangiu M. L. Herrington C. S. Young R. H. 2014, IARC Press: Lyon. p. 125-126.
63. 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)(5): p. 1147-1154., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31531779/>
64. Z, a, i, n, o, ,, et.al. Unusual patterns of endometrial carcinoma including MELF and its relation to epithelial mesenchymal transition, *Int J Gynecol Pathol*, 2014. 33: p. 357-64., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24901395>
65. Trimble, C. L., Method, M., Leitao, M., Lu, K., Ioffe, O., Hampton, M., et.al. Management of endometrial precancers, *Obstet Gynecol*, 2012. 120: p. 1160-75., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23090535>
66. Chan, J. K., Wu, H., Cheung, M. K., Shin, J. Y., Osann, K., Kapp, D. S., The outcomes of 27,063 women with unstaged endometrioid uterine cancer, *Gynecol Oncol*, 2007. 106: p. 282-8., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17662377>
67. 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)(1): p. 103.e1-103.e13., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31978437/>
68. 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: p. CD009458., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23737032>
69. 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: p. 785-94., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24388202>
70. Gallos, I. D., Yap, J., Rajkhowa, M., Luesley, D. M., Coomarasamy, A., Gupta, J. K., 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: p. 266.e1-12., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23021687>

71. Bristow, R. E., Purinton, S. C., Santillan, A., Diaz-Montes, T. P., Gardner, G. J., Giuntoli, R. L., Cost-effectiveness of routine vaginal cytology for endometrial cancer surveillance, *Gynecologic Oncology*, 2006. 103: p. 709-713., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16797686>
72. Gadducci, A., Cosio, S., Fanucchi, A., Cristofani, R., Genazzani, A. R., An intensive follow-up does not change survival of patients with clinical stage I endometrial cancer, *Anticancer Res*, 2000. 20: p. 1977-84., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10928137>
73. Reddoch, J. M., Burke, T. W., Morris, M., Tornos, C., Levenback, C., Gershenson, D. M., Surveillance for recurrent endometrial carcinoma: development of a follow-up scheme, *Gynecol Oncol*, 1995. 59: p. 221-5., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7590477>
74. Salani, R., Nagel, C. I., Drennen, E., Bristow, R. E., Recurrence patterns and surveillance for patients with early stage endometrial cancer, *Gynecol Oncol*, 2011. 123: p. 205-7., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21820709>
75. 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: p. S241-7., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17826824>
76. Smith, C. J., Heeren, M., Nicklin, J. L., Perrin, L. C., Land, R., Crandon, A. J., et.al. Efficacy of routine follow-up in patients with recurrent uterine cancer, *Gynecol Oncol*, 2007. 107: p. 124-9., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17655917>
77. Zola, P., Ciccone, G., Piovano, E., Fuso, L., Di Cuonzo, D., Castiglione, A., et.al. Effectiveness of Intensive Versus Minimalist Follow-Up Regimen on Survival in Patients With Endometrial Cancer (TOTEM Study): A Randomized, Pragmatic, Parallel Group, Multicenter Trial., *J Clin Oncol*, 2022. 40 (33)(33): p. 3817-3827., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35858170/>
78. 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: p. 520-9., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16556457>
79. 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: p. 1013-9., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22706226>
80. Salani, R., Backes, F. J., Fung, M. F., Holschneider, C. H., Parker, L. P., Bristow, R. E., et.al. Posttreatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancies: Society of Gynecologic Oncologists recommendations, *Am J Obstet Gynecol*, 2011. 204: p. 466-78.
81. Lalwani, N., Dubinsky, T., Javitt, M. C., Gaffney, D. K., Glanc, P., Elshaiikh, M. A., et.al. ACR Appropriateness Criteria(®) pretreatment evaluation and follow-up of endometrial cancer, *Ultrasound Q*, 2014. 30: p. 21-8., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24901775>
82. Bollineni, V. R., Ytre-Hauge, S., Bollineni-Balabay, O., Salvesen, H. B., Haldorsen, I. S., High Diagnostic Value of 18F-FDG PET/CT in Endometrial Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis of the Literature, *J Nucl Med*, 2016. 57(6): p. 879-85., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26823564/>

83. 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: p. 397-404., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23107613>
84. Makker, V, Colombo, N, Casado Herráez, A, Monk, BJ, Mackay, H, Santin, AD, et.al. Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Previously Treated Advanced Endometrial Cancer: Updated Efficacy and Safety From the Randomized Phase III Study 309/KEYNOTE-775., *J Clin Oncol*, 2023. 41 (16)(16): p. 2904-2910., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37058687/>
85. Colombo, N, Lorusso, D, Monk, BJ, Slomovitz, B, Hasegawa, K, Nogueira-Rodrigues, A, et.al. Characterization and Management of Adverse Reactions in Patients With Advanced Endometrial Cancer Receiving Lenvatinib Plus Pembrolizumab., *Oncologist*, 2024. 29 (1)(1): p. 25-35., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37523661/>
86. Wierzbicka, A, Mańkowska-Wierzbicka, D, Cieślewicz, 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)(8):, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33918070/>
87. Leenen, C. H., van Lier, M. G., van Doorn, H. C., van Leerdam, M. E., Kooi, S. G., de Waard, J., et.al. Prospective evaluation of molecular screening for Lynch syndrome in patients with endometrial cancer \leq 70 years, *Gynecol Oncol*, 2012. 125: p. 414-20., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22306203>
88. 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: p. 1-406., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25244061>
89. Dove-Edwin, I., Boks, D., Goff, S., Kenter, G. G., Carpenter, R., Vasen, H. F., 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: p. 1708-12., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11920532>
90. Rijcken, F. E., Mourits, M. J., Kleibeuker, J. H., Hollema, H., van der Zee, A. G., Gynecologic screening in hereditary nonpolyposis colorectal cancer, *Gynecol Oncol*, 2003. 91: p. 74-80., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14529665>
91. Lecuru, F., Le Frere Belda, M. A., Bats, A. S., 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: p. 1326-31., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18217965>
92. 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: p. 437-44., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21306348>