

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

Version 1.0 - April 2018
AWMF-Registernummer: 032/034-OL

Evidenztabelle

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|-----------|---|------------|
| 1. | Informationen zur Leitlinie | 3 |
| 1.1. | Autoren | 3 |
| 1.2. | Herausgeber | 3 |
| 1.3. | Federführende Fachgesellschaften der Leitlinie | 3 |
| 1.4. | Finanzierung der Leitlinie | 3 |
| 1.5. | Kontakt..... | 3 |
| 1.6. | Zitierweise des Dokumentes | 3 |
| 1.7. | Weitere Dokumente zur Leitlinie | 4 |
| 1.8. | Hinweise zur Evidenzbewertung | 4 |
| 2. | Evidenzbewertung nach Kapiteln und alphabetisch geordnet | 7 |
| 2.1. | Epidemiologie und Risikofaktoren, Prävention des Endometriumkarzinoms | 7 |
| 2.2. | Früherkennung/Diagnostik des Endometriumkarzinoms | 36 |
| 2.3. | Therapie der Präkanzerosen und des frühen Endometriumkarzinoms..... | 57 |
| 2.4. | Operative Therapie des Endometriumkarzinoms | 67 |
| 2.5. | Strahlentherapie des Endometriumkarzinoms | 80 |
| 2.6. | Medikamentöse Therapie des Endometriumkarzinoms | 89 |
| 2.7. | Nachsorge/Rezidiv/Metastasen des Endometriumkarzinoms | 98 |
| 2.8. | Hereditäre Endometriumkarzinome | 117 |
| 2.9. | Palliativmedizin/Psychoonkologie/Rehabilitation/Psychosoziale Betreuung/Patientinnenaufklärung | 139 |
| 3. | Tabellenverzeichnis | 173 |
| 4. | Literaturverzeichnis | 173 |

1. Informationen zur Leitlinie

1.1. Autoren

Koordinator: Prof. Dr. med. Günter Emons

Ko-Koordinator: Prof. Dr. med. Eric Steiner

Redaktionsteam: Dr. med. Nina Bock; Saskia Erdogan, M.A.

1.2. Herausgeber

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

1.3. Federführende Fachgesellschaften der Leitlinie

Deutsche Gesellschaft für
Gynäkologie und Geburtshilfe
(DGGG)



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



1.4. Finanzierung der Leitlinie

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

1.5. Kontakt

Office Leitlinienprogramm Onkologie
c/o Deutsche Krebsgesellschaft e. V. Kuno-Fischer-Straße 8
14057 Berlin
leitlinienprogramm@krebsgesellschaft.de
www.leitlinienprogramm-onkologie.de

1.6. Zitierweise des Dokumentes

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientinnen mit Endometriumkarzinom, Evidenztabelle 1.0, AWMF-Registernummer: 032/034-OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/endometriumkarzinom/> (abgerufen am TT.MM.JJJJ).

1.7. Weitere Dokumente zur Leitlinie

Dieses Dokument führt als eine gesonderte Anlage zum Leitlinienreport der S3-Leitlinie Diagnose, Therapie und Nachsorge der Patientinnen mit Endometriumkarzinom die Ergebnisse der Evidenzbewertung auf, welche auf Grundlage der im Leitlinienreport ausführlich dargelegten De-novo-Recherchen erfolgte (s. Leitlinienreport, Kapitel 11). Die Bewertung der Evidenz findet sich hier in den Evidenztabelle ab Kapitel 2.

Neben der Langversion der Leitlinie wird es die folgenden ergänzende Dokumente geben:

- Leitlinienreport zur Leitlinie
- Dokument mit Evidenztabelle zur Leitlinie (dieses Dokument)
- Kurzversion der Leitlinie
- Patientenleitlinie (wird erarbeitet)
- englische Übersetzung (geplant)

Alle Dokumente zur Leitlinie werden über die folgenden Seiten zugänglich sein:

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

1.8. Hinweise zur Evidenzbewertung

Die in dieser Leitlinie als Evidenzgrundlage herangezogenen Studien wurden gemäß des „Oxford Level of Evidence“-Schemas extrahiert und bewertet (<http://www.cebm.net/ocebm-levels-of-evidence/>). Es wurde hier die überarbeitete Version von 2011 verwendet [1].

Tabelle 1: Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford (Version 2011) [1]

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

| Frage | Level 1* | Level 2* | Level 3* | Level 4* | Level 5 |
|--|----------|----------|----------|----------|---------|
| <p>*Level kann ggf. wegen der Studienqualität, wegen ausgedehnter Konfidenzintervalle (unpräzise Effektschätzer), Inkonsistenzen zwischen Studien, oder weil der absolute Effektwert sehr klein ist, sowie wegen mangelnder Übertragbarkeit (Fragestellung der Studie entspricht nicht der klinisch relevanten Frage) abgewertet werden. Eine Aufwertung des Evidenzlevels ist möglich bei großen oder sehr großen Effekten.</p> <p>** Grundsätzlich gilt: Ein systematischer Überblick ist immer besser als eine Einzelstudie.</p> <p>*** Konsekutiver Einschluss = Patienten werden fortlaufend rekrutiert.</p> <p>1 Zur Qualitätsbeurteilung kann u.a. das STROBE-Statement verwendet werden: http://www.strobe-statement.org/index.php?id=strobe-aims.</p> <p>2 Einzelpatientenstudien, bei denen die Patienten abwechselnd Intervention und Kontrollintervention erhalten.</p> <p>3 Nachbeobachtungsstudie einer Population aus einem abgeschlossenen RCT.</p> <p>4 Studie, bei der aus einer laufenden Kohortenstudie Fälle und Kontrollen gezogen werden.</p> <p>Übersetzung des englischen Originaltextes von Dr. M. Nothacker, MPH (AMFW); Dr. M. Follmann, MPH, MSc (OL) und T. Langer (OL)</p> | | | | | |

2. Evidenzbewertung nach Kapiteln und alphabetisch geordnet

2.1. Epidemiologie und Risikofaktoren, Prävention des Endometriumkarzinoms

| Referenz | Studientyp/ Evidenzklasse | Untersuchte Population | Intervention | Kontrolle | Untersuchte Endpunkte | Hauptergebnisse | Methodische Bemerkungen |
|---------------------|--|---|--|-------------------------------------|--|--|--|
| Allen 2010 [2] | 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: 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. |
| Al-Mubarak 2014 [3] | Metaanalyse von 5 randomisiert-kontrollierten Studien LoE 2 (LoE 1 für Mammakarzinom-Rezidivrate, nicht | 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 | Erhöhte Rate an Endometriumkarzinomen als Nebenzielgröße der Metaanalyse; auch postmenopausale Patientinnen hatten keinen Vorteil: |

2.1. Epidemiologie und Risikofaktoren, Prävention des Endometriumkarzinoms

| Referenz | Studientyp/ Evidenzklasse | Untersuchte Population | Intervention | Kontrolle | Untersuchte Endpunkte | Hauptergebnisse | Methodische Bemerkungen |
|-----------------|--|--|--------------|----------------|--|--|---|
| | jedoch für Endometrium- karzinomrate.) | | | | | <p>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.“</p> <p>Effektschätzer: OR: 2,06, 95 % CI: 1,65–2,58 für erhöhtes Endometriumkarzinom-Risiko durch Tamoxifen-Gabe > 5 Jahre.</p> | <p>„There was no apparent difference in the effect between pre- and post-menopausal patients.“</p> <p>Keine Angaben zu Publication Bias.</p> |
| Barone 2008 [4] | <p>Metaanalyse von 23 Beobachtungsstudien; 4 ausgewertet bzgl. Endometriumkarzinom-Risiko.</p> <p>LoE 3</p> | <p>Interventionsarm: 429 Endometriumkarzinom-Patientinnen mit präexistentem Diabetes.</p> <p>Kontrollarm: 2.900 Endometriumkarzinom-</p> | Diabetes. | Kein Diabetes. | Endometriumkarzinom-Risiko, Krebsmortalität. | <p>Diabetes ist mit Endometriumkarzinom assoziiert und mit einer erhöhten Gesamtmortalität bei Krebspatienten.</p> <p>Effektschätzer: HR, 1,76; 95 % CI: 1,34–2,31 für</p> | <p>Endometriumkarzinom-Risiko als Subgruppe; Endpunkt „All-cause mortality“.</p> <p>Random-effects-Modell: DerSimonian/Laird-Methode.</p> |

2.1. Epidemiologie und Risikofaktoren, Prävention des Endometriumkarzinoms

| Referenz | Studientyp/ Evidenzklasse | Untersuchte Population | Intervention | Kontrolle | Untersuchte Endpunkte | Hauptergebnisse | Methodische Bemerkungen |
|----------------|--|--|----------------------|-----------------------|---|--|--|
| | | Patientinnen ohne präexistenten Diabetes. | | | | Endometriumkarzinom-Risiko. | Angaben zu Publication Bias vorhanden. |
| Barry 2014 [5] | Metaanalyse von 11 Beobachtungsstudien; 5 Studien davon zum Endometriumkarzinom. LoE 3 | Interventionsarm: 919 Frauen mit PCOS; 61 davon mit Endometriumkarzinom. Kontrollarm: 72.054 Frauen ohne PCOS, davon 1.072 mit Endometriumkarzinom. | PCOS. | Kein PCOS. | Endometriumkarzinom, Ovarialkarzinom, Mammakarzinom. | PCOS ist mit Endometriumkarzinom assoziiert (5 Studien), nicht jedoch mit Ovarialkarzinom oder Mammakarzinom. Effektschätzer: OR 2,79; 95 % CI: 1,31–5,95. | Qualität der Studien angegeben; Publication Bias angegeben. Random-effects-Modell: Mantel-Haenszel-Methode. |
| Beral 2005 [6] | 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- | 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 Östrogen-Mono-Therapie; RR 1,05 | Hohe Aussagekraft durch Größe der Kohorte gegeben; Verminderung der Aussagekraft durch die Verschreibung der Hormontherapie durch Hausärzte, die im Gegensatz zu Gynäkologen keine endokrinologische Expertise aufweisen. Kohortenstudie mit dramatischen Effekten. |

2.1. Epidemiologie und Risikofaktoren, Prävention des Endometriumkarzinoms

| Referenz | Studientyp/ Evidenzklasse | Untersuchte Population | Intervention | Kontrolle | Untersuchte Endpunkte | Hauptergebnisse | Methodische Bemerkungen |
|-------------------------|---|---|---|---|---|---|--|
| | | Therapie: n = 14.204 (4 %). Kontrollarm: 395.785 Frauen. | | | | (0,91–1,22) für zyklische, kombinierte Hormontherapie. | |
| Bergström 2001 [7] | 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 postmenopausalem Mammakarzinom in Europa. Davon 14 Studien zum Endometrium- karzinom mit 14.230 neuen Fällen pro Jahr. Summarische Angaben zur Population: Table IV und V in der Studie. | 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. Zuwachs der RR für Endometrium- karzinom lag bei 1,10 per Einheit, bezogen auf steigenden BMI (95 % CI: 1,07–1,12). | ----- |
| Braithwaite 2003 [8] | Metaanalyse randomisiert- kontrollierter Studien (n = 32) LoE 3 (da das Endometrium- | 45.936 Frauen mit Endometrium- karzinom (aus insgesamt 52.929 Frauen in allen Studien; außer in 3 Studien [n = 363 | Tamoxifen 20–40 mg/d (unterschiedliche Dosierungen). | Unterschiedliche Kontrollen, teilweise Placebo. | Kardiovaskuläre Ereignisse, Malignome, u. a. Endo- metriumkarzinom. | Tamoxifen erhöht signifikant das Endometrium- karzinom-Risiko. Effektschätzer: | Angaben zu Publication Bias (Reporting Bias) vorhanden. Random-effects- Modell verwendet. |

2.1. Epidemiologie und Risikofaktoren, Prävention des Endometriumkarzinoms

| Referenz | Studientyp/ Evidenzklasse | Untersuchte Population | Intervention | Kontrolle | Untersuchte Endpunkte | Hauptergebnisse | Methodische Bemerkungen |
|-------------------------|---|---|--|--|--|--|---|
| | karzinomrisiko nur Nebenzielgröße der Primärstudien war.) | Frauen] alle in Zusammenhang mit Mammakarzinom). Durchschnittsalter: 54,8 Jahre bei Randomisierung; 4,3 Jahre Tamoxifen- Einnahme. | | | | Endometrium- karzinomrate in keiner der untersuchten Studien primärer Zielparame- ter. Tamoxifen/Risiko: RR 2,70; 95 % CI: 1,94–3,75. | |
| Chittenden 2009 [9] | 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. |
| Chlebowski 2015 [10] | Randomisiert- kontrollierte Studie (doppelverblindet) LoE 2 | Nach Follow-up der WHI-Studie (ClinicalTrials.gov Identifizier: NCT000000611), welche 16.608 postmenopausale | Einmal täglich 0,625 mg konjugierte equine Östrogene in Kombination mit 2,5 mg Medroxypro- | Einmal täglich Verabreichung des Placebos über (im Mittel) 5,6 Jahre. | Endometriumkarzinom; - Herz-Kreislauf- Erkrankungen - Mammakarzinom - Schlaganfall | Intervention verringerte Endometrium- karzinom-Inzidenz. Effektschätzer: Inzidenz: | Zum Stopp der WHI- Studie 2002 s. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL et al. Risks and benefits of estrogen plus |

2.1. Epidemiologie und Risikofaktoren, Prävention des Endometriumkarzinoms

| Referenz | Studientyp/ Evidenzklasse | Untersuchte Population | Intervention | Kontrolle | Untersuchte Endpunkte | Hauptergebnisse | Methodische Bemerkungen |
|---|---|---|--|---|--|--|--|
| | | Frauen zwischen 50 und 79 Jahren mit intaktem Uterus und normaler endometrialer Biopsie an 40 US-amerikanischen klinischen Zentren eingeschlossen hatte. Interventionsarm: 8.506 Frauen. Kontrollarm: 8.102 Frauen. | gesteronacetat (MPA) über (im Mittel) 5,6 Jahre. | | - Lungenembolie - kolorektales Karzinom - Hüftfraktur. | 66 Endometriumkarzinompatientinnen, 0,06 % pro Jahr, verglichen mit Placebo (95 Endometriumkarzinompatientinnen, 0,10 % pro Jahr, HR = 0,65, 95 % CI: 0,48-0,89, p = 0,007). | progesterin in healthy postmenopausal women. JAMA 2002;288(3):321-333. Es wurde nur eine geringe Anzahl von Endometriumkarzinomen beobachtet. |
| Choi 2012 [11] | Metaanalyse von Kohortenstudien; 36 Studien, davon 5 zum Endometriumkarzinom-Risiko LoE 3 | 60.811 Personen (Frauen und Männer) insgesamt. 3.200 Endometriumkarzinom-Fälle. Weitere summarische Angaben zur Population in den Einzelstudien. | Messung von Glycaemic Index und Glycaemic Load. | n.a. | Inzidenz von diversen Krebsarten, auch Endometriumkarzinom . | Eine erhöhte Glycaemic Load ist mit einem erhöhten Endometriumkarzinom-Risiko assoziiert. Effektschätzer: Glycaemic Load/Risiko: RR 1,21; 95 % Glycaemic Index 1,07. | Endometriumkarzinom-Risiko nur in einer Subgruppe analysiert; keine Angaben zu Studienqualität, jedoch Angabe zu Publication Bias; keine Details zu Einzelstudien angegeben. |
| Collaborative Group on Epidemiological Studies on Endometrial | Metaanalyse von 36 epidemiologischen Studien LoE 2 | Interventionsarm: 27.276 Frauen mit Endometriumkarzinom, 9.459 (35 %) davon hatten jemals orale | Frauen mit Endometriumkarzinom, 35 % davon mit Einnahme von oralen | Frauen ohne Endometriumkarzinom, 39 % davon mit Einnahme von oralen Kontrazeptiva | Zusammenhang zwischen oralen Kontrazeptiva und Endometriumkarzinom-Risiko. | Je länger Frauen orale Kontrazeptiva verwendet hatten, umso größer war die Risiko-Reduzierung | Studiendesign der inkludierten Studien: 15 prospektive, 10 retrospektive mit Populationskontrollen, 11 |

2.1. Epidemiologie und Risikofaktoren, Prävention des Endometriumkarzinoms

| Referenz | Studientyp/ Evidenzklasse | Untersuchte Population | Intervention | Kontrolle | Untersuchte Endpunkte | Hauptergebnisse | Methodische Bemerkungen |
|----------------------|--|--|---|---|--|---|--|
| Cancer 2015 [12] | | Kontrazeptiva genutzt. Kontrollarm: 115.743 Frauen ohne Endometrium- karzinom, 45.625 davon (39 %) davon hatten jemals orale Kontrazeptiva genutzt. Drop-out-Rate: 4 Forschergruppen lehnten die Zusammenarbeit ab, weitere 4 wollen Daten zu einem späteren Zeitpunkt liefern. | Kontrazeptiva (medianer Einnahmezeit- raum von 3,0 Jahren). | (medianer Einnahmezeitraum von 3,0 Jahren). | | für ein Endometrium- karzinom. Effektschätzer: 5 Verwendungsjahre waren hier mit einem RR von 0,76 (95 % CI: 0,73-0,78; p < 0,0001) assoziiert. Der Effekt hielt mehr als 30 Jahre nach Absetzen noch an. | retrospektive mit klinischen Kontrollen. Möglicher Publication Bias berücksichtigt. |
| Crosbie 2010 [13] | Metaanalyse von Beobachtungs- studien; 24 Studien, davon 9 Studien zum Einfluss der Hormontherapie auf das BMI-assozierte 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 assoziert und beeinflusst dieses unter Hormontherapie. Effektschätzer: BMI/Risiko: | Keine systematische Analyse der Studienqualität; Angaben zu Publication Bias vorhanden; Random-effects- Modell verwendet. |

2.1. Epidemiologie und Risikofaktoren, Prävention des Endometriumkarzinoms

| Referenz | Studientyp/ Evidenzklasse | Untersuchte Population | Intervention | Kontrolle | Untersuchte Endpunkte | Hauptergebnisse | Methodische Bemerkungen |
|---------------------|---|--|--------------------------------------|--|---|---|--|
| | | | | | | RR 1,60 (95 % CI: 1,52-1,68) pro 5 kg/m ² -Schritt BMI. | |
| DeMichele 2008 [14] | Fall-Kontroll-Studie (populationsbasiert) LoE 3 | Interventionsarm: 547 Frauen mit Endometriumkarzinom. Kontrollarm: 1.410 Frauen. Alter: 50-79 Jahre; Endometriumkarzinom-Diagnose gestellt: 1999/07-2002/06. | Tamoxifen- oder Raloxifen-Anwendung. | Zufällig ausgewählte Bewohnerinnen derselben geografischen Region. | Endometriumkarzinom. | Raloxifen-Anwenderinnen hatten ein geringeres Endometriumkarzinom-Risiko im Vergleich zu Kontrollen und Tamoxifen-Anwenderinnen. Effektschätzer: OR 0,50; 95 % CI: 0,29-0,85 für Endometriumkarzinom unter Raloxifen und OR 3,0; 95 % CI: 1,3-6,9 für Endometriumkarzinom unter Tamoxifen versus Raloxifen. | Autoren schlagen weitere Untersuchungen von Raloxifen zur Endometriumkarzinom-Prävention vor: „Raloxifene users had significantly lower odds of endometrial cancer compared with both tamoxifen users and SERM nonusers, suggesting a role for raloxifene in endometrial cancer prevention and individualization of SERM therapy.“ |
| Dobbins 2013 [15] | Metaanalyse von Beobachtungsstudien; 98 Studien, davon 16 Studien zu Endometriumkarzinom-Risiko LoE 3 | Genaue Angaben zu Interventions-/ Kontrollarmen: nur in den Einzelstudien zu finden. | Adipositas. | Normalgewicht. | Krebsinzidenz in Abhängigkeit von Adipositas. | Adipositas (BMI > 35) erhöht das Endometriumkarzinom-Risiko. Effektschätzer: RR 1,85 für Adipositas. | Endometriumkarzinom als Subgruppe analysiert; keine Angaben zu Absolutzahlen der analysierten Studien zum Endpunkt Endometrium- |

2.1. Epidemiologie und Risikofaktoren, Prävention des Endometriumkarzinoms

| Referenz | Studientyp/ Evidenzklasse | Untersuchte Population | Intervention | Kontrolle | Untersuchte Endpunkte | Hauptergebnisse | Methodische Bemerkungen |
|-------------------|--|---|---|-----------------------|---|--|---|
| | | | | | | | karzinom; keine Angaben zu Publication Bias; keine Beurteilung der Studienqualität. |
| Doherty 2007 [16] | Populationsbasierte Fall-Kontroll-Studie LoE 4 | 2.491 Frauen mit Endometriumkarzinom insgesamt. Alter: 45-74 Jahre Diagnosestellung: 1985-1991; 1994-1995; 1997-1999. Interventionsarm: n = 1.038 Endometriumkarzinom-Fälle. Kontrollarm: n = 1.453 Frauen, die niemals Hormontherapie erhalten hatten. | Hormontherapie (HRT) ≥ 6 Jahre. 1. Sequenzielle Kombinationstherapie (Östrogen + Progesterin). 2. Kontinuierlich-kombinierte Hormontherapie (Östrogen + Progesterin). | Keine Hormontherapie. | Endometriumkarzinom-Risiko. | Sequenzielle Hormontherapie ≥ 6 Jahre erhöht das Endometriumkarzinom-Risiko. Effektschätzer: OR 2,0 für sequenziell-kombinierte Hormontherapie; OR 0,59 für kontinuierlich-kombinierte Hormontherapie; OR 0,77 für kontinuierlich-kombinierte Hormontherapie (Langzeit). | Beurteilung unterschiedlicher Hormontherapie-Regimes in einer Studie. |
| Dossus 2010 [17] | Prospektive multizentrische Kohortenstudie innerhalb der EPIC-Studie (European Prospective Investigation into Cancer and | 302.618 Frauen. 1.017 Endometriumkarzinom-Fälle: Davon waren 161 prämenopausal (< 46 Jahre), 663 postmenopausal | Keine. | Keine. | Risikofaktoren für Endometriumkarzinom. | Späte Menarche, frühe Menopause, Anwendung oraler Kontrazeptiva, höhere Geburtenrate und ein kürzerer Abstand zur letzten vollausgetragenen Schwangerschaft reduzieren das | Hohe Aussagekraft über Assoziation von Endometriumkarzinom mit reproduktiven Faktoren durch hohe Fallzahl der |

2.1. Epidemiologie und Risikofaktoren, Prävention des Endometriumkarzinoms

| Referenz | Studientyp/ Evidenzklasse | Untersuchte Population | Intervention | Kontrolle | Untersuchte Endpunkte | Hauptergebnisse | Methodische Bemerkungen |
|-----------------------|---|--|-------------------------|------------|--|--|--|
| | Nutrition [EPIC]- Studie: http://epic.iarc.fr LoE 3 | (> 55 Jahre) und 193 perimeno- pausal/unbekannt (zwischen 46-55 Jahren). | | | | Endometrium- karzinom-Risiko. Effektschätzer: HR 0,66 für 5-9 Jahre und HR 0,57 für > 10 Jahre. | internationalen Population. |
| Ettinger 2008 [18] | Randomisiert- kontrollierte Studie LoE 3 (Sekundäranalyse einer Studie mit ursprünglich anderer Zielgröße) | 3.519 postmenopausale Frauen mit intaktem Uterus und Osteoporose. Durchschnittsalter: 68 Jahre. Interventionsarm: 1.746 Frauen. Drop- out-Rate: n = 333. Kontrollarm: 1.773 Frauen. Drop-out- Rate: n = 240. | Tibolon 1,25 mg/Tag. | Placebo. | Osteoporosebedingte Frakturen; Endometriumeffekte. | Tibolon erhöht die Endometriumdicke, die Rate an vaginalen Blutungen und eventuell das Endometrium- karzinom-Risiko. Effektschätzer: Effektgröße für Endometrium- karzinom nicht angegeben; 4 versus 0 Fälle von Endometrium- karzinom im Tibolonarm versus Kontrollarm (p = 0,06). | Keine Power für Endometrium- karzinom; nicht geeignet. |
| Fearnley 2010 [19] | Fall-Kontroll-Studie LoE 4 | 554 Frauen mit neu diagnostiziertem Endometrium- karzinom (Alter: < 50 Jahre). Interventionsarm: 156 Frauen. | PCOS. | Kein PCOS. | Endometriumkarzinom- 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 Telefoninterviews erhoben; daher eingeschränkte Beurteilbarkeit |

2.1. Epidemiologie und Risikofaktoren, Prävention des Endometriumkarzinoms

| Referenz | Studientyp/ Evidenzklasse | Untersuchte Population | Intervention | Kontrolle | Untersuchte Endpunkte | Hauptergebnisse | Methodische Bemerkungen |
|-----------------|--|--|--|--------------------------|-------------------------------|--|---|
| | | Kontrollarm: 398 Frauen. | | | | | hinsichtlich der Diagnose PCOS. |
| Felix 2015 [20] | Metaanalyse von Beobachtungsstudien (18 Studien) LoE 3 | Interventionsarm: 8.801 Frauen mit Endometriumkarzinom. Kontrollarm: 15.357 Frauen. | Intrauterinpeessar (engl. intrauterine device: IUD). | Kein Intrauterinpeessar. | Endometriumkarzinom-Inzidenz. | Anwenderinnen von Intrauterinpeessaren 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 Endometriumkarzinom-Risiko bei Anwendung von Kupferspiralen verringert zu sein (statistisch hier nicht relevant). Daten für das levonorgestrelhaltige IUD lagen hier noch nicht ausreichend vor. Effektschätzer: OR 0,81 , 95 % CI: 0,74–0,90 für jemals genutzt. | Keine Angaben zu Publication Bias, keine systematische Analyse der Studienqualität. |

2.1. Epidemiologie und Risikofaktoren, Prävention des Endometriumkarzinoms

| Referenz | Studientyp/ Evidenzklasse | Untersuchte Population | Intervention | Kontrolle | Untersuchte Endpunkte | Hauptergebnisse | Methodische Bemerkungen |
|-----------------------|---|--|---|------------------------------|-----------------------------------|--|--|
| Fournier 2014 [21] | Prospektive Kohortenstudie LoE 3 | 98.995 Frauen insgesamt; 65.630 Frauen in der Auswertung bzgl. Endometrium- karzinom (6.063 Frauen nach dem letzten Follow-up als „unbekannt“ bezgl. Hormontherapie gekennzeichnet). Interventionsarm: 42.460 Frauen. Kontrollarm: 17.107 Frauen. | Hormontherapie (HRT) – diverse Regime. | Keine Hormontherapie. | Endometriumkarzinom- Inzidenz. | Kombinierte Hormontherapie > 5 Jahre mit mikronisiertem Progesteron oder Dydrogesteron erhöht das Endometrium- karzinom-Risiko. Effektschätzer: HR 1,39 (95% CI: 0,99-1,97) für E2 + mikron. Progesteron ≤ 5 Jahre und HR 2,66 (95% CI: 1,87- 3,77) für > 5 Jahre; HR 1,05 für E2 + Dydrogesteron ≤ 5 Jahre und HR 1,69 (95% CI: 1,06-2,70) für Dydrogesteron > 5 Jahre; HR 0,79 (95% CI: 0,60-1,05) für Kombinations- Hormontherapie mit anderen Gestagen- präparaten. | Unterschiedliche Hormontherapie- Regimes; bei 10 % der Frauen unbekanntes Regime. |
| Friberg 2007 [22] | Metaanalyse von 16 Beobachtungs- studien (3 Kohorten- und 13 Fall-Kontroll- Studien) | 96.003 Frauen insgesamt. Interventionsarm: 7.596 Endometrium- karzinom-Fälle. | Keine. Diabetes war das Kriterium für Fälle. | Keine. Kein Diabetes. | Endometriumkarzinom. | Diabetes ist mit erhöhtem Endometrium- karzinom-Risiko assoziiert. Effektschätzer: | Keine Beurteilung der Studienqualität; keine Beurteilung bzgl. Publication Bias. |

2.1. Epidemiologie und Risikofaktoren, Prävention des Endometriumkarzinoms

| Referenz | Studientyp/ Evidenzklasse | Untersuchte Population | Intervention | Kontrolle | Untersuchte Endpunkte | Hauptergebnisse | Methodische Bemerkungen |
|-----------------------|--|---|---------------------------|--|--------------------------------------|--|--|
| | LoE 3 | Kontrollarm: n.a. | | | | RR 2,10: 95 % CI: 1,75-2,53. | |
| Gierach 2009 [23] | 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. Interventionsarm: 1.052 Fälle. Kontrollarm: n.a. | Körperliche Aktivität. | Geringere körperliche Aktivität. | Endometriumkarzinom- 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. | ----- |
| Gierisch 2013 [24] | Metaanalyse von Beobachtungs- studien (davon 9 Studien zum Endometrium- karzinom = 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 Endometrium- karzinom-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. Epidemiologie und Risikofaktoren, Prävention des Endometriumkarzinoms

| Referenz | Studientyp/ Evidenzklasse | Untersuchte Population | Intervention | Kontrolle | Untersuchte Endpunkte | Hauptergebnisse | Methodische Bemerkungen |
|--------------------------|--|---|--|--------------------------------|---|--|---|
| Gnagnarella 2008 [25] | Metaanalyse von Beobachtungs- studien; 39 Studien, davon 5 Studien (1 Fall-Kontroll-, 4 Kohortenstudien) zum Endometrium- karzinom-Risiko bzgl. Glycaemic Load und Glycaemic Index LoE 3 | 2.569 Endometrium- karzinom-Fälle. | Glycaemic Load; Glycaemic Index. | Keine. | Endometriumkarzinom- Risiko. Risiko für kolorektale Karzinome. | Glycaemic Load und Glycaemic Index sind mit Endometrium- karzinom-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. |
| Gottschau 2015 [26] | Prospektive Kohortenstudie LoE 3 | 12.070 Frauen mit PCOS, davon 279 Endometrium- karzinom-Fälle. | Frauen mit PCOS. | Durchschnitts- bevölkerung. | Endometriumkarzinom- Risiko. | PCOS ist mit einem um das Vierfache erhöhten Endometrium- karzinom-Risiko assoziiert. Effektschätzer: SIR 3,9; 95 % CI: 2,2- 6,3. | Landesweite Registerstudie; hohe Aussagekraft durch systematische Erhebung der Diagnosen Endometrium- karzinom und PCOS. |
| Grady 1995 [27] | Metaanalyse von Beobachtungs- studien; 37 eingeschlossene Studien, davon 4 Kohortenstudien zum Endometrium- karzinom LoE 3 | n.a. | Hormontherapie (HRT) – diverse Regime. | Keine Hormontherapie. | Endometriumkarzinom- Inzidenz. | Hormontherapie als Östrogenmono- therapie erhöht Endometrium- karzinom-Risiko. Effektschätzer: Östrogentherapie ohne Progesteron: | Kohortenstudie mit dramatischen Effekten, aber keine grafische Darstellung der Metaanalysen; keine Beurteilung hinsichtlich Publication Bias; |

2.1. Epidemiologie und Risikofaktoren, Prävention des Endometriumkarzinoms

| 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 (Kohorten- studien) und RR 1,8 (Fallkontrollstudien). | keine Beurteilung der Qualität der Studien; kein Einfluss der Qualität der Studien auf die Beurteilung. Zudem bereits recht alt. |
| Haoula 2012 [28] | Metaanalyse von Beobachtungs- studien; 5 Studien (4 Fall-Kontroll-, 1 retrospektive Querschnittsstudie) LoE 3 | 4.605 Frauen insgesamt. Interventionsarm: 88 Frauen mit PCOS, davon 47 mit einem Endometrium- karzinom. Kontrollarm: 4.517 Frauen ohne PCOS, davon 773 mit einem Endometrium- karzinom. | PCOS. | Kein PCOS. | Endometriumkarzinom- Risiko. | PCOS ist mit einem erhöhten Endometrium- karzinom-Risiko assoziiert. Effektschätzer: OR 2,89; 95 % CI: 1,52-5,48. | Angabe zu Publication Bias vorhanden. Eingeschlossene Studien waren hauptsächlich Fall- Kontroll-Studien. |
| Huang 2014 [29] | 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 | 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 | Angaben zu Publication Bias vorhanden. |

2.1. Epidemiologie und Risikofaktoren, Prävention des Endometriumkarzinoms

| Referenz | Studientyp/ Evidenzklasse | Untersuchte Population | Intervention | Kontrolle | Untersuchte Endpunkte | Hauptergebnisse | Methodische Bemerkungen |
|----------------------|---|--|---|------------------------------------|---|--|---|
| | | Glukosetoleranz-Test erhalten. | | | | Endometriumkarzinom). Effektschätzer: RR 1,15: 95 % CI: 1,06, 1,23. | |
| Karageorgi 2010 [30] | Kohortenstudie auf Basis der prospektiven Nurses' Health Study Cohort 1976-2004; http://www.nurseshealthstudy.org/ LoE 3 | 121.700 Frauen, davon 778 Endometriumkarzinom-Fälle (in einem Follow-up-Zeitraum von 28 Jahren), bei 1.850,078 Personenjahren. | Keine. | Keine. | Einfluss von reproduktiven Faktoren auf das Endometriumkarzinom-Risiko. | Reproduktive Faktoren, wie z. B. Alter bei Menarche, Alter bei Menopause, Alter bei Geburt des ersten Kindes, beeinflussen das Endometriumkarzinom-Risiko. Effektschätzer: RR 0,62 (0,46; 0,85) für ≥ 15 Jahre Menarchealter; RR 1,49 (1,11; 2,01) für Menopausenalter ≥ 55 Jahre. | Hohe Qualität durch große Kohorte. |
| Keum 2014 [31] | Metaanalyse von 20 Beobachtungsstudien (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/Geringere Freizeitaktivität. | Endometriumkarzinom-Risiko in Abhängigkeit von Freizeitaktivität. | Es existiert eine Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen Freizeitaktivität und Endometriumkarzinom-Risiko: „An increase in leisure-time physical activity may continue to decrease EC risk, | Angaben zu Studienqualität vorhanden; Angaben zu Publication Bias vorhanden; Random-effects-Modell verwendet. |

2.1. Epidemiologie und Risikofaktoren, Prävention des Endometriumkarzinoms

| Referenz | Studientyp/ Evidenzklasse | Untersuchte Population | Intervention | Kontrolle | Untersuchte Endpunkte | Hauptergebnisse | Methodische Bemerkungen |
|-----------------|---|---|--|-----------------------|---|---|--|
| | | | | | | <p>within the range of 0–50 MET-hour/week or 0–15 hour/week.“</p> <p>Effektschätzer: RR 0,98; 95 % CI: 0,95–1,00 pro 3 Aktivitätsstunden/Woche.</p> | |
| Lacey 2005 [32] | 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). | Hormontherapie (HRT) – diverse Regime. | Keine Hormontherapie. | Endometriumkarzinom-Inzidenz 1979–1998. | <p>Alle untersuchten Formen der Hormontherapie erhöhten das Endometriumkarzinom-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 % CI: 1,3–4,0)</p> | Unterschiedliche HRT-Regimes in einer Studie analysiert. |

2.1. Epidemiologie und Risikofaktoren, Prävention des Endometriumkarzinoms

| Referenz | Studientyp/ Evidenzklasse | Untersuchte Population | Intervention | Kontrolle | Untersuchte Endpunkte | Hauptergebnisse | Methodische Bemerkungen |
|----------------|---|---|--------------|----------------|--|---|--|
| | | | | | | für kontinuierlich-kombinierte HRT. | |
| Liao 2014 [33] | 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). Eingeschlossene Studien: 23 Studien zur Endometriumkarzinom-Inzidenz, 5 zur endometriumkarzinom-spezifischen Mortalität, 1 Studie zu beiden Endpunkten. | Diabetes. | Kein Diabetes. | Krebsspezifische Endometriumkarzinom-Mortalität, Endometriumkarzinom-Inzidenz. | Diabetes ist mit einem erhöhten Risiko für Endometriumkarzinom assoziiert, in dieser Metaanalyse auch mit einer erhöhten krebsspezifischen Endometriumkarzinom-Mortalität, allerdings bei uneinheitlicher Studienlage. Effektschätzer: RR 1,89 (95 % CI: 1,46–2,45) für Endometriumkarzinom-Risiko. | Hohe methodische Qualität mit Angaben zu Publication Bias. |
| Luo 2014 [34] | 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: | Subanalyse innerhalb der WHI-Kohorte (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00000611); daher Endometriumkarzinom-Risiko nur einer von vielen Endpunkten. |

2.1. Epidemiologie und Risikofaktoren, Prävention des Endometriumkarzinoms

| Referenz | Studientyp/ Evidenzklasse | Untersuchte Population | Intervention | Kontrolle | Untersuchte Endpunkte | Hauptergebnisse | Methodische Bemerkungen |
|---------------------|---|--|------------------------------|-----------------------------------|---|--|--|
| | | | | | | HR 1,44: 95 % CI: 1,13–1,85 für Endometrium- karzinom-Risiko. | |
| Manson 2013 [35] | Systematischer Review von 2 randomisiert- kontrollierten Studien (RCT) aus der WHI-Studie (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00000611) LoE 2 (Endometrium- karzinom-Risiko war nur Nebenziel- parameter.) | 27.347 postmenopausale Frauen insgesamt. Alter: 50–79 Jahre. 1. Interventionsarm: 16.608 Frauen mit intaktem Uterus (= WHI-Studie konjugierte equine Östrogene [CEE] + Medroxypro- gesteronacetat [MPA]) oder Placebo. 2. Interventionsarm: 10.739 Frauen nach Hysterektomie (= WHI-Studie nur CEE) oder Placebo. Drop-out-Rate nur CEE: 3 %; CEE + MPA: 2,8 %. | 1.: CEE und MPA. 2.: CEE. | Placebo. | Koronare Herzkrankheiten und Mammakarzinome; Schlaganfall, Lungenembolie, kolorektales Karzinom, Endometriumkarzinom , Hüftfrakturen, Tod. | In der Postinterven- tionsphase verschwinden die meisten Effekte, für CEE und MPA persistiert ein erhöhtes Mammakar- zinomrisiko; für CEE persistiert ein reduziertes Mammakar- zinomrisiko. Effektschätzer: HR 0,67 (0,49–0,91). | Reduziertes Endometrium- karzinom-Risiko in der kombinierten Analyse (Intervention und Postintervention), allerdings war Endometrium- karzinom-Risiko in beiden untersuchten Studien nur Nebenziel- parameter , außerdem wurde in den beiden Studien die Hormontherapie nicht als Therapie von klimakterischen Beschwerden angewandt, daher für Frauen mit klimakterischen Beschwerden nicht aussagekräftig. |
| Moore 2010 [36] | Metaanalyse von prospektiven | 2.663 Fälle (aus 3.463). | Körperliche Aktivität. | Geringe körperliche Aktivität. | Endometriumkarzinom- Risiko. | Endometrium- karzinom-Risiko | Random-effects- Modell wurde |

2.1. Epidemiologie und Risikofaktoren, Prävention des Endometriumkarzinoms

| Referenz | Studientyp/ Evidenzklasse | Untersuchte Population | Intervention | Kontrolle | Untersuchte Endpunkte | Hauptergebnisse | Methodische Bemerkungen |
|----------------------|---|--|---|---|---|---|--|
| | 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 | Exakte Angaben zur Population sind nur in den Einzelstudien zu finden. | | | | 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. | verwendet. Keine Angaben zu Publication Bias. |
| Mulholland 2008 [37] | 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. Effektschätzer: RR 1,20; 95 % CI: 1,06–1,37) für hohe Glycaemic Load. | Keine Angabe zu Studienqualität; Angaben zu Publication Bias vorhanden; Random-effects-Modell wurde verwendet. |
| Nagle 2013 [38] | Fall-Kontroll-Studie (eigene Daten) und Metaanalyse von 6 prospektiven | 2.726 Fälle aus Fall-Kontroll-Studien und Metaanalyse von 8 weiteren | Messung von Glycaemic Index und Glycaemic Load. | Aufnahme von Nahrungsmitteln mit einem geringen Glycaemic Index | Endometriumkarzinom-Risiko. | Erhöhte Glycaemic Load, aber nicht Glycaemic Index ist mit einem erhöhten | Analyse bzgl. Publication Bias durchgeführt; Angaben zu |

2.1. Epidemiologie und Risikofaktoren, Prävention des Endometriumkarzinoms

| Referenz | Studientyp/ Evidenzklasse | Untersuchte Population | Intervention | Kontrolle | Untersuchte Endpunkte | Hauptergebnisse | Methodische Bemerkungen |
|---------------------|---|---|--------------------------|--|---|---|--|
| | Kohortenstudien und 2 Fall-Kontroll- Studien LoE 3 | Studien mit 5.569 Fällen. Interventionsarm: 1.290 Frauen (Fall- Kontroll-Studien); 5.569 Frauen (Metaanalyse). Kontrollarm: 1.436 Frauen. | | und somit einer niedrigen Glycaemic Load. | | Endometrium- karzinom-Risiko assoziiert. 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. | exkludierten Studien vorhanden; keine Analyse der Studienqualität der metaanalysierten Studien; Random- effects-Modell wurde verwendet. |
| Nelson 2002 [39] | Metaanalyse von Beobachtungs- studien und 2 randomisiert- kontrollierten Studien (WHI: ClinicalTrials.gov Identifizier: NCT000000611; HERS: ClinicalTrials.gov Identifizier: NCT00319566) LoE 2 | Unterschiedliche Anzahl von Studien und Teilnehmer- innen, je nach Zielgröße. | Hormontherapie (HRT). | Keine Hormontherapie. | Unterschiedliche Outcomes („harms & benefits“), z. B. auch Endometrium- karzinom . | Hormontherapie reduziert osteoporo- tische 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 Kombinations- präparate. | Kombination unterschiedlicher Studien in einer Arbeit, z. T. auch in einer Tabelle, Kombination von Beobachtungs- studien, Metaanalysen und randomisiert- kontrollierten Studien in einer Arbeit. Publication Bias nicht endgültig berechnet; Random- effects-Modell verwendet. |
| Nelson 2013 [40] | Systematischer Review ohne Metaanalyse | Keine individuellen Zahlenangaben; Studien nur | Diverse Medikamente, | Unterschiedlich in 7 untersuchten Studien; Placebo | Inzidenz Mammakarzinom. | Reduktion der Mammakarzinom- Inzidenz durch | Methodische Qualität und klinische |

2.1. Epidemiologie und Risikofaktoren, Prävention des Endometriumkarzinoms

| Referenz | Studientyp/ Evidenzklasse | Untersuchte Population | Intervention | Kontrolle | Untersuchte Endpunkte | Hauptergebnisse | Methodische Bemerkungen |
|------------------------|-------------------------------|--|--|--|---------------------------------|--|---|
| | LoE 3 | deskriptiv gelistet, keine Metaanalyse. | u. a. Tamoxifen, Raloxifen. | oder Tamoxifen versus Raloxifen. | | 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 Subgruppenanalyse (Inzidenz von Endometrium- karzinomen unter Tamoxifen und Raloxifen). Effektschätzer: RR, 2,13 (95 % CI: 1,36– 3,32) für Tamoxifen; keine Erhöhung des Endometrium- karzinom-Risikos durch Raloxifen. | Aussagekraft der Studie: hoch, Endometrium- karzinomrisiko allerdings nur Nebenzielgröße: sowohl der Primärstudien als auch der Metaanalyse. Angaben zu Publication Bias vorhanden. |
| Parazzini 2010 [41] | Fall-Kontroll-Studie LoE 4 | 1.362 Frauen insgesamt. Interventionsarm: 454 Frauen mit histologisch gesicherter Erstdiagnose eines | Fruchtbarkeits- medikamente, z. B. Clomifen, follikel- stimulierende Hormone (FSH). | Keine Fruchtbarkeits- medikamente. | Endometriumkarzinom- Risiko. | Die Anwendung von Fruchtbarkeits- medikamenten erhöht Endometrium- karzinom-Risiko. Effektschätzer: | Lange Studiendauer (14 Jahre); unterschiedliche Medikamente analysiert. |

2.1. Epidemiologie und Risikofaktoren, Prävention des Endometriumkarzinoms

| Referenz | Studientyp/ Evidenzklasse | Untersuchte Population | Intervention | Kontrolle | Untersuchte Endpunkte | Hauptergebnisse | Methodische Bemerkungen |
|------------------|---|--|----------------------------------|-----------------------|-------------------------------|---|--|
| | | <p>Endometriumkarzinoms. Alter (Mittelwert): 60 Jahre (Range 18-79).</p> <p>Kontrollarm: 908 Frauen, die wegen einer nicht-neoplastischen akuten Erkrankung behandelt wurden; mit intaktem Uterus, ohne Hormontherapie in der Vorgeschichte. Alter (Mittelwert): 61 Jahre (Range 19-79).</p> | | | | OR 3,26 (95 % CI: 1,07-9,95 für jemals angewendet. | |
| Razavi 2010 [42] | <p>Eingebettete Fall-Kontroll-Studie (in die California Teachers Study Cohort CTS: https://www.calteachersstudy.org/)</p> <p>LoE 4</p> | <p>Aus 133.479 Frauen aus der Kohorte (bestehend seit 1995):</p> <p>Interventionsarm: 311 Frauen mit der Erstdiagnose eines Endometriumkarzinoms. Alter: 50-85 Jahre.</p> <p>Kontrollarm: 570 Frauen.</p> | Hormontherapie (HRT) ≥ 10 Jahre. | Keine Hormontherapie. | Endometriumkarzinom-Inzidenz. | <p>Alle untersuchten Formen der Hormontherapie erhöhen das Endometriumkarzinom-Risiko.</p> <p>Effektschätzer:</p> <p>OR 4,5; 95 % CI: 2,5 - 8,1 für Östrogen-Monotherapie > 10 Jahre; OR 4,4; 95 % CI: 1,7-11,2 für Kombinationstherapie mit < 10</p> | Heterogene Population mit unterschiedlichen Hormontherapie-Regimes in einer Studie analysiert. |

2.1. Epidemiologie und Risikofaktoren, Prävention des Endometriumkarzinoms

| Referenz | Studientyp/ Evidenzklasse | Untersuchte Population | Intervention | Kontrolle | Untersuchte Endpunkte | Hauptergebnisse | Methodische Bemerkungen |
|----------------------|--|---|---------------|------------------------|---|---|---|
| | | | | | | Tagen Gestagen/ Monat; OR 2,1; 95 % CI: 1,3-3,3 für kontinuierlich- kombinierte Hormontherapie. | |
| Reeves 2011 [43] | Prospektive Kohortenstudie (mit Daten aus der WHI- Studie: ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00000611) LoE 3 | 86.937 postmeno- pausale Frauen mit intaktem Uterus insgesamt. Interventionsarm: 806 Endometrium- karzinom-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 Endometrium- karzinom. Effektschätzer: HR 1,80: 95 % CI: 1,44-2,27 für BMI \geq 30 versus < 25. | ----- |
| Renehan 2008 [44] | 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 Endometriumkarzinom , 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. |

2.1. Epidemiologie und Risikofaktoren, Prävention des Endometriumkarzinoms

| Referenz | Studientyp/ Evidenzklasse | Untersuchte Population | Intervention | Kontrolle | Untersuchte Endpunkte | Hauptergebnisse | Methodische Bemerkungen |
|---------------------------------------|--|--|--------------|-----------|-----------------------|--|---|
| Robert Koch- Institut 2015 [45] | Bevölkerungsbe- zogene Vollerhebung (Datenregistrie- rung/Zensus) LoE 1 | Stationäre oder ambulante Patienten: Daten nach Einwilligung übermittelt durch Ärzte und Zahnärzte: Für Endometrium- karzinom mittleres Erkrankungsalter = 69 Jahre. | ----- | ----- | ----- | Für Endometrium- karzinom (ICD-10 C54¹): Mit 10.930 Neuerkrankungen und einem Anteil von 4,8 % ist das Endometrium- karzinom die vierthäufigste Krebserkrankung der Frauen in Deutschland. Das relative 5-Jahres- Überleben liegt bei ca. 80 %. Risikofaktoren: Östrogenexposition, höheres Alter, Bestrahlung der Gebärmutter. | Deutschlandweite Erfassung der Krebsinzidenz (alle 16 Bundesländer). Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) schätzt jährlich den Erfassungsgrad der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland per Mortalität-/ Inzidenz-Index. |

2.1. Epidemiologie und Risikofaktoren, Prävention des Endometriumkarzinoms

| Referenz | Studientyp/ Evidenzklasse | Untersuchte Population | Intervention | Kontrolle | Untersuchte Endpunkte | Hauptergebnisse | Methodische Bemerkungen |
|-----------------------------------|---|---|---|---------------------------|--|---|--|
| Schmid/ Leitzmann 2014 [46] | Metaanalyse von 43 Beobachtungsstudien (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. Eingeschlossene Studien: n = 8 zum Endometriumkarzinom-Risiko. | Hoher TV-Konsum. | Geringer TV-Konsum. | Risiko für Kolorektales-Karzinom, Endometriumkarzinom , Lungen-Karzinom und weitere Entitäten. | Dauer des TV-Konsums und die Zeit, die mit anderen sitzenden Tätigkeiten verbracht wird, ist mit Endometriumkarzinom-Risiko assoziiert. Effektschätzer: Für Endometriumkarzinom: RR 1,66 (95 % CI: 1,21–2,28 für hohes Niveau an TV-Konsum. | Angaben zu Publication Bias vorhanden; Random-effects-Modell verwendet; keine systematische Analyse der Studienqualität. |
| Setiawan 2012 [47] | Gepoolte Analyse von 17 Studien (4 retrospektive Kohortenstudien, 13 Fall-Kontroll-Studien) LoE 3 | 25.233 Frauen mit intaktem Uterus insgesamt. 8.671 Endometriumkarzinom-Fälle. 16.562 Kontrollen. | Keine. | Durchschnittsbevölkerung. | Alter bei letzter Geburt. | Alter bei letzter Geburt beeinflusst das Endometriumkarzinom-Risiko. Effektschätzer: OR 0,87 (95 % CI: 0,85–0,90) pro 5 Jahre Alterssteigerung bei Geburt des letzten Kindes. | Hohe Qualität durch große Kohorte und internationale Population; Angaben zu Publication Bias. Random-effects-Modell wurde verwendet. |
| Siristatidis 2013 [48] | Systematischer Review und Metaanalyse von 9 Kohortenstudien | 109.969 Frauen mit kontrollierter ovarieller Stimulation (COS), davon 18 Fälle von | Kontrollierte ovarielle Stimulation (COS) + In-vitro-Fertilisation (IVF). | Durchschnittsbevölkerung. | Endometriumkarzinom-Risiko. | COS + IVF erhöhen das Endometriumkarzinom-Risiko nicht. | Nur eine Studie mit langer Nachbeobachtungszeit (> 10 Jahre); daher |

2.1. Epidemiologie und Risikofaktoren, Prävention des Endometriumkarzinoms

| Referenz | Studientyp/ Evidenzklasse | Untersuchte Population | Intervention | Kontrolle | Untersuchte Endpunkte | Hauptergebnisse | Methodische Bemerkungen |
|----------------------|--|---|---------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|---|--|
| | LoE 3 | Endometriumkarzinom. | | | | Effektschätzer: RR 2,04, 95 % CI: 1,22-3,43) für IVF versus Population und RR 0,45, 95 % CI: 0,18-1,14 versus infertile Frauen. | eingeschränkte Aussagekraft bzgl. Langzeiteffekten der COS. Keine Berechnung des Publication Bias', da wenige Studien eingeschlossen wurden und der Egger's-Test grundsätzlich wenig Power hat. Random-effects- Modell: DerSimonian/Laird- Methode. |
| Soini 2014 [49] | Retrospektive Kohortenstudie LoE 2 (Vollerhebung, finnlandweit) | 93.843 LNG-IUD- Anwenderinnen (LNG-IUD: levonorgestrel- releasing intra- uterine device), davon 2.781 Endometrium- karzinom-Fälle bei 855.324 Frauenjahren. | LNG-IUD. | Kein LNG-IUD. | Endometriumkarzinom- Risiko. | LNG-IUD-Anwendung war mit einer niedrigeren Endometrium- karzinom-Inzidenz gegenüber Nicht- Anwendung assoziiert. Effektschätzer: 0,50 (95 % CI: 0,35- 0,70). | Hohe Aussagekraft durch populations- basiertes Register. |
| Voskuil 2007 [50] | Metaanalyse von Kohorten- und Fall- Kontroll-Studien; 20 Studien, davon 7 | Summarische Angaben nur in den Einzelstudien. | Körperliche Aktivität. | Geringe körperliche Aktivität. | Endometriumkarzinom- Risiko. | Physische Aktivität korreliert invers mit Endometrium- karzinom-Risiko. | Angaben zur Studienqualität vorhanden; Angaben zu |

2.1. Epidemiologie und Risikofaktoren, Prävention des Endometriumkarzinoms

| Referenz | Studientyp/ Evidenzklasse | Untersuchte Population | Intervention | Kontrolle | Untersuchte Endpunkte | Hauptergebnisse | Methodische Bemerkungen |
|-------------------|---|---|--|--|---|---|--|
| | Studien mit gepoolten Analyse LoE 3 | | | | | Effektschätzer: OR, 0,77; 95 % CI: 0,70–0,85 für starke körperliche Aktivität. | Publication Bias vorhanden. |
| Ward 2013 [51] | 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. |
| Win 2015 [52] | Systematischer Review und Metaanalyse von 16 Beobachtungs- studien LoE 3 | Interventionsarm: 3.871 Frauen. Kontrollarm: 49.475 Frauen. | Verwandte ersten Grades in der Familienanamnese mit Endometrium- karzinom, kolorektalem Karzinom, Mammakarzinom, Ovarial- und Zervixkarzinom. | Keine positive Familienanamnese für die genannten Tumorentitäten. | Endometriumkarzinom- Risiko in Abhängigkeit der Familienanamnese. | Eine positive Familienanamnese für Endometrium- karzinom oder Kolonkarzinom erhöht das Endometrium- karzinom-Risiko. Effektschätzer: Gepoolter RR 1,82 (1,65–1,98) für Endometrium- karzinom 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). |

2.1. Epidemiologie und Risikofaktoren, Prävention des Endometriumkarzinoms

| Referenz | Studientyp/ Evidenzklasse | Untersuchte Population | Intervention | Kontrolle | Untersuchte Endpunkte | Hauptergebnisse | Methodische Bemerkungen |
|--------------------|--|--|--------------|----------------|--|--|---|
| Zhang 2013 [53] | 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 Endometriumkarzinom. | 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. |

1 „Die Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10-WHO) ist eine amtliche Diagnosenklassifikation. Sie ist die unveränderte Übersetzung der englischsprachigen ICD-10 der WHO und wird in Deutschland vor allem für die Todesursachenverschlüsselung angewendet. Es gilt derzeit die ICD-10-WHO Version 2016. Für die Kodierung im ambulanten und stationären Bereich ist die ICD-10-GM anzuwenden.“ Quelle: <https://www.dimdi.de/static/de/klassi/icd-10-who/>, Abruf am 08.08.2017. C54: Bösartige Neubildung des Corpus uteri; C54.1: Endometrium; C54.2: Myometrium.

2.2. Früherkennung/Diagnostik des Endometriumkarzinoms

| Referenz | Studientyp/ Evidenzklasse | Untersuchte Population | Intervention | Kontrolle | Untersuchte Endpunkte | Hauptergebnisse | Methodische Bemerkungen |
|-----------------------|---|---|--|--|---|--|---|
| Al-Azemi 2004 [54] | Prospektive Kohortenstudie (Vergleichsstudie) LoE 3 | 80 postmeno- pausale, asymp- tomatische Frauen mit Mammakarzinom, bei allen wurden die Endometrium- biopsien per Pipelle durchgeführt. Interventionsarm: n = 50. Kontrollarm: n = 30. | Tamoxifengabe von 20 mg/täglich über einen Zeitraum von 5 – 60 Mon. bei östrogen- rezeptorpositivem Status. | Keine Tamoxifengabe (östrogenrezeptor- negativer Status). | Einfluss der demografischen Eigenschaften; der Risikofaktoren für Endometriumkarzinom; der histologischen Befunde und der Dauer der Tamoxifengabe. | Signifikant größere Prävalenz von Endometriumver- 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. | Brustkrebspatienten; kleines Kollektiv. |
| Antonsen 2013 [55] | Multizentrische prospektive Beobachtungsstudie LoE 4 | 2D-Ultraschall: 209 Frauen. PET-CT: 269 Frauen. MRT: 240 Frauen. | Bildgebende Verfahren: PET- CT; Magnet- resonanztomografie (MRT); 2D-Ultraschall vor Einsatz der operativen Therapie (Hysterektomie mit bilateraler | Die anschließenden histologischen Befunde der Pathologen. | Diagnostik des myometranen Befalls. | PET-CT, MRT und 2D- Ultraschall können myometranen Befall sichtbar machen; das PET-CT eignet sich dabei am besten für die Diagnostik von Zervixbefall und Lymphknotenmeta- stasen. Keines dieser Verfahren | ----- |

2.2. Früherkennung/Diagnostik des Endometriumkarzinoms

| Referenz | Studientyp/ Evidenzklasse | Untersuchte Population | Intervention | Kontrolle | Untersuchte Endpunkte | Hauptergebnisse | Methodische Bemerkungen |
|--------------------|------------------------------------|---|--|---|--|--|--------------------------------|
| | | | Salpingo-Oophorektomie und Lymphadenektomie, ausgenommen Typ-I-Endometriumkarzinome G1-2). | | | ersetzt jedoch das operative Staging. Effektschätzer: OR für das PET-CT: 4,71 (95 % CI: 1,39-15,90), p = 0,013. OR für das MRT: 5,38 (95 % CI: 1,61-18,00), p = 0,006. OR für 2D-Ultraschall: 3,91 (95 % CI: 1,50-10,16), p = 0,005. | |
| Bertelli 2000 [56] | Vergleichsstudie LoE 3-4 | 41 postmenopausale Frauen mit Mammakarzinom unter Tamoxifeneinnahme (20 mg pro Tag), welche asymptotische Endometriumveränderungen hatten: Diese zeigten sich unter transvaginalen 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 | Kleines Patientinnenkollektiv. |

2.2. Früherkennung/Diagnostik des Endometriumkarzinoms

| Referenz | Studientyp/ Evidenzklasse | Untersuchte Population | Intervention | Kontrolle | Untersuchte Endpunkte | Hauptergebnisse | Methodische Bemerkungen |
|-----------------|---|---|---|---|---------------------------------------|---|--|
| | | | | | | Tamoxifen-assozierten asymptomatischen Endometriumveränderungen haben kaum Vorteil von einer Hydrosonographie. | |
| Chang 2012 [57] | 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 Lymphknotenmetastasen bei Patientinnen mit unbehandeltem Endometriumkarzinom detektieren kann. Dies könnte bei der Patientenauswahl zur Lymphadenektomie unterstützen. Effektschätzer: Sensitivität: 63, 0 % (95 % CI: 48,7-75,7 %); Spezifität 94,7 % (95 % CI: 90,4-97,4 %); positive LR | Moderate Qualität der eingeschlossenen Studien (nach QUADAS ³). Für die Metaanalyse wurde kein Random-effects-Modell verwendet und ein möglicher Publication Bias wurde nicht untersucht. |

2.2. Früherkennung/Diagnostik des Endometriumkarzinoms

| Referenz | Studientyp/ Evidenzklasse | Untersuchte Population | Intervention | Kontrolle | Untersuchte Endpunkte | Hauptergebnisse | Methodische Bemerkungen |
|-----------------|---|---|-------------------------------|---|---|---|---|
| | | | | | | 10,5 (95 % CI: 5,6–19,4); negative LR 0,40 (95 % CI: 0,28–0,56). | |
| Clark 2002 [58] | Systematischer Review und Metaanalyse von 11 Studien LoE 3 | Frauen mit abnormaler uteriner Blutung. Genauere Angaben zu Interventions-/ Kontrollarmen: nur in den Einzelstudien zu finden. | Ambulante Endometriumbiopsie. | Dilatation und Kürettage; Hysterektomie; Biopsie/Hysterektomie. | 1. Genauigkeit von ambulanter Endometriumbiopsie zur Detektion von Endometriumkarzinomen. 2. Technische Schwächen/Fehlerquellen und Rate an mangelhaften Proben. | Ambulante Endometriumbiopsie zeigt eine hohe diagnostische Genauigkeit, wenn 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). | Posttest zur Wahrscheinlichkeit von Endometriumkarzinom: für ein positives 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; |

2.2. Früherkennung/Diagnostik des Endometriumkarzinoms

| Referenz | Studientyp/ Evidenzklasse | Untersuchte Population | Intervention | Kontrolle | Untersuchte Endpunkte | Hauptergebnisse | Methodische Bemerkungen |
|------------------------|--------------------------------|---|---|---|--|--|--|
| | | | | | | | methodische Details nicht erwähnt, etwa zur Failure-Rate: 7–22 %, die besagen würde, dass jede 5. bis 12. Endometriumbiopsie mangelhaft war. Angaben zu Publication Bias vorhanden. |
| Fung-Kee-Fung 2003[59] | Prospektive Längsschnittstudie | 304 Frauen mit Mammakarzinom unter Tamoxifeneinnahme (durchschnittlicher Einnahmezeitraum: 48,2 Monate). 72 % der Frauen waren postmenopausal. | Tamoxifen + TVS mit Farbdoppler. 1.061 Ultraschalluntersuchungen über einen Zeitraum von 6 Jahren wurden durchgeführt. | Die anschließenden histologischen Befunde der Pathologen. | Diagnostische Genauigkeit von TVS + Farbdoppler. | 32 % der Ultraschallergebnisse zeigten signifikante uterine Veränderungen, davon waren 80 % gutartige Polypen. 6 Fälle von frühem Endometriumkarzinom. Effektschätzer: Bei einem Cut-off der Endometriumdicke von mehr als 9 mm lag die Sensitivität des transvaginalen Ultraschalls + Farbdoppler bei 63,3 %; die Spezifität bei 60,4 %; der PPV bei 43,3 % und der NPV bei 77,5 %. | ----- |

2.2. Früherkennung/Diagnostik des Endometriumkarzinoms

| Referenz | Studientyp/ Evidenzklasse | Untersuchte Population | Intervention | Kontrolle | Untersuchte Endpunkte | Hauptergebnisse | Methodische Bemerkungen |
|------------------|----------------------------------|--|--|---|---|--|----------------------------|
| | | | | | | <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> | |
| Gao 2011 [60] | Vergleichsstudie LoE 3 | 97 postmenopausale 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> <p>30 Frauen (39,2 %), davon hatten 10 Polypen, 3</p> | -- |

2.2. Früherkennung/Diagnostik des Endometriumkarzinoms

| Referenz | Studientyp/ Evidenzklasse | Untersuchte Population | Intervention | Kontrolle | Untersuchte Endpunkte | Hauptergebnisse | Methodische Bemerkungen |
|----------|------------------------------|---------------------------|--------------|-----------|-----------------------|---|----------------------------|
| | | | | | | <p>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 Rate an falsch-positiven Ergebnissen). Daher = TVS + diagnostische Hysteroskopie.</p> | |

2.2. Früherkennung/Diagnostik des Endometriumkarzinoms

| Referenz | Studientyp/ Evidenzklasse | Untersuchte Population | Intervention | Kontrolle | Untersuchte Endpunkte | Hauptergebnisse | Methodische Bemerkungen |
|---------------------|---|---|--|---|---------------------------------------|--|----------------------------|
| Gerber 2000 [61] | Prospektive Langzeit-/ Längsschnittstudie LoE 3 | 401 postmeno- pauale Frauen mit Mammakarzinom und intaktem Uterus nach Mammakarzinom- OP. Screeningzeitraum: 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. Transvaginaler Ultraschall (TVS). | Diagnostische Genauigkeit von TVS. | Die durchschnittliche Endometriumdicke vor Tamoxifen- einnahme 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 Endometrium- karzinom bei einer Patientin. Es kam zu vier Perforations- verletzungen Bei Patientinnen unter Tamoxifeneinnahme erbrachte der TVS eine hohe Rate an falsch-positiven Ergebnissen , auch mit einem Cut-off der | ----- |

2.2. Früherkennung/Diagnostik des Endometriumkarzinoms

| Referenz | Studientyp/ Evidenzklasse | Untersuchte Population | Intervention | Kontrolle | Untersuchte Endpunkte | Hauptergebnisse | Methodische Bemerkungen |
|---|---|--|---|---|---|--|---|
| | | | | | | Endometriumdicke von 10 mm. | |
| Helder-Woolderink 2013 ¹ [62] | 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/Hysteroskopie und Abrasio gemäß neuer niederländischer Leitlinie (2011). | 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 Endometriumkarzinoms und seinen Vorstufen bei Frauen mit Lynch-Syndrom. | ----- |
| Huang 2007 [63] | 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). | 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. | Präoperative und postoperative Einteilung korreliert. |

2.2. Früherkennung/Diagnostik des Endometriumkarzinoms

| Referenz | Studientyp/ Evidenzklasse | Untersuchte Population | Intervention | Kontrolle | Untersuchte Endpunkte | Hauptergebnisse | Methodische Bemerkungen |
|------------------|---|---|---|---|--|--|--|
| | | | Vergleich Pipelle versus Kürettage. | | | 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 Ergebnissen, gemessen an den finalen histopathologischen Befunden (p = 0,39). | |
| Kakhki 2013 [64] | 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. | Metaanalyse nach der PRISMA-Guideline. Qualität ist insgesamt gut, es sind jedoch 13 Studien mit einem LoE zwischen 3 und 4 eingeschlossen worden. |

2.2. Früherkennung/Diagnostik des Endometriumkarzinoms

| Referenz | Studientyp/ Evidenzklasse | Untersuchte Population | Intervention | Kontrolle | Untersuchte Endpunkte | Hauptergebnisse | Methodische Bemerkungen |
|----------|------------------------------|---------------------------|--------------|-----------|-----------------------|--|--|
| | | | | | | <p>Effektschätzer:</p> <p>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 %).</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> <p>Fernmetastasen (PET oder PET-CT):</p> | <p>Ein möglicher Publication Bias ist zu berücksichtigen.</p> <p>Random-effects-Modell: DerSimonian/Laird-Methode.</p> |

2.2. Früherkennung/Diagnostik des Endometriumkarzinoms

| Referenz | Studientyp/ Evidenzklasse | Untersuchte Population | Intervention | Kontrolle | Untersuchte Endpunkte | Hauptergebnisse | Methodische Bemerkungen |
|------------------|---|--|-----------------------|---|---|---|----------------------------|
| | | | | | | <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> | |
| Leitao 2008 [65] | 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. | <p>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.</p> <p>Effektschätzer: Bei 71 von 482 zu bewertenden Fällen lag der FIGO-Grad höher (14,7 %).</p> <p>In 6 Fällen wurden seröse oder klarzellige Histologien diagnostiziert (1,2 %).</p> | ----- |

2.2. Früherkennung/Diagnostik des Endometriumkarzinoms

| Referenz | Studientyp/ Evidenzklasse | Untersuchte Population | Intervention | Kontrolle | Untersuchte Endpunkte | Hauptergebnisse | Methodische Bemerkungen |
|---------------------|--|---|--|-----------------------------------|---|--|---|
| | | | | | | <p>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> | |
| Manchanda 2012 [66] | Prospektive Kohortenstudie LoE 3 | 41 Frauen mit Lynch-Syndrom (aus 69 gescreenten Frauen mit Lynch-Syndrom) im Alter > 30 Jahre: 4 Endometriumkarzinome wurden entdeckt. Drop-out-Rate: n = 6. Medianes Follow-up: 22 Monate. | Jährliche ambulante Hysteroskopie und Endometriumbiopsie (= 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 Endometriumkarzinom/atypischen Endometriumhyperplasien. Aber: 2 von 4 Endometrium- | Verdacht auf Lead Time Bias; kleines Kollektiv. |

| Referenz | Studientyp/ Evidenzklasse | Untersuchte Population | Intervention | Kontrolle | Untersuchte Endpunkte | Hauptergebnisse | Methodische Bemerkungen |
|----------|------------------------------|---------------------------|--------------|-----------|-----------------------|--|----------------------------|
| | | | | | | <p>karzinomen wären durch transvaginalen Ultraschall übersehen worden.</p> <p>Effektschätzer:</p> <p>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> <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 %,</p> | |

2.2. Früherkennung/Diagnostik des Endometriumkarzinoms

| Referenz | Studientyp/ Evidenzklasse | Untersuchte Population | Intervention | Kontrolle | Untersuchte Endpunkte | Hauptergebnisse | Methodische Bemerkungen |
|-------------------|---|--|--|-----------|---|--|--|
| | | | | | | jegliche endometriale Pathologie ca. 21 %. Cut-off der Endometrium-Dicke: 5 mm. | |
| Pennant 2017 [67] | Systematischer Literatur-Review (65 prospektive oder retrospektive Studien; Studien, die separate Daten zur Menorrhagie erheben: n = 24. Studien, die separate Daten zur intermenstruellen Blutung erheben: n = 20.) Systematische Übersichtsarbeit von Erhebungen, die auf die lokalen Umstände übertragen werden können. LoE 2 | Prämenopausale Frauen mit abnormer uteriner Blutung. Das Alter lag in den meisten Studien durchschnittl. zwischen 40 und 50 Jahren. Summarische Angaben nur in den Einzelstudien. | 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 Endometriumkarzinom oder atypische Hyperplasie lag bei 1,3 % (95 % CI: 0,96–1,80; n = 15.772; 207 Fälle). Geringeres Risiko bei Frauen mit Menorrhagie (0,11 %; 95 % CI: 0,04–0,32 %; n = 8.352; 9 Fälle). | Methodische Limitation: Die hier analysierten Studien haben hauptsächlich Frauen eingeschlossen, die sich bereits in der weiterführenden Behandlung (Endometriumbiopsie, Dilatation, Kürettage) befanden. Eingeschlossene Studien nur online zugänglich unter: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5297977/ . Keine Angaben zu Publication Bias. |

2.2. Früherkennung/Diagnostik des Endometriumkarzinoms

| Referenz | Studientyp/ Evidenzklasse | Untersuchte Population | Intervention | Kontrolle | Untersuchte Endpunkte | Hauptergebnisse | Methodische Bemerkungen |
|--------------------|---|--|--|-----------|---|--|----------------------------|
| | | | | | | Risiko für Endometriumkarzinome oder atypische Hyperplasien bei prämenopausalen Frauen ist gering. Tritt hier abnorme uterine Blutung auf, sollte diese zuerst medikamentös behandelt werden. Greift das nicht oder kommen intermenstruelle Blutungen und/oder älteres Alter als Risikofaktoren hinzu, ist dies ein Indikator für weiteres Vorgehen. | |
| Saccardi 2013 [68] | Langzeit-Beobachtungsstudie (Kohortenstudie mit konsekutivem Einschluss) LoE 3 | 151 (aus 455) Frauen unter Tamoxifen-Einnahme (Mammakarzinom-Therapie), deren Endometrium mittels Hysteroskopie und histologischer Untersuchung überwacht wurde. | 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 | Brustkrebspatientinnen. |

2.2. Früherkennung/Diagnostik des Endometriumkarzinoms

| Referenz | Studientyp/ Evidenzklasse | Untersuchte Population | Intervention | Kontrolle | Untersuchte Endpunkte | Hauptergebnisse | Methodische Bemerkungen |
|----------------------|---|--|---|--|--|---|----------------------------|
| | | (Durchschnittsalter der Kohorte: 58,31 ± 10,86 Jahre.) | | | | <p>und histologischer Diagnose für Atypie.</p> <p>Detektion atypischer Endometrium- hyperplasien: Hysteroskopie: Sensitivität 83,3 %; Spezifität 99 %; PPV 83,3 %; NPV 99 %.</p> <p>Es wurde keine signifikante Korrelation von Endometriumdicke > 5 mm ohne Blutungen und atypischer Endometriumhyper- plasie gefunden.</p> <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> | |
| Savelli 2008 [69] | Prospektive Kohortenstudie LoE 3 | 74 (aus 88) Frauen mit Endometrium- karzinom vor | Transvaginaler Ultraschall (TVU) versus | Histologische Diagnose als Goldstandard. | Detektion der myometranen Invasion. | Wenn der transvaginale Ultraschall von | ----- |

2.2. Früherkennung/Diagnostik des Endometriumkarzinoms

| Referenz | Studientyp/ Evidenzklasse | Untersuchte Population | Intervention | Kontrolle | Untersuchte Endpunkte | Hauptergebnisse | Methodische Bemerkungen |
|----------|------------------------------|--|---------------------------------|-----------|-----------------------|---|----------------------------|
| | | <p>Staging-Operation (Hysterektomie; Adnexektomie und pelvine Lymphadenektomie).</p> <p>Staging gemäß FIGO 1988.</p> | Magnetresonanztomografie (MRT). | | | <p>erfahrenen Untersuchern durchgeführt wird, zeigt 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</p> | |

2.2. Früherkennung/Diagnostik des Endometriumkarzinoms

| Referenz | Studientyp/ Evidenzklasse | Untersuchte Population | Intervention | Kontrolle | Untersuchte Endpunkte | Hauptergebnisse | Methodische Bemerkungen |
|------------------|---|--|--|--|--|--|--|
| | | | | | | <p>Gesamtgenauigkeit: 84 %.</p> <p>MRT:</p> <p>Sensitivität: 84 %, Spezifität: 81 %, PPV: 77 %, NPV: 87 %, diagnostische Genauigkeit: 82 %.</p> | |
| Selman 2008 [70] | <p>Systematischer Review von Tests zur diagnostischen Genauigkeit (MRT = 4 Studien; CT = 5 Studien; Sentinel-Lymphknotenbiopsie = 8 Studien).</p> <p>LoE 3</p> | <p>Frauen mit einem primären Endometriumkarzinom. Summarische Angaben: siehe Effektschätzer.</p> | <p>MRT; CT; Sentinel-Lymphknotenbiopsie.</p> | <p>Die anschließenden histologischen Befunde (der Lymphknoten) der Pathologen.</p> | <p>Lymphknotenmetastasen: ja/nein.</p> | <p>Das MRT ist die genaueste diagnostische Methode, um den Lymphknotenstatus der Patientin mit einem frühen Endometriumkarzinom vorherzusagen.</p> <p>Effektschätzer:</p> <p>MRT: 4 Studien; 211 Patientinnen; Sensitivität 72 % (95 % CI: 55-58 %); Spezifität 97 % (95 % CI: 93-99 %).</p> <p>CT: 5 Studien; 279 Patientinnen; Sensitivität 45 % (95 % CI: 28-64 %); Spezifität 88 % (95 % CI: 78-94 %).</p> | <p>Die methodische Qualität der Originalstudien war heterogen (nach QUADAS²). Keine Angaben zu Verblindung.</p> <p>Random-effects-Modell wurde berechnet.</p> <p>Keine Angaben zu Publication Bias.</p> |

2.2. Früherkennung/Diagnostik des Endometriumkarzinoms

| Referenz | Studientyp/ Evidenzklasse | Untersuchte Population | Intervention | Kontrolle | Untersuchte Endpunkte | Hauptergebnisse | Methodische Bemerkungen |
|----------------------|--|---|---|---|--|--|---|
| | | | | | | Sentinel-Lymphknoten-biopsie: 8 Studien; 116 Patientinnen; Sensitivität 79 % (95 % CI: 58-91 %); Spezifität 96 % (95 % CI: 89-99 %). | |
| Timmermans 2010 [71] | Metaanalyse von 3 früheren Metaanalysen (13 randomisiert-kontrollierte Studien) zur diagnostischen Genauigkeit LoE 1 | 2.896 Frauen mit postmenopausaler Blutung, davon 259 Endometriumkarzinom-Fälle. | Kombinierte metaanalytische Berechnungen (ROC ⁴ und AUC ⁵) 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. [72]: Cut-off von 5 mm (n = 35). Gupta et al. [73]: Cut-off von ≤ 5 mm (n = 57). Tabor et al. [74]: Cut-off n.a., da dieser als nicht sinnvoll zur diagnostischen Genauigkeit angesehen wird, aufgrund zu hoher falsch-positiver Rate (n = 48). Timmermans et al. [71] geben hier nun | Random-effects-Modell wurde berechnet (p < 0,01). Keine Angaben zu Publication Bias. |

2.2. Früherkennung/Diagnostik des Endometriumkarzinoms

| Referenz | Studientyp/ Evidenzklasse | Untersuchte Population | Intervention | Kontrolle | Untersuchte Endpunkte | Hauptergebnisse | Methodische Bemerkungen |
|----------|------------------------------|---------------------------|--------------|-----------|-----------------------|--|----------------------------|
| | | | | | | <p>einen Cut-off an von 3 mm endometrialer Dicke bei PMB³, um Endometriumkarzinome auszuschließen.</p> <p>Effektschätzer: (fußend auf individuellen Patientinnen-Daten):</p> <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> | |

1 Siehe hierzu auch die externe Auswertung des ceb.

2 [75], [76].

3 PMB: Postmenopausale Blutungen.

4 ROC: Receiver operating characteristics analysis.

5 AUC: Area under the curve.

2.3. Therapie der Präkanzerosen und des frühen Endometriumkarzinoms

| Referenz | Studientyp/ Evidenzklasse | Untersuchte Population | Intervention | Kontrolle | Untersuchte Endpunkte | Hauptergebnisse | Methodische Bemerkungen |
|-----------------------|---|---|--|--|---|--|--|
| Antonsen 2012 [77] | 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 einem lokalen Pathologen. | 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 o.g. Endpunkte mit Alter, BMI und Menopause. | In 59 % der Fälle liegt bei präoperativer Diagnose atypische endometriale Hyperplasie ein invasives Endometrium- karzinom vor. 60 % der Frauen mit Diagnose atypische endometriale Hyperplasie hatten ein Endometrium- karzinom, 20 % davon sogar FIGO IB; da bei IB die Lymphadenek- tomie erfolgen sollte, ist die Therapie besser in onkologischen Zentren aufgehoben. Effektschätzer: Krebs korreliert signifikant mit Alter ($p < 0,0001$) und Menopause ($p < 0,001$). 80 % der postmenopausalen Frauen hatten ein | Die Aussage „besser in Zentren aufgehoben“ ist nicht evidenz- basiert. |

2.3. Therapie der Präkanzerosen und des frühen Endometriumkarzinoms

| Referenz | Studientyp/ Evidenzklasse | Untersuchte Population | Intervention | Kontrolle | Untersuchte Endpunkte | Hauptergebnisse | Methodische Bemerkungen |
|-----------------|---|---------------------------|--|---|--|--|--|
| | | | | | | höheres postoperatives Krebsrisiko, verglichen mit der prämenopausalen Gruppe (OR 2,8). Kein signifikanter Unterschied bestand in Korrelation zu BMI (p = 0,25). | |
| Baker 2012 [78] | 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 MD Consult Australia. 1 prospektive, 1 retrospektive Fallserie mit Levonorgestrel-Intrauterin-pessaren . | Verschiedene Dosen Medroxyprogesteronacetat (MPA) oder Megestrolacetat (MGA) oral in Fallserien (prospektiv oder retrospektiv). | Pathologische Remissionsrate, Progressionsrate, Rezidivrate. | Es fehlt an belastbarer Evidenz für die Effektivität von Progesteron bei komplexen atypischen endometrialen Hyperplasien oder frühen Endometriumkarzinomen. Die zur Verfügung stehende Evidenz zeigt, dass eine Behandlung mit oralen Progesteronen genauso effektiv zu sein scheint wie die intrauterine. Effektschätzer: Orale Gestagene: | Eingeschlossene Fallserien von niedriger Qualität; unterschiedliche Medikamente und Dosierungen in den einzelnen Studien. Angaben zu Publication Bias vorhanden. |

2.3. Therapie der Präkanzerosen und des frühen Endometriumkarzinoms

| Referenz | Studientyp/ Evidenzklasse | Untersuchte Population | Intervention | Kontrolle | Untersuchte Endpunkte | Hauptergebnisse | Methodische Bemerkungen |
|----------------|---|--|--|--------------------------------|--|---|---|
| | | | | | | <p>pathologische Komplettremission (pCR) 74 % (AEH) (CI: 95 % 65–81 %), 72 % (Endometriumkarzinome) (95 % CI: 62–80 %); Progression unter Therapie 2,7 %; n = 6/219); Rezidiv nach initialem Ansprechen: 20 %; n = 32/159).</p> <p>Intrauterine Gestagene:</p> <p>pCR 68 % (n = 22 Endometriumkarzinome) (95 % CI: 45–86 %).</p> | |
| Chan 2007 [79] | Retrospektive Datenbankanalyse von Fallserien LoE 3 | <p>39.396 Frauen (Durchschnittsalter 65 Jahre) mit Endometriumkarzinom.</p> <p>Interventionsarm: 12.333 (31,3 %) Frauen.</p> <p>Kontrollarm: 27.063 Frauen, davon hatten 24.436 eine Hysterektomie (90,3 %); 2.627</p> | Hysterektomie, beidseitige Salpingo-ophorektomie + Lymphadenektomie (LNE) , hier definiert als Entfernung von mindestens einem Lymphknoten. | Keine Lymphadenektomie. | Krankheitsspezifisches 5-Jahres-Überleben. | <p>Lymphadenektomie ist mit einem verbesserten krankheitsspezifischen Überleben bei Endometriumkarzinom Stadium I G3 und höher assoziiert. Bei Stadium I G1 oder G2 bringt die Lymphadenektomie keinen Vorteil.</p> | <p>Keine Randomisierung. Keine Kriterien, wann Lymphadenektomie angewandt wurde und wann nicht.</p> <p>Hoher Selection Bias: Patientinnen, die eine LNE bekamen, waren jünger und gesünder.</p> |

2.3. Therapie der Präkanzerosen und des frühen Endometriumkarzinoms

| Referenz | Studientyp/ Evidenzklasse | Untersuchte Population | Intervention | Kontrolle | Untersuchte Endpunkte | Hauptergebnisse | Methodische Bemerkungen |
|----------|------------------------------|---|--------------|-----------|-----------------------|--|----------------------------|
| | | <p>Frauen hatten keine Hysterektomie.</p> <p>Staging gemäß FIGO (1988).</p> | | | | <p>Effektschätzer:</p> <p>Krankheits-spezifisches-5-Jahres-Überleben; Stadium I-IV mit LNE: 95,5 %, 90,4 %, 73,8 %, 53,3 %; ohne LNE: 96,6%, 82,2 %, 63,1 %, 26,9 %. (p < 0,05 für Stadium I; p < 0,001 für die Stadien II-IV.</p> <p>Krankheitsspezifisches 5-Jahres-Überleben mit Hysterektomie 94,2 % versus 57,9 % ohne Hysterektomie; Stadium I G1: 98 % und II G2 96 % Gesamtüberleben.</p> | |

2.3. Therapie der Präkanzerosen und des frühen Endometriumkarzinoms

| Referenz | Studientyp/ Evidenzklasse | Untersuchte Population | Intervention | Kontrolle | Untersuchte Endpunkte | Hauptergebnisse | Methodische Bemerkungen |
|---------------------|--|--|--|-----------|--|--|--|
| Gallos 2012 [80] | Systematischer Review und Metaanalyse LoE 4 | 559 Frauen mit atypischer endometrialer Hyperplasie (AEH) oder frühem Endometrium- karzinom und fertilitätserhalten- der 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 unterschiedlicher Dosierung, Levonorgestrel- Intrauterinpe- ssar, Gnrh-Analoga, Aromatase- hemmer. | n.a. | Remissionsrate, Rezidivrate und Lebendgeburt-Rate unter fertilitätserhaltenden Maßnahmen. | Fertilitätserhaltende Behandlungen sind machbar: 451 Frauen mit fertilitätserhaltender Therapie; 142 Frauen erhielten assistierte Reproduktions- maßnahmen (56 Schwangerschaften, mind. 1 Lebendgeburt) = Lebendgeburt-Rate: 39,4 %. Spontane Schwangerschaften (aus 309 Frauen; 36 Schwangerschaften, mind. 1 Lebendgeburt) = Lebendgeburt-Rate: 14,9 %. Unterschied statistisch signifikant (p = 0,001). Effektschätzer: Für Endometrium- karzinom: Remissionsrate 76 % (95 % CI: 68- 85,3); Rezidivrate 40 % (95 % CI: 33,1-49,8); | Einschluss kleiner, meist retrospek- tiver Fallserien. Angaben zu Publication Bias vorhanden. Random-effects- Modell wurde verwendet. |

2.3. Therapie der Präkanzerosen und des frühen Endometriumkarzinoms

| Referenz | Studientyp/ Evidenzklasse | Untersuchte Population | Intervention | Kontrolle | Untersuchte Endpunkte | Hauptergebnisse | Methodische Bemerkungen |
|---------------------|---|---|---|-----------|--|--|--|
| | | | | | | <p>Lebendgeburt-Rate: 28 % (95 % CI: 21,6–36,3).</p> <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> | |
| Gunderson 2012 [81] | Systematischer Review (Literatur-Review von 45 Studien: 5 prospektive Serien, 20 retrospektive Fallserien, 20 Fallberichte) LoE 4 | 391 Frauen mit atypischer endometrialer Hyperplasie (AEH) oder Endometriumkarzinom (EC) G1 und endokriner Therapie. | Systematische Literatursuche in MEDLINE 2004 bis 2011. Intervention: Endokrine Therapie: 49 % Medroxyprogesteron (MPA); | 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. Angaben zu Publication Bias vorhanden (Reporting Bias). |

2.3. Therapie der Präkanzerosen und des frühen Endometriumkarzinoms

| Referenz | Studientyp/ Evidenzklasse | Untersuchte Population | Intervention | Kontrolle | Untersuchte Endpunkte | Hauptergebnisse | Methodische Bemerkungen |
|------------------|--|--|--|-----------|---|---|--|
| | | | <p>25 % Megestrolacetat (MGA);</p> <p>19 % Levonorgestrel-Intrauterinpessar;</p> <p>Rest: weitere, nicht näher definierte Gestagene (u. a. Hydroxyprogesteroncaproat).</p> | | | <p>65,8 % versus 48,2 % (p = 0,002).</p> <p>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); Schwangerschaftsrate: 41 % (AEH) und 35 % (EC) (p = 0,39): 117 Lebendgeburten.</p> | Analyse durch renommierte gynäkologische Onkologen. |
| Koskas 2014 [82] | Systematischer Review und Metaanalyse (Register-Nummer: CRD42013004557) LoE 4 | 370 Frauen mit atypischer endometrialer Hyperplasie (AEH) oder Endometriumkarzinom (EC) mit fertilitäts- | Systematische Literatursuche in MEDLINE 1950 bis 2011. Intervention: Diverse Gestagene ohne | n.a. | Remissionsrate, Rezidivrate, Progressionsrate Schwangerschaftsrate unter fertilitätserhaltender Therapie. | Fertilitätserhaltende Therapien können auch bei älteren Patientinnen mit vorhergehender Infertilität und Adipositas angewandt werden. | Einschluss von Fallserien mit schwacher Qualität. Keine Angaben zu Publication Bias. |

2.3. Therapie der Präkanzerosen und des frühen Endometriumkarzinoms

| Referenz | Studientyp/ Evidenzklasse | Untersuchte Population | Intervention | Kontrolle | Untersuchte Endpunkte | Hauptergebnisse | Methodische Bemerkungen |
|---------------|---|--|---|--|--|--|--|
| | | erhaltender Therapie. | Dosisangabe; Tamoxifen, Bromocriptin, Metformin, GnRH- Agonisten, Levonorgestrel- Intrauterinpeessar. | | | 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), Unfruchtbarkeit (OR 2,26; 95 % CI: 1,05– 4,87), Megestrolacetat (OR 2,70; 95 % CI: 1,20– 6,02). Rezidivrate nach 24 Mon.: 30 %; Schwangerschafts- rate: 32 %; Progressionsrate: 15 %; Remissionsrate erreicht nach 9 Mon. Plateau; Rezidivrate steigt kontinuierlich an. | |
| Luo 2013 [83] | Systematischer Review (Cochrane Review) LoE 1 | [Einschluss- kriterium] Frauen mit atypischer endometrialer | [Einschluss- kriterium] Levonorgestrel- Intrauterinpeessar. | [Einschluss- kriterium] Orale Anwendung von Gestagenen. | [zu untersuchende Endpunkte/Outcomes] Effektivität und Sicherheit von intrauterin | Keine Aussage auf Basis von randomisiert- kontrollierten Studien | Systematische Literatursuche Cochrane Central Register of |

2.3. Therapie der Präkanzerosen und des frühen Endometriumkarzinoms

| Referenz | Studientyp/ Evidenzklasse | Untersuchte Population | Intervention | Kontrolle | Untersuchte Endpunkte | Hauptergebnisse | Methodische Bemerkungen |
|----------|------------------------------|--|--------------|-----------|---|--|---|
| | | Hyperplasie oder mit einem frühen Endometriumkarzinom. | | | angewendeten Gestagenen bei atypischer endometrialer Hyperplasie. 1. Outcome: Regressionsrate; direkte Nebenwirkungen der endokrinen Therapie. 2. Outcome: Rezidivrate; Rate an Hysterektomien; weitere Nebenwirkungen; Behandlungszufriedenheit; Lebensqualität. | möglich, da keine geeigneten Studien gefunden wurden. | 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 Infrastructure (CNKI) (1977 bis 2012/November); CBM (China Biomedicine Database) (1995 bis 2012 November); PsycINFO (1988 bis 2012/November). Weitere Suchen in: National Research Register; Meta-Register of Controlled Trials; Chinese Clinical Trial Registry; World Health Organization (WHO) International; Clinical Trials |

2.3. Therapie der Präkanzerosen und des frühen Endometriumkarzinoms

| Referenz | Studientyp/ Evidenzklasse | Untersuchte Population | Intervention | Kontrolle | Untersuchte Endpunkte | Hauptergebnisse | Methodische Bemerkungen |
|--------------------|--|---------------------------|--------------|-----------|-----------------------|-----------------|---|
| | | | | | | | Registry Platform; Clinical Trials gov.; graue Literatur. |
| Zaino 2014 [84] | Keine Studie: Buchkapitel; methodologische Einordnung: S1- Empfehlung auf höchstem Niveau (WHO). | | | | | | |

2.4. Operative Therapie des Endometriumkarzinoms

| Referenz | Studientyp/ Evidenzklasse | Untersuchte Population | Intervention | Kontrolle | Untersuchte Endpunkte | Hauptergebnisse | Methodische Bemerkungen |
|----------------|---|--|---|-----------|---|---|--|
| Alay 2015 [85] | Retrospektive Fallserie LoE 4 | 204 Frauen mit Lymphadenektomie bei Endometrium- karzinom insgesamt (aus 465 operierten Frauen); 44 davon hatten Metastasen. (= 22 %). Drop-out- Rate: n = 25. | Staging gemäß FIGO 2009 und als Laparotomie durchgeführt durch gynäkologische Onkologen: Hysterektomie + beidseitige Salpingo- ophorektomie + systematische pelvine and paraaortale Lymphadenek- tomie + Omentektomie + Spülzytologie. | n.a. | Das Verhältnis der paraaortalen Metastasen zum Bereich der Arteria mesenterica inferior. Klinisch-pathologische Merkmale dieser Patientinnen. | 27 Patientinnen hatten paraaortale Metastasen, davon 11 supramesenterisch, 4 intramesenterisch, 12 beides. Patientinnen mit Lymphgefäßbeteili- gung in beiden Bereichen (intra- und supramesenterisch) hatten gleichsam ein höheres Risiko für pelvine Lymphknotenme- tastasen und Zervixinfiltration als Patientinnen, bei denen nur ein Bereich betroffen war. Effektschätzer: Wenn Lymphknoten- befall vorliegt, steigt die Wahrscheinlich- keitsrate für ein Rezidiv von 6,3 % auf 24,3 % ($p = 0,001$). Aussage der Autoren daher: „Lymphadenec- | Diese Arbeit steht im Zusammenhang mit einer prospektiven Studie aus der Autorengruppe: Turan T, Yilmaz SS, Hizli D et al. (2011) A prospective evaluation of lymphatic dissemination in endometrial cancer. Int J Gynecol Cancer 21(5):864-869. |

2.4. Operative Therapie des Endometriumkarzinoms

| Referenz | Studientyp/ Evidenzklasse | Untersuchte Population | Intervention | Kontrolle | Untersuchte Endpunkte | Hauptergebnisse | Methodische Bemerkungen |
|------------------|--|--|---|-----------|--|--|---|
| | | | | | | tomy should be performed up to the level of renal vein in case of the presence of indication for lymphadenectomy in patients with endometrial cancer.“ | |
| Barlin 2010 [86] | Review (Metaanalyse) von 14 retrospektiven Fallserien LoE 4 | 672 Frauen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom insgesamt. | Literatursuche in PubMed; Such-Zeitraum nicht angegeben: Studien von 1997 bis 2009 wurden eingeschlossen. | | Relativer Einfluss der multiplen prognostischen Variablen auf das mediane Gesamtüberleben bei Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom. | Patientinnen mit kompletter Zytoreduktion haben ein verbessertes Gesamtüberleben. Effektschätzer: Das mediane Gesamtüberleben der Kohorte war positiv assoziiert mit kompletter Zytoreduktion (je 10 % Anstieg verbesserte das | Einschluss nur von retrospektiven Fallserien , diese verfügten nicht über Kontrollen; zusätzliche Therapie (Chemo/ Bestrahlung) nicht klar zugeordnet; zudem nur univariate Analyse . Keine Angaben zu Publication Bias; hohe Wahrschein- |

2.4. Operative Therapie des Endometriumkarzinoms

| Referenz | Studientyp/ Evidenzklasse | Untersuchte Population | Intervention | Kontrolle | Untersuchte Endpunkte | Hauptergebnisse | Methodische Bemerkungen |
|-----------------|--|---|---|-----------|---|--|---|
| | | | Komplette Zytoreduktion; adjuvante Strahlentherapie; adjuvante Chemotherapie. | Keine. | | Überleben um 9,3 Monate) (p = 0,04); postoperative adjuvante Strahlentherapie verbesserte das Überleben um 11 Monate (p = 0,04). Ein Anstieg der Proportion von Patientinnen, die adjuvante Chemotherapie erhielt, war negativ mit Überleben assoziiert (je 10 % Anstieg verminderte das Überleben um 10,4 Monate; p = 0,007). | Wahrscheinlichkeit für Selection Bias. |
| Frost 2015 [87] | Systematischer Review (Cochrane Review) und Metaanalyse von 2 randomisiert-kontrollierten Studien LoE 1 (formal LoE 1, aber nur für Low-risk-Endometriumkarzinome, keine Aussage über High-risk-Endometrium- | 1.945 Frauen mit Endometriumkarzinom insgesamt (Drop-out-Rate: n = 94), welche präoperativ randomisiert worden waren. | Systematische Literatursuche: im Trial Register of the Cochrane Gynaecological Cancer Collaborative Review Group; im Cochrane Central Register of Controlled Trials CENTRAL; 2009, Ausgabe 2, in MEDLINE: 1966 | | 1. Outcome: Gesamtüberleben. 2. Outcome: Progressionsfreies Überleben; Lebensqualität, gemessen mit einer validierten Skala; Nebenwirkungen (u. a. operationsbedingte Morbidität; systemische Morbidität, mit Operation zusammenhängend; | Es wurde keine Evidenz dafür gefunden, dass Lymphadenektomie das Risiko für Tod oder Rezidiv bei Endometriumkarzinom Stadium I mindert . Dabei erhöht die Lymphadenektomie das Risiko für Nebenwirkungen . Effektschätzer: | Update des Cochrane-Reviews aus 2010. Evidenzbewertung mit GRADE. Angaben zu Publication Bias vorhanden; Random-effects-Modell verwendet. |

| Referenz | Studientyp/ Evidenzklasse | Untersuchte Population | Intervention | Kontrolle | Untersuchte Endpunkte | Hauptergebnisse | Methodische Bemerkungen |
|----------|---|---------------------------|--|---|---|--|----------------------------|
| | karzinome; keine Studie zum Unterschied von pelviner und paraaortaler Lymphadenektomie; klare Aussage über Nebenwirkungen.) | | <p>bis 2009/Juni; in EMBASE: 1966 bis 2009/Juni.</p> <p>Publikation 2015: Update-Recherche ab 2009/Juni bis 2015/Juni in den genannten Datenbanken.</p> | Keine pelvine Lymphadenektomie; in der einen Studie häufig extensives Sampling in der Kontrollgruppe. | Lymphödem oder Bildung einer Lymphozele). | <p>Gesamtüberleben: HR = 1,07 (0,81–1,41), moderate Evidenzqualität.</p> <p>Progressionsfreies Überleben: HR = 1,23 (0,96–1,58), moderate Evidenzqualität.</p> <p>Operationsbedingte Morbidität: RR = 1,93 (0,79–4,71), moderate Evidenzqualität.</p> <p>Systemische Morbidität, in Zusammenhang mit Operation: RR = 3,72 (1,04–13,72), moderate Evidenzqualität.</p> <p>Lymphödem oder Lymphozelen-Bildung: RR = 8,39 (4,06–17,3), hohe Evidenzqualität.</p> | |
| | | Pelvine Lymphadenektomie. | | | | | |

2.4. Operative Therapie des Endometriumkarzinoms

| Referenz | Studientyp/ Evidenzklasse | Untersuchte Population | Intervention | Kontrolle | Untersuchte Endpunkte | Hauptergebnisse | Methodische Bemerkungen |
|---------------------|---|--|---|--------------|--|--|---|
| Galaal 2012 [88] | Systematischer Review (Cochrane Review) und Metaanalyse von 8 randomisiert- kontrollierten Studien LoE 1 | 3.644 Frauen mit einem frühen Endometrium- karzinom. Interventionsarm: 2.286 Frauen. Kontrollarm: 1.358 Frauen. | Systematische Literatursuche in The Cochrane Gynaecological Cancer Collaborative Review Group's Trial Register; im Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Issue 3 2012; in MEDLINE bis 2012/April; EMBASE bis 2012/April; graue Literatur und Handsuchen. Laparoskopie. | Laparotomie. | 1. Outcome: Gesamtüberleben (Overall Survival); rezidivfreies Überleben (recurrence-free Survival). 2. Outcome: Lokale Rezidive; Fernmetastasen; schwere Nebenwirkungen. | Beim frühen Endometrium- karzinom ist die Laparoskopie mit dem gleichen Gesamt- und krankheitsfreien Überleben assoziiert wie die Laparotomie. Laparoskopie ist mit einer reduzierten perioperativen Morbidity (weniger Blutverlust) und einer verkürzten Krankenhausaufent- haltsrate assoziiert. Es besteht kein signifikanter Unterschied in der Lebensqualität in beiden Gruppen. Effektschätzer: Kein Unterschied im Gesamtüberleben: HR = 1,14 (0,62-2,10), zugunsten Laparotomie. Rezidivfreies Überleben: HR = 1,13 (0,9-1,42), zugunsten Laparotomie; | Angaben zu Publication Bias vorhanden; Random-effects- Modell (DerSimonian-Test von 1986) verwendet. |

2.4. Operative Therapie des Endometriumkarzinoms

| Referenz | Studientyp/ Evidenzklasse | Untersuchte Population | Intervention | Kontrolle | Untersuchte Endpunkte | Hauptergebnisse | Methodische Bemerkungen |
|---------------|---|--|---|---|-------------------------------------|---|---|
| | | | | | | <p>Perioperativer Tod: HR = 0,76 (0,32–1,79).</p> <p>Blutverlust: Durchschnittsdifferenz = -106,82 ml, 95 % CI: 141,59–72,06.</p> <p>Krankenhausaufenthalt: 2,3 Tage (Laparoskopie) versus 5,5 Tage (Laparotomie) (p < 0,05).</p> | |
| Kim 2012 [89] | <p>Metaanalyse von 9 Studien (2 randomisiert-kontrollierte Studien, 7 Beobachtungsstudien, die bei Cochrane ausgeschlossen wurden.)</p> <p>LoE 4 (Lymphadenektomie für Intermediate-risk-Endometriumkarzinome)</p> | <p>16.995 Frauen mit Endometriumkarzinom insgesamt.</p> <p>Interventionsarm: 8.369 Frauen.</p> <p>Kontrollarm: 8.626 Frauen.</p> | Systematische Lymphadenektomie (hier definiert als die Entfernung von ≥ 10 –11 Lymphknoten). | Unsystematische Lymphadenektomie (hier definiert als die Entfernung von ≤ 10 –11 Lymphknoten). | Gesamtüberleben (Overall Survival). | <p>Der Nutzen der systematischen Lymphadenektomie bei Low-risk-Endometriumkarzinomen ist schwach; aber bei Intermediate- und High-risk-Endometriumkarzinomen steigert sie das Gesamtüberleben der Patientinnen.</p> <p>Effektschätzer:</p> <p>In allen Studien verbesserte die systematische Lymphadenektomie das Gesamtüber-</p> | <p>Die retrospektiven Studien sehen einen Effekt auf das Gesamtüberleben, wenn mehr als 10 Lymphknoten entfernt werden; hauptsächlich basierend auf retrospektiven Analysen der SEER-Datenbank, die heftig umstritten ist (https://seer.cancer.gov/):</p> |

2.4. Operative Therapie des Endometriumkarzinoms

| Referenz | Studientyp/ Evidenzklasse | Untersuchte Population | Intervention | Kontrolle | Untersuchte Endpunkte | Hauptergebnisse | Methodische Bemerkungen |
|------------------|---|--|--------------------------------------|--|---|--|---|
| | | | | | | <p>leben, verglichen mit unsystematischer Lymphadenektomie (HR, 0,89; 95 % CI: 0,82-0,97), nicht aber in den randomisiert-kontrollierten Studien: HR 1,05; 95 % CI: 0,84-1,31) (vgl. dazu auch Frost et al. 2015).</p> <p>Systematische Lymphadenektomie bei Intermediate- und High-risk-Endometriumkarzinomen: HR = 0,74 (0,67-0,83).</p> | <p>Angaben zu Publication Bias vorhanden.</p> <p>Random-effects-Modell wurde verwendet (keine signifikante Variation zwischen den Studien: I² = 0-47 %).</p> |
| Nemani 2008 [90] | Retrospektive Kohortenanalyse (SEER-Datenbank: https://seer.cancer.gov/) LoE 4 | 1.855 Frauen mit Stage I-III uterinem Karzinom erhielten ein operatives Staging: Hysterektomie und beidseitige Salpingo-ophorektomie gemäß AJCC (American Joint | Lymphadenektomie (LNE). | Keine Lymphadenektomie. | Pathologische Prognosefaktoren und Behandlung für Patientinnen mit uterinem Karzinom. | Die zusätzliche Lymphadenektomie verbesserte das 5-Jahres-Gesamtüberleben bei Patientinnen mit Stage I-III uterinem Karzinom, aber die Strahlentherapie nicht. Effektschätzer: | Lymphadenektomie unterschiedlich (Range: 1-90 Lymphknoten); Gruppe heterogen; Lebensqualität nicht abgefragt; keine Angabe, welche Patientinnen Lymphadenektomie erhielten (Bias-Risiko). Durch |
| | | | Strahlentherapie. | Keine Strahlentherapie + keine Lymphadenektomie. | | | |
| | | | Lymphadenektomie + Strahlentherapie. | Lymphadenektomie. | | | |

2.4. Operative Therapie des Endometriumkarzinoms

| Referenz | Studientyp/ Evidenzklasse | Untersuchte Population | Intervention | Kontrolle | Untersuchte Endpunkte | Hauptergebnisse | Methodische Bemerkungen |
|----------------------|--|---|---|-----------|---|--|---|
| | | Committee on Cancer). | | | | Mit zusätzlicher LNE: 5-Jahres- Gesamtüberleben verbesserte sich um 49 % (54 Monate) (95 % CI: 44-72). | Lymphadenektomie Stage Migration (Bias-Risiko). |
| Odagiri 2014 [91] | Retrospektive Fallserie LoE 4 | 266 Frauen mit Endometrium- karzinom insgesamt, die eine Lymphadenektomie erhielten, davon 42 mit Lymphknoten- Metastasen. | Hysterektomie und beidseitige Salpingo- ophorektomie + systematische retroperitoneale Lymphade- nektomie. Staging erfolgte gemäß FIGO 2008. | Keine. | Herausfinden der Stellen, an denen Lymphknoten- Metastasen auftreten können. | Die routinemäßige Entfernung der Leisten-Lymphknoten wird nicht empfohlen; die paraaortale Lymphadenektomie bei Endometrium- karzinom hingegen sollte bis zur Vena renalis ausgedehnt werden. Effektschätzer: 38 % nur pelvine Lymphknoten- Metastasen; 17 % nur paraaortale Lymphknoten- Metastasen; 45 % beides; häufigste Lokalisation für Lymphknoten- Metastasen war paraaortal. | ----- |

2.4. Operative Therapie des Endometriumkarzinoms

| Referenz | Studientyp/ Evidenzklasse | Untersuchte Population | Intervention | Kontrolle | Untersuchte Endpunkte | Hauptergebnisse | Methodische Bemerkungen |
|---------------------|---|--|---|---|--|---|--|
| Takano 2013 [92] | Retrospektive multizentrische (7 Zentren) Kohortenstudie (Gynecologic Oncology Trial and Investigation Consortium of North Kanto: GOTIC-005) LoE 3 | 300 Fälle von Zervixinfiltration. Interventionsarm: n = 112 modifizierte radikale Hysterektomien; n = 74 radikale Hysterektomien. Kontrollarm: n = 114 einfache Hysterektomien. | (Modifizierte ¹) radikale ² Hysterektomie (HE). Postoperative Chemo- und Strahlentherapie. | Einfache ³ Hysterektomie. Postoperative Chemo- und Strahlentherapie. | 1. Outcome: Gesamtüberleben (Overall Survival). 2. Outcome: Progressionsfreies Überleben und Nebenwirkungen. | Kein Benefit für Überleben durch modifizierte radikale Hysterektomie bei Endometriumkarzino m-Patientinnen mit Verdacht auf Zervixinfiltration. Die Multiregres- sionsanalyse ergab die üblichen Risikofaktoren für Gesamtüberleben. Die Art der Operation gehörte nicht dazu , auch nicht für das progressionsfreie und das rezidivfreie Überleben. Aber Anstieg der perioperativen und Folge- Nebenwirkungen bei radikaler Hysterektomie: mehr Bluttransfusionen und schwere Harnentleerungs- störungen (Grading der Nebenwirkungen gemäß Criteria for Adverse Events v4.0.) Effektschätzer: | Weiterführend hierzu s. in der Studie Table 3. |

2.4. Operative Therapie des Endometriumkarzinoms

| Referenz | Studientyp/ Evidenzklasse | Untersuchte Population | Intervention | Kontrolle | Untersuchte Endpunkte | Hauptergebnisse | Methodische Bemerkungen |
|------------------|---|---|--|---|--|--|--|
| | | | | | | <p>Gesamtüberleben bei radikaler Hysterektomie = 83,6 %; bei modifizierter radikaler Hysterektomie = 85,6 % und 85 % bei einfacher Hysterektomie.</p> <p>Progressionsfreies Überleben bei radikaler Hysterektomie = 71,6 %; bei modifizierter radikaler Hysterektomie = 77,7 % und 66,4 % bei einfacher Hysterektomie.</p> | |
| Tanner 2011 [93] | Retrospektive Studie (monozentrische Fallserie am Memorial Sloan-Kettering Cancer Center) LoE 4 | 44 Frauen mit uterinem Karzinom insgesamt, davon n = 14 mit Stadium IIC; n = 30 mit Stadium IVB. 43 Frauen (1 Hysterektomie abgebrochen) hatten eine | R0-Resektion oder optimale Zytoreduktion (= Resttumor ≤ 1 cm). Adjuvante Therapie (Carboplatin, Paclitaxel i. v.+ Strahlentherapie). | Operationstechniken mit Resttumor. Keine adjuvante Therapie. | Einfluss der Zytoreduktion auf progressionsfreies und Gesamtüberleben. | Operative Zytoreduktion ist bei Patientinnen mit fortgeschrittenem uterinem Karzinom mit einer Verbesserung des Gesamtüberlebens assoziiert. Effektschätzer: | Weiterführend hierzu s. in der Studie Table 3. Heterogene Gruppe und Therapien, keine eindeutige Zuordnung; Dosierungsangaben fehlen. |

2.4. Operative Therapie des Endometriumkarzinoms

| Referenz | Studientyp/ Evidenzklasse | Untersuchte Population | Intervention | Kontrolle | Untersuchte Endpunkte | Hauptergebnisse | Methodische Bemerkungen |
|----------|------------------------------|---|--------------|-----------|-----------------------|---|----------------------------|
| | | <p>Hysterektomie und beidseitige Salpingo-Oophorektomie.</p> <p>25 Frauen erhielten eine Lymphadenektomie (pelvin und/oder paraaortal).</p> | | | | <p>57 % R0-Resektion; (n = 25/44); optimale Zytoreduktion erfolgte bei 77 % (n = 34/44).</p> <p>Gesamtüberleben</p> <p>R0-Resektion war mit einer Verbesserung des Gesamtüberlebens von 43 Monaten assoziiert und mit 7 Monaten progressionsfreien Überlebens, verglichen mit Operationstechniken mit Resttumor.</p> <p>Gesamtüberleben mit adjuvanter Therapie = 30,1 Monate, verglichen mit 4,7 Monaten mit keiner adjuvanten Therapie (p < 0,001).</p> <p>In der multivariaten Analyse war nur R0-Resektion + adjuvante Therapie unabhängig voneinander mit Gesamtüberleben</p> | |

2.4. Operative Therapie des Endometriumkarzinoms

| Referenz | Studientyp/ Evidenzklasse | Untersuchte Population | Intervention | Kontrolle | Untersuchte Endpunkte | Hauptergebnisse | Methodische Bemerkungen |
|----------------|--|--|--|---|-----------------------|--|---|
| | | | | | | assoziiert (R0-Resektion: HR = 2,58; p = 0,037; adjuvante Therapie: HR = 7,86; p = 0,002). | |
| Todo 2010 [94] | Retrospektive Kohortenstudie (2 Kohorten aus 2 Zentren) LoE 4 | 671 Frauen mit Endometriumkarzinom insgesamt. Interventionsarm: n = 346 pelvine und paraaortale Lymphadenektomien (LNE). Kontrollarm: n = 325 nur pelvine Lymphadenektomien. | Kombinierte systematische Lymphadenektomie: pelvin und paraaortal. | Systematische pelvine Lymphadenektomie. | Gesamtüberleben. | Das Gesamtüberleben wird durch die paraaortale Lymphadenektomie bei Intermediate-risk-Endometriumkarzinomen und High-risk-Endometriumkarzinomen verbessert . Effektschätzer: Gesamtüberleben bei kombinierter LNE: HR: 0,53 (95 % CI: 0,38-0,76; p = 0,0005). Bei Low-risk-Endometriumkarzinomen keine Verbesserung. Adjuvante Chemotherapie verbessert unabhängig von der Operation das Gesamtüberleben: HR | Junges Kollektiv (Mittelwert = 56 Jahre; Durchschnitt = 56,2 Jahre). lange Rekrutierungsphase insgesamt hohes Risiko für Bias |

2.4. Operative Therapie des Endometriumkarzinoms

| Referenz | Studientyp/ Evidenzklasse | Untersuchte Population | Intervention | Kontrolle | Untersuchte Endpunkte | Hauptergebnisse | Methodische Bemerkungen |
|----------|------------------------------|---------------------------|--------------|-----------|-----------------------|--|----------------------------|
| | | | | | | = 0,59 (95 % CI: 0,37- 1,00; p = 0,0465). | |

- 1 Modifizierte radikale Hysterektomie = hintere Schicht des vesikouterinen Ligaments bleibt stehen, aber mehr der Vaginalwand kann entfernt werden.
 2 Radikale Hysterektomie = Uterus wird en bloc zusammen mit den Parametrien und dem oberen Scheidendrittel (mind. 3 cm) reseziert.
 3 Extrafasziale Technik, ohne Zervixrest.

2.5. Strahlentherapie des Endometriumkarzinoms

| Referenz | Studientyp/ Evidenzklasse | Untersuchte Population | Intervention | Kontrolle | Untersuchte Endpunkte | Hauptergebnisse | Methodische Bemerkungen |
|-------------------|---|--|---|---|--|--|---|
| Kong 2012 [95] | Metaanalyse von 8 randomisiert- kontrollierten Studien (Cochrane- Review, Update) LoE 1 | 7 Studien mit 3.628 Frauen: Vergleich externe Strahlentherapie und keine externe Strahlentherapie (oder vaginale Brachytherapie). 1 Studie mit 645 Frauen: Vergleich von vaginaler Brachytherapie und keiner zusätzlichen Behandlung („no additional treatment“). = 4.273 Patientinnen mit Endometrium- karzinom im Stadium I. | Externe Strahlentherapie. 1 Studie: vaginale Brachytherapie. | Keine externe Strahlentherapie; vaginale Brachytherapie. Keine weitere Behandlung. | Primärer Endpunkt: Gesamtüberleben. Sekundäre Endpunkte: Lokalrezidiv, rezidivfreies Überleben, Fernmetasta- sierung, Endometrium- karzinom-/krebsspezi- fisches Überleben, Toxizität, Lebensqualität. | Kein statistisch signifikanter Einfluss von externer Strahlentherapie auf Gesamtüberleben (HR = 0,99; 95 % CI = 0,82-1,20; p = 0,95); statistisch signifikante Reduktion von Lokalrezidiven durch externe Strahlentherapie (im Vgl. zu ohne externe Strahlentherapie oder nur vaginale Brachytherapie, [HR 0,36; 95 % CI = 0,25- 0,52; p < 0,001]). Erhöhung der Toxizität durch externe Strahlentherapie: sowohl akute als auch langfristig ver- minderte Lebens- qualität. | Unterschiedliche Nachbeobachtungs- zeit, unterschied- liche Zusammen- setzung der Patientinnen- kollektive bzgl. low-intermediate- und high-risk. |
| Nout 2009 [96] | Randomisiert- kontrollierte | 427 Frauen mit High- bis | Pelvine (externe) Strahlentherapie. | Vaginale Brachytherapie. | 1. Outcome: | Vaginale Brachytherapie = | Verblindung ist in diesem |

2.5. Strahlentherapie des Endometriumkarzinoms

| Referenz | Studientyp/ Evidenzklasse | Untersuchte Population | Intervention | Kontrolle | Untersuchte Endpunkte | Hauptergebnisse | Methodische Bemerkungen |
|----------|--|---|--------------|-----------|--|--|---|
| | <p>multizentrische Studie (Ergebnisse der PORTEC-2-Studie: http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=332)</p> <p>LoE 2</p> | <p>intermediate-risk-Endometriumkarzinom (postoperativ) insgesamt (Drop-out-Rate: n = 79). Interventionsarm: 214 Frauen. Kontrollarm: 213 Frauen.</p> | | | <p>5-Jahres-Rezidivrate: vaginales Rezidiv.</p> <p>2. Outcome: Gesundheitsbezogene (kurzfristig) Lebensqualität; Toxizitäten; Lymphknotenbefall-Raten; Fernmetastasen-Raten; Gesamtüberleben.</p> | <p>bessere Lebensqualität.</p> <p>Pelvine (externe) Strahlentherapie = signifikant höhere Nebenwirkungslevel wie Diarrhoe und weitere Darmsymptome inklusive Stuhlinkontinenz. Dies bedeutet weniger Teilnahme an sozialen Aktivitäten und daher eine schlechtere Lebensqualität.</p> <p>Effektschätzer:</p> <p>Lebensqualität vaginale Brachytherapie:</p> <p>Mehr Teilnahme an sozialen Aktivitäten: (p < 0,002), niedrigere Scores an Diarrhoe, Stuhlinkontinenz (p > 0,001); 15 % bei Ausgangspunkt sexuell aktiv, dies steigerte sich im ersten Jahr auf 39 %.</p> | <p>Studiensetting schwer umsetzbar.</p> |

2.5. Strahlentherapie des Endometriumkarzinoms

| Referenz | Studientyp/ Evidenzklasse | Untersuchte Population | Intervention | Kontrolle | Untersuchte Endpunkte | Hauptergebnisse | Methodische Bemerkungen |
|----------------|---|---|--|---|--|--|---|
| | | | | | | Lebensqualität pelvine (externe) Strahlentherapie: Durchschnittlich 21 % Anstieg von Diarrhoe-Scores, verglichen mit vaginaler Brachytherapie (30 % pelvine [externe] Strahlentherapie versus 9 % vaginale Brachytherapie, $p < 0,001$) und 8 % Anstieg der Stuhlinkontinenz-Rate (10 % pelvine [externe] Strahlentherapie versus 2 % vaginale Brachytherapie, $p < 0,001$). | |
| Nout 2010 [97] | Offene, randomisierte Nichtunterlegensstudie (multizentrisch, 19 niederländische Zentren) (Ergebnisse der PORTEC-2-Studie: http://www.trialregister.nl . Register- | 427 Frauen mit Stadium I-II Endometriumkarzinom (postoperativ). Interventionsarm: 213 Frauen. Drop-out-Rate: $n = 8$. | Vaginale Brachytherapie mit 21 Gy in 3 Teilen zu 7 Gy. | Pelvine (externe) Strahlentherapie mit 46 Gy in 2 Gy-Teilen, fünfmal wöchentlich. | 1. Outcome: Vaginale Rezidivrate. 2. Outcome: Lokoregionäre Rezidivrate; Fernmetastasenrate; Gesamtüberleben; krankheitsfreies Überleben, behandlungsbezogene Nebenwirkungen; Lebensqualität. | Vaginale Brachytherapie ist effektiv in der vaginalen Kontrolle, mit weniger gastrointestinalen Toxizitäten als die pelvine (externe) Strahlentherapie. Effektschätzer: | Die Zuteilung der Behandlung war für die Untersucher der PORTEC-2-Studie verblindet. Keine weitere Verblindung (in diesem Studiensetting schwer umsetzbar). |

2.5. Strahlentherapie des Endometriumkarzinoms

| Referenz | Studientyp/ Evidenzklasse | Untersuchte Population | Intervention | Kontrolle | Untersuchte Endpunkte | Hauptergebnisse | Methodische Bemerkungen |
|----------|--|--|--------------|-----------|-----------------------|---|----------------------------|
| | Nummer: ISRCTN16228756 LoE 2 | Kontrollarm: 214 Frauen. Drop-out- Rate: n = 14. | | | | <p>5-Jahres-Rezidivraten vaginale Brachytherapie: 1,8% (95 % CI: 0,6-5,9).</p> <p>5-Jahres-Rezidivraten pelvine (externe) Strahlentherapie: 1,6% (0,5-4,9) (Hazard Ratio: 0,78, 95 % CI: 0,17-3,49; p = 0,74).</p> <p>5-Jahres-Rate lokoregionäre Rezidive:</p> <p>Vaginale Brachytherapie: 5,1% (2,8-9,6).</p> <p>Pelvine (externe) Strahlentherapie: 2,1% (0,8-5,8) (HR 2,08, 0,71-6,09; p = 0,17).</p> <p>Die Fernmetastasen-Rate war vergleichbar (8,3 % versus 5,7 %, HR 1,32, p = 0,46. Ebenso das krankheitsfreie und</p> | |

2.5. Strahlentherapie des Endometriumkarzinoms

| Referenz | Studientyp/ Evidenzklasse | Untersuchte Population | Intervention | Kontrolle | Untersuchte Endpunkte | Hauptergebnisse | Methodische Bemerkungen |
|-------------------|--|--|--|--------------------------------|--|---|----------------------------|
| | | | | | | das Gesamt- überleben. Gastrointestinale Toxizitäten traten signifikant weniger auf mit vaginaler Brachytherapie (12,6 % versus 53,8 %). | |
| Nout 2011 [98] | Randomisiert- kontrollierte Studie (Ergebnisse der PORTEC-1-Studie) LoE 2 | 714 Frauen mit Endometrium- karzinom im Stadium IC G1/2-IB G 2/3 (postoperativ). Interventionsarm: 354 Frauen. Kontrollarm: 360 Frauen. (Drop-out-Rate: s. Fig. 1 in der Studie.) | Pelvine (externe) Strahlentherapie. | Keine zusätzliche Therapie. | Langfristiges Outcome: Lebensqualität (gesundheitsbezogen). Primäre Endpunkte: Risiko für lokoregionäre Rezidive; Gesamtüberleben. | Langfristiges Outcome der PORTEC- 1-Studie zeigt die signifikante Reduktion der lokoregionären Rezidive durch pelvine Strahlentherapie, allerdings ohne Überlebens-Benefit. Unter Berücksichtigung des 15-Jahres-Outcome sollte pelvine Strahlentherapie nicht angewandt werden bei Patientinnen mit Low- und Intermediate- risk-Endometrium- karzinomen. Effektschätzer: | ----- |

2.5. Strahlentherapie des Endometriumkarzinoms

| Referenz | Studientyp/ Evidenzklasse | Untersuchte Population | Intervention | Kontrolle | Untersuchte Endpunkte | Hauptergebnisse | Methodische Bemerkungen |
|------------------|---|--|--|---|---|--|--|
| | | | | | | <p>Lokoregionäre Rezidive (15-Jahres-Outcome): 5,8 % (pelvine Strahlentherapie) versus 15,5 % (keine zusätzliche Therapie) ($p < 0,001$).</p> <p>Gesamtüberleben (15-Jahres-Outcome): 52 % (externe Strahlentherapie) versus 60 % (keine zusätzliche Therapie) ($p = 0,14$).</p> <p>Signifikant höhere Nebenwirkungsraten ($p < 0,01$): Inkontinenz, Diarrhoe, Stuhlinkontinenz.</p> | |
| Ortoft 2013 [99] | Prospektive populationsbasierte Kohortenstudie (mit Daten aus der DEMCA-Studie ¹) LoE 4 | 1.166 Frauen mit Endometriumkarzinom, davon 586 Low-risk-, 231 Intermediate-risk-, und 78 High-risk-Endometriumkarzinome. Interventionsarm: 817 Frauen. | Hysterektomie und beidseitige Salpingo-Oophorektomie; Spülzytologie; Untersuchung extra-uteriner Ausbreitung; Biopsie oder Resektion | (Operatives) Vorgehen wie beim Interventionsarm + postoperative Bestrahlung. | Progressionsfreies Überleben; Gesamtüberleben (Overall Survival). | Die lokale Kontrolle ist besser durch Radiotherapie in frühen Stadien, aber ohne Benefit im Gesamtüberleben. Effektschätzer: 14-Jahres-krankheits- | Unübersichtliche, heterogene Gruppen: 817 versus 78, kein korrektes Verteilen. Heterogene Auswertung der Krankheitsverläufe. Studie nicht methodisch |

2.5. Strahlentherapie des Endometriumkarzinoms

| Referenz | Studientyp/ Evidenzklasse | Untersuchte Population | Intervention | Kontrolle | Untersuchte Endpunkte | Hauptergebnisse | Methodische Bemerkungen |
|--------------------|---|--|--|---|--|--|---|
| | | Kontrollarm: 78 Frauen. Drop-out-Rate: n = 8 (0,7 %). | betroffener Areale, inkl. Entnahme vergrößerter Lymphknoten (keine systematische Lymphadenektomie). Staging gemäß FIGO 1988. | | | spezifisches Überleben: Low-risk: 96 %. Intermediate-risk: 90 %. High-risk: 66 %. 14-Jahres-rezidivfreies Überleben: Low-risk: 93 % (95 % CI: 91-95). Intermediate-risk: 78 % (95 % CI: 72-83). High-risk: 65 % (95 % CI: 53-75). | angelegt im Sinne eines kontrollierten Vergleichs zur Frage +/- Radiotherapie in den Risikogruppen. |
| Reed 2008 [100] | Randomisiert-kontrollierte Phase-III-Studie LoE 3 | 224 Frauen mit uterinem Sarkom Stage I-II, davon 92 mit einem Karzinosarkom. Interventionsarm: 112 Frauen. Kontrollarm: 112 Frauen. Drop-out-Rate: n = 5 (2,3 %). | Hysterektomie und beidseitige Salpingo-Oophorektomie und Strahlentherapie 51 Gy in 28 Teilen, verteilt über 5 Wochen. | Hysterektomie und beidseitige Salpingo-Oophorektomie. | Gesamtüberleben; progressionsfreies Überleben. | Die lokale Kontrolle bei Karzinosarkom wird durch Strahlentherapie verbessert, aber es gibt dadurch keinen Benefit im Gesamtüberleben. Effektgrößen: Medianes Gesamtüberleben: 8,53 Jahre (Radiotherapie) versus 6,78 Jahre (Kontrolle); | Maligne Müllersche Mischtumoren sind hier nur eine Subgruppe. |

2.5. Strahlentherapie des Endometriumkarzinoms

| Referenz | Studientyp/ Evidenzklasse | Untersuchte Population | Intervention | Kontrolle | Untersuchte Endpunkte | Hauptergebnisse | Methodische Bemerkungen |
|------------------|---|--|--|---|--------------------------------------|--|---|
| | | | | | | <p>Hazard Ratio: 1,02 (95 % CI: 0,68–1,53 ; p = 0,923). Statistisch nicht signifikant.</p> <p>Medianes progressionsfreies Überleben: 6,22 Jahre (Radiotherapie) versus 4,93 Jahre (Kontrolle); Hazard Ratio: 1,19 (95 % CI: 0,82–1,2; p = 0,3524).</p> <p>Reduktion der lokalen Rezidive: 14 versus 24, p = 0,004.</p> | |
| Sorbe 2009 [101] | <p>Prospektive, randomisiert-kontrollierte Studie (durchgeführt an 6 europäischen gynäkologischen Tumorzentren)</p> <p>LoE 2</p> | <p>645 Frauen mit Stadium Low-risk- (nach FIGO IA-IB endometrioides) Endometriumkarzinom.</p> <p>Interventionsarm: 319 Frauen.</p> <p>Kontrollarm: 326 Frauen.</p> | <p>Postoperative vaginale Bestrahlung: High-dose Afterloading (Iridium [Ir] 192 oder Kobalt [Co] 60) an 5 Zentren, Low-dose-Rate (LDR) Afterloading (Cäsium [Cs] 137) an einem Zentrum. Verwendung vaginaler Applikatoren oder Ovoiden; Dosis: 5</p> | <p>Es wurde ausschließlich eine Operation durchgeführt.</p> | <p>Rezidivrate; Gesamtüberleben.</p> | <p>Gesamtüberlebensrate der Interventions- und Kontrollarme = statistisch kein signifikanter Unterschied.</p> <p>Effektschätzer:</p> <p>Rezidiv: Unterschied nicht statistisch signifikant (p = 0,114).</p> <p>Vaginales Rezidiv in 1,2 % im Interventionsarm</p> | <p>Keine Verblindung angegeben (in diesem Studiensetting schwer umsetzbar).</p> |

2.5. Strahlentherapie des Endometriumkarzinoms

| Referenz | Studientyp/ Evidenzklasse | Untersuchte Population | Intervention | Kontrolle | Untersuchte Endpunkte | Hauptergebnisse | Methodische Bemerkungen |
|----------|------------------------------|---------------------------|---|-----------|-----------------------|---------------------------------|----------------------------|
| | | | mm, vom Applikator ausgehend: 3 bis 6 fraktionierte Bestrahlungen (3,0 Gy-8,0 Gy), Behandlungszeit: 4 bis 15 Tage. | | | versus 3,1 % im Kontrollarm. | |

1 The danish endometrial cancer study.

2.6. Medikamentöse Therapie des Endometriumkarzinoms

| Referenz | Studientyp/ Evidenzklasse | Untersuchte Population | Intervention | Kontrolle | Untersuchte Endpunkte | Hauptergebnisse | Methodische Bemerkungen |
|------------------------|---|--|---|-----------|--|---|----------------------------|
| Cantrell 2012 [102] | Retrospektive multizentrische Kohortenstudie LoE 4 | 111 Frauen mit uterinem Karzinom (94 FIGO I, 17 FIGO II). Interventionsarm: 52 Frauen insgesamt, im Detail: adjuvante Chemotherapie: n = 29. Strahlentherapie: n = 23. Chemo- + Strahlentherapie: n = 15. Kontrollarm: 44 Frauen. | Adjuvante Chemotherapie, Strahlentherapie; Chemotherapie + Strahlentherapie. Staging gemäß FIGO 1988. | Keine. | Progressionsfreies Überleben; Gesamtüberleben. | Bei einem uterinen Karzinom im FIGO I-II Stadium ist Chemotherapie mit verbessertem progressionsfreiem Überleben assoziiert, verglichen mit Strahlentherapie oder Zwarten. Effektschätzer: Die multivariate Analyse zeigte, dass Chemotherapie (p = 0,003), Lymphgefäß- invasion (p < 0,0001) und vorherige Krebserkrankung (p = 0,004) prädiktiv für das progressions- freie Überleben waren. Gesamtüberleben war schwach assoziiert mit Lymphgefäßinvasion, Hazard Ratio: 3,33 (1,31- 8,43; p = 0,01); | Kleines Kollektiv. |

2.6. Medikamentöse Therapie des Endometriumkarzinoms

| Referenz | Studientyp/ Evidenzklasse | Untersuchte Population | Intervention | Kontrolle | Untersuchte Endpunkte | Hauptergebnisse | Methodische Bemerkungen |
|-------------------|---|--|--|----------------------------|---|---|--|
| | | | | | | Chemotherapie, Hazard Ratio 0,35 (0,12 - 1,04; p = 0,058) („In this population, overall survival was not significantly influenced by adjuvant chemotherapy.“) | |
| Galaal 2014 [103] | Systematischer Review (Cochrane Review) von 4 randomisiert-kontrollierten Studien: [104], [105], [106], [107] LoE 1 | 1.269 Frauen (ab 18 Jahren) mit einem fortgeschrittenen Endometriumkarzinom FIGO Stadium III/IV. Operative Zytoreduktion erfolgte vorab. Genauere Angaben zu Interventions-/ Kontrollarmen: sind in den Einzelstudien zu finden. | Systematische Literatursuche im Cochrane Gynaecological Cancer Collaborative Review Group's Trial Register, im the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (Ausgabe 10 2013), MEDLINE und EMBASE bis 2013/November. Zudem Suche in Online-Datenbanken klinischer Studien. 1. Vergleich: | Adjuvante Strahlentherapie | 1. Outcome: Gesamtüberleben. 2. Outcome: Progressionsfreies Überleben; Nebenwirkungen. | Mit adjuvanter Chemotherapie (Beginn innerhalb von 8 Wochen nach OP) überlebten Patientinnen etwa 25 % länger als nur mit Strahlentherapie nach der OP. Effektschätzer: 1. Vergleich: Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben waren länger mit adjuvanter Chemotherapie versus adjuvanter Strahlentherapie (Gesamtüberleben: Hazard Ratio 0,75, 95 % CI: 0,57-0,99, I ² = 22 %. | Verblindung in diesem Studiensetting nicht möglich. Intention-to-treat-Analyse wurde gemacht, wo möglich. Baseline Treatment war ausgeglichen in: GOG 122 [104], GOG 184 [105]. Angaben zu Publication Bias vorhanden. |

| Referenz | Studientyp/ Evidenzklasse | Untersuchte Population | Intervention | Kontrolle | Untersuchte Endpunkte | Hauptergebnisse | Methodische Bemerkungen |
|-------------------|--|--|---|---|--|--|---|
| | | | <p>Adjuvante Chemotherapie (n = 2 Studien).</p> <p>2. Vergleich: Adjuvante Chemotherapie (n = 1 Studie).</p> <p>3. Vergleich: Adjuvante Chemotherapie (n = 0 Studien: 1 Studie ohne Daten).</p> | <p>Ein sich davon unterscheidendes Chemotherapie-Regime.</p> <p>Adjuvante Chemo-Strahlentherapie-Kombination; Strahlentherapie/ Chemo-Strahlentherapie-Kombination.</p> | | <p>Progressionsfreies Überleben: Hazard Ratio 0,74, 95 % CI: 0,59-0,92, I² = 0 %).</p> <p>2. Vergleich: adjuvante Chemotherapie CPD (Cisplatin/Paclitaxel/ Doxorubicin) versus CD (Cisplatin/Doxorubicin): Hazard Ratio 0,90, 95 % CI: 0,6-1,17).</p> | |
| Galaal 2013 [108] | Systematischer Review (Cochrane Review) von 3 randomisiert-kontrollierten Studien: Homesley et al. 2007; Sutton et al. 2000; Wolfson et al. 2007 | 579 Frauen mit einem uterinen Karzinom. Operatives Staging erfolgte vorab (gemäß FIGO 2009). | Systematische Literatursuche im Cochrane Gynaecological Cancer Group Trials Register, im Cochrane Central Register of Controlled Trials | | <p>1. Outcome: Gesamtüberleben.</p> <p>2. Outcome: progressionsfreies Überleben.</p> | Die adjuvante Kombinations-Chemotherapie ist besser als Ifosfamid alleine; zusätzliche Strahlentherapie bleibt ohne Nutzen (2 Studien/373 Frauen). | Evidenzgrad der eingeschlossenen Studien: LoE 2-4. Angaben zu Publication Bias vorhanden; Random-effects- |
| | | | ologie S3-Leitlinie Endometriumkarzino | | | 8 | |

2.6. Medikamentöse Therapie des Endometriumkarzinoms

| Referenz | Studientyp/ Evidenzklasse | Untersuchte Population | Intervention | Kontrolle | Untersuchte Endpunkte | Hauptergebnisse | Methodische Bemerkungen |
|----------|------------------------------|---|---|--|-----------------------|--|---|
| | LoE 1 | <p>Ifosfamid: 18 % Stage III, 31 % Stage IV, 52 % rezidivierende oder persistierende Erkrankung.</p> <p>Ifosfamid + Paclitaxel: 18 % Stage III, 29 % Stage IV, 52 % Rezidiv/Persistenz.</p> <p>Summarische Angaben der Interventions-/ Kontrollarme: sind in den Einzelstudien zu finden.</p> | <p>(CENTRAL), 2012, Ausgabe 10, MEDLINE und EMBASE bis 2012/ November. Zudem Suche in Online-Datenbanken klinischer Studien, grauer Literatur, Kontaktaufnahme zu Experten.</p> <p>1. Adjuvante Strahlentherapie versus Kombinations-Chemotherapie.</p> <p>2. Adjuvante Mono-Chemotherapie versus Kombinations-Chemotherapie.</p> | <p>Nur Operation.</p> <p>Best Supportive Care.</p> | | <p>Effektschätzer:</p> <p>Mono-Chemo- versus Kombinations-Chemotherapie:</p> <p>Gesamtüberleben:</p> <p>Hazard Ratio = 0,75, 95 % CI: 0,60–0,94.</p> <p>Progressionsfreies Überleben:</p> <p>Hazard Ratio = 0,72, 95 % CI: 0,58–0,90.</p> <p>Signifikant mehr Nebenwirkungen in der Kombinations-Chemotherapie-Gruppe: RR = 3,53, 95 % CI: 1,33–9,37.</p> <p>Strahlentherapie + Kombinations-Chemotherapie = kein statistisch signifikanter Unterschied von Sterblichkeitsrisiko und Fortschreiten der Erkrankung (Gesamtüberleben: HR = 0,71, 95 %CI: 0,48–1,05; progressionsfreies</p> | <p>Modell wurde verwendet.</p> <p>Nomenklatur hier zur üblichen abweichend: „whole body irradiation“ statt „whole abdominal irradiation“.</p> |

2.6. Medikamentöse Therapie des Endometriumkarzinoms

| Referenz | Studientyp/ Evidenzklasse | Untersuchte Population | Intervention | Kontrolle | Untersuchte Endpunkte | Hauptergebnisse | Methodische Bemerkungen |
|---------------------|--|---|--|--|--|---|----------------------------|
| | | | | | | Überleben: HR = 0,79, 95 % CI: 0,53-1,18) (1 Studie/206 Frauen). | |
| Homesley 2007 [109] | Randomisiert-kontrollierte Phase-III-Studie LoE 2 | 214 Frauen insgesamt, davon 179 mit persistierendem oder rezidivierendem uterinen Karzinom FIGO Stadium III oder IV. Interventionsarm: 91 Frauen; 18 % (FIGO Stad. III); 31 % (FIGO Stad. IV); 52 % Rezidiv/Persistenz. Kontrollarm: 88 Frauen; 18 % (FIGO Stad III); 29 % (FIGO Stad IV); 52 % Rezidiv/Persistenz. Drop-out-Rate: n = 35. | Ifosfamid 2,0 g/m² täglich, über 3 Tage (+ Zytoprotektor Mesna). | Ifosfamid 1,6 g/m² täglich, über 3 Tage + Paclitaxel 135 mg/m² als dreistündige Infusion am 1. Tag + Filgrastim ab Tag 4 (+ Zytoprotektor Mesna). | Progressionsfreies Überleben; Gesamtüberleben. | Kombinations-Chemotherapie verbesserte das Gesamtüberleben signifikant, wenn auch letztlich nur schwach bei dieser Entität. Effektschätzer: Medianes progressionsfreies Überleben: Nur Ifosfamid = 3,6 Monate versus 5,8 Monate (Kombinations-Chemotherapie). Medianes Gesamtüberleben: Nur Ifosfamid = 8,4 Monate versus 13,5 Monate (Kombinations-Chemotherapie). 31 % Rückgang des Sterblichkeitsrisikos Hazard Ratio | ----- |

2.6. Medikamentöse Therapie des Endometriumkarzinoms

| Referenz | Studientyp/ Evidenzklasse | Untersuchte Population | Intervention | Kontrolle | Untersuchte Endpunkte | Hauptergebnisse | Methodische Bemerkungen |
|--------------------|---|--|---|--|---|---|---|
| | | | | | | = 0,69; 95 % CI: 0,49–0,97; p = 0,03) und 29 % Rückgang des Progressions-risikos Hazard Ratio = 0,71; 9 5% CI: 0,51–0,97; p = 0,03) in der Kombinations-Chemotherapie-Gruppe. | |
| Johnson 2011 [110] | Metaanalyse von 9 randomisiert-kontrollierten Studien (Cochrane-Review) LoE 1 | 2.197 Frauen mit neu diagnostiziertem Endometriumkarzinom insgesamt, welche eine Hysterektomie mit kurativer Intention erhalten hatten und welche für fit genug für eine adjuvante Chemotherapie eingeschätzt wurden. (Staging in den Studien gemäß FIGO [vor 1988]). Summarische Angaben der Interventions-/ Kontrollarme: sind | Systematische Literatursuche im Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL, The Cochrane Library 2010, Ausgabe 3), MEDLINE und EMBASE bis 2010/ August. Zudem Suche in Online-Datenbanken klinischer Studien, grauer Literatur, Kontaktaufnahme zu Experten. Adjuvante Chemotherapie allein oder kombiniert mit einer anderen | Andere Behandlung, inklusive keine zusätzliche adjuvante Therapie. | 1. Outcome: Gesamtüberleben. 2. Outcome: Progressionsfreies Überleben; an welchen Stellen Rezidive auftreten können; Lebensqualität; Nebenwirkungen. | Platinbasierte Chemotherapie ist mit einem schwachen Benefit für progressionsfreies und Gesamtüberleben assoziiert. Zusätzliche Strahlentherapie spielt dabei keine Rolle. Effektschätzer: Gesamtüberleben wird durch Chemotherapie signifikant verbessert: RR = 0,88 (95% CI: 0,79–0,99. HR = 0,74 (95 % CI: 0,64–0,89). Progressionsfreies Überleben | Analyse zu pelvinen Metastasen war underpowered (Trend = Vorteil von Kombination Strahlentherapie + Chemotherapie). Keine Analyse zu potenziellem Publication Bias. Random-effects-Modell: DerSimonian/Laird-Methode 1986. Selection Bias gegen fortgeschrittenes Stadium, inoperable Fälle und palliative Operationen. Keine Verblindung möglich in den hier |

2.6. Medikamentöse Therapie des Endometriumkarzinoms

| Referenz | Studientyp/ Evidenzklasse | Untersuchte Population | Intervention | Kontrolle | Untersuchte Endpunkte | Hauptergebnisse | Methodische Bemerkungen |
|--------------------------|--|---|--|-----------|---|---|---|
| | | in den Einzelstudien zu finden. | <p>adjuvanten Therapie.</p> <p>(5 Studien: Chemotherapie versus nihil nach vorangegangener Hysterektomie + Strahlentherapie.)</p> <p>(4 Studien: platinbasierte Kombinations-Chemotherapie versus Strahlentherapie.)</p> | | | <p>HR = 0,75 (95 % CI: 0,64-0,89).</p> <p>Zusätzliche Chemotherapie reduziert das Risiko für die Erstmanifestation von Fernmetastasen (RR = 0,79 [95 % CI: 0,68 - 0,92], 5 % Risikoreduktion, Anzahl der notwendigen Behandlungen (NNT) = 20.</p> | analysierten Studiensettings. |
| Martin-Hirsch 2011 [111] | <p>Metaanalyse von 7 randomisiert-kontrollierten Studien (Cochrane-Review)</p> <p>LoE 1</p> | <p>4.556 Frauen mit Endometriumkarzinom insgesamt.</p> <p>3 Studien: Frauen mit einem Endometriumkarzinom im FIGO Stadium I.</p> <p>4 Studien: Frauen mit einem fortgeschritteneren</p> | <p>Systematische Literatursuche im Cochrane Gynaecological Cancer Group Trials Specialised Register, im Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) Ausgabe 2, 2009. MEDLINE und EMBASE bis 2009/April.</p> | | <p>1. Outcome: Gesamtüberleben.</p> <p>2. Outcome: Krankheitsspezifisches Überleben; nicht-krankheitsspezifisches Überleben; kardiovaskulär-spezifisches Überleben; progressionsfreies Überleben; Lebensqualität.</p> | <p>Es gibt keine Evidenz, dass adjuvante Progestagene in der Therapie des frühen Endometriumkarzinoms einen Benefit haben.</p> <p>Effektschätzer:</p> <p>Metaanalyse von 4 Studien = kein signifikanter Unterschied zwischen adjuvanter Therapie</p> | <p>Keine Verblindung des auswertenden Studienpersonals angegeben.</p> <p>Angaben zu Publication Bias vorhanden.</p> <p>Random-effects-Modell: DerSimonian/Laird-Methode 1986.</p> |

2.6. Medikamentöse Therapie des Endometriumkarzinoms

| Referenz | Studientyp/ Evidenzklasse | Untersuchte Population | Intervention | Kontrolle | Untersuchte Endpunkte | Hauptergebnisse | Methodische Bemerkungen |
|-------------------|---|---|---|--|--|--|--|
| | | Endometriumkarzinom. Hysterektomie erfolgte vorab (Staging in den Studien gemäß FIGO [vor 1988]). Summarische Angaben der Interventions-/ Kontrollarme: sind in den Einzelstudien zu finden. | Adjuvante Therapie mit Progestagenen (etwa Medroxyprogesteronacetat oder Hydroxyprogesteroncaproat). | Keine adjuvante Therapie mit Progestagenen. | | mit Progestagen und keiner derartigen adjuvanten Therapie: RR = 1,00 (95 % CI: 0,85-1,18). | |
| Sutton 2000 [112] | Randomisiert-kontrollierte Phase-III-Studie LoE 4 | 224 Fälle, davon 194 Frauen mit fortgeschrittenen oder rezidivierenden uterinen Karzinosarkomen eingeschlossen. Drop-out-Rate: n = 30. Interventionsarm: 102 Frauen. Kontrollarm: 92 Frauen. | Ifosfamid (1,5 g/m ² /Tag) 5 Tage alle 3 Wochen für 8 Zyklen (+ Zytoprotektor Mesna). | Ifosfamid (1,5 g/m ² /Tag) 5 Tage alle 3 Wochen für 8 Zyklen (+ Zytoprotektor Mesna) + Cisplatin (20 mg/m ² /Tag) ¹ . | Gesamtüberleben; progressionsfreies Überleben. | Die zusätzliche Cisplatin-Gabe zum Ifosfamid-Regime beim fortgeschrittenen uterinen Karzinosarkom scheint eine schwache Verbesserung des progressionsfreien Überlebens zu bieten. Allerdings sprechen die hohen Toxizitäten gegen den Gebrauch dieser Kombination. Effektschätzer: Gesamtüberleben: | Hohes Risiko für Bias: Allocation Concealment; Selection Blending. |

| Referenz | Studientyp/ Evidenzklasse | Untersuchte Population | Intervention | Kontrolle | Untersuchte Endpunkte | Hauptergebnisse | Methodische Bemerkungen |
|----------|------------------------------|---------------------------|--------------|-----------|-----------------------|--|----------------------------|
| | | | | | | Kein signifikanter Vorteil, RR = 0,80, 95 % oberes CI: 1,03 (einseitig), p = 0,071. Progressionsfreies Überleben: Durch Kombinations-Chemotherapie leicht verbessert , RR = 0,73 (95 % oberes CI: 0,94 (einseitig), p = 0,02. Mehr und schwerere Nebenwirkungen unter Kombinations-Chemotherapie (p = 0,05) ² . | |

1 Bereits frühzeitig wurde die Dosis des Kombinations-Chemotherapie-Regimes um 20 % reduziert (1 Tag), aufgrund der Toxizität.

2 „Treatment may have contributed to the deaths of 6 patients treated with full doses of ifosfamide and cisplatin for 5 days.“

2.7. Nachsorge/Rezidiv/Metastasen des Endometriumkarzinoms

| Referenz | Studientyp/ Evidenzklasse | Untersuchte Population | Intervention | Kontrolle | Untersuchte Endpunkte | Hauptergebnisse | Methodische Bemerkungen |
|-----------------------|---|---|--------------|-----------|---|---|-------------------------------|
| Bristow 2006 [113] | Retrospektive Kohortenstudie zur Kosteneffizienz von vaginaler Zytologie als Screeningtool LoE 4 | 377 hysterektomierte Frauen mit Endometrium- karzinom (Datenbank zur Tumorregistrierung, Maryland/USA). 2.134 Pap-Tests wurden durchgeführt (1997/01– 2005/06). | 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 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 Endometrium- karzinoms = zu teuer und ineffizient. | Risiko für Selection Bias. |
| Carrara 2012 [114] | 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 | Patientinnen mit einem asymptomatischen Rezidiv zeigten ein besseres klinisches Outcome als solche | Sehr fundierte Analyse. |

2.7. Nachsorge/Rezidiv/Metastasen des Endometriumkarzinoms

| Referenz | Studientyp/ Evidenzklasse | Untersuchte Population | Intervention | Kontrolle | Untersuchte Endpunkte | Hauptergebnisse | Methodische Bemerkungen |
|----------|------------------------------|---------------------------|--------------|-----------|--|---|----------------------------|
| | | | | | asymptomatische Rezidive zu entdecken? Rezidiv-Schema je Follow-up-Vorgehen beschreiben. | <p>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 % 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</p> | |

2.7. Nachsorge/Rezidiv/Metastasen des Endometriumkarzinoms

| Referenz | Studientyp/ Evidenzklasse | Untersuchte Population | Intervention | Kontrolle | Untersuchte Endpunkte | Hauptergebnisse | Methodische Bemerkungen |
|-------------------|--|--|--|-----------|--|---|----------------------------|
| | | | | | | mit symptomatischen Patientinnen. 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). | |
| Covens 2011 [115] | Nicht-randomisierte, einarmige Interventionsstudie (Phase-II-Studie) (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00006903) LoE 3 | 67 Fälle, davon 53 Frauen mit fortgeschrittenem, metastasierendem oder persistentem Endometriumkarzinom, welches nicht kurativ behandelt werden konnte. Drop-out-Rate: n = 14 (21 %). | 250 mg Fulvestrant intramuskulär, alle 4 Wochen. | Keine. | Gesamtüberleben; progressionsfreies Überleben. Ansprechen (mind. 30 % Rückgang der Läsion[en]); Fortschreiten der Erkrankung (mind. 20 % Zunahmen der Läsion[en]); Nebenwirkungen (nach Criteria for Adverse Events). | Fulvestrant zeigt minimale Wirkung beim fortgeschrittenen, metastasierenden oder persistenten Endometriumkarzinom und wurde generell gut vertragen. Effektschätzer: Östrogen- oder progesteronrezeptorpositive Tumoren zeigten ein besseres Outcome: Medianes progressionsfreies Überleben: | |

| Referenz | Studientyp/ Evidenzklasse | Untersuchte Population | Intervention | Kontrolle | Untersuchte Endpunkte | Hauptergebnisse | Methodische Bemerkungen |
|----------|------------------------------|---------------------------|--------------|-----------|-----------------------|--|----------------------------|
| | | | | | | <p>Östrogenrezeptor-positiv: 10 Monate, vs. östrogenrezeptor-negativ: 2 Monate.</p> <p>Medianes Gesamtüberleben: Östrogenrezeptor-positiv: 26 Monate. vs. Östrogenrezeptor-negativ: 3 Monate.</p> <p>Ansprechrate: Östrogenrezeptor-positiv: 16 % (CR&PR). vs. Östrogenrezeptor-negativ: 0 %</p> <p>Der Progesteronrezeptor-status war signifikant korreliert mit der Ansprechrate ($p < 0,02$).</p> <p>Der Östrogenrezeptorstatus war signifikant bezogen</p> | |

2.7. Nachsorge/Rezidiv/Metastasen des Endometriumkarzinoms

| Referenz | Studientyp/ Evidenzklasse | Untersuchte Population | Intervention | Kontrolle | Untersuchte Endpunkte | Hauptergebnisse | Methodische Bemerkungen |
|-----------------------|--|--|---|-----------|---|---|--|
| | | | | | | auf den Progesteronrezeptorstatus ($p < 0,001$), aber nicht statistisch signifikant bezogen auf die Ansprechrate ($p = 0,068$). | |
| Creutzberg 2003 [116] | Randomisiert-kontrollierte Studie (Update-Analyse: 8-Jahres-Überleben) aus Daten der PORTEC-Studie ²⁾ LoE 2 | 714 (von 715 eingeschlossenen) Frauen insgesamt mit einem Endometriumkarzinom 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). | Externe (pelvine) Strahlentherapie (46 Gy). | Keine. | Lokoregionäre Rezidive; Fern-Rezidive; Gesamtüberleben. | Durch die kurative Bestrahlung des vaginalen Rezidivs = 89 % Komplettremission des vaginalen Rezidivs 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) | Keine Angabe zur Verblindung (in diesem Studiensetting schwer umsetzbar). Intention-to-treat-Analyse. |

| Referenz | Studientyp/ Evidenzklasse | Untersuchte Population | Intervention | Kontrolle | Untersuchte Endpunkte | Hauptergebnisse | Methodische Bemerkungen |
|-----------------------------|---|---|--|-----------|--|---|---|
| | | | | | | versus 6 % (Kontrollgruppe) (p = 0,20). Gesamtüberleben nach Follow-up: 71 % (Strahlentherapie) versus 77 % (Kontrollgruppe) (p = 0,18) = kein Unterschied. | |
| Fung-Kee-Fung 2006 [117] | Systematischer Review (gepoolte Daten von 16 nicht- vergleichenden retrospektiven Studien ³ + 2 systematischen Reviews) LoE 4 | Frauen mit Endometrium- karzinom: 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 Routineuntersuchung en 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.) | Keine Daten zur Lebensqualität. Einschluss von zumeist Studien mit niedrigem Evidenzlevel. |

| Referenz | Studientyp/ Evidenzklasse | Untersuchte Population | Intervention | Kontrolle | Untersuchte Endpunkte | Hauptergebnisse | Methodische Bemerkungen |
|---------------------|---|---|---|-----------|---|---|---|
| | | | | | | <p>68 %-100 % der Rezidive traten in den 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 [118] | 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> <p>24 Frauen bekamen ein Rezidiv in 10 Jahren.</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 Untersuchung in den ersten 2 Jahren nach OP; danach alle 6</p> | Sehr kleine Fallserie über langen Zeitraum (1988–1997). |

| Referenz | Studientyp/ Evidenzklasse | Untersuchte Population | Intervention | Kontrolle | Untersuchte Endpunkte | Hauptergebnisse | Methodische Bemerkungen |
|----------|------------------------------|--|--------------|-----------|-----------------------|---|----------------------------|
| | | Operatives Staging erfolgte gemäß FIGO 1988. | | | | <p>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 mit früh diagnostizierten Rezidiven (= Überleben war höher, wenn die Rezidiv-Diagnose nach 17,5 Monaten gestellt wurde, verglichen mit davorliegender</p> | |

2.7. Nachsorge/Rezidiv/Metastasen des Endometriumkarzinoms

| Referenz | Studientyp/ Evidenzklasse | Untersuchte Population | Intervention | Kontrolle | Untersuchte Endpunkte | Hauptergebnisse | Methodische Bemerkungen |
|------------------------|--|---|------------------|--|---|---|---|
| | | | | | | Diagnosestellung [$p = 0,02$]). Überleben nach Rezidiv ist nicht korreliert mit initialem FIGO-Stadium, Tumorgrad oder myometraner Invasion. | |
| Kadkhodayan 2013 [119] | Systematischer Review und Metaanalyse der Literatur (11 retrospektive Studien zur diagnostischen Güte) LoE 3 | 541 Frauen insgesamt mit Verdacht auf Endometriumkarzinom-Rezidiv und/oder Rezidiv gesichert, teils asymptomatisch. Genaue Angaben zu Interventions-/ Kontrollarmen: nur in den Einzelstudien zu finden. | 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: 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 %). Subgruppen-Analyse – Verdacht auf Rezidiv: Sensitivität 95,1 % (95 % CI: 90,5–97,8 %); Spezifität 93,3 % (95 % CI: 88,4–96,6 %). | Keine Verblindung in 6/11 Studien (allerdings ist das Verblinden in diesem Studiensetting teilweise schwer umsetzbar.) Zudem untersuchten die Studien nicht den Zusatznutzen der PET-CT bezogen auf patientenrelevante Parameter. Erstellt unter Berücksichtigung der Deville-Guideline ⁴ . Angaben zu Publication Bias vorhanden. |

| Referenz | Studientyp/ Evidenzklasse | Untersuchte Population | Intervention | Kontrolle | Untersuchte Endpunkte | Hauptergebnisse | Methodische Bemerkungen |
|----------|------------------------------|---------------------------|--------------|-----------|-----------------------|--|----------------------------|
| | | | | | | <p>Asymptomatische Patientinnen:</p> <p>Sensitivität 100 % (95 % CI: 86,3-100 %); Spezifität 92,7 % (95 % CI 88,1-96 %)</p> <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 %).</p> | |

2.7. Nachsorge/Rezidiv/Metastasen des Endometriumkarzinoms

| Referenz | Studientyp/ Evidenzklasse | Untersuchte Population | Intervention | Kontrolle | Untersuchte Endpunkte | Hauptergebnisse | Methodische Bemerkungen |
|------------------|--|--|--|--|---|---|--|
| | | | | | | Behandlungsplan änderte sich in 22-35 % der untersuchten Patientinnen. | |
| Kokka 2010 [120] | 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 Literatur, Kontaktaufnahme zu Experten. Endokrine Therapie mit Progestagenen (u. a. MPA; MGA; Hydroxyprogesteroncaproat); Aromatasehemmern, GnRH-Analoga oder Kombinationen; Kombinationen | Kombination von Chemotherapie-dubletten (Cisplatin/ Doxorubicin); Chemotherapie-tripletten (Paclitaxel/ Cisplatin/ Doxorubicin); Kombination Chemotherapie mit | 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: 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). | Keine Angaben zu Publication möglich, da nur Einzelstudien-Analyse. Es fehlen sinnvolle Studien, eingeschlossene Studien zudem teilweise sehr alt. ⁵ |

2.7. Nachsorge/Rezidiv/Metastasen des Endometriumkarzinoms

| Referenz | Studientyp/ Evidenzklasse | Untersuchte Population | Intervention | Kontrolle | Untersuchte Endpunkte | Hauptergebnisse | Methodische Bemerkungen |
|-----------------------|---|--|---|--|---|--|---|
| | | | mit Chemotherapeutika. | Hormontherapie; Strahlentherapie mit/ohne Chemotherapie; Best Supportive Care. | | | |
| Lee 2011 [121] | Doppelverblindete randomisiert-kontrollierte Studie LoE 3 | 98 Frauen nach Brustkrebs insgesamt (Menopause nach Brustkrebsbehandlung + 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. | Brustkrebspatientinnen, Population enthält keine Frauen mit Endometriumkarzinom . Kleines Kollektiv, aber doppelverblindet. |
| Reddoch 1995 [122] | Retrospektive Kohortenstudie zum Follow-up-Schema | 412 Frauen mit Endometriumkarzinom-Rezidiv nach Diagnose der | Übliches Nachbeobachtungsprotokoll nach Beendigung | Keine. | Nachbeobachtungsprotokoll für das Follow-up nach Endometriumkarzinom. | 44 Rezidive (11 %), Drop-out von 5 Fällen, deren Unterlagen nicht | ----- |

2.7. Nachsorge/Rezidiv/Metastasen des Endometriumkarzinoms

| Referenz | Studientyp/ Evidenzklasse | Untersuchte Population | Intervention | Kontrolle | Untersuchte Endpunkte | Hauptergebnisse | Methodische Bemerkungen |
|----------|------------------------------|--|---|-----------|-----------------------|--|----------------------------|
| | LoE 4 | <p>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>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> | | | <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</p> | |

| Referenz | Studientyp/ Evidenzklasse | Untersuchte Population | Intervention | Kontrolle | Untersuchte Endpunkte | Hauptergebnisse | Methodische Bemerkungen |
|-------------------|---|---|---|-----------|---|--|----------------------------|
| | | | | | | Stadien (II-IV) oder histologische High-risk-Subtypen. Röntgenthorax/Laboruntersuchung: sollte nicht routinemäßig angeboten werden. | |
| Salani 2011 [123] | Retrospektive Fallserie LoE 4 | 154 Frauen mit FIGO Stadium IA Endometriumkarzinom (Staging gemäß FIGO 1988). | Nachsorge nach frühem Endometriumkarzinom gemäß Guideline der NCCN ⁶ und Empfehlungen der ACOG ⁷ (vaginale Zytologie alle 6 Monate in den ersten 2 Jahren nach Diagnose). | 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 asymptomatisches Vaginalrezidiv bei gynäkologischer Untersuchung. Die 154 Patientinnen in dieser Studie bedeuteten Kosten von ca. 7,760 \$ pro Jahr durch vaginale Zytologie. | ----- |

2.7. Nachsorge/Rezidiv/Metastasen des Endometriumkarzinoms

| Referenz | Studientyp/ Evidenzklasse | Untersuchte Population | Intervention | Kontrolle | Untersuchte Endpunkte | Hauptergebnisse | Methodische Bemerkungen |
|-----------------------|---|--|---|-----------|---|--|-----------------------------------|
| Sartori 2007 [124] | Retrospektive Fallserie LoE 4 | 84 Frauen mit Endometrium- karzinom insgesamt. (147 Frauen insgesamt: 84 Frauen mit Endometrium- karzinom + 63 Frauen mit Zervixkarzinom). | 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 Röntgen-Thorax einmal jährlich; wenn klinisch indiziert: abdom. Ultraschall; CT des Beckens/Abdo- mens; Biopsie. | Keine. | Gesamtüberleben: Benefit von Nachsorgeprotokollen für Patientinnen mit rezidivierendem Zervix- und Endometrium- karzinom. | Endometrium- karzinom- Patientinnen zeigten eine signifikant bessere Prognose, wenn ein Rezidiv bei Follow-up entdeckt wurde, als Zervixkarzinom- Patientinnen. Effektschätzer: 78 % der Rezidive (Endometriumkarzi- nom) in den ersten drei Jahren nach Erstbehandlung ; Rezidive in Scheide und Becken hatten besseres Überleben; 55 % Fernmetas- tasen, 52 % hatten Symptome, von den asymptomatischen Rezidiven konnten 92 % mit Ultraschall und CT entdeckt werden. | Gut analysierte Fallstudie. |
| Smith 2007 [125] | Retrospektive Fallserie LoE 4 | 280 (aus 438) Frauen mit rezidivierendem Endometrium- karzinom. | Nachsorge mit gynäkologischer Zytologie zweimal pro Jahr alle 3 Monate die ersten | Keine. | Gesamtüberleben. | Patientinnen mit Low/-intermediate- Risiko könnten von einem intensiven Follow-up-Protokoll | Gut aufgearbeitete Fallstudie. |

| Referenz | Studientyp/ Evidenzklasse | Untersuchte Population | Intervention | Kontrolle | Untersuchte Endpunkte | Hauptergebnisse | Methodische Bemerkungen |
|----------|------------------------------|---------------------------|--|-----------|-----------------------|--|----------------------------|
| | | | 2 Jahre, dann alle 6 Monate (3 Jahr), dann jährlich; wenn klinisch indiziert: CT und CA-125. | | | <p>profitieren; High-risk-Patientinnen vielleicht mehr von einer alternativen Follow-up-Strategie mit Schwerpunkt auf Bildgebung und klinischer Untersuchung in Kombination mit Patientenaufklärung bezüglich der Symptome.</p> <p>Effektschätzer:</p> <p>71 % symptomatisches Rezidiv; 29 % asymptomatisch;</p> <p>5-Jahres-Gesamtüberlebensewahrscheinlichkeit:</p> <p>41 % (asymptomatisch), verglichen mit 28,9 % (symptomatisch) (p = 0,013).</p> <p>Asymptomatische Patientinnen mit Low-/intermediate-Risiko hatten etwas bessere Prognosen: 38 % (asymptomatisch) versus</p> | |

| Referenz | Studientyp/ Evidenzklasse | Untersuchte Population | Intervention | Kontrolle | Untersuchte Endpunkte | Hauptergebnisse | Methodische Bemerkungen |
|--------------------|---|---|----------------------------------|-----------------------------------|--|--|--|
| | | | | | | 25,7 % (symptomatisch), $p = 0,05$. | |
| Thigpen 1999 [126] | Randomisiert-kontrollierte Studie (GOG 81 Protokoll) LoE 2 | 299 (aus 324) Frauen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom insgesamt. Interventionsarm: 145 Frauen. Kontrollarm: 154 Frauen. | 200 mg Medroxyprogesteronacetat. | 1000 mg Medroxyprogesteronacetat. | 1. Outcome: Objektives Ansprechen. 2. Outcome: Gesamtüberleben; progressionsfreies Überleben. | Niedrig dosiertes, 200 mg MPA-Regime wirkt ebenso gut, wenn nicht besser als 1000 mg MPA, mit weniger Nebenwirkungen. 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-/Östrogenrezeptorstatus: 37 % (17/46) Responserate für progesteronrezeptorpositiven Status vs. | Sauberes RCT, das zum Verlassen der ultrahochdosierten MPA-Therapie geführt hat. |

2.7. Nachsorge/Rezidiv/Metastasen des Endometriumkarzinoms

| Referenz | Studientyp/ Evidenzklasse | Untersuchte Population | Intervention | Kontrolle | Untersuchte Endpunkte | Hauptergebnisse | Methodische Bemerkungen |
|-----------------|---|--|--|---|--|---|---|
| | | | | | | <p>8 % (7/86) für progesteronrezeptor-negativen Status (p < 0,001).</p> <p>26 % Responserate (20/77) für östrogenrezeptor-postiven Status vs. 7 % (4/55) für östrogenrezeptor-negativen Status (p = 0,005).</p> | |
| Vale 2012 [127] | <p>Systematischer Review (Cochrane Review) von 14 randomisiert-kontrollierten Studien: 8 zum Vergleich mehr versus weniger Chemotherapie; 5 zum Vergleich unterschiedlicher Chemotherapie-Doubletten</p> <p>LoE 2 (formal LoE 1, aber wegen methodischer Schwächen herabgestuft, s. methodische Bemerkungen)</p> | <p>1.519 Frauen in den 8 Studien zum 1. Vergleich.</p> <p>Frauen mit fortgeschrittenem, rezidivierendem/ metastasierendem Endometriumkarzinom.</p> | <p>Systematische Literatursuche von 1966–2012/Januar in MEDLINE, EMBASE, CENTRAL; im Cochrane Gynaecological Cancer specialist trials register, in relevanten Studien-Datenbanken und grauer Literatur.</p> <p>1. Mehr Chemotherapie versus weniger Chemotherapie.</p> <p>2. Chemotherapie-Doubletten versus</p> | <p>Placebo; Best Supportive Care; andere Chemotherapie.</p> | <p>1. Outcome: Gesamtüberleben; progressionsfreies Überleben.</p> <p>2. Outcome: Lebensqualität.</p> | <p>Mehr Chemotherapie könnte Gesamt- und progressionsfreies Überleben verbessern, „the optimum regimen has still to be defined.“</p> <p>Aber mehr Nebenwirkungen in den Gruppen mit mehr Chemotherapie.</p> <p>Effektschätzer:</p> <p>Mehr Chemotherapie war mit längerem Gesamtüberleben assoziiert: HR = 0,86; 95 % CI: 0,77 –0,96; p = 0,005) und mit längerem</p> | <p>Veraltete Chemotherapieprotokolle mit wenig untersuchter Lebensqualität und Spätfolgen. Kein eindeutiges Ergebnis.</p> <p>Keine Angaben zu Publication Bias.</p> <p>Random-effects-Modell wurde verwendet.</p> <p>Keine Verblindung (hier schwer umsetzbar).</p> |

2.7. Nachsorge/Rezidiv/Metastasen des Endometriumkarzinoms

| Referenz | Studientyp/ Evidenzklasse | Untersuchte Population | Intervention | Kontrolle | Untersuchte Endpunkte | Hauptergebnisse | Methodische Bemerkungen |
|----------|------------------------------|---------------------------|---|-----------|-----------------------|---|----------------------------|
| | | | versus andere Chemotherapie- Dubletten. 3. Vergleich verschiedener Einzelwirkstoffe. | | | progressionsfreien Überleben: n = 1526; HR = 0,82; 95 % CI: 0,74-0,90; p < 0,0001). | |

1 Erste Odds Ratio = Überlebenszeit ab der Erstdiagnose. Zweite Odds Ratio = Überlebenszeit vom Rezidiv an.

2 [128].

3 Davon sind 12 Follow-up-Studien und 4 sind Studien zur Rolle des Tumormarkers CA-125.

4 [129].

5 Hier vor allem: [130], [131], [132].

6 [133].

7 American Congress of Obstetricians and Gynecologists (ACOG).

2.8. Hereditäre Endometriumkarzinome

| Referenz | Studientyp/ Evidenzklasse | Untersuchte Population | Intervention | Kontrolle | Untersuchte Endpunkte | Hauptergebnisse | Methodische Bemerkungen |
|-----------------------|---|--|---|-----------|--|--|---|
| Auranen 2011 [134] | 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 nachgewiesenem 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 Intervallkar- zinome. 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 pro Frauen 1,9-4,4. In 4 Studien Karzinome im Screening (insgesamt 17 Endometrium- | 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 systematischen Reviews und der einbezogenen Studien. Nur in 1 Studie mediane Screening- anzahl berichtet (n = 1). Nur in 1 Studie detaillierte Angabe zu Mutations- trägerinnen. Keine Angaben zu Allokation, Auswertung, Withdrawals, Verblindung, |

2.8. Hereditäre Endometriumkarzinome

| Referenz | Studientyp/ Evidenzklasse | Untersuchte Population | Intervention | Kontrolle | Untersuchte Endpunkte | Hauptergebnisse | Methodische Bemerkungen |
|---------------------|--|--|--|------------------------|---|---|--|
| | | | | | | karzinome, 1 Ovarialkarzinom) detektiert; in 5 Studien Karzinomvorstufen im Screening (25) detektiert; in 4 Studien Intervallkarzinome (5 Endometriumkarzinome, 4 Ovarialkarzinome) berichtet. | Balancierung von Baseline Treatment und Kontrollgruppen, Heterogenität, Publication Bias. |
| Buchanan 2014 [135] | 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 ANECS ² -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. | IHC-Analyse (MLH1, MSH2, MSH6 und PSM2) an FFPE-Tumorproben, Test auf DNA-Methylierung (MLH1) bei MLS1/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 < |

| Referenz | Studientyp/ Evidenzklasse | Untersuchte Population | Intervention | Kontrolle | Untersuchte Endpunkte | Hauptergebnisse | Methodische Bemerkungen |
|----------------------|---|---|--|---|--|--|--|
| | | | | | | <p>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 %.</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>50 % der aufgenommenen Studienpatientinnen.</p> <p>Stellenwert der Testung im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte (Morbidität, Mortalität etc.) in der Studie nicht gesichert. Prospektive Validierung erforderlich.</p> |
| Carcangiu 2010 [136] | Retrospektive Fallserie aus einer Registerdatenbank LoE 4 | <p>23 Frauen mit Endometriumkarzinom mit Lynch-Syndrom (LS) gemäß Amsterdam-Kriterien und mit konstitutioneller LS-Mutation.</p> <p>Interventionsarm: n = 23.</p> <p>Kontrollarm: n = 46.</p> | <p>Auswertung der Tumore bei identifizierten 23 LS-Fällen nach:</p> <p>Alter bei Erstdiagnose, Histologie, FIGO-Grading, vaskuläre Invasion, FIGO-Stadium, Assoziation mit</p> | <p>Gemachte Fälle mit sporadischem Endometriumkarzinom des Pathologie-Instituts Mailand.</p> <p>Matching für Jahr der Diagnose, Patientenalter und fehlender Eigen- und Familienanamnese für LS-assoziierte Tumore.</p> | <p>Histologie; FIGO-Grading/Stadium; vaskuläre Invasion; Assoziation mit anderen Tumoren; Überleben.</p> | <p>Signifikante Unterschiede bezüglich Lynch-Syndrom und sporadischen Endometriumkarzinom-Fällen bezüglich der Häufigkeit der endometrioiden Histologie (eec) (p = 0,0001), der FIGO-Grading-Verteilungen</p> | <p>Einschlusskriterien bzgl. LS-Mutation angegeben. Medianes Follow-up der n = 23: ca. 10 Jahre (2-22).</p> <p>Weitere Angaben u. a. zum Mutationsstatus, Histologie, Behandlung, Überleben und nachfolgenden</p> |

2.8. Hereditäre Endometriumkarzinome

| Referenz | Studientyp/ Evidenzklasse | Untersuchte Population | Intervention | Kontrolle | Untersuchte Endpunkte | Hauptergebnisse | Methodische Bemerkungen |
|---------------------|---|---|--|-----------|--|---|--|
| | | | anderen Tumoren, Überleben. | | | bei eec (p = 0,378) und dem Auftreten der nicht- endometrioiden Histologie. | Kreberkrankungen in 13/23 LS- bezogenen Endometrium- karzinomen (12 Kolon, 2 Mamma, 2 Ovar). Sehr kleine, retrospektive Serie über Register identifizierter Fälle mit Vergleich zu sporadischen Endometrium- karzinom-Fällen der Pathologie am Tumorzentrum, Bias nicht ausgeschlossen, Aussagekraft der Studie eingeschränkt; confirmatorische Studie für weitere Aussagen/Bewer- tungen erforderlich. |
| Dowty 2013 [137] | Retrospektive Kohortenstudie aus Registerdatenbank ³ LoE 3 | 17.576 männliche und weibliche Mitglieder aus Familien, in denen eine deletäre Mutation in MLH1 bzw. MSH2 | Mutations- und Segregations- analysen sowie fragebogen- bezogene Ermittlung zu Kreberkran- | Keine. | Kreberkrankungsrisiken (insbes. kolorektales Karzinom und Endometriumkarzinom) bei MLH1- und MSH2- Mutationsträgern sowie Ermittlung der | Erhöhtes Risiko für Lynch-Krebsarten sowohl bei der einen wie bei der anderen Mutation. | Große, retrospektive, multinationale Registerstudie mit methodischen Einschränkungen. |

2.8. Hereditäre Endometriumkarzinome

| Referenz | Studientyp/ Evidenzklasse | Untersuchte Population | Intervention | Kontrolle | Untersuchte Endpunkte | Hauptergebnisse | Methodische Bemerkungen |
|--------------------|---|--|---|-----------|---|--|---|
| | | identifiziert wurde, und die von 1997–2010 in der Colon Cancer Registry erfasst wurden. Rekrutierung populations- oder klinisch basiert. | kungen und prophylaktischen Maßnahmen. | | Heterogenität dieser Risiken. Ermittlung der altersspezifischen Hazard Ratio über modifizierte Segregationsanalysen, der Risiko-Heterogenitäten, der korrespondierenden kumulativen Risiken, der Risikoverteilungen und der 10-Jahres-Risiken. | MLH1- und MLH2-MutationsträgerInnen sind assoziiert mit einem erhöhten Karzinomrisiko. Effektschätzer: Durchschnittliches Lebenszeitrisiko für Endometriumkarzinom (bis zum 70 Lebensjahr) für MLH1-TrägerInnen: 18 % (95 % CI: 9,1–34) und für MLH2-TrägerInnen 30 % (95 % CI: 18–45). | Prospektive Validierung erforderlich ; Einschränkungen der Daten für Aussagen bzgl. auf Probanden/Familien in Deutschland sind zu berücksichtigen. |
| Egoavil 2013 [138] | 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-Promotor-Hypermethylierung am Tumorgewebe, | 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 Endometriumkarzinom-Screening für Lynch-Syndrom-Patientinnen wird empfohlen. | Tumor-IHC-Analysen verblindet evaluiert durch 2 Pathologen. |

| Referenz | Studientyp/ Evidenzklasse | Untersuchte Population | Intervention | Kontrolle | 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, davon 19 mit humangenetischer Testung, davon 8 Nachweis LS, d. h.</p> | |

2.8. Hereditäre Endometriumkarzinome

| Referenz | Studientyp/ Evidenzklasse | Untersuchte Population | Intervention | Kontrolle | Untersuchte Endpunkte | Hauptergebnisse | Methodische Bemerkungen |
|---------------------|--|--|--|-----------|--|---|--|
| | | | | | | 4,6 % der gesamten Fallserie. | |
| Ferguson 2014 [139] | 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 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 Absicherung dieser Strategie als universelles Screening erforderlich. Effektschätzer: 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 | Nutzen der Screening-Strategie im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte in der Studie nicht geprüft. Keine vollständige Datenlage zur MHI-Methylierung. Für weitere Aussagen konfirmatorische Studie erforderlich. |

| Referenz | Studientyp/ Evidenzklasse | Untersuchte Population | Intervention | Kontrolle | Untersuchte Endpunkte | Hauptergebnisse | Methodische Bemerkungen |
|-------------------|---|--|--|-----------|--|--|--|
| | | | | | | <p>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> | |
| Hampel 2006 [140] | 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- | 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 | Nachweisrate pathogener Keimbahnmutation niedrig (< 2 %); bei diesen bekannte klinische HNPCC-Kriterien überwiegend nicht erfüllt. |

| Referenz | Studientyp/ Evidenzklasse | Untersuchte Population | Intervention | Kontrolle | Untersuchte Endpunkte | Hauptergebnisse | Methodische Bemerkungen |
|----------|------------------------------|---------------------------|---|-----------|-----------------------|---|---|
| | | | Promotor-Methylierungs-analyse) sowie weitere Analysen in einigen MSI-negativen Fällen. | | | <p>Endometriumkarzinom-Fällen.</p> <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-Negativität und abnormem IHC-MSH6-Befund.</p> | Prospektive Validierungen erforderlich. |

2.8. Hereditäre Endometriumkarzinome

| 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. | |
| Helder-Woolderink 2013 ¹ [62] | 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/Hysteroskopie und Abrasio gemäß neuer niederländischer Leitlinie (2011). | 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 Endometriumkarzinoms und seinen Vorstufen bei Frauen mit Lynch-Syndrom. | ----- |
| Lécuru 2008 [141] | Monozentrische, prospektiv | 61 konsekutiv eingeschlossene Frauen (aus 72) mit | Hysteroskopie und endometriale Biopsie zur | Keine. | Wertigkeit der diagnostischen Hysteroskopie und | Keine Empfehlung zur Durchführung des gewählten Ansatzes | Prospektive Validierungen des |

| Referenz | Studientyp/ Evidenzklasse | Untersuchte Population | Intervention | Kontrolle | Untersuchte Endpunkte | Hauptergebnisse | Methodische Bemerkungen |
|----------|--|---|--|-----------|---|---|-------------------------------------|
| | angelegte Beobachtungsstudie LoE 4 | Risiko für HNPCC, davon 12 mit MMR- Genmutationen, 49 mit erfüllten Amsterdam II- Kriterien. | Bestimmung des Vorliegens einer atypischen Hyperplasie oder Karzinom- erkrankung in asymptomatische HNPCC- Patientinnen (Goldstandard: endometriale Biopsie). | | endometriale Biopsie zur Detektion komplexer atypischer Hyperplasien der Karzinome bei asymptomatischen HNPCC- Patientinnen. | 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 einfache Hyperplasie und Karzinom. Kein Nachweis einer Karzinom-erkrankung bei asymptomatischen Patientinnen. Nachweis von | gewählten Ansatzes erforderlich. |

2.8. Hereditäre Endometriumkarzinome

| Referenz | Studientyp/ Evidenzklasse | Untersuchte Population | Intervention | Kontrolle | Untersuchte Endpunkte | Hauptergebnisse | Methodische Bemerkungen |
|-------------------|--|---|--|-----------|---|--|---|
| | | | | | | Endometriumkarzinom bei HNPCC-Patientinnen mit Blutung. Sensitivität der Hysteroskopie für Hyperplasie + Krebs 50 %, Spezifität PPV 100 %, NPV 40 %. | |
| Leenen 2012 [142] | 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 Endometriumkarzinompatientinnen ≤70 Jahre: 6 % der Fälle hat Lynch-Syndrom. Neue Screening-Leitlinien vonnöten, Endometriumkarzinompatientinnen 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) 31 sporadischer MSI-H-Tumore (17 % [95 % CI: 13–24]). In 10/11 | Eingeschränkte Angaben, z. B. zu Familienanamnesen. Keimbahnmutationstestung nur in begrenztem Kollektiv. Zusatznutzen dieses Ansatzes bezogen auf patientenrelevante Parameter nicht geprüft. |

2.8. Hereditäre Endometriumkarzinome

| Referenz | Studientyp/ Evidenzklasse | Untersuchte Population | Intervention | Kontrolle | Untersuchte Endpunkte | Hauptergebnisse | Methodische Bemerkungen |
|---------------|--|--|--|-----------|--|---|--|
| | | | | | | Keimbahnmu- tationsanalyse, 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 [143] | Prospektive, trizentrische (3 US- amerikanische Kliniken) Kohortenstudie LoE 3 | 100 konsekutiv eingeschlossene Frauen (aus 172) unter 50 Jahre bei Erstdiagnose mit Endometrium- karzinom. | Keimbahnmu- tationsanalyse: MLH1-, MSH- Gensequenzierung, MSH6- Gensequenzierung und Large Deletion Testing MLH1, MSH2, MSH6. | Keine. | Bestimmung der Häufigkeit von Lynch-Syndrom- assoziierten Keimbahnmu- tationen in Patientinnen mit unselektiertem Endometriumkarzinom im Alter < 50 Jahre. | Junges Alter (unter 50 Jahre), BMI, positive Familienanamnese und molekulare Tumoruntersuchung können die Wahrscheinlichkeit 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.“ Effektschätzer: n = 9 (9 %) Trägerin einer pathogenen Mutation für LS, in: n | 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 |
|------------------------|---|---|---|--------------------------------------|--|---|---|
| | | | | | | <p>= 1 MLH1-Gen, n = 7 MSH2-Gen, n = 1 MSL- Gen; mit medianem Alter 44 Jahre und BMI 27,6. N = 91 (91 %) keine pathogene Mutation; mit medianem Alter 43 Jahre und BMI 37,5.</p> <p>Unterschiede zu medianem Alter p = 0,27 und BMI p = 0,01.</p> | |
| Manchanda 2012 [66] | Prospektive Kohortenstudie LoE 3 | <p>41 Frauen mit Lynch-Syndrom (aus 69 gescreeenten Frauen mit Lynch- Syndrom) im Alter > 30 Jahre: 4 Endometrium- karzinome wurden entdeckt.</p> <p>Drop-out-Rate: n = 6.</p> <p>Medianes Follow-up: 22 Monate.</p> | 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. | Verdacht auf Lead Time Bias; kleines Kollektiv. |

| Referenz | Studientyp/ Evidenzklasse | Untersuchte Population | Intervention | Kontrolle | Untersuchte Endpunkte | Hauptergebnisse | Methodische Bemerkungen |
|----------|------------------------------|---------------------------|--------------|-----------|-----------------------|--|----------------------------|
| | | | | | | <p>Effektschätzer:</p> <p>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> <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> | |

2.8. Hereditäre Endometriumkarzinome

| Referenz | Studientyp/ Evidenzklasse | Untersuchte Population | Intervention | Kontrolle | Untersuchte Endpunkte | Hauptergebnisse | Methodische Bemerkungen |
|---------------------|--|--|--|---|---|--|---|
| | | | | | | Cut-off der Endometrium-Dicke: 5 mm. | |
| Snowsill 2014 [144] | Health Technology Assessment (Studienregistrierung: PROSPERO CRD42012002436) LoE 4 | Untersuchte Publikationen: n = 42. A) n = 10, davon 1 systematischer Review (technology assessment) plus 9 Primärstudien. B) n = 32 Studien. Population: A) Patienten mit kolorektalem Karzinom im Alter < 50 Jahre und Risiko für Lynch-Syndrom (LS) (gemäß Amsterdam II- oder Bethesda-Kriterien) oder nahe Verwandte mit nachgewiesenem LS. B) Personen mit nachgewiesenem oder möglichem LS. | Systematische Literatursuche 1946–2013 in MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library und weiteren (u. a. EMA, Google). A) Tumorbasierte Testung (auf Veränderungen in den Genen MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 DNA MMR Enzymen; einschließlich MSI, IHC, BRAF, Methylierung). B) Verschiedene Strategien bei kolorektalem Karzinom und Risiko für LS, u. a. IHC, MSI bzw. Keimbahnmutationsanalyse. | A) PCR bzw. konstitutionelle Testung (mittels MLPA). B) Keine Testung bzw. übliche klinische Praxis. | A) Diagnostische Testgüte bei neu diagnostiziertem kolorektalem Karzinom. B) Kosten , Health Outcomes, entdeckte Mutationen zur Ermittlung des diagnostischen Nutzens und Kosten-Wirksamkeits- bzw. Kosten-Nutzen-Analysen zur diagnostischen Strategie. | Testung auf LS bei neu diagnostiziertem kolorektalem Karzinom (< 50 Jahre) ist wirtschaftlich rentabel. Vor genereller Testung der Keimbahn bei kolorektalem Karzinom im Alter < 50 Jahre sind zusätzliche Teststrategien vor humangenetischer Analyse sinnvoll. 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- | Population enthält keine Frauen mit Endometriumkarzinom. Zudem methodische Schwächen der Studien bzw. der Auswertungen, nur 2 randomisiert-kontrollierte Studien, eingeschränkte/keine Angaben zu Patientencharakteristika, Tissuesampling, Allokation, Zensierung, Blinding, Publication Bias etc.; kein Datenpooling möglich. |

2.8. Hereditäre Endometriumkarzinome

| Referenz | Studientyp/ Evidenzklasse | Untersuchte Population | Intervention | Kontrolle | Untersuchte Endpunkte | Hauptergebnisse | Methodische Bemerkungen |
|--------------------------|---|---|---|-----------|---|---|--|
| | | | | | | Sensitivität 88-100 %, Spezifität 68-84 %. B) Alle Test-strategien verbesserten Gesundheits- ergebnisse; ICER aller untersuchten Teststrategien < 20.00€/QALY (außer generelle Keimbahnmu- tationsdiagnostik bis Alter < 70 Jahre). | |
| ten Broeke 2015 [145] | 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-Keimbahn- mutationsanalyse, strukturierte Auswertung zu Ereignissen (u. a. kolorektalem Karzinom, Endometrium- karzinom , andere Krebserkrankung, Tod, letzter Kontakt, letzter DNA-Test eines Familienange- hörigen, 70. Geburtstag), sowie Ermittlung standardisierter, | 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 Endometriumkarzino m bei PMS2- Mutationsträgern (Einschränkung aufgrund strenger Selektionskriterien) mit relevanter intrafamiliärer Heterogenität, die auf weitere Einflussfaktoren schließen lässt. | 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 |
|----------|------------------------------|---------------------------|--|-----------|-----------------------|--|----------------------------|
| | | | altersbezogener bzw. kumulativer Erkrankungsraten. | | | <p>Empfehlungen bezüglich Beratung und Surveillance-Strategien, keine Empfehlung zum Einsatz prophylaktischer Operationen.</p> <p>Effektschätzer: n = 29 Endometriumkarzinome.</p> <p>Kumulative Risiken (mit dem Alter ansteigend):</p> <p>Endometriumkarzinom 11,78 (95 % CI: 2,61–20,09), HR 8,74 (95 % CI: 2,14–35,7).</p> <p>Heterogenität der Risiken innerhalb der Familien:</p> <p>Signifikante SIR der PMS2-Mutationsträger für Karzinome: Dünndarm (SIR 118,9), Nieren-becken (50,5), Ovar (2,0), Mamma (3,8).</p> | |

2.8. Hereditäre Endometriumkarzinome

| Referenz | Studientyp/ Evidenzklasse | Untersuchte Population | Intervention | Kontrolle | Untersuchte Endpunkte | Hauptergebnisse | Methodische Bemerkungen |
|----------------------|--|--|--|---|---|---|---|
| Westin 2008 [146] | Retrospektive fallorientierte Vergleichsstudie aus einer Registerdatenbank LoE 4 | 114 (aus 3.892) Frauen mit Endometrium- karzinom insgesamt. Interventionsarm: 35 Frauen mit einem Endometrium- karzinom des unteren Uterinsegments (inkl. endozervikalem Adenokarzinom) (= LUS). Kontrollarm: 79 Frauen mit einem Endometriumkarzinom der uterinen Kavität (= UC). | Bestimmung klinischer, histo- und molekular- pathologischer, teilweise auch humangen- netischer Parameter bei Fällen mit endometrialem Adenokarzinom des unteren Uterinsegments. | Bestimmung klinischer und histopatholo- gischer 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 endometrialem Karzinom im LUS zu bedenken. Effektschätzer: 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 | Potenzielle Bias- Gefahr. Zudem prospektive Validierungen erforderlich. |

| Referenz | Studientyp/ Evidenzklasse | Untersuchte Population | Intervention | Kontrolle | Untersuchte Endpunkte | Hauptergebnisse | Methodische Bemerkungen |
|----------------|--|--|---|---------------------------|--|---|--|
| | | | | | | <p>Tumorgröße (s. Table 1 in der Studie).</p> <p>Annahme einer Prävalenz von LS in 10/35 (29 %; 95 %-CI: 16-45) in endometrialen Karzinomen des LUS.</p> <p>Bei Vorhandensein eines erstgradig Verwandten mit LS-assoziertem Karzinom signifikant höhere Rate der Diagnosestellung LS bei endometrialem Karzinom im LUS (50 % versus 4,8 %; p = 0,007).</p> | |
| Win 2013 [147] | 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 sowie weitere Ermittlungen zu Kolo- und Sigmoidoskopie- | Durchschnittsbevölkerung. | Zeitbezogene Erkrankungsrisiken an Endometriumkarzinom bei MMR-Mutationsträgerinnen; altersbezogene standardisierte Inzidenzraten (SIR) 10 und 20 Jahre nach Erstdiagnose Endometriumkarzinom; Vergleich zu Risiken der Durchschnittsbevölkerung (unter Bezugnahme auf | Darlegung erhöhter Erkrankungsrisiken für weitere Primärkarzinome bei MMT-Mutationsträgerinnen nach Erstdiagnose Endometriumkarzinom. Für die Ermittlung von potenziellen Erkrankungsrisiken bezogen auf die | Prospektive Validierung und insbesondere auch Klärung bzgl. bestimmter Mutationsstatus erforderlich. Studie prüft weder Screening- noch Präventionsstrategien. |

| Referenz | Studientyp/ Evidenzklasse | Untersuchte Population | Intervention | Kontrolle | Untersuchte Endpunkte | Hauptergebnisse | Methodische Bemerkungen |
|----------|------------------------------|---------------------------|--------------------------------------|-----------|------------------------------------|---|----------------------------|
| | | | Raten, Sensitivitäts- analyse. | | SEER-Datenbankdaten 1973–2000). | <p>nachgewiesene pathogene MMR-Mutation sind weitere größere Studien erforderlich, auch bezüglich der Beratungs- und Anwendung von Präventionsstrategien.</p> <p>Effektschätzer:</p> <p>Höheres Risiko für Endometriumkarzinom-Patientinnen die MMR-Trägerinnen sind, für folgende Entitäten:</p> <p>Kolorektales Karzinom: SIR = 39,9, 95 % CI: 27,2–58,3).</p> <p>Nierenkrebs: SIR = 28,3, 95 % CI: = 11,9–48,6).</p> <p>Harnblasenkarzinom: SIR = 24,3, 95 % CI: 8,56–42,9).</p> <p>Mammakarzinom: SIR = 2,51, 95 % CI: 1,17–4,14).</p> | |

1 Siehe hierzu auch die externe Auswertung des ceb.

2.8. Hereditäre Endometriumkarzinome

2 ANECS = Australian National Endometrial Cancer Study.

3 Studie (Studienregistrierung: C-CP-0606-03) u. a. eingebettet in Colon CFR Projekt: www.coloncfr.org.

2.9. Palliativmedizin/Psychoonkologie/Rehabilitation/Psychosoziale Betreuung/Patientinnenaufklärung

| Referenz | Studientyp/ Evidenzklasse | Untersuchte Population | Intervention | Kontrolle | Untersuchte Endpunkte | Hauptergebnisse | Methodische Bemerkungen |
|-----------------------|--|--|--|---|--|--|--|
| Adamsen 2009 [148] | Randomisiert- kontrollierte Studie (Studiennummer: ISRCTN05322922) LoE 3 | 269 Krebspatienten, die zumindest einen Chemotherapie- zyklus erhalten haben. WHO OP- Status von 0 oder 1 (18–65 Jahre). Frauen: n = 196. Männer: n = 73. Follow-up beendet: n = 235. Interventionsarm: n = 135. Kontrollarm: n = 134. Drop-out-Rate: n = 34 (13 %). | Überwachtes Training (Kardio-, Kraft- und Entspannungstrai- ning; Körperwahrnehmu- ngstraining; Massage). | Konventionelle Therapie (Patienten durften aber körperliche Aktivität selbstbestimmt erhöhen). | Lebensqualität, gemessen am <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire</i> (30 Fragen). 1. Endpunkt: Fatigue. | Körperliches Training reduzierte Fatigue und erhöhte die Vitalität, körperliche Fitness (Sauerstoffaufnahme, Muskelwachstum) und das emotionale Wohlbefinden, nicht aber die Quality of Life. Effektschätzer: Fatigue: Verbesserung um -6,6 Punkte (95 % CI: von -12,3 bis -0,9, p = 0,02; Effektgröße 0,33. Vitalität: Effektgröße 0,55, 95 % CI: 0,27– 0,82. Körperliche Leistungsfähigkeit: | Population enthält keine Frauen mit Endometrium- karzinom. Mittlere Qualität der Evidenz von 7/10 nach PEDro-Skala ¹ für die Sicherheit der Intervention während der Krebstherapie; keine Verblindung (hier schwer umsetzbar). Bias-Gefahr durch Datensammlung auch durch die Trainer. |

2.9. Palliativmedizin/Psychoonkologie/Rehabilitation/Psychosoziale Betreuung/Patientinnenaufklärung

| Referenz | Studientyp/ Evidenzklasse | Untersuchte Population | Intervention | Kontrolle | Untersuchte Endpunkte | Hauptergebnisse | Methodische Bemerkungen |
|--------------------|---|--|--|--|---|--|---|
| | | | | | | Effektgröße 0,37, 95 % CI: 0,09 –0,65). Physisch: Effektgröße 0,37, 95 % CI: 0,10–0,64). Emotional: Effektgröße 0,32, 95 % CI: 0,05–0,59). Geistige Gesundheit: Effektgröße 0,28 95 % CI: 0,02–0,56). | |
| Bakitas 2015 [149] | Multizentrische, ambulante randomisiert-kontrollierte Studie (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01245621) LoE 2 | 207 Krebspatienten (aus 545): solide Tumoren oder maligne hämatologische Erkrankungen im fortgeschrittenen Stadium, Pat. aus einem US-amerikanischen Krebszentrum, einem Veterans Affairs Medical Center und weiteren Kliniken wurden verblindet randomisiert eingeschlossen. Drop-out-Rate: n = 338. | Frühe Palliativtherapie: Initiales Beratungsgespräch und 6 telefonische Beratungssitzungen. | Spätere Intervention (nach 3 Monaten). | Primärer Endpunkt: n. a. Auswahl sekundärer Endpunkte ² : QoL (<i>FACIT-Pa</i>): 0. Symptomkontrolle (<i>QUAL-E</i>): 0. Stimmung (<i>CES-D</i>): 0. 1-Jahres- und Gesamtüberleben: +. Todesort: 0. | Initiale Palliativtherapie zeigte keine statistisch signifikanten Unterschiede bezogen auf Outcomes und Ressourcennutzung. Aber 1-Jahres-Überleben war besser, verglichen mit der späteren Gruppe. Effektschätzer: 1-Jahres-Überleben: Differenz: 15 % (frühe Gruppe: 63 %; späte Gruppe: 48 %; p = 0,038). Von den Patienten wurden keine | Population enthält keine Frauen mit Endometriumkarzinom. |

2.9. Palliativmedizin/Psychoonkologie/Rehabilitation/Psychosoziale Betreuung/Patientinnenaufklärung

| Referenz | Studientyp/ Evidenzklasse | Untersuchte Population | Intervention | Kontrolle | Untersuchte Endpunkte | Hauptergebnisse | Methodische Bemerkungen |
|-------------------|--|--|---|--------------------|--|---|---|
| | | | | | | statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich Lebensqualität, Symptomkontrolle oder Stimmung berichtet. | |
| Bourke 2011 [150] | Randomisiert-kontrollierte Studie LoE 3 | 18 Krebspatienten. Einschlusskriterien: Histologisch gesichertes Kolonkarzinom (Staging gemäß Duke A-C); 6 bis 24 Monate vorher operiert. Interventionsarm: n = 9 (4 Frauen, 5 Männer). Kontrollarm: n = 9 (2 Frauen, 7 Männer). Drop-out-Rate: n = 1 (6 %). | 12-wöchige Änderung der Lebensgewohnheiten: überwachtes Heimtraining und Diät-Schulung. | Standard-Therapie. | Gesundheitsbezogene Lebensqualität; aerobe Belastungstoleranz; Leistungsfähigkeit; Kraftzuwachs; Anthropometrie. | Die Ergebnisse zeigen, dass eine pragmatische Änderung der Lebensgewohnheiten einen Einfluss auf Ernährungsgewohnheiten, Fatigue und areobe Belastungstoleranz hat. Desiderat: Validierung in einer größeren randomisiert-kontrollierten Studie. Effektschätzer: Adhärenz: überwachtes Training: 90 %; selbstbestimmtes Training: 94 %. Geringe Fluktuation (Attrition): 6 %. | Population enthält keine Frauen mit Endometriumkarzinom. 8/10 nach PEDro-Skala: keine Verblindung von Patienten und Therapeuten. Sehr kleine Gruppen. |

| Referenz | Studientyp/ Evidenzklasse | Untersuchte Population | Intervention | Kontrolle | Untersuchte Endpunkte | Hauptergebnisse | Methodische Bemerkungen |
|---------------------|------------------------------|---|--|-----------|-----------------------|---|--|
| | | | | | | <p>Reduktion Fatigue: p = 0,05.</p> <p>Trainingsverhalten: Verbesserung p = 0,068.</p> <p>Aerobe Belastungs- toleranz: Verbesserung p = 0,010.</p> <p>Reduktion Waist-to- hip-Ratio: p = 0,002.</p> <p>Mehr Ballaststoff- aufnahme: p = 0,044.</p> <p>Kein Unterschied in der Lebensqualität: p = 0,795.</p> | |
| Brown 2011 [151] | Metaanalyse LoE 1 | 3.254 erwachsene Krebsüberlebende (Altersdurchschnitt 53,8 Jahre) (durchschnittl. 6,7 Monate nach Diagnose) mit verschiedenen Krebserkrankungen in diversen Diagnose-Stadien: | Systematische Literatursuche ⁴ nach randomisiert- kontrollierten Studien wurde durchgeführt: Suchbegriffe: Krebs, Training, Fatigue. | | Fatigue. | <p>Moderates körperliches (Kraft-)Training mit theoretischer Basis (Schulung) reduziert Fatigue bei älteren Krebsüberlebenden.</p> <p>Das Training sollte multidimensional und auf den jeweiligen Patienten je nach</p> | <p>Population enthält keine Frauen mit Endometrium- karzinom.</p> <p>Angaben zu Publication Bias vorhanden. Random-effects- Modell wurde verwendet.</p> |

| Referenz | Studientyp/ Evidenzklasse | Untersuchte Population | Intervention | Kontrolle | Untersuchte Endpunkte | Hauptergebnisse | Methodische Bemerkungen |
|-----------------------|--|---|--|-------------------|--|---|--|
| | | <p>Mammakarzinom; Prostatakarzinom; Lymphom; kolorektales Karzinom; Leukämie.</p> <p>Fatigue patientenermittelt gemäß verschiedener Skalen³.</p> <p>44 eingeschlossene Studien (aus 7.245).</p> <p>Angaben zu Interventions-/ Kontrollarmen: nur in den Einzelstudien zu finden.</p> | 48 unterschiedliche Interventionen körperlichen Trainings. | Standardtherapie. | | <p>Entität individuell zugeschnitten sein.</p> <p>Effektschätzer:</p> <p>Fatigue-Levels im Vergleich zur Kontrolle reduziert: d_p = 0,31 (95 % CI: 0,22-0,40).</p> <p>Intensität des Trainings in direkter Proportion zum Rückgang der (b = 0,60; p = 0,01): Der Effekt war stärker in den Studien von höherer Qualität (= höherer PEDro-Score) (b = 0,23; p < 0,05).</p> <p>Fatigue-Level reduzierten sich stärker, wenn das Training durch eine theoretische Basis unterfüttert worden war (b = 0,48; p < 0,001), oder wenn die Patienten älter waren (b = 0,24; p = 0,04).</p> | |
| Brumley 2007 [152] | Multizentrische randomisiert- kontrollierte Studie | 297 Patienten mit Lebenserwartung < 1 Jahr: ein- oder | Interdisziplinäres (Ärzte, Pflegepersonal, | Standardtherapie. | Zufriedenheit mit der Pflege; Gebrauch medizinischer Leistungen; | Ein Palliativ- Programm, welches sich auf Pflege zu | Population enthält keine Frauen mit |

| Referenz | Studientyp/ Evidenzklasse | Untersuchte Population | Intervention | Kontrolle | Untersuchte Endpunkte | Hauptergebnisse | Methodische Bemerkungen |
|----------|------------------------------|--|--|-----------|--|--|-----------------------------|
| | LoE 2 | mehrmalige Klinik-Besuche im letzten Jahr. 47 % mit einer Krebserkrankung. Interventionsarm: n = 145. Kontrollarm: n = 152. Drop-out-Rate: s. Abb. 1, S. 996 in der Studie. | Sozialarbeiter) Palliativ-Programm: Heimpflege-Hospizmodell. | | Ort des Todes; Pflege-/ Behandlungskosten. | Hause stützt, erhöht signifikant die Patientenzufriedenheit und reduziert dabei die Kosten der medizinischen Leistungen bei terminal Kranken. Effektschätzer: Verbessert: Zufriedenheit (p > 0,05); 93 % sehr zufrieden mit der Pflege in der Interventionsgruppe versus 81 % in der Kontrollgruppe. Kein Unterschied: Überleben. Nicht erfasst/Nicht berechnet: Symptome; Stimmung; Pläne zur Intensivpflege. Ressourcennutzung: 33 % geringere Kosten in der Interventionsgruppe versus Kontrollgruppe (p = 0,03; 95 % CI: \$ 12,411-\$ 780; R ² = 0,16); Todesort zu | Endometriumkarzinom. |

2.9. Palliativmedizin/Psychoonkologie/Rehabilitation/Psychoziale Betreuung/Patientinnenaufklärung

| Referenz | Studientyp/ Evidenzklasse | Untersuchte Population | Intervention | Kontrolle | Untersuchte Endpunkte | Hauptergebnisse | Methodische Bemerkungen |
|--|--|--|---|-------------------|--|---|--|
| | | | | | | Hause wahrscheinlicher (OR, 2,20; p < 0,001); Kliniktage reduziert um 4,36 (p < 0,001; R ² = 0,14) und Notaufnahme- Aufenthalt reduziert um 0,35 (p = 0,02; R ² = 0,04), nach Adjustierung von Überleben, Alter, Grad der Schwere der Erkrankung. | |
| Cantarero- Villanueva 2012 [153] | Randomisiert- kontrollierte Studie LoE 2 | 78 (aus 104) Frauen nach Mamma- karzinom. Interventionsarm: 38 Frauen. Kontrollarm: 40 Frauen. Drop-out-Rate: n = 11 (14 %). | 8-wöchiges körperliches Training zur Rumpfstabilität + myofasziale Massage (Lösen von Verklebungen der Faszien). | Standardtherapie. | 1. Outcome: Fatigue (gemessen am <i>Profile of Mood States- Questionnaire</i>) 2. Outcome: Rumpfdrehungsausdauer; Stärke der Beinmuskulatur. | Ein multimodales 8- wöchiges Trainingsprogramm mit Schwerpunkt auf Rumpfstabilisierung und Faszien-Massage kann Fatigue, Verspannung und Depressionen reduzieren und Kraft- und Muskelzuwachs verstärken. Effekte messbar direkt nach Intervention und 6 Monate nach Entlassung. Effektschätzer: | Population enthält keine Frauen mit Endometrium- karzinom. Verblindung aller für die <i>Profile of Mood States-Scores</i> . Mittlere Qualität der Evidenz von 7/10 nach PEDro-Skala. |

2.9. Palliativmedizin/Psychoonkologie/Rehabilitation/Psychoziale Betreuung/Patientinnenaufklärung

| Referenz | Studientyp/ Evidenzklasse | Untersuchte Population | Intervention | Kontrolle | Untersuchte Endpunkte | Hauptergebnisse | Methodische Bemerkungen |
|----------------------|---|--|---|-----------------------------------|---|---|--|
| | | | | | | <p>Fatigue:</p> <p>Signifikante Gruppe x Zeit-Interaktion (F = 4,506; p = 0,015).</p> <p>Rumpfdrehungs-test:</p> <p>Signifikante Gruppe x Zeit-Interaktion (F = 6,916; p = 0,002).</p> | |
| Chandwani 2010 [154] | Randomisiert-kontrollierte Studie LoE 3 | 61 Frauen mit Mammakarzinom (Stadium 0-III), die Strahlentherapie erhalten. Drop-out-Rate: n = 3 (5 %). | Zweimal wöchentlich Yoga während der 6-wöchigen Strahlentherapie. | Warteliste. | Lebensqualität. | <p>Yoga ist statistisch signifikant assoziiert mit verbesserter Lebensqualität.</p> <p>Effektschätzer:</p> <p>Signifikant besseres allgemeines Gesundheitsempfinden (p = 0,005) und höhere Scores der körperlichen Leistungsfähigkeit (p = 0,04).</p> <p>Keine Unterschiede in weiteren Lebensqualität-Subskalen.</p> | <p>Population enthält keine Frauen mit Endometriumkarzinom.</p> <p>5/10 nach PEDro-Skala: keine verborgene Zuordnung, nur der Untersucher verblindet, keine Intention-to-treat-Analyse.</p> |
| Courneya 2004 [155] | Randomisiert-kontrollierte Studie LoE 3 | 155 Männer mit Prostatakarzinom, die eine | 12-wöchiges Krafttraining (RET) | Patienten sollten ihre bisherigen | Fatigue; Lebensqualität; Muskelkraft: gemessen an | Das Durchhaltevermögen war sehr gut, aber nicht | Population enthält keine Frauen mit |

| Referenz | Studientyp/ Evidenzklasse | Untersuchte Population | Intervention | Kontrolle | Untersuchte Endpunkte | Hauptergebnisse | Methodische Bemerkungen |
|----------|------------------------------|--|----------------------------------|-----------------------------|--|--|---|
| | | <p>antiandrogene Therapie erhalten.</p> <p>Interventionsarm: 82 Männer.</p> <p>Kontrollarm: 73 Männer.</p> <p>Drop-out-Rate 4 (2,8 %).</p> | = resistance exercise training). | Trainingslevel beibehalten. | der Adhärenz des körperlichen Trainings. | <p>optimal und war abhängig von Variablen u. a. wie Sozialbewusstsein, Lebensqualität; Verhalten; Fitness; Demografie.</p> <p>Effektschätzer:</p> <p>Interventionsgruppen nahmen zu 78,3 % an den RET-Veranstaltungen teil. Univariate Analyse ergab 8 signifikante Prädiktoren für Adhärenz: u. a. Alter; Lebensqualität; Fatigue; Ändern der Übungsphase; Wille (p = 0,05).</p> <p>Die multivariate Analyse ergab daraus drei unabhängige Prädiktoren für Adhärenz:</p> <p>Ändern der Übungsphase (beta = 0,26; p = 0,013);</p> <p>Alter (beta = -0,22; p = 0,037);</p> | <p>Endometriumkarzinom.</p> <p>5/10 nach PEDro-Skala: keine verborgene Zuordnung, keine Verblindung, keine Intention-to-treat-Analyse.</p> |

2.9. Palliativmedizin/Psychoonkologie/Rehabilitation/Psychosoziale Betreuung/Patientinnenaufklärung

| Referenz | Studientyp/ Evidenzklasse | Untersuchte Population | Intervention | Kontrolle | Untersuchte Endpunkte | Hauptergebnisse | Methodische Bemerkungen |
|-------------------------------|---|---|--|-----------------------------|--|--|---|
| | | | | | | Wille (beta = 0,19; p = 0,073). | |
| Cramp/Byron-Daniel 2012 [156] | Systematischer Review (Cochrane Review) LoE 1 | 4.068 Patienten aus 56 eingeschlossenen Studien. Zu weiteren Patientencharakteristika s. Table of characteristics of included studies im Review. | Systematische Literatursuche im Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (Ausgabe 1, 2011), MEDLINE (1966–2011), EMBASE (1980–2011/März), CINAHL (1982–2011/März), British Nursing Index (1984–2011/März), AMED (1985–2011/März), SIGLE (1980–2011/März), Diss. Abstracts, Handsuchen, Kontakt mit Experten. Körperliches Training. | Kein körperliches Training. | Fatigue; Trainingsfortsetzen nach Follow-up; Trainingszeit; Messwerte für die aerobe Grundlagenausdauer; Lebensqualität; Angst; Depression; Selbsteffizienz (individuelle Einschätzung bezogen auf körperliches Training). | Aerobes Training reduzierte signifikant Fatigue, aber Krafttraining oder vergleichbares Training zeigte keine Signifikanz. Effektschätzer: Interventionsgruppe versus Kontrolle. Aerobes Training war statistisch signifikant mit Verbesserung der Fatigue korreliert: Standardisierte Mittelwertdifferenz -0,27, 95 % CI: von -0,37 bis -0,17. | Update des Reviews von 2008. Population enthält keine Frauen mit Endometriumkarzinom. Keine Angabe zu Publication Bias. Random-effects-Modell wurde verwendet. |

| Referenz | Studientyp/ Evidenzklasse | Untersuchte Population | Intervention | Kontrolle | Untersuchte Endpunkte | Hauptergebnisse | Methodische Bemerkungen |
|------------------------|--|--|---|---|---|--|---|
| Danhauer 2009 [157] | Randomisiert- kontrollierte Pilot- Studie LoE 3 | 44 Frauen mit Mammakarzinom (jedes Stadium), 2 bis 24 Monate nach Ersttherapie (Operation) oder Rezidiv. Interventionsarm: 22 Frauen, davon 13 ausgewertet. Kontrollarm: 22 Frauen, davon 14 ausgewertet. Drop-out-Rate: n = 17. | Yoga (restorativ: sehr sanft, ohne Kraftaufwand durchführbar): 10- wöchig à 75 Minuten pro Sitzung. Ausfüllen von Fragebogen nach Baseline und nach Woche 10. | Warteliste. Ausfüllen von Fragebogen nach Baseline und nach Woche 10. | Durchführbarkeit der Implementierung von restorativem Yoga in dieser Population; gesundheitsbezogene Lebensqualität, Symptom- Outcomes, gemessen mit <i>Functional Assessment of Cancer Therapy - Breast (FACT-B)</i> ; <i>FACT-Fatigue</i> ; <i>FACIT-Spirituality (FACIT- Sp)</i> ; <i>SF-12 health survey (SF-12)</i> ; <i>Center for Epidemiologic studies- depression scale (CES-D)</i> ; <i>Pittsburgh sleep quality inventory (PSQI)</i> ; <i>Positive & negative affect schedule (PANAS)</i> . | Potenzieller Benefit von Yoga auf emotionale Outcomes und Fatigue bei Patientinnen mit Mammakarzinom. Effektschätzer: Verbesserung mentale Gesundheit: Baseline Gruppe/Interaktion: p = 0,73. Gesamt p = 0,25. Depression: Baseline Gruppe/Interaktion: p = 0,14. Gesamt p = 0,026. Positiver Affekt/Spiritualität: Baseline Gruppe/Interaktion: p = 0,07. Gesamt p = 0,01. Fatigue: Verbesserung innerhalb der Interventionsgruppe, aber kein signifikanter | Population enthält keine Frauen mit Endometrium- karzinom. Sehr kleines Kollektiv, viele Drop-outs. |

2.9. Palliativmedizin/Psychoonkologie/Rehabilitation/Psychoziale Betreuung/Patientinnenaufklärung

| Referenz | Studientyp/ Evidenzklasse | Untersuchte Population | Intervention | Kontrolle | Untersuchte Endpunkte | Hauptergebnisse | Methodische Bemerkungen |
|---------------------|---|--|---|---------------------|---|--|---|
| | | | | | | Unterschied zur Kontrolle. | |
| Donnelly 2011 [158] | Randomisiert-kontrollierte Studie LoE 2 | 33 Frauen mit gynäkologischem Krebs: Ovarialkarzinom n = 12. Endometriumkarzinom n = 11. | Verhaltensänderung; moderates körperliches Training für 30 Minuten an mindestens 5 Tagen der Woche. | Standardbehandlung. | 1. Outcome: Fatigue. 2. Outcome: Lebensqualität; körperliche Leistungsfähigkeit, u. a. | Körperliches Training ist durchführbar für diese Population (Frauen mit Ovarialkarzinom; Endometriumkarzinom). Fatigue besserte sich unter der Intervention. Effektschätzer: Signifikante Unterschiede nach 12 Wochen und nach 6 Monaten Follow-up für Fatigue : 12 Wochen: durchschnittl. Mittelwert = -11,06; 95 % CI: von 21,89 bis -0,23; Effektgröße (d) = 0,13; p = 0,046. 6 Monate: durchschnittl. Mittelwert = -19,48; 95 % CI: von -19,67 bis -19,15; Effektgröße (d) = 0,20; p = 0,01). | 8/10 nach PEDro-Skala: Einfachverblindung; kleines Kollektiv. Desiderat: Bestätigung der Erkenntnisse in einer größeren randomisiert-kontrollierten Studie notwendig. |

2.9. Palliativmedizin/Psychoonkologie/Rehabilitation/Psychoziale Betreuung/Patientinnenaufklärung

| Referenz | Studientyp/ Evidenzklasse | Untersuchte Population | Intervention | Kontrolle | Untersuchte Endpunkte | Hauptergebnisse | Methodische Bemerkungen |
|--------------------|---|---|---|--------------------------|---|--|---|
| | | | | | | Die Interventionsgruppe erhielt durchschnittlich 10 Anrufe (SD = 1,2); 10 Anrufe (SD = 1,6) die Kontrollgruppe. | |
| Fillion 2008 [159] | Randomisiert-kontrollierte Studie LoE 2 | 94 (aus 498) Frauen mit neu diagnostiziertem Mammakarzinom; Beendigung der Therapie sollte nicht länger als 2 Jahre zurückliegen. Interventionsarm: 48 Frauen; ausgewertet: n = 44. Kontrollarm: 46 Frauen; ausgewertet: n = 43. Drop-out-Rate: n = 7 (7 %). | Kombination aus Stressmanagement/Psychoedukation und körperlichem Training: 4-wöchige Gruppentreffen mit Walking und Schulung und 1 Telefonsitzung. | Konventionelle Therapie. | 1. Outcome: Allgemeine/Körperliche Fatigue, gemessen mit: <i>General/Physical Fatigue subscale (7 Fragebereiche) of the Multidimensional Fatigue Inventory.</i> 2. Outcome: Klinische Outcomes, gemessen mit <i>Medical Outcomes Study Short Form 12 (französische Übersetzung des SF-36).</i> | Eine kurze psychoedukative Intervention, mit Schwerpunkt auf aktiven Bewältigungsstrategien, unterstützt Überlebende nach Mammakarzinom-Behandlungen. Effektschätzer: Fatigue: Signifikante Gruppe x Zeit-Interaktion (F = 2,69; p = 0,07; d = 0,36). Lebensqualität: Signifikante Gruppe x Zeit-Interaktion (F = 2,44; p = 0,09; d = 0,34) (<i>PCS-12¹¹⁾</i>). Seelisches Leid: | Population enthält keine Frauen mit Endometriumkarzinom. Mittlere Qualität der Evidenz von 7/10 nach PEDro-Skala. Verblindet. |

| Referenz | Studientyp/ Evidenzklasse | Untersuchte Population | Intervention | Kontrolle | Untersuchte Endpunkte | Hauptergebnisse | Methodische Bemerkungen |
|--------------------|--|---|---|-----------------------------|--|--|--|
| | | | | | | Signifikante Gruppe x Zeit-Interaktion (F = 2,26; p = 0,11; d = 0,33) (<i>POMS anxiety + depression</i>). | |
| Heim 2007 [160] | Randomisiert- kontrollierte Studie LoE 3 | 63 Frauen mit Mammakarzinom und chronischer Fatigue: Score von 4 oder höher auf der <i>Linear Analogue Scala (LASA)</i> für Fatigue. Interventionsarm: 32 Frauen. Kontrollarm: 31 Frauen. | Strukturiertes körperliches Training und zusätzliche Kraft- und Ausdauer- übungen. | Standard-Reha- Programm. | Fatigue; Muskelkraft (Anstieg) + areobe Ausdauerleistung; Lebensqualität. | Strukturiertes körperliches Training, welches in der Rehabilitationsphase begonnen und kontinuierlich durchgeführt wird, kann Fatigue bei Mammakarzinom- Patientinnen reduzieren. Effektschätzer: Fatigue: Für den Zeitraum (t= Zeit) t1 nach t3 in der Trainingsgruppe signifikant vermindert. Signifikante Gruppe x Zeit-Interaktion (Durchschnittswert Kontrolle: t1 = 62, t2 = 78, t3 = 70; Intervention: t1 = 62, t2 = 73, t3 = 80; p = 0,003). | Population enthält keine Frauen mit Endometrium- karzinom. Geringe Qualität der Evidenz (5/10 nach PEDro-Skala); kein Verblinden. |

| Referenz | Studientyp/ Evidenzklasse | Untersuchte Population | Intervention | Kontrolle | Untersuchte Endpunkte | Hauptergebnisse | Methodische Bemerkungen |
|-------------------------|---|--|---|--------------------------|---|--|---|
| | | | | | | <p>Muskelkraft verbesserte sich am Ende der Rehabilitation in beiden Gruppen (durchschnittlich um 2,31 kg). Der Anstieg von t1 nach t2 war für die Trainingsgruppe signifikant stärker (signifikante Gruppe x Zeit-Interaktion für den rechten Beinstrecker: p = 0,08).</p> <p>Lebensqualität: Signifikante Gruppe x Zeit-Interaktion (Kontrolle: t1 = 69, t2 = 80, t3 = 70; Intervention: t1 = 71, t2 = 76, t3 = 81; p = 0,0015).</p> | |
| Kavalieratos 2016 [161] | Systematischer Review und Metaanalyse LoE 1 | 12.731 erwachsene Patienten mit einer lebensverkürzenden Erkrankung. 2.479 Pflegende. Studienanzahl: n = 43. | Palliative Pflege (mindestens 2 von 8 möglichen Domänen der Palliativpflege ⁵). | Keine palliative Pflege. | Lebensqualität; Symptomlast; Überleben; Stimmung; Pläne zur Intensivpflege; Todesort; Zufriedenheit mit Health Care; Ressourcennutzung; Health-Care-Auslagen/-Kosten. | Intervention durch Palliativpflege war mit verbesserter Lebensqualität und Symptomlast korreliert. Outcome für Pflegepersonal war inkonsistent. | Population enthält keine Frauen mit Endometriumkarzinom. Methodisch vorgegangen nach den Vorgaben des Cochrane- |

| Referenz | Studientyp/ Evidenzklasse | Untersuchte Population | Intervention | Kontrolle | Untersuchte Endpunkte | Hauptergebnisse | Methodische Bemerkungen |
|--------------------|-----------------------------------|---|----------------------------------|-------------|-----------------------|---|--|
| | | Untersuchte Studientypen: randomisiert-kontrollierte Studien, 5 davon Cluster-randomisiert. | | | | <p>Viele Verbindungen waren nicht mehr signifikant nach Bereinigung auf Studien mit niedrigem Bias-Risiko.</p> <p>Kein Unterschied bezüglich Überleben.</p> <p>Effektschätzer:</p> <p>Lebensqualität (Patienten): signifikante Verbesserungen im Follow-up (1 bis 3 Monate): standardisierter Unterschied = 0,46; 95 % CI: 0,08–0,83.</p> <p>FACIT-Pal durchschnittl. Unterschied: 11,36.</p> <p>Symptomlast: -0,66; 95 % CI: von -1,25 bis zu -0,07.</p> <p>Durchschnittl. ESAS⁵-Unterschied: -10,30.</p> | <p>Handbuches (http://handbook.cochrane.org/).</p> <p>Angaben zu Publication Bias vorhanden, Random-effects-Modell verwendet. Kein Verblinden.</p> |
| Littman 2012 [162] | Randomisiert-kontrollierte Studie | 63 Frauen nach Beendigung der Mammakarzinom- | Yoga: 5 x wöchentlich, inklusive | Warteliste. | 1. Outcome: | Yoga kann eventuell helfen, den Taillen-Hüftumfang zu | Population enthält keine Frauen mit |

2.9. Palliativmedizin/Psychoonkologie/Rehabilitation/Psychosoziale Betreuung/Patientinnenaufklärung

| Referenz | Studientyp/ Evidenzklasse | Untersuchte Population | Intervention | Kontrolle | Untersuchte Endpunkte | Hauptergebnisse | Methodische Bemerkungen |
|--------------------|---|--|---|---|---|--|--|
| | LoE 3 | Therapie, spätestens 3 Monate danach (Ausnahme: weiterzuführende Hormontherapie), mit FIGO-Stadium 0-III. Interventionsarm: 32 Frauen. Kontrollarm: 31 Frauen. Drop-out-Rate: n = 9 (14 %). | mindestens einer 75-minütigen Einführungs-sitzung. | | Lebensqualität; Fatigue; Gewicht (von Baseline bis 6 Monate). 2. Outcome: Änderungen des Taillen-Hüft-Umfangs. | reduzieren und die Lebensqualität zu verbessern. Desiderat: Weitere Forschung, um die Ergebnisse validieren zu können. Effektschätzer: Lebensqualität und Fatigue verbesserten sich in der Interventionsgruppe, nicht jedoch signifikant im Vergleich zur Kontrolle. Taillen-Hüft-Umfang ging um 3,1 cm mehr in der Interventionsgruppe zurück (95 % CI: -5,7 und -0,4), ohne Gewichtsveränderung. | Endometriumkarzinom. 5/10 nach der PEDro-Skala: keine verborgene Zuordnung, keine Verblindung, keine Intention-to-treat-Analyse. |
| Maltoni 2016 [163] | Multizentrische randomisiert-kontrollierte Studie (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01996540) LoE 2 | 186 (aus 207) ambulanten Patienten mit metastasierendem oder fortgeschrittenem, nicht mehr operablem Pankreaskarzinom. | Standardtherapie + systematische frühe Palliativpflege. Alle Patienten hatten mindestens eine palliativmedizinische | Standardtherapie + auf Wunsch frühe Palliativpflege. | 1. Outcome: Veränderungen in der Lebensqualität, gemessen mit dem <i>Functional Assessment of Cancer Therapy - Hepatobiliary questionnaire</i> (Baseline: T0) | Systematische frühe Palliativpflege bringt Nutzen für den Patienten in Bezug auf Lebensqualität und bei körperlichen Symptomen. Effektschätzer: | Population enthält keine Frauen mit Endometriumkarzinom. |

| Referenz | Studientyp/ Evidenzklasse | Untersuchte Population | Intervention | Kontrolle | Untersuchte Endpunkte | Hauptergebnisse | Methodische Bemerkungen |
|-------------------|---|---|--|-------------|-----------------------------------|---|---|
| | | <p>Davon waren zur Auswertung der Studie 143 Patienten verstorben.</p> <p>Interventionsarm: n = 97 (aus 107).</p> <p>Kontrollarm: n = 89 (aus 100).</p> | sche Beratung erhalten. | | bis nach 12 Wochen T1; T = Zeit). | <p>Interventionsgruppe versus Kontrolle.</p> <p>Gesamtüberleben: 38 % (95 % CI: 28–48) versus 32 % (95 % CI: 22–41).</p> <p>Aggressive Behandlungen in der Terminalphase:</p> <p>Chemotherapie: 27,8 % versus 18,7 % (p = 0,192).</p> <p>Hospizaufenthaltsdauer: 14 Tage versus 20 Tage (p = 0,237).</p> <p>Tod zu Hause oder im Hospiz: 66,7 % versus 77,8 % (p = 0,138).</p> | |
| Moadel 2007 [164] | Randomisiert-kontrollierte Studie LoE 3 | <p>164 Frauen mit neu diagnostiziertem/rezidivierendem Mammakarzinom (FIGO-Stadium I–III).</p> <p>Davon waren 42 % Afroamerikanerinnen und 31 % Hispanics.</p> | Yoga: 12 wöchentliche Sitzungen à 1,5 Stunden. | Warteliste. | Lebensqualität. | <p>Trotz limitierter Adhärenz scheint Yoga einen Benefit bezüglich Lebensqualität für Mammakarzinom-Überlebende zu haben: verbessertes Wohlbefinden/Stimmung könnte</p> | <p>Population enthält keine Frauen mit Endometriumkarzinom.</p> <p>5/10 nach der PEDro-Skala: keine verborgene Zuordnung, keine Verblindung, keine</p> |

| Referenz | Studientyp/ Evidenzklasse | Untersuchte Population | Intervention | Kontrolle | Untersuchte Endpunkte | Hauptergebnisse | Methodische Bemerkungen |
|----------|------------------------------|---|--------------|-----------|-----------------------|--|---|
| | | <p>Interventionsarm: 108 Frauen, davon nach 3 Monaten (= T3) analysiert: n = 84.</p> <p>Zweite Analyse schloss Patientinnen unter adjuvanter Chemotherapie aus (n = 71).</p> <p>Kontrollarm: 56 Frauen, davon nach 3 Monaten (= T3) analysiert: n = 44.</p> <p>Drop-out-Rate: n = 36 (22 %).</p> | | | | <p>Verschlechterungen im Gesamtüberleben und in weiteren Domänen der Lebensqualität abpuffern.</p> <p>Effektschätzer:</p> <p>Wohlbefinden:</p> <p>Sank signifikant in der Kontrollgruppe, verglichen mit Interventionsgruppe ($p < 0,0001$).</p> <p>Zweite Analyse (n = 71 ohne Chemotherapie):</p> <p>Gesamt-Lebensqualität ($p < 0,008$).</p> <p>69 % der Interventionsteilnehmer besuchten die Yoga-Sitzungen (durchschnittliche Teilnehmerzahl = 7,00 +/- 3,80).</p> <p>Schlechtere Adhärenz korrelierte mit gesteigerter</p> | <p>Intention-to-treat-Analyse, hohe Drop-out-Rate, ungleiche Gruppengrößen.</p> |

| Referenz | Studientyp/ Evidenzklasse | Untersuchte Population | Intervention | Kontrolle | Untersuchte Endpunkte | Hauptergebnisse | Methodische Bemerkungen |
|-----------------------|---|---|---|----------------|---|--|---|
| | | | | | | Fatigue ($p < 0,001$), Strahlentherapie ($p < 0,0001$), jüngerem Alter ($p < 0,008$), keine Hormontherapie ($p < 0,02$). | |
| Mustian 2009 [165] | Randomisiert- kontrollierte Pilot- Studie LoE 2 | 38 (aus 40) Patienten mit neu diagnostiziertem Mamma- oder Prostatakarzinom: ohne Fernmetastasen, kein Rezidiv, welche Strahlentherapie erhalten sollen und welche über Fatigue-Symptome bei sich berichten. Interventionsarm: n = 19 (6 Männer, 13 Frauen). Kontrollarm: n = 19 (5 Männer, 14 Frauen). | Progressives Kraft- und Ausdauer- Heimtraining: 45- minütige Einführung, danach individuelles Heim-Package zum Trainieren. | Kein Training. | Lebensqualität; Fatigue, gemessen an Übungsstand, Muskelkraft, Muskelmasse und aerober Ausdauerkapazität. | Körperliches Training könnte während adjuvanter Strahlentherapie einen Benefit bezüglich Lebensqualität für Krebspatienten haben: Die auf diese Daten sich stützende zukünftige Studie soll dies erhärten. Effektschätzer: Lebensqualität: Schwache Verbesserung von Baseline zu Postintervention (Cohen's d = 0,26) und weiterhin moderate Verbesserung von Baseline zu 3-Monats- | Population enthält keine Frauen mit Endometriumkarzinom. Mittlere Qualität der Evidenz (7/10 nach PEDro-Skala), nicht vollverblindet, aber nach Baseline-Auswertung war Zuteilung von Patienten-Koordinatoren verblindet. |

2.9. Palliativmedizin/Psychoonkologie/Rehabilitation/Psychoziale Betreuung/Patientinnenaufklärung

| Referenz | Studientyp/ Evidenzklasse | Untersuchte Population | Intervention | Kontrolle | Untersuchte Endpunkte | Hauptergebnisse | Methodische Bemerkungen |
|---------------------|---|---|--|--------------------------|--|--|---|
| | | | | | | <p>Follow-up (Cohen's d = 0,41).</p> <p>Fatigue:</p> <p>Von Baseline zu Postintervention Rückgang (Cohen's d = -0,15). Von Baseline zu 3-Monats-Follow-up Rückgang (Cohen's d = -0,58).</p> | |
| Pantilat 2010 [166] | Randomisiert-kontrollierte Studie LoE 2 | <p>107 chronisch kranke Patienten mit einer lebensverkürzenden Erkrankung:</p> <p>Herzinsuffizienz; Krebs; chronisch obstruktive Lungenerkrankung; Zirrhose, davon 22 % mit einer Krebserkrankung.</p> <p>Interventionsarm: n = 54.</p> <p>Kontrollarm: n = 53.</p> | <p>Palliativmedizinische Konsultation (PMC):</p> <p>Tägliche Arztbesuche und Empfehlungen für den erstbehandelnden Arzt.</p> <p>Telefonische Befragung 2 Wochen nach Entlassung.</p> | Konventionelle Therapie. | Einfluss einer proaktiven palliativmedizinischen Begleitung in der Pflege von chronisch kranken stationären Patienten. | <p>Keine Unterschiede bezüglich der Reduktion der Schwere der Symptome von chronisch Kranken.</p> <p>Desiderat: Weitere Forschung, um zeigen zu können, welchen Vorteil eine palliativmedizinische Begleitung auf die Outcomes chronisch Kranker hat.</p> <p>Effektschätzer:</p> <p>Interventionsgruppe versus Kontrolle.</p> <p>Symptom-Scores für alle Teilnehmer</p> | Population enthält keine Frauen mit Endometriumkarzinom. |

| Referenz | Studientyp/ Evidenzklasse | Untersuchte Population | Intervention | Kontrolle | Untersuchte Endpunkte | Hauptergebnisse | Methodische Bemerkungen |
|------------------|---|--|---|---|--|--|---|
| | | | | | | <p>verbessert (ab Baseline bis Follow-up):</p> <p>Schmerz: 4,2 versus 2,3 (p = 0,001).</p> <p>Atemnot: 3,8 versus 2,0 (p = 0,001).</p> <p>Angst: 4,8 versus 2,4 (p = 0,001).</p> <p>Kein Unterschied: Schmerzlevel; Atemnotlevel; Angstlevel.</p> <p>Nicht erfasst/Nicht berechnet: Lebensqualität; Überleben; Zufriedenheit; Pläne zur Intensivpflege; Ressourcennutzung.</p> | |
| Pinto 2008 [167] | Randomisiert-kontrollierte Studie LoE 3 | 86 Frauen mit Mammakarzinom (FIGO-Stadium 0-II), Diagnosestellung: die letzten 5 Jahre und Ausübung einer sitzenden Tätigkeit. Interventionsarm: 43 Frauen. | Körperliche Aktivität (Heimtraining): für 12 Wochen, 6 Monate bis 9 Monate. | Patientinnen sollten ihre bisherigen Trainingslevel beibehalten: wöchentlicher telefonischer Kontakt; danach alle 3 Monate. | Fatigue; körperliche Fitness; Vitalität. | Einige positive Effekte des Heimtrainings für Mammakarzinom-Patientinnen konnten beibehalten werden nach 6 und 9 Monaten. Effektschätzer: Fatigue: | Population enthält keine Frauen mit Endometriumkarzinom. Geringe Qualität der Evidenz (5/10 nach PEDro-Skala) für Fatigue. Keine Verblindung. Kleines Kollektiv. |

| Referenz | Studientyp/ Evidenzklasse | Untersuchte Population | Intervention | Kontrolle | Untersuchte Endpunkte | Hauptergebnisse | Methodische Bemerkungen |
|-------------------|---|---|--|--------------------------|---------------------------------|---|---|
| | | Kontrollarm: 43 Frauen. | | | | <p>Reduktionen in der Postintervention verloren sich nach 6 Monaten ($t = 3,27$; $p < 0,01$), aber blieben bestehen zum Messzeitpunkt ab 9 Monaten ($t = 1,65$; $p = 0,10$).</p> <p>Fitness:</p> <p>Verbesserungen zeigten sich zu beiden Follow-up-Zeitpunkten ($t = 1,04$; $p = 0,30$ und $t = 0,05$; $p = 0,96$).</p> <p>Vitalität:</p> <p>Signifikante Verbesserung blieb bestehen zum Messzeitpunkt ab 6 Monate ($t = 1,32$; $p = 0,19$), schwächte aber signifikant ab zum Messzeitpunkt ab 9 Monate ($t = -2,15$, $p < 0,05$).</p> | |
| Rogers 2009 [168] | Randomisiert-kontrollierte Studie LoE 2 | 41 Frauen mit Mammakarzinom (FIGO-Stadium I, II oder IIIA). | Körperliches Training: 12 angeleitete, | Konventionelle Therapie. | Lebensqualität: Fitness; Kraft. | Verbesserung der körperlichen Fitness, Kraft, Stammfettsucht und bezüglich des | Population enthält keine Frauen mit Endometriumkarzinom. |

| Referenz | Studientyp/ Evidenzklasse | Untersuchte Population | Intervention | Kontrolle | Untersuchte Endpunkte | Hauptergebnisse | Methodische Bemerkungen |
|----------|------------------------------|--|---------------------------|-----------|-----------------------|---|---|
| | | <p>Mindestens 8 Wochen postoperativ.</p> <p>Interventionsarm: n.a.</p> <p>Kontrollarm: n.a.</p> <p>Drop-out-Rate: n = 5.</p> | überwachte Übungstreffen. | | | <p>sozialen Wohlbefindens, mit Schwerpunkt auf den unteren Extremitäten: Benefit trat 3 Monate nach Interventionsstopp auf.</p> <p>Effektschätzer:</p> <p>Signifikante Gruppe x Zeit-Interaktion:</p> <p>Kraft: (F = 3,82; p = 0,027; Gruppenunterschied: 11,2 kg; p = 0,026).</p> <p>Waist-to-hip-Ratio: (F = 3,36; p = 0,041; Gruppenunterschied: -0,04; p = 0,094).</p> <p>Soziales Wohlbefinden: (F = 4,22; P = 0,023; Gruppenunterschied: 3,9; p = 0,039).</p> <p>Verzögerte Reduktion der Dysfunktion der Beine: (F = 3,24; p = 0,045).</p> <p>Keine signifikanten Gruppe x Zeit-</p> | <p>Mittlere Qualität der Evidenz (7/10 nach PEDro-Skala) dafür, dass die Verbesserung auch nach 3 Monaten noch nachhaltig ist.</p> <p>Desiderat: multizentrische Studie, um Ergebnisse zu erhärten.</p> |

2.9. Palliativmedizin/Psychoonkologie/Rehabilitation/Psychosoziale Betreuung/Patientinnenaufklärung

| Referenz | Studientyp/ Evidenzklasse | Untersuchte Population | Intervention | Kontrolle | Untersuchte Endpunkte | Hauptergebnisse | Methodische Bemerkungen |
|------------------|---|---|--|--|---|---|----------------------------|
| | | | | | | Interaktionen u. a. für: Fitness, Body-Mass-Index; Körperfett-Prozente; Knochendichte; Gesamt-Lebensqualität Fatigue. | |
| Rugno 2014 [169] | Prospektive Kohortenstudie LoE 3 | 87 Frauen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom oder gynäkologischem Krebs nach Beendigung der aktiven Therapie. Interventionsarm: 37 Frauen, davon Endometriumkarzinome: n = 0. Kontrollarm: 50 Frauen, davon Endometriumkarzinome: n = 2. | Integriertes Pflegemodell (ICM): Patienten, die mindestens einmal palliativpflegerisch beurteilt worden waren. | Konventionelles Pflegemodell (TCM): Patienten, die noch nicht palliativpflegerisch beraten worden waren. | Lebensqualität und allgemeine Gesundheit; Angst und Depressionssymptome; Gesamtüberleben; Arzt-Patienten-Kommunikation. | Patienten, die gleichzeitig von einem Palliativmediziner und einem onkologischen Ärzteteam begleitet wurden, berichteten über bessere Lebensqualität und weniger Depressionssymptome. Sie bekamen weniger Chemotherapeutika in den letzten 6 Lebenswochen und lebten länger. Effektschätzer: Interventionsgruppe versus Kontrolle. Verbesserte allgemeine Gesundheit: 66,67 | ----- |

| Referenz | Studientyp/ Evidenzklasse | Untersuchte Population | Intervention | Kontrolle | Untersuchte Endpunkte | Hauptergebnisse | Methodische Bemerkungen |
|----------|------------------------------|---------------------------|--------------|-----------|-----------------------|--|----------------------------|
| | | | | | | versus 50,0 (p = 0,022). Verbesserte Gefühlslage: 66,67 versus 41,67 (p = 0,034). Niedrigere Scores für Schlaflosigkeit: 33,33 versus 66,67 (p = 0,027). Niedrigere Scores für Angst und Depression: (<i>HADS-D</i> ≥ 11 = Angst und Depressions-symptome kategorisiert als Entwicklungsmerkmale einer Depression. 37,8 % der Patienten hatte <i>HADS-D</i> ≥ 11 (n = 14), verglichen mit 64 % (n = 32) (p = 0,038). Höheres medianes Überleben: HR = 0,480 (p = 0,046) (multivariate Analyse). Weniger Probleme in der Arzt-Patienten-Kommunikation: Keine Probleme bei | |

2.9. Palliativmedizin/Psychoonkologie/Rehabilitation/Psychoziale Betreuung/Patientinnenaufklärung

| Referenz | Studientyp/ Evidenzklasse | Untersuchte Population | Intervention | Kontrolle | Untersuchte Endpunkte | Hauptergebnisse | Methodische Bemerkungen |
|---------------------|--|--|--|---|--|--|---|
| | | | | | | 73 % (n = 27) versus 42 % (n = 21) (p = 0,004). | |
| Temel 2016 [170] | Randomisiert- kontrollierte Studie (ClinicalTrials.gov Identifizier: NCT01401907) LoE 2 | 350 Patienten mit neu diagnostiziertem incurablem Lungenkarzinom oder gastrointestinalem Krebs (Durchschnittsalter 64,84 Jahre, davon 54 % Männer). Interventionsarm: n = 175. Kontrollarm: n = 175. | Früh-integrierte Palliativpflege (PC): Mindestens einmal monatliches Treffen mit einem Palliativmediziner bis zum Tod. | Konventionelle Therapie: Konsultation eines Palliativmediziners wenn gewünscht. | Primärer Endpunkt: Veränderungen in der Lebensqualität von der Baseline bis zu Woche 12, gemessen mit <i>Functional Assessment of Cancer Therapy-general scale (FACT-G)</i> . Sekundäre Endpunkte: Veränderungen in der Lebensqualität von der Woche 24 an; Veränderungen bei Depression, gemessen mit <i>Patient Health Questionnaire-9</i> ; Unterschiede in der Kommunikation in der Sterbephase. | Früh-integrierte Palliativpflege verbesserte die Lebensqualität (und weitere Outcomes) von Patienten mit neu diagnostiziertem incurablem Krebs. Unterschiedliche Effekte je nach Krebsart. Früh-integrierte Palliativpflege sollte individuell auf die spezifischen Bedürfnisse je Patientenpopulation zugeschnitten werden. Effektschätzer: Interventionsgruppe versus Kontrolle. Primärer Endpunkt: Durchschnittl. 0,39- Punkte-Zuwachs bei <i>FACT-G</i> -Scores versus 1,13-Punkte- Rückgang (t[296] = - | Population enthält keine Frauen mit Endometrium- karzinom. |

| Referenz | Studientyp/ Evidenzklasse | Untersuchte Population | Intervention | Kontrolle | Untersuchte Endpunkte | Hauptergebnisse | Methodische Bemerkungen |
|----------|------------------------------|---------------------------|--------------|-----------|-----------------------|--|----------------------------|
| | | | | | | <p>0,096; SE = 1,59; p = 0,339; Cohen's d, 0,11).</p> <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <p>Verbesserung von Baseline bis Woche 24: (1,59 versus 3,40; p = 0,010), aber nicht ab Woche 12: (0,39 versus 1,13; p = 0,339).</p> <p>Geringere Depressionswerte ab Woche 24 (- 1,17; 95 % CI: von - 2,33 bis zu - 0,01; p = 0,048).</p> <p>Interventionseffekte variieren je nach Entität:</p> <p>Lunge/Intervention: Verbesserungen in Lebensqualität und Depression ab Woche 12 und 24.</p> <p>Lunge/Kontrolle: Verschlechterung.</p> <p>Gastrointestinal/ Intervention +</p> | |

| Referenz | Studientyp/ Evidenzklasse | Untersuchte Population | Intervention | Kontrolle | Untersuchte Endpunkte | Hauptergebnisse | Methodische Bemerkungen |
|---------------------|---|--|---|-------------------|----------------------------|---|---|
| | | | | | | Kontrolle: Lebensqualität und Stimmung verbessert ab Woche 12. | |
| Temel 2010 [171] | Randomisiert- kontrollierte Studie (ClinicalTrials.gov Identifizier: NCT01038271) LoE 2 | 151 Patienten mit metastasierendem kleinzelligem Lungenkarzinom (Stadium 0, 1 oder 2 gemäß ECOG ¹² - Kriterien). Interventionsarm: n = 77, davon 42 Frauen, 35 Männer. Kontrollarm: n = 74, davon 36 Frauen, 38 Männer. Wurden ausgewertet: n = 107. | Frühe Palliativpflege: innerhalb von 3 Wochen nach Eintritt in die Studie. | Standardtherapie. | Lebensqualität; Überleben. | Frühe Palliativpflege ist mit signifikanten Verbesserungen sowohl der Lebensqualität wie auch der Stimmung in der hier untersuchten Population (kleinzelliges Lungenkarzinom) korreliert. Verglichen mit der Kontrollgruppe bekam die Interventionsgruppe weniger aggressive Therapien zum Lebensende und profitierte von einem längeren Überleben. Effektschätzer: Interventionsgruppe versus Kontrolle. Lebensqualität: Durchschnittswert auf der <i>FACT-L-Skala</i> (Höhere Scores = | Population enthält keine Frauen mit Endometrium- karzinom. Mittlere Qualität der Evidenz (6/10 nach PEDro-Skala) für die Verbesserung der Lebensqualität. |

| Referenz | Studientyp/ Evidenzklasse | Untersuchte Population | Intervention | Kontrolle | Untersuchte Endpunkte | Hauptergebnisse | Methodische Bemerkungen |
|----------------------|---|--|--|--|---|---|---|
| | | | | | | <p>Höhere Lebensqualität; 0 bis 136): 98,0 versus 91,5; p = 0,03).</p> <p>Durchschnittl. Überleben:</p> <p>11,6 Monate versus 8,9 Monaten, p = 0,02).</p> <p>Weniger aggressive Therapien zum Lebensende:</p> <p>33 % versus 54 %; p = 0,05.</p> | |
| van Weert 2010 [172] | Multizentrische randomisiert-kontrollierte Studie LoE 2 | 147 (mit Kontrolle: n = 209) Patienten mit einer onkologischen Erkrankung, deren Therapie spätestens 3 Monate vor Studieneintritt beendet wurde. Verbleibende Lebenserwartung: mindestens 1 Jahr. Interventionsarm 1 (körperliches Training + Verhaltenstherapie): | 1. Körperliches Training kombiniert mit einer kognitiven Verhaltenstherapie (12-wöchig). 2. Körperliches Training allein (12-wöchig). | Keine Intervention (Warteliste; 12-wöchige Kontrolle). | Fatigue, gemessen mit <i>Multidimensional Fatigue Inventory (MFI)</i> . | <p>Körperliches Training allein, verglichen mit keiner Intervention, hat einen Benefit bei Fatigue und war genauso effektiv oder sogar effektiver als körperliches Training + Verhaltenstherapie.</p> <p>Empfohlenes Training bei Fatigue: ein Training, was aerobe Ausdauer- und Krafttrainingselemente enthält.</p> <p>Effektschätzer:</p> | <p>Ob Population Frauen mit Endometriumkarzinom enthält, wird nicht explizit gesagt.</p> <p>7/10 nach der PEDro-Skala: keine Verblindung der Therapeuten möglich, aber Teilnehmer - Intervention war verblindet.</p> |

2.9. Palliativmedizin/Psychoonkologie/Rehabilitation/Psychoziale Betreuung/Patientinnenaufklärung

| Referenz | Studientyp/ Evidenzklasse | Untersuchte Population | Intervention | Kontrolle | Untersuchte Endpunkte | Hauptergebnisse | Methodische Bemerkungen |
|---------------------|------------------------------|---|--|-----------|---|--|--|
| | | n = 76 (66 Frauen, 10 Männer). Interventionsarm 2 (körperliches Training allein): n = 71 (57 Frauen, 14 Männer). Kontrollarm: n = 62. Drop-out-Rate/Nicht eingeschlossen: n = 31. | | | | Fatigue: Fatigue-Level (alle Domänen) sanken über die Zeit in allen Gruppen. Signifikanter Gruppeneffekt auf Postinterventions-Fatigue: allgemeine Fatigue (p = 0,007); körperliche Fatigue (p < 0,001); mentale Fatigue (p = 0,04). | |
| Velthuis 2010 [173] | Metaanalyse LoE 2 | Eingeschlossene Studien: 18 (ausschließlich) randomisiert-kontrollierte Studien = Mammakarzinom: n = 12. Prostatakarzinom: n = 4. | Systematische Literatursuche in CINAHL (1982–2008), Cochrane Library (1993–2008), Embase (1947–2008), Scopus (1966–2008), PEDro (1929–2008), Medline (1950–2008), www.controlled-trials.com. | | Fatigue (welchen Einfluss hat körperliches Training kurz- und langfristig? Gibt es Gesundheitsrisiken?). Langzeitfolgen: nur 1 Studie, daher Fokus auf kurzfristigen Effekten. | Körperliches Training während der Krebs-Therapie ist machbar und birgt keine Gesundheitsgefahren, aber Nutzen bei Fatigue. Auf kurze Frist zeigt überwachtes aerobes Training bei Mammakarzinom-Patientinnen positive Effekte und sollte | Population enthält keine Frauen mit Endometriumkarzinom. Signifikante In-study-Heterogenität: daher Post-hoc-Sensitivitätsanalyse ohne außerhalb liegende Studien. PEDro-Score 6 (Range 2–8) für |

| Referenz | Studientyp/ Evidenzklasse | Untersuchte Population | Intervention | Kontrolle | Untersuchte Endpunkte | Hauptergebnisse | Methodische Bemerkungen |
|-----------------------|--|--|--|--|--|--|---|
| | | Weitere onkologische Entitäten: n = 2. | Körperliches Training während Krebs-Therapie. | Kein körperliches Training/Standardtherapie. | | daher mit in das Therapieprogramm von Mammakarzinom-Patientinnen übernommen werden. Effektschätzer (nur gynäkologische Entität). Fatigue: Überwachtes aerobes Ausdauertraining hat den besten Effekt auf Fatigue bei Mammakarzinom-Patientinnen (Standardisierte Mittelwertdifferenz 0,10 95 % CI: -0,25–0,45) versus (Standardisierte Mittelwertdifferenz 0,30 95 % CI: 0,09–0,51), verglichen mit keiner Intervention. | mittlere bis gute Studienqualität. Keine Angaben zu Publication Bias und Random-effects-Modell. |
| Zimmermann 2014 [174] | Cluster-randomisierte kontrollierte Studie (24 Cluster, davon 2 Kliniken mit gynäkologischen Tumor-Entitäten), | Patienten > 18 Jahre: n = 461 (aus n = 3.293) mit einer Krebserkrankung im Stadium IV, Prognose 6–24 | Beratung und Nachbeobachtung durch Palliativmediziner („specialist palliative care“) und Pflege. | Routinebehandlung („routine care“). | Primärer Endpunkt: Lebensqualität nach 3 Monaten (gemessen mit <i>FACIT-Sp</i> ⁹). Sekundäre Endpunkte (Auswahl): | Die Unterschiede im primären Endpunkt waren nicht signifikant. Effektschätzer: | Ob Population Frauen mit Endometriumkarzinom enthält, wird nicht explizit gesagt, dies ist auch der Cluster- |

| Referenz | Studientyp/ Evidenzklasse | Untersuchte Population | Intervention | Kontrolle | Untersuchte Endpunkte | Hauptergebnisse | Methodische Bemerkungen |
|----------|--|--|--------------|-----------|---|--|---|
| | (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01248624) LoE 3 | Monate (ECOG [®] 0–2). Interventionsarm: n = 228, davon gynäkologische Tumore n = 31 (13,6 %). Kontrollarm: n = 233, davon gynäkologische Tumore n = 40 (17,2 %). | | | Lebensqualität nach 4 Monaten, gemessen mit <i>QUAL-E</i> ; Symptomkontrolle; Patientenzufriedenheit, gemessen mit <i>FAMCARE-P16</i> ^o . | Interventions-gruppe versus Kontrollgruppe: Primärer Endpunkt: Lebensqualität (<i>FACIT-Sp</i>) nach 3 Monaten: 0 (= durchschnittl. Veränderungsscore +1,60 [SD 14,46] versus - 2,00 [13,56]; p = 0,07). Sekundäre Endpunkte (Auswahl): Lebensqualität (<i>FACIT-Sp</i>) nach 4 Monaten: + (= + 2,46 [15,47] versus - 3,95 [14,2]; p = 0,006). Nach 3 und 4 Monaten: Lebensqualität (<i>QUAL-E</i>): +/+ (= + 3,04 [8,33] versus - 0,51 [7,62]; p = 0,003). Symptomkontrolle (<i>ESAS</i>): 0/+ (= - 1,34 [15,98] versus + 3,23 [13,93]; p = 0,05). | Randomisierung geschuldet. Komplette Verblindung der Intervention war nicht möglich. Durch Cluster-Randomisierung möglicher Selektions-/Rekrutierungs- und Allocation-Bias. |

| Referenz | Studientyp/ Evidenzklasse | Untersuchte Population | Intervention | Kontrolle | Untersuchte Endpunkte | Hauptergebnisse | Methodische Bemerkungen |
|----------|------------------------------|---------------------------|--------------|-----------|-----------------------|---|----------------------------|
| | | | | | | Patientenzufriedenheit: (FAMCARE-P16): +/+ (= durchschnittl. Veränderungsscore + 3,70 [8,58] versus - 2,42 [8,33]; p < 0,0001). | |

1 PEDro-Skala: <https://www.pedro.org.au/german/downloads/pedro-scale>.

2 CES-D: Center for Epidemiologic Studies Depression scale

- FACIT-Pal: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Palliative Care

- QUAL-E: Quality of Life at the End of Life

- (+) Statistisch signifikanter positiver Effekt, (0) kein statistisch signifikanter Unterschied, und (-) statistisch signifikanter negativer Effekt.

3 FACT: functional assessment of cancer therapy; POMS: Profile of Mood States; EORTC QOL-C30: European

Organization for Research Treatment Center Quality of Life-Care 30 und weitere.

4 Weitere Angaben hierzu im Appendix: http://cebp.aacrjournals.org/content/cebp/suppl/2010/11/03/1055-9965.EPI-10-0988.DC1/EPI-10-0988R_Brown_Supp_Materials.pdf.

5 Domänen definiert durch National Consensus Project for Quality Palliative Care.

6 ESAS: Edmonton Symptom Assessment Scale.

7 HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS-D: Hier steht „D“ für „depression“).

8 ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group.

9 FACIT-Sp: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Spiritual Well-Being.

10 FAMCARE-P16: Family Satisfaction with Care.

11 PCS-12, SF-12: Physical Component Summary.

12 ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group.

3. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford (Version 2011) [1] 5

4. Literaturverzeichnis

1. Howick, J., et al. *The 2011 Oxford CEBM Evidence Levels of Evidence (Introductory Document)*. 2011; Available from: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>.
2. Allen, N.E., et al., *Menopausal hormone therapy and risk of endometrial carcinoma among postmenopausal women in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition*. *Am J Epidemiol*, 2010. **172**(12): p. 1394-403.
3. Al-Mubarak, M., et al., *Extended adjuvant tamoxifen for early breast cancer: a meta-analysis*. *PLoS One*, 2014. **9**(2): p. e88238.
4. Barone, B.B., et al., *Long-term all-cause mortality in cancer patients with preexisting diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis*. *JAMA*, 2008. **300**(23): p. 2754-64.
5. Barry, J.A., M.M. Azizia, and P.J. Hardiman, *Risk of endometrial, ovarian and breast cancer in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis*. *Hum Reprod Update*, 2014. **20**(5): p. 748-58.
6. Beral, V., D. Bull, and G. Reeves, *Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study*. *Lancet*, 2005. **365**(9470): p. 1543-51.
7. Bergstrom, A., et al., *Overweight as an avoidable cause of cancer in Europe*. *Int J Cancer*, 2001. **91**(3): p. 421-30.
8. Braithwaite, R.S., et al., *Meta-analysis of vascular and neoplastic events associated with tamoxifen*. *J Gen Intern Med*, 2003. **18**(11): p. 937-47.
9. Chittenden, B.G., et al., *Polycystic ovary syndrome and the risk of gynaecological cancer: a systematic review*. *Reprod Biomed Online*, 2009. **19**(3): p. 398-405.
10. Chlebowski, R.T., et al., *Continuous Combined Estrogen Plus Progestin and Endometrial Cancer: The Women's Health Initiative Randomized Trial*. *J Natl Cancer Inst*, 2015. **108**(3).
11. Choi, Y., E. Giovannucci, and J.E. Lee, *Glycaemic index and glycaemic load in relation to risk of diabetes-related cancers: a meta-analysis* *British Journal of Nutrition*, 2012. **108**(11): p. 1934-1947.
12. Collaborative Group on Epidemiological Studies on Endometrial Cancer, *Endometrial cancer and oral contraceptives: an individual participant meta-analysis of 27 276 women with endometrial cancer from 36 epidemiological studies*. *Lancet Oncol*, 2015. **16**(9): p. 1061-1070.
13. Crosbie, E.J., et al., *Body mass index, hormone replacement therapy, and endometrial cancer risk: a meta-analysis*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2010. **19**(12): p. 3119-30.
14. DeMichele, A., et al., *Impact of raloxifene or tamoxifen use on endometrial cancer risk: a population-based case-control study*. *J Clin Oncol*, 2008. **26**(25): p. 4151-9.
15. Dobbins, M., K. Decorby, and B.C. Choi, *The Association between Obesity and Cancer Risk: A Meta-Analysis of Observational Studies from 1985 to 2011*. *ISRN Prev Med*, 2013. **2013**: p. 680536.
16. Doherty, J.A., et al., *Long-term use of postmenopausal estrogen and progestin hormone therapies and the risk of endometrial cancer*. *Am J Obstet Gynecol*, 2007. **197**(2): p. 139 e1-7.
17. Dossus, L., et al., *Reproductive risk factors and endometrial cancer: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition*. *Int J Cancer*, 2010. **127**(2): p. 442-51.

18. Ettinger, B., et al., *Endometrial effects of tibolone in elderly, osteoporotic women*. *Obstet Gynecol*, 2008. **112**(3): p. 653-9.
19. Fearnley, E.J., et al., *Polycystic ovary syndrome increases the risk of endometrial cancer in women aged less than 50 years: an Australian case-control study*. *Cancer Causes Control*, 2010. **21**(12): p. 2303-8.
20. Felix, A.S., et al., *Intrauterine devices and endometrial cancer risk: a pooled analysis of the Epidemiology of Endometrial Cancer Consortium*. *Int J Cancer*, 2015. **136**(5): p. E410-22.
21. Fournier, A., et al., *Risks of endometrial cancer associated with different hormone replacement therapies in the E3N cohort, 1992-2008*. *Am J Epidemiol*, 2014. **180**(5): p. 508-17.
22. Friberg, E., et al., *Diabetes mellitus and risk of endometrial cancer: a meta-analysis*. *Diabetologia*, 2007. **50**(7): p. 1365-74.
23. Gierach, G.L., et al., *Physical activity, sedentary behavior, and endometrial cancer risk in the NIH-AARP Diet and Health Study*. *Int J Cancer*, 2009. **124**(9): p. 2139-47.
24. Gierisch, J.M., et al., *Oral contraceptive use and risk of breast, cervical, colorectal, and endometrial cancers: a systematic review* *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention*, 2013. **22**(11): p. 1931-1943.
25. Gnagnarella, P., et al., *Glycemic index, glycemic load, and cancer risk: a meta-analysis*. *Am J Clin Nutr*, 2008. **87**(6): p. 1793-801.
26. Gottschau, M., et al., *Risk of cancer among women with polycystic ovary syndrome: a Danish cohort study*. *Gynecol Oncol*, 2015. **136**(1): p. 99-103.
27. Grady, D., et al., *Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a meta-analysis*. *Obstet Gynecol*, 1995. **85**(2): p. 304-13.
28. Haoula, Z., M. Salman, and W. Atiomo, *Evaluating the association between endometrial cancer and polycystic ovary syndrome*. *Hum Reprod*, 2012. **27**(5): p. 1327-31.
29. Huang, Y., et al., *Prediabetes and the risk of cancer: a meta-analysis*. *Diabetologia*, 2014. **57**(11): p. 2261-9.
30. Karageorgi, S., et al., *Reproductive factors and postmenopausal hormone use in relation to endometrial cancer risk in the Nurses' Health Study cohort 1976-2004*. *Int J Cancer*, 2010. **126**(1): p. 208-16.
31. Keum, N., et al., *Leisure-time physical activity and endometrial cancer risk: dose-response meta-analysis of epidemiological studies*. *Int J Cancer*, 2014. **135**(3): p. 682-94.
32. Lacey, J.V., Jr., et al., *Endometrial carcinoma risks among menopausal estrogen plus progestin and unopposed estrogen users in a cohort of postmenopausal women*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2005. **14**(7): p. 1724-31.
33. Liao, C., et al., *Is diabetes mellitus associated with increased incidence and disease-specific mortality in endometrial cancer? A systematic review and meta-analysis of cohort studies*. *Gynecol Oncol*, 2014. **135**(1): p. 163-171.
34. Luo, J., et al., *Association between diabetes, diabetes treatment and risk of developing endometrial cancer*. *Br J Cancer*, 2014. **111**(7): p. 1432-9.
35. Manson, J.E., et al., *Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials*. *JAMA*, 2013. **310**(13): p. 1353-68.
36. Moore, S.C., et al., *Physical activity, sedentary behaviours, and the prevention of endometrial cancer*. *Br J Cancer*, 2010. **103**(7): p. 933-8.
37. Mulholland, H.G., et al., *Dietary glycaemic index, glycaemic load and endometrial and ovarian cancer risk: a systematic review and meta-analysis*. *Br J Cancer*, 2008. **99**(3): p. 434-41.

38. Nagle, C.M., et al., *Glycemic index, glycemic load and endometrial cancer risk: results from the Australian National Endometrial Cancer study and an updated systematic review and meta-analysis*. Eur J Nutr, 2013. **52**(2): p. 705-15.
39. Nelson, H.D., et al., *Postmenopausal hormone replacement therapy: scientific review*. JAMA, 2002. **288**(7): p. 872-81.
40. Nelson, H.D., et al., *Use of medications to reduce risk for primary breast cancer: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force*. Ann Intern Med, 2013. **158**(8): p. 604-14.
41. Parazzini, F., et al., *Use of fertility drugs and risk of endometrial cancer in an Italian case-control study*. Eur J Cancer Prev, 2010. **19**(6): p. 428-30.
42. Razavi, P., et al., *Long-term postmenopausal hormone therapy and endometrial cancer*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2010. **19**(2): p. 475-83.
43. Reeves, K.W., et al., *Obesity in relation to endometrial cancer risk and disease characteristics in the Women's Health Initiative*. Gynecol Oncol, 2011. **121**(2): p. 376-82.
44. Renehan, A.G., et al., *Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies*. Lancet, 2008. **371**(9612): p. 569-78.
45. *Krebs in Deutschland 2011/2012*, Gemeinsame Veröffentlichung des Robert Koch-Instituts und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V., Editor. 2015: Berlin.
46. Schmid, D. and M.F. Leitzmann, *Television viewing and time spent sedentary in relation to cancer risk: a meta-analysis*. J Natl Cancer Inst, 2014. **106**(7).
47. Setiawan, V.W., et al., *Age at last birth in relation to risk of endometrial cancer: pooled analysis in the epidemiology of endometrial cancer consortium*. Am J Epidemiol, 2012. **176**(4): p. 269-78.
48. Siristatidis, C., et al., *Controlled ovarian hyperstimulation for IVF: impact on ovarian, endometrial and cervical cancer--a systematic review and meta-analysis* Human Reproduction Update, 2013. **19**(2): p. 105-123.
49. Soini, T., et al., *Cancer risk in women using the levonorgestrel-releasing intrauterine system in Finland*. Obstet Gynecol, 2014. **124**(2 Pt 1): p. 292-9.
50. Voskuil, D.W., et al., *Physical activity and endometrial cancer risk, a systematic review of current evidence*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2007. **16**(4): p. 639-48.
51. Ward, K.K., et al., *The risk of uterine malignancy is linearly associated with body mass index in a cohort of US women*. Am J Obstet Gynecol, 2013. **209**(6): p. 579 e1-5.
52. Win, A.K., J.C. Reece, and S. Ryan, *Family history and risk of endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis*. Obstet Gynecol, 2015. **125**(1): p. 89-98.
53. Zhang, Z.H., et al., *The role of preexisting diabetes mellitus on incidence and mortality of endometrial cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies*. Int J Gynecol Cancer, 2013. **23**(2): p. 294-303.
54. Al-Azemi, M., et al., *Prevalence of endometrial proliferation in pipelle biopsies in tamoxifen-treated postmenopausal women with breast cancer in Kuwait*. Med Princ Pract, 2004. **13**(1): p. 30-4.
55. Antonsen, S.L., et al., *MRI, PET/CT and ultrasound in the preoperative staging of endometrial cancer - a multicenter prospective comparative study*. Gynecol Oncol, 2013. **128**(2): p. 300-8.
56. Bertelli, G., et al., *Limited value of sonohysterography for endometrial screening in asymptomatic, postmenopausal patients treated with tamoxifen*. Gynecol Oncol, 2000. **78**(3 Pt 1): p. 275-7.
57. Chang, M.C., et al., *18F-FDG PET or PET/CT for detection of metastatic lymph nodes in patients with endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis*. Eur J Radiol, 2012. **81**(11): p. 3511-7.

58. Clark, T.J., et al., *Accuracy of outpatient endometrial biopsy in the diagnosis of endometrial cancer: a systematic quantitative review*. BJOG. An International Journal of Obstetrics and Gynaecology, 2002. **109**(3): p. 313-321.
59. Fung, M.F., et al., *Prospective longitudinal study of ultrasound screening for endometrial abnormalities in women with breast cancer receiving tamoxifen*. Gynecol Oncol, 2003. **91**(1): p. 154-9.
60. Gao, W.L., L.P. Zhang, and L.M. Feng, *Comparative study of transvaginal ultrasonographic and diagnostic hysteroscopic findings in postmenopausal breast cancer patients treated with tamoxifen*. Chin Med J (Engl), 2011. **124**(15): p. 2335-9.
61. Gerber, B., et al., *Effects of adjuvant tamoxifen on the endometrium in postmenopausal women with breast cancer: a prospective long-term study using transvaginal ultrasound*. J Clin Oncol, 2000. **18**(20): p. 3464-70.
62. Helder-Woolderink, J.M., et al., *The additional value of endometrial sampling in the early detection of endometrial cancer in women with Lynch syndrome*. Gynecol Oncol, 2013. **131**(2): p. 304-8.
63. Huang, G.S., et al., *Accuracy of preoperative endometrial sampling for the detection of high-grade endometrial tumors*. Am J Obstet Gynecol, 2007. **196**(3): p. 243 e1-5.
64. Kakhki, V.R., et al., *Diagnostic performance of fluorine 18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging for detection of primary lesion and staging of endometrial cancer patients: systematic review and meta-analysis of the literature* International Journal of Gynecological Cancer, 2013. **23**(9): p. 1536-1543.
65. Leitao, M.M., Jr., et al., *Accuracy of preoperative endometrial sampling diagnosis of FIGO grade 1 endometrial adenocarcinoma*. Gynecol Oncol, 2008. **111**(2): p. 244-8.
66. Manchanda, R., et al., *Annual outpatient hysteroscopy and endometrial sampling (OHES) in HNPCC/Lynch syndrome (LS)*. Arch Gynecol Obstet, 2012. **286**(6): p. 1555-62.
67. Pennant, M.E., et al., *Premenopausal abnormal uterine bleeding and risk of endometrial cancer*. BJOG, 2017. **124**(3): p. 404-411.
68. Saccardi, C., et al., *Endometrial surveillance in tamoxifen users: role, timing and accuracy of hysteroscopic investigation: observational longitudinal cohort study*. Endocr Relat Cancer, 2013. **20**(4): p. 455-62.
69. Savelli, L., et al., *Preoperative local staging of endometrial cancer: transvaginal sonography vs. magnetic resonance imaging*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2008. **31**(5): p. 560-6.
70. Selman, T.J., et al., *A systematic review of tests for lymph node status in primary endometrial cancer*. BMC Womens Health, 2008. **8**: p. 8.
71. Timmermans, A., et al., *Endometrial thickness measurement for detecting endometrial cancer in women with postmenopausal bleeding: a systematic review and meta-analysis*. Obstet Gynecol, 2010. **116**(1): p. 160-7.
72. Smith-Bindman, R., et al., *Endovaginal ultrasound to exclude endometrial cancer and other endometrial abnormalities*. JAMA, 1998. **280**(17): p. 1510-7.
73. Gupta, J.K., et al., *Ultrasonographic endometrial thickness for diagnosing endometrial pathology in women with postmenopausal bleeding: a meta-analysis*. Acta Obstet Gynecol Scand, 2002. **81**(9): p. 799-816.
74. Tabor, A., H.C. Watt, and N.J. Wald, *Endometrial thickness as a test for endometrial cancer in women with postmenopausal vaginal bleeding*. Obstet Gynecol, 2002. **99**(4): p. 663-70.
75. Whiting, P., et al., *The development of QUADAS: a tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic reviews*. BMC Medical Research Methodology, 2003. **3**(1): p. 25.
76. Whiting, P.F., et al., *QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies*. Ann Intern Med, 2011. **155**(8): p. 529-36.

77. Antonsen, S.L., L. Ulrich, and C. Hogdall, *Patients with atypical hyperplasia of the endometrium should be treated in oncological centers*. *Gynecol Oncol*, 2012. **125**(1): p. 124-8.
78. Baker, J., et al., *Efficacy of oral or intrauterine device-delivered progestin in patients with complex endometrial hyperplasia with atypia or early endometrial adenocarcinoma: a meta-analysis and systematic review of the literature*. *Gynecol Oncol*, 2012. **125**(1): p. 263-70.
79. Chan, J.K., et al., *The outcomes of 27,063 women with unstaged endometrioid uterine cancer*. *Gynecol Oncol*, 2007. **106**(2): p. 282-8.
80. Gallos, I.D., et al., *Regression, relapse, and live birth rates with fertility-sparing therapy for endometrial cancer and atypical complex endometrial hyperplasia: a systematic review and metaanalysis*. *Am J Obstet Gynecol*, 2012. **207**(4): p. 266 e1-12.
81. Gunderson, C.C., et al., *Oncologic and reproductive outcomes with progestin therapy in women with endometrial hyperplasia and grade 1 adenocarcinoma: a systematic review*. *Gynecol Oncol*, 2012. **125**(2): p. 477-82.
82. Koskas, M., et al., *Prognostic factors of oncologic and reproductive outcomes in fertility-sparing management of endometrial atypical hyperplasia and adenocarcinoma: systematic review and meta-analysis*. *Fertil Steril*, 2014. **101**(3): p. 785-94.
83. Luo, L., et al., *Levonorgestrel-releasing intrauterine system for atypical endometrial hyperplasia*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013. **6**: p. CD009458.
84. Zaino, R., S.G. Carinelli, and L.H. Ellenson, *Tumours of the uterine Corpus: epithelial Tumours and Precursors*, in *WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Tract*, C.M. Kurman RJ, Herrington CS, Young RH (Eds.), Editor. 2014, IARC Press: Lyon. p. 125-126.
85. Alay, I., et al., *Lymphadenectomy should be performed up to the renal vein in patients with intermediate-high risk endometrial cancer*. *Pathol Oncol Res*, 2015. **21**(3): p. 803-10.
86. Barlin, J.N., I. Puri, and R.E. Bristow, *Cytoreductive surgery for advanced or recurrent endometrial cancer: a meta-analysis*. *Gynecol Oncol*, 2010. **118**(1): p. 14-8.
87. Frost, J.A., et al., *Lymphadenectomy for the management of endometrial cancer*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015. **9**: p. CD007585.
88. Galaal, K., et al., *Laparoscopy versus laparotomy for the management of early stage endometrial cancer*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012. **9**: p. CD006655.
89. Kim, H.S., et al., *Systematic lymphadenectomy for survival in patients with endometrial cancer: a meta-analysis*. *Jpn J Clin Oncol*, 2012. **42**(5): p. 405-12.
90. Nemani, D., et al., *Assessing the effects of lymphadenectomy and radiation therapy in patients with uterine carcinosarcoma: a SEER analysis*. *Gynecol Oncol*, 2008. **111**(1): p. 82-8.
91. Odagiri, T., et al., *Distribution of lymph node metastasis sites in endometrial cancer undergoing systematic pelvic and para-aortic lymphadenectomy: a proposal of optimal lymphadenectomy for future clinical trials*. *Ann Surg Oncol*, 2014. **21**(8): p. 2755-61.
92. Takano, M., et al., *Surgery for endometrial cancers with suspected cervical involvement: is radical hysterectomy needed (a GOTIC study)?* *Br J Cancer*, 2013. **109**(7): p. 1760-5.
93. Tanner, E.J., et al., *The role of cytoreductive surgery for newly diagnosed advanced-stage uterine carcinosarcoma*. *Gynecol Oncol*, 2011. **123**(3): p. 548-52.
94. Todo, Y., et al., *Survival effect of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer (SEPAL study): a retrospective cohort analysis*. *Lancet*, 2010. **375**(9721): p. 1165-72.
95. Kong, A., et al., *Adjuvant radiotherapy for stage I endometrial cancer: an updated Cochrane systematic review and meta-analysis*. *J Natl Cancer Inst*, 2012. **104**(21): p. 1625-34.
96. Nout, R.A., et al., *Quality of life after pelvic radiotherapy or vaginal brachytherapy for endometrial cancer: first results of the randomized PORTEC-2 trial*. *J Clin Oncol*, 2009. **27**(21): p. 3547-56.
97. Nout, R.A., et al., *Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high-intermediate risk (PORTEC-2): an open-label, non-inferiority, randomised trial*. *Lancet*, 2010. **375**(9717): p. 816-23.

98. Nout, R.A., et al., *Long-term outcome and quality of life of patients with endometrial carcinoma treated with or without pelvic radiotherapy in the post operative radiation therapy in endometrial carcinoma 1 (PORTEC-1) trial*. J Clin Oncol, 2011. **29**(13): p. 1692-700.
99. Ortoft, G., E.S. Hansen, and K. Bertelsen, *Omitting adjuvant radiotherapy in endometrial cancer increases the rate of locoregional recurrences but has no effect on long-term survival: the Danish Endometrial Cancer Study*. Int J Gynecol Cancer, 2013. **23**(8): p. 1429-37.
100. Reed, N.S., et al., *Phase III randomised study to evaluate the role of adjuvant pelvic radiotherapy in the treatment of uterine sarcomas stages I and II: an European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gynaecological Cancer Group Study (protocol 55874)*. Eur J Cancer, 2008. **44**(6): p. 808-18.
101. Sorbe, B., et al., *Intravaginal brachytherapy in FIGO stage I low-risk endometrial cancer: a controlled randomized study*. Int J Gynecol Cancer, 2009. **19**(5): p. 873-8.
102. Cantrell, L.A., et al., *A multi-institutional cohort study of adjuvant therapy in stage I-II uterine carcinosarcoma*. Gynecol Oncol, 2012. **127**(1): p. 22-6.
103. Galaal, K., et al., *Adjuvant chemotherapy for advanced endometrial cancer*. Cochrane Database Syst Rev, 2014. **5**: p. CD010681.
104. Bruner, D.W., et al., *Randomized trial results of quality of life comparing whole abdominal irradiation and combination chemotherapy in advanced endometrial carcinoma: A gynecologic oncology group study*. Qual Life Res, 2007. **16**(1): p. 89-100.
105. Homesley, H.D., et al., *A randomized phase III trial in advanced endometrial carcinoma of surgery and volume directed radiation followed by cisplatin and doxorubicin with or without paclitaxel: A Gynecologic Oncology Group study*. Gynecol Oncol, 2009. **112**(3): p. 543-52.
106. Maggi, R., et al., *Adjuvant chemotherapy vs radiotherapy in high-risk endometrial carcinoma: results of a randomised trial*. Br J Cancer, 2006. **95**(3): p. 266-71.
107. Susumu, N., et al., *Randomized phase III trial of pelvic radiotherapy versus cisplatin-based combined chemotherapy in patients with intermediate- and high-risk endometrial cancer: a Japanese Gynecologic Oncology Group study*. Gynecol Oncol, 2008. **108**(1): p. 226-33.
108. Galaal, K., et al., *Adjuvant radiotherapy and/or chemotherapy after surgery for uterine carcinosarcoma*. Cochrane Database Syst Rev, 2013. **2**: p. CD006812.
109. Homesley, H.D., et al., *Phase III trial of ifosfamide with or without paclitaxel in advanced uterine carcinosarcoma: a Gynecologic Oncology Group Study*. J Clin Oncol, 2007. **25**(5): p. 526-31.
110. Johnson, N., et al., *Adjuvant chemotherapy for endometrial cancer after hysterectomy*. Cochrane Database Syst Rev, 2011(10): p. CD003175.
111. Martin-Hirsch, P.P.L., et al. *Adjuvant progestagens for endometrial cancer*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2011. DOI: 10.1002/14651858.CD001040.pub2.
112. Sutton, G., et al., *A phase III trial of ifosfamide with or without cisplatin in carcinosarcoma of the uterus: A Gynecologic Oncology Group Study*. Gynecol Oncol, 2000. **79**(2): p. 147-53.
113. Bristow, R.E., et al., *Cost-effectiveness of routine vaginal cytology for endometrial cancer surveillance* Gynecologic Oncology, 2006. **103**(2): p. 709-713.
114. Carrara, L., et al., *Could different follow-up modalities play a role in the diagnosis of asymptomatic endometrial cancer relapses?: an Italian multicentric retrospective analysis*. Int J Gynecol Cancer, 2012. **22**(6): p. 1013-9.
115. Covens, A.L., et al., *Phase II study of fulvestrant in recurrent/metastatic endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study*. Gynecol Oncol, 2011. **120**(2): p. 185-8.
116. Creutzberg, C.L., et al., *Survival after relapse in patients with endometrial cancer: results from a randomized trial*. Gynecol Oncol, 2003. **89**(2): p. 201-9.
117. Fung-Kee-Fung, M., et al., *Follow-up after primary therapy for endometrial cancer: a systematic review*. Gynecol Oncol, 2006. **101**(3): p. 520-9.

118. Gadducci, A., et al., *An intensive follow-up does not change survival of patients with clinical stage I endometrial cancer*. *Anticancer Res*, 2000. **20**(3B): p. 1977-84.
119. Kadkhodayan, S., et al., *Accuracy of 18-F-FDG PET imaging in the follow up of endometrial cancer patients: systematic review and meta-analysis of the literature*. *Gynecol Oncol*, 2013. **128**(2): p. 397-404.
120. Kokka, F., et al., *Hormonal therapy in advanced or recurrent endometrial cancer*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010(12): p. CD007926.
121. Lee, Y.K., et al., *Vaginal pH-balanced gel for the control of atrophic vaginitis among breast cancer survivors: a randomized controlled trial*. *Obstet Gynecol*, 2011. **117**(4): p. 922-7.
122. Reddoch, J.M., et al., *Surveillance for recurrent endometrial carcinoma: development of a follow-up scheme*. *Gynecol Oncol*, 1995. **59**(2): p. 221-5.
123. Salani, R., et al., *Posttreatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancies: Society of Gynecologic Oncologists recommendations*. *Am J Obstet Gynecol*, 2011. **204**(6): p. 466-78.
124. Sartori, E., et al., *Pattern of failure and value of follow-up procedures in endometrial and cervical cancer patients*. *Gynecol Oncol*, 2007. **107**(1 Suppl 1): p. S241-7.
125. Smith, C.J., et al., *Efficacy of routine follow-up in patients with recurrent uterine cancer*. *Gynecol Oncol*, 2007. **107**(1): p. 124-9.
126. Thigpen, J.T., et al., *Oral medroxyprogesterone acetate in the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma: a dose-response study by the Gynecologic Oncology Group*. *J Clin Oncol*, 1999. **17**(6): p. 1736-44.
127. Vale, C.L., et al., *Chemotherapy for advanced, recurrent or metastatic endometrial carcinoma*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012. **8**: p. CD003915.
128. Creutzberg, C.L., et al., *Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. PORTEC Study Group. Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma*. *Lancet*, 2000. **355**(9213): p. 1404-11.
129. Deville, W.L., et al., *Conducting systematic reviews of diagnostic studies: didactic guidelines*. *BMC Med Res Methodol*, 2002. **2**: p. 9.
130. Rendina, G.M., et al., *Tamoxifen and medroxyprogesterone therapy for advanced endometrial carcinoma*. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 1984. **17**(4): p. 285-91.
131. Ayoub, J., et al., *Efficacy of sequential cyclical hormonal therapy in endometrial cancer and its correlation with steroid hormone receptor status*. *Gynecol Oncol*, 1988. **31**(2): p. 327-37.
132. Urbanski, K., et al., *Adjuvant progestagen therapy improves survival in patients with endometrial cancer after hysterectomy. Results of one-institutional prospective clinical trial*. *Eur J Gynaecol Oncol*, 1993. **14 Suppl**: p. 98-104.
133. (NCCN), N.C.C.N. *Clinical Practice Guidelines in Oncology: Uterine Neoplasms*. 2015 [cited 2016 -07-14]; Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.
134. Auranen, A. and T. Joutsiniemi, *A systematic review of gynecological cancer surveillance in women belonging to hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) families*. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2011. **90**(5): p. 437-44.
135. Buchanan, D.D., et al., *Tumor mismatch repair immunohistochemistry and DNA MLH1 methylation testing of patients with endometrial cancer diagnosed at age younger than 60 years optimizes triage for population-level germline mismatch repair gene mutation testing*. *J Clin Oncol*, 2014. **32**(2): p. 90-100.
136. Carcangiu, M.L., et al., *Lynch syndrome--related endometrial carcinomas show a high frequency of nonendometrioid types and of high FIGO grade endometrioid types*. *Int J Surg Pathol*, 2010. **18**(1): p. 21-6.

137. Dowty, J.G., et al., *Cancer risks for MLH1 and MSH2 mutation carriers*. Hum Mutat, 2013. **34**(3): p. 490-7.
138. Egoavil, C., et al., *Prevalence of Lynch syndrome among patients with newly diagnosed endometrial cancers*. PLoS One, 2013. **8**(11): p. e79737.
139. Ferguson, S.E., et al., *Performance characteristics of screening strategies for Lynch syndrome in unselected women with newly diagnosed endometrial cancer who have undergone universal germline mutation testing*. Cancer, 2014. **120**(24): p. 3932-9.
140. Hampel, H., et al., *Screening for Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer) among endometrial cancer patients*. Cancer Res, 2006. **66**(15): p. 7810-7.
141. Lecuru, F., et al., *Performance of office hysteroscopy and endometrial biopsy for detecting endometrial disease in women at risk of human non-polyposis colon cancer: a prospective study*. Int J Gynecol Cancer, 2008. **18**(6): p. 1326-31.
142. Leenen, C.H., et al., *Prospective evaluation of molecular screening for Lynch syndrome in patients with endometrial cancer ≤ 70 years*. Gynecol Oncol, 2012. **125**(2): p. 414-20.
143. Lu, K.H., et al., *Prospective determination of prevalence of lynch syndrome in young women with endometrial cancer*. J Clin Oncol, 2007. **25**(33): p. 5158-64.
144. Snowsill, T., et al., *A systematic review and economic evaluation of diagnostic strategies for Lynch syndrome*. Health Technol Assess, 2014. **18**(58): p. 1-406.
145. ten Broeke, S.W., et al., *Lynch syndrome caused by germline PMS2 mutations: delineating the cancer risk*. J Clin Oncol, 2015. **33**(4): p. 319-25.
146. Westin, S.N., et al., *Carcinoma of the lower uterine segment: a newly described association with Lynch syndrome*. J Clin Oncol, 2008. **26**(36): p. 5965-71.
147. Win, A.K., et al., *Risks of colorectal and other cancers after endometrial cancer for women with Lynch syndrome*. J Natl Cancer Inst, 2013. **105**(4): p. 274-9.
148. Adamsen, L., et al., *Effect of a multimodal high intensity exercise intervention in cancer patients undergoing chemotherapy: randomised controlled trial*. BMJ, 2009. **339**: p. b3410.
149. Bakitas, M.A., et al., *Early Versus Delayed Initiation of Concurrent Palliative Oncology Care: Patient Outcomes in the ENABLE III Randomized Controlled Trial*. J Clin Oncol, 2015. **33**(13): p. 1438-45.
150. Bourke, L., et al., *Pragmatic lifestyle intervention in patients recovering from colon cancer: a randomized controlled pilot study*. Arch Phys Med Rehabil, 2011. **92**(5): p. 749-55.
151. Brown, J.C., et al., *Efficacy of exercise interventions in modulating cancer-related fatigue among adult cancer survivors: a meta-analysis*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2011. **20**(1): p. 123-33.
152. Brumley, R., et al., *Increased satisfaction with care and lower costs: results of a randomized trial of in-home palliative care*. J Am Geriatr Soc, 2007. **55**(7): p. 993-1000.
153. Cantarero-Villanueva, I., et al., *Effectiveness of core stability exercises and recovery myofascial release massage on fatigue in breast cancer survivors: a randomized controlled clinical trial*. Evid Based Complement Alternat Med, 2012. **2012**: p. 620619.
154. Chandwani, K.D., et al., *Yoga improves quality of life and benefit finding in women undergoing radiotherapy for breast cancer*. J Soc Integr Oncol, 2010. **8**(2): p. 43-55.
155. Courneya, K.S., et al., *Three independent factors predicted adherence in a randomized controlled trial of resistance exercise training among prostate cancer survivors*. J Clin Epidemiol, 2004. **57**(6): p. 571-9.
156. Cramp, F. and J. Byron-Daniel, *Exercise for the management of cancer-related fatigue in adults*. Cochrane Database Syst Rev, 2012. **11**: p. CD006145.
157. Danhauer, S.C., et al., *Restorative yoga for women with breast cancer: findings from a randomized pilot study*. Psychooncology, 2009. **18**(4): p. 360-8.

158. Donnelly, C.M., et al., *A randomised controlled trial testing the feasibility and efficacy of a physical activity behavioural change intervention in managing fatigue with gynaecological cancer survivors*. *Gynecol Oncol*, 2011. **122**(3): p. 618-24.
159. Fillion, L., et al., *A brief intervention for fatigue management in breast cancer survivors*. *Cancer Nurs*, 2008. **31**(2): p. 145-59.
160. Heim, M.E., M.L. v d Malsburg, and A. Niklas, *Randomized controlled trial of a structured training program in breast cancer patients with tumor-related chronic fatigue*. *Onkologie*, 2007. **30**(8-9): p. 429-34.
161. Kavalieratos, D., et al., *Association Between Palliative Care and Patient and Caregiver Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis*. *JAMA*, 2016. **316**(20): p. 2104-2114.
162. Littman, A.J., et al., *Randomized controlled pilot trial of yoga in overweight and obese breast cancer survivors: effects on quality of life and anthropometric measures*. *Support Care Cancer*, 2012. **20**(2): p. 267-77.
163. Maltoni, M., et al., *Systematic versus on-demand early palliative care: results from a multicentre, randomised clinical trial*. *Eur J Cancer*, 2016. **65**: p. 61-8.
164. Moadel, A.B., et al., *Randomized controlled trial of yoga among a multiethnic sample of breast cancer patients: effects on quality of life*. *J Clin Oncol*, 2007. **25**(28): p. 4387-95.
165. Mustian, K.M., et al., *A 4-week home-based aerobic and resistance exercise program during radiation therapy: a pilot randomized clinical trial*. *J Support Oncol*, 2009. **7**(5): p. 158-67.
166. Pantilat, S.Z., et al., *Hospital-based palliative medicine consultation: a randomized controlled trial*. *Arch Intern Med*, 2010. **170**(22): p. 2038-40.
167. Pinto, B.M., et al., *Maintenance of effects of a home-based physical activity program among breast cancer survivors*. *Support Care Cancer*, 2008. **16**(11): p. 1279-89.
168. Rogers, L.Q., et al., *Physical activity and health outcomes three months after completing a physical activity behavior change intervention: persistent and delayed effects*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2009. **18**(5): p. 1410-8.
169. Rugno, F.C., B.S. Paiva, and C.E. Paiva, *Early integration of palliative care facilitates the discontinuation of anticancer treatment in women with advanced breast or gynecologic cancers*. *Gynecol Oncol*, 2014. **135**(2): p. 249-54.
170. Temel, J.S., et al., *Effects of Early Integrated Palliative Care in Patients With Lung and GI Cancer: A Randomized Clinical Trial*. *J Clin Oncol*, 2016: p. JCO2016705046.
171. Temel, J.S., et al., *Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer*. *N Engl J Med*, 2010. **363**(8): p. 733-42.
172. van Weert, E., et al., *Cancer-related fatigue and rehabilitation: a randomized controlled multicenter trial comparing physical training combined with cognitive-behavioral therapy with physical training only and with no intervention*. *Phys Ther*, 2010. **90**(10): p. 1413-25.
173. Velthuis, M.J., et al., *The effect of physical exercise on cancer-related fatigue during cancer treatment: a meta-analysis of randomised controlled trials*. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2010. **22**(3): p. 208-21.
174. Zimmermann, C., et al., *Early palliative care for patients with advanced cancer: a cluster-randomised controlled trial*. *The Lancet*, 2014. **383**(9930): p. 1721-1730.