

# S3-Leitlinie

## Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientinnen mit Endometriumkarzinom

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

**Leitlinie (Langversion)**

## Inhaltsverzeichnis

<b>1.</b>	<b>Informationen zu dieser Leitlinie .....</b>	<b>8</b>
1.1.	Herausgeber .....	8
1.2.	Federführende Fachgesellschaften der Leitlinie.....	8
1.3.	Finanzierung der Leitlinie .....	8
1.4.	Kontakt.....	8
1.5.	Zitierweise .....	8
1.6.	Besonderer Hinweis .....	9
1.7.	Ziele des Leitlinienprogramms Onkologie .....	9
1.8.	Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie .....	10
1.9.	Zusammensetzung der Leitliniengruppe .....	11
1.9.1.	Koordination und Redaktion .....	11
1.9.2.	Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen.....	12
1.9.3.	Gesamte Leitliniengruppe mit Funktion, Stimmberechtigung und aktivem Zeitraum .....	15
1.9.4.	Patientenbeteiligung .....	20
1.9.5.	Methodische Begleitung.....	20
1.10.	Verwendete Abkürzungen.....	20
<b>2.</b>	<b>Einführung.....</b>	<b>26</b>
2.1.	Geltungsbereich und Zweck .....	26
2.2.	Patientenzielgruppe und Adressaten.....	26
2.3.	Zielsetzung .....	27
2.4.	Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren .....	28
2.5.	Grundlagen der Methodik .....	28
2.5.1.	Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford (Version 2011).....	28
2.5.2.	Schema der Empfehlungsgraduierung.....	30
2.5.3.	Empfehlungen .....	31
2.5.4.	Statements.....	31
2.5.5.	Expertenkonsens (EK) .....	31
2.5.6.	Unabhängigkeit und Darlegung möglicher Interessenkonflikte .....	31

<b>3.</b>	<b>Epidemiologie und Risikofaktoren, Prävention des Endometriumkarzinoms .....</b>	<b>33</b>
3.1.	Epidemiologie und Risikofaktoren.....	33
3.1.1.	Alter .....	33
3.1.2.	Hormontherapie (HRT) ohne Gestagenschutz.....	35
3.1.3.	Hormontherapie (HRT) mit Gestagenschutz .....	36
3.1.4.	Tibolon .....	40
3.1.5.	Tamoxifen .....	41
3.1.6.	Orale Kontrazeptiva .....	42
3.1.7.	Ovarielle Stimulationstherapie .....	42
3.1.8.	Weitere biologische Risikofaktoren .....	43
3.2.	Risikoreduzierende Faktoren .....	46
3.3.	Zusammenfassender Überblick über die risikoerhöhenden und risikoreduzierende Faktoren	48
<b>4.</b>	<b>Früherkennung und Diagnostik des Endometriumkarzinoms.....</b>	<b>49</b>
4.1.	Früherkennung/Diagnostik bei asymptomatischen Frauen.....	49
4.1.1.	Asymptomatische Frauen ohne erhöhtes Risiko .....	49
4.1.2.	Asymptomatische Frauen mit erhöhtem Risiko .....	49
4.1.3.	Asymptomatische Frauen unter Tamoxifentherapie .....	52
4.1.4.	Postmenopausale Hormontherapie (HRT).....	53
4.2.	Abklärung bei abnormen prämenopausalen uterinen Blutungen .....	54
4.2.1.	Algorithmus zur Abklärung bei abnormen prämenopausalen uterinen Blutungen .....	58
4.3.	Vorgehen bei postmenopausaler Blutung (PMB) .....	59
4.3.1.	Algorithmus zum Vorgehen bei Blutungen bei peri- bzw. postmenopausalen Frauen .....	60
4.4.	Bildgebende Diagnostik .....	61
4.4.1.	Allgemeines zur Bildgebung .....	61
4.4.2.	Bildgebende Basisdiagnostik.....	61
4.4.3.	Schnittbildgebung für die lokale Ausbreitungsdiagnostik .....	63
4.4.4.	Pelvine und paraaortale Lymphknotenmetastasen.....	65
4.4.5.	Bildgebung für Fernmetastasen .....	66
4.5.	Pathologie.....	68
4.5.1.	Dualistisches Modell zur Pathogenese des Endometriumkarzinoms (s. Tabelle 11).....	68
4.5.2.	Vorläuferläsionen des Endometriumkarzinoms .....	69
4.5.3.	Morphologie des Endometriumkarzinoms.....	71
4.5.4.	Schnellschnittuntersuchung beim Endometriumkarzinom, malignem Müllerschen Mischtumor und AEH .....	77

4.5.5. Aufarbeitung des Gewebes .....	79
4.5.6. Aufarbeitung und Befundung von Omentektomiepräparaten beim Endometriumkarzinom ....	83
4.5.7. Aufarbeitung und Befundung von Lymphonodektomiepräparaten beim Endometriumkarzinom .....	84
4.5.8. Sentinel-Lymphknoten (Untersuchung im Rahmen von Studien) .....	87
4.5.9. Morphologische Prognosefaktoren.....	87
<b>5. Therapie der Präkanzerosen und des frühen Endometriumkarzinoms</b>	<b>93</b>
5.1. Endometriumhyperplasien .....	93
5.1.1. Endometriumhyperplasien ohne Atypien.....	93
5.1.2. Atypische Endometriumhyperplasie (AEH).....	94
5.2. Frühes Endometriumkarzinom .....	98
5.2.1. Vorgehen beim frühen Endometriumkarzinom.....	98
5.2.2. Belassung der Adnexe bei prämenopausalen Frauen mit frühem Endometriumkarzinom .....	98
5.2.3. Synchrones Endometrium- und Ovarialkarzinom .....	99
5.2.4. Fertilitätserhalt bei Frauen mit frühem Endometriumkarzinom .....	100
<b>6. Operative Therapie des Endometriumkarzinoms .....</b>	<b>104</b>
6.1. Grundlagen der operativen Therapie.....	104
6.1.1. Parametrienresektion .....	104
6.2. Lymphonodektomie .....	105
6.2.1. Lymphonodektomie beim fortgeschrittenen Endometriumkarzinom .....	109
6.2.2. Lymphonodektomie beim Endometriumkarzinom Typ II .....	110
6.2.3. Lymphonodektomie bei Karzinosarkomen des Uterus.....	110
6.2.4. Lymphgefäßinvasion .....	111
6.2.5. Systematische Lymphonodektomie .....	112
6.2.6. Sentinel-Lymphknotenbiopsie .....	113
6.3. Laparoskopische Operation .....	114
6.4. Roboterunterstützte Operationsverfahren.....	115
6.5. Tumorreduktion bei fortgeschrittenen Endometriumkarzinomen.....	116
<b>7. Strahlentherapie des Endometriumkarzinoms .....</b>	<b>118</b>
7.1. Postoperative externe Strahlentherapie des Beckens, Endometriumkarzinom Typ I, Stadium I-II .....	118
7.2. Postoperative vaginale Brachytherapie beim Endometriumkarzinom Typ I, Stadium I-II .....	122

7.3.	Postoperative Strahlentherapie beim Endometriumkarzinom Typ I, Stadium III-IVA.....	125
7.4.	Vaginale Brachytherapie als Boost bei postoperativer perkutaner Beckenbestrahlung .....	126
7.5.	Postoperative Strahlentherapie beim Endometriumkarzinom Typ II.....	127
7.6.	Primäre alleinige Strahlentherapie bei internistischer Inoperabilität .....	128
7.7.	Strahlentherapie bei Karzinosarkom .....	128
7.8.	Supportivtherapie .....	129
7.8.1.	Strahlentherapie-induzierte Übelkeit und Erbrechen.....	130
7.8.2.	Lokoregionäre Nebenwirkungen .....	131
<b>8.</b>	<b>Adjuvante medikamentöse Therapie des Endometriumkarzinoms ...</b>	<b>134</b>
8.1.	Adjuvante medikamentöse Therapie bei Endometriumkarzinomen .....	134
8.1.1.	Adjuvante Gestagentherapie .....	134
8.1.2.	Adjuvante Chemotherapie.....	135
8.2.	Adjuvante medikamentöse Therapie bei Karzinosarkomen .....	138
8.3.	Supportivtherapie .....	139
8.3.1.	Chemotherapie-induzierte Übelkeit und Erbrechen .....	139
8.3.2.	Diarrhoe/Enteritis .....	141
8.3.3.	Therapie der Anämie .....	142
8.3.4.	Prophylaxe der febrilen Neutropenie mit G-CSF.....	142
8.3.5.	Mukositis .....	143
<b>9.</b>	<b>Nachsorge/Rezidiv/Metastasen des Endometriumkarzinoms .....</b>	<b>144</b>
9.1.	Vorgehen in der Nachsorge .....	144
9.2.	Vorgehen bei lokoregionären Rezidiven.....	147
9.2.1.	Isoliertes Scheiden- oder Scheidenstumpfrezidiv.....	149
9.3.	Operative Therapie des Rezidivs .....	151
9.4.	Endokrine Therapie beim Rezidiv.....	152
9.5.	Chemotherapie beim Rezidiv .....	153
9.6.	Postaktinische Veränderungen im Bestrahlungsfeld .....	155
9.6.1.	Vaginalatrophie .....	155
9.6.2.	Lokale Östrogenbehandlung.....	156
9.6.3.	Behandlung und Prophylaxe von Vaginalstenosen.....	157
9.7.	Palliative Strahlentherapie.....	158

<b>10.</b>	<b>Hereditäre Endometriumkarzinome .....</b>	<b>159</b>
10.1.	Einleitung .....	159
10.2.	Erbliche Tumorsyndrome mit erhöhtem Endometriumkarzinomrisiko.....	159
10.3.	Risikofeststellung .....	161
10.4.	Vorgehen bei Verdacht auf Vorliegen einer erblichen Form des Endometriumkarzinoms .....	162
10.5.	Psychosoziale Beratungs- und Betreuungsmöglichkeiten.....	163
10.6.	Abklärung der klinischen Verdachtsdiagnose.....	164
10.6.1.	Suche nach Keimbahnmutationen .....	167
10.6.2.	Vorgehen bei fehlendem oder nicht sicherem Mutationsnachweis .....	168
10.7.	Primärprävention der Risikogruppe.....	169
10.8.	Vorgehen bei Risikopersonen für Lynch- oder Cowden-Syndrom .....	169
10.9.	Endometriumkarzinomscreening bei Lynch- und Cowden-Syndrom-Patientinnen.....	170
10.9.1.	Syndromspezifische Früherkennungsuntersuchungen bei Patienten oder Risikopersonen für Lynch- oder Cowden-Syndrom.....	172
10.10.	Vorgehen bei Lynch- und Cowden-Syndrom-Anlageträgerinnen .....	172
<b>11.</b>	<b>Palliativmedizin, Psychoonkologie, Rehabilitation, Psychosoziale Betreuung, Patientinnenaufklärung.....</b>	<b>174</b>
11.1.	Psychoonkologische Aspekte .....	174
11.1.1.	Psychosoziale Unterstützung .....	176
11.1.2.	Screening zur Feststellung der psychosozialen Belastungen .....	177
11.1.3.	Indikationsstellung für psychoonkologische Interventionen .....	178
11.1.4.	Sexualität und Endometriumkarzinom .....	179
11.2.	Patientinnenaufklärung.....	181
11.2.1.	Patientinneninformation und Aufklärungsinhalte .....	181
11.3.	Palliativmedizinische Aspekte im Rahmen der Behandlung des Endometriumkarzinoms .....	187
11.4.	Rehabilitation .....	189
11.4.1.	Berufliche Rehabilitation .....	191
11.4.2.	Physiotherapeutische Behandlung im Rahmen der Rehabilitation nach Endometriumkarzinom .....	192
11.4.3.	Therapie von Inkontinenz .....	192
11.4.4.	Therapie von Lymphödemen.....	193
11.4.5.	Linderung des Fatigue-Syndroms .....	194

<b>12.</b>	<b>Versorgungsstrukturen, Qualitätsindikatoren .....</b>	<b>196</b>
12.1.	Versorgungsstrukturen .....	196
12.1.1.	Vorbemerkungen .....	196
12.1.2.	Behandlung in onkologischen Zentren .....	196
12.1.3.	Interdisziplinäre und sektorübergreifende Versorgung .....	196
12.1.4.	Interdisziplinäre Tumorkonferenz.....	198
12.1.5.	Interdisziplinäre Versorgungskette .....	199
12.1.6.	Konsentierter Versorgungsalgorithmus der Leitliniengruppe .....	199
12.1.7.	Longitudinale Dokumentation der Patientinnengeschichte.....	200
12.1.8.	Möglichkeit zur Aus- und Weiterbildung.....	200
12.2.	Qualitätsindikatoren .....	202
<b>13.</b>	<b>Anhang.....</b>	<b>205</b>
13.1.	Kriterien zur Lynch-Syndrom-Diagnostik: extrakolonische Manifestationen .....	205
13.1.1.	Amsterdam-II-Kriterien .....	205
13.1.2.	Revidierte Bethesda-Kriterien .....	205
<b>14.</b>	<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>206</b>
<b>15.</b>	<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>207</b>
<b>16.</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>208</b>

# 1. Informationen zu dieser Leitlinie

## 1.1. Herausgeber

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

## 1.2. Federführende Fachgesellschaften der Leitlinie

Deutsche Gesellschaft für  
Gynäkologie und Geburtshilfe  
(DGGG)

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



## 1.3. Finanzierung der Leitlinie

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

## 1.4. Kontakt

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

leitlinienprogramm@krebsgesellschaft.de  
www.leitlinienprogramm-onkologie.de

## 1.5. Zitierweise

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



## 1.6. Besonderer Hinweis

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

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

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

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

## 1.7. Ziele des Leitlinienprogramms Onkologie

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

und Aktualisieren von Disease-Management-Programmen oder die Verwendung von aus Leitlinien extrahierten Qualitätsindikatoren im Rahmen der Zertifizierung von Organumorzentren.

## 1.8. Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie

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

Neben der Langversion gibt es folgende ergänzende Dokumente:

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

Alle Dokumente zur Leitlinie sind über die folgenden Seiten zugänglich:

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

## 1.9. Zusammensetzung der Leitliniengruppe

### 1.9.1. Koordination und Redaktion

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

**Koordinator:** Prof. Dr. med. Günter Emons; Göttingen

**Co-Koordinator:** Prof. Dr. med. Eric Steiner; Rüsselsheim

**Redaktion:** Dr. med. Nina Bock; Göttingen  
Saskia Erdogan, M.A.; Göttingen

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

**Steuergruppe:** Prof. Dr. med. Günter Emons; Göttingen  
Prof. Dr. med. Eric Steiner; Rüsselsheim  
Dr. med. Nina Bock; Göttingen  
Kerstin Paradies; Hamburg  
Dr. med. Christoph Uleer; Hildesheim  
Prof. Dr. med. Dirk Vordermark; Halle/Saale

**Beratung:** An der Erarbeitung dieser S3-Leitlinie waren zu einzelnen Aspekten mit sozialmedizinischer Relevanz Ärztinnen und Ärzte des Kompetenz Centrums Onkologie des GKV-Spitzenverbandes und der MDK-Gemeinschaft beratend beteiligt.

Sie haben an den Abstimmungen zu den einzelnen Empfehlungen nicht teilgenommen und sind für den Inhalt dieser Leitlinie nicht verantwortlich.

### 1.9.2. Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

In Tabelle 1 sind die an der Leitlinienerstellung beteiligten medizinischen Fachgesellschaften und sonstigen Organisationen sowie deren mandatierte Vertreter aufgeführt.

**Tabelle 1: Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen**

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

<b>Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen</b>	<b>Mandatsträger</b>	<b>Stellvertreter</b>
DEGRO (Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie)	<b>Prof. Dr. med. Dirk Vordermark</b> , Halle	
DEGUM (Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin)	<b>Prof. Dr. med. Heinrich Prömpeler</b> , Freiburg	<i>Prof. Dr. med. Dieter Grab</i> , München
DGAV (Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie)	<b>Prof. Dr. med. Jan Langrehr</b> , Berlin	
DGCH (Deutsche Gesellschaft für Chirurgie)	<b>Prof. Dr. med. Steffen Leinung</b> , Grimma [† 25.11.2016]	
DGE (Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie)	<b>Prof. Dr. Matthias W. Beckmann</b> , Erlangen	
DGGG (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe)	<b>Prof. Dr. med. Rainer Kimmig</b> , Essen	
DGHO (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie)	<b>PD Dr. med. Anne Letsch</b> , Berlin	<i>Dr. med. Volker Hagen</i> , Dortmund
DGN (Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin)	<b>Prof. Dr. med. Michael J. Reinhardt</b> , Oldenburg	<i>Prof. Dr. med. Michael Kreißl</i> , Magdeburg
DGP (Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin)	<b>Prof. Dr. med. Bernd Alt-Epping</b> , Göttingen	
DGP (Deutsche Gesellschaft für Pathologie)	<b>Prof. Dr. med. Lars-Christian Horn</b> , Leipzig	<i>Prof. Dr. med. Doris Mayr</i> , München
DMG (Deutsche Menopause Gesellschaft)	<b>Prof. Dr. med. Ludwig Kiesel</b> , Münster	<i>Dr. med. Ralf Witteler</i> , Münster
DRG (Deutsche Röntgengesellschaft)	<b>Prof. Dr. med. Jan Menke</b> , Göttingen	
FSH (Frauenselbsthilfe nach Krebs)	<b>Marion Gebhardt</b> , Forchheim	<i>Annemarie Schorsch</i> , Bad Soden
GFH (Deutsche Gesellschaft für Humangenetik)	<b>Dr. med. Verena Steinke-Lange</b> , München	
KOK (Arbeitsgemeinschaft der DKG: Konferenz Onkologische Kranken- und Kinderkrankenpflege)	<b>Kerstin Paradies</b> , Hamburg	
NOGGO (Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie)	<b>Prof. Dr. med. Werner Lichtenegger</b> , Berlin	<i>Prof. Dr. med. Alexander Mustea</i> , Greifswald
OEGGG (Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe)	<b>Prof. Dr. med. Alain-Gustave Zeimet</b> , Innsbruck	<i>Prof. Dr. med. Edgar Petru</i> , Graz

<b>Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen</b>	<b>Mandatsträger</b>	<b>Stellvertreter</b>
PRIO (Arbeitsgemeinschaft der DKG Prävention und integrative Medizin in der Onkologie)	<b>Prof. Dr. med. Volker Hanf</b> , Fürth	<b>Prof. Dr. med. Jutta Hübner</b> , Jena
PSO (Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Psychoonkologie)	<b>Prof. Dr. phil. Joachim B. Weis</b> , Freiburg	<b>Dr. med. Anne D. Rose</b> , Berlin
SGGG (Schweizer Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe)	<b>Prof. Dr. med. Michael D. Mueller</b> , Bern	<b>PD Dr. med. Edward Wight</b> , Basel
ZVK (Zentralverband der Physiotherapeuten/ Krankengymnasten)	<b>Ulla Henscher</b> , Hannover	<b>Reina Tholen</b> , Bremen/Köln

Außerdem wurden folgende Fachgesellschaften für den Leitlinienprozess angefragt:

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

### 1.9.3. Gesamte Leitliniengruppe mit Funktion, Stimmberechtigung und aktivem Zeitraum

In Tabelle 2 ist die gesamte Leitliniengruppe dargestellt, mit jeweiliger Funktion, Zugehörigkeit zu Institutionen und dem Zeitraum der aktiven Mitarbeit.

**Tabelle 2: Gesamte Leitliniengruppe mit Funktion, Stimmberechtigung und aktivem Zeitraum**

Name	Funktion in der Leitlinie	Organisation	Zeitraum
<b>Prof. Dr. med. Bernd Alt-Epping</b> , Göttingen	Mandatsträger, stimmberechtigt	DGP	2014-2017
<b>Prof. Dr. med. Stefan Aretz</b> , Bonn	Mandatsträger, stimmberechtigt	AET	2014-2017
PD Dr. Dr. med. Gerd Bauerschmitz, Göttingen	Experte, kein Stimmrecht <sup>4</sup>		2014-2017
<b>Prof. Dr. med. Matthias W. Beckmann</b> , Erlangen	Mandatsträger, stimmberechtigt	DGE	2014-2017
Dr. med. Nina Bock, Göttingen	Redaktion, Steuergruppe, kein Stimmrecht		2014-2017
<b>Dr. med. Wolfgang Cremer</b> , Hamburg	Mandatsträger, stimmberechtigt	BVF	2014-2017
<b>Dr. med. Timm Dauelsberg</b> , Nordrach	Stellvertreter <sup>3</sup>	ASORS	11/2016-2017
<b>Prof. Dr. med. Günter Emons</b> , Göttingen	Koordinator, Steuergruppe, stimmberechtigt		2014-2017
<b>Prof. Dr. med. Petra Feyer</b> , Berlin	Mandatsträgerin, stimmberechtigt	ASORS	2014-2017
Prof. Dr. med. Markus Fleisch, Wuppertal	Experte, kein Stimmrecht		2014-2017
<b>Prof. Dr. med. Michael Friedrich</b> , Krefeld	Mandatsträger, stimmberechtigt	BLFG	2014-2017
<b>Marion Gebhardt</b> , Forchheim	Mandatsträgerin, stimmberechtigt	FSH	2014-2017
<b>Prof. Dr. med. Dieter Grab</b> , München	Stellvertreter	DEGUM	2014-2017
<b>Dr. med. Volker Hagen</b> , Dortmund	Mandatsträger, stimmberechtigt	AIO	2014-2017
<b>Prof. Dr. med. Volker Hanf</b> , Fürth	Mandatsträger, stimmberechtigt	PRIO	2014-2017
<b>Ulla Henscher</b> , Hannover	Mandatsträgerin, stimmberechtigt	ZVK	2014-2017

Name	Funktion in der Leitlinie	Organisation	Zeitraum
<i>Prof. Dr. med. Felix Hilpert</i> , Hamburg	Stellvertreter <sup>3</sup>	AGO Studien- gruppe	2014–2017
<i>Prof. Dr. med. Stefan Höcht</i> , Saarlouis	Mandatsträger, stimmberechtigt	ARO	2014–2017
<b>Prof. Dr. med. Lars-Christian Horn</b> , Leipzig	Mandatsträger, stimmberechtigt	DGP + BV Pathologie	2014–2017
<i>Prof. Dr. med. Jutta Hübner</i> , Jena	Stellvertreterin <sup>3</sup>	PRIO	2014–2017
Prof. Dr. med. Ingolf Juhasz-Böss, Homburg	Experte, kein Stimmrecht		2014–2017
<b>Prof. Dr. med. Ludwig Kiesel</b> , Münster	Mandatsträger, stimmberechtigt	DMG	2014–2017
<b>Prof. Dr. med. Rainer Kimmig</b> , Essen	Mandatsträger, stimmberechtigt	DGGG	2014–2017
<i>Prof. Dr. med. Michael Kreißl</i> , Magdeburg	Stellvertreter <sup>3</sup>	DGN	2015–2017
<b>PD Dr. med. Christian Kurzeder</b> , Basel	Mandatsträger, stimmberechtigt	AGO Studien- gruppe	2014–2017
<b>Prof. Dr. med. Jan Langrehr</b> , Berlin	Mandatsträger, stimmberechtigt	DGAV	2014–2017
Prof. Dr. med. Sigurd Lax, Graz	Experte, kein Stimmrecht <sup>5</sup>		2014–2017
<b>Prof. Dr. med. Steffen Leinung</b> , Grimma	Mandatsträger, stimmberechtigt	DGCH	2014–2016 († 25.11.2016)
<b>PD Dr. med. Anne Letsch</b> , Berlin	Mandatsträgerin, stimmberechtigt	DGHO	2014–2017
<b>Prof. Dr. med. Werner Lichtenegger</b> , Berlin	Mandatsträger, stimmberechtigt	NOGGO	2014–2017
<b>Prof. Dr. med. Peter Mallmann</b> , Köln	Mandatsträger, stimmberechtigt	AGO	2014–2017
<i>Prof. Dr. med. Doris Mayr</i> , München	Stellvertreterin <sup>3</sup>	DGP + BV Pathologie	2014–2017
<i>Prof. Dr. med. Alfons Meindl</i> , München	Stellvertreter <sup>3</sup>	AET	06/2015 (einmalig)
<b>Prof. Dr. med. Jan Menke</b> , Göttingen	Mandatsträger, stimmberechtigt	DRG	2014–2017
<b>Prof. Dr. med. Michael D. Mueller</b> , Bern	Mandatsträger <sup>2</sup>	SGGG	2014–2017



Name	Funktion in der Leitlinie	Organisation	Zeitraum
<b>Prof. Dr. med. Alexander Mustea</b> , Greifswald	Stellvertreter <sup>3</sup>	NOGGO	2014–2017
<b>Prof. Dr. med. Peter Niehoff</b> , Offenbach	Stellvertreter <sup>3</sup>	BVDST	2016–2017
<b>Dr. med. Christiane Niehues</b> , Berlin	Stellvertreterin <sup>3</sup>	ASORS	02/2016– 10/2016
<b>Prof. Dr. med. Birgitt van Oorschot</b> , Würzburg	Mandatsträgerin, stimmberechtigt	APM	2014–2017
<b>Prof. Dr. med. Olaf Ortmann</b> , Regensburg	Mandatsträger, stimmberechtigt	ADT	2014–2017
<b>Dr. med. Joan Elisabeth Panke</b> , Essen	Stellvertreterin <sup>3</sup>	APM	2014–2017
<b>Kerstin Paradies</b> , Hamburg	Mandatsträgerin, Steuergruppe, stimmberechtigt	KOK	2014–2017
<b>Prof. Dr. med. Edgar Petru</b> , Graz	Stellvertreter <sup>1</sup>	OEGGG	2014–2017
<b>Prof. Dr. med. Heinrich Prömpeler</b> , Freiburg	Mandatsträger, stimmberechtigt	DEGUM	2014–2017
<b>Prof. Dr. med. Franz-Josef Prott</b> , Wiesbaden	Mandatsträger, stimmberechtigt	BVDST	2014–2017
<b>Dr. med. Nils Rahner</b> , Düsseldorf	Stellvertreter <sup>3</sup>	GFH	04/2016 (einmalig)
<b>Prof. Dr. med. Michael J. Reinhardt</b> , Oldenburg	Mandatsträger, stimmberechtigt	DGN	2015–2017
<b>Dr. med. Anne D. Rose</b> , Berlin	Stellvertreterin <sup>3</sup>	PSO	2014–2017
<b>Prof. Dr. med. Ingo Runnebaum</b> , MBA	Experte, kein Stimmrecht		2014–2017
<b>Prof. Dr. med. Rita Katharina Schmutzler</b> , Köln	Stellvertreterin <sup>3</sup>	AET	2014–2017
<b>Annemarie Schorsch</b> , Bad Soden	Stellvertreterin <sup>3</sup>	FSH	2014–2017
<b>Prof. Dr. med. Eric Steiner</b> , Rüsselsheim	Co-Koordinator, Steuergruppe, stimmberechtigt; Experte		2014–2017
<b>Dr. med. Verena Steinke-Lange</b> , München	Mandatsträgerin, stimmberechtigt	GFH	2014–2017
<b>Prof. Dr. med. Vratislav Strnad</b> , Erlangen	Stellvertreter <sup>3</sup>	ARO	2014–2017

Name	Funktion in der Leitlinie	Organisation	Zeitraum
Prof. Dr. med. Clemens Tempfer, MBA, Herne	Experte, kein Stimmrecht		2014–2017
<b>Reina Tholen</b> , Bremen/Köln	Stellvertreterin	ZVK	2014–2017
<b>Dr. med. Christoph Uleer</b> , Hildesheim	Mandatsträger, Steuergruppe, stimmberechtigt	BNGO	2014–2017
<b>Prof. Dr. med. Dirk Vordermark</b> , Halle	Mandatsträger, Steuergruppe, stimmberechtigt	DEGRO	2014–2017
<b>Prof. Dr. phil. Joachim B. Weis</b> , Freiburg	Mandatsträger, stimmberechtigt	PSO	2014–2017
<b>PD Dr. med. Edward Wight</b> , Basel	Stellvertreter <sup>2</sup>	SGGG	2014–2017
<b>Dr. med. Ralf Witteler</b> , Münster	Stellvertreter <sup>3</sup>	DMG	2014–2017
<b>Prof. Dr. med. Alain-Gustave Zeimet</b> , Innsbruck	Mandatsträger <sup>1</sup>	OEGGG	2014–2017

Abkürzungen: s. Tabelle 1: Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen.

1,2: Pro internationale Fachgesellschaft (Schweiz/Österreich) nur 1 Stimme, obwohl Mandatsträger und Stellvertreter jeweils an den Konferenzen teilnehmen konnten (Beschluss vom 23.06.2014; 1. Konferenz).

3: VertreterInnen waren stimmberechtigt, wenn MandatsträgerIn am Präsenztermin verhindert war.

4: Ausnahme: Stimmrechtsübertragung, Stimme der DGE am 03.04.2017; 8. Konferenz.

5: Ausnahme: Stimmrechtsübertragung, Stimme der DGP + BV Pathologie am 21.11.2016; 6. Konferenz.

**Tabelle 3: Themenkomplexe und Arbeitsgruppen**

<b>Themenkomplex/Arbeitsgruppe (AG)</b>	<b>AG-Leiter/AG-Mitglieder</b>
AG I: Epidemiologie und Risikofaktoren, Prävention	<b>Tempfer, Emons, Hanf, Cremer, Ortmann, Mallmann, Steiner, Aretz</b>
AG II: Früherkennung/Diagnostik	<b>Horn [bis 19.04.2016], Steiner [ab 19.04.2016], Prömpeler, Mayr, Aretz, Vordermark, Cremer, Menke, Reinhardt, Lax</b>
AG III: Therapie der Präkanzerosen und des frühen Endometriumkarzinoms	<b>Emons, Tempfer, Ortmann, Kimmig, Uleer, Kiesel</b>
AG IV: Operative Therapie	<b>Lichtenegger, Fleisch, Kurzeder, Friedrich, Runnebaum, Kimmig, Höcht, Mueller, Emons, Leinung, Kiesel</b>
AG V: Strahlentherapie	<b>Vordermark, Höcht, Egerer [bis 07.10.2015], Feyer [ab 07.10.2015], Letsch, Zeimet, Juhasz-Böss, Hagen</b>
AG VI: Medikamentöse Therapie	<b>Mallmann, Hagen [stellvertretender AG-Leiter], Petru, Egerer [bis 07.10.2015], Feyer [ab 07.10.2015], Uleer, Zeimet, Lichtenegger, Letsch, Höcht, Rose, Tempfer</b>
AG VII: Nachsorge/Rezidiv/Metastasen	<b>Uleer, Wight, Ortmann, Emons, Fleisch, Runnebaum, Tempfer</b>
AG VIII: Hereditäre Endometriumkarzinome	<b>Aretz, Horn, Steinke-Lange, Steiner, Uleer, Emons</b>
AG IX: Palliativmedizin/Psychoonkologie/Rehabilitation /Psychosoziale Betreuung/Patientinnenaufklärung	<b>Rose, Tholen, Gebhardt, Alt-Epping, Paradies, van Oorschot, Dauelsberg</b>
AG X: Versorgungsstrukturen	<b>Beckmann, Juhasz-Böss, Ortmann, van Oorschot</b>

### 1.9.4. Patientenbeteiligung

An der Erstellung der Leitlinie war die Vertreterin der Patientenorganisation Frauenselbsthilfe nach Krebs e. V., Marion Gebhardt, direkt beteiligt. Zudem war die Vertreterin der FSH in der Arbeitsgruppe IX (s. Tabelle 3) und in der Arbeitsgruppe zur Erstellung der Qualitätsindikatoren (Präsenztreffen am 09.10.2017 in Berlin) eingebunden und bei den Konsensuskonferenzen stimmberechtigt.

### 1.9.5. Methodische Begleitung

Durch das Leitlinienprogramm Onkologie:

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

Durch externe Auftragnehmer:

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

## 1.10. Verwendete Abkürzungen

Abkürzung	Erläuterung
AB	Allgemeinbevölkerung
ACR	American College of Radiology
AEH	Atypische endometriale Hyperplasie
AET	Arbeitsgemeinschaft erblicher Tumorerkrankungen der DKG
AG	Arbeitsgruppe
AHB	Anschlussheilbehandlung
AK	Amsterdam-Kriterien
ASCO	American Society of Clinical Oncology
ASTEC	A Study in the Treatment of Endometrial Cancer

Abkürzung	Erläuterung
AUC	(engl. area under the curve) Fläche unter der Kurve
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
BÄK	Bundesärztekammer
BK	Bethesda-Kriterien
BMI	Body-Mass-Index
BWS	Brustwirbelsäule
CAP	College of American Pathologists
CEB	Basel Institute for Clinical Epidemiology & Biostatistics der Universität Basel
CEBM	Centre for Evidence-Based Medicine (Oxford, UK)
CEE	(engl. conjugated equine estrogens) konjugierte equine Östrogene
CI	Konfidenzintervall
COEIN	Koagulopathie (AUB-C = Coagulopathy), Ovulationsstörung (AUB-O), Endometriumpathologie (AUB-E), iatrogene (AUB-I), nicht klassifizierte (AUB-N)
CoI	Conflict of interest
COS	(engl. controlled ovarian stimulation) kontrollierte ovarielle Stimulation
CS	Cowden-Syndrom
CT	Computertomographie
DELBI	Deutsches Leitlinienbewertungsinstrument
DELPHI	mehrstufiges Befragungsverfahren
DFS	(engl. disease free survival) krankheitsfreies Überleben
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft e. V.
DKH	Deutsche Krebshilfe e. V.
EB	Endometriumbiopsie
EBRT	(engl. external beam radiation therapy) externe (perkutane) Strahlentherapie

Abkürzung	Erläuterung
EC	Endometriumkarzinom
EK	Expertenkonsens
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EPIC	The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition
ETS	erbliches (hereditäres) Tumorsyndrom
FDG	Fluordesoxyglucose
FIGO	International Federation of Gynecology and Obstetrics
FKS	Fall-Kontroll-Studie(n)
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
G-CSF	Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor
GendDG	Gendiagnostikgesetz
G-I-N	Guidelines International Network
GOG	Gynaecological Oncology Group (USA)
GnRH	(engl. Gonadotropin-releasing hormone) Gonadotropin freisetzendes Hormon
Gy	Gray
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HNO	Hals-Nasen-Ohren(-Heilkunde)
HWS	Halswirbelsäule
HE4	humanes Epididymis Protein 4
HNPCC	hereditary non-polyposis colorectal cancer
HR	(engl. hazard ratio) Hazard-Ratio
HSK	Hysteroskopie
HT/HRT	Hormontherapie in der Peri- und Postmenopause (auch als Hormone replacement therapy [HRT] gebräuchlich)

Abkürzung	Erläuterung
ICD-10	(engl. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (Ausgabe10)
ICD-O-3	(engl. International Classification of Diseases for Oncology) Internationale Klassifikation der Krankheiten für die Onkologie (Ausgabe 3, 1. Revision)
ICF	(engl. Classification of Functioning, Disability and Health) Internationale Klassifikation der Funktionsfähigkeit, Behinderung und Gesundheit (Stand 2005)
IHC	Immunhistochemie
IKNL	Integraal Kankercentrum Nederland
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IR	(engl. incidence ratio) Inzidenz-Ratio, Inzidenzverhältnis
KRK	kolorektales Karzinom
KS	Kohortenstudie(n)
LA	Leitlinienadaptation
LDR	(engl. low dosed rate) niedrige Dosierungsrate
LFS	Li-Fraumeni-Syndrom
LK	Lymphknoten
LNE	Lymphonodektomie/Lymphadenektomie
LoE	(engl. Level of Evidence) Evidenzgrad
LR	(engl. likelihood ratio) Wahrscheinlichkeitsverhältnis
LS	Lynch-Syndrom
LVSI	(engl. lymphovascular space invasion) Lymphgefäßeinbruch
LZR	Lebenszeitrisiko
MA	Metaanalyse
MAP	MUTYH-assoziierte Polyposis
MDR	(engl. medium dosed rate) mittlere Dosierungsrate

Abkürzung	Erläuterung
MGA	Megestrolacetat
MMR	Mismatch-Repair
MMMT	maligner Müllerscher Misch tumor/maligner mesodermaler Misch tumor: Karzinosarkom
MPA	Medroxyprogesteronacetat
MRT	Magnetresonanztomographie
MSA	Mikrosatelliten-Analyse
MSI	Mikrosatelliten-Instabilität
NCCN	National Comprehensive Cancer Network (USA)
NCDB	National Cancer Database (USA)
NGC	National Guideline Clearinghouse (USA)
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence (UK)
NL	Niederlande, niederländisch
NNT	(engl. number needed to treat) Anzahl der notwendigen Behandlungen
NPV	(engl. negative predictive value) negativer prädiktiver Wert
OL	Leitlinienprogramm Onkologie
OR	(engl. odds ratio) Risikoverhältnis
OS	(engl. overall survival) Gesamtüberleben
PALM	Polyp (AUB-P), Adenomyosis (AUB-A), Leiomyom (AUB-L), Malignom und Hyperplasie (AUB-M)
PCOS	polyzystisches Ovarialsyndrom
pCR	(engl. pathological complete remission) pathologische Komplettremission
PET-CT	Positronenemissionstomographie + Computertomographie
PHTS	PTEN-Hamartom-Tumor-Syndrom
PMB	postmenopausale Blutung
PPV	(engl. positive predictive value) positiver prädiktiver Wert



Abkürzung	Erläuterung
QoL	(engl. quality of life) Lebensqualität
RCT	(engl. randomized controlled trial) randomisierte kontrollierte Studie
ROC	(engl. receiver operating characteristics) Empfänger-Verhaltens-Charakteristik
RR	(engl. risk ratio) relatives Risiko
RT	Radiotherapie
SEER	The Surveillance, Epidemiology, and End Results Program of the National Cancer Institute (USA)
SEOC	synchrones Endometrium- und Ovarialkarzinom
SIR	(engl. standardized incidence ratio) standardisiertes Inzidenzverhältnis
SLNB	(engl. sentinel lymph node biopsy) Sentinel-Lymphknoten-Biopsie
SR	systematischer Review
TVU/TVS	transvaginaler Ultraschall/transvaginale Sonographie
UICC	Union internationale contre le cancer)
vs.	versus
WHI	The Women's Health Initiative (USA)
WHO	World Health Organization
WHR	(engl. waist to hip ratio) Verhältnis Taille zu Hüfte

## 2. Einführung

### 2.1. Geltungsbereich und Zweck

#### 2.1.1. Patientenzielgruppe und Adressaten

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

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

#### Weitere Adressaten der Leitlinie sind:

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

### 2.1.2. Zielsetzung

Die Zielorientierung der interdisziplinären S3-Leitlinie zur Früherkennung, Diagnose Therapie und Nachsorge der Patientinnen mit Endometriumkarzinom beinhaltet die Information und Beratung von Frauen über die Diagnostik (klinisch, apparatetechnisch oder operativ), die verschiedenen Therapieoptionen (Operation, Bestrahlung, medikamentöse Behandlung) und insbesondere deren zeitliche und modulare Kombinationen in den verschiedenen Stadien der Erkrankung, d. h. Präkanzerosen, frühe Stadien, fortgeschrittene Stadien und Palliativsituation. Auch die Behandlung seltener histologischer Subtypen sowie erblicher Varianten wird thematisiert.

Behandelt werden die Möglichkeiten zum Erhalt der Reproduktionsfähigkeit bei gleichzeitiger onkologischer Sicherheit, die Rehabilitationsmaßnahmen, die Nachsorge, die Palliativtherapie und die psychoonkologische Begleitung. Diese ist bei dem Endometriumkarzinom, das insbesondere nach Anwendung einer Bestrahlung das Sexualleben der Frauen in relevantem Ausmaße verändert, notwendig. Die Empfehlungen richten sich an behandelnde Ärztinnen und Ärzte, Pflegeberufe und medizinische Partner, die in die Behandlung von Patientinnen mit Endometriumkarzinom involviert sind.

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

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

## 2.2. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

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

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

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

## 2.3. Grundlagen der Methodik

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

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

Tabelle 4: Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford (Version 2011) [2]

Frage	Level 1*	Level 2*	Level 3*	Level 4*	Level 5
Wie verbreitet ist das Problem?	Lokale und aktuelle Zufallsstichprobe oder Zählung (Vollerhebung)	Systematische Übersichtsarbeit von Erhebungen, die auf die lokalen Umstände übertragen werden können**	Lokale Erhebung, die nicht auf einer Zufallsstichprobe basiert**	Fallserie**	Nicht anwendbar
Ist dieser diagnostische oder kontrollierende Test genau? (Diagnose)	Systematische Übersichtsarbeit von Querschnittstudien mit durchgehend angewandtem Referenzstandard und Verblindung	Einzelne Querschnittstudie mit durchgehend angewandtem Referenzstandard und Verblindung	Nicht-konsequente*** Studie oder Studie ohne angewandten Referenzstandard**	Fall-Kontroll-Studie oder Studie mit ungeeignetem oder nicht unabhängigen Referenzstandard**	Expertenmeinung basierend auf pathophysiologischen Überlegungen
Was würde passieren, wenn wir keine Therapie anwenden würden? (Prognose)	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**	Nicht anwendbar

Frage	Level 1*	Level 2*	Level 3*	Level 4*	Level 5
Hilft dieses Vorgehen? (Nutzen der Intervention)	Systematische Übersichtsarbeit von randomisierten Studien oder N-von-1-Studien <sup>2</sup>	Randomisierte Studie oder Beobachtungsstudie mit dramatischen Effekten	Kontrollierte Kohortenstudie/Follow-up-Studie <sup>3**</sup>	Fallserien oder Fall-Kontroll-Studien oder Studien mit historischen Kontrollen**	Expertenmeinung basierend auf pathophysiologischen Überlegungen
Was sind häufige Nebenwirkungen? (Schaden der Intervention)	Systematische Übersichtsarbeit von entweder randomisierten Studien oder eingebetteten Fall-Kontroll-Studien <sup>4</sup> . Oder N-von-1-Studie mit zur Fragestellung passenden Patienten oder beobachtende Studie mit dramatischen Effekten	Randomisierte Studie oder (ausnahmsweise) Beobachtungsstudie mit dramatischen Effekten	Kontrollierte Kohortenstudie/Follow-up-Studie (Post-Marketing-Überwachung), mit ausreichender Fallzahl, um eine häufige Nebenwirkung zu identifizieren. Sollen Langzeitnebenwirkungen erfasst werden, muss das Follow-up ausreichend sein**		
Was sind seltene Nebenwirkungen? (Schaden der Intervention)	Systematischer Überblick über randomisierte Studien oder N-von-1-Studien	Randomisierte Studie oder (ausnahmsweise) Beobachtungsstudie mit dramatischen Effekten	Kontrollierte Kohortenstudie/Follow-up-Studie**		
Ist dieser Früherkennungstest sinnvoll? (Screening)	Systematische Übersichtsarbeit von randomisierten Studien	Randomisierte Studie	Kontrollierte Kohortenstudie/Follow-up-Studie**		

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

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

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

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

2 Einzelpatientenstudien, bei denen die Patienten abwechselnd Intervention und Kontrollintervention erhalten.

3 Nachbeobachtungsstudie einer Population aus einem abgeschlossenen RCT.

4 Studie, bei der aus einer laufenden Kohortenstudie Fälle und Kontrollen gezogen werden.

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

### 2.3.2. Schema der Empfehlungsgraduierung

Die Methodik des Leitlinienprogramms Onkologie sieht eine Vergabe von Empfehlungsgraden durch die Leitlinien-Autoren im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens vor. Dementsprechend wurden durch die AWMF moderierte, nominale Gruppenprozesse bzw. strukturierte Konsensuskonferenzen durchgeführt [3]. Im Rahmen dieser Prozesse wurden die Empfehlungen von den stimmberechtigten Mandatsträgern (s. Kapitel 1.9.2) formal abgestimmt. Die Ergebnisse der jeweiligen Abstimmungen (Konsensstärke) sind entsprechend den Kategorien in

Tabelle 6 den Empfehlungen zugeordnet.

In der Leitlinie werden zu allen evidenzbasierten Statements und Empfehlungen das Evidenzlevel der zugrundeliegenden Studien sowie bei Empfehlungen zusätzlich die Stärke der Empfehlung (= Empfehlungsgrad) ausgewiesen. Hinsichtlich der Stärke der Empfehlung werden in dieser Leitlinie drei Empfehlungsgrade unterschieden (s. Tabelle 5), die sich auch in der Formulierung der Empfehlungen jeweils widerspiegeln.

Die Empfehlungsgrade drücken den Grad der Sicherheit aus, dass der erwartbare Nutzen der Intervention den möglichen Schaden aufwiegt (Netto-Nutzen) und die erwartbaren positiven Effekte ein für die Patienten relevantes Ausmaß erreichen. Im Fall von Negativempfehlungen (soll nicht) wird entsprechend die Sicherheit über einen fehlenden Nutzen bzw. möglichen Schaden ausgedrückt. Bei der Graduierung der Empfehlungen werden neben den Ergebnissen der zugrunde liegenden Studien – die klinische Relevanz der in den Studien untersuchten Effektivitätsmaße, die beobachteten Effektstärken, die Konsistenz der Studienergebnisse – die Anwendbarkeit der Studienergebnisse auf die Patientenzielgruppe, die Umsetzbarkeit im ärztlichen Alltag oder ethische Verpflichtungen sowie Patientenpräferenzen berücksichtigt [4], [3].

**Tabelle 5: Schema der Empfehlungsgraduierung**

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

**Tabelle 6: Festlegungen hinsichtlich der Konsensstärke**

Konsensstärke	Prozentuale Zustimmung
Starker Konsens	> 95 % der Stimmberechtigten
Konsens	> 75–95 % der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	> 50–75 % der Stimmberechtigten
Dissens	< 50 % der Stimmberechtigten

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

### **2.3.3. Empfehlungen**

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

### **2.3.4. Statements**

Als Statements werden Darlegungen oder Erläuterungen von spezifischen Sachverhalten oder Fragestellungen ohne unmittelbare Handlungsaufforderung bezeichnet. Sie werden entsprechend der Vorgehensweise bei den Empfehlungen im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens verabschiedet und können entweder auf Studienergebnissen oder auf Expertenmeinungen beruhen.

### **2.3.5. Expertenkonsens (EK)**

Empfehlungen, zu denen keine systematische Literaturrecherche vorgenommen wurde, werden als Expertenkonsens (EK) bezeichnet. In der Regel adressieren diese Empfehlungen Vorgehensweisen der guten klinischen Praxis, zu denen keine wissenschaftlichen Studien notwendig sind bzw. erwartet werden können. Für die Graduierung des Expertenkonsenses wurden keine Symbole bzw. Buchstaben verwendet, die Stärke des Konsenspunktes ergibt sich aus der verwendeten Formulierung (soll/sollte/kann) entsprechend der Abstufung in Tabelle 5.

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

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

#### **Einholung von Interessenkonflikterklärungen**

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

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

Auf dem ersten Konsensustreffen am 19.06.2015 in Frankfurt am Main wurde einstimmig konsentiert, dass Mandatsträger, die Studien zum Thema „Endometriumkarzinom“ geleitet haben, zu den entsprechenden Statements und Empfehlungen nicht mit abstimmen sollten. Sie konnten aber Unterlagen und weiterführende Informationen zur Verfügung stellen und mitdiskutieren. Angegeben

werden sollten Drittmittel aus der Industrie und Advisory Boards. Der Firmenname (Drittmittel) sollte genannt werden. Bei Drittmittelangaben sollte transparent gemacht werden, von welcher Firma diese stammen und wofür diese ausgegeben wurden. Personen, die industrieangeworbene Drittmittel bezogen haben, die in Bezug zum Endometriumkarzinom stehen, oder die einem Advisory Board angehören, welches mit dieser Indikation im Zusammenhang steht, sollten bei den jeweils davon betroffenen Statements und Empfehlungen nicht mit abstimmen

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



## 3. Epidemiologie und Risikofaktoren, Prävention des Endometriumkarzinoms

### 3.1. Epidemiologie und Risikofaktoren

#### 3.1.1. Alter

3.1	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence <b>1</b>	Mit höherem Alter steigt das Risiko für das Auftreten eines Endometriumkarzinoms.
	Literatur: [5]
	Konsensstärke: starker Konsens (100 %)

#### Hintergrund

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

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

In Deutschland werden jährlich etwa 10.930 Neuerkrankungen diagnostiziert. Das EC ist mit einem Anteil von 4,8 % das vierthäufigste Malignom der Frau. Die Erkrankungshäufigkeit des EC nimmt mit steigendem Alter bis zum 80. Lebensjahr kontinuierlich zu. Endometriumkarzinome werden am häufigsten zwischen dem 75. und dem 79. Lebensjahr diagnostiziert. Danach kommt es zu einem Abfall der Inzidenz. Das Lebenszeitrisko an einem EC zu erkranken, liegt in Deutschland bei 2,1 %. Das mittlere Alter bei Diagnose eines EC liegt bei 69 Jahren [5].

**Tabelle 7: Übersicht über die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für Deutschland, ICD-10 C54–C55 [5]**

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

### 3.1.2. Hormontherapie (HRT) ohne Gestagenschutz

3.2	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence <b>2</b>	Eine alleinige Hormontherapie mit Östrogenen ohne Gestagenschutz ist bei nicht hysterektomierten Frauen ein Risikofaktor für das Auftreten eines Endometriumkarzinoms. Der Effekt ist von der Dauer der Anwendung abhängig.
	Literatur: [6], [7], [8], [9], [10], [11]
	Konsensstärke: starker Konsens (100 %)

#### Hintergrund

In der Entstehung des hormonabhängigen Typ-I-EC gilt die Langzeiteinnahme von Östrogenen ohne Gestagenschutz als weiterer Risikofaktor. In der prospektiven Million-Women-Kohortenstudie betrug das relative Risiko (RR) gegenüber keiner Hormontherapie 1,45 (95 % Konfidenzintervall [CI] 1,02–2,06) [6]. In einer prospektiven Kohortenstudie mit > 30.000 Anwenderinnen lag das relative Risiko für die Östrogenmonotherapie höher und betrug 2,7 (95 % CI 2,2–3,4) [10]. Auch Nelson et al. [7] geben in einer Metaanalyse von 29 Beobachtungsstudien ein ähnlich hohes relatives Risiko von 2,3 (95 % CI 2,1–2,5) für die Östrogenmonotherapie an. Dies stimmt ebenfalls mit älteren Daten von Grady et al. [8] überein. In dieser Metaanalyse führte eine Langzeittherapie mit Östrogenen  $\geq 10$  Jahre sogar zu einem 9,5-fach erhöhten EC-Risiko [8] (Metaanalyse von 30 Fallkontroll- und Kohortenstudien; RR = 2,3 [95 % CI 2,1–2,5] für Anwenderinnen versus Nichtanwenderinnen; RR = 9,5 [95 % CI 7,4–12,3] für die Untergruppe von Anwenderinnen  $\geq 10$  Jahre).

Schließlich fand auch die prospektive Kohortenstudie von Allen et al. [11] mit > 115.000 Frauen eine Verdoppelung des EC-Risikos für Anwenderinnen einer Östrogenmonotherapie mit intakter Uterusschleimhaut (HR = 2,52 [95 % CI 1,8–3,6]) [11]. Insgesamt gibt es sowohl aus RCTs als auch aus mehreren observationellen Studien Hinweise darauf, dass das Risiko eines EC unter einer Östrogentherapie ohne Gestagenschutz deutlich erhöht ist, und somit soll eine solche Therapie nicht durchgeführt werden. Zur genaueren Einschätzung wird auf die S3-Leitlinie „Hormontherapie in der Peri- und Postmenopause (HT)“ (2009, wird aktuell überarbeitet, AWMF-Registernummer: 015/062, <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-062.html>) [12] verwiesen.

### 3.1.3. Hormontherapie (HRT) mit Gestagenschutz

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

3.3	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence <b>2</b>	Bei einer kontinuierlich-kombinierten Hormontherapie mit konjugierten equinen Östrogenen und Medroxyprogesteronacetat als Gestagen mit durchschnittlich 5,6 Jahren Anwendungsdauer wurde eine Reduktion des Endometriumkarzinomrisikos beobachtet.
	Literatur: [13]
	Konsensstärke: starker Konsens (100 %)

3.3.1	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence <b>2</b>	Eine kontinuierlich-kombinierte Hormontherapie mit < 5 Jahren Anwendungsdauer kann hinsichtlich des Endometriumkarzinomrisikos als sicher angesehen werden.
	Literatur: [14], [6], [15], [7], [9], [10], [16], [13]
	Konsensstärke: starker Konsens (100 %)

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

3.4	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence <b>3</b>	Unter Langzeitanwendung einer kontinuierlich-kombinierten Hormontherapie > 6 Jahre bzw. > 10 Jahre wurde ein erhöhtes Risiko für die Entstehung eines Endometriumkarzinoms beobachtet.
	Literatur: [9], [10]
	Konsensstärke: starker Konsens (100 %)

## 3.1.3.1.2. Verwendung von Progesteron oder Dydrogesteron

3.5	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence <b>3</b>	Die Verwendung von Progesteron oder Dydrogesteron im Rahmen einer kontinuierlich-kombinierten Hormontherapie kann das Risiko der Entstehung eines Endometriumkarzinoms erhöhen.
	Literatur: [16]
	Konsensstärke: starker Konsens (100 %)

**Hintergrund**

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

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

Hingegen sind die Daten aus Beobachtungsstudien bzgl. des EC-Risikos unter kontinuierlich-kombinierter Hormontherapie uneinheitlich. In der prospektiven Million-Women-Kohortenstudie [6] z. B. war die Einnahme einer kontinuierlich-kombinierten Hormontherapie mit einem signifikant reduzierten EC-Risiko assoziiert (RR = 0,71 [95 % CI 0,6-0,9]), ebenso in einer Fallkontrollstudie mit > 1.800 Langzeitanwenderinnen [17] (OR = 0,37 [95 % CI 0,2-0,6]) und der europäischen prospektiven Kohortenstudie EPIC [11] (HR = 0,24 [95 % CI 0,08-0,8]). Andere Untersuchungen fanden hingegen weder eine Risikoerhöhung noch eine Risikominderung, so z. B. eine Metaanalyse von 7 Beobachtungsstudien von Nelson et al. [7]. Untersuchungen zur Langzeitanwendung einer kontinuierlich-kombinierten Hormontherapie mit > 10 Jahren Anwendungsdauer dokumentierten dagegen eine signifikante Risikoerhöhung für die Entstehung eines EC (OR = 2,1 [95 % CI 1,3-3,3]) [9]. Weitere Beobachtungsstudien fanden auch bei kürzerer Anwendungsdauer einer kontinuierlich-kombinierten Hormontherapie eine Risikoerhöhung, so z. B. Lacey et al. [10] (RR = 5,7 [95 % CI 3,2-10,2]) für eine Anwendungsdauer von  $\geq 6$  Jahren.

Es ist möglich, dass die Art des angewandten Gestagens das EC-Risiko beeinflusst. So kann z. B. die Verwendung von mikronisiertem Progesteron oder Dydrogesteron im Rahmen einer kontinuierlich-kombinierten HRT zu einer unzureichenden Endometriumprotektion führen. Darauf deuten die Ergebnisse der prospektiven E3N-Kohortenstudie an > 65.000 Französisinnen hin, die für eine kontinuierlich-kombinierte Hormontherapie mit natürlichen Gestagenen wie z. B. mikronisiertem Progesteron (100 mg/Tag kontinuierlich) und Dydrogesteron ein erhöhtes EC-Risiko bei > 5-jähriger Anwendungsdauer zeigen (HR = 2,7 [95 % CI 1,9-3,8]) [16]. Die mittlere Anzahl an

Anwendungstagen pro Monat lag für mikronisiertes Progesteron bei 22,5 und für Dydrogesteron bei 23,5. Die Autoren schließen daraus, dass die Kombination von Östradiol mit natürlichen Gestagenen wie Progesteron und Dydrogesteron auch bei kontinuierlicher Anwendung zur Endometriumprotektion nicht ausreichend wirksam ist.

In der prospektiv-randomisierten, fünfarmigen PEPI-Studie wurde der Einfluss von 1) CEE 0,625 mg/Tag, 2) CEE 0,625 mg/Tag + MPA 10 mg/Tag für 12 Tage/Monat, 3) CEE 0,625 mg/Tag + MPA 2,5 mg/Tag und 4) CEE 0,625 mg/Tag + oralem mikronisiertem Progesteron 200 mg/Tag für 12 Tage/Monat gegenüber Placebo an 596 postmenopausalen Frauen über einen Zeitraum von 3 Jahren untersucht [18]. In dieser Studie waren die Raten an Endometriumhyperplasien mit oder ohne Atypien in allen 3 Kombinationsarmen gegenüber Placebo nicht erhöht. Aufgrund der geringen statistischen Power mit etwa 120 Frauen pro Studienarm kann allerdings aus den Ergebnissen dieser Studie nicht mit Sicherheit geschlossen werden, dass eine Dosis von oralem mikronisiertem Progesteron von 200 mg/Tag über mindestens 12 Tage pro Monat im Rahmen einer kombinierten Hormontherapie zur Endometriumprotektion ausreichend ist.

Daten aus randomisierten Studien zur endometrialen Protektion von vaginal verabreichtem mikronisiertem Progesteron oder Dosen  $\geq 200$  mg/Tag bei oral verabreichtem mikronisiertem Progesteron liegen nicht vor.

Der BMI stellt einen weiteren Einflussfaktor dar. In einer Metaanalyse von 9 Beobachtungsstudien reduzierte eine kombinierte Hormontherapie das bei adipösen Frauen erhöhte EC-Risiko in allen untersuchten BMI-Kategorien. Konkret betrug das relative Risiko für die Diagnose eines EC 1,31 (95 % CI 1,2–1,4) (BMI 27), 2,74 (95 % CI 2,0–3,4) (BMI 32), 7,54 (95 % CI 4,1–13,9) (BMI 37) und 20,70 (95 % CI 8,3–51,8) (BMI 42) bei Nichtanwenderinnen gegenüber 1,08 (95 % CI 1,0–1,1) (BMI 27), 1,34 (95 % CI 1,1–1,6) (BMI 32), 1,78 (95 % CI 1,2–2,7) (BMI 37) und 2,38 (95 % CI 1,3–4,5) (BMI 42) bei Anwenderinnen einer kombinierten Hormontherapie [19].

**Tabelle 8: Endometriumkarzinomrisiko in Abhängigkeit von BMI und kombinierter HRT-Anwendung [19]**

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

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

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

3.6	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence <b>3</b>	Die sequenziell-kombinierte Hormontherapie kann das Risiko der Entstehung eines Endometriumkarzinoms erhöhen. Der Effekt ist von der Dauer, Art und Dosis der Gestagenanwendung abhängig.
	Literatur: [6], [15], [7], [9], [10], [11]
	Konsensstärke: starker Konsens (96 %)

3.7	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence <b>3</b>	Die sequenziell-kombinierte Hormontherapie mit einer Anwendungsdauer < 5 Jahren und unter Verwendung eines synthetischen Gestagens über mindestens 12–14 Tage pro Monat kann hinsichtlich des Endometriumkarzinomrisikos als sicher angesehen werden.
	Literatur: [6], [7], [11]
	Konsensstärke: starker Konsens (100 %)

**Hintergrund**

Auch die sequenzielle Einnahme eines Gestagens wird im Rahmen der kombinierten Hormontherapie zur Reduktion der Endometriumstimulation eingesetzt. Grundsätzlich gilt, dass die Anzahl der Tage mit Gestagenanwendung pro Monat mit der Höhe des EC-Risikos im Sinne einer inversen Verknüpfung korreliert. Für die sequenziell-kombinierte Hormontherapie sind die Daten hinsichtlich des EC-Risikos allerdings ebenfalls uneinheitlich. So beschreiben die bereits erwähnte Million-Women-Kohortenstudie [6] und die Metaanalyse von Nelson et al. [7] einen neutralen Effekt der sequenziell-kombinierten Hormontherapie, also keine Erhöhung des EC-Risikos. Bei der Untersuchung von Nelson et al. [7] handelt es sich allerdings um eine systematische Literaturübersicht und Metaanalyse von 7 Beobachtungsstudien zur Häufigkeit von Endometriumkarzinomen bei Anwenderinnen einer kombinierten Hormontherapie, wobei nicht zwischen sequenzieller und kontinuierlicher Hormontherapie unterschieden wurde.

Lacey et al. [10] (RR = 3,0 [95 % CI 2,0–4,6] für < 15 Gestagenanwendungstage/Monat) und Allen et al. [11] (HR = 1,52 [95 % CI 1,0–2,3] (Gestagenanwendungstage/Monat nicht angegeben) hingegen beschreiben eine signifikante Risikoerhöhung, ebenso Razavi et al. [9] für eine kürzere Anwendungsdauer mit < 10 Gestagentagen pro Monat (OR = 4,4 [95 % CI 1,7–11,2]).

Ein Grund für die Heterogenität der Studienergebnisse liegt wahrscheinlich in der unterschiedlichen Anzahl der Tage, an denen das Gestagen eingenommen wurde, und in der Art des Gestagens. In der bereits erwähnten europäischen prospektiven Kohortenstudie EPIC z. B. ergab eine Analyse des EC-Risikos in Abhängigkeit von der Art des Gestagens im Rahmen einer sequenziellen Hormontherapie ein signifikant erhöhtes Risiko für mikronisiertes Progesteron (HR = 2,42 [95 % CI 1,5–3,8]), nicht jedoch für Progesteronderivate (HR = 1,23 [95 % CI 0,8–1,8]) und Testosteronderivate (HR = 1,09 [95 % CI 0,7–1,6]) [11]. Einschränkend muss gesagt werden, dass in dieser Studie die

Anzahl der Gestagenanwendungstage und die Progesterondosis nicht erfasst wurde. In der derzeit in Überarbeitung befindlichen S3-Leitlinie „Hormontherapie in der Peri- und Postmenopause (HT)“ (2009, AWMF-Registernummer: 015/062, <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-062.html>) wird eine Anwendungsdauer von mindestens 12 bis 14 Tagen pro Monat empfohlen [12].

### 3.1.4. Tibolon

3.8	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence <b>3</b>	Unter Tibolon wurde ein erhöhtes Risiko für die Entstehung eines Endometriumkarzinoms beobachtet.
	Literatur: [6], [20], [11]
	Konsensstärke: starker Konsens (100 %)

#### Hintergrund

Das synthetische Steroid Tibolon, ein 19-Testosteron-Derivat, besitzt – insbesondere über seine aktiven Metaboliten – östrogene, gestagene und schwach androgene Wirkungen. Tibolon ist in Deutschland seit 1999 zur Behandlung klimakterischer Beschwerden als Folge des natürlichen und iatrogenen Eintritts der Menopause zugelassen. In der prospektiven Million-Women-Kohortenstudie war die Einnahme von Tibolon gegenüber keiner Hormontherapie mit einem signifikant erhöhten Risiko für die Entwicklung eines Endometriumkarzinoms assoziiert (RR = 1,79 [95 % CI 1,4–2,2]) [6].

Diese Risikoerhöhung wurde in einer weiteren prospektiven Kohortenstudie von Allen et al. [11] an > 115.000 Frauen bestätigt (HR = 2,96 [95 % CI 1,7–5,3]). In einer prospektiv-randomisierten, placebokontrollierten Studie an 3.519 postmenopausalen Frauen mit Osteoporose führte die Anwendung von 1,25 mg Tibolon einmal täglich über 3 Jahre zu einer Vervierfachung der Rate an vaginalen Blutungen (2,8 % versus 10,8 %), einer Verdoppelung der Rate an Endometriumhyperplasien und einer grenzwertig signifikanten Erhöhung des EC-Risikos [20] (4 versus 0 Fälle; p = 0,06).



### 3.1.5. Tamoxifen

3.9	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence <b>1</b>	Eine Therapie mit Tamoxifen ist ein Risikofaktor für das Auftreten eines Endometriumkarzinoms. Der Effekt ist von der Dauer der Anwendung abhängig.
	Literatur: [21], [22], [23], [24]
	Konsensstärke: starker Konsens (100 %)

#### Hintergrund

Die Einnahme von Tamoxifen gilt als gesicherter Risikofaktor für das Auftreten eines EC. In einer Metaanalyse von 23 randomisierten Studien errechneten Braithwaite et al. [22] eine Verdoppelung des relativen Risikos für die Entstehung eines EC (RR = 2,7 [95 % CI 1,9–3,7]). Auch in einer Metaanalyse von drei Tamoxifen-Präventionsstudien kamen Nelson et al. [21] zu einem ähnlichen Ergebnis und bezifferten die relative Risikoerhöhung gegenüber Placebo mit 2,13 (95 % CI 1,4– 3,3).

Eine Analyse der Cochrane Collaboration zu den Wirkungen und Nebenwirkungen von Tamoxifen bei Frauen mit hormonrezeptorpositivem Brustkrebs gibt eine Verdoppelung des EC-Risikos im Falle einer 1- bis 2-jährigen Tamoxifentherapie und eine Vervierfachung im Falle einer mindestens 5-jährigen Tamoxifentherapie an [25]. Al-Mubarak et al. [23] untersuchten den Einfluss einer Tamoxifentherapie > 5 Jahre gegenüber einer fünfjährigen Therapie und errechneten eine weitere Verdoppelung des EC-Risikos im Falle einer Verlängerung der Tamoxifentherapie auf 10 Jahre (RR = 2,06 [95 % CI 1,6–2,6]). Die number needed to harm, also jene Anzahl von Frauen, die behandelt werden können, bevor einer Frau durch die Therapie ein Schaden im Sinne eines zusätzlichen EC zugefügt wird, betrug in dieser Analyse 89.

Tamoxifen-induzierte Endometriumkarzinome weisen einen höheren Anteil an Typ-II-Karzinomen auf (8/34 [24 %] versus 28/495 [6 %]) [24]. Hinsichtlich der Abwägung des therapeutischen Nutzens von Tamoxifen in der adjuvanten Therapie des Östrogenrezeptor-positiven Mammakarzinoms und dem erhöhten Risiko für die Entstehung eines EC wird auf die interdisziplinäre S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms“ (Langversion 3.0, Aktualisierung 2012, AWMF-Registernummer: 032-045OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/>) verwiesen [26].

### 3.1.6. Orale Kontrazeptiva

<b>3.10</b>	<b>Evidenzbasiertes Statement</b>
Level of Evidence <b>2</b>	Orale Kontrazeptiva reduzieren das Risiko der Entstehung eines Endometriumkarzinoms. Die Stärke des Effektes ist von der Einnahmedauer abhängig.
	Literatur: [27], [28]
	Konsensstärke: starker Konsens (100 %)

#### Hintergrund

Die Einnahme von oralen Kontrazeptiva ist in der Literatur einheitlich mit einem reduzierten Risiko für die Entstehung eines EC assoziiert. Zahlreiche prospektive und retrospektive Beobachtungsstudien beschreiben übereinstimmend einen risikoreduzierenden Effekt. Schlesselman et al. [29] analysierten im Jahr 1997 10 Fallkontrollstudien und errechneten einen von der Anwendungsdauer abhängigen risikoreduzierenden Effekt (RR = 0,44 [95 % CI in dieser Arbeit nicht angegeben]; RR = 0,33 und RR = 0,28 für 4, 8 und 12 Einnahmejahre). Zahlreiche neuere Studien kamen zu einem ähnlichen Ergebnis, so z. B. Gorenoi et al. 2007 [30] (RR = 0,7 [95 % CI in dieser Arbeit nicht angegeben]) und Gierisch et al. 2013 [28] (OR = 0,57 [95 % CI 0,4–0,8]). Aus Daten der prospektiven EPIC-Studie an > 300.000 Pillenanwenderinnen und Kontrollpersonen errechneten Dossus et al. 2010 [31] eine Risikoreduktion von über einem Drittel (HR = 0,65 [95 % CI 0,6–0,7]), wobei die Langzeitanwendung der Pille zu einer noch stärkeren Risikoreduktion führte (HR = 0,58 [95 % CI 0,4–0,8] für Pillenanwendung  $\geq 10$  Jahre versus  $\leq 1$  Jahr).

Der protektive Effekt der Pille betrifft Endometriumkarzinome und Ovarialkarzinome, wobei der protektive Effekt bis 30 Jahre nach Absetzen der Pille persistiert [27]. Andere uterine Malignome wie Uterussarkome kommen bei Pillenanwenderinnen genauso häufig vor wie bei Nichtanwenderinnen [27].

### 3.1.7. Ovarielle Stimulationstherapie

<b>3.11</b>	<b>Evidenzbasiertes Statement</b>
Level of Evidence <b>4</b>	Eine ovarielle Stimulationstherapie erhöht das Endometriumkarzinomrisiko im Vergleich zu populationsbasierten Kontrollen, nicht jedoch im Vergleich zu infertilen Frauen.
	Literatur: [32], [33]
	Konsensstärke: starker Konsens (100 %)

#### Hintergrund

Die kontrollierte Stimulation der Ovarien mittels Gonadotropinen, Clomiphen und selektiven Östrogenrezeptormodulatoren (SERMs) wird zur Gewinnung von Eizellen im Rahmen der assistierten Reproduktion eingesetzt. Im Rahmen dieser Therapien kommt es wahrscheinlich auch zu einer Stimulation des Endometriums. In Fallkontrollstudien und Kohortenstudien wurde über ein erhöhtes EC-Risiko bei Frauen nach derartigen Therapien berichtet. Parazzini et al. [32] fanden in einer Fallkontrollstudie von 1.362

Frauen eine Verdreifachung des EC-Risikos (OR = 3,26 [95 % CI 1,1–9,9]). Siristatidis et al. [33] konnten allerdings in einer Metaanalyse von 9 Fallkontrollstudien zeigen, dass die Erhöhung des EC-Risikos im Vergleich zu populationsbasierten Kontrollen zur Darstellung kommt (RR = 2,04 [95 % CI 1,2–3,4]), nicht allerdings im Vergleich zu infertilen Kontrollen (RR = 0,45 [95 % CI 0,2–1,1]). Daher liegt der Grund für das mit einer Ovarstimulation assoziierte EC-Risiko wahrscheinlich in der Infertilität selbst und weniger in der Infertilitätsbehandlung.

### 3.1.8. Weitere biologische Risikofaktoren

3.12	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence <b>3</b>	Ein spätes Menarchealter und ein spätes Alter bei der Geburt des letzten Kindes sind mit einem reduzierten Risiko, ein spätes Menopausenalter ist mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten eines Endometriumkarzinoms assoziiert.
	Literatur: [34], [35], [31]
	Konsensstärke: starker Konsens (100 %)

3.13	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence <b>3</b>	Diabetes mellitus, eine gestörte Glucosetoleranz, das metabolische Syndrom und das Syndrom der polyzystischen Ovarien (PCOS) erhöhen das Risiko für das Auftreten eines Endometriumkarzinoms.
	Literatur: [36], [37], [38], [39], [40], [41], [42], [43], [44], [45], [46], [47], [48], [49], [50]
	Konsensstärke: starker Konsens (100 %)

3.14	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence <b>3</b>	Ein erhöhter Body-Mass-Index (BMI) erhöht das Risiko für das Auftreten eines Endometriumkarzinoms.
	Literatur: [51], [19], [52], [53], [54], [55]
	Konsensstärke: starker Konsens (100 %)

3.15	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence <b>3</b>	Eine positive Familienanamnese hinsichtlich Endometriumkarzinom und/oder Kolonkarzinom ist mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten eines Endometriumkarzinoms assoziiert.
	Literatur: [56]
	Konsensstärke: starker Konsens (100 %)

## Hintergrund

Der Zusammenhang zwischen dem EC-Risiko und dem Alter bei Menarche und Menopause sowie dem Alter bei der Geburt des letzten Kindes ist durch epidemiologische Studien gut belegt. Konkret reduzieren ein spätes Menarchealter und ein spätes Alter bei der Geburt des letzten Kindes das Risiko für das Auftreten eines EC, während ein spätes Menopausenalter das Risiko erhöht. Setiawan et al. [34] errechneten in einer Metaanalyse von 17 Fallkontroll- und Kohortenstudien eine relative Risikoreduktion von 13 % pro 5 Jahre Alterszunahme bei der Geburt des letzten Kindes. In einer prospektiven Kohortenstudie mit > 121.000 Frauen halbierte sich das EC-Risiko, wenn das letzte Kind mit 40 Jahren oder später geboren wurde, bei einem Menarchealter  $\geq 15$  Jahre betrug die relative Risikoreduktion 34 % (RR = 0,76 [95 % CI 0,5–0,9]). Lag das Alter bei Menopause  $\geq 55$  Jahre, erhöhte sich das EC-Risiko um das 1,53-Fache (95 % CI 1,1–2,1) [35]. Die große prospektive Kohortenstudie EPIC mit > 300.000 Frauen kam zu ähnlichen Ergebnissen [31]. In dieser Studie betrug die relative Risikoreduktion bei einem Menarchealter  $\geq 15$  Jahre 36 % [RR = 0,64; 95 % CI 0,5–0,8]. Ein spätes Menopausenalter ( $\geq 55$  Jahre) verdoppelte das Risiko (HR = 2,36 [95 % CI 1,7–3,2]).

Metabolische Faktoren spielen in der Entstehung des östrogenabhängigen Typ-I-EC eine wichtige Rolle. Der Zusammenhang zwischen dem EC-Risiko und Stoffwechselerkrankungen, die mit einer gestörten Glucosetoleranz einhergehen, ist durch epidemiologische Studien gut belegt und seit Jahrzehnten bekannt. Eine Reihe von systematischen Reviews und Metaanalysen beziffert die Risikoerhöhung für Diabetikerinnen mit einem Faktor 1,7 bis 2,1 [36], [37], [38], [39], [40], [41]. Ob auch die krebsspezifische Mortalität bei Diabetikerinnen erhöht ist, ist allerdings umstritten. Liao et al. [40] fanden in einer Metaanalyse von 23 Kohortenstudien eine signifikant erhöhte EC-spezifische Mortalität (RR = 1,32 [95 % CI 1,1–1,6]), wobei allerdings eine signifikante Heterogenität der untersuchten Studien vorlag. Huang et al. [38] und Zhang et al. [39] konnten diesen Effekt in einer Metaanalyse von 15 bzw. 21 Kohortenstudien nicht nachweisen.

Andere Parameter für eine gestörte Glucosetoleranz wie z. B. ein erhöhter glykämischer Index und eine erhöhte glycemic load sind ebenfalls mit einem erhöhten EC-Risiko assoziiert [42], [43], [44], [45]. Auch das metabolische Syndrom, charakterisiert durch die Faktoren abdominelle Fettleibigkeit, Bluthochdruck, Hypertriglyzeridämie und erniedrigtes HDL-Cholesterin sowie eine erhöhte Glucosekonzentration im Blut oder Insulinresistenz führt zu einer Erhöhung der Inzidenz des EC. In einer großen prospektiven Kohortenstudie mit 290.000 Frauen betrug die relative Risikoerhöhung 1,37 (95 % CI 1,3–1,5) [57]. Esposito et al. [58] geben in einer Metaanalyse von 3 Kohortenstudien ein relatives Risiko von 1,61 (95 % CI 1,2–2,2) an.

Das Syndrom der polyzystischen Ovarien (PCOS) führt wahrscheinlich aufgrund endokriner und metabolischer Störungen und/oder genetischer Prädisposition in 50 bis 80 % der Fälle ebenfalls zu einer gestörten Glucosetoleranz [59], [60]. Außerdem kommt es durch die Anovulation zu einer reduzierten Gestagenexposition der Uterusschleimhaut. Bei Frauen mit PCOS ist das EC-Risiko epidemiologischen Studien zufolge signifikant erhöht. Retrospektive Kohortenstudien geben ein etwa 4-fach erhöhtes Risiko an [46], [47]. Metaanalysen von insgesamt 14 Fallkontrollstudien geben eine ähnliche, wenn auch etwas geringere Risikoerhöhung an (OR = 2,70 [95 % CI 1,0–7,3] bis 4,05 [95 % CI 2,4–6,8]) [48], [49], [50].

Die Höhe des Body-Mass-Index (BMI) korreliert linear mit dem EC-Risiko. Ward et al. [51] errechneten an 6.905 Frauen mit Hysterektomie pro BMI-Schritt (+1) eine 11%-ige relative Risikoerhöhung (95 % CI 1,09–1,13). Crosbie et al. [19] geben in einer Metaanalyse von

24 Fallkontroll- und Kohortenstudien pro 5 BMI-Schritten eine 1,6-fache Risikoerhöhung (95 % CI 1,5–1,7) an. Ein ähnliches Ergebnis fanden Renehan et al. [52] (RR = 1,59 [95 % CI 1,5–1,7] pro 5 BMI-Schritten), basierend auf einer Metaanalyse von 141 Fallkontroll- und Kohortenstudien). Ein BMI  $\geq 30$  verdoppelt gegenüber Normalgewichtigen (BMI 18,5 bis 24,9 laut Definition der World Health Organization [WHO]) das Risiko für die Entstehung eines EC [53], [54], [55].

Der Einfluss ethnischer Faktoren auf das EC-Risiko ist nicht gut belegt. Ob der erhöhte Anteil von Kaukasierinnen in Kollektiven von Frauen mit EC durch soziokulturelle oder genetische Faktoren bedingt ist, ist nicht bekannt [55], [61].

Genetische Faktoren können die Entstehung eines EC fördern. Ein sehr hohes Lebenszeitrisko für die Entstehung eines EC sowie eines breiten Spektrums anderer Malignome besteht bei mehreren monogen-erblichen Tumorsyndromen, die auf spezifischen Keimbahnmutationen beruhen, insbesondere dem Lynch-Syndrom (HNPCC) (ICD-10 C18.9) [1] und dem Cowden-Syndrom (ICD-10 Q89.8) [1] bzw. dem PTEN-Hamartom-Tumor-Syndrom (s. Kapitel 10 „Hereditäre Endometriumkarzinome“). Unabhängig von der nachgewiesenen Trägerschaft konkreter Keimbahnmutationen erhöht eine auffällige Familienanamnese das Risiko, selbst ein EC zu entwickeln. Bei einer Familienkonstellation mit mindestens einer erstgradig Verwandten mit EC erhöht sich das Risiko um fast das Doppelte. Win et al. [56] errechneten in einer Metaanalyse von 16 Fallkontrollstudien ein relatives Risiko von 1,82 (95 % CI 1,7–1,9) im Falle des Vorliegens einer erstgradig Verwandten mit EC und von 1,17 (95 % CI 1,0–1,3) im Falle des Vorliegens eines/r erstgradig Verwandten mit Kolonkarzinom. Hingegen war eine auffällige Familienanamnese hinsichtlich Mammakarzinom, Ovarialkarzinom oder Zervixkarzinom nicht mit einem erhöhten EC-Risiko assoziiert.

In einer Analyse der US-amerikanischen SEER-Database fand sich unter 289.933 Brustkrebsüberlebenden ein signifikant erhöhtes Risiko für die metachrone Entstehung eines EC. Dieses erhöhte Risiko war vom Hormonrezeptortyp unabhängig und ist daher nicht allein durch die Anwendung von Tamoxifen erklärbar [62]. Eine positive Eigenanamnese hinsichtlich Mammakarzinoms ist daher möglicherweise ebenfalls ein Risikofaktor für die Entstehung eines EC.

Diätetische Einflüsse spielen in der Karzinogenese eine wichtige Rolle. Auch für das EC sind in epidemiologischen Studien zahlreiche diätetische Einflussfaktoren identifiziert worden. Obwohl aufgrund der vorliegenden Daten und dem Fehlen von diätetischen Interventionsstudien keine klar definierte Diät zur EC-Prävention empfohlen werden kann, ergeben sich doch aus den Studienergebnissen Hinweise darauf, welche Diätanteile eher als vorteilhaft und welche eher als nachteilig angesehen werden können. Bandera et al. [63] untersuchten den Anteil an Ballaststoffen in 7 Fallkontrollstudien und berechneten eine Risikoreduktion für die Entstehung eines EC von 18 % (RR = 0,82; 95 % CI 0,8–0,9) pro 5 Gramm Ballaststoffe/1000 kcal Nahrung. Auch ein hoher Sojaanteil an der Diät ist mit einem reduzierten EC-Risiko assoziiert (Metaanalyse von 3 Fallkontroll- und Kohortenstudien; RR = 0,7 [95 % CI 0,6–0,9]) [64]. Eine multiethnische, prospektive Kohortenstudie mit > 46.000 Teilnehmerinnen untersuchte den Anteil an Phytoöstrogenen in der Diät von postmenopausalen Frauen und identifizierten einen hohen Isoflavonanteil sowie einen hohen Daidzein- und Genisteinanteil als protektive Faktoren [65]. Weitere Faktoren, die mit einem reduzierten EC-Risiko assoziiert sind und in Metaanalysen von Fallkontrollstudien identifiziert werden konnten, sind ein hoher Betakarotinanteil aus Speisequellen [66], ein hoher Anteil an Vitamin C und Vitamin E aus Speisequellen [66] sowie ein geringer Gesamtfettanteil [63] und ein geringer Anteil an rotem Fleisch [63]. Auch der Verzicht auf zuckerhaltige Getränke („Softdrinks“) wurde

in der prospektiven Kohortenstudie „Iowa Women’s Health Study“ mit einem reduzierten Risiko für Typ-I-EC assoziiert [67]. Einschränkend ist festzuhalten, dass die Quantifizierung spezifischer diätetischer Details in diesen Studien mittels Fragebögen zur retrospektiven Einschätzung der Diätkomponenten erhoben wurde. Dadurch besteht ein erhebliches Risiko der Verzerrung.

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

Zum reduzierten EC-Risiko durch Kaffeekonsum:

[68] (RR = 0,74 [95 % CI 0,6–0,8]; Metaanalyse von 4 Kohortenstudien; [69]; RR = 0,71 [95 % CI 0,6–0,8]; Metaanalyse von 16 Fallkontroll- und Kohortenstudien; [70]; RR = 0,80 [95 % CI 0,7–0,9]; Metaanalyse von 9 Fallkontroll- und Kohortenstudien; [71]; RR = 0,65 [95 % CI 0,5–0,9]; prospektive Kohortenstudie).

Zum reduzierten EC-Risiko durch Teekonsum:

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

Es führen ebenfalls zu einem reduzierten EC-Risiko:

Kalziumsupplemente: [73]; RR = 0,62 [95 % CI 0,4–0,9]; Metaanalyse von 2 Fallkontrollstudien.

Acetylsalizylsäure (ASS): [74]; RR = 0,78 [95% CI 0,6–0,9]; Metaanalyse von 9 Fallkontroll- und Kohortenstudien identifiziert.

Zigarettenrauchen: Auch das Rauchen von Zigaretten ist mit einem reduzierten Endometriumkarzinomrisiko assoziiert, insbesondere bei postmenopausalen Raucherinnen [75]: RR = 0,81 (95 % CI 0,7–0,9) für Raucherinnen versus Nichtraucherinnen; RR = 0,71 (95 % CI 0,7–0,8) für postmenopausale Raucherinnen versus Nichtraucherinnen; Metaanalyse von 34 Fallkontroll- und Kohortenstudien.

Risikoerhöhung durch Nachtarbeit: Im Gegensatz zu den o. g. risikoreduzierenden Faktoren stellt Nachtarbeit einen Risikofaktor für die Entwicklung eines EC dar. Nachtarbeit wurde in einer prospektiven Kohortenstudie mit einem signifikant erhöhten Risiko für EC assoziiert [76]; RR = 1,47 [95 % CI 1,0–1,1]).

## 3.2. Risikoreduzierende Faktoren

3.16	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence <b>3</b>	Körperliche Aktivität ist mit einem reduzierten Risiko für das Auftreten eines Endometriumkarzinoms assoziiert.
	Literatur: [77], [78], [79], [80], [81]
	Konsensstärke: starker Konsens (100 %)

<b>3.17</b>	<b>Evidenzbasiertes Statement</b>
Level of Evidence <b>3</b>	Die Verwendung von Intrauterinpressaren (Kupferspirale oder therapeutisch eingesetzte Levonorgestrelspirale) ist mit einem reduzierten Risiko für das Auftreten eines Endometriumkarzinoms assoziiert.
	Literatur: [82], [83]
	Konsensstärke: starker Konsens (100 %)

### Hintergrund

Epidemiologische Daten, physiologische Überlegungen und Daten aus Beobachtungsstudien legen nahe, dass das EC-Risiko durch ausdauernde körperliche Aktivität um etwa ein Drittel gesenkt werden kann. Randomisierte Interventionsstudien zu dieser Frage existieren nicht, so dass keine konkrete körperliche Aktivität als optimal für den Schutz vor einem EC benannt werden kann. Allerdings kann das ungefähre Ausmaß der notwendigen Aktivität mit zumindest 1 Stunde pro Woche angegeben werden. Keum et al. [77] errechneten in einer Metaanalyse von 6 Fallkontroll- und Kohortenstudien eine 5 %-ige Risikoreduktion (RR = 0,95; 95 % CI 0,93-0,98) pro 1 Wochenstunde körperlicher Aktivität und belegen einen dosisabhängigen Effekt zwischen 0 und 15 Wochenstunden. Gierach et al. [78] fanden in einer prospektiven Kohortenstudie an > 109.000 Personen, dass eine ausgeprägte körperliche Aktivität von mindestens 5 Wochenstunden das relative Risiko um 23 % (RR = 0,77; 95 % CI 0,6-0,9) senkt. Eine vergleichbare Höhe des protektiven Effekts wurde auch in anderen Übersichtsarbeiten gefunden, so z. B. von Moore et al. [79] (RR = 0,73 [95 % CI 0,6-0,9] für Freizeitsport; Metaanalyse von 9 Kohortenstudien) und Voskuil et al. [80] (RR = 0,77 [95 % CI 0,7-0,9]; Metaanalyse von 7 Kohortenstudien).

In Übereinstimmung mit dem Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivität und einem reduzierten EC-Risiko konnte eine Metaanalyse von 8 Fallkontroll- und Kohortenstudien einen Zusammenhang zwischen intensivem TV-Konsum und einer Erhöhung des EC-Risikos belegen (RR = 1,66 [95 % CI 1,2-2,3]) [81].

Intrauterinpressare mit und ohne lokale Abgabe von Levonorgestrel reduzieren das EC-Risiko. Vor allem die Levonorgestrelspirale führt zu einer effektiven und langfristigen Unterdrückung der Proliferation der Uterusschleimhaut. Daraus resultiert eine Halbierung des Risikos, ein EC zu entwickeln. Soini et al. [82] beobachteten in einer finnischen populationsbasierten Kohortenstudie an > 93.000 Frauen, die ein Levonorgestrel-Intrauterinpressar wegen Hypermenorrhoe erhielten, mit 855.000 Beobachtungsjahren eine signifikante Reduktion der Inzidenz von Endometriumkarzinoms um 50 % (IR 0,50; [95 % CI 0,3-0,7]) unter und nach Anwendung der Levonorgestrelspirale [82]. Auch die Kupferspirale ohne lokale Hormonfreisetzung reduziert das EC-Risiko, allerdings mit einem geringeren Wirkungsgrad. In einer Metaanalyse von 17 Fallkontroll- und Kohortenstudien betrug die relative Risikoreduktion 19 % (OR = 0,81; 95 % CI 0,7-0,9) [83].

Bariatrische Chirurgie ist eine mittlerweile etablierte Form der operativen Therapie von Patienten mit ausgeprägter Adipositas. Dadurch bedingte Kalorienreduktion und Gewichtabnahme kann auch zu einer Reduktion des EC-Risikos führen. Ward et al. [84] berichten über eine signifikante Risikoreduktion mit einem relativen Risiko von 0,29 (95 % CI 0,26-0,32) bei Frauen nach bariatrischer Chirurgie anhand einer retrospektiven Kohortenstudie mit > 7 Millionen Datensätzen. Bariatrische Chirurgie bei hochgradig

adipösen Frauen (BMI > 40) mit EC wurde in einem theoretischen Markov-Modell von Neff et al. [85] untersucht. Diese Analyse legte eine Wirksamkeit hinsichtlich Gesamtüberleben und Steigerung der Lebensqualität nahe und wurde als insgesamt kosteneffiziente Maßnahme bewertet.

### 3.3. Zusammenfassender Überblick über die risik erhöhenden und risikoreduzierende Faktoren

Tabelle 9: Das Risiko für das Auftreten eines Endometriumkarzinoms

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



## 4. Früherkennung und Diagnostik des Endometriumkarzinoms

### 4.1. Früherkennung/Diagnostik bei asymptomatischen Frauen

#### 4.1.1. Asymptomatische Frauen ohne erhöhtes Risiko

4.1	<b>Konsensbasiertes Statement</b>
<b>EK</b>	Die vorliegenden Daten zeigen <b>nicht</b> , dass Früherkennungsuntersuchungen von asymptomatischen Frauen ohne erhöhtes Risiko für ein Endometriumkarzinom mit transvaginale Ultraschall die endometriumkarzinomspezifische Mortalität senken.
	Konsensstärke: starker Konsens (100 %)

4.2	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Eine transvaginale Ultraschalluntersuchung bei asymptomatischen Frauen ohne erhöhtes Risiko für ein Endometriumkarzinom zum Zwecke der Früherkennung des Endometriumkarzinoms soll nicht durchgeführt werden.
	Konsensstärke: Konsens (94 %)

#### 4.1.2. Asymptomatische Frauen mit erhöhtem Risiko

4.3	<b>Konsensbasiertes Statement</b>
<b>EK</b>	Die vorliegenden Daten zeigen nicht, dass Früherkennungsuntersuchungen von asymptomatischen Frauen mit erhöhtem Risiko für ein Endometriumkarzinom (wie Lynch-Syndrom, Adipositas, Diabetes mellitus, Hormontherapie, metabolisches Syndrom, PCO-Syndrom) mit transvaginale Ultraschall die endometriumkarzinomspezifische Mortalität senken.
	Konsensstärke: starker Konsens (100 %)

4.4	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence <b>4</b>	Die vorliegenden Daten zeigen nicht, dass Früherkennungsuntersuchungen mit Endometriumbiopsie, Pipelle, Tao Brush, Tumormarker, fraktionierter Abrasio oder Hysteroskopie von asymptomatischen Frauen mit erhöhtem Risiko für ein Endometriumkarzinom (wie Lynch-Syndrom, Adipositas, Diabetes mellitus, Hormontherapie, metabolisches Syndrom, PCO-Syndrom) die endometriumkarzinomspezifische Mortalität senken.
	Literatur: [86], [87]
	Konsensstärke: starker Konsens (100 %)

4.5	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	Eine transvaginale Ultraschalluntersuchung bei asymptomatischen Frauen mit erhöhtem Risiko für ein Endometriumkarzinom (wie Lynch-Syndrom, Adipositas, Diabetes mellitus, Hormontherapie, metabolisches Syndrom, PCO-Syndrom) zum Zwecke der Früherkennung des Endometriumkarzinoms soll nicht durchgeführt werden.
	Konsensstärke: starker Konsens (100 %)

### Hintergrund

Im Rahmen der Betrachtung der diagnostischen Verfahren bei klinischem Verdacht auf das Vorliegen eines Endometriumkarzinom sollten diese von den Verfahren einer möglichen Früherkennung – auch im Rahmen eines Screeningverfahrens – unterschieden werden. Die Frage der Wertigkeit einer sonographischen Untersuchung wurde über eine externe Literaturrecherche analysiert [88], diese ist zudem im Internet, z. B. auf den Seiten des Leitlinienprogramms Onkologie (<http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/home/>) und den Seiten der AWMF (<http://www.awmf.org/>), frei verfügbar. Dabei wurde nur eine relevante Studie identifiziert. Die Studie von Woolas et al. [89] untersuchte 3.646 asymptomatische Frauen mit intaktem Uterus in einem jährlichen Screeningprogramm mit transvaginalem Ultraschall.

Das Screeningprogramm lief über acht Jahre und die Frauen hatten im Durchschnitt 5,5 Screeninguntersuchungen (Gesamtzahl: 19.866). Bei 250 Frauen lag die Dicke des Endometriums bei mindestens einer Untersuchung bei  $\geq 10$  mm. Bei 7,2 % (18/250) dieser Frauen fand sich ein Endometriumkarzinom und bei 0,4 % (1/250) eine schwere atypische Hyperplasie. Bei den Frauen mit einer Endometriumdicke  $< 10$  mm fand sich im weiteren Verlauf bei 0,1 % (5/3.396) ein Endometriumkarzinom und bei 0,4 % (2/3.396) eine einfache atypische Hyperplasie. Bei zwei dieser sieben Pathologien fand sich der Befund im Intervall, wobei die Autoren nicht beschreiben, ob es sich hierbei um Hyperplasien und/oder Karzinome handelt. Die krankheitsspezifische Mortalität aufgrund eines Endometriumkarzinoms betrug 0 % (0/3.646).

In einem weiteren ausführlichen Screeningmodell wurden von Fan et al. [90] 3.308 Frauen über einen Fragebogen hin ausgewertet und 436 erhielten eine TVS. 120 hatten eine erhöhte Endometriumdicke ( $> 10$  mm) und wurde zytologisch abgeklärt. 36 hatten eine auffällige Zytologie. In einer zweiten Phase wurden nochmals zehn Frauen mit auffälliger Zytologie identifiziert. Unter diesen insgesamt 46 auffälligen

Screeningergebnissen von 3.308 Frauen fanden sich zwei Karzinome und eine Hyperplasie.

In der größten Untersuchungsgruppe, dem United Kingdom Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS) [91], wurde bei 48.230 postmenopausalen Frauen im Rahmen einer Fall-Kontroll-Studie eine transvaginale Ultraschalluntersuchung ausgewertet.

Für die Analyse bzgl. des Stellenwertes der transvaginalen Sonographie zur Früherkennung des Endometriumkarzinoms wurden von Jacobs et al. [91] 9.078 Befunde von Frauen nach Hysterektomie ausgeschlossen. In weiteren 2.271 Fällen war die Dicke des Endometriums nicht dokumentiert worden, davon wurden nur die 157 Befunde mit auffälligen Strukturen in der Sonographie ausgewertet. Die Messung des Endometriums wurde an der dicksten Stelle in der Sagittalebene von anterior nach posterior durchgeführt, die Sonographie wurde von speziell qualifizierten Kollegen durchgeführt. Die Daten im Follow-up wurden über nationale Gesundheitsregister und Befragungen per Post erhoben.

Bei 136 Frauen wurde innerhalb eines Jahres nach transvaginaler Sonographie ein Endometriumkarzinom oder eine atypische Endometriumhyperplasie diagnostiziert. Als idealen Cut-off für die Endometriumdicke, um ein Karzinom oder eine Hyperplasie zu erfassen, errechneten die Autoren einen Wert von 5,15 mm. Hier ergaben sich eine Sensitivität von 80,5 % und eine Spezifität von 86,2 %; das heißt, 20 % der vorhandenen Endometriumkarzinome werden mit Ultraschall nicht detektiert.

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

Bei einer Beschränkung auf die 96 Fälle von Karzinomen und Hyperplasien, die ohne anamnestische Hinweise auf postmenopausale Blutungen diagnostiziert worden waren, errechneten die Autoren eine Sensitivität von 77,1 % und eine Spezifität von 85,5 % [91].

Auch in der Literaturanalyse von Smith-Bindman et al. [92] weist der Cut-off vom 5 mm auf eine endometriale Pathologie hin, sichert aber nicht das Vorhandensein eines Endometriumkarzinoms. Auch die Übersicht von Breijer et al. [93] über 32 Studien und die Daten von 11.100 Frauen bestätigen diese Daten und zeigen eine Sensitivität von 0,83 für den 5-mm-Cut-off.

Gezielte Früherkennungsuntersuchungen in genannter Form zeigen auch für die allermeisten Hochrisikogruppen wie Frauen mit Adipositas, Diabetes mellitus, laufender Hormontherapie und Tamoxifentherapie sowie bekannter Hyperplasie in früher durchgeführten Abrasionen keinen Vorteil im Hinblick auf das Gesamtüberleben im Vergleich zu symptomatischen Patientinnen.

Auch für die Bewertung des Nutzens einer transvaginalen Ultraschalluntersuchung bei Patientinnen mit Lynch-Syndrom erfolgte eine externe Literaturanalyse [88]. Von sieben eingeschlossenen Screeningstudien führte keine Studie relevante Vergleiche für eine Bewertung des Nutzens eines Screenings mit transvaginalem Ultraschall durch. Die Studien zum Lynch-Syndrom sind nach Bewertung durch die externe Literaturanalyse [88] schon vom Konzept her schlecht geeignet für die Bewertung eines Nutzens des

transvaginalen Ultraschalls als Screening, da hier eine ganze Reihe an Tests für das Screening benutzt wurde.

Eine belastbare Einschätzung des Nutzens eines Screenings lässt sich anhand der vorliegenden Evidenz nicht machen. Es ergibt sich derzeit kein Überlebensvorteil für eine regelmäßige Reihenuntersuchung von Patientinnen mit Lynch-Syndrom.

In der Studie von Manchanda et al. [86] mit einer prospektiven Kohortenstudie wurden 41 Lynch-Patientinnen nach striktem Protokoll mit transvaginaler Sonographie, ambulanter Hysteroskopie und Pipelle verlaufskontrolliert. Es wurden vier Karzinome und zehn unkritische Pathologien detektiert. Dabei zeigte in dieser relativ kleinen Gruppe betroffener Patientinnen die ambulante Hysteroskopie einen NPV von 100 %. Mit der Pipelle war die Differenzierung zwischen gutartigen Veränderungen und Karzinomen möglich.

In der vergleichenden Übersicht von Helder-Woolderink et al. [87] wurden zwei Screeningverfahren gegeneinander getestet. Jährliche transvaginale Ultraschalluntersuchung mit CA-125 über einen Zeitraum von fünf Jahren und in einer zweiten, ebenfalls fünf Jahre umfassenden Studie mit zusätzlicher Endometriumbiopsie. Dabei zeigte ein Hinzufügen einer Endometriumbiopsie keinen Vorteil im Screening dieser Hochrisikopopulation.

Bei einer familiären Belastung beim Lynch-Syndrom (HNPPC) kann nach den Empfehlungen des deutschen und des internationalen HNPCC-Konsortiums ein strukturierter Algorithmus zur Früherkennung den Mutationsträgerinnen angeboten werden. Eine Verbesserung des Gesamtüberlebens durch diese Screeninguntersuchung wurde nicht gezeigt (s. Kapitel 10 „Hereditäre Endometriumkarzinome“; [94]).

### 4.1.3. Asymptomatische Frauen unter Tamoxifentherapie

4.6	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Bei asymptomatischen Patientinnen unter einer Tamoxifentherapie soll die transvaginale Ultraschalluntersuchung zur Früherkennung eines Endometriumkarzinoms <b>nicht</b> durchgeführt werden.
Level of Evidence <b>3</b>	Literatur: [95], [96], [97], [98], [99]
	Konsensstärke: Konsens (86 %)

#### Hintergrund

Tamoxifen ist ein selektiver Östrogen-Rezeptor-Modulator und wird in großem Umfang in der Brustkrebstherapie eingesetzt. In der Studie von Gao et al. [96] zeigte die transvaginale Sonographie bei 97 Patientinnen aber lediglich eine Spezifität von 63,6 % bei einer Sensitivität von lediglich 81,1 %. Der positive prädiktive Wert betrug nur 72,9 % und der negative prädiktive Wert lag bei 73,7 %. Dies unterstreicht die Tatsache, dass die transvaginale Sonographie nur sehr unzureichend in der Lage ist, pathologische Veränderungen der Endometriumschleimhaut im Rahmen der Nachsorgeuntersuchung bei Tamoxifentherapie sicher zu erfassen.

In der Arbeit von Bertelli et al. [97] wurden in einer Studie über 164 asymptomatische Patientinnen mit einer transvaginalen Sonographie erfasst. In dieser Studie hatten zwar 54 % der postmenopausalen Patientinnen eine sonographische Dicke von mehr als 5 mm, aber diese Bildgebung korrelierte nicht mit pathologischen Veränderungen der Schleimhaut.

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

In einer weiteren Übersichtsarbeit von Fung-Kee-Fung et al. [99] zeigten alle Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom zudem eine vaginale Blutung als klinisches Zeichen einer schwerwiegenden Endometriumpathologie. Über sechs Jahre hinweg wurden 304 Frauen in die Studie eingeschlossen. Zu Beginn erhielten alle Patientinnen eine Endometriumbiopsie. Über diesen Zeitraum wurden 1.061 Ultraschalluntersuchungen durchgeführt. 32 % der Ultraschalluntersuchungen beschrieben einen auffälligen Befund. 80 % dieser Auffälligkeiten ergaben den histologischen Nachweis eines Polypen, sechs Endometriumkarzinome wurden entdeckt, alle diese Patientinnen hatten zudem irreguläre vaginale Blutungen. Für einen Cut-off von 9 mm betrug die Sensitivität 63,3 %, die Spezifität lag bei 60,4 %, der PPV war 43,3 % und der NPV 77,5 %. Der PPV für eine Endometriumkarzinom lag bei 1,4 % [99].

Saccardi et al. [95] zeigten in einer longitudinalen Kohortenstudie von 2007 bis 2012 mit 151 Patientinnen unter Tamoxifentherapie, dass es bei fehlender atypischer Blutung keinen Fall eines Endometriumkarzinoms gab, unabhängig von der endometrialen Dicke oder der Dauer der Tamoxifentherapie.

#### 4.1.4. Postmenopausale Hormontherapie (HRT)

Postmenopausal wird die Endometriumdicke durch die Einnahme einer Hormontherapie (HRT) beeinflusst, ebenso das Risiko für das Auftreten eines Endometriumkarzinoms. Die Art der HRT ist auch für die sonographische Beurteilung der Endometriumdicke von Bedeutung. In der Studie von Van den Bosch et al. [100] mit insgesamt 238 Frauen betrug die durchschnittliche Endometriumdicke unter einer kontinuierlichen kombinierten Östrogen-Gestagen HRT  $3,5 \pm 1,6$  mm, wohingegen die Endometriumdicke unter der Einnahme von Tibolon  $4,1 \pm 1,9$  mm und unter der Einnahme einer sequenziellen HRT  $5,5 \pm 2,5$  mm betrug [100]. Die Endometriumdicke unter einer sequenziellen HRT ist damit um 1,4 mm signifikant dicker als unter der Einnahme von Tibolon oder einer kontinuierlichen HRT ( $p = 0,0001$ ). Verwendet man also die Cut-off-Werte von Patientinnen ohne HRT für eben Patientinnen, die eine HRT einnehmen, so liegt eine niedrigere diagnostische Spezifität für das Erkennen eines Endometriumkarzinoms vor, v. a. bei Patientinnen unter sequenzieller HRT.

## 4.2. Abklärung bei abnormen prämenopausalen uterinen Blutungen

<b>4.7</b>	<b>Evidenzbasiertes Statement</b>
Level of Evidence <b>2</b>	Das Risiko für ein Endometriumkarzinom oder eine atypische Endometriumhyperplasie bei prämenopausalen Frauen mit abnormen uterinen Blutungen liegt unter 1,5 %.
	Literatur: [101]
	Konsensstärke: starker Konsens (100 %)

<b>4.8</b>	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Bei Frauen mit prämenopausaler abnormer uteriner Blutung ohne Risikofaktoren (suspekter Zytologie, Adipositas, Lynch-Syndrom, Diabetes, Polypen u. a.) sollte zunächst ein konservativer Therapieversuch unternommen werden, sofern die Blutung nicht hämodynamisch relevant ist. Bei Versagen der konservativen Therapie sollte eine Hysteroskopie/Abrasio erfolgen.
	Konsensstärke: starker Konsens (100 %)

<b>4.9</b>	<b>Evidenzbasiertes Statement</b>
Level of Evidence <b>3</b>	Für die sichere Diagnose eines Endometriumkarzinoms ist die Hysteroskopie in Kombination mit fraktionierter Abrasio der Goldstandard.
	Literatur: [102], [103], [104]
	Konsensstärke: starker Konsens (100 %)

<b>4.10</b>	<b>Evidenzbasiertes Statement</b>
Level of Evidence <b>3</b>	Die diagnostischen Verfahren wie Pipelle und Tao Brush bei der symptomatischen Patientin zeigen in kleineren Serien vergleichbare positive und negative prädiktive Werte in der Diagnose von Endometriumkarzinomen wie eine Abrasio plus Hysteroskopie. Größere vergleichende Studien fehlen jedoch.
	Literatur: [105]
	Konsensstärke: starker Konsens (100 %)

4.10.1	<b>Konsensbasiertes Statement</b>
<b>EK</b>	Eine flächendeckende, qualitätsgesicherte Verfügbarkeit dieser diagnostischen Verfahren ist derzeit in Deutschland nicht gegeben.
	Konsensstärke: starker Konsens (96 %)

### Hintergrund

Pennant et al. [101] analysierten in einem systematischen Review die Daten aus 65 Studien mit 29.095 prämenopausalen Frauen mit abnormer uteriner Blutung, die histologisch abgeklärt worden waren. Das Risiko für ein Endometriumkarzinom betrug 0,33 % (95 % CI 0,23–0,58 %). Das Risiko für ein Endometriumkarzinom oder eine atypische Endometriumhyperplasie lag bei 1,31 % (95 % CI 0,96–1,8). Lag eine verstärkte/verlängerte Menstruationsblutung vor (Menorrhagie) vor, betrug das Endometriumkarzinomrisiko 0,11 % (95 % CI 0,04–0,32), bei Zwischenblutungen belief es sich auf 0,52 % (95 % CI 0,23–1,16 %). Die Autoren zogen die Schlussfolgerung, dass prämenopausale Frauen mit abnormer uteriner Blutung zunächst eine medikamentöse Behandlung erhalten sollten. Nur wenn diese nicht wirkt, sollte eine weitere Abklärung erfolgen [101].

Die vorliegenden Daten erlauben es nicht, Risikogruppen zu definieren, bei denen sofort eine histologische Abklärung erfolgen sollte. Solange derartige Daten nicht erarbeitet sind, erscheint es sinnvoll, bei Vorliegen von Risikofaktoren für ein Endometriumkarzinom bei prämenopausalen Frauen mit abnormer uteriner Blutung eine histologische Abklärung vor einer medikamentösen Behandlung durchzuführen.

Für die Ursache einer abnormen prämenopausalen Blutung (AUB) (ICD-10 N92.4) [1] liegt eine FIGO-Klassifikation vor. Die allermeisten Ursachen der hier genannten PALM-, respektive COEIN-Komponenten können einer definierten Therapie zugeführt werden, dabei stehen nach dem Ausschluss operativ zu sanierender Befunde sowohl für die akute hämodynamisch nicht wirksame Blutung als auch für die chronische Blutungsstörung eine Reihe von medikamentösen Behandlungsverfahren zur Verfügung. Lediglich die AUB-M (Malignom und Hyperplasie) und die AUB-E (Endometriumphathologie) fallen in den Bereich dieser Leitlinie. Dabei ist insbesondere für den Ausschluss einer AUB-M, respektive einer AUB-E der Body-Mass-Index der Patientin von Bedeutung.

In der Arbeit von Wise et al. [106] wurden 916 Patientinnen retrospektiv ausgewertet. 5 % der Patientinnen hatten eine komplexe Hyperplasie oder ein Endometriumkarzinom, dabei zeigte sich, dass Frauen mit einem BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> ein vierfach höheres Risiko für eine atypische Hyperplasie oder ein Karzinom hatten (95 % CI 1,36–11,74). Ebenfalls Nulliparität (OR = 3,08; 95 % CI 1,43–6,64) und schwere Anämie (OR = 2,23; 95 % CI 1,14–4,35) waren mit einem erhöhten Auftreten von endometrialer Pathologie verbunden. Keinen Einfluss hatten Alter, Diabetes mellitus oder die Regelanamnese [106]. In der Arbeit von El-Sharkawy et al. [107] konnte bei der Untersuchung von 78 prämenopausalen Frauen mit AUB die Dicke des Endometriums  $21,400 \pm 9,489$  mm ( $p < 0,001$ ), das endometriale Volumen  $7,534 \pm 3,622$  cm<sup>3</sup> ( $p < 0,001$ ) und die endometriale Vaskularisation  $1,005 \pm 0,597$  % ( $p < 0,001$ ) signifikant mit dem Auftreten einer endometrialen Pathologie korreliert werden.

Um unnötige Eingriffe zu vermeiden und um die Dringlichkeit von operativer Abklärung besser abschätzen zu können, bietet die Datenanalyse Modelle zur Risikostratifizierung. Burbos et al. [108] analysierten die klinischen Daten von 3.548 Patientinnen mit

vaginaler Blutung. In dieser Gruppe fanden sich 201 Endometriumkarzinome (6 %). Die klinischen Daten evaluierten in einen Regressionsmodell das Alter der Patientin (OR = 1,06), den BMI (OR = 1,07), wiederholte Episoden vaginaler Blutung (OR = 3,64) und eine Diabeteserkrankung (OR = 1,48). Der PPV lag bei 89,4 %, der NPV bei 97,7 % [108]. Angioli et al. [109] analysierten 675 Patientinnen mit endometrialer Pathologie, davon 88 mit Karzinom. Im multivariaten Regressionsmodell wurden Alter, Symptome, HE4-Level und Dicke des Endometriums zusammengefasst. Der PPV betrug hier 83 %, der NPV 98 %. Da alle Patientinnen eine endometriale Pathologie aufwiesen, ermöglichte die Diskriminierung hier insbesondere auf dem Boden der Dicke der Endometriumschleimhaut ( $17,7 \pm 7,1$  mm) und der HE4-Wert ( $129,2 \pm 22,4$ ) eine Bewertung als eher maligne; Werte von HE4 unter 70 pmol/l bei einer durchschnittlichen Dicke von < 10 mm schlossen ein Karzinom annähernd aus [109]. Keine Leitlinie empfiehlt bislang die Verwendung von Tumormarkern beim Endometriumkarzinom, da große klinische Studien fehlen.

Das führende Symptom eines Endometriumkarzinoms ist die atypische vaginale Blutung. Die im Allgemeinen als Erstes durchgeführte operative Abklärung ist eine zumeist ambulant durchgeführte Gebärmutter Spiegelung mit Gewinnung einer Histologie. Bis zur endgültigen operativen Versorgung vergehen mehrere Tage bis zu Wochen. Für den Einfluss dieser Wartezeit auf die Prognose des Karzinoms gibt es nur wenige Arbeiten. Matsuo et al. [110] untersuchten 435 Patientinnen mit endometrioidem Adenokarzinom mit einer Wartezeit zwischen 1-177 Tagen auf die definitive operative Versorgung. Es fand sich kein Unterschied im Gesamtüberleben in den Gruppen.

Für die nicht-endometrioiden Karzinome wurden keine Studien identifiziert [110]. Im systematischen quantitativen Review von Clark et al. [111] über 56 Studien mit insgesamt 26.346 Frauen, LR von 60,9 (CI 51,2-72,5), wird die Bedeutung der Hysteroskopie als diagnostisches Tool dargelegt, schränkt aber durch die relativ schlechte LR von 0,15 (CI 0,13-0,18) für ein negatives (unauffälliges) Ergebnis die diagnostische Kraft hinsichtlich der Unterscheidung zwischen sicher malignen und benignen deutlich ein. In einer retrospektiven Kohortenstudie von Svirsky et al. [112] konnte unter 639 Patientinnen mit abnormaler uteriner Blutung mit der Kürettage alleine nur in 8,4 % der Fälle eine Ursache sicher detektiert werden.

Die „blinde“ Endometriumbiopsie ist als nicht effektiv für den sicheren Ausschluss eines Endometriumkarzinoms anzusehen, da gegebenenfalls fokale Läsionen nicht erfasst werden. Die Übereinstimmung zwischen der Gradingeinteilung am Abradat mit der Gradingeinteilung am Hysterektomiepräparat wurde von Leitao et al. [103] untersucht. In die Auswertung gingen aus 1.423 Patientinnen letztlich 490 in die Auswertung ein. Dabei zeigte sich eine Übereinstimmung im Grading zwischen Abradat und Hysterektomiepräparat von 85 %. Huang et al. [102] fanden für 360 Patientinnen eine Übereinstimmung von 93,8 % bis 97 % für gut differenzierte Karzinome und von 99,2 bis 100 % für schlecht differenzierte Karzinome.

Hinsichtlich der klaren Identifikation einer malignen Erkrankung stellt sich die Frage, ob die Hysteroskopie alleine eine sichere Identifikation maligner Veränderungen ermöglicht. In der Übersichtsarbeit von Deckardt et al. [113] wurden 1.286 Patientinnen mit vaginaler Blutung untersucht. Dabei wurde bei zwei von 29 Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom eine sonographische Dicke von unter 5 mm festgestellt, und bei zehn Patientinnen wurde das Endometriumkarzinom im Rahmen der Hysteroskopie übersehen. Dabei konnte der Operateur aber nur mit ja oder nein auf die Frage nach einem Karzinom antworten [113]. In der Arbeit von Dueholm et al. [114] wurden unter der Verwendung eines Scoring-Systems mit Oberflächenveränderungen, Nekrosen und



papillären Veränderungen bei einem Score über 3 eine Sensitivität von 89 % und eine Spezifität von 92 % erreicht, dabei war aber die Übereinstimmung der Auswertung nicht überzeugend ( $\kappa = 0,56$  (0,42–0,71) [114]. Bei klinischem Verdacht auf ein Endometriumkarzinom ist die Hysteroskopie auch unter der Verwendung von Scoring-Systemen bisher nicht in der Lage, sicher zwischen prämaligen und malignen Veränderungen zu unterscheiden.

Zwei Verfahren zur endometrialen Probenentnahme ohne eine Notwendigkeit der Narkose werden angeboten. Zum einen die Pipelle, hier erfolgt die Gewebeentnahme innerhalb der Gebärmutterhöhle durch ein Vakuum. Dieses entsteht durch manuelles Zurückziehen des inneren Kolbens der Pipelle. Zum anderen die Tao Brush. Dabei wird eine breite Bürste, ähnlich einem Pap-Abstrich, in das Cavum uteri eingebracht und mit mehrmaliger Rotation wird auswertbares Gewebe gewonnen. In der Studie von Guido et al. [115] wurden 65 Patientinnen mit gesicherten Endometriumkarzinom untersucht, und dies ergab eine Sensitivität von  $83 \% \pm 5 \%$  (54/65). 127 Patientinnen wurden in der Studie von Tanriverdi et al. [116] zunächst mit der Pipelle und dann mit klassischem Verfahren untersucht. Die Übereinstimmung betrug 79 % (100/129).

In der Studie von Del Priore et al. [117] erhielten 101 Patientinnen (Alter im Durchschnitt 58 Jahre, Range 35–86) entweder eine Tao-Brush-Biopsie oder eine Probenentnahme mit Pipelle. 21 Karzinome wurden entdeckt, die Sensitivität betrug 86 %, der PPV 100 % der NPV 98 %. In der Studie von Fakhar et al. [118] wurden 100 Patientinnen mit Pipelle untersucht, gefolgt von einer normalen Ausschabung. Es wurden zwei Endometriumkarzinome gefunden und für diese zeigte die Pipellenuntersuchung eine Sensitivität, Spezifität, einen PPV und NPV von 100 % bei der Diagnose eines Endometriumkarzinoms.

In der Studie von Abdelazim et al. [119] wurden 220 Patientinnen vor der eigentlichen klassischen Dilatation und Kürettage einem Tao-Brush-Verfahren unterzogen. Tao Brush zeigte eine Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV von 100 % für den Nachweis oder Ausschluss eines Endometriumkarzinoms. In der Arbeit von Sanam und Majid [120] wurden 130 Patientinnen analysiert, die mit vaginaler Blutung zur Untersuchung kamen. Zunächst erfolgte eine Pipelle-Anwendung, dann eine klassische Dilatation und Kürettage. Die Übereinstimmung in der Diagnose betrug 100 %. In den Arbeiten von Wu et al. wurden zum einen 200 [121], in der weiteren Studie dann 633 Tao-Brush-Untersuchungen ausgewertet [122]. Die Sensitivität lag bei 100 % und die Spezifität bei 96 % für Karzinome.

In der Vergleichsstudie von Williams et al. [123] mit 200 Patientinnen zeigt die Tao Brush bessere Materialausbeute als die Pipelle ( $p < 0,001$ ). Bei Frauen ohne Entbindung waren beide Verfahren gleich häufig nicht durchführbar ( $p < 0,001$ ). Bei postmenopausalen Frauen wurden eher mit der Pipelle inadäquate Proben gewonnen ( $p < 0,001$ ). Die Patientinnen bevorzugten Tao Brush ( $p < 0,001$ ). Auch in der Übersichtsarbeit von Critchley et al. [124] wird deutlich, dass bei den minimal-invasiven diagnostischen Verfahren die Tao Brush einen der Hysteroskopie vergleichbaren Stellenwert erreicht.

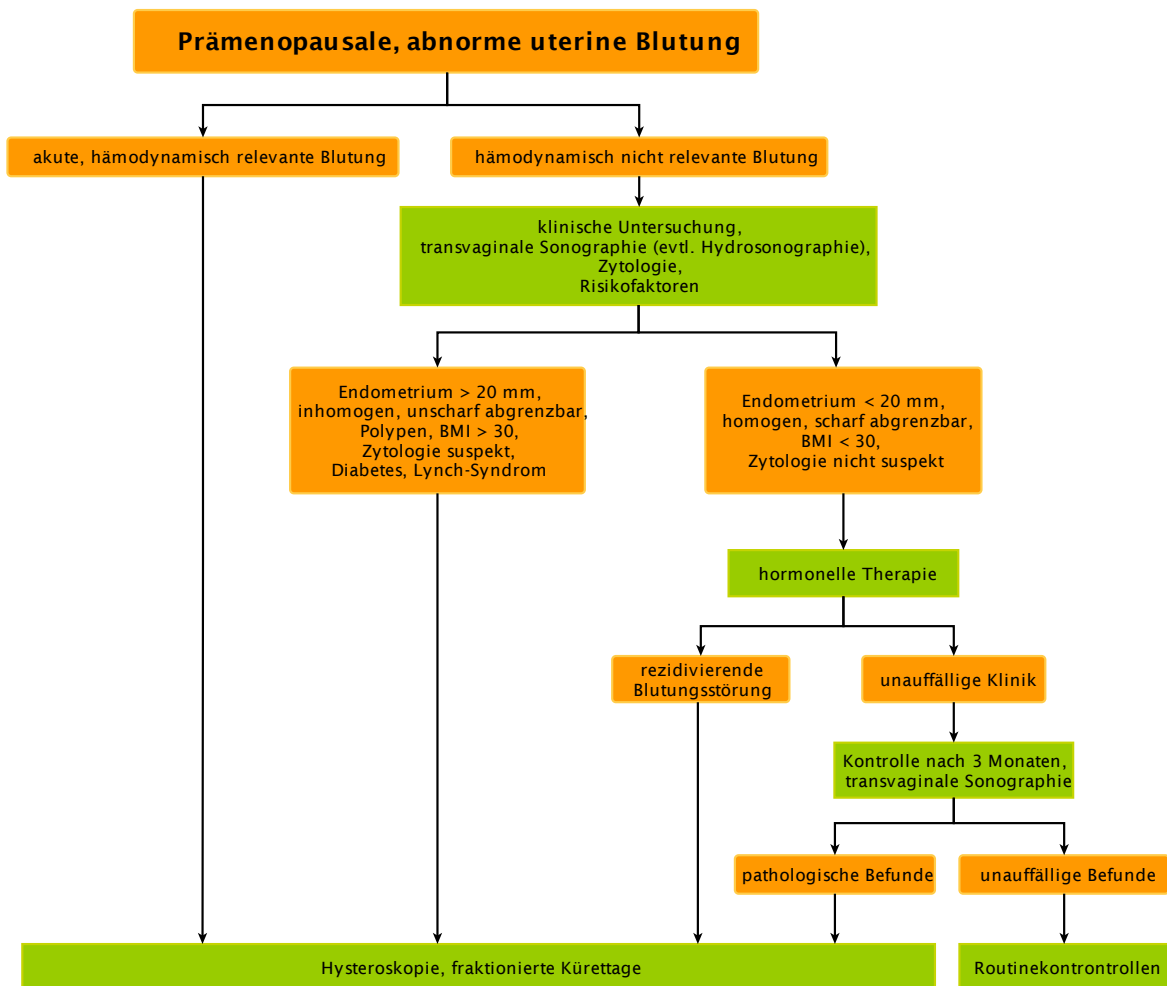
In der Arbeit von Al-Azemi et al. [105] wurden die Veränderungen der Endometriumschleimhaut unter Tamoxifen über Pipelle verlaufskontrolliert. Unter 50 über maximal 69 Monate hinweg kontrollierten Patientinnen mit der Pipelle-Methode wurde kein Karzinom nachgewiesen, jedoch endometriale Hyperplasien mit und ohne Atypien. Eine operative Abklärung könnte so gezielter erfolgen.

Von allen ambulanten Endometriumbiopsieverfahren zeigt die Tao Brush die besten Ergebnisse, gefolgt von der Pipelle. Für die Verfahren SAP-1 und Li Brush und andere

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

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

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



Abkürzung:  
BMI: Body-Mass-Index

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

4.11	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Bei einer Frau mit erstmaliger PMB und einer Endometriumdicke $\leq 3$ mm sollte zunächst eine sonographische und klinische Kontrolluntersuchung in drei Monaten erfolgen.
Level of Evidence <b>1</b>	Literatur: [125]
	Konsensstärke: Konsens (94 %)

4.12	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	Das Weiterbestehen oder Wiederauftreten der klinischen Symptomatik oder Zunahme der Endometriumdicke soll zu einer histologischen Abklärung führen.
	Konsensstärke: Konsens (94 %)

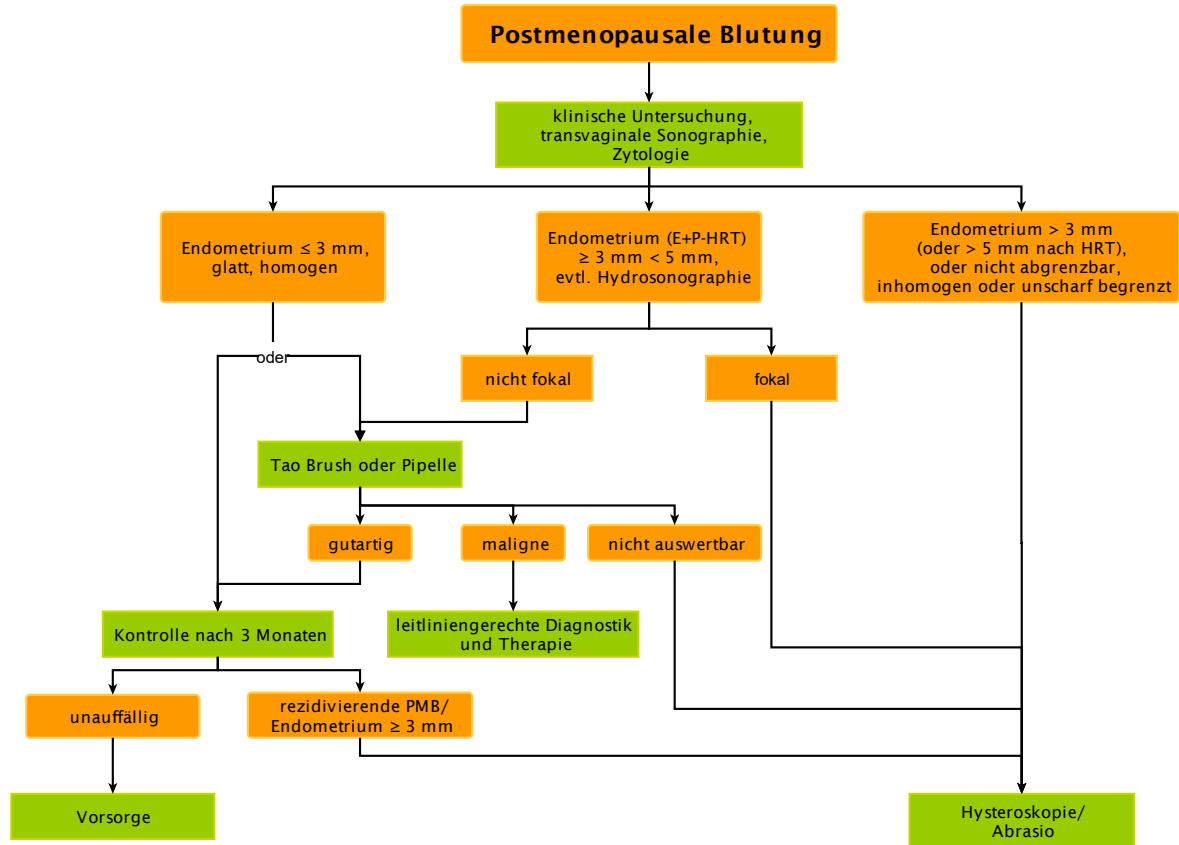
#### Hintergrund

Die Erkrankung am Endometriumkarzinom zeigt als frühes Symptom eine vaginale Blutung in der Postmenopause (ICD-10 N95.0) [1]. Dies ist auch bei Patientinnen mit Risiko gleich. Damit können auch hier ca. 75 % der Endometriumkarzinome im Stadium FIGO I diagnostiziert werden. Die Überlebensraten werden entscheidend durch das Stadium der Erkrankung, das Grading sowie den histologischen Subtyp bestimmt. Im Stadium I können nach Operation Überlebensraten zwischen 81 und 90 % erwartet werden.

Im systematischen Review von Timmermans et al. [125] werden die Daten von 2.896 Patientinnen analysiert. Hier zeigt sich, dass eine endometriale Dicke von weniger als 3 mm eine endometriale Pathologie mit einer Sensitivität von 98 % nahezu ausschließt.

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

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



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

Literatur: [126], [125], [101]

## 4.4. Bildgebende Diagnostik

### 4.4.1. Allgemeines zur Bildgebung

4.13	<b>Konsensbasiertes Statement</b>
<b>EK</b>	<p>Beim Endometriumkarzinom ist das operative Staging mit histopathologischer Untersuchung die Referenzmethode für die lokale Ausbreitungsdiagnostik.</p> <p>Für Fernmetastasen außerhalb des üblichen Operationsbereichs ist Bildgebung die primäre diagnostische Methode.</p>
	Konsensstärke: starker Konsens (100 %)

#### Hintergrund

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

Bei einigen Patientinnen ist ein komplettes operatives Staging inklusive Lymphadenektomie nicht möglich oder nicht vorgesehen.

In diesem Fall bietet die Bildgebung nicht-invasiv diagnostische Information über die lokale Ausdehnung des Endometriumkarzinoms, Infiltration von Nachbarorganen und Metastasen. Für Fernmetastasen außerhalb des üblichen Operationsbereichs ist die Schnittbildgebung die primäre diagnostische Methode.

### 4.4.2. Bildgebende Basisdiagnostik

#### 4.4.2.1. Röntgen-Thorax

In der Primärdiagnostik des Endometriumkarzinoms wird der Röntgen-Thorax in 2 Ebenen von der IKNL- und ACR-Leitlinie empfohlen [127], [128]. Als Basisuntersuchung dient er primär der Beurteilung des präoperativen kardiopulmonalen Status und ermöglicht gleichzeitig die Beurteilung einer seltenen pulmonalen Metastasierung. Der präoperative Röntgen-Thorax dient weiterhin als Ausgangsbefund für eventuelle Verlaufskontrollen.

Bei Erstmanifestation des Endometriumkarzinoms sind pulmonale Fernmetastasen zwar insgesamt selten, führen jedoch zum FIGO-Stadium IV. In einer retrospektiven Multicenterstudie berichten Amkreutz et al. [129], dass bei 1,3 % (7 von 541) Patientinnen im Röntgen-Thorax pulmonale Metastasen des Endometriumkarzinoms gefunden wurden. Alle betroffenen Patientinnen hatten High-risk-Subtypen (serös, klarzellig oder gering-differenziert endometrioid), und die Inzidenz von pulmonalen Metastasen betrug 4,1 % für diese Subtypen. Bei Patientinnen mit Low-risk-Endometriumkarzinomsubtypen wurden im Röntgen-Thorax keine pulmonalen Metastasen gefunden. 243 weitere Patientinnen hatten bei der Primärdiagnostik keine Thoraxbildgebung erhalten. Die Autoren schlussfolgern, dass bei Patientinnen mit Low-risk-Endometriumkarzinomsubtypen bezüglich Metastasendetektion auf den Röntgen-

Thorax verzichtet werden kann. Bei Patientinnen mit High-risk-Subtypen liegen nach der Studie von Amkreutz et al. [129] bei ca. 4 % der Patientinnen pulmonale Metastasen vor, deren Detektion therapeutisch relevant sein kann.

#### 4.4.2.2. **Abdomensonographie**

Die Abdomensonographie ist eine Basisuntersuchung, insbesondere zur Beurteilung der inneren Organe, inklusive einer möglichen präexistenten Harntransportstörung. Aufgrund von Darmgasüberlagerung ist die Beurteilung des kleinen Beckens und des Retroperitoneums jedoch nur eingeschränkt möglich. In Übereinstimmung mit der ACR-Leitlinie [128] wird die transabdominelle Sonographie für das Staging des Endometriumkarzinoms als nicht geeignet angesehen.

#### 4.4.2.3. **Transvaginale Sonographie**

<b>4.14</b>	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Beim histologisch gesicherten primären Endometriumkarzinom sollte eine transvaginale Sonographie zur Beurteilung der Myometriuminfiltration und einer Zervixinfiltration erfolgen.
Level of Evidence <b>3</b>	Literatur: [130]
Konsensstärke: starker Konsens (100 %)	

<b>4.15</b>	<b>Konsensbasiertes Statement</b>
<b>EK</b>	Die präoperative Bildgebung mittels transvaginaler Sonographie dient der Dokumentation und Operationsplanung, auch wenn die endgültige lokoregionäre Stadieneinteilung operativ-histologisch erfolgt.
Konsensstärke: starker Konsens (100 %)	

#### **Hintergrund**

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

In der prospektiven Untersuchung von Savelli et al. [130] (74 Patientinnen) zeigten die TVS und die MRT im präoperativen Staging beim Endometriumkarzinom ähnliche diagnostische Genauigkeiten für die Beurteilung der Myometriuminfiltration und der Zervixinfiltration. Die Autoren diskutieren, dass eine von Experten durchgeführte TVS im lokalen Staging des Endometriumkarzinoms eine gute Treffsicherheit zeigt, und daher sollte die MRT aus Kostengründen nur angeboten werden, wenn die TVS eine schlechte Bildqualität hat [130]. Aufgrund des begrenzten Untersuchungsfeldes ist mit der TVS eine umfassende Beurteilung der lokoregionären Lymphknoten allerdings nicht möglich. Neben Savelli et al. [130] werden in der niederländischen Leitlinie [127] weitere Studien zur TVS diskutiert, und im Gesamtergebnis wird beim primären EC bei klinischer Indikation für Bildgebung insbesondere die MRT empfohlen.

### 4.4.3. Schnittbildgebung für die lokale Ausbreitungsdiagnostik

<b>4.16</b>	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Beim primären Endometriumkarzinom sollte für die präoperative Beurteilung der Myometriuminfiltration und Zervixbeteiligung eine MRT angeboten werden, wenn die transvaginale Sonographie eine eingeschränkte Bildqualität hat.
Level of Evidence <b>3</b>	Literatur: [130]
	Konsensstärke: mehrheitliche Zustimmung (70 %)

<b>4.17</b>	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Bei Bedarf für nichtinvasive Beurteilung von lokoregionären Lymphknoten sollte dies mittels Schnittbildgebung erfolgen. <sup>2,3</sup>
Level of Evidence <b>3</b>	Literatur: LA [128], [127]. [131], [132], [133], [134]
	Konsensstärke: Konsens (90 %)

<b>4.18</b>	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Bei primärer Strahlentherapie sollte die lokoregionäre Ausbreitungsdiagnostik möglichst mittels MRT erfolgen. <sup>4</sup>
	Konsensstärke: starker Konsens (100 %)

#### Hintergrund

Bei der Schnittbildgebung für die lokale Ausbreitungsdiagnostik beim primären Endometriumkarzinom können gleichzeitig die Myometriuminfiltration (< 50 % versus  $\geq$  50 %), eine Zervixstromainfiltration sowie lokoregionäre Lymphknotenmetastasen beurteilt werden. Als Methoden stehen die MRT, CT und PET-CT zur Verfügung. Im Vergleich zur Sonographie sind hierbei Luft und Knochen keine Hindernisse. Des Weiteren erfolgt die Schnittbildgebung Schicht-an-Schicht und steht z. B. auch intraoperativ als Bildmaterial zur Verfügung. Im Folgenden werden wissenschaftliche

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

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

<sup>4</sup> Wenn eine MRT nicht möglich ist, stehen alternativ CT oder PET-CT zur Verfügung.

Ergebnisse zur Schnittbildgebung bei der lokalen Ausbreitungsdiagnostik des primären Endometriumkarzinoms dargestellt.

#### 4.4.3.1. **Myometriuminfiltration**

Zur Beurteilung der Myometriuminfiltration empfehlen die aktuellen ACR- und IKNL-Leitlinien eine MRT, wenn Bildgebung klinisch indiziert ist [127], [128]. Diese MRT sollte native hochaufgelöste T2-gewichtete und kontrastmittelgestützte T1-gewichtete Sequenzen umfassen [128], [135], [136], [137]. Diffusionsgewichtete Sequenzen können ebenfalls diagnostisch wertvoll sein [128], [136], [138].

Bildgestützte Bewertung der Myometriuminfiltration kann auch im Rahmen der Operationsplanung ergänzende Informationen liefern. Eine prospektive Studie von Haldorsen et al. [139] (55 Patientinnen) berichtete, dass MRT-basierte Perfusionsparameter des Endometriumkarzinoms mit dem histologischen Subtyp ( $p < 0,03$ ) und der Gesamtüberlebenszeit korrelierten ( $p < 0,05$ ), so dass die präoperative MRT für eine Risikostratifizierung genutzt werden kann.

Luomaranta et al. [135] haben in einer Metaanalyse von 50 Studien (3.720 Patientinnen) die diagnostische Genauigkeit der MRT für die Differenzierung von FIGO-Stadium IA versus IB ( $< 50\%$  versus  $\geq 50\%$  Myometriuminfiltration) untersucht und fanden eine gepoolte Sensitivität von 80,7 % (95 %-CI 76,8–84,1 %) und Spezifität von 88,5 % (95 %-CI 85,3–91,1 %). Ähnliche diagnostische Genauigkeiten wurden in drei weiteren Metaanalysen berichtet [136], [138], [140]. Gemäß Luomaranta et al. [135] sind dynamische kontrastmittelgestützte Sequenzen etwas genauer als nicht-dynamische kontrastmittelgestützte Sequenzen. Gemäß Andreano et al. [136] haben dynamische kontrastmittelgestützte Sequenzen und diffusionsgewichtete Sequenzen ähnliche diagnostische Genauigkeiten ohne signifikante Unterschiede. Falls die Gabe von Gadolinium-haltigem Kontrastmittel im Einzelfall kontraindiziert ist, so kann die Tiefe der Myometriuminfiltration mindestens mit diffusionsgewichteten Sequenzen beurteilt werden.

Wenn ein Becken-MRT bei klinischer Frage nach Myometriuminfiltration nicht möglich ist (z. B. bei Schrittmacher), dann gibt es bildgebende Alternativen. In einer Metaanalyse haben Kinkel et al. [140] für die kontrastmittelgestützte MRT einen hohen  $Q^*$ -Wert von 0,91 gefunden (9 Studien, 332 Patientinnen). Zum Vergleich betrug der  $Q^*$ -Wert bei der transvaginalen Sonographie 0,85 (14 Studien, 514 Patientinnen) [140]. Für Einzeilen-Detektor-CT betrug der  $Q^*$ -Wert 0,79 (6 Studien, 203 Patientinnen) [140]. Eine kleine prospektive Studie (29 Patientinnen) mit 16-Zeilen-CT berichtete eine hohe diagnostische Genauigkeit von 95 %, empfahl jedoch weitere Studien [141]. Die aktuelle ACR-Leitlinie empfiehlt ebenfalls, dass die Rolle der Computertomographie weiter evaluiert werden sollte [128]. Für die Beurteilung der Myometriuminfiltration haben Antonsen et al. [134] in einer prospektiven Multicenterstudie im direkten Methodenvergleich (111 Patientinnen) für die PET-CT eine ähnliche diagnostische Genauigkeit wie für die MRT gefunden, so dass die PET-CT auch bei dieser Fragestellung eingesetzt werden kann. Die Rolle der PET-MRT [142] für die Beurteilung der Myometriuminfiltration sollte in weiteren Studien untersucht werden.

Zu beachten ist, dass die Kosten für ein PET-CT von den gesetzlichen Krankenversicherungen derzeit nur im Einzelfall auf Antrag übernommen werden.



#### 4.4.3.2. Zervixstromainfiltration

Bei Verdacht auf Infiltration der Zervixstroma empfehlen die aktuellen NCCN-, IKNL- und ACR-Leitlinien übereinstimmend eine MRT, z. B. wenn primär eine Chemo- und/oder Radiotherapie geplant ist [127], [128], [143]. Diese MRT sollte native und kontrastmittelgestützte Sequenzen umfassen [128], [137].

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

In einer Metaanalyse von Kinkel et al. [140] (10 Studien, 318 Patientinnen) lag die Sensitivität der MRT für die Beurteilung einer Zervixinfiltration zwischen 66 % und 100 % und die Spezifität zwischen 92 % und 100 %. Eine Metaanalyse von Luomaranta et al. [135] umfasste 12 Studien (1.153 Patientinnen) und fand für die MRT eine gepoolte Sensitivität von 57,0 % (95 %-CI 45,9–67,4 %) und Spezifität von 94,8 % (92,1–96,6 %). In dieser Metaanalyse wurde für die MRT ein positiver prädiktiver Wert von 68,7 % (60,5–75,8 %) und ein hoher negativer prädiktiver Wert von 90,5 % (87,7–92,8 %) berichtet [135].

Wenn eine Becken-MRT bei klinischer Frage nach Zervixstromainfiltration nicht möglich ist (z. B. Kontraindikation aufgrund von Schrittmacher), dann ist die transvaginale Sonographie eine bildgebende Alternative [128]. Antonsen et al. [134] haben in einer prospektiven Multicenterstudie im direkten Methodenvergleich (111 Patientinnen) keine signifikanten Unterschiede zwischen MRT, PET-CT und endovaginaler Sonographie berichtet (accuracy: PET-CT = 82,7 %; MRT = 82,3 %; Sonographie = 77,9 %). Die Rolle der kontrastmittelgestützten Multidetektor-CT für diese Fragestellung befindet sich in der Erforschung [141], ebenso die Rolle der PET-MRT [142].

#### 4.4.4. Pelvine und paraaortale Lymphknotenmetastasen

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

Eine Metaanalyse von Selman et al. [131] fand für die Beurteilung von pelvinen und paraaortalen Lymphknotenmetastasen für die MRT eine gepoolte Sensitivität von 72 % (95 % CI 55–85 %) und Spezifität von 97 % (93–99 %) bei guter Studienqualität gemäß QUADAS-2-Bewertung. Eine Metaanalyse von Luomaranta et al. [135] fand eine geringere gepoolte Sensitivität von 43,5 % (95 % CI 31,7–56,1 %) bei allerdings hoher Between-study-Heterogenität (Range für Sensitivität: 0,17–0,71 %; I-squared 91 %) und unklarer Studienqualität, während die Spezifität von 95,9 % (92,9–97,6 %) ebenfalls hoch war. Für CT (Studien bis 2000; am ehesten Einzel-CT) betrug die gepoolte Sensitivität 45 % (95 % CI 28–64 %) und die Spezifität 88 % (78–94 %) [142]. Eine Metaanalyse von Chang et al. [132] zur PET-CT umfasste 7 Studien (243 Patientinnen) und fand eine gepoolte Sensitivität von 63,0 % (95 %-CI 48,7–75,7 %) und Spezifität von 94,7 % (90,4–97,4 %). Eine Metaanalyse von Kakhki et al. [133] umfasste 8 Studien zur PET-CT (332 Patientinnen) und fand eine ähnliche gepoolte Sensitivität von 68,7 % (95 %-CI 57,7–78,2 %) und Spezifität von 92,7 % (90,0–94,9 %). In einer prospektiven Multicenterstudie von Antonsen et al. [134] wurde für die Detektion von lokoregionären Lymphknotenmetastasen im direkten Methodenvergleich für PET-CT eine Genauigkeit

(accuracy) von 90,5 % und für MRT eine accuracy von 90,2 % berichtet, so dass PET-CT und MRT bei dieser Fragestellung als gleichwertig anzusehen sind. Mit der transvaginalen Sonographie ist aufgrund des begrenzten Untersuchungsfeldes eine umfassende Beurteilung der lokoregionären Lymphknoten nicht möglich.

#### 4.4.5. Bildgebung für Fernmetastasen

4.19	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Bei begründetem Verdacht auf Fernmetastasierung sollten zur Therapieplanung mögliche Fernmetastasen mittels Schnittbildgebung (und ggf. Skelettszintigraphie) evaluiert werden.
Level of Evidence <b>3</b>	Literatur: LA [128], [127]. [133]
	Konsensstärke: starker Konsens (97 %)

##### Hintergrund

Bildgebung ermöglicht die Diagnose und genaue Lokalisation von Fernmetastasen. Bei Erstmanifestation des Endometriumkarzinoms ist das Risiko für Fernmetastasen bei Low-grade-Subtypen gering, während es bei High-grade-Subtypen erhöht ist, wie beispielsweise von Amkreutz et al. [129] für Lungenmetastasen gezeigt wurde. Fernmetastasen können unter anderem in Lunge, Leber, Skelett und nicht-regionären Lymphknoten auftreten. Die Diagnose von Fernmetastasen führt zum FIGO-Stadium IV.

Bei Verdacht auf Fernmetastasen empfehlen die IKNL-, NCCN- und ACR-Leitlinien Schnittbildgebung bei primärer Chemo- und/oder Radiotherapie oder zur Planung des operativen Vorgehens [127], [128], [143].

Zur Beurteilung von Fernmetastasen werden von der ACR-Leitlinie Empfehlungen gegeben. Die MRT mit nativen und kontrastmittelgestützten Sequenzen ist im Abdomen und Becken gut geeignet, während sie für die Detektion von Lungenmetastasen nicht etabliert ist. Die kontrastmittelgestützte CT ist für Thorax, Abdomen und Becken geeignet [128]. Eine Metaanalyse von Kakhki et al. [133] (16 Studien, 807 Patientinnen) fand für die Beurteilung von Fernmetastasen für die PET-CT eine sehr hohe gepoolte Sensitivität von 95,7 % (95 % CI 85,5–99,5 %) und Spezifität von 95,4 % (92,7–97,3 %), so dass die PET-CT bei der Frage nach Fernmetastasen sehr gut geeignet ist.

**Tabelle 10: Metaanalysen zur diagnostischen Genauigkeit von Schnittbildgebung bei der Erstdiagnostik des primären Endometriumkarzinoms**

Fragestellung/ Methode	Studien	Patienten	Sensitivität, gepoolt*	Spezifität, gepoolt*	Quelle
<b>Myometriuminfiltration</b>					
MRT	50	3720	80,7 % (76,8–84,1 %)	88,5 % (85,3–91,1 %)	[135]
MRT mit KM	9	332	78,6–100 %	71,4–100 %	[140]
MRT mit KM	9	442	86 % (80–93 %)	82 % (74–90 %)	[136]
MRT mit DWI	9	442	86 % (80–93 %)	86 % (78–94 %)	[136]
MRT mit DWI	7	320	90 % (81–95 %)	89 % (79–94 %)	[138]
CT	6	203	40–100 %	75–100 %	[140]
<b>Zervixstromainfiltration</b>					
MRT	12	1153	57,0 % (45,9–67,4 %)	94,8 % (92,1–96,6 %)	[135]
MRT mit KM	10	318	66–100 %	92–100 %	[140]
<b>Pelvine/paraaortale Lymphknotenmetastasen</b>					
MRT	4	211	72 % (55–85 %)	97 % (93–99 %)	[131]
MRT	10	862	43,5 % (31,7–56,1 %)	95,9 % (92,9–97,6 %)	[135]
CT	5	279	45 % (28–64 %)	88 % (78–94 %)	[131]
PET oder PET-CT	7	243	63,0 % (48,7–75,7 %)	94,7 % (90,4–97,4 %)	[132]
PET-CT	8	332	68,7 % (57,7–78,2 %)	92,7 % (90,0–94,9 %)	[133]
<b>Fernmetastasen</b>					
PET oder PET-CT	16	807	95,7 % (85,5–99,5 %)	95,4 % (92,7–97,3 %)	[133]
* = 95 % Konfidenzintervalle in Klammern; KM = Kontrastmittel; DWI = diffusionsgewichtete Sequenz.					

## 4.5. Pathologie

### 4.5.1. Dualistisches Modell zur Pathogenese des Endometriumkarzinoms (s. Tabelle 11)

Ein ursprünglich auf Jan Bokhman [144] zurückgehendes simplifiziertes Modell beschreibt zwei Typen des Endometriumkarzinoms mit unterschiedlicher Biologie und Pathogenese, dem bestimmte histomorphologische und molekulare Subtypen zugeordnet werden können.

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

Wesentliche, meist früh auftretende molekulare Veränderungen erfassen die Gene PTEN, K-RAS und  $\beta$ -catenin sowie das Mismatch-Reparatur-System [145], während TP53-Mutationen erst im Zuge der Karzinomprogression vorkommen. Endometrioides Karzinom ohne assoziierte Hyperplasie weisen vermutlich Unterschiede in der molekularen Pathogenese und Prognose auf [146], [147]. Typ-II-Karzinome entstehen typischerweise auf Boden eines atrophischen Endometriums bzw. innerhalb von (glandulär-zystischen) Endometriumpolypen.

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

Auf molekularer Ebene kommt es früh in der Pathogenese zu TP53-Mutationen und zu Überexpression von Cyclin E sowie zu Alterationen des PIK3CA-Pathways [148]. Die für die Typ-I-Karzinome charakteristischen genetischen Veränderungen in PTEN, K-RAS,  $\beta$ -catenin sowie dem Mismatch-Reparatur-System sind sehr selten.

**Tabelle 11: Dualistisches Modell des Endometriumkarzinoms**

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

#### 4.5.2. Vorläuferläsionen des Endometriumkarzinoms

In der WHO-Klassifikation wird die atypische Endometriumhyperplasie (ICD-10 N85.1) [1] als Vorläuferläsion der Typ-I-Karzinome angeführt [149]. Synonym kann der Begriff der endometrioiden intraepithelialen Neoplasie (EIN) verwendet werden. Die Endometriumhyperplasie ohne Atypie (ICD-10 N85.0) [1] gilt hingegen nicht als Vorläuferläsion, sondern als Risikoerkrankung für die Entstehung eines Endometriumkarzinoms. Das SEIC wird nicht als Präneoplasie, sondern als Oberflächenkarzinom eingestuft, da es selten isoliert diagnostiziert wird und in mehr als 50 % der Fälle mit einem ausgedehnten extrauterinen serösen Karzinom einhergeht.

##### 4.5.2.1. Endometriumhyperplasien

Endometriumhyperplasien sind durch eine Vermehrung von Drüsen und Stroma infolge gesteigerter Proliferation charakterisiert. Bei einem Teil der Endometriumhyperplasien, speziell den atypischen Hyperplasien, ist im Vergleich zu einer gesteigerten Proliferationsphase zusätzlich das Verhältnis von Drüsen zu Stroma zugunsten der Drüsen verschoben [149]. Die atypische Hyperplasie ist durch eine klonale Expansion dicht liegender Drüsen mit zellulären Atypien charakterisiert. In der WHO-Klassifikation erfolgt eine zweistufige Untergliederung in Hyperplasie ohne Atypien und atypische Hyperplasie [149], die im Vergleich zu früheren Einteilungen in Tabelle 12 zusammengefasst ist.

**Tabelle 12: WHO-Klassifikation 2014 der Endometriumhyperplasie im Vergleich mit früheren Klassifikationen [149]**

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

\*EIN = endometriale intraepitheliale Neoplasie

#### 4.5.2.2. Endometriumhyperplasie ohne Atypien

Die Endometriumhyperplasie ohne Atypien entsteht in Folge einer protrahierten Stimulation des Endometriums durch Östrogene. Das Risiko für die Entstehung eines endometrioiden Endometriumkarzinoms (Typ-I-Karzinom) ist mit 1–4 % gering [150], [151], [152]. Die Endometriumhyperplasie ohne Atypien ist in etwa 95 % der Fälle polyklonal [153].

#### 4.5.2.3. Atypische Endometriumhyperplasie (AEH)

Die atypische Endometriumhyperplasie entsteht in der Mehrzahl der Fälle ebenfalls infolge eines Hyperöstrogenismus und kann in seltenen Fällen bei hereditären Tumorerkrankungen mit erhöhtem Risiko für ein Endometriumkarzinom vorkommen. Dazu zählen speziell das Cowden-Syndrom (Keimbahnmutation für das Tumorsuppressor-Gen PTEN [154] und das Lynch-Syndrom (Inaktivierung der Mismatch-repair-Gene) [155].

Gegenüber einer Hyperplasie ohne Atypien kommt es neben einem komplexen Muster dicht liegender Drüsen zum Auftreten zellulärer Atypien [149]. Molekularpathologisch finden sich bereits Veränderungen wie im endometrioiden Endometriumkarzinom wie eine Mikrosatelliteninstabilität, eine Inaktivierung von PTE (meist infolge Mutation) und PAX2 sowie Mutationen in KRAS und CTNNB1- ( $\beta$ -catenin-) [145], die zum Teil diagnostisch hilfreich sind. Das Risiko für ein endometrioides Endometriumkarzinom (Typ-I-Karzinom) ist mit durchschnittlich 45 % deutlich erhöht [150], [151], [152].

In Hysterektomiepräparaten, die innerhalb von sechs Monaten nach der Abrasio entnommen wurden, findet sich in 40 bis 50 % bereits konkordant ein Karzinom [156]. Die atypische Hyperplasie ist differenzialdiagnostisch vom SEIC abzugrenzen, wobei Letzteres unter anderem durch einen hohen nukleären Atypiegrad und ein mutationsspezifisches immunhistochemisches Färbemuster für p53 charakterisiert ist.

### 4.5.3. Morphologie des Endometriumkarzinoms

4.20	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Der Terminologie und der morphologischen Diagnostik der Endometriumhyperplasie soll die jeweils gültige Auflage der WHO-Klassifikation zugrunde gelegt werden.
	Konsensstärke: starker Konsens (100 %)

4.21	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Molekularpathologisch werden Karzinom Sarkome (maligne Müllersche Mischtumoren, MMT) den Karzinomen zugeordnet. Die histologische Beurteilung von Karzinom Sarkomen soll nach der jeweils gültigen WHO-Klassifikation erfolgen. Die FIGO- und TNM-Klassifikation soll in Analogie zu der beim Endometriumkarzinom erfolgen.
	Konsensstärke: starker Konsens (97 %)

#### 4.5.3.1. Tumortypisierung (s. Tabelle 13)

Die exakte Tumortypisierung ist therapeutisch und prognostisch relevant. In Zweifelsfällen sind immunhistochemische Zusatzuntersuchungen empfehlenswert [157], [158], [159], [149].

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

Das seröse endometriale intraepitheliale Karzinom (SEIC) wird zwar als unmittelbare nicht-invasive Vorläuferläsion des serösen Karzinoms betrachtet, biologisch aber als Oberflächenkarzinom, da es nicht selten mit einer peritonealen Ausbreitung vergesellschaftet ist [160]. Beim SEIC ist das Oberflächen- und/oder Drüsenepithel durch hochgradig atypisches Epithel ersetzt [149].

Da eine Invasion oft schwierig zu diagnostizieren ist, wird speziell für Biopsien bzw. Abrasivmaterial die Verwendung des synonymen Begriffes minimales uterines seröses Karzinom empfohlen [149]. Das SEIC zeigt idente molekularpathologische Veränderungen wie das invasive seröse Endometriumkarzinom. Gemischte Karzinome bestehen aus mindestens zwei verschiedenen histologischen Typen, von denen eine einem Typ-II-Karzinom (serös, klarzellig) entsprechen und mindestens 5 % der Gesamtumormasse ausmachen muss [149].

**Tabelle 13: Histopathologische Klassifikation des Endometriumkarzinoms [149], [161]**

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

Undifferenzierte Karzinome weisen keinerlei Differenzierung auf. Neben der monomorphen Variante wird nunmehr das dedifferenzierte Karzinom unterschieden, das eine Low-grade- (G1 oder G2) Komponente eines endometrioiden Karzinoms enthält. Differenzialdiagnostisch sind die dedifferenzierten Karzinome von den ebenfalls seltenen Karzinosarkomen (synonym: maligne Müllersche Mischtumoren; MMT, [ICD-O 8980/3 [162]) abzugrenzen. Das Karzinosarkom des Endometriums wurde bisher in der S2K-Leitlinie „Uterine Sarkome“, Version 1.0, 2015, AWMF-Registernummer: 015/074, <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-074.html> [163] behandelt und wird jetzt in der S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientinnen mit dem Endometriumkarzinom“ (dieses Dokument) abgebildet.

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

Molekularpathologische Untersuchungen weisen auf die Entstehung aus einer Ursprungszelle und die Verwandtschaft mit Karzinomen hin [164], [165], [166]. Im TNM-System sind Karzinosarkome wie Endometriumkarzinome zu klassifizieren [167], [168].

Die Klassifikation neuroendokriner Tumoren des Endometriums orientiert sich grob an der Klassifikation der neuroendokrinen Tumoren des Gastrointestinaltraktes [149], [169], allerdings ohne dafür exakte Kriterien zu benennen.



#### 4.5.3.2. Grading beim Endometriumkarzinom

Das Grading ist abhängig vom histologischen Tumortyp. Endometrioid- und muzinöse Karzinome werden nach FIGO entsprechend dem Anteil solider, nicht-plattenepithelialer Areale graduiert [149]: G1-Karzinome enthalten weniger als 5 %, G2-Karzinome zwischen 6–50 % und G3-Karzinome mehr als 50 %. Bei Vorkommen hochgradiger zellulärer Atypien kommt es zu einer Höhergraduierung um jeweils einen Grad, dabei sollte aber auch die Möglichkeit eines serösen Karzinoms ausgeschlossen werden. Seröse und klarzellige Karzinome werden nicht graduiert und sind per definitionem als G3 einzustufen, ebenso Karzinosarkome.

#### 4.5.3.3. Stadieneinteilung des Endometriumkarzinoms

4.22	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Die Stadieneinteilung des Endometriumkarzinoms soll nach der jeweils gültigen FIGO-/TNM-Klassifikation erfolgen.
	Konsensstärke: starker Konsens (100 %)

#### Hintergrund

Die postoperative Stadieneinteilung erfolgt nach der pTNM-Klassifikation [167], s. auch Tabelle 14; die Angabe des FIGO-Stadiums [170] ist optional.

Tabelle 14: Die neue (2010) FIGO-/TNM-Klassifikation des Endometriumkarzinoms [167]

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

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

#### 4.5.3.4. Definition TNM-relevanter Parameter

Die Invasionstiefe ist definiert als das Ausmaß der Tumordinvasion in das Myometrium, gemessen vom angrenzenden normalen/hyperplastischen Endometrium bis zum tiefsten Punkt der Tumordinfiltration. Bei exophytisch wachsenden Tumoren dient eine imaginäre Linie des am nächsten nachweisbaren Endometriums durch den Tumor als oberster Messpunkt [171], [172], s. Abbildung 3). Der Nachweis einer Lymphgefäßinfiltration unterhalb des tiefsten Punktes der Tumordinfiltration fließt nicht in die Tiefenmessung mit ein und wird als L1 klassifiziert.

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

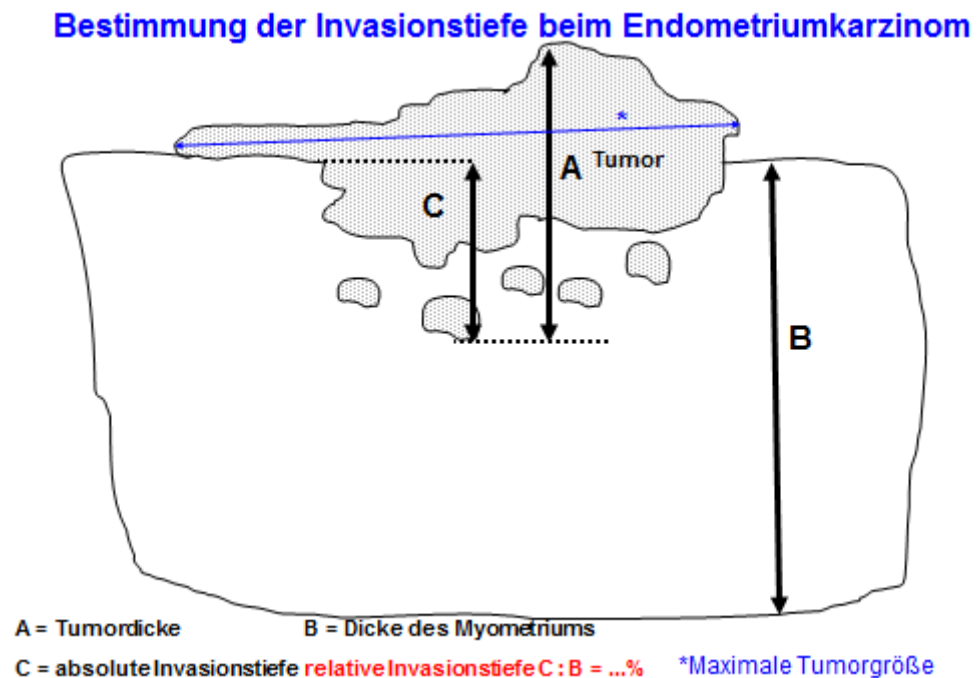
Die Ermittlung der Invasionstiefe kann problematisch sein, da es keine scharfe Grenze zwischen Endo- und Myometrium gibt [172], [173]. Ein infiltratives Wachstum liegt vor, wenn Tumordrüsen einen direkten Kontakt mit dem umliegenden Myometrium aufweisen, teilweise findet sich eine geringe peritumorale Desmoplasie und ein umgebendes endometriales Stroma fehlt. Eine Van-Gieson-Färbung zum Nachweis der Desmoplasie und eine CD-10-Immunhistochemie zum Nachweis endometrialen Stromas können in Zweifelsfällen hilfreich sein.

Das Einwachsen eines Karzinoms in eine vorbestehende Endometriose kann eine myometrane Infiltration vortäuschen und besitzt keine prognostische Bedeutung. Folgende Befunde favorisieren die Diagnose der Mitbeteiligung einer Endometriose [173], [174]:

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

In der Regel weisen die Uterusvorder- und -hinterwand die gleiche Dicke auf [175], so dass gegebenenfalls die jeweils gegenüberliegende Wanddicke als Referenzwert der Myometriumdicke bei der Invasionstiefenbestimmung verwendet werden kann.

**Abbildung 3: Bestimmung der Invasionstiefe des Endometriumkarzinoms in das Myometrium [172], [171]**



Die Tumordicke ergibt sich aus der Messung zwischen der Tumoroberfläche bis zum tiefsten Punkt der Invasion [172], [173].

Die Perineuralscheideninfiltration (Pn-Kategorie) besitzt beim Endometriumkarzinom eine untergeordnete Bedeutung und ist definiert als der Nachweis von Tumorzellen in perineuralen Spalträumen, unabhängig von der Ausdehnung der Tumorzellen innerhalb der Spalträume und unabhängig davon, ob der Nerv selbst infiltriert ist, oder nicht [176], [177].

Eine Lymphgefäßinfiltration (L-Kategorie) beinhaltet den Nachweis von einzeln oder in Gruppen liegenden Tumorzellen innerhalb von Spalträumen, die eindeutig von (Lymph-)Endothelien ausgekleidet sind (L1) [178]. Das TNM-Komitee hat festgelegt, dass beim Nachweis von Tumorzellen innerhalb von Spalträumen ohne eindeutige Endothelauskleidung der Befund als L0 (keine Lymphgefäßinfiltration) zu klassifizieren ist [178], da es sich zumeist um schrumpfungsbedingte Artefakte handelt. Derzeit besteht keine Indikation für immunhistochemische Untersuchungen (z. B. D2-40) zum Nachweis von Lymphgefäßinbrüchen beim Endometriumkarzinom.

Die Invasion in Venen (V-Kategorie) unterscheidet zwischen einer makroskopisch sichtbaren (V2) und einer histologisch gesicherten Veneninfiltration (V1) [167]. Die makroskopische Veneninfiltration hat beim Endometriumkarzinom keine Relevanz. Die mikroskopische V1-Kategorie ist im TNM definiert als der Nachweis von Tumorzellen innerhalb des Venenlumens und/oder dem Nachweis von Tumorzellen, die die Venenwand infiltrieren [178].

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

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

4.23	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Eine intraoperative histologische Untersuchung kann durchgeführt werden, wenn der Verdacht auf Stadium pT1b und/oder pT2 besteht.
	Konsensstärke: starker Konsens (97 %)

4.24	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Wenn der Operateur einen Schnellschnitt zur Beurteilung der myometranen Infiltrationstiefe und/oder der endozervikalen Stromainfiltration des ECs indiziert, sollen diese beiden Parameter makroskopisch und mikroskopisch beurteilt werden.
	Konsensstärke: starker Konsens (100 %)

4.25	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Die Schnellschnittuntersuchung soll nicht zur Beurteilung des Gradings und Ermittlung des histologischen Tumortyps durchgeführt werden.
	Konsensstärke: starker Konsens (100 %)

4.26	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Die Tuben und Ovarien sollen während der intraoperativen Schnellschnittuntersuchung makroskopisch beurteilt und metastasenverdächtige Befunde histologisch untersucht werden.
	Konsensstärke: starker Konsens (100 %)

#### Hintergrund

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

In erster Linie handelt es sich um die Bestimmung der myometranen Invasionstiefe [179], [174], in zweiter Linie um die Beurteilung einer Infiltration des endozervikalen Stromas als möglichem prognostisch bedeutsamen [180], [181] und in jedem Fall stagingrelevanten [167] Parameter.

Die alleinige makroskopische Beurteilung der Invasionstiefe während der Schnellschnittuntersuchung zeigt eine Konkordanzrate zur endgültigen Aufarbeitung von lediglich 70 %, bei mikroskopischer Beurteilung von > 90 % [182], [183], [184], [179]. Dies gilt insbesondere für endometrioider Adenokarzinome mit einem sog. MELF-Invasionsmuster (microcystic, elongated, fragmented glands) [185] oder einem Minimal-deviation-Wachstumsmuster [186]; beides Parameter, die am Kürettage-Material nicht zu beurteilen sind. Ähnliches gilt für seröse Adenokarzinome mit glandulärem Wachstumsmuster [187], bei denen die Diagnose am Abrasiomaterial nicht gestellt wurde. Daher soll nach Eröffnung der Uterus die myometrane Invasionstiefe makroskopisch beurteilt und histologisch verifiziert werden.

Während der Schnellschnittuntersuchung soll das endozervikale Stroma makroskopisch beurteilt und bei Verdacht auf eine Tumorinfiltration mikroskopisch beurteilt werden [188], [181], [189]. Die Beurteilung des Gradings endometrioider Adenokarzinome weist mit 40 % eine unzureichende Sensitivität auf [183] und sollte, ebenso wie die Beurteilung des histologischen Tumortyps, nicht alleinige Fragestellung der Schnellschnittuntersuchung sein, dennoch sollte ein zweifelsfreies Upgrading eines endometrioiden Adenokarzinoms bzw. der Nachweis eines Typ-II-Karzinoms bei bisher an der Abrasio diagnostiziertem endometrioiden Adenokarzinom dem Kliniker mitgeteilt werden [179].

Typ-II-Karzinome des Endometriums und der MMMT sind sog. High-grade-Karzinome des Uterus, so dass die Schnellschnittuntersuchung keine intraoperative Konsequenzen hat [166], [190].

In Einzelfällen kann die intraoperative Schnellschnittuntersuchungen von Uteri mit an der Abrasio diagnostizierter (atypischer) endometrialer Hyperplasie erfolgen [191], [192], wobei die diagnostische Sicherheit für den Nachweis von Low-grade-Karzinomen deutlich schlechter als für High-grade-Karzinome ist [193], [194].

Zwischen dem Ergebnis der intraoperativen Beurteilung von Lymphknoten beim Endometriumkarzinom besteht zur endgültigen Aufarbeitung eine Diskrepanz zwischen 7-13 % [195], [196].

Während der Schnellschnittuntersuchung erscheint es sinnvoll, die Adnexe makroskopisch zu beurteilen, wobei die Ovarien entlang ihrer Längsachse eingeschnitten werden und alle metastasenverdächtigen Befunde an Tube oder Ovar histologisch beurteilt werden sollten.

### 4.5.5. Aufarbeitung des Gewebes

4.27	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Das Gewebe einer (fraktionierten) Abrasio bzw. einer endometrialen Biopsie soll vollständig eingebettet werden.
	Konsensstärke: starker Konsens (100 %)

4.28	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	<p>Der Befundbericht einer (fraktionierten) Abrasio bzw. einer endometrialen Biopsie soll zum Nachweis und Art einer Endometriumhyperplasie Stellung nehmen.</p> <p>Beim Vorliegen eines Karzinoms soll der histologische Tumortyp unter Berücksichtigung der aktuellen WHO-Klassifikation angegeben werden.</p> <p>Beim Nachweis von Tumorgewebe in der Zervixfraktion einer fraktionierten Abrasio soll zum Nachweis bzw. Fehlen einer endozervikalen Stromainfiltration dezidiert Stellung genommen werden.</p>
	Konsensstärke: starker Konsens (100 %)

4.29	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Die morphologische Aufarbeitung des Hysterektomiepräparates soll so erfolgen, dass alle therapeutisch und prognostisch relevanten Parameter erhoben werden können. Der Befunderstellung soll die jeweils gültige WHO-Klassifikation zur Tumortypisierung und die aktuelle TNM-Klassifikation zur Stadieneinteilung zugrunde gelegt werden.
	Konsensstärke: starker Konsens (100 %)

4.30	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	<p>Der Befundbericht eines Hysterektomiepräparates beim Endometriumkarzinom soll folgende Angaben beinhalten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• histologischer Typ nach WHO</li> <li>• bei gemischten Karzinomen mit Angabe des jeweiligen prozentualen Anteils am Gesamttumor</li> <li>• Grading</li> <li>• Nachweis/Fehlen von Lymph- oder Blutgefäßeinbrüchen (L- und V-Status)</li> <li>• Nachweis/Fehlen von Perineuralscheideninfiltraten (Pn-Status)</li> <li>• Staging (pTNM)</li> <li>• metrische Angabe der Invasionstiefe im Verhältnis zur Myometriumdicke in mm</li> <li>• dreidimensionale Tumorgroße in cm</li> <li>• bei vorliegender Scheideninfiltration metrische Angabe des minimalen Abstandes zum vaginalen Resektionsrand</li> <li>• R-Klassifikation (UICC)</li> </ul>
Konsensstärke: starker Konsens (97 %)	

4.31	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	<p>Gemischte Karzinome des Endometriums werden entsprechend der WHO-Klassifikation definiert als Tumoren mit zwei oder mehr histologischen Subtypen, die in jeweils &gt; 5 % innerhalb der Gesamttumorausdehnung mikroskopisch nachweisbar sind.</p> <p>Der jeweilige Prozentsatz der einzelnen histologischen Subtypen soll im histologischen Befundbericht angegeben werden.</p>
Konsensstärke: starker Konsens (100 %)	

#### 4.5.5.1. Abrasionen/endometriale Biopsien

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

Im histopathologischen Befundbericht soll zum Vorliegen und zur Art einer endometrialen Hyperplasie Stellung genommen werden. Beim Nachweis eines Karzinoms soll der histopathologische Tumortyp (Typ-I-Karzinom versus Typ-II-Karzinom; MMT) unter Berücksichtigung der aktuellen WHO-Klassifikation [149] angegeben werden. Beim Nachweis von Tumorgewebe in der Zervixfraktion soll dazu Stellung genommen werden, ob eine Infiltration des endozervikalen Stromas vorhanden ist oder das Tumorgewebe isoliert aufgrund einer Dislokation aus dem Cavum uteri vorliegt [197], [198].



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

Der pathologische Befundbericht muss zur Größe, Gewicht und Beschaffenheit des Präparates unter besonderer Berücksichtigung der Serosabeschaffenheit Stellung nehmen [199], [159].

Die makroskopische Beschreibung des Endometriumkarzinoms bzw. MMMTs soll die exakte anatomische Lokalisation (Isthmus oder Corpus uteri, Vorder- bzw. Hinterwand oder Uterusdach), die dreidimensionale metrische Tumorausdehnung, den Wachstumstyp (polypoid, sessil, diffus infiltrierend) und die Beziehung zur Endozervix beinhalten [199], [159]. Die Angabe der Entfernung des Tumors zum Os externum und Os internum der Cervix uteri ist empfehlenswert.

Zusätzlich soll eine Angabe zum Nachweis bzw. Fehlen bzw. zur Länge der resezierten Vaginalmanschette erfolgen [199], [159]. Der distale vaginale Resektionsrand soll vollständig zirkulär (möglichst nach Trennung in hintere und vordere Vaginalmanschette) aufgearbeitet werden.

Untersuchungen der letzten Jahre haben ergeben, dass es sich bei den malignen Müllerschen Mischtumoren (MMMT) um einen speziellen Typ des Endometriumkarzinoms handelt [165], so dass die Aufarbeitung, histopathologische Befundung und Stadieneinteilung der des Endometriumkarzinoms entspricht [167].

Die morphologische Aufarbeitung des Hysterektomiepräparates soll so erfolgen, dass alle in der nachfolgenden Liste erforderlichen Angaben erhoben werden können [200], [201], [202], [199], [159]. Der Befunderstellung soll die jeweils aktuelle WHO-Klassifikation zur Tumortypisierung [149] und die aktuelle pTNM-Klassifikation zur Stadieneinteilung [167] zugrunde gelegt werden.

Anforderungen an den histologischen Befundbericht beim Hysterektomiepräparat [201], [202], [199], [159]:

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

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

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

Endometrioid Karzinome mit und ohne assoziierte endometriale Hyperplasie weisen vermutlich Unterschiede in ihrer molekularen Pathogenese und Prognose auf [146], [147]. Daher erscheint die Angabe, ob im tumornahen Endometrium eine endometriale Hyperplasie nachweisbar ist, sinnvoll. Die metrische Angabe der absoluten und relativen Invasionstiefe in das zervikale Stroma ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht staging- oder therapierelevant, wird jedoch von einigen Klinikern nachgefragt.

Zur adäquaten Dokumentation des Tumortyps wird empfohlen, bei in der Abrasio diagnostiziertem reinem endometrioiden bzw. serösen Karzinom einen Paraffinblock pro 2 cm größter Tumorausdehnung einzubetten und bei gemischten endometrioid/serösen/klarzelligen/neuroendokrinen Karzinomen bzw. beim MMMT einen Block pro 1 cm größter Tumorausdehnung [199], [159].

Findet sich im Hysterektomiepräparat kein makroskopisch sichtbarer Tumor, ist die Einbettung von jeweils drei Blöcken von der Vorder- und Hinterwand sinnvoll [171]. Ist auch histologisch kein Karzinom nachweisbar (sog. vanishing endometrial cancer) [203], wird die komplette Einbettung des Endometriums empfohlen, wobei mehrere Proben des endo-myometranen Überganges in einem Block eingebettet werden können.

Die WHO-Klassifikation definiert ein gemischtes Karzinom als Tumor mit zwei oder mehr histologischen Subtypen, die in jeweils > 5 % innerhalb der Gesamttumorausdehnung mikroskopisch nachweisbar sind [149]. Einige Untersuchungen berichten bei gemischten Karzinomen über eine prognostische Bedeutung einer Typ-II-Tumorkomponente auch bei einem Anteil von 5 % [204], daher soll ein Typ-II-Tumoranteil in seinem jeweiligen Prozentsatz im histologischen Befundbericht immer angegeben werden.

Auch beim Endometriumkarzinom gibt es verschiedene Invasionsmuster in das Myometrium. Neben dem klassischen Invasionsmuster mit Infiltration von in Gruppen gelagerten Drüsen mit unterschiedlich ausgeprägter peritumorale Desmoplasie und entzündlicher Reaktion gibt es Karzinome mit einem Wachstum ähnlich des Adenoma malignum [205] und das sog. MELF-pattern (microcystic, elongated, fragmented glands) [197]. Den beiden Letztgenannten wird eine ungünstigere Prognose zugeschrieben [205], [185], [206], [207]. Daher wird die Angabe des Invasionsmusters im histologischen Befundbericht empfohlen.

Die Beteiligung der Adnexe kann, insbesondere beim serösen Endometriumkarzinom, makroskopisch nicht sichtbar sein [198], [208], ist aber stagingrelevant. Daher sollten makroskopisch unauffällige Ovarien mit dem unmittelbar angrenzenden Hilusgewebe vollständig eingebettet werden, wobei sich ein Lamellieren entlang der kurzen Achse des Ovars empfiehlt, da so mehr Gewebe histologisch beurteilt werden kann [173], [209]. Bei der Aufarbeitung der Tuben empfiehlt sich ein Vorgehen in Anlehnung an das SEE-FIM-Protokoll [210], [211], [212].

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

4.32	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Die Ovarien beim Endometriumkarzinom sollten komplett, unter Erfassung des Hilus ovarii, eingebettet werden. Die Aufarbeitung der Tuben sollte sich am SEE-FIM-Protokoll orientieren.
	Konsensstärke: starker Konsens (100 %)

4.33	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	<p>Im Rahmen der pathologischen Aufarbeitung eines Omentektomiepräparates beim Endometriumkarzinom soll bei makroskopischer Tumordinfiltration mindestens ein repräsentativer Paraffinblock untersucht werden.</p> <p>Bei makroskopisch fehlender Tumordinfiltration sollen vier bis sechs Paraffinblöcke (Einbettung von mehreren Proben in einem Block möglich) untersucht werden.</p> <p>Alle zusätzlichen auffälligen Befunde (z. B. intraomentale Lymphknoten) sollen makroskopisch beschrieben und histologisch untersucht werden.</p>
	Konsensstärke: starker Konsens (100 %)

#### Hintergrund

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

Für die Aufarbeitung von Omentektomiepräparaten beim Endometriumkarzinom gibt es derzeit keine einheitlichen Richtlinien, auch nicht in den rezenten Empfehlungen des College of American Pathologists Tumorausdehnung [199] und der International Collaboration on Cancer Reporting [159]. Daher orientieren sich die nachfolgenden Punkte an Ergebnissen von Untersuchungen beim Ovarialkarzinom [213], [214], [215].

Im Rahmen der makroskopischen Beurteilung und Gewebeentnahme wird empfohlen [213], [215]:

- Angabe der Beschaffenheit des Präparates und dreidimensionale Größe in cm,
- Angabe der dreidimensionalen Größe einer Tumordinfiltration in cm,
- Lamellierung in ca. 0,5 cm dicken Scheiben,
- Beschreibung der Anzahl und Größe intraomentaler Lymphknoten mit Aufarbeitung wie im Abschnitt Lymphonodektomie beschrieben),
- Beschreibung und Einbettung von Herdbefunden,
- bei makroskopischer Tumordinfiltration Einbettung von 1 (bis 2) Paraffinblöcken,

- bei fehlender makroskopischer Tumordinfiltration Einbettung von 4 bis 6 Paraffinblöcken (Einbettung von mehreren Proben in einem Block möglich).

Der histologische Befundbericht soll folgende Angaben enthalten [159], [215]:

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

Zur Dokumentation der Sorgfalt der Aufarbeitung erscheint es bei negativem Tumornachweis sinnvoll, die Zahl der untersuchten Proben bzw. Paraffinblöcke anzugeben (z. B. 7 Proben in 5 Blöcken untersuchtes Netzgewebe ohne Malignität mit 2 Lymphknoten ohne Metastasen (0/2) sowie 1 cm große ältere Fettgewebsnekrose). Das Ergebnis der Peritonealzytologie ist nicht stagingrelevant [170], [216], [167], korreliert jedoch mit einer (okkulten) Beteiligung des Omentums [217], [218]. Daher erscheint es sinnvoll, bei Fällen mit positiver Peritonealzytologie, aber negativer Netzhistologie, zusätzlich zu den bereits untersuchten Proben 4 (bis 6) weitere Blöcke einzubetten.

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

4.34	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Bei Lymphonodektomiepräparaten im Rahmen der operativen Therapie beim Endometriumkarzinom sollen alle entfernten Lymphknoten komplett eingebettet und histologisch untersucht werden.
	Konsensstärke: starker Konsens (100 %)

4.35	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Lymphknoten bis ca. 0,3 cm maximaler Ausdehnung sollten in toto eingebettet und größere Lymphknoten entlang ihrer Längsachse halbiert bzw. lamelliert und ebenfalls komplett eingebettet werden.
	Konsensstärke: starker Konsens (100 %)

4.36	<b>Konsensbasiertes Statement</b>
<b>EK</b>	<p>Isolierte Tumorzellen sind definiert als ein Nachweis von einzelnen Tumorzellen oder Tumorzellkomplexen von &lt; 0,2 mm Gesamtausdehnung.</p> <p>Mikrometastasen sind definiert als der histologische Nachweis von Tumorzellen im Lymphknoten von <math>\geq 0,2</math> mm, aber nicht größer als 0,2 cm.</p>
	Konsensstärke: starker Konsens (100 %)

4.37	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	<p>Der Befundbericht von Lymphonodektomiepräparaten beim Endometriumkarzinom soll folgende Angaben beinhalten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Angabe der Zahl der befallenen Lymphknoten im Verhältnis zur Zahl der entfernten Lymphknoten in Zuordnung zur Entnahmelokalisation (pelvin, paraaortal),</li> <li>• Angabe der Ausdehnung der größten Lymphknotenmetastase in mm/cm,</li> <li>• Angabe des Fehlens/Nachweises eines Kapseldurchbruches der Lymphknotenmetastase,</li> <li>• Angabe des Nachweises isolierter Tumorzellen im Lymphknoten sowie des Nachweises von Lymphgefäßeinbrüchen im perinodalen Fettgewebe und/oder der Lymphknotenkapsel.</li> </ul>
	Konsensstärke: starker Konsens (100 %)

### Hintergrund

Bei Lymphonodektomiepräparaten im Rahmen der operativen Therapie eines Endometriumkarzinoms sollen alle entfernten Lymphknoten komplett eingebettet und histologisch untersucht werden.

In Anlehnung an die S3-Leitlinie beim Zervixkarzinom (S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom“, Version 1.0, September 2014 AWMF-Registernummer: 032/033OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/zervixkarzinom/>) [219], und die S2k-Leitlinie beim Vulvakarzinom (S2k-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Vulvakarzinoms und seiner Vorstufen“, Version 1.2, August 2015, AWMF-Registernummer: 015/059, <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-059.html>) [220] sollten Lymphknoten bis ca. 0,3 cm maximaler Ausdehnung in toto eingebettet und größere Lymphknoten entlang ihrer Längsachse halbiert bzw. lamelliert und ebenfalls vollständig eingebettet werden.

Die Anfertigung von Stufenschnitten (mit einem Abstand von ca. 200  $\mu\text{m}$ ) erhöht die Chance des Detektierens kleinerer Metastasen bzw. von Mikrometastasen sowie isolierter Tumorzellen [220].

histologische Nachweis von Tumorzellkomplexen im Lymphknoten von  $\geq 0,2$  mm, aber nicht größer als 0,2 cm [178]. Tumorzellkomplexe von < 0,2 mm Gesamtausdehnung werden als isolierte Tumorzellen im Lymphknoten definiert [178].

Die Unterscheidung von Mikro- und Makrometastasen ist beim Endometriumkarzinom nicht stagingrelevant. Studien deuten jedoch darauf hin, dass der Nachweis isolierter Tumorzellen sowie die Differenzierung zwischen Mikro- und Makrometastasen prognostisch bedeutsam ist [221], [222]. Daher ist es sinnvoll, diese Unterscheidung im histologischen Befundbericht zu vermerken.

Die Majorität der Patientinnen mit paraaortalen Lymphknotenmetastasen beim Endometriumkarzinom weist synchron auch eine Beteiligung der pelvinen Lymphknoten auf [223]. Die Rate pelvin-negativer, aber paraaortal positiver Patientinnen wird mit 0,7 bis 6 % angegeben [224], [225].

Parametrane (mesometrane) Lymphknoten gehören zu den regionären Lymphknoten beim Endometriumkarzinom [167] und sollen unter den pelvinen Lymphknoten subsumiert werden. Lymphknotenmetastasen dieser Lokalisation werden als pN1 und nicht als pT3b klassifiziert.

Anforderungen an den histologischen Befundbericht von Lymphonodektomiepräparaten beim Endometriumkarzinom orientieren sich an der S3-Leitlinie des Zervixkarzinoms („Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom“, Version 1.0, September 2014 AWMF-Registernummer: 032/033OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/zervixkarzinom/>) [219] und der S2k-Leitlinie des Vulvakarzinoms („Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Vulvakarzinoms und seiner Vorstufen“, Version 1.2, August 2015, AWMF-Registernummer: 015/059, <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-059.html>) [220]:

1. Angabe der Zahl der befallenen Lymphknoten im Verhältnis zur Zahl der entfernten/untersuchten Lymphknoten in Zuordnung zur Entnahmelokalisation (z. B. 4/13 Nll. Iliacae externae sinister bzw. 0/15 Nll. paraaortales),
2. Angabe der größten Ausdehnung der größten Lymphknotenmetastase in mm/cm,
3. Angabe des Fehlens/Nachweises eines Kapseldurchbruches der Lymphknotenmetastase,
4. Angabe des Nachweises isolierter Tumorzellen im Lymphknoten sowie des Nachweises von Lymphgefäßeinbrüchen im perinodalen Fettgewebe und/oder der Lymphknotenkapsel.

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

4.38	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Die im Rahmen von Studien entnommenen Sentinel-Lymphknoten beim Endometriumkarzinom sollen vollständig eingebettet und in Stufenschnitten untersucht werden. Zusätzlich sollen von den in der HE-Morphologie negativen Sentinel-Lymphknoten immunhistochemische Untersuchungen durchgeführt werden (sog. Ultrastaging).
	Konsensstärke: starker Konsens (100 %)

##### Hintergrund

Die Anwendung der Sentinel-Lymphonodektomie erfolgt beim Endometriumkarzinom derzeit nur in Studien. In Bezug auf die histopathologische Untersuchung von Sentinel-Lymphknoten gibt es derzeit kein einheitliches Protokoll [226], [222], dennoch soll immer ein sog. Ultrastaging der jeweiligen Lymphknoten erfolgen.

Die morphologischen Prinzipien der Aufarbeitung von Sentinel-Lymphknoten beim Endometriumkarzinom orientieren sich an der S3-Leitlinie des Zervixkarzinoms („Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom“, Version 1.0, September 2014 AWMF-Registernummer: 032/033OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/zervixkarzinom/>) [219] und der S2k-Leitlinie des Vulvakarzinoms („Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Vulvakarzinoms und seiner Vorstufen“, Version 1.2, August 2015, AWMF-Registernummer: 015/059, <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-059.html>) [220]. Dabei ist es sinnvoll, diese entlang ihrer Längsachse in ca. 0,2 cm starke Scheiben zu lamellieren und einzubetten. In Analogie zum Vulva- bzw. Zervixkarzinom sollten von den Paraffinblöckchen mindestens drei Stufenschnitte jeweils in einem Abstand von ca. 200 µm angefertigt und HE-gefärbt werden [220], [219].

Lassen sich in den HE-gefärbten Schnittpräparaten keine Tumorzellen nachweisen, ist eine immunhistochemische Untersuchung mit einem Pan-Zytokeratinantikörper sinnvoll [220]. Im Fall einer intraoperativen Schnellschnittuntersuchung erfolgt die makroskopische Aufarbeitung wie beschrieben. Von den Gefrierblöcken sollten drei Stufenschnitte angefertigt werden.

#### 4.5.9. Morphologische Prognosefaktoren

Das Tumorstadium beim Endometriumkarzinom ist ein etablierter Prognosefaktor [227], [228], [229], [230].

Die myometrane Invasionstiefe definiert das Stadium pT1a und pT1b, wobei hier in der Literatur der tumorfreie Abstand zur Serosa [231] und die absolute myometrane Invasionstiefe [232] separat diskutiert werden. Beide Parameter sind jedoch assoziiert mit der derzeitigen Unterteilung des Stadiums pT1 mit einem Grenzwert von 50 % myometraner Invasionstiefe.

Die prognostische Bedeutung des histologischen Tumortyps muss differenziert betrachtet werden. Als gesichert kann gelten, dass seröse Endometriumkarzinome eine ungünstigere Prognose als solche mit klarzelliger und endometrioider Histologie aufweisen [200], [201], [233].

Neuroendokrine Karzinome im Endometrium sind selten und treten zumeist in Kombination mit einem anderen histologischen Subtyp auf und entsprechen in der Majorität einem großzelligen neuroendokrinen Karzinom. Im Gegensatz zur Cervix uteri scheint die Prognose einer neuroendokrinen Differenzierung beim Endometriumkarzinom besser zu sein [234], wobei derzeit die publizierte Fallzahl als zu gering für eine abschließende Bewertung einzuschätzen ist. Eine muzinöse Histologie korreliert mit einem höheren Alter, einem fortgeschrittenen Tumorstadium [235], [236] sowie einer höheren Rate an pelvinen, nicht jedoch paraaortalen Lymphknotenmetastasen [237], [236].

Im Vergleich zum endometrioiden Adenokarzinom ist die Prognose jedoch nicht signifikant unterschiedlich [235]. Das undifferenzierte endometriale Karzinom ist eine in die WHO-Klassifikation neu aufgenommene Entität [149] und gekennzeichnet durch eine ungünstige Prognose [238].

Endometriumkarzinome mit verschiedenen histologischen Komponenten (sog. mixed carcinomas) werden in der WHO-Klassifikation definiert als Karzinome, bei denen die zweite Tumorkomponente mindestens 5 % der Gesamttumormasse beträgt [149]. Die Prognose richtet sich dabei nach der prognostisch ungünstigsten. Bei gemischten endometrioiden und serösen Karzinomen ist auch ein geringer Prozentsatz der serösen Histologie prognostisch relevant [204], [239], wobei ein Grenzwert dabei nicht etabliert ist.

Der Nachweis einer heterologen mesenchymalen Komponente beim MMMT ist prognostisch ungünstig [240], [241]. Weiterhin prognostisch relevant sind das Tumorstadium, die Invasionstiefe und die Tumorgroße [166], [242].

Die Beteiligung endozervikaler Drüsen ist nach der letzten Revision der FIGO- bzw. TNM-Klassifikation [170], [167], [216] nicht stagingrelevant und wird im Stadium pT1b subsumiert. Patientinnen mit einer endozervikalen Stromainfiltration haben eine ungünstigere Prognose [243]. Innerhalb des Stadiums pT2 sind eine schlechte Tumordifferenzierung und der Nachweis von Lymphgefäßeinbrüchen offenbar prognostisch bedeutsam [243].

Seit der letzten Revision der FIGO- bzw. TNM-Klassifikation [170], [216], [167] ist der Status der Peritonealzytologie nicht mehr stagingrelevant, soll jedoch im histopathologischen Befundbericht erwähnt werden. Die prognostische Bedeutung einer positiven Peritonealzytologie wird nach wie vor kontrovers diskutiert [244], [245]. Entscheidend bei der prognostischen Beurteilung der Peritonealzytologie ist zudem die Berücksichtigung des Tumortyps [246].

In einer Untersuchung von mehr als 25.000 Patientinnen der Stadien FIGO IA/T1a und IB/T1b wiesen solche mit Lymphgefäßeinbrüchen (LVSI) ein 4- bis 10-fach erhöhtes Risiko für Lymphknotenmetastasen auf [207]. Auch unter Berücksichtigung von Lymphknotenmetastasen ist das Gesamtüberleben beim Nachweis von LVSI verringert (HR = 1,92) [207]. Der Nachweis von LVSI ist ein wesentlicher Parameter in der Risikostratifizierung des Endometriumkarzinoms, basierend auf einem Konsens der European Society for Medical Oncology (ESMO), der European Society for Radiotherapy & Oncology (ESTRO) und der European Society of Gynaecological Oncology (ESGO) [247], [248]. Neuere Untersuchungen weisen auf eine prognostische Bedeutung des Ausmaßes der LVSI hin [249], [250].

In vielen Untersuchungen wird die Veneninfiltration nicht explizit evaluiert oder die Infiltration in kleine Venen/Venolen unter vascular invasion bzw. Befall des



lymphovaskulären Raums subsumiert. Studien zur Bedeutung einer Veneninfiltration fehlen [227], [230].

Die Perineuralscheideninfiltration ist ein beim Endometriumkarzinom bisher unzureichend untersuchter Parameter [227], [230].

Die prognostische Bedeutung des Gradings beim Endometriumkarzinom muss auf den histologischen Tumortyp bezogen werden. Für das endometrioide Adenokarzinom ist in der WHO-Klassifikation weiterhin das dreistufige FIGO-Grading etabliert [149], [251] und besitzt sowohl eine therapeutische als auch prognostische Bedeutung [233], [252]. Seröse und klarzellige Karzinome (Typ-II-Karzinome) weisen eine schlechte Prognose auf [253] und werden daher in der WHO-Klassifikation als G3-Karzinome eingestuft; gleiches gilt für das undifferenzierte endometriale Karzinom [149].

Unter morphologisch-klinischen Gesichtspunkten sind das FIGO G3 endometrioide, das klarzellige, seröse und undifferenzierte Karzinom sowie der MMMT als „high grade“ einzustufen [157], [166], [254], [253]. Inwieweit ein molekular basiertes Grading und stärkere Berücksichtigung des p53- und Mismatch-repair-Gen-Status mittelfristig das rein morphologiebasierte Grading ergänzen bzw. ablösen, ist der derzeit nicht zu beantworten [255].

Beim endometrioiden Adenokarzinom kommt der Tumorgröße offenbar prognostische Relevanz zu, wobei hier ein Cut-off von 2 cm diskutiert wird [227], [200], [201], [248]. Andere Studien favorisieren einen Cut-off-Wert von 5 cm [256].

Inkomplett resezierte Tumoren (R1- oder R2-Situation) weisen eine signifikant höhere Lokalrezidivrate auf [229], [230]. Daher kann die inkomplette Tumorresektion als prognostisch relevanter Faktor eingeordnet werden.

Endometrioide Adenokarzinome ohne assoziierte endometriale Hyperplasie weisen eine ungünstigere Prognose auf [146], was jedoch nicht dem Nachweis der Hyperplasie per se, sondern einem differentiellen molekularen Pathway mit Verlust von e-cadherin und einer geringeren Rate an k-ras-Mutationen zuzuschreiben ist [147].

Der Nachweis von Lymphknotenmetastasen beim Endometriumkarzinom ist prognostisch ungünstig [230]. Patientinnen mit pelvinen und paraaortalen Lymphknotenmetastasen haben ein signifikant reduziertes progressionsfreies und Gesamtüberleben im Vergleich zu solchen, die nur pelvine Lymphknotenmetastasen aufweisen [223].

Der Nachweis von isolierten Tumorzellen bzw. Mikrometastasen ist im Vergleich zu Patientinnen ohne Lymphknotenbeteiligung prognostisch ungünstig [222]. Patientinnen mit Mikrometastasen haben ein besseres rezidivfreies Überleben im Vergleich zu solchen mit Makrometastasen, wobei zwischen dem Nachweis isolierter Tumorzellen und Mikrometastasen kein Unterschied besteht [221]. Das Risiko einer Lymphknotenmetastasierung korreliert mit einer Tumorgröße > 4 cm, einer Infiltration des endozervikalen Stromas, einer myometranen Infiltration von > 50 %, dem Nachweis von Lymphgefäßeinbrüchen sowie dem Grading und einer extrauterinen Ausbreitung [257].

Die prognostische Bedeutung des alleinigen Nachweises von Lymphgefäßeinbrüchen im perinodalen Fettgewebe bzw. der Lymphknotenkapsel, ohne gleichzeitig vorliegende isolierte Tumorzellen oder von Mikrometastasen im jeweiligen Lymphknoten ist unklar [226].

Ein Ultrastaging von Lymphknoten, insbesondere von Sentinel-Lymphknoten, kann die Detektion isolierter Tumorzellen (ITC) und von Mikrometastasen (MM) erhöhen [223], [222]. Die Fälle mit dem Nachweis von ITC bzw. MM zeigen eine deutliche Korrelation zu einer tiefen myometranen Infiltration mit einem verringerten Gesamt- und rezidivfreien Überleben, jedoch ohne statistische Relevanz. Patientinnen mit ITC/MM weisen, wenn diese wie Frauen mit Makrometastasen therapiert werden, ein besseres rezidivfreies Überleben nach drei Jahren auf [221]. Aufgrund einer relativ geringen Fallzahl kann die prognostische Bedeutung eines Ultrastagings von Lymphknoten beim Endometriumkarzinom derzeit noch nicht abschließend bewertet werden [258].

In Analogie zu anderen gynäkologischen Tumoren gibt es auch beim endometrioiden Adenokarzinom verschiedene Invasionsmuster [259]. Hier kommt offenbar dem sog. MELF-pattern (microcystic, elongated and fragmented glands) aufgrund einer hohen Frequenz (okkult) Lymphgefäßeinbrüche, einer höheren Zahl an Lymphknotenmetastasen sowie der Assoziation zur epithelial-mesenchymalen Transition eine besondere prognostische Bedeutung zu [249], [197], [206], [207], [260].

Der immunhistochemische Nachweis von Steroidhormonrezeptoren wird sowohl beim Typ-I- [261] als auch beim Typ-II-Karzinom [262] als prognostisch relevant diskutiert. Dabei kommt beim endometrioiden Adenokarzinom offenbar dem Verhältnis der Expression von Estrogenrezeptor alpha zu -beta [263] sowie dem Verlust des Progesteronrezeptors [264] eine besondere Bedeutung zu. Die Evidenz dazu ist jedoch derzeit als ungenügend einzuschätzen.

Die Bestimmung der proliferativen Aktivität mittels DNA-Zytometrie wird insbesondere in den skandinavischen Ländern als prognostisch relevant diskutiert [265]. Diese Methode ist jedoch in Deutschland nicht überall verfügbar und die Majorität der zytometrischen Studien separieren nicht zwischen Typ-I- und Typ-II-Karzinomen, dem Grading und der Tiefe der myometranen Infiltration [266]. Daher besitzt die DNA-Zytometrie derzeit in den deutschsprachigen Ländern keine ausreichende prognostische Relevanz.

Im Rahmen des „Cancer Genome Atlas“-Projektes (TCGA) wurden vier molekulare Subtypen identifiziert [267]: der POLE ultramutierte, der mikrosatelliteninstabile hypermutierte, der mikrosatellitenstabile sowie der seröse Subtyp. Obwohl zahlenmäßig der geringste, weist der Polymerase  $\epsilon$  mutierte Subtyp (POLE-Mutation) eine sehr günstige Prognose auf [268], gefolgt vom mikrosatelliteninstabilen hypermutierten Subtyp, der auch bei sporadischen Endometriumkarzinomen vorkommt [230]. Derzeit spielt die molekulare Subtypisierung noch keine Rolle in der Therapieentscheidung.

Basierend auf der molekularen Subtypisierung des Endometriumkarzinoms und in Analogie zum Mammakarzinom ist unter Verwendung der immunhistochemischen Expression von Estrogenrezeptor (ER), Progesteronrezeptor (PR) und Her-2, versucht worden, intrinsische Subtypen (ER+/PR+/HER2+, ER+/PR+/HER2-, ER-/PR-/HER2+ und ER-/PR-/HER2-) zu definieren [269]. Eine Unterscheidung, die derzeit keine praktische Bedeutung hat.

Unter anderem zur Definition therapeutisch relevanter Moleküle im Rahmen der Targeted-Therapie sind zahlreiche molekulare Marker beim Endometriumkarzinom untersucht worden. Derzeit spielen diese jedoch im Rahmen der Therapieentscheidung außerhalb von Studien noch eine untergeordnete Rolle [230], [227], [233].

In den vergangenen Jahren wurden eine Reihe von Nomogrammen zur Prognoseabschätzung beim Endometriumkarzinom evaluiert [270], [271], [272], [273]. Von diesen ist jedoch derzeit keines allgemein akzeptiert.

Eine auf morphologischen Faktoren beruhende Risikostratifizierung des Endometriumkarzinoms, basierend auf einem Konsens der European Society for Medical Oncology (ESMO), der European Society for Radiotherapy & Oncology (ESTRO) und der European Society of Gynaecological Oncology (ESGO) ist in Abbildung 4 zusammengefasst [247], [248].

**Abbildung 4: Risikostratifizierung des Endometriumkarzinoms, nach der European Society for Medical Oncology (ESMO), der European Society for Radiotherapy & Oncology (ESTRO) und der European Society of Gynaecological Oncology (ESGO) [247], [248]**

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

**Tabelle 15: Prognosefaktoren beim Endometriumkarzinom/MMMT**

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

## 5. Therapie der Präkanzerosen und des frühen Endometriumkarzinoms

### 5.1. Endometriumhyperplasien

#### 5.1.1. Endometriumhyperplasien ohne Atypien

5.1	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Eine Endometriumhyperplasie ohne Atypien soll nicht durch Hysterektomie behandelt werden.
Level of Evidence <b>3</b>	Literatur: [149]
	Konsensstärke: starker Konsens (96 %)

#### Hintergrund

Die WHO definiert in ihrer aktuellen Nomenklatur die

1. Endometriumhyperplasie ohne Atypien,
2. die atypische Endometriumhyperplasie (AEH), synonym: endometrioides intraepitheliales Hyperplasie = EIN [149].

Bei der Endometriumhyperplasie ohne Atypien handelt es sich um eine benigne Veränderung, die in der Regel beobachtet bzw. konservativ behandelt wird (z. B. systemische Gestagene, orale Kontrazeptiva, Gestagen-IUP, Gewichtsreduktion; cave: östrogen-/androgenproduzierender Tumor) und nur in Ausnahmefällen operiert wird. Das Risiko für die Entstehung eines invasiven Karzinoms liegt bei 1 % [149].

## 5.1.2. Atypische Endometriumhyperplasie (AEH)

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

5.2	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Bei postmenopausalen Patientinnen und bei prämenopausalen Patientinnen mit abgeschlossener Familienplanung und Vorliegen einer atypischen Hyperplasie des Endometriums soll eine totale Hysterektomie ggf. eine Adnexektomie durchgeführt werden.
Level of Evidence <b>1</b>	Literatur: [274], [149]
	Konsensstärke: starker Konsens (100 %)

#### Hintergrund

Bei der Endometriumhyperplasie mit Atypien besteht ein Entartungsrisiko von bis zu 30 % [149]. In bis zu 60 % liegt bei der im Abradat oder der Biopsie gestellten Diagnose „Endometriumhyperplasie mit Atypie“ im Hysterektomiepräparat schon ein invasives Karzinom vor [274].

Die in der früheren WHO-Klassifikation enthaltene Gruppe „komplexe Endometriumhyperplasie ohne Atypien“ wurde aufgegeben und ist jetzt in der Gruppe „Endometriumhyperplasie ohne Atypien“ enthalten [149].

Bei atypischen Endometriumhyperplasien (AEH) und EC pT1a, G1 führt die totale Hysterektomie (+ Adnexektomie) zu krankheitsspezifischem 5-Jahres-Überleben von mindestens 99 % [275]. Bei einer suprazervikalen Hysterektomie bzw. einer Endometriummablation verbleibt Endometrium im Uterus bzw. dem Zervixstumpf, so dass diese Operationen bei einer AEH nicht zu empfehlen sind [192].

In Anbetracht des hohen Entartungsrisikos einer atypischen Endometriumhyperplasie treten mögliche Einschränkungen der Lebensqualität durch die Hysterektomie (s. S3-Leitlinie „Indikation und Methodik der Hysterektomie bei benignen Erkrankungen“, Version 1.2, April 2015, AWMF-Registernummer: 015/070, <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-070.html>) [276] in den Hintergrund. Lediglich ein noch nicht erfüllter Kinderwunsch sollte einen Verzicht auf eine Hysterektomie bei atypischer Endometriumhyperplasie als Option eröffnen.

## 5.1.2.2. Vorgehen bei AEH bei prämenopausalen Frauen

5.3	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	Bei Vorliegen einer atypischen Hyperplasie können im Rahmen der Durchführung einer Hysterektomie und beidseitiger Salpingektomie bei prämenopausalen Frauen die Ovarien belassen werden, sofern keine Anhaltspunkte für eine hereditäre Disposition für ein Ovarialkarzinom (z. B. BRCA-Mutation oder Lynch-Syndrom) vorliegen.
	Konsensstärke: starker Konsens (100 %)

**Hintergrund**

Zu den Risiken der Belassung der Adnexe bei prämenopausalen Frauen, die wegen einer AEH eine Hysterektomie erhalten, gibt es keine Studien. Nach heutigem Kenntnisstand kann mit der Patientin zur Prophylaxe eines Tuben-/Ovarial-/Peritonealkarzinoms die Entfernung beider Salpingen besprochen werden [277].

Beim endometrioiden EC pT1 wurde in einer Metaanalyse von 5 Fall-/Kontrollstudien kein Unterschied im Gesamtüberleben gefunden, wenn die Ovarien entfernt bzw. belassen wurden [278]. Wenn man dieses Ergebnis (LoE 4) für das frühe EC akzeptiert, könnte es auch für AEH gelten.

Bei Frauen mit einer AEH und mit einer familiären Disposition für ein Ovarialkarzinom sollten die Ovarien nicht belassen werden. Ein Lynch-Syndrom sollte unabhängig von der Familienanamnese ausgeschlossen werden (s. Kapitel 10 „Hereditäre Endometriumkarzinome“).

## 5.1.2.3. Fertilitätserhalt bei Frauen mit AEH

5.4	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	Bei Wunsch nach Uteruserhalt können bei Vorliegen einer atypischen Hyperplasie Uterus und Adnexe belassen werden, wenn die Patientin darüber informiert wurde, dass die fast immer zur Heilung führende Standardbehandlung die totale Hysterektomie ist, sie mit engmaschiger Kontrolle einverstanden ist und die Aufklärung über die Notwendigkeit der Hysterektomie nach Erfüllung oder Aufgabe des Kinderwunsches erfolgt ist.
	Konsensstärke: starker Konsens (100 %)

5.5	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	Bei Wunsch nach Uteruserhalt können bei Vorliegen einer atypischen Hyperplasie Uterus und Adnexe belassen werden, wenn zur Diagnosesicherung eine Hysteroskopie mit gezielter Biopsie oder mit Abrasio vorgenommen wurde und die Diagnose „atypische Hyperplasie“ durch einen in der gynäkologischen Pathologie erfahrenen Pathologen gestellt oder bestätigt wurde.
	Konsensstärke: starker Konsens (100 %)

<b>5.6</b>	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Bei Wunsch nach Uteruserhalt können bei Vorliegen einer atypischen Hyperplasie Uterus und Adnexe belassen werden, wenn eine Laparoskopie mit vaginalem Ultraschall oder mit MRT zur bestmöglichen Beurteilung des Risikos eines Adnexbefalls/einer myometranen Infiltration erfolgt ist.
	Konsensstärke: starker Konsens (96 %)

<b>5.7</b>	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Wenn nach 6 Monaten konservativer Behandlung eine Komplettremission der AEH zu verzeichnen ist, sollte die geplante Schwangerschaft angestrebt werden.
	Konsensstärke: starker Konsens (100 %)

<b>5.8</b>	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Wenn aktuell kein Kinderwunsch besteht, soll eine Erhaltungstherapie durchgeführt werden. Alle 6 Monate soll eine Endometriumbiopsie erfolgen.
	Konsensstärke: starker Konsens (100 %)

<b>5.9</b>	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Nach Erfüllung oder Aufgabe des Kinderwunsches soll eine totale Hysterektomie (mit +/- beidseitiger Salpingektomie +/-, beidseitiger Ovarektomie) erfolgen.
Level of Evidence <b>4</b>	Literatur: [279], [280], [281], [282], [283]
	Konsensstärke: starker Konsens (100 %)

### Hintergrund

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

Bisher wurden zahlreiche Arbeiten über die konservative Therapie von Patientinnen mit atypischer Endometriumhyperplasie (AEH) und frühem EC publiziert [192], [280]. Nur wenige dieser Publikationen erfüllen die Qualitätskriterien (Mindestanzahl an Patientinnen, Mindestbehandlungsdauer, ausreichende Nachbeobachtung u. a.), die sie für einen systematischen Review verwertbar erscheinen ließen.

Seit 2012 sind 5 Metaanalysen und systematische Reviews erschienen, die, obwohl sie auf dem gleichen Pool von Publikationen basierten, zu variierenden Aussagen kamen [279], [280]. Die eingesetzten konservativen Therapien unterschieden sich erheblich:



Hydroxyprogesteron 500 mg/d oral, Medroxyprogesteronacetat 10–1800 mg/d oral, Megestrolacetat 160 mg/d oral, natürliches Progesteron 200 mg/d oral 14.–25. Zyklustag, Gestagen-IUP u. a. [279], [280].

Die Gruppe um Bristow, einem US-amerikanischen gynäkologischen Onkologen, fand 45 geeignete Studien mit 391 Patientinnen. 66 % dieser Frauen mit AEH hatten unter konservativer Therapie eine komplette Remission. Bei 14 % der Patientinnen persistierte die AEH, bei 23 % kam es nach initialer Remission zu einem Rezidiv. 41 % der Frauen mit konservativ behandelter AEH wurden schwanger [279].

Eine britische Arbeitsgruppe wählte 34 brauchbare Publikationen mit 154 Patientinnen aus. 86 % der Frauen hatten eine Remission, 26 % ein Rezidiv und 26 % eine Lebendgeburt [281].

Eine australische Arbeitsgruppe fand nur 12 Publikationen, die ihren Kriterien entsprachen, mit 117 Patientinnen. Hier hatten 74 % der Frauen mit AEH eine komplette Remission, bei 2,7 % persistierte die AEH und bei 20 % kam es nach anfänglichem Ansprechen zu einem Rezidiv [282].

Eine französische Arbeitsgruppe fand 24 Studien, die ihren Qualitätsanforderungen entsprachen, publizierte aber die gepoolten Ergebnisse für AEH und EC (s. u.) [283].

Die Therapie der AEH mit einem Levonorgestrel-IUP bietet theoretisch den Vorteil der hohen lokalen Gestagenkonzentration bei geringer systemischer Gestagenbelastung [280]. Die vorliegenden Studien liefern widersprüchliche Ergebnisse und sind methodologisch unzureichend (zu kleine Fallzahlen, retrospektive Fallsammlungen) [280]. Die Analyse der Cochrane Collaboration von 2013 kommt zu dem Ergebnis, dass es keine geeigneten Studien gibt, die die Sicherheit und Wirksamkeit eines Levonorgestrel-IUP zur Behandlung der AEH belegen [280].

Angesichts der möglichen klinischen Konsequenzen (u. a. unnötige Hysterektomie bei jüngeren Frauen versus unzureichende Würdigung einer potenziell lebensbedrohlichen Krebserkrankung) und den großen Schwierigkeiten in der pathologischen Differenzialdiagnose (EH ohne Atypien, EH mit Atypien, gut differenziertes endometrioides EC) ist es sinnvoll, die Zweitmeinung eines mit dieser Problematik besonders vertrauten Pathologen einzuholen [192].

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

Da häufig ein nicht detektiertes synchrones invasives EC vorliegt, ist es ratsam, auch die AEH konservativ mit einer Dosierung zu behandeln, die beim manifesten EC Wirkung zeigt (Medroxyprogesteronacetat 200–250 mg/d oral; Megestrolacetat 160–200 mg/d) (s. Kapitel 9 „Nachsorge/Rezidiv/Metastasen des Endometriumkarzinoms“, Statement 9.14).

Es werden histologische Kontrollen (Pipelle, Hysteroskopie, fraktionierte Abrasio) nach 6 Monaten empfohlen. Persistiert die AEH oder tritt ein Progress zum EC auf, ist die Hysterektomie indiziert [192]. Angesichts der relevanten Rezidivrate nach zunächst erfolgreicher konservativer Behandlung der AEH sollte nach Erfüllung oder Aufgabe des Kinderwunsches die Hysterektomie durchgeführt werden [192], [283]. Untersuchungen zur Lebensqualität unter konservativer Therapie der AEH liegen nicht vor.

## 5.2. Frühes Endometriumkarzinom

### 5.2.1. Vorgehen beim frühen Endometriumkarzinom

5.10	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Bei Vorliegen eines frühen Endometriumkarzinoms soll eine Hysterektomie und beidseitige Adnexektomie durchgeführt werden.
Level of Evidence <b>3</b>	Literatur: [275]
	Konsensstärke: starker Konsens (100 %)

#### Hintergrund

Bei Vorliegen eines frühen Endometriumkarzinoms (endometrioid pT1a, G1) führt die totale Hysterektomie mit beidseitiger Adnexektomie zu einem krankheitsspezifischen 5-Jahres-Überleben von 99 % [275].

### 5.2.2. Belassung der Adnexe bei prämenopausalen Frauen mit frühem Endometriumkarzinom

5.11	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	Bei Vorliegen eines endometrioiden EC G1, G2 pT1a können im Rahmen der Durchführung einer Hysterektomie und beidseitigen Salpingektomie bei prämenopausalen Frauen die Ovarien belassen werden, sofern keine Anhaltspunkte für eine hereditäre Disposition für ein Ovarialkarzinom (z. B. BRCA-Mutation, Lynch-Syndrom) vorliegen und die Patientin über das Risiko aufgeklärt ist.
	Konsensstärke: Konsens (79 %)

#### Hintergrund

Die Daten zur Belassung der Ovarien beim frühen Endometriumkarzinom sind im Hintergrundtext zur AEH aufgeführt. Zu beachten ist jedoch, dass auch bei jungen Frauen mit frühem Endometriumkarzinom G1 oder pT1a in ca. 15 % synchrone Ovarialkarzinome bzw. ovarielle Metastasen auftreten können [284].

Es ist zu beachten, dass in der präoperativen Bildgebung und selbst bei intraoperativer Beurteilung der Ovarien ein Teil dieser Tumoren nicht aufgefallen war [284].

In einer retrospektiven Kohortenstudie von 282 jungen Frauen (15–49 Jahre) mit Endometriumkarzinom hatten 27 ein Lynch-Syndrom (9,6%), 151 (53,4%) eine Östrogendominanz (Adipositas, PCOS usw.) und 104 (36,8%) weder ein Lynch-Syndrom noch eine Östrogendominanz. Bei den Patientinnen mit Lynch-Syndrom fand sich in 23,1% ein synchrones Ovarialkarzinom, bei den Frauen mit Östrogendominanz in 6,6% und bei den EC-Patientinnen aus der „Weder-noch“-Gruppe in 21% [285].

### 5.2.3. Synchrones Endometrium- und Ovarialkarzinom

Frauen mit Endometriumkarzinom (EC) haben in seltenen Fällen ein synchrones Ovarialkarzinom. In einer Analyse der US-amerikanischen Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (SEER)-Datei fand sich unter 56.986 Patientinnen mit Ovarialkarzinom in 1709 (3 %) Fällen ein synchrones EC [286]. Junge Frauen mit EC haben hingegen ein deutlich erhöhtes Risiko für ein synchrones Endometrium- und Ovarialkarzinom (SEOC), das in der Literatur zwischen 11 % bis 36 % angegeben wird [287], [288], [289], [284], [290]. Diese Tatsache hat wichtige Konsequenzen für die Beratung und die Therapie von jungen Frauen mit EC.

In > 70 % der Fälle handelt es sich bei SEOC um synchrone endometrioiden Adenokarzinome sowohl im Endometrium als auch im Ovar. Basierend auf dieser histologischen Übereinstimmung und aufgrund von Klonalitätsanalysen wurde für SEOC eine gemeinsame, monoklonale Herkunft vorgeschlagen [291]. In den meisten Fällen von SEOC werden sowohl das EC als auch das Ovarialkarzinom in einem frühen Erkrankungsstadium diagnostiziert und die Prognose von Frauen mit SEOC ist daher gut. So berichten z. B. Oranratanaphan et al. [287] über eine 5-Jahres-Überlebensrate von 64 % bei Frauen mit SEOC im Vergleich zu nur 48 % bei Frauen mit EC und Ovarialmetastasierung.

Die Unterscheidung zwischen SEOC und einem EC mit Ovarialmetastasierung ist mitunter schwierig und basiert sowohl auf klinikopathologischen Kriterien als auch auf immunhistochemischen Analysen wie z. B. PAX-8, das in primären Ovarialkarzinomen, nicht jedoch in EC-Metastasen exprimiert wird [292]. In der Literatur wird die Rate an Ovarialmetastasen sehr unterschiedlich angegeben und liegt zwischen 12 % [284] und 87 % [287], was auf eine schwierige histopathologische Zuordnung hinweist.

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

Junge Frauen mit SEOC haben ein erhöhtes Risiko für die Trägerschaft einer hereditären non-polyposis colon cancer (HNPCC) Syndrom-assoziierten Mutation (Lynch-Syndrom). Während bei Frauen mit EC die Rate von Lynch-Syndromen etwa zwischen 4 % und 11 % liegt [293], weisen junge Frauen mit SEOC in etwa 40 % der Fälle ein Lynch-Syndrom auf [290]. Die Durchführung eines Lynch-Syndrom-Screenings soll daher bei jungen Frauen mit SEOC durchgeführt werden. (s. auch Kapitel 10 „Hereditäre Endometriumkarzinome“, Empfehlung 10.6).

### 5.2.4. Fertilitätserhalt bei Frauen mit frühem Endometriumkarzinom

5.12	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Bei Frauen mit nicht abgeschlossener Familienplanung und Endometriumkarzinom und Wunsch nach Fertilitätserhalt können Uterus und Adnexe belassen werden, wenn die Patientin darüber aufgeklärt wurde, dass die fast immer zur Heilung führende Standardbehandlung die totale Hysterektomie ist und die Patientin auf die kurative Behandlung eines Malignoms vorübergehend auf eigene Verantwortung verzichtet, in Kenntnis der möglicherweise fatalen Folgen (Progression der Erkrankung, Metastasierung), selbst wenn eine Schwangerschaft ausgetragen wird.
	Konsensstärke: starker Konsens (100 %)
5.13	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Bei Wunsch nach Uteruserhalt können bei Vorliegen eines frühen Endometriumkarzinoms Uterus und Adnexe erhalten werden, wenn der Patientin eine Beratung durch einen Reproduktionsmediziner zur Beurteilung der Chancen der Erfüllung eines Kinderwunsches empfohlen wurde.
	Konsensstärke: starker Konsens (100 %)
5.14	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Bei Wunsch nach Uteruserhalt und frühem Endometriumkarzinom können Uterus und Adnexe belassen werden, wenn die Patientin mit engmaschiger Kontrolle einverstanden ist und die Aufklärung über die Notwendigkeit der Hysterektomie nach Erfüllung oder Aufgabe des Kinderwunsches erfolgt ist.
	Konsensstärke: starker Konsens (100 %)
5.15	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Bei frühem Endometriumkarzinom und Wunsch nach Erhalt der Fertilität können Uterus und Adnexe belassen werden, wenn durch eine Hysteroskopie mit gezielter Biopsie oder mit Abrasio und Beurteilung durch einen in gynäkologischer Pathologie erfahrenen Pathologen die Diagnose eines gut differenzierten (G1) endometrioiden EC, das Progesteronrezeptoren exprimiert, gestellt wurde.
	Konsensstärke: starker Konsens (100 %)

<b>5.16</b>	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Bei frühem Endometriumkarzinom (pT1a, G1) und Wunsch nach Erhalt der Fertilität können Uterus und Adnexe belassen werden, wenn durch Laparoskopie mit vaginalem Ultraschall oder mit MRT ein Adnexbefall bzw. eine myometrane Infiltration soweit wie möglich ausgeschlossen wurde.
	Konsensstärke: starker Konsens (100 %)

<b>5.17</b>	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Bei frühem Endometriumkarzinom und Wunsch nach Fertilitätserhalt können Uterus und Adnexe belassen werden, wenn eine suffiziente medikamentöse Behandlung mit Medroxyprogesteronacetat oder Megestrolacetat oder einem Levonorgestrel-IUP erfolgt.
	Konsensstärke: starker Konsens (100 %)

<b>5.18</b>	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Wenn nach sechsmonatiger konservativer Behandlung eine komplette Remission des Endometriumkarzinoms zu verzeichnen ist, sollte ggf. in Kooperation mit einem Reproduktionsmediziner die geplante Schwangerschaft angestrebt werden.
	Konsensstärke: Konsens (74 %)

<b>5.19</b>	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Bei EC-Patientinnen (pT1a ohne Myometriuminfiltration, G1) ohne aktuellen Kinderwunsch sollte eine Erhaltungstherapie (Levonorgestrel-IUP, orale Kontrazeptiva, zyklische Gestagene) erfolgen und alle 6 Monate eine Endometriumbiopsie durchgeführt werden.
	Konsensstärke: starker Konsens (100 %)

<b>5.20</b>	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Wenn nach sechsmonatiger konservativer Behandlung kein Ansprechen des Karzinoms zu verzeichnen ist, sollte die Hysterektomie durchgeführt werden.
	Konsensstärke: starker Konsens (100 %)

5.21	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	<p>Bei Wunsch nach Uteruserhalt können bei Vorliegen eines endometrioiden Adenokarzinoms des Endometriums cT1A, G1 ohne Hinweis auf Myometriuminfiltration, mit Expression des Progesteronrezeptors Uterus und Adnexe belassen werden, wenn folgende Voraussetzungen erfüllt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Information, dass die fast immer zur Heilung führende Standardbehandlung die totale Hysterektomie ist,</li> <li>• Einverständnis mit engmaschiger Nachsorge,</li> <li>• Aufklärung über Notwendigkeit der Hysterektomie nach Erfüllung oder Aufgabe des Kinderwunsches,</li> <li>• zur Diagnosesicherung Hysteroskopie mit gezielter Biopsie oder Abrasio,</li> <li>• Laparoskopie mit vaginalem Ultraschall oder mit MRT zum Ausschluss eines Adnexbefalls/einer myometranen Infiltration,</li> <li>• Diagnose durch einen in der gynäkologischen Pathologie erfahrenen Pathologen gestellt oder bestätigt,</li> <li>• Behandlung mit MPA oder MGA oder LNG-IUD,</li> <li>• nach 6 Monaten erneute Hysteroskopie mit Abrasio sowie Bildgebung. Wenn kein Ansprechen, Hysterektomie,</li> <li>• bei kompletter Remission Anstreben der Schwangerschaft (Reproduktionsmediziner),</li> <li>• falls aktuell kein Kinderwunsch besteht: Erhaltungstherapie und alle 6 Monate Endometriumbiopsie,</li> <li>• nach Erfüllung oder Aufgabe des Kinderwunsches: totale Hysterektomie und beidseitige Adnexextirpation empfehlen.</li> </ul>
Konsensstärke: Konsens (90 %)	

### Hintergrund

EC sind Malignome, die unbehandelt meistens zum Tod führen. Die Mehrzahl der EC in frühen Stadien mit guter Differenzierung werden nahezu 100 % durch eine Hysterektomie geheilt. Ein Verzicht auf diese kurative Operation bedarf einer strengen Indikationsstellung. Es sollte ein konkreter Kinderwunsch und nicht nur ein abstrakter Wunsch nach Erhalt der Fertilität vorliegen. Der Patientin soll erläutert werden, dass sie auf eine kurative Behandlung eines Malignoms zumindest vorübergehend verzichtet, mit möglicherweise fatalen Folgen (Progression der Erkrankung, Metastasierung), selbst wenn eine Schwangerschaft ausgetragen wird [281].

Gunderson et al. [279] berichteten in ihrem systematischen Review von 48 % Remissionen von EC G1 unter konservativer Therapie. Die mediane Zeit bis zum Ansprechen betrug 6 Monate. 35 % der Frauen, deren EC ursprünglich angesprochen hatte, erlitten ein Rezidiv. 35 % der Patientinnen mit EC wurden schwanger.

Gallos et al. [281] berichteten von einer Remissionsrate von 76 %, einer Rezidivrate von 40 % und einer Lebendgeburtenrate von 28 %. 3,6 % der Frauen entwickelten ein Ovarialkarzinom, 2 % hatten einen Progress zu höheren Stadien, 2 von 408 konservativ behandelten EC-Patientinnen verstarben an ihrer Erkrankung.

Die australische Analyse der Literatur fand eine komplette Remission unter oraler Gestagentherapie bei 72 % der EC-Patientinnen und eine Rezidivrate von 20 %. 3 % der Frauen hatten unter Gestagentherapie einen Progress des EC [282].

Die französische Analyse, die die Daten für AEH und EC poolte, fand eine Remissionsrate von 81 % und eine Rezidivrate (nach initialem Ansprechen) von 30 %, die Schwangerschaftsrate betrug 32 %, bei 15% der Patientinnen mit EC trat eine Progression auf [283]. Die französische Analyse zeigte, dass nach neunmonatiger konservativer Behandlung nicht mehr mit weiteren Remissionen zu rechnen war. Die Rezidivwahrscheinlichkeit nach initial erfolgreicher konservativer Behandlung nahm jedoch kontinuierlich zu [283].

In den Studien, die analysiert wurden, fanden stark variierende Gestagendosen Anwendung. Eine eindeutige Dosisempfehlung kann deshalb nicht gemacht werden. Es erscheint der Leitliniengruppe logisch, hier Dosen anzuwenden, die in der Therapie des fortgeschrittenen EC wirksam sind (Medroxyprogesteronacetat 200–250 mg/d oral; Megestrolacetat 160–200 mg/d oral) [294], [295].

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

## 6. Operative Therapie des Endometriumkarzinoms

### 6.1. Grundlagen der operativen Therapie

Die Grundlage der operativen Therapie des Endometriumkarzinoms ist die totale Hysterektomie und beidseitige Adnexektomie (s. o. Kapitel 5 „Therapie der Präkanzerosen und des frühen Endometriumkarzinoms“). In Ausnahmefällen kann auf die operative Entfernung der Ovarien verzichtet werden (s. Kapitel 5; Empfehlungen 5.11–5.17 und 5.21).

#### 6.1.1. Parametrienresektion

6.1	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Beim Endometriumkarzinom cT2 bzw. pT2 (mit histologischem Nachweis eines Befalls des Zervixstromas) ohne klinischen Verdacht auf eine Parametrieninfiltration soll keine radikale Hysterektomie (Parametrienresektion) durchgeführt werden.
Level of Evidence <b>3</b>	Literatur: [188]
	Konsensstärke: starker Konsens (97 %)

#### Hintergrund

Traditionell wurde beim EC des Stadium pT2 (Befall des Zervixstromas) die radikale Hysterektomie (Resektion der Parametrien) empfohlen [296]. Diese Empfehlung basierte auf kleinen Fallserien, wie z. B. Tamussino et al. [297], die bei 2 von 16 Patientinnen mit Zervixbefall ein kontinuierliches Vorwachsen des Karzinoms vom Zervixstroma in die Parametrien fanden.

Watanabe et al. [298] untersuchten retrospektiv die Daten von 334 EC-Patientinnen, die eine radikale Hysterektomie erhalten hatten. Bei 28 Patientinnen fand sich ein Befall der Parametrien, davon nur 5 Fälle mit direktem Vorwachsen, 4 mit parametranem Lymphknotenbefall und 22 mit Lymph- oder Hämangiosis. 8 Patientinnen mit Parametrienbefall hatten ein Stadium I, 20 ein Stadium III und keine ein Stadium II.

Die japanische GOTIC-Studiengruppe [188] analysierte retrospektiv die Daten von 300 EC-Patientinnen mit Verdacht auf makroskopischen Zervixbefall. 74 Frauen hatten eine radikale, 112 eine modifiziert radikale und 114 eine einfache Hysterektomie erhalten. Der Typ der Hysterektomie hatte keinen Einfluss auf die Rate an Lokalrezidiven, das progressionsfreie und das Gesamtüberleben, selbst wenn ein eindeutiger Zervixbefall am Hysterektomiepräparat nachgewiesen wurde. Bei den Gruppen mit radikaler bzw. modifiziert radikaler Hysterektomie fanden sich signifikant häufiger intraoperative Komplikationen und postoperative Miktionsstörungen. Bei Befall der Parametrien liegt ein Stadium pT3b vor, das unter dem Aspekt der R0-Resektion mit einer radikalen Hysterektomie behandelt werden sollte.



## 6.2. Lymphonodektomie

<b>6.2</b>	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Alle suspekten oder palpatorisch bzw. makroskopisch vergrößerten Lymphknoten sollen entfernt werden.
	Konsensstärke: starker Konsens (96 %)

<b>6.3</b>	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Ein Lymphknotensampling unauffälliger Lymphknoten soll nicht durchgeführt werden.
	Konsensstärke: Konsens (84 %)

<b>6.4</b>	<b>Evidenzbasierte Empfehlung (QI Nr. 1)</b>
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Beim Typ-I-Endometriumkarzinom (ICD-0: 8380/3, 8570/3, 8263/3, 8382/3, 8480/3) pT1a, G1/2 soll keine systematische Lymphadenektomie bei klinisch unauffälligen LK durchgeführt werden.
Level of Evidence <b>1</b>	Literatur: [299]
	Konsensstärke: Konsens (93 %)

### Hintergrund

Die Stadieneinteilung bei Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom basiert auf dem Ergebnis der Stagingoperation (FIGO 1988), s. hierzu Kapitel 4.5, dort insbesondere Tabelle 14. Die Entfernung von Lymphknoten aus dem Lymphabflussgebiet des Tumors dient der Detektion vom tumorbehafteten Lymphknoten zwecks a) Bestimmung der Prognose, b) Identifikation von Patientinnen in einem fortgeschrittenen Stadium, die eine adjuvante systemische Therapie benötigen, c) eventuell therapeutischen Zwecken bei Intermediate- und High-risk-Patientinnen.

Über alle Stadien besteht eine ca. 15 %ige Wahrscheinlichkeit, bei der Diagnose eines Endometriumkarzinoms eine Lymphknotenmetastasierung zu haben [300]. Diese Häufigkeit variiert jedoch je nach Ausmaß der myometranen Infiltration und dem Grading von ca. 0 % bis 31 % [301]. Die Lymphknotenmetastasierung ist ein prognostischer Faktor, wobei eine zunehmende absolute Zahl an LK-Metastasen, das Verhältnis von positiven LK zu der Gesamtzahl entfernter LK und die Lokalisation der LK-Metastasen mit der Prognose korreliert sind [302], [303]. Ca. 22 % der Patientinnen im präoperativ vermuteten Stadium I zeigen nach operativem Staging ein höheres Tumorstadium [304].

Eine aktuelle Cochrane-Analyse fasst im Sinne einer Metaanalyse die Ergebnisse der beiden einzigen publizierten prospektiv randomisierten Studien zur Durchführung der Lymphadenektomie beim frühen Endometriumkarzinom zusammen [299]: Der ASTEC-

Trial untersuchte die Überlebensrate von Standardchirurgie (HE plus BSO) versus Standardchirurgie plus Lymphadenektomie bei Patientinnen mit in der präoperativen Diagnostik auf das Korpus beschränktem Endometriumkarzinom [305]. Insgesamt wurden 1.408 Patientinnen in einen Standardchirurgie- (n = 704) und einen Lymphadenektomiearm (n = 704) randomisiert.

Im Standardarm wurde eine abdominale Hysterektomie mit bilateraler Salpingo-Oophorektomie (BSO), peritonealer Spülung und Palpation von paraaortalen Lymphknoten mit Entfernung der verdächtigen Lymphknoten durchgeführt. Im Lymphadenektomiearm wurden zusätzlich die iliakalen Lymphknoten und die Lymphknoten der Fossa obturatoria systematisch entfernt. Postoperativ erfolgte eine risikoadaptierte (low, intermediate-risk, high) Randomisation hinsichtlich der Durchführung einer adjuvanten Radiotherapie versus nihil.

79 % der Patientinnen hatten ein endometrioides Adenokarzinom, 6 % ein nicht näher spezifiziertes Adenokarzinom, 2 % ein klarzelliges, 4 % ein serös-papilläres, 4 % ein Mischepithelkarzinom und 5 % ein Karzinom aus sonstigen Kategorien. 13 % der Patientinnen hatten ein FIGO(1988)-Stadium IA; 42 % IB; 24 % IC; 5 % IIA; 8 % IIB; 7 % III/IV, und von 1 % war das FIGO-Stadium nicht bekannt. 32 % der Patientinnen hatten Grad 1; 43 % Grad 2; 22 % Grad 3; bei 2 % traf dies nicht zu, und von 1 % war es unbekannt. Die 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate (OS) betrug für den Standardarm 81 % (95 % CI 77 %–85 %) und für den Lymphadenektomiearm 80 % (95 % CI 76 %–84 %). Die rezidivfreie 5-Jahres-Überlebensrate (RFS) lag im Standardarm mit 79 % (95 % CI 75 %–83 %) höher als in der Lymphadenektomiegruppe (73 % [95 % CI 69 %–77 %], war jedoch nicht signifikant unterschiedlich. Risikostratifiziert (low, intermediate- bzw. high-risk) wurde der relative Effekt einer zusätzlichen Lymphadenektomie versus alleiniger Standardchirurgie bestimmt, wobei kein sich kein Vorteil zugunsten der Lymphadenektomie ergab (OS p = 0,55; RFS p = 0,35). Auffällig war eine höhere Lymphödeme rate im Lymphadenektomiearm (mäßig bis schwer) im Vergleich zum Standardarm.

Die Autoren folgerten, dass es keinen Vorteil für OS und DFS zugunsten der Durchführung der Lymphadenektomie gibt und dass eine pelvine Lymphadenektomie für die Behandlung von Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom im Frühstadium nicht als Routineverfahren empfohlen werden kann.

Benedetti Panici et al. [306] fanden in ihrem RCT ähnliche Ergebnisse. 514 Patientinnen mit einem endometrioiden oder adenosquamösen Endometriumkarzinom im präoperativen FIGO(1988)-Stadium I wurden in einen Lymphadenektomie- (n = 264) und einen Kontrollarm ohne Lymphadenektomie (n = 250) randomisiert. Standardtherapie in beiden Armen war die Hysterektomie mit bilateraler Salpingo-Oophorektomie.

In der Lymphadenektomiegruppe wurden die folgenden Lymphknoten entfernt: externe iliakale Lymphknoten, obturatorische einschließlich interiliakaler Lymphknoten. Die Lymphadenektomie wurde mit der Entfernung der Lymphknoten abgeschlossen, die über den und lateral der „üblichen iliakalen Lymphknoten“ lokalisiert waren. Patientinnen mit FIGO(1988)-Stadium IB Grad 1 wurden von der Teilnahme ausgeschlossen. Das 5-Jahres-OS war in der Lymphadenektomiegruppe niedriger als in der Gruppe ohne Lymphadenektomie (85,9 % versus 90,0 %), aber der Unterschied zwischen beiden Gruppen war nicht signifikant (Todesfallrisiko 1,16; 95 % CI 0,67–2,02; p = 0,59). Das 5-Jahres-DFS zeigte zwischen den beiden Gruppen mit 81,0 % bzw. 81,7 % keinen signifikanten Unterschied (Unterschied zwischen beiden Gruppen Todesfallrisiko 1,20; 95 % CI 0,75–1,91; p = 0,41).

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

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

Entsprechend der Ergebnisse der beiden eingeschlossenen Studien schlussfolgerten die Autoren des Cochrane-Reviews, dass es bei vermuteter Erkrankung im Stadium I keinen Anhalt dafür gibt, dass die Durchführung im Vergleich mit dem Verzicht auf eine Lymphadenektomie das Sterbe- oder Rezidivrisiko verringern kann [299]. Zusätzlich besteht bei Durchführung einer Lymphadenektomie eine erhöhte operationsbedingte Morbidität mit vermehrter Lymphozelenbildung. Die Autoren halten auch fest, dass es derzeit keine Evidenz aus RCTs für Patientinnen mit fortgeschrittenem Tumorstadium bzw. hohem Rezidivrisiko gibt.

In Ergänzung der beiden prospektiv randomisierten Studien zeigten drei weitere Studien bei insgesamt 936 Low-risk-Patientinnen im Stadium I, G1 und G2 (sowie nach Mayo-Kriterien zusätzlich endometrioider Histologie und Tumordurchmesser  $< 2$  cm) ein exzellentes Gesamtüberleben (96–98,9 %) ohne Durchführung einer Lymphadenektomie [307], [308], [309]. Gleiche Ergebnisse findet auch eine SEER-Analyse mit über 50.000 Patientinnen [310].

In den beiden RCTs wurde nur eine pelvine LNE durchgeführt. In einer Arbeit aus der Mayo-Klinik zeigte die Arbeitsgruppe um Podratz [311], die eine qualifizierte systematische LNE durchführte, dass bei Patientinnen mit Stadium pT1c oder G3 oder mit Durchmesser des Tumors  $> 2$  cm 63 von 281 (22 %) Patientinnen Lymphknotenmetastasen hatten. Davon waren in 51 % sowohl pelvine als auch paraaortale Lymphknoten betroffen, in weiteren 16 % nur paraaortale Lymphknoten. Lediglich 33 % hatten einen isolierten Befall der pelvinen Lymphknoten.

Viele Autoren verstehen unter einer paraaortalen LNE die Entfernung der Lymphknoten bis zur Arteria mesenterica inferior und haben deutlich niedrigere Raten positiver paraaortaler Lymphknoten. Alle Autoren, die bis zum Nierenstiel lymphadenektomieren, haben ähnliche Zahlen wie die Gruppe um Podratz [311], da die Mehrzahl der paraaortalen Lymphknotenmetastasen in der Gegend des Nierenstiels liegen. Unter dieser Prämisse wurde in beiden randomisierten Studien wahrscheinlich nur ein Drittel der nodal positiven Patientinnen komplett lymphadenektomiert. In der italienischen Studie wurden im Mittel 30 pelvine Lymphknoten entfernt [306]. Im ASTEC-Trial wurden in 60 % der Operationen weniger als 15, in 35 % der Fälle weniger als 10 Lymphknoten entfernt. In beiden Studien fanden sich zahlreiche Patientinnen mit Low-risk-Tumoren (49 % im Nicht-LNE-Arm der britischen Studie).

Bei diesen Tumoren ist nur in einem minimalen Prozentsatz mit befallenen Lymphknoten zu rechnen und damit auch der potenzielle Nutzen der LNE sehr gering. In der italienischen Studie waren High-risk-Karzinome (seröse, klarzellige) mit unter 1 %, in der

britischen Studie mit 7 % vertreten. In der britischen Studie findet sich eine Häufung der Patientinnen mit niedrigeren Risiken in der Nicht-LNE-Gruppe [305]. In der italienischen Studie war die adjuvante Therapie völlig freigestellt. In der Nicht-LNE-Gruppe wurden 25 % der Frauen nachbestrahlt, in der LNE-Gruppe nur 17 % [306]. In der britischen Studie erfolgte nach der Operation sogar noch eine zweite Randomisierung ( $\pm$  Teletherapie). Die Indikation zur Brachytherapie war wiederum freigestellt und diese erfolgte in 52 % [305]. Man könnte rechnen, dass in der britischen Studie nur ein Drittel der Probandinnen eine ausreichende Wahrscheinlichkeit für positive Lymphknoten hatte. Von diesen wäre nur ein Drittel mit einer ausschließlich pelvinen LNE korrekt behandelt worden. Und bei diesen wiederum wurde nur in einem Drittel der Fälle eine ausreichende Anzahl von Lymphknoten entfernt. Dies bedeutet, dass weniger als 4 % der Patientinnen im LNE-Arm zur Beantwortung der Fragestellung beitragen kann.

Auch eine Schlussfolgerung der Autoren der italienischen Studie ist kritisch zu betrachten. Die Autoren weisen hierbei darauf hin, dass während der Studie zwei RCTs erschienen sind, die zeigten, dass die adjuvante Therapie nicht mit der Überlebensrate in Verbindung gebracht wurde, so dass der Effekt der adjuvanten Radiotherapie einen eingeschränkten Effekt auf das primäre Ergebnis dieser Studie (Gesamtüberlebensrate) hat. Dem gegenüber stehen die Ergebnisse eines aktuelleren Cochrane-Reviews, der einen Vorteil im Gesamtüberleben bei Durchführung einer adjuvanten platinhaltigen Chemotherapie fand – unabhängig von der Durchführung einer adjuvanten Radiotherapie [312].

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

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

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

Eine weitere Metaanalyse, die neben den oben diskutierten RCTs 7 weitere Beobachtungsstudien einschloss, zeigte, dass die Durchführung einer systematischen Lymphadenektomie (unsystematische Lymphadenektomie definiert als die Entfernung von  $\leq 10$ –11 Lymphknoten, systematische Lymphadenektomie  $\geq 10$ –11 LK) das OS bei Patientinnen mit Intermediate- und High-risk-Tumoren verbessert [313]. Kritisch anzumerken ist, dass die Metaanalyse ganz erheblich von den nicht prospektiv erhobenen SEER-Daten [275], die ja nach Unterauswertung in dieser Arbeit zwischen 62 % bis 72 % der Patientinnen beisteuern und einen starken einseitigen, ja dominierenden Effekt haben, beeinflusst wird. In dieser „Metaanalyse“ fehlt auch ein wesentliches Element von Metaanalysen, nämlich die Untersuchung auf die Robustheit der Aussage.

Eine andere Auswertung der gleichen SEER-Datenbank [314] dokumentiert einen ganz offensichtlichen, undetektierten Selectionsbias. In dem Versuch, diese Imbalance der SEER-Daten auszugleichen, kommen Bendifallah et al. [310] nach einem Propensity-Score-Matching (das von fast 51.000 Patientinnen nur 22.800 für die weitere Auswertung übrig lässt) zu einer restriktiveren Aussage hinsichtlich des Nutzens der LNE.

### 6.2.1. Lymphonodektomie beim fortgeschrittenen Endometriumkarzinom

6.5	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Beim Endometriumkarzinom Typ I, pT1a, G3, pT1b, G1/2 kann die systematische Lymphadenektomie durchgeführt werden.
Level of Evidence <b>4</b>	Literatur: [315], [313]
	Konsensstärke: starker Konsens (97 %)

6.6	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Beim Endometriumkarzinom Typ I, pT1b, G3 sollte eine systematische Lymphadenektomie durchgeführt werden.
Level of Evidence <b>4</b>	Literatur: [315], [313]
	Konsensstärke: starker Konsens (97 %)

6.7	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Beim Endometriumkarzinom Typ I, pT2 bis pT4, M0, G1-3 sollte die systematische Lymphadenektomie durchgeführt werden, wenn makroskopisch Tumorfreiheit erzielt werden kann.
Level of Evidence <b>4</b>	Literatur: [313], [315]
	Konsensstärke: starker Konsens (96 %)

#### Hintergrund

Es gibt keine publizierten Studien, die sich explizit mit der Rolle der Lymphadenektomie beim fortgeschrittenen Endometriumkarzinom beschäftigen. Multiple retrospektive Studien adressieren die Vorteile einer „optimalen“ zytoreduktiven

Chirurgie bei Patientinnen mit Endometriumkarzinom im Stadium III und IV [316], [317]. Jede Studie konnte einen statistisch signifikanten Vorteil hinsichtlich des PFS und OS zeigen, wenn eine optimale Zytoreduktion erreicht werden konnte.

### 6.2.2. Lymphonodektomie beim Endometriumkarzinom Typ II

<b>6.8</b>	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Beim Endometriumkarzinom Typ II sollte die systematische Lymphadenektomie durchgeführt werden, wenn makroskopisch Tumorfreiheit erzielt werden kann.
	Konsensstärke: starker Konsens (97 %)

#### Hintergrund

Typ-II-Karzinome sind schlechter differenziert und haben eine schlechtere Prognose als Typ-I-Tumoren. Im Verhältnis zum Anteil an allen Endometriumkarzinomen (10–20 % der Fälle) haben sie einen überproportional hohen Anteil an Endometriumkarzinombedingten Todesfällen (40 %) [318].

Keine Studie berichtet separat über den Effekt einer systematischen LNE versus keine Lymphadenektomie bei Patientinnen mit Typ-II-Endometriumkarzinom, da sie meist in der Gruppe der sog. „High-risk“-Karzinome mit fortgeschrittenen oder metastasierten endometrioiden Karzinomen aufgehen. Allein in der SEPAL-Studie wurden die Typ-II-Karzinome (n = 55) stadienabhängig in eine Gruppe mit intermediärem (FIGO I und II) bzw. hohem Rezidivrisiko (FIGO III u. IV) eingegliedert. Wie weiter unten dargestellt wird, zeigte die pelvine und paraaortale LNE bei intermediate und high-risk verglichen mit alleiniger pelviner LNE eine Verringerung des Sterberisikos [315]. Zudem wiesen Patientinnen mit Typ-II-Karzinomen und nachgewiesener pelviner Metastasierung (FIGO IIIC1) im Ultrastaging der paraaortalen LK häufiger okkulte Metastasen als Patientinnen mit Typ-I-Karzinomen auf [315].

### 6.2.3. Lymphonodektomie bei Karzinosarkomen des Uterus

<b>6.9</b>	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Bei Karzinosarkomen des Uterus sollte die systematische LNE durchgeführt werden.
Level of Evidence <b>4</b>	Literatur: [319]
	Konsensstärke: starker Konsens (100 %)

#### Hintergrund

Die operative Therapie des uterinen Karzinosarkoms entspricht traditionell der der übrigen Endometriumkarzinomtherapie und sollte die Hysterektomie und beidseitige Adnexektomie beinhalten [254].

Nemani et al. [319] analysierten 2008 die Verläufe von 1.855 operierten Patientinnen mit uterinen Karzinosarkomen der Stadien I (n = 1.099), II (n = 245) und III (n = 353) aus der SEER-Datenbank. 965 Frauen (57 %) hatten eine Lymphadenektomie erhalten. Im Median waren 12 Lymphknoten entfernt worden. 119 (14 %) der lymphadenektomierten Patientinnen hatten positive Lymphknoten. Das 5-Jahres-Gesamtüberleben war bei den Patientinnen mit LNE signifikant besser als bei den nicht lymphadenektomierten (49 % versus 35 %). Das mediane Überleben betrug 54 Monate (CI 44–72) versus 25 Monate (CI 22–29). Eine adjuvante Strahlentherapie brachte keine Verbesserung des Gesamtüberlebens [319].

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

#### 6.2.4. Lymphgefäßinvasion

<b>6.10</b>	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Liegt beim Endometriumkarzinom eine Lymphgefäßinvasion vor, kann, auch wenn keine weiteren Risikofaktoren vorliegen, eine LNE durchgeführt werden.
	Konsensstärke: starker Konsens (100 %)

##### Hintergrund

In der Literaturrecherche wurden keine Daten gefunden, die den Stellenwert der Lymphadenektomie bei nachgewiesener Lymphgefäßinvasion (L1) klären. Es ist aber bei L1 vermehrt mit Lymphknotenmetastasen zu rechnen (s. Kapitel 4.5 „Früherkennung/Diagnostik des Endometriumkarzinoms: Pathologie“).

### 6.2.5. Systematische Lymphonodektomie

<b>6.11</b>	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Wenn eine systematische LNE indiziert ist, sollte sie pelvin und infrarenal-paraaortal durchgeführt werden.
Level of Evidence <b>4</b>	Literatur: [315], [320], [321]
	Konsensstärke: starker Konsens (100 %)

#### Hintergrund

Der Effekt der Durchführung einer paraaortalen Lymphadenektomie auf das Überleben beim Endometriumkarzinom wurde in einer retrospektiven Kohortenanalyse, der sog. SEPAL-Studie, untersucht [315].

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

Es muss kritisch angemerkt werden, dass der Unterschied zwischen nur pelviner versus pelviner + paraaortaler LNE hinsichtlich der HRs in der SEPAL-Studie wesentlich größer ausfällt als in den ganzen Studien, die LNE versus keine LNE untersuchten. Die Studie ist durch die Gefahr erheblichen Bias' gekennzeichnet [315].

Odagiri et al. [320] führten bei 266 Patientinnen mit EC eine systematische LNE vom Anulus femoralis bis zur Vena renalis durch. Es wurden im Mittel 62,5 Lymphknoten entfernt (range 40–119). 42 Frauen (15,8 %) hatten Lymphknotenmetastasen, davon 16 (38 %) ausschließlich pelvin, 7 (16,7 %) ausschließlich paraaortal und 19 (45,2 %) pelvin plus paraaortal. D. h., bei ca. 60 % der Frauen mit Lymphknotenmetastasen waren paraaortale Lymphknoten befallen. 11 % der positiven Lymphknoten wurden oberhalb der Arteria mesenterica inferior gefunden [320].

Alay et al. [321] führten bei 204 EC-Patientinnen eine systematische pelvine plus paraaortale Lymphadenektomie bis zum Nierenstiel durch. Im Mittel wurden 69,1 Lymphknoten entfernt (range 33–122). 44 Patientinnen (21,6 %) hatten



Lymphknotenmetastasen, davon 27 paraaortal. 11 von diesen Frauen hatten ausschließlich paraaortale Metastasen oberhalb der Arteria mesenterica inferior, 4 ausschließlich unterhalb dieses Gefäßes und 12 in beiden Lokalisationen [321].

Die genannten und weitere retrospektive Analysen [320] zeigen, dass bei EC mit Lymphknotenmetastasen in mindestens 50 % die paraaortalen Lymphknoten befallen sind. Entsprechend dem Lymphabfluss des Corpus uteri, der nicht unwesentlich entlang der Ovarica-Gefäße erfolgt, sind bei Lymphknotenbefall in relevanter Häufigkeit die Lymphknoten zwischen Arteria mesenterica inferior und dem Nierenstiel betroffen.

### 6.2.6. Sentinel-Lymphknotenbiopsie

6.12	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Die alleinige Sentinel-Lymphknotenbiopsie beim Endometriumkarzinom soll nur im Rahmen von kontrollierten Studien durchgeführt werden.
	Konsensstärke: starker Konsens (100 %)

#### Hintergrund

Verschiedene Markierungsverfahren und Injektionstechniken zur intraoperativen Identifikation der Sentinel-Lymphknoten wurden bisher beim Endometriumkarzinom überwiegend in unizentrischen Studien evaluiert, s. dazu etwa [322], [323]. Zur wichtigsten multizentrischen Studie hierzu, der Sentiendo-Studie (ClinicalTrials.gov, number NCT00987051), s. [324, 325], [326], [327]. Die bei intrauteriner oder zervikaler Injektion erzielten Detektionsraten variierten zwischen 35 und 100 %. Eine Metaanalyse, die 1.385 Patienten einschließt, zeigt eine Sensitivität der Methode von 81 % sowie eine falsch-negativ-Rate von 19 % [328]. Durch Algorithmen, die eine vollständige pelvine Lymphadenektomie des jeweiligen Hemibeckens bei fehlender unilateraler Detektion vorsehen, konnte die Sensitivität auf 95 % erhöht und die Falsch-negativ-Rate auf 5 % erniedrigt werden.

Daten hinsichtlich der Rezidivhäufigkeit, des krankheitsspezifischen Überlebens und Gesamtüberlebens sind bisher unzureichend. Die eingriffsbedingte Morbidität ist jedoch gering. Der Anteil an Patienten mit detektierten Lymphknotenmetastasen im Niedrigrisikokollektiv ist stark abhängig von den Risikomerkmale des Kollektivs. Durch Ultrastaging können die identifizierten Wächterlymphknoten extensiv pathologisch aufgearbeitet werden. Dadurch werden im Niedrigrisikokollektiv in bis zu 5 % Lymphknotenmetastasen detektiert, die bei konventioneller pathologischer Begutachtung nicht identifiziert würden. Die Bedeutung der so identifizierten Mikrometastasen und Einzelzellmetastasen ist jedoch unklar.

Die Schweizer Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe sieht die Evidenz für die alleinige Sentinel-Lymphknotenbiopsie beim Endometriumkarzinom als ausreichend an, so dass sie auch außerhalb von Studien durchgeführt werden kann.

## 6.3. Laparoskopische Operation

<b>6.13</b>	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Bei endometrioiden Adenokarzinomen des Endometriums im vermuteten Frühstadium sollte die Hysterektomie und beidseitige Adnexektomie durch ein laparoskopisches oder laparoskopisch assistiertes vaginales Verfahren erfolgen.
Level of Evidence <b>1</b>	Literatur: [329]
	Konsensstärke: starker Konsens (100 %)

### Hintergrund

Die US-amerikanische Gynecologic Oncology Group (GOG) führte eine große prospektiv randomisierte kontrollierte Studie (LAP 2) [330] durch, bei der 1.682 Patientinnen mit EC im klinischen Stadium I und IIA laparoskopisch und 909 durch Laparotomie operiert wurden. Es erfolgte eine extrafasziale Hysterektomie, eine beidseitige Adnexektomie und eine pelvine und paraaortale Lymphadenektomie.

Nach den Regeln der GOG wurden die pelvinen Lymphknoten ventral des Nervus obturatorius und die paraaortalen Lymphknoten bis zur Arteria mesenterica inferior entfernt. In 246 Fällen (14,6 %) erfolgte eine Konversion von der Laparoskopie zur Laparotomie wegen Expositionsproblemen (57 % der insgesamt Konvertierten). Die Laparoskopie hatte weniger mittelschwere bis schwere postoperative Komplikationen (14 % versus 21 %;  $p < 0,001$ ), aber vergleichbare Raten intraoperativer Komplikationen. Bei den postoperativen Komplikationen fand sich nur in der Summe, aber nicht bei einzelnen Komplikationen ein signifikanter Unterschied [330]. Die Studie war als Non-inferiority Trial ausgelegt, das zeigen sollte, dass das Rezidivrisiko bei Laparoskopie maximal 40 % höher ist als bei offener Operation.

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

Die Rezidivrate nach 3 Jahren betrug 11,4 % nach Laparoskopie und 10,2 % nach Laparotomie. Das 5-Jahres-Überleben betrug in beiden Armen etwa 89,8 %. Etwa 69 % der Patientinnen hatten ein Stadium IA und 12,5 % ein Stadium IB, so dass überwiegend Low-risk-EC-Patientinnen untersucht worden waren [331].

Die Cochrane Collaboration führte mit dieser und einigen anderen deutlich kleinerer RCTs, die auch fast nur frühe EC mit niedrigem Rezidivrisiko untersucht hatten, eine Metaanalyse durch [329]. Sie fanden keine signifikanten Unterschiede im Gesamt- und progressionsfreien Überleben.

Die Laparoskopie hatte weniger operative Morbidität und führte zu kürzeren Krankenhausaufenthalten. Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der

schweren postoperativen Morbidität. Die Autoren weisen explizit darauf hin, dass die onkologische Sicherheit nur für Patientinnen mit frühem EC vorzuliegen scheint [329].

In einer aktuellen Metaanalyse [332] wird noch eine weitere kleine Studie aus Australien mit berücksichtigt. Die intraoperativen Komplikationen zeigten keine Unterschiede, die postoperativen waren nach Laparoskopie signifikant geringer. Bis auf wenige Ausnahmen sind EC-Patientinnen mit EC des Stadium I analysiert worden. Nur wenige erhielten eine paraaortale LNE und wenn, dann nur bis zur Arteria mesenterica inferior. Studien, die die onkologische Sicherheit der Laparoskopie bei EC mit höherem Rezidivrisiko überprüfen, wurden bisher nicht durchgeführt [332].

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

## 6.4. Roboterunterstützte Operationsverfahren

6.14	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Roboterunterstützte laparoskopische Verfahren können in gleicher Weise wie die konventionelle Laparoskopie zur Operation des EC eingesetzt werden.
	Konsensstärke: Konsens (93 %)

### Hintergrund

Die roboterassistierte Laparoskopie zeigte bereits in der Lernphase vergleichbar gute Ergebnisse wie die nicht roboterassistierte Laparoskopie in der perioperativen sowie unmittelbaren postoperativen Phase [333]. Eine 2015 publizierte Studie an 16.980 Patientinnen, die zwischen 2008 und 2010 in USA am Endometriumkarzinom per Laparotomie oder roboterassistierter Laparoskopie operiert wurden, konnte ebenfalls bereits damals eine Absenkung der perioperativen Komplikationen durch roboterassistierte Laparoskopie um mehr als die Hälfte (20,5 % versus 8,3 %) und eine Reduktion der perioperativen Mortalität von 0,8 % auf 0 % zeigen. Eine jüngere Metaanalyse aus 2014 [334] schloss 22 prospektive und retrospektive Kohortenstudien mit 4.420 Patientinnen ein, die entweder eine roboterassistierte versus nicht assistierte Laparoskopie (n = 3.403) oder eine roboterassistierte Laparoskopie versus Laparotomie (n = 1017) erhielten. Im Vergleich zur Laparotomie waren die Komplikationsrate, die stationäre Aufenthaltsdauer, der Blutverlust und die Transfusionshäufigkeit signifikant niedriger. Im Vergleich zur nicht assistierten Laparoskopie waren ebenfalls die Komplikationsrate, der Blutverlust und die Konversionsrate signifikant niedriger für die roboterassistierte Operation. Besonders deutlich ist die Reduktion der Komplikationsrate gegenüber der nicht roboterassistierten Laparoskopie bei sehr adipösen Patientinnen (8 % robotisch, 13 % laparoskopisch [23 % Laparotomie]) [335].

Bezüglich des onkologischen Outcomes gibt es zahlreiche Analysen, die alle keinen Nachteil gegenüber der Laparoskopie oder Laparotomie zeigen, aber keine prospektiv randomisierten Daten wie für die nicht assistierte Laparoskopie [336].

Da die roboterassistierte Laparoskopie eine technisch unterstützte „einfachere“ Laparoskopie darstellt, ist es nicht vernünftig, ein schlechteres onkologisches Outcome als für die technisch schwierigere Laparoskopie anzunehmen. Daher wird konsequenterweise die roboterassistierte Laparoskopie der nicht assistierten in Bezug auf die Indikation beim Endometriumkarzinom gleichgestellt [230].

## 6.5. Tumorreduktion bei fortgeschrittenen Endometriumkarzinomen

6.15	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Bei fortgeschrittenem Endometriumkarzinom (inklusive Karzinosarkomen) kann eine operative Tumorreduktion mit dem Ziel der makroskopischen Tumorfreiheit durchgeführt werden.
Level of Evidence <b>4</b>	Literatur: [337], [338]
	Konsensstärke: Konsens (89 %)

### Hintergrund

Barlin et al. [338] analysierten die Daten von 14 retrospektiven Fallsammlungen mit 672 Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidiertem (n = 157) Endometriumkarzinom. Sie fanden, dass eine komplette Zytoreduktion das Überleben signifikant verbesserte (pro 10 % Patientinnen mehr mit optimaler Zytoreduktion Verbesserung des Gesamtüberlebens um 9,3 Monate p = 0,04).

Auch eine postoperative Strahlentherapie verbesserte das Überleben (pro 10 % Patientinnen mehr als mit Strahlentherapie 11 Monate; Verbesserung p = 0,004). Eine Chemotherapie hingegen verschlechterte das Überleben (pro 10 % mehr Patientinnen mit Chemotherapie Abnahme des Überlebens um 10,4 Monate; p = 0,007). Die Autoren mutmaßen schon selbst, dass die Patientinnen, die Chemotherapie erhielten, vermutlich a priori eine schlechtere Prognose hatten [338].

Hier liegen natürlich starke Verzerrungen der retrospektiven Fallserie vor: Es wurden diejenigen Patientinnen tumorfrei operiert, die fit waren und bei denen Tumorfreiheit erzielt werden konnte. Gelang eine solche OP, erfolgte eine Nachbestrahlung. Gelang sie nicht oder war sie von vornherein aussichtslos, wurde eine Chemotherapie gemacht.

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

Das mediane Gesamtüberleben betrug 42,2 Monate (CI nicht berechenbar) für die tumorfreien Patientinnen, 18 Monate (CI = 13,9–24,1) für Patientinnen mit Tumorrest und 2,2 Monate (CI = 0,1–42) für diejenigen Frauen, bei denen eine OP gar nicht erst

versucht wurde. Von den 9 tumorfrei operierten hatten 7 makroskopische Netzmetastasen, die durch die Omentektomie komplett entfernt werden konnten. Eine Patientin hatte eine Metastase im Sigmamesenterium, die durch eine anteriore Resektion entfernt wurde. Eine Patientin hatte eine singuläre Lymphmetastase [317]. Hier ist nun offenkundig, dass die Patientinnen tumorfrei operiert wurden, bei denen dies einfach möglich war.

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

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

## 7. Strahlentherapie des Endometriumkarzinoms

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

7.1	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Im Stadium pT1a, pNX/0, G1 oder G2, endometrioides EC (Typ I), nach Hysterektomie mit oder ohne Lymphknotendisektion, sollte weder eine Brachytherapie noch eine Perkutanbestrahlung durchgeführt werden.
Level of Evidence <b>1</b>	Literatur: LA [339]. [340], [341]
	Konsensstärke: Konsens (87 %)

#### Hintergrund

Die Rolle der externen Beckenbestrahlung bei Endometriumkarzinom (endometrioides Histologie) im Stadium I wurde wiederholt in Metaanalysen randomisierter Studien von Kong et al. [342] betrachtet. Die aktuellste Fassung der Metaanalyse stammt aus 2012 [340]. Die Evidenzbewertung durch die Leitliniengruppe erfolgte auf Basis der in 2014 veröffentlichten ASTRO-Leitlinie [339], der die systematische Literaturrecherche aus dem Zeitraum 1980 bis 2011 zugrunde lag, sowie einer ergänzenden Update-Recherche. Da diese aktuellste Version der Metaanalyse von Kong et al. 2012 [340] somit noch nicht in die zur Adaptation verwendete ASTRO-Leitlinie einfließen konnte, wenngleich beide eine sehr ähnliche Grundlage an Primärstudien aufweisen, wird sie nun besonders berücksichtigt.

In der Metaanalyse wurden 8 Studien mit 4.273 Patientinnen mit Endometriumkarzinom im Stadium I betrachtet. Bei der Betrachtung von Subgruppen ist zu beachten, dass in den Primärstudien sowie in Metaanalysen teilweise ältere TNM- und FIGO-Stadieneinteilungen verwendet wurden, in den Empfehlungen und Hintergrundtexten dieser Leitlinie werden stets die entsprechenden aktuellen Stadien nach der TNM 7 Klassifikation von 2010/11 [167] genannt. In der seit 2017 gültigen TNM 8 Klassifikation [343] haben sich beim Endometriumkarzinom keine Änderungen ergeben. Im Vergleich externe Strahlentherapie vs. keine externe Strahlentherapie (bei balancierter Verteilung des Einsatzes einer vaginalen Brachytherapie) zeigte sich für die Gesamtgruppe im Stadium I kein Effekt auf das Gesamtüberleben (primärer Endpunkt der Metaanalyse), krankheitsspezifisches Überleben oder Fernmetastasierung, wohl aber eine signifikante Absenkung der lokoregionären Rezidivrate (HR = 0,36, 95% CI = 0,25–0,52;  $p < 0,001$ ).

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

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

signifikanten Effekte der externen Strahlentherapie auf das Gesamtüberleben oder krankheitsspezifische Überleben.

Für die Subgruppe Stadium I „high risk“ (für die Metaanalyse definiert als Stadium IB, also Infiltration der äußeren Hälfte des Myometriums, und G3 bzw. nach Definition einzelner Studien) fand sich kein signifikanter Effekt der externen Strahlentherapie auf das Gesamtüberleben (HR = 0,91, 95 % CI = 0,60–1,39; I<sup>2</sup> = 0 %; p = 0,67) oder das krankheitsspezifische Überleben (HR = 0,84, 95 % CI = 0,51–1,40; I<sup>2</sup> = 0 %; p = 0,51). In der Metaanalyse war die Durchführung der externen Strahlentherapie mit erhöhten Raten an Akuttoxizitäten (RR = 4,68, 95 % CI = 1,35–16,16; I<sup>2</sup> = 0 %; p = 0,01 für Grade 3 und 4) sowie an Spättoxizitäten (RR = 2,58, 95 % CI = 1,61–4,11; I<sup>2</sup> = 0 %; p < 0,001) verbunden. Bezüglich der Lebensqualität verweist die Metaanalyse auf die Auswertung zur randomisierten Studie PORTEC-1 [344], s. unten.

Zu den Ergebnissen der externen Strahlentherapie im Stadium I (endometrioider Histologie) sei die niederländische Studie PORTEC-1 exemplarisch dargestellt, deren 15-Jahres-Daten [345] in die ASTRO-Leitlinie noch nicht eingeflossen sind, wohl aber in die beschriebene Metaanalyse [340]. In PORTEC-1 wurden 714 Patientinnen im Therapiezeitraum 1990–1997 nach Hysterektomie ohne Lymphadenektomie in den Stadien IB, also mehr als 50 % Myometriuminfiltration mit G1–2 oder IA mit Myometriuminfiltration (Myometriuminfiltration < 50 %) mit G2–3, randomisiert auf: externe Beckenbestrahlung mit 46 Gy (2-dimensionale Bestrahlungstechniken) vs. alleinige Beobachtung.

Bei medianer Nachbeobachtungszeit von 13,3 Jahren [345] fand sich im Gesamtkollektiv eine 15-Jahres-lokoregionäre Rezidivrate von 5,8 % (mit Bestrahlung) vs. 15,5 % (ohne) (HR = 3,46; 95 % CI 1,93–6,18; log-rank test p < 0,0001), die vaginale Rezidivrate betrug 2,5 % (mit Beckenbestrahlung) vs. 11 % (ohne) (kein p-Wert angegeben). Das 15-Jahres-Gesamtüberleben lag 52 % (mit Bestrahlung) vs. 60 % (ohne) (HR = 0,84; 95 % CI 0,67–1,06; log-rank test, p = 0,14), das rezidivfreie 15-Jahres-Überleben bei 50 % (mit Bestrahlung) vs. 54 % (ohne) (p = 0,94).

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

Zur PORTEC-1-Studie wurde eine Querschnittsanalyse zur Lebensqualität durchgeführt [344]. Dabei wurden keine Ausgangsdaten bei Therapiebeginn ermittelt, sondern in Langzeitverlauf (im Median 13,3 Jahre nach Therapie) 351 Patientinnen mit Fragebögen zur Lebensqualität (SF-36 und Einzelfragen zu Blasen- und Darmsymptomen sowie Sexualfunktion aus EORTC-Organmodulen) befragt, die Rücklaufquote betrug 70 %. Es zeigte sich im Bestrahlungsarm vs. Beobachtung eine signifikant erhöhte Symptomatik bezüglich Harninkontinenz, Diarrhoe und Stuhlinkontinenz sowie eine verschlechterte Lebensqualität in den Bereichen körperliche Funktion und Rollenfunktion.

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

Ebenfalls nach Datenschluss der Metaanalyse [340] sowie der ASTRO-Leitlinie [339] wurde die Langzeitauswertung einer auf Basis früherer Publikationen [346] in beiden berücksichtigten norwegischen Studien publiziert [347]: Im Zeitraum 1968–1974 erhielten 568 Patientinnen im Stadium I in beiden Armen eine vaginale Radium-Brachytherapie, bei Randomisierung auf externe Beckenbestrahlung (40 Gy, Gegenfeldtechnik mit partieller Ausblockung ab 20 Gy, z. T. Cobalt-60) vs. keine externe Bestrahlung. Im Gesamtkollektiv zeigte sich ein identisches Gesamtüberleben von Median 20,5 Jahre, was auch der medianen Nachbeobachtungszeit dieses Kollektivs entspricht, in beiden Armen, bei jüngeren Patientinnen (< 60 Jahre bei Diagnose), aber ein signifikant besseres Überleben ohne externe Beckenbestrahlung, was auf ein erhöhtes Zweitmalignomrisiko im Arm mit Beckenbestrahlung (HR = 2,02; 95 % CI 1,30–3,15 in der jüngeren Subgruppe) zurückgeführt wurde.

Neueste Analysen zum Zweitmalignomrisiko unter Einschluss der Endometriumkarzinomstudien PORTEC-1 und PORTEC-2 zeigen bei medianer Nachbeobachtungszeit von 13,0 Jahren kein erhöhtes Risiko für Sekundärmalignome nach externer Beckenbestrahlung [348].

Eine Sonderstellung innerhalb des Stadium I nimmt die Kombination Stadium IB mit gleichzeitigem Vorliegen von G3 ein. Diese Konstellation eines „High-risk“-Stadium I wurde u. a. nicht in die Studien PORTEC-1 und PORTEC-2 eingeschlossen. Parallel zur PORTEC-1-Studie wurden im Zeitraum 1990 bis 1997 104 konsekutive Patientinnen mit dieser Konstellation in einer Registerstudie geführt und erhielten eine postoperative Beckenbestrahlung mit einer mittleren Gesamtdosis von 46 Gy, davon waren 99 Patientinnen auswertbar [349].

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

In der aktuellen Metaanalyse [340] wird für die Subgruppe Stadium I „high risk“ (definiert als Stadium IB mit G3 oder nach Definition der jeweiligen Studie) kein Überlebensvorteil der Beckenbestrahlung festgestellt (zwei Studien, insgesamt 334 Patientinnen, HR = 0,91; 95 % CI = 0,60–1,39; I<sup>2</sup> = 0 %; nicht signifikante Senkung des Sterberisikos p = 0,67).

Die in die aktuelle Metaanalyse hierzu eingeschlossenen beiden Studien [350], [351] sollen detailliert betrachtet werden. Die Studie GOG 99 randomisierte 392 Patientinnen (nur endometrioider Typ) mit Myometriuminfiltration (also Stadium IA mit Myometriuminfiltration oder Stadium IB) sowie im Stadium II, jeweils jeglichen Gradings, postoperativ auf eine alleinige postoperative Beckenbestrahlung mit 50,4 Gy (2D-Bestrahlungstechnik, Gegenfeld- oder 4-Felder-Technik, z. T. Cobalt-60) vs. Beobachtung [350].

Im Studienverlauf wurde eine Subgruppe „high-intermediate risk“ (HIR) identifiziert, die gesondert betrachtet wurde. Diese war folgendermaßen definiert: Alter > 70 Jahre mit mindestens einem der Faktoren G2–3, lymphovaskuläre Invasion, Infiltration des äußeren Myometriumdrittels oder Alter > 50 mit mindestens zwei dieser Faktoren oder jegliches Alter mit allen drei Faktoren. Für diese HIR-Gruppe wurde im Arm mit externer Beckenbestrahlung ein nicht signifikant verbessertes Gesamtüberleben (HR = 0,73, 90 %



CI = 0,43-1,26) festgestellt (4-Jahres-Gesamtüberleben 88 % vs. 74 %,  $p = 0,35$ ). Die Rate initialer pelviner Rezidive nach vier Jahren wurde durch die Beckenbestrahlung von 13 % auf 5 % abgesenkt (HR = 0,37; 90 % CI 0,12-1,11).

Die Studie ASTEC/EN.5 stellt die gepoolte Analyse zweier initial separat geplanter randomisierter Studien aus Europa und Nordamerika dar [351]. Zwischen 1996 und 2005 wurden 905 Patientinnen an 112 Zentren der Stadien I oder IIA mit „intermediärem oder hohem Risiko“ (Definition: IA mit G3 oder IB mit jeglichem Grading oder papillär-serös/klarzellig) randomisiert auf externe Beckenbestrahlung mit 40-46 Gy vs. Beobachtung. Vaginale Brachytherapie wurde nach Strategie des Zentrums durchgeführt (tatsächlicher Einsatz in beiden Armen gleich häufig, 53 % vs. 54 %). Für die Gesamtgruppe wurde ein 5-Jahres-Gesamtüberleben von 83,5 % mit externer Beckenbestrahlung und von 83,9 % mit Beobachtung ermittelt (HR = 1,05; 95 % CI 0,75-1,48;  $p = 0,77$ ).

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

Zusammenfassend zeigt die aktuelle Metaanalyse, dass die externe Beckenbestrahlung beim Endometriumkarzinom im Stadium I (endometrioider Typ) die lokoregionäre Rezidivrate (einschließlich vaginaler und sonstiger pelviner Rezidive) im Langzeitverlauf auf etwa ein Drittel der Kontrollgruppe senkt, damit aber Endpunkte des Gesamt- oder krankheitsspezifischen Überlebens auch in den metaanalysierbaren Subgruppen nicht positiv beeinflusst werden. In der Subgruppe „high risk“ ist dabei zu berücksichtigen, dass die beiden in die Metaanalyse eingeschlossenen Studien (s. o.) deutlich unterschiedliche Risikodefinitionen verwendeten, in der größeren Studie die Brachytherapie in beiden Armen zu gleichen Anteilen eingesetzt wurde und beide Studien tendenziell konträre Ergebnisse zeigten. Lediglich in der GOG-99-Studie erfolgte eine zentrale referenzpathologische Begutachtung, was vor dem Hintergrund des massiven Downgradings bei späterer referenzpathologischer Beurteilung in den Studien PORTEC-1 und PORTEC-2 [352] relevant ist.

Kong et al. [342] weisen in der Diskussion der Metaanalyse darauf hin, dass die Zahl von Hochrisikopatientinnen in den berichteten Studien zur externen Beckenbestrahlung relativ klein ist ( $n = 334$  in zwei Studien) und es nicht ausgeschlossen werden kann, dass die Metaanalyse eine ungenügende Power zur Erfassung eines Überlebensvorteils aufweist.

Neueste Analysen dokumentieren ein besonderes Risikoprofil für die Gruppe mit „substantial LVSI“ (höchster Grad einer lymphovaskulären Gefäßinvasion in dreistufigem System): In den Kollektiven der Studien PORTEC-1 und PORTEC-2 (dort keine LK-Dissektion) wiesen 4,8 % der Patientinnen eine „substanzielle LVSI“ auf [250]. Nach 5 Jahren wurden folgende pelvine Rezidivraten beobachtet: keine adjuvante Therapie 30,7 %, vaginale Brachytherapie 27,1 %, externe Beckenbestrahlung 4,3 %. Somit liegt im Stadium pT1pNx mit „substanzieller LVSI“ – unabhängig vom Grading – eine starke Reduktion des hohen pelvinen Rezidivrisikos durch eine externe Beckenbestrahlung vor. Eine prospektive Evaluation der Bedeutung von LVSI liegt allerdings bis heute nicht vor.

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

7.2	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Im Stadium pT1a, pNX/0 ohne Befall des Myometriums, G3, endometrioides EC (Typ I), kann eine vaginale Brachytherapie zur Reduktion des Risikos eines Vaginalrezidivs durchgeführt werden.
Level of Evidence <b>4</b>	Literatur: LA [339]. [353]
	Konsensstärke: starker Konsens (100 %)

7.3	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Im Stadium pT1b, G1 oder G2 pNX/0 und im Stadium pT1a (mit Myometriumbefall), G3 pNX/0, endometrioides EC (Typ I), sollte postoperativ die alleinige vaginale Brachytherapie zur Reduktion des Vaginalrezidivrisikos durchgeführt werden.
Level of Evidence <b>2</b>	Literatur: [354], [355], [344]
	Konsensstärke: Konsens (87 %)

7.4	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	Patientinnen im Stadium pT1b pNX G3 oder im Stadium pT2 pNX, endometrioides EC (Typ I), sollten eine vaginale Brachytherapie erhalten, alternativ kann eine perkutane Strahlentherapie durchgeführt werden.
	Konsensstärke: starker Konsens (96 %)

7.5	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	Patientinnen nach systematischer LNE im Stadium pT1b pN0 G3 oder im Stadium pT2 pN0, endometrioides EC (Typ I), sollten eine vaginale Brachytherapie erhalten. Eine perkutane Strahlentherapie soll hier nicht durchgeführt werden.
	Konsensstärke: Konsens (92 %)

7.6	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Bei Patientinnen im Stadium pT1pNX (jegliches Grading) mit „substanzialer LVSI“ (höchste Stufe in dreistufiger Graduierung der Lymphgefäßinvasion) kann anstatt der vaginalen Brachytherapie eine perkutane Beckenbestrahlung durchgeführt werden.
	Konsensstärke: Konsens (93 %)

### Hintergrund

Die Empfehlungen der zur Adaptation geeigneten Leitlinien basieren auf den Ergebnissen randomisierter Studien, die die vaginale Brachytherapie mit der externen Beckenbestrahlung oder mit alleiniger Beobachtung oder verschiedene Dosiskonzepte der Brachytherapie untersuchten. Die Update-Recherche fand nur zwei weitere relevante Studien, eine bevölkerungsbezogene Analyse zum Verzicht auf jegliche Radiotherapie [356] sowie eine retrospektive Analyse der Durchführbarkeit der vaginalen Brachytherapie parallel zu einer Chemotherapie [357].

In einer europäischen Multicenterstudie [341] wurden 645 Niedrig-Risiko-Patientinnen (definiert als Stadium IA nach aktueller Klassifikation mit G1-2, nur endometrioider Histologie) im Zeitraum 1995 bis 2004 randomisiert auf alleinige HDR-Brachytherapie (Iridium-192 oder Cobalt-60) der oberen zwei Drittel der Vagina mit Gesamtdosen von 18 bis 24 Gy (Einzeldosis 3 bis 8 Gy), mit Dosisverschreibung auf 5 mm Gewebetiefe (ein Zentrum von sechs: LDR-Technik Caesium-137, 40 Gy) vs. Beobachtung. Bei einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 5,7 Jahren wurden folgende Rezidivraten beobachtet: vaginal 3,1 % vs. 1,2 % mit Brachytherapie ( $p = 0,114$ ), pelvin 0,9 % ohne Brachytherapie vs. 0,3 % mit Brachytherapie ( $p = 0,326$ ) und distant 0,6 % ohne Brachytherapie vs. 2,2 % mit Brachytherapie ( $p = 0,087$ ) (Konfidenzintervalle nicht angegeben).

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

In der niederländischen PORTEC-2-Studie [355] wurde geprüft, ob im Stadium I „high intermediate risk“ die alleinige vaginale Brachytherapie im Vergleich zu externer Beckenbestrahlung eine vergleichbar gute lokoregionäre, insbesondere vaginale, Tumorkontrolle absichern kann, bei günstigerem Toxizitäts- und Lebensqualitätsprofil. Eingeschlossen wurden dabei: Alter > 60 Jahre mit Stadium IB und G1-2 oder mit Stadium IA und G3. Patientinnen mit der Kombination IB und G3 wurden nicht eingeschlossen. Stadium II (nur endozervikaler Drüsenbefall) wurde eingeschlossen, sofern nicht die Kombination > 50 % Myometriuminfiltration und G3 vorlag. 427 Patientinnen wurden im Zeitraum 2002 bis 2006 nach Hysterektomie ohne Routinelymphadenektomie randomisiert auf alleinige externe Beckenbestrahlung (46 Gy in Fraktionen zu je 2 Gy, CT-gestützte 3D-Bestrahlungsplanung) vs. alleinige vaginale Brachytherapie auf die obere Hälfte der Scheide (HDR 3 x 7 Gy, Dosisverschreibung auf 5mm Gewebetiefe, 1 x

pro Woche; oder 30 Gy LDR oder 28 Gy MDR in jeweils einer Sitzung). Folgende 5-Jahres-Rezidivraten (jeweils externe Beckenbestrahlung vs. vaginale Brachytherapie) wurden berichtet: vaginal 1,6 % vs. 1,8 % (HR = 0,78, 95 % CI 0,17–3,49; p = 0,74), lokoregionär 2,1 % vs. 5,1 % (HR = 2,08, 95 % CI 0,71–6,09; p = 0,17), distant 5,7 % vs. 8,3 % (HR = 1,32, 95 % CI 0,63–2,74; p = 0,46).

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

Die Lebensqualitätsanalyse zur PORTEC-2-Studie erfolgte als Längsschnittstudie über die ersten 24 Monate nach Therapie unter Einsatz des Fragebogens EORTC QLQ-C30 und von Einzelfragen aus Organmodulen mit einem Gesamtrücklauf von 81 %, am 2-Jahres-Zeitpunkt von 53 % [354]. Dabei zeigte sich ein statistisch signifikanter und zu verschiedenen Zeitpunkten vom Ausmaß klinisch relevanter Vorteil für den Arm vaginale Brachytherapie in den Bereichen Diarrhoe, Beeinträchtigung des Alltags durch Darmsymptome und soziale Funktion. Daraus wird geschlossen, dass im betrachteten Kollektiv mit der vaginalen Brachytherapie eine exzellente vaginale Tumorkontrolle, eine mit der externen Beckenbestrahlung vergleichbare lokoregionäre Kontrolle sowie vergleichbares rezidivfreies und Gesamtüberleben erreicht werden können, bei weniger gastrointestinaler Toxizität und besserer Lebensqualität.

Die Ergebnisse eines generellen Verzichts auf jegliche Radiotherapie bei Patientinnen im Stadium I niedrigem Risiko (hier definiert als < 50 % Myometriuminfiltration mit G1-2) oder intermediärem Risiko (> 50 % Myometriuminfiltration mit G1-2 oder < 50 % Myometriuminfiltration mit G3) wurden landesweit prospektiv in Dänemark im Therapiezeitraum 1998 bis 1999 untersucht (Überlebensdaten in Bertelsen et al. [356]; Rezidivdaten in Ortoft et al. [353]). Bei einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 13,8 Jahren wurden bei niedrigem Risiko 6,3 % Rezidive (2,9 % vaginal, 1,2 % pelvin, 1,2 % abdominal und 1,0 % distant) beobachtet. Bei intermediärem Risiko traten ohne Strahlentherapie in 21,6 % Rezidive auf (9,5 % vaginal, 4,8 % pelvin, 2,2 % abdominal, 5,2 % distant). Bei Unterteilung dieser intermediären Gruppe in „high-intermediate“ (> 50 Jahre mit G2 mit > 2/3-Myometriuminfiltration oder > 70 Jahre mit G2-3 mit > 2/3-Myometriuminfiltration) und „low-intermediate“ (der Rest) betrugen die Rezidivraten für „high-intermediate“ vs. „low-intermediate“: gesamt 25,8 % vs. 16,2 %, vaginal 11,4 % vs. 7,0 %, pelvin 6,1 % vs. 3,0 %, abdominal 3,0 % vs. 1,0 % und distant 5,3 % vs. 5,1 %.

Die Untersucher dieser Studie [356] halten die Rezidivraten in der Gruppe Stadium I mit intermediärem Risiko für akzeptabel, da das 5-Jahres-Gesamtüberleben in diesem Kollektiv mit 78 % vergleichbar sei mit den 79 %, die für dieses Risikokollektiv in einem früheren Zeitraum (1986–1988) mit noch breiterem Einsatz der Strahlentherapie beobachtet wurden. Die Belastung durch Salvagetherapien und die für den Endpunkt Gesamtüberleben relevante Entwicklung der allgemeinen Lebenserwartung wird bei dieser Bewertung jedoch ungenügend berücksichtigt.

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

7.7	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Für Patientinnen mit positiven LK, Befall der uterinen Serosa, der Adnexe, der Vagina, der Blase oder des Rektums (also insgesamt Stadien III bis IVA) mit endometrioidem EC (Typ I) kann zusätzlich zur Chemotherapie zur Verbesserung der lokalen Kontrolle eine postoperative externe Beckenbestrahlung durchgeführt werden.
	Konsensstärke: Konsens (93 %)

#### Hintergrund

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

In einer randomisierten italienischen Multicenterstudie [358] wurden von 1990 bis 1997 491 Patientinnen der Stadien IB mit G3 oder II mit > 50 % Myometriuminfiltration mit G3 oder Stadium III, in Letzterem befanden sich 65 % der Fälle) postoperativ randomisiert auf eine Beckenbestrahlung mit 45–50 Gy vs. eine Chemotherapie mit fünf Zyklen Cisplatin 50/Doxorubicin 45/Cyclophosphamid 600. 5-Jahres-Gesamtüberleben (69 % vs. 66 %,  $p = 0,85$ ) und 5-Jahres-progressionsfreies Überleben (63 % vs. 63 %,  $p = 0,64$ ) ( $HR = 1,04$  95 % CI 0,72–1,50) waren nahezu identisch für Strahlentherapie vs. Chemotherapie. Es wurden folgende Rezidivraten berichtet (jeweils Strahlentherapie vs. Chemotherapie): distant (extraabdominal oder Leber) 21 %/16 %, pelvin 7 %/11 %, distant und pelvin 5 %/5 %. Die Daten weisen auf eine verbesserte lokoregionäre Kontrolle im Strahlentherapiearm und eine verbesserte distante Tumorkontrolle im Chemotherapiearm hin, was auf den Nutzen einer Kombination beider Elemente nahelegt.

In der Studie GOG 122 [359] erfolgte bei 396 Patientinnen der Stadien III oder IV nach Hysterektomie mit chirurgischem Staging und Belassung von maximal 2 cm Resttumor eine Randomisierung auf eine Ganzabdomenbestrahlung mit 30 Gy (Einzeldosis 1,5 Gy) gefolgt von einer Dosisaufsättigung des Beckens bis 45 Gy vs. einer alleinigen Chemotherapie mit sieben Zyklen Doxorubicin 60/Cisplatin 50, gefolgt von einem Zyklus Cisplatin.

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

Es wurden folgende Rezidivraten berichtet (jeweils Strahlentherapie vs. Chemotherapie): gesamt 54 % vs. 50 %, pelvin 13 % vs. 18 %, abdominal 16 % vs. 14 %, extraabdominal oder Leber 22 % vs. 18 %. Es wurden im Chemotherapiearm 4 %, im Strahlentherapiearm

2 % therapieassoziierte Todesfälle beobachtet. Die Studie weist methodische Mängel bezüglich der stadienadjustierten Auswertung nach Randomisierung sowie des Einsatzes der heute obsoleten Ganzabdomenbestrahlung auf.

Das Potenzial einer kombinierten, sequenziellen Radiochemotherapie wird durch die gepoolte Analyse zweier randomisierter Studien dokumentiert [360]. Dabei wurden 534 Patientinnen der Stadien I („mit Risikoprofil, das adjuvante Therapie erforderte“, nicht näher spezifiziert) sowie aufgrund von Amendments auch der Stadien II, IIIA (nur positive Peritonealzytologie) und IIIC (nur positive Lymphknoten, ohne makroskopischen Rest) randomisiert auf eine postoperative externe Beckenbestrahlung mit mindestens 44 Gy und optionaler vaginaler Brachytherapie (diese eingesetzt in 38 %, weitgehend balanciert in beiden Armen) vs. dieselbe Strahlentherapie gefolgt von einer Chemotherapie mit 4 Zyklen Doxorubicin 50/Cisplatin 50 (Amendment: auch Paclitaxel 175/Epirubicin 60, Doxorubicin 40/Carboplatin AUC5, Paclitaxel 175/Carboplatin AUC 5–6). Das behandelte Kollektiv bestand nach aktueller FIGO-Klassifikation aus Stadium IA (28 %), IB (36 %), II (14 %) bzw. III (20 %), in 29 % der Fälle lagen nicht endometrioiden Histologien vor. Im primären Endpunkt progressionsfreies Überleben wurde nach fünf Jahren ein Vorteil für die sequenzielle Kombination mit 78 % vs. 69 % gesehen (HR = 0,63, 95 % CI 0,44–0,89; p = 0,009), beim Gesamtüberleben bestand ein Trend zugunsten der Kombination mit 82 % vs. 75 % (HR = 0,69, 95 % CI 0,46–1,03; p = 0,07). Dieser Vorteil beruhte überwiegend auf Effekten in der Subgruppe der endometrioiden Karzinome, mit 5-Jahres-Gesamtüberleben 84 % vs. 74 % (HR = 0,60, 95 % CI 0,36–1,00; p = 0,05). In der Gruppe der serösen und klarzelligen Karzinome wurden keine signifikanten Vorteile der Kombination gesehen.

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

7.8	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	Bei Vorliegen von besonderen Risikofaktoren für ein vaginales Rezidiv (Stadium II oder Stadium IIIB-vaginal, jeweils mit knappen oder positiven Schnitträndern) kann nach der postoperativen externen Beckenbestrahlung nach Hysterektomie aufgrund eines endometrioiden EC eine zusätzliche vaginale Brachytherapie als Boost durchgeführt werden.
	Konsensstärke: starker Konsens (96 %)

### Hintergrund

Bei Indikation zur externen Beckenbestrahlung soll nicht automatisch zusätzlich eine vaginale Brachytherapie durchgeführt werden. In der Studie PORTEC-1 wurde im Arm mit alleiniger externer Beckenbestrahlung (ohne zusätzliche vaginale Brachytherapie) eine vaginale Rezidivrate von nur 2,5 % nach 15 Jahren beobachtet [345].

In PORTEC-2 traten nach alleiniger Beckenbestrahlung nach 5 Jahren nur in 1,6 % vaginale Rezidive auf [355]. In Ermangelung randomisierter Studien zu Beckenbestrahlung ± vaginaler Brachytherapie wurden in einem aktuellen Review [361] retrospektive Studien zur Thematik betrachtet. Eine Empfehlung der Kombination Beckenbestrahlung und Brachytherapie wurde für Patientinnen der Stadien II und IIIB, jeweils mit knappen oder positiven Schnitträndern, ausgesprochen.

## 7.5. Postoperative Strahlentherapie beim Endometriumkarzinom Typ II

7.9	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Die Indikationsstellung zur postoperativen vaginalen Brachytherapie bzw. externen Beckenbestrahlung bei Typ-II-Karzinom (serös oder klarzellig) sollte sich an den Empfehlungen für Typ-I-Karzinome (endometrioid) des Gradings G3 desselben Stadiums orientieren.
	Konsensstärke: Konsens (95 %)

### Hintergrund

Die Evidenz bezüglich der Effekte der postoperativen Strahlentherapie bei Typ-II-Karzinomen ist gering, da diese aufgrund ihrer Seltenheit als kleinere Subgruppe gemeinsam mit Hoch-Risiko-Patientinnen des Typs I eingebracht wurden (Beschreibung einzelner Studien s. o.).

Hier soll auf die Empfehlungen der niederländischen Leitlinie von 2011 [127] verwiesen werden, die einerseits alle Typ-II-Karzinome der Stadien I bis III der Gruppe „hohes Risiko“ zuordnet, in der sich auch folgende Konstellationen des endometrioiden Karzinoms (Typ-I-Karzinoms) befinden: Stadium I mit G3, Stadium II (nur endozervikaler Drüsenbefall) mit G3, II (Zervixstromabefall) mit jeglichem Grading oder III mit jeglichem Grading ).

Gemäß der niederländischen Leitlinie [127], die aber zur Strahlentherapie der Typ-II-Karzinome keine Evidenzgrundlage beschreibt, wird der Einsatz der postoperativen Strahlentherapie wie folgt empfohlen. Als Voraussetzung wird jeweils ein komplettes operatives Staging gefordert, die Empfehlungen gelten auch für ein Vorliegen von mindestens 25% einer serösen oder klarzelligen Komponente im Präparat:

*pT1a pN0: vaginale Brachytherapie,*

*pT1b pN0: externe Beckenbestrahlung,*

*pT2 pN0: externe Beckenbestrahlung + Brachytherapie-Boost (optional, falls Hysterektomie inkl. Vaginalmanschette),*

*pT3 oder pN1-2: Erwägung Radiotherapie (insbesondere bei begrenztem Stadium FIGO III bzw. nur Lymphknotenmetastasen).*

Die Empfehlungen zur postoperativen Radiotherapie bei Typ-II-Karzinomen sind somit ähnlich den Empfehlungen für Typ-I-Karzinome (endometrioides Karzinome) des Gradings G3 selben Stadiums. In einer aktuellen Metaanalyse [362] ausschließlich retrospektiver Auswertungen, die zahlenmäßig von großen Registern-Studien aus SEER und NCDB dominiert werden, wird bei 9.354 ausgewerteten Patientinnen von einem hochsignifikanten Überlebensvorteil (HR = 0,72, 95 % CI 0,63-0,84;  $p < 0,0001$ ) für die Kombinationsbehandlung Radiotherapie plus Chemotherapie versus alleinige Chemotherapie berichtet, der für begrenzte wie fortgeschrittene Stadien ähnlich groß war.

Von den Patientinnen, bei denen die Art der Radiotherapie bekannt war, waren die meisten mit perkutaner Radiotherapie +/- vaginaler Brachytherapie behandelt worden [362]. Dies spricht dafür, in der Risikogruppe der Typ-II-Karzinome eher eine perkutane Radiotherapie zu erwägen, wo dies für Typ-I-G3-Tumoren als optionale Therapie offen gelassen wird.

## 7.6. Primäre alleinige Strahlentherapie bei internistischer Inoperabilität

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

In Abwesenheit randomisierter Studien erstellte die Gynecological Cancer Group der European Organisation for Research and Treatment of Cancer aktuell ein systematisches Review, das den Einsatz der Radiotherapie bei dieser Indikation sowie die Ergebnisse beschreibt [363].

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

## 7.7. Strahlentherapie bei Karzinosarkom

<b>7.10</b>	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Zur Verbesserung der lokalen Kontrolle sollte beim Karzinosarkom eine postoperative Radiotherapie beim Vorliegen eines Stadiums FIGO I oder II durchgeführt werden.
Level of Evidence <b>3</b>	Literatur: [364]
	Konsensstärke: starker Konsens (100 %)

### Hintergrund



Zum Nutzen einer adjuvanten Beckenbestrahlung im Vergleich zu keiner adjuvanten Therapie bei Karzinosarkom im Stadium I oder II liegen die Daten der EORTC-Studie 55874 vor [364]. Innerhalb eines gemischten Kollektivs von 224 Patientinnen mit uterinen Sarkomen wurden 92 Frauen mit Karzinosarkom randomisiert in den Arm mit Beckenbestrahlung mit 50,4 Gy (Einzeldosis 1,8 Gy, Beginn innerhalb von 8 Wochen postoperativ) oder in den Beobachtungsarm. Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 6,8 Jahren wurde für die Subgruppe der Patientinnen mit Karzinosarkom eine verbesserte Lokalkontrolle mit Absenkung der Lokalrezidivrate von 47 % auf 24 % beobachtet, allerdings ohne signifikanten Überlebensvorteil.

Eine Ganzabdomenbestrahlung mit 30 Gy, gefolgt von einer Dosisaufsättigung des Beckens bis 50 Gy (jeweils teilweise mit 2 x 1 Gy pro Tag), erreichte in der randomisierten Studie GOG 150 (206 Patientinnen, davon 31 % Stadium I, 45 % Stadium III) in Vergleich zu einer Chemotherapie mit Cisplatin, Ifosfamid und Mesna keine signifikanten Unterschiede im Gesamtüberleben oder in der Rezidivrate, so dass ein solch ausgedehntes Bestrahlungsvolumen nicht empfohlen wird [365].

Retrospektive Auswertungen US-amerikanischer Registerdaten (National Oncology Database bzw. Surveillance, Epidemiology and End Results Database) zeigen für eine adjuvante Beckenbestrahlung ( $\pm$  Brachytherapie) in großen Kollektiven mit Karzinosarkom wiederholt positive Effekte auf das lokoregionär-rezidivfreie Überleben [366] bzw. auch auf das Gesamtüberleben [314], [367]. In einer weiteren US-amerikanischen epidemiologischen Studie, in der der Nutzen der Lymphadenektomie untersucht wurde [319], zeigte diese einen günstigen Effekt auf das Gesamtüberleben (HR = 0,64, 95 % CI 0,56–0,73), die Beckenbestrahlung aber nur nicht signifikante Verbesserungen in der Gruppe mit Lymphadenektomie (HR = 0,92, 95 % CI 0,76–1,11) bzw. ohne Lymphadenektomie (HR = 0,87, 95 % CI 0,72–1,05). Der Effekt der Radiotherapie im Gesamtkollektiv wurde nicht berichtet.

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

## 7.8. Supportivtherapie

Bei der Durchführung von strahlentherapeutischen Maßnahmen sollen die Empfehlungen der S3-Leitlinie „Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen“ (Langversion 1.1, April 2017, AWMF-Registernummer: 032/054OL, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Supportive-Therapie.95.0.html>) [368] berücksichtigt werden. S. hierzu auch die Empfehlung 9.9 im Kapitel 9 „Nachsorge/Rezidiv/Metastasen des Endometriumkarzinoms“.

Der folgende Text ist der S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom“ entnommen (Version 1.0, September 2014 AWMF-Registernummer: 032/033OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/zervixkarzinom/>) [219], aktualisiert und adaptiert.

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

### 7.8.1. Strahlentherapie-induzierte Übelkeit und Erbrechen

Bei Patienten, die eine Strahlentherapie erhalten, ist ebenfalls das emetogene Risiko anhand der Risikokategorien (Tabelle 16) zu prüfen und eine leitliniengerechte Prophylaxe und Therapie einzuleiten [368].

**Tabelle 16: Emetogenes Potenzial der Strahlentherapie [368]**

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

#### Hintergrund

Die Empfehlungen zur Prophylaxe sind abhängig vom emetogenen Risikopotenzial sind in Tabelle 17 zusammengefasst. Bei hohem emetogenen Risiko (hoch emetogene Chemotherapie: HEC) soll vor der Strahlentherapie eine Prophylaxe mit einem 5-HT3-RA und einem Steroid erfolgen. Über die optimale Dauer der antiemetischen Prophylaxe ist keine belastbare Aussage möglich. Eine Prophylaxe über mindestens 5 Tage wird häufig in Studien angewendet. Bei moderatem emetogenen Risiko (moderat emetogene Chemotherapie: MEC) sollten 5-HT3 RA vor jeder Fraktion während der Strahlentherapie gegeben werden, dazu kann die Gabe von Dexamethason während der Fraktionen 1-5 appliziert werden. Bei gering emetogenem Potenzial sollten 5-HT3 RA entweder als Rescue-Therapie oder als Prophylaxe eingesetzt werden. Wenn eine Rescue-Therapie genutzt wird, sollte eine Weiterbehandlung bis zum Ende der Strahlentherapie erfolgen. Bei einer minimal emetogenen Strahlentherapie soll vor der Strahlentherapie keine antiemetische Primär-Prophylaxe erfolgen. Mögliche Medikamente einer antiemetischen Rescue-Therapie sind in Tabelle 18 zusammengefasst.

Bei Patienten, die eine kombinierte Radio(chemo)therapie erhalten, wird das emetogene Risiko in der Regel durch die Chemotherapie (s. Kapitel 8 „Adjuvante medikamentöse Therapie des Endometriumkarzinoms“) definiert, vorbehaltlich, dass das Risiko der Strahlentherapie durch die Tumorlokalisation höher sein sollte (Tabelle 17).

**Tabelle 17: Zusammenfassung der antiemetischen Prophylaxe bei Bestrahlung (gemäß S3-Leitlinie Supportive Therapie [368])**

Emesis-Risiko	Bestrahlte Körperregion	Antiemetische Prophylaxe
Hoch	Ganzkörperbestrahlung	5-HT3-RA und Dexamethason
Moderat	Oberes Abdomen, BWS/ LWS, Neuroachse in Abhängigkeit von der Technik	5-HT3-RA und Dexamethason „kann“ für Dexamethason

Emesis-Risiko	Bestrahlte Körperregion	Antiemetische Prophylaxe
Gering	Becken, Hirnschädel, HNO	5-HT3-RA oder Rescue-Therapie
Minimal	Extremitäten, Brust	Keine Routineprophylaxe

**Tabelle 18: Rescue-Antiemese (gemäß S3-Leitlinie Supportive Therapie [368])**

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

## 7.8.2. Lokoregionäre Nebenwirkungen

### 7.8.2.1. Radiogene Proktitis

Eine medikamentöse Prophylaxe der radiogenen Proktitis ist nicht bekannt. 5-Aminosalicylsäure (5-ASA) ist aufgrund erhöhter Komplikationsraten während der Strahlentherapie im Abdomen kontraindiziert. Bei einer akuten Proktitis ist die topische Therapie mit Butyraten möglich (s. Fachinformation) [369]. Die Behandlung der späten radiogenen Veränderungen des Rektums ist eine interdisziplinäre Aufgabe. Es liegen einzelne Daten zu endoskopischen Verödungen vor. Bei Therapieversagen können lokale antiphlogistische Behandlungen und Einläufe mit Sucralfat (2 x 2 g in 20 ml Wasser Suspension/Tag), Natrium, Pentosanpolysulfat oder Metronidazol mit Kortison erfolgen. Diese Therapien werden z. B. in erfahrenen Zentren interdisziplinär (Gynäkologische Onkologie, Radioonkologie, Gastroenterologie) durchgeführt.

#### 7.8.2.2. **Radiogene Zystitis**

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

Der präventive Einsatz von Amifostin (= Aminothiold) zur Reduktion strahlentherapiebedingter Toxizität kann laut ASCO-Leitlinie [370] bedacht werden. Ethyol® (Amifostin) ist in Deutschland in dieser Indikation nicht zugelassen. Die kritische Abwägung der Nebenwirkungen und des Nutzens von Amifostin in dieser Off-Label-Use-Indikation ist notwendig [370].

#### 7.8.2.3. **Radiogene Vulvovaginitis**

Die akute radiogene Vulvovaginitis tritt bis zu 90 Tage nach Radiatiobeginn auf und ist häufig reversibel. Zur Therapie der Vulvovaginitis stehen Dexpanthenol, Kamillesitzbäder und Sitzbäder mit synthetischen Gerbstoffen wie Phenol-Methanal-Harnstoff-Polykondensat zur Verfügung. Zur Wiederherstellung des physiologischen pH-Wertes der Vagina als Voraussetzung für die Wiederherstellung der physiologischen Vaginalflora werden Suppositorien mit gefriergetrockneten Kulturen des *L. acidophilus* eingesetzt. Darüber hinaus finden auch benzyldaminhaltige Cremes Verwendung. Zum Einsatz östrogenhaltiger Cremes, Gele, Ovula usw. s. Kapitel 9.6.2, „Lokale Östrogenbehandlung“.

#### 7.8.2.4. **Lymphödem**

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

#### 7.8.2.5. **Vaginaltrockenheit, Vaginalstenose und Vaginalfibrose**

Die Radiogen- und/oder Chemotherapie-induzierte Trockenheit der Vagina kann beim Endometriumkarzinom durch die Applikation von inerten Gleitgelen vermindert werden. Im Einzelfall kann bei hohem Leidensdruck unter sorgfältiger Risikoabwägung und entsprechender Aufklärung der Patientin eine lokale Östrogenbehandlung durchgeführt werden. Ca. 4-6 Wochen nach Ende der Strahlentherapie, die die Vaginalregion einbezogen hat, ist die mechanische Dilatation (Vaginaldilatoren, Bepanthentampons) ein geeignetes Instrument zur Prophylaxe der Vaginalstenose (s. hierzu auch Kapitel 9 „Nachsorge/Rezidiv und Metastasen des Endometriumkarzinoms“).

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

Die ausreichende Information der Patientinnen über Auswirkungen der Therapie auf ihr Sexualleben und über die Möglichkeiten prophylaktisch-therapeutischer Maßnahmen (z. B. vaginale Dilatation) ist ein existenzieller Bestandteil der Therapie der Patientin mit

Endometriumkarzinom (weitere Ausführung s. Kapitel 11.1.4 „Sexualität und Endometriumkarzinom“).

## 8. Adjuvante medikamentöse Therapie des Endometriumkarzinoms

### 8.1. Adjuvante medikamentöse Therapie bei Endometriumkarzinomen

#### 8.1.1. Adjuvante Gestagentherapie

8.1	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Eine adjuvante Gestagentherapie nach Operation eines Endometriumkarzinoms soll nicht durchgeführt werden.
Level of Evidence <b>1</b>	Literatur: [371]
	Konsensstärke: starker Konsens (100 %)

#### Hintergrund

Angesichts der vergleichsweise geringen Nebenwirkungen sind hoch dosierte Gestagene als adjuvante Therapie nach der operativen Behandlung und der adjuvanten Bestrahlung des Endometriumkarzinoms intensiv untersucht worden. Es liegen 7 RCTs mit 4.556 Endometriumkarzinom-Patientinnen vor, die wiederholt von der Cochrane Collaboration analysiert wurden [371].

Die letzte Metaanalyse (Suche bis 04/2009) [371] fand, wie die vorhergehenden, keinen Unterschied für das Gesamtüberleben nach 4, 5 und 7 Jahren. Auch die Risiken, am Endometriumkarzinom, kardiovaskulären und interkurrenten Erkrankungen zu versterben, wurden durch eine adjuvante Gestagentherapie nicht beeinflusst. In einer Studie wurde das Rezidivrisiko für Endometriumkarzinom reduziert. In einer anderen Studie konnte dies nicht bestätigt werden. Auswirkungen der adjuvanten Gestagentherapie auf die Lebensqualität der Patientinnen wurden in keiner Studie untersucht.

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

## 8.1.2. Adjuvante Chemotherapie

<b>8.2</b>	<b>Konsensbasierte Empfehlung (QI Nr. 2)</b>
<b>EK</b>	Patientinnen mit endometrioidem oder anderem Typ-I-Endometriumkarzinom (ICD-O: 8380/3, 8570/3, 8263/3, 8382/3, 8480/3) im Stadium pT1a/b G1 und G2 cN0/pN0 sollen keine adjuvante Chemotherapie erhalten.
	Konsensstärke: starker Konsens (96 %)

<b>8.3</b>	<b>Evidenzbasiertes Statement</b>
Level of Evidence <b>2</b>	Für Patientinnen mit endometrioidem oder anderem Typ-I-Endometriumkarzinom im Stadium pT1a G3 cN0 oder pN0 liegen keine ausreichenden Daten zum Nutzen einer adjuvanten Chemotherapie vor.
	Literatur: [312]
	Konsensstärke: starker Konsens (100 %)

<b>8.4</b>	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Bei Patientinnen mit Typ-II-Endometriumkarzinom sowie bei Patientinnen mit Typ-I-Endometriumkarzinom G3 pT1b und Stadium pT2 (jeweils pN0) kann eine adjuvante Chemotherapie durchgeführt werden.
Level of Evidence <b>2</b>	Literatur: [372], [312]
	Konsensstärke: starker Konsens (100 %)

<b>8.5</b>	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Patientinnen mit Endometriumkarzinom im Stadium pT3 und/oder pN1 sollten eine adjuvante Chemotherapie erhalten.
Level of Evidence <b>1</b>	Literatur: [372], [312]
	Konsensstärke: starker Konsens (100 %)

8.6	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Patientinnen mit Endometriumkarzinom im Stadium pT4a oder M1, die makroskopisch tumorfrei operiert wurden oder einen maximalen postoperativen Resttumor unter 2 cm haben, sollten eine Chemotherapie erhalten.
Level of Evidence <b>1</b>	Literatur: [372], [312]
	Konsensstärke: starker Konsens (100 %)

8.7	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	Eine adjuvante Chemotherapie beim Endometriumkarzinom sollte mit Carboplatin und Paclitaxel durchgeführt werden.
	Konsensstärke: starker Konsens (100 %)

### Hintergrund

Der Nutzen einer adjuvanten Chemotherapie als Alternative für oder als Zusatz zu einer adjuvanten Strahlentherapie nach primärer Operation eines Endometriumkarzinoms wurde intensiv untersucht und ist Gegenstand noch laufender größerer Studien. Die Cochrane Collaboration analysierte 2011 (Suche bis August 2010) [312] 5 RCTs über adjuvante Chemotherapie versus keine Chemotherapie nach Hysterektomie und adjuvanter Strahlentherapie sowie 4 RCTs, die eine adjuvante Chemotherapie versus einer adjuvanten Strahlentherapie geprüft hatten. Es lagen Überlebensdaten von 2.197 Endometriumkarzinom-Patientinnen vor. Eine platinbasierte postoperative Chemotherapie in Kombination mit oder anstelle einer adjuvanten Radiotherapie verbesserte signifikant das Gesamtüberleben (HR = 0,74; 95 % CI = 0,64–0,89) und das progressionsfreie Überleben (HR = 0,75; 95 % CI = 0,64–0,89). Die „number needed to treat“ (NNT) betrug 25, die absolute Risikoreduktion 4 % (95 % CI = 1 %–8 %). Die adjuvante Chemotherapie reduzierte vor allem das Risiko für extrapelvine Rezidive (RR = 0,79; 95 % CI = 0,68–0,92).

Die Autoren ziehen die Schlussfolgerung, dass eine adjuvante Chemotherapie als Alternative oder Ergänzung zu einer Strahlentherapie das Überleben von Endometriumkarzinom-Patientinnen verbessert. Die absolute Risikoreduktion (4 %) ist in Relation zu den deutlichen Nebenwirkungen einer adjuvanten platinbasierten Chemotherapie zu setzen.

Die Einschlusskriterien der analysierten Studien variierten stark (G3, Typ-II-Endometriumkarzinom,  $\geq 50$  % Myometriuminfiltration, positive Zytologie, Stadium II, III, IV, Tumorrest  $\leq 2$  cm). Deshalb ist es auf Basis der bisher vorliegenden RCTs schwierig, genau zu definieren, welche Risikofaktoren vorliegen müssen, damit eine Endometriumkarzinom-Patientin von einer adjuvanten Chemotherapie profitiert.

Die Autoren des Cochrane Reviews betonen, dass das relative Risiko, an einem Endometriumkarzinom zu versterben, durch eine Chemotherapie um 25 % reduziert wird. Eine adjuvante Chemotherapie wird den größten absoluten Nutzen bei Patientinnen mit hohem Risiko für Fernmetastasen aufweisen [312].



In einer weiteren Metaanalyse [372] untersuchte die Cochrane Collaboration den Nutzen einer adjuvanten Chemotherapie bei Patientinnen mit Endometriumkarzinom des Stadium FIGO III oder IV. Es wurden die Daten von 620 Endometriumkarzinom-Patientinnen aus 2 RCTs ausgewertet, die eine adjuvante Chemotherapie mit einer adjuvanten Radiotherapie verglichen.

Das Gesamtüberleben (HR = 0,75; 95 % CI = 0,57-0,90) und das progressionsfreie Überleben (HR = 0,75; 95 % CI = 0,59-0,92) waren nach adjuvanter Chemotherapie besser als nach adjuvanter Strahlentherapie. Die Chemotherapie wies etwas mehr Nebenwirkungen als die Strahlentherapie auf [372].

Eine Vielzahl verschiedener Chemotherapeutika und deren Kombinationen wurden in den analysierten Studien verwendet. Die in den meisten bisher publizierten Studien eingesetzten Medikamente Cisplatin plus Doxorubicin werden zunehmend durch Carboplatin plus Paclitaxel ersetzt (AUC 5-6; Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> alle 3 Wochen), die nach der bisher nur als Abstract veröffentlichten Studie der GOG (Studie 209) das günstigste Wirkungs-/Nebenwirkungsprofil aufweisen [373].

Zu beachten ist, dass die angegebenen Chemotherapien nicht für die adjuvante Therapie des Endometriumkarzinoms zugelassen sind und es sich bei ihrem Einsatz in diesen Indikationen um „Off-Label-Use“ handelt. Dieser muss von den Krankenkassen erstattet werden, wenn eine lebensbedrohliche Erkrankung vorliegt und es keine zugelassene wirksame alternative Therapie gibt. Die Wirksamkeit einer „Off-Label-Use“-Therapie ist zu akzeptieren, wenn entsprechende Daten aus Phase-III-Studien vorliegen. Das Endometriumkarzinom mit höherem Rezidivrisiko ist zweifelsfrei eine lebensbedrohliche Erkrankung. Eine lebensverlängernde Wirkung ist nur durch eine adjuvante Chemotherapie belegt. Für die Statements 8.5, 8.6, 8.7 und 8.9 liegen Phase-III-Daten vor. In den anderen Indikationen kann es zur Ablehnung der Kostenübernahme durch die Krankenkassen kommen.

Die Autoren des Cochrane Reviews gehen davon aus, dass eine adjuvante Chemotherapie beim serösen und klarzelligem Endometriumkarzinom (Typ II) eine ähnliche Wirksamkeit hat wie bei den übrigen Endometriumkarzinomen, wenn auch die Fallzahl für den Nachweis einer signifikanten Wirksamkeit zu gering war [312]. Der Ausschluss von Karzinosarkomen (maligne Müllersche Mischtumoren) aus der Überlebensanalyse führte zu keiner Änderung des Ergebnisses [312].

Die Ergebnisse dieser beiden Metaanalysen wurden stark von der Studie GOG 122 der US-amerikanischen Gynecology Oncology Group geprägt. In dieser Studie war in der Kontrollgruppe eine Abdomenganzbestrahlung mit pelvinem und ggf. paraaortalem Boost durchgeführt worden. Diese Technik wurde von den Strahlentherapeuten in der Leitliniengruppe als nicht adäquat angesehen [374], [375]. Deshalb wird trotz Level of Evidence 1 (gemäß Oxford 2011 [2]) nur ein Empfehlungsgrad B gegeben.

Weitere RCTs zu dieser Problematik wurden nicht publiziert. Die ersten Publikationen von Wirksamkeitsdaten der PORTEC-3-Studie (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00411138) und der GOG-258-Studie (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00942357) werden 2018 erwartet.

## 8.2. Adjuvante medikamentöse Therapie bei Karzin Sarkomen

8.8	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Patientinnen mit Karzin Sarkom FIGO-Stadium I oder II können eine adjuvante Chemotherapie mit Cisplatin/Ifosfamid in einer Dosierung von Ifosfamid 1,6 g/m <sup>2</sup> i. v. Tag 1–4 und Cisplatin 20 mg/m <sup>2</sup> i. v. Tag 1–4 oder Carboplatin/Paclitaxel in einer Dosierung Paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> Tag 1 und Carboplatin AUC 5 erhalten.
Level of Evidence <b>4</b>	Literatur: [376]
	Konsensstärke: starker Konsens (100 %)

8.9	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence <b>1</b>	Für Patientinnen mit einem Karzin Sarkom des Stadiums FIGO III oder IV wurde für eine adjuvante Chemotherapie mit Ifosfamid/Paclitaxel oder Ifosfamid/Cisplatin ein signifikanter Überlebensvorteil gegenüber einer Monotherapie mit Ifosfamid gezeigt.
	Literatur: [377-379]
	Konsensstärke: starker Konsens (100 %)

8.10	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	Angesichts der hohen Toxizität von Ifosfamid-haltigen Kombinationen kann als adjuvante Chemotherapie bei Patientinnen mit Karzin Sarkom auch die Kombination aus Carboplatin und Paclitaxel angewendet werden.
	Konsensstärke: starker Konsens (100 %)

### Hintergrund

Zur adjuvanten Therapie in den Stadien I und II des Karzin Sarkoms existiert nur eine retrospektive multizentrische Fallserie von 111 Frauen. Von diesen hatten 44 (40 %) keine adjuvante Therapie, 23 (20 %) eine adjuvante Strahlentherapie, 29 (26 %) eine adjuvante Chemotherapie und 15 Frauen (14 %) eine Radiochemotherapie erhalten. Frauen, die eine Chemotherapie erhielten, hatten ein besseres PFS als diejenigen, die nur eine Radiotherapie erhielten oder lediglich beobachtet wurden (HR = 0,28; CI = 0,12–0,64 im multivariaten Cox-Modell). 16 Patientinnen hatten die Kombination aus Cisplatin/Ifosfamid, 18 die Kombination aus Carboplatin/Paclitaxel erhalten [376]. Zur Frage des „Off-Label-Use“ s. oben.

Bei Patientinnen mit rezidiviertem Karzin Sarkom konnte die amerikanische Gynecologic Oncology Group (GOG) in einer Serie von Phase-II-Studien zeigen, dass die höchsten objektiven Responderaten (OR) mit Ifosfamid (36 %) erzielt wurden.

Weniger wirksam waren Paclitaxel (OR = 18 %), Cisplatin (OR = 18 %), Doxorubicin (OR = 9,8 %) und Topotecan (OR = 10 %) [254].

Die Kombination aus Ifosfamid und Cisplatin führte im Vergleich zu Ifosfamid alleine bei Karzinosarkomen Stadium III und IV zu einer Verbesserung des rezidivfreien Überlebens (HR = 0,73; CI = 0,55-0,98), das Gesamtüberleben wurde durch die Kombination nicht signifikant verbessert (HR = 0,80; CI = 0,60-1,08) [378].

Die Kombination aus Ifosfamid (Ifosfamid 1,6 g/m<sup>2</sup> d 1-3, oder reduziert auf 1,2 mg/m<sup>2</sup> bei Vorbestrahlung) und Paclitaxel (135 mg/m<sup>2</sup> über 3 Stunden d 1 i. v.) verbesserte bei Karzinosarkomen Stadium III und IV signifikant das progressionsfreie (HR = 0,71; CI = 0,52-0,97) und Gesamtüberleben (HR = 0,69; CI = 0,49-0,97) [379].

In der Metaanalyse der Cochrane Collaboration [377] verbesserte die Kombinationstherapie aus Ifosfamid und Cisplatin bzw. Paclitaxel im Vergleich zu einer Ifosfamid-Monotherapie signifikant das PFS (HR = 0,72; CI = 0,58-0,90) und das OS (HR = 0,75; CI = 0,60-0,94). Die Nebenwirkungen waren, bis auf Übelkeit und Erbrechen (HR = 3,53; CI = 1,33-9,37), in der Kombinationsgruppe nicht signifikant unterschiedlich zu denen in der Ifosfamid-Monotherapie-Gruppe.

Die Nebenwirkungen waren im Einzelnen: Durchfall/weitere gastrointestinale Toxizitäten (RR = 1,51, 95 % CI 0,31-7,52); hämatologische Toxizitäten (RR = 1,56, 95 % CI 0,84-2,90); genitourinäre Toxizitäten (RR = 1,68, 95 % CI 0,54-5,18); kardiovaskuläre Toxizitäten (RR = 0,63, 95 % CI 0,13-3,11); Lebertoxizitäten (RR = 2,05, 95 % CI 0,73-5,74); Neuropathien (RR = 1,59, 95 % CI 0,99-2,55) [377].

Die besser verträgliche Kombination aus Carboplatin und Paclitaxel hatte in einigen Phase-II-Studien und in retrospektiven Serien eine ähnliche Wirksamkeit wie die Ifosfamid-Kombinationen, bei deutlich geringerer Toxizität. Diese Kombination wird augenblicklich von der GOG in einer Phase-III-Studie mit der Kombination aus Ifosfamid und Paclitaxel verglichen.

## 8.3. Supportivtherapie

Selbstverständlich sollen bei der Applikation von systemischen Therapien die erforderlichen supportiven Maßnahmen entsprechend der S3-Leitlinie „Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen“, Langversion 1.1, April 2017, AWMF-Registernummer: 032/054OL, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Supportive-Therapie.95.0.html> [368] durchgeführt werden.

Der folgende Text ist der S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom“, Version 1.0, September 2014, AWMF-Registernummer: 032/033OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/zervixkarzinom/> [219] entnommen, aktualisiert und adaptiert.

### 8.3.1. Chemotherapie-induzierte Übelkeit und Erbrechen

Nachdem sowohl intravenöse und orale Zytostatika als auch hormonelle und biologische Substanzen nach 4 Risikoklassen stratifiziert sind (Tabelle 19), erfolgt die Auswahl des jeweiligen antiemetischen Therapieregimes entsprechend der Zugehörigkeit zur hochmoderaten, geringen oder minimal emetogenen Gruppe.

### 8.3.1.1. Antiemetische Strategie

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

Tabelle 20). Eine erst im Verlauf der Therapie einsetzende, symptomorientierte Behandlung ist, insbesondere für die Prophylaxe in der verzögerten Phase des Erbrechens, nur noch bedingt wirksam. Als Erstes wird das emetogene Potenzial der Chemotherapie festgelegt. Hierbei ist das Zytostatikum mit dem höchsten emetogenen Potenzial ausschlaggebend. Es ergibt sich kein additiver Effekt durch weitere Zytostatika. Die einmalige tägliche Gabe der Antiemetika ist häufig ausreichend. Die orale Einnahme der Antiemetika ist bei equipotenter Dosierung unter Berücksichtigung der Bioverfügbarkeit, der i. v. Gabe in ihrer Wirksamkeit ebenbürtig (s. Fachinformation). Mehrtages-Chemotherapien mit unverändertem emetogenen Potenzial an den Einzeltagen erfordern die Gabe der Antiemetika an jedem Chemotherapie-Tag wie an Tag 1 bzw. bei Anwendung von Palonosetron jeden 2. Tag (z. B. D1, D3, D5). Insbesondere bei ambulant behandelten Patienten ist die schriftliche Erstellung und Aushändigung eines Medikamentenplanes unverzichtbar (s.

Tabelle 20).

**Tabelle 19: Emetogenes Potenzial parenteraler antineoplastischer Substanzen (gemäß S3-Leitlinie Supportive Therapie [368])**

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

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

**Tabelle 20: Zusammenfassung der antiemetischen Prophylaxe der akuten und verzögerten Phase (gemäß S3-Leitlinie Supportive Therapie [368])**

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

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

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

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

### 8.3.2. Diarrhoe/Enteritis

Typische Symptome der Diarrhoe sind neben der Erhöhung der Stuhlfrequenz häufig Bauchschmerzen und Tenesmen. Blut- und Schleimabgänge sowie Fieber und Übelkeit sind begleitend ebenfalls möglich. In extremen Fällen können der Volumenmangel und die Elektrolytentgleisungen zu lebensbedrohlichen Situationen mit Nierenversagen und metabolischer Azidose führen [380] insbesondere bei Patientinnen mit tumorbedingtem Harnstau und Kreatininerhöhung. Klinisch evidenzbelegte Hauptrisikofaktoren für die Erhöhung sowohl der Inzidenz als auch des Schweregrades von Diarrhoe sind eine parallele Bestrahlung des Abdomens/Beckens, gleichzeitige Neutropenie und

koexistierende Symptome wie Stomatitis, Emesis, Anorexie, Anämie, Bauchkrämpfe oder eine Kombination dieser Symptome.

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

Für die Therapie der durch Zytostatika induzierten Diarrhöen werden in den ASCO Konsensus-Leitlinien von 2004 immer noch ausschließlich Loperamid, Octreotid und Opiumtinktur empfohlen, wobei Loperamid das Mittel der ersten Wahl ist [381]. Die Initialdosierung beträgt 4 mg, gefolgt von 2 mg alle 2–4 Stunden oder nach jedem Abgang von ungeformtem Stuhl, bis zu maximal 12 mg. Opiumtinktur (z. B. 3 x tgl. 15 Tropfen) selbst ist eher bei therapieresistenten Diarrhoen zu empfehlen. Octreotid, ein synthetisches Somatostatin-Analogon, vermindert die Sekretion einer Reihe von Hormonen, darunter VIP (vasoactive intestinal peptide), verlängert die gastrointestinale Passagezeit und erhöht die Absorption von Flüssigkeiten und Elektrolyten. Obwohl sich Octreotid (z. B. 100–150 µg 3 x täglich; bis 500 µg 3 x täglich) in einer randomisierten Studie dem Loperamid als überlegen gezeigt hat (90 % versus 15 % Durchfallfreiheit nach 3 Tagen), ist es angesichts der hohen Behandlungskosten als Reservemittel bei therapieresistenten Patienten einzuordnen [382], [383].

#### 8.3.3. **Therapie der Anämie**

Patienten mit einer Tumorerkrankung leiden häufig unter einer Anämie, die klinische Symptome hervorrufen kann. Als Ursache kommen sowohl die Tumorerkrankung selbst als auch die Tumortherapie in Frage. Die Häufigkeit und Schwere der Anämie ist abhängig von Tumortyp und -stadium, so betrifft sie ca. 50 % der Patienten mit soliden Tumoren. Als therapeutische Optionen der Anämie stehen Bluttransfusionen und die Substitution essenzieller Nahrungsbestandteile der Erythropoese zur Verfügung. Hier ist eine akkurate Risiko- Nutzen Abwägung notwendig. Zudem sind der funktionelle Eisenmangel und die daraus resultierenden potenziellen therapeutischen Optionen zu berücksichtigen [384].

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

Die Myelotoxizität kann dosislimitierend für eine Chemotherapie sein und zu Therapieunterbrechungen führen. Die Leitlinien von ASCO (2006) [385] und EORTC (2011) [386] empfehlen bei der Chemotherapie, G-CSF bereits bei einem Risiko der febrilen Neutropenie (FN)  $\geq 20\%$  einzusetzen. Bei einem moderaten FN-Risiko von 10–20 % (z. B. Cisplatin/Topotecan, Cisplatin/Paclitaxel (wöchentlich) oder Cisplatin bei Radio(chemo)therapie) empfehlen die Leitlinien vor jedem Chemotherapiezyklus das individuelle FN-Gesamtrisiko zu ermitteln (Tabelle 21), um ggf. eine entsprechende G-CSF-Prophylaxe zu planen. Die Prophylaxe der Neutropenie mit G-CSF bei alleiniger Strahlentherapie ist nicht erforderlich und wird in den Leitlinien nicht empfohlen.

Tabelle 21: Patientenbezogene Risikofaktoren für febrile Neutropenie (FN) [386]

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

### 8.3.5. Mukositis

Mukositis ist eine eher seltene Nebenwirkung im Rahmen der Therapie der Patientin mit Endometriumkarzinom. Die Supportivtherapie zur Prophylaxe und Minimierung der Symptome sollte den Empfehlungen der S3-Leitlinie „Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen“ folgen (Langversion 1.1, April 2017, AWMF-Registernummer: 032/054OL, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Supportive-Therapie.95.0.html>) [368].

## 9. Nachsorge/Rezidiv/Metastasen des Endometriumkarzinoms

### 9.1. Vorgehen in der Nachsorge

9.1	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence <b>4</b>	Es gibt keine Belege, dass Nachsorgeuntersuchungen bei Frauen mit EC zu einer Verlängerung des Überlebens führen.
	Literatur: LA [127]. [387-395]
	Konsensstärke: starker Konsens (96 %)

9.2	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	Eine Anamneseerhebung mit gezielter Abfrage von Symptomen und die klinische gynäkologische Untersuchung mit Spiegeleinstellung und rektovaginaler Palpationsuntersuchung sollte in den ersten 3 Jahren nach Abschluss der Primärtherapie in 3- bis 6-monatigen Abständen und in den Jahren vier und fünf halbjährlich durchgeführt werden.
	Konsensstärke: starker Konsens (97 %)

9.3	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Bildgebende Untersuchungen und Tumormarkerbestimmungen sollten bei asymptomatischen Patientinnen nicht durchgeführt werden.
Level of Evidence <b>4</b>	Literatur: LA [127]. [387, 388], [393]
	Konsensstärke: Konsens (78 %)

#### Hintergrund

Die Nachsorge des Endometriumkarzinoms dient der frühen Erkennung eines Rezidivs, das z. B. im Falle einer isolierten vaginalen Tumormanifestation mit kurativer Intention behandelt werden kann. Da ferner Patientinnen mit EC und ihre Angehörigen mit körperlichen, psychischen, sexuellen, sozialen und spirituellen/religiösen Belastungen konfrontiert sind, soll in der Nachsorge der Bedarf einer psychosozialen, psychoonkologischen und sexualmedizinischen Beratung aktiv abgefragt und ggf. durch



ein multiprofessionelles Team durchgeführt werden. S. Kapitel 11 „Palliativmedizin/Psychoonkologie/Rehabilitation/Psychosoziale Betreuung/Patientinnenaufklärung“.

Es gibt nur wenige belastbare Daten, die Hinweise auf eine Verbesserung des rezidivfreien Überlebens durch die Maßnahme der Nachsorge nach EC ergeben. Konkrete Nachsorgemodalitäten und Zeitintervalle für die Nachsorge sind bisher nur retrospektiv in Kohortenstudien untersucht und in Übersichtsarbeiten publiziert.

Verlässliche Daten aus randomisierten Studien zur Vorteilhaftigkeit unterschiedlicher bildgebender Methoden oder anderer Nachsorgeuntersuchungen von asymptomatischen Patientinnen mit EC hinsichtlich Ansprechrate, Gesamtüberlebensrate, Überlebensdauer, oder der Zeitspanne bis zum weiteren Progress nach Abschluss einer Rezidivtherapie liegen nicht vor.

In einer systematischen Übersichtsarbeit von 16 retrospektiven Kohortenstudien analysierten Fung-Kee-Fung et al. [387] Daten zur Nachsorge von Patientinnen mit EC. Die Rezidivrate lag bei insgesamt 13 % und betrug für Patientinnen mit niedrigem Risiko < 3 %. Nur etwa 30 % aller Rezidive waren klinisch asymptomatisch. In einer Übersichtsarbeit bezifferten Salani et al. [395] den Anteil von Frauen mit symptomatischem Rezidiv mit 41–83 %. Je nach Studie traten 68–100 % der Rezidive innerhalb der ersten drei Jahre nach dem Ende der Primärtherapie auf. Es handelte sich ca. zur Hälfte entweder um lokale Rezidive (Scheide und Becken) oder um Fernmetastasen.

Die Überlebensrate von Frauen mit asymptomatischem Rezidiv unterschied sich nicht von der Überlebensrate von Frauen mit symptomatischem Rezidiv. Zu diesem Ergebnis kamen auch Gadducci et al. [388] in einer retrospektiven Analyse der Nachsorge von 133 Frauen mit EC FIGO-Stadium I. Die Überlebensdauer war auch in dieser Untersuchung bei Frauen mit symptomatischem und asymptomatischem Rezidiv gleich lang. Im Gegensatz dazu fanden andere Autoren bei asymptomatischen Frauen mit EC-Rezidiv in retrospektiven Kohortenstudien eine längere Überlebensdauer als bei Frauen mit symptomatischem Rezidiv [389], [390], [391]. Es ist nicht zu belegen, ob das längere Überleben bei asymptomatischen Frauen in diesen Studien durch die zeitliche Vorverlegung der Rezidivdiagnose (Lead Time Bias) oder durch die frühere Therapie nach der Rezidivdiagnose zu erklären ist.

Frauen mit einem isolierten Vaginalrezidiv wiesen gegenüber Frauen mit Beckenrezidiv oder Fernmetastasen die längsten mittleren Überlebenszeiten auf. In der prospektiv-randomisierten PORTEC-1-Studie (Vergleich einer adjuvanten RT mit keiner adjuvanten Therapie beim frühen Endometriumkarzinom) betrug die 3-Jahres-Überlebensrate nach isoliertem Vaginalrezidiv 73 % gegenüber 14 % im Falle eines pelvinen Rezidivs und 8 % im Falle einer Fernmetastasierung [392]. Aus diesem Grund erschienen Untersuchungen zur Detektion des asymptomatischen isolierten Vaginalrezidivs klinisch sinnvoll. Salani et al. [395] beschrieben in einem narrativen Review über die o. g. retrospektiven Kohortenstudien eine Detektionsrate für Vaginalrezidive durch die gynäkologische Untersuchung inklusive rektovaginaler Palpation von 35–68 %. Daher kann eine regelmäßige gynäkologische Untersuchung inklusive rektovaginaler Palpation als Bestandteil der Nachsorge durchgeführt werden. Ob durch diese Nachsorgemaßnahme bei asymptomatischen Patientinnen allerdings tatsächlich die Detektionsrate von Vaginalrezidiven oder die Heilungs- und Überlebensraten verbessert werden, ist nicht erwiesen.

Der zytologische Abstrich vom Scheidenblindsack führt bei asymptomatischen Patientinnen mit Rezidiv nur in 0 bis 13 % zur Diagnose eines Rezidivs [390] und erscheint daher nicht als sinnvolle Maßnahme. Der Einsatz des zytologischen Abstrichs in der Nachsorge von Frauen mit EC ist darüber hinaus nicht kosteneffizient [394].

In einem systematischen Review von 16 retrospektiven Kohortenstudien wurde für die Detektion von Rezidiven durch eine intensiviertere bildgebende Nachsorge hinsichtlich des Gesamtüberlebens kein Vorteil festgestellt [387]. In niederländischen und US-amerikanischen Leitlinien wird eine routinemäßige Bildgebung in der Nachsorge von Frauen mit EC nicht empfohlen [127], [143], [395].

Der Ultraschall ist in den letzten 10 Jahren nicht mehr als Instrument in der Nachsorge des Endometriumkarzinoms untersucht worden. Eine ältere Arbeit hat für die Kombination eines transvaginalen und transabdominalen Ultraschalls hohe Detektionsraten für die Rezidive gynäkologischer Malignome gezeigt [396]. Die Abdominalsonographie ermöglicht zudem eine frühe Diagnose eines Harnaufstaus, der als Komplikation einer Operation oder einer Strahlentherapie auftreten kann. Der Ultraschall hat durch seine allgemeine Verfügbarkeit in gynäkologischen Praxen, die einfache und schnelle Anwendung, die geringen Kosten und die fehlende Strahlenbelastung zahlreiche Vorteile, so dass diese Untersuchungsmethode in der Nachsorge des Endometriumkarzinoms verwendet werden kann.

Die Bedeutung von Tumormarkern in der Nachsorge von Frauen mit EC ist unklar. In einer älteren Arbeit aus dem Jahr 1995 war der Tumormarker CA 125 lediglich in 6/23 asymptomatischen Rezidivfällen erhöht, besonders bei nicht-endometrioider Histologie und bei einer Hochrisiko-Ausgangssituation [393].

## 9.2. Vorgehen bei lokoregionären Rezidiven

<b>9.4</b>	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Bei Verdacht auf ein Lokalrezidiv im Bereich der Vagina oder des kleinen Beckens oder bei Verdacht auf Fernmetastasen soll eine histologische Sicherung angestrebt werden.
	Konsensstärke: starker Konsens (100 %)

<b>9.5</b>	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Bei Verdacht auf ein Vaginalrezidiv, Beckenrezidiv oder Fernmetastasierung oder nach histologischer Sicherung eines Vaginalrezidivs, eines Beckenrezidivs oder einer Fernmetastasierung soll eine Schnittbildgebung erfolgen.
Level of Evidence <b>3</b>	Literatur: LA [127, 128]. [397]
	Konsensstärke: starker Konsens (100 %)

### Hintergrund

Mindestens die Hälfte aller Frauen mit EC-Rezidiv fällt durch Symptome außerhalb der Nachsorgeuntersuchungen auf. Wenn möglich, soll im Fall eines Rezidivverdachts eine histologische Sicherung angestrebt und eine möglichst präzise Ausbreitungsdiagnostik betrieben werden, um die Patientin vor unnötigen, belastenden Therapiemaßnahmen zu schützen.

Verlässliche Daten aus randomisierten Studien zum Stellenwert unterschiedlicher bildgebender Methoden oder anderer Nachsorgeuntersuchungen bei symptomatischen Frauen mit EC hinsichtlich Ansprechrate, Gesamtüberlebensrate, Überlebensdauer oder der Zeitspanne bis zum weiteren Progress nach Abschluss der Rezidivtherapie liegen nicht vor.

Kadkhodayan et al. [397] untersuchten 2013 in einer Metaanalyse die Detektion des EC-Rezidivs mittels PET-CT: In 11 Kohortenstudien mit 541 symptomatischen und asymptomatischen Patientinnen fand man eine Sensitivität von 95,8 % (95 % CI 92,2–98,1 %) und eine Spezifität von 92,5 % (89,3–94,9 %) für das PET-CT. Diese Parameter wurden durch einen sog. kombinierten Referenzstandard überprüft, d. h. teilweise durch histologische Abklärung der rezidivverdächtigen Läsionen, teilweise durch die Verlaufskontrolle der Läsionen in der Bildgebung. Die Größenzunahme einer Läsion galt als Bestätigung des Malignitätsverdachts, während eine Größenabnahme ohne Therapie oder eine fehlende Größenänderung im Verlauf als Tumor-negativ gewertet wurde. Die PET-CT-Ergebnisse führten bei 22–35 % der Patientinnen zur Änderung des Therapieplans.

In einer retrospektiven Untersuchung von 31 Frauen mit klinischem Verdacht auf Rezidiv nach EC ergab das PET-CT in 1/31 (3 %) Fällen einen falsch-positiven Befund. In keiner

der 21 Frauen mit negativem PET-CT wurde in den folgenden 6 Monaten ein Rezidiv diagnostiziert [398]. In dieser Untersuchung war das PET-CT der konventionellen Bildgebung (CT, Ultraschalluntersuchung oder MRT) hinsichtlich Sensitivität und Spezifität überlegen (100 % und 96 % versus 46 % und 87 %). Allerdings wurde in dieser Studie die Sensitivität und Spezifität von MRT und CT im Vergleich zur Sonographie nicht differenziert.

Die transabdominale Sonographie ist im kleinen Becken und im Retroperitoneum u. a. aufgrund von Darmgasüberlagerungen nur eingeschränkt für die Rezidivdetektion verwendbar, während MRT und CT überlagerungsfreie Untersuchungsmethoden sind. Insofern könnte in der Studie von Ozcan Kara et al. [398] die diagnostische Genauigkeit von CT oder MRT noch höher sein, wenn die Sonographie hiervon abgegrenzt worden wäre.

Allerdings ist in dieser Studie ein möglicher Selektionsbias zu berücksichtigen, insbesondere wenn Patientinnen mit unklaren Befunden in der konventionellen Bildgebung sekundär dem PET-CT zugeführt wurden, weil es sich dann um ein selektioniertes Patientengut handeln würde, bei dem die konventionelle Bildgebung eine eingeschränkte diagnostische Aussagekraft hat.

Sharma et al. [399] verglichen in einer retrospektiven Analyse von 101 Frauen mit Verdacht auf EC-Rezidiv das PET-CT mit der konventionellen Bildgebung (CT, MRT, Knochenszintigraphie und Sonographie). Sie fanden bezüglich der Sensitivität keinen signifikanten Unterschied zwischen PET-CT (89,5 %, 95 %-CI 77,3–96,4 %) und konventioneller Bildgebung (85,1 %, 95 %-CI 71,6–93,7 %).

Bezüglich der Spezifität gab es deutliche Unterschiede (96 % versus 62 %). Somit konnten Sharma et al. [399] die Tumorzidive mit beiden Methoden (PET-CT versus konventionelle Bildgebung) gut detektieren, im Vergleich zur konventionellen Bildgebung wurde jedoch mit PET-CT die Zahl von falsch-positiven Diagnosen vermindert. Allerdings erreichten diese Unterschiede in der diagnostischen Genauigkeit keine statistische Signifikanz.

Zusammenfassend liegt der Stellenwert der Schnittbildgebung und insbesondere des PET-CT vor allem in der genaueren Diagnostik der Tumorausbreitung bei gesichertem Rezidiv. Dies kann zu einer Vermeidung unnötiger Rezidivoperationen beitragen bzw. den individuellen Therapieplan optimieren. Die ACR-Guideline nennt die Schnittbildgebung mittels PET-CT, MRT und CT geeignet („usually appropriate“) für die Rezidivdiagnostik des EC [128].

### 9.2.1. Isoliertes Scheiden- oder Scheidenstumpfrezidiv

<b>9.6</b>	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Bei Frauen mit einem isolierten Scheiden- oder Scheidenstumpfrezidiv nach EC ohne vorherige Strahlentherapie im Rahmen der Primärbehandlung sollte eine kurativ intendierte Strahlentherapie, bestehend aus externer Beckenbestrahlung und Brachytherapie mit oder ohne lokale Tumorresektion, erfolgen.
	Konsensstärke: starker Konsens (100 %)

<b>9.7</b>	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Bei Frauen mit einem isolierten Scheiden- oder Scheidenstumpfrezidiv nach EC mit alleiniger adjuvanter Brachytherapie im Rahmen der Primärbehandlung kann eine Strahlentherapie mit oder ohne lokale Tumorresektion mit kurativer Zielsetzung erfolgen.
	Konsensstärke: starker Konsens (100 %)

<b>9.8</b>	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Im Falle eines Scheiden- oder Scheidenstumpfrezidivs im Zustand nach externer Beckenbestrahlung mit oder ohne Brachytherapie sollte geprüft werden, ob eine erneute Strahlentherapie als externe Bestrahlung oder Brachytherapie mit oder ohne lokale Tumorresektion in kurativer Intention möglich ist.
	Konsensstärke: starker Konsens (100 %)

<b>9.9</b>	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Lokale Spätfolgen der Strahlentherapie sollen entsprechend der S3-Leitlinie „Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen“ [368] behandelt werden. <sup>5</sup>
	Konsensstärke: starker Konsens (100 %)

#### Hintergrund

Patientinnen mit isoliertem Scheidenstumpfrezidiv nach EC ohne adjuvante strahlentherapeutische Vorbehandlung oder zumindest ohne adjuvante perkutane Radiotherapie in der Vorgeschichte können mittels Strahlentherapie und/oder mittels chirurgischer Tumorresektion behandelt werden.

Randomisierte Vergleichsstudien zur Überlegenheit einer der beiden Therapieoptionen liegen nicht vor. Sofern zuvor in der adjuvanten Situation keine Strahlentherapie

<sup>5</sup> S. hierzu auch Kapitel 7.8 „Supportivtherapie“.

verabreicht wurde, kann durch eine Radiotherapie eine dauerhafte Remission erreicht werden.

Im Rahmen der PORTEC-1-Studie entwickelten 32 der zuvor nicht bestrahlten Patientinnen ein isoliertes Scheidenstumpfrezidiv [392]. Davon wurden 30 Patientinnen mit kurativer Intention behandelt, von diesen 24 mit alleiniger Strahlentherapie, zwei mit alleiniger OP, drei mit OP und Strahlentherapie und eine mit Strahlen- und Hormontherapie. Details zur Strahlentherapie (Dosis externe Beckenbestrahlung, Kombination mit Brachytherapie) wurden nicht angegeben. Die Rate an Komplettremissionen nach Salvage-Strahlentherapie und/oder Salvage-Tumorresektion betrug insgesamt 87 % (26/30). Die 5-Jahres-Überlebensrate in dieser Gruppe der adjuvant nicht bestrahlten und bei Vaginalrezidiv mit kurativer Zielsetzung behandelten Patientinnen betrug 65 %.

Vargo et al. [400] untersuchten 2014 retrospektiv ein adjuvant nicht bestrahltes Kollektiv mit einem isolierten Scheidenstumpfrezidiv, das mit einem Konzept mit externer Beckenbestrahlung (mediane Dosis 45 Gy in IMRT-Technik) und bildgestützter Brachytherapie (median 24 Gy in 5 Fraktionen) behandelt wurde. Nach einem Follow-up von 3 Jahren betrug die lokale Kontrolle 95 % sowie die rezidivfreie Überlebensrate 68 %. Hardarson et al. [401] untersuchten ein Kollektiv von 31 strahlennaiven Patientinnen mit isoliertem Scheidenrezidiv. Bei 26 Patientinnen, die eine Strahlentherapie erhielten, betrug die 2-Jahres-Progressionsrate 40 % gegenüber 0 % bei 5 Patientinnen, die mittels Tumorresektion behandelt wurden. Jerezek-Fossa et al. [402] beziffern die 3-Jahres-Überlebensrate von 73 strahlennaiven Patientinnen mit Scheidenstumpfrezidiv nach Salvage-Strahlentherapie (überwiegend kombinierte Brachy- und Teletherapie) mit 62 % für auf das Vaginalepithel begrenzte Rezidive und 53 % für Rezidive mit subvaginaler Infiltration.

Ng et al. [403] berichten von einer Komplettremission bei 6/6 Patientinnen, die mit neuerlicher Strahlentherapie (nur extern, nur Brachytherapie oder nur Kombination) mit oder ohne Tumorresektion bei isoliertem Scheidenstumpfrezidiv nach alleiniger adjuvanter Brachytherapie im Rahmen der Primärtherapie behandelt wurden. Nach den Daten der genannten Fallserien erscheint also die Bestrahlung des vaginalen Rezidivs die Therapie der ersten Wahl, sofern nicht schon im Vorfeld eine perkutane Radiotherapie stattgefunden hat. Aufgrund des retrospektiven Charakters der Untersuchungen und der geringen Probandinnenzahl ist die Evidenzlage jedoch sehr niedrig.

## 9.3. Operative Therapie des Rezidivs

9.10	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Sofern eine komplette Resektion des Rezidivtumors erreichbar scheint und die Schnittbildgebung keinen Hinweis auf eine Fernmetastasierung ergeben hat, kann eine operative Therapie des EC-Rezidivs durchgeführt werden.
	Konsensstärke: starker Konsens (100 %)

9.11	<b>Konsensbasiertes Statement</b>
<b>EK</b>	Es ist nicht belegt, dass eine Exenteration bei Frauen mit Rezidiv nach EC gegenüber anderen Therapien oder Best Supportive Care zu einer Verbesserung der Überlebensdauer, der Überlebensrate oder des progressionsfreien Überlebens führt.
	Konsensstärke: Konsens (93 %)

9.12	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Eine Exenteration kann bei Frauen mit Rezidiv nach EC im Einzelfall erwogen werden.
	Konsensstärke: starker Konsens (100 %)

### Hintergrund

Zur Behandlung des EC-Rezidivs steht auch eine operative Therapie zur Verfügung, die allerdings nie in prospektiven Studien untersucht wurde. Barlin et al. [338] konnten 2010 in einer retrospektiven Untersuchung von 14 Kohorten mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem EC (n = 672) belegen, dass nach univariater Analyse das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben signifikant verbessert werden, wenn mit der Operation die vollständige Entfernung des Rezidivtumors gelingt. Im Vergleich der untersuchten Kohorten ergab jeder 10 %-Zuwachs von makroskopisch tumorfrei operierten Rezidiven eine Verbesserung des Gesamtüberlebens um jeweils 9,3 Monate (p = 0,04) [338].

Die Sicherheit und Effektivität einer Exenteration bei Rezidiv nach EC ist wenig belegt. In einer systematischen Literaturanalyse der Cochrane Collaboration aus dem Jahr 2014 konnte keine einzige kontrollierte Studie zur Beurteilung der Sicherheit und Effektivität der Exenteration bei Frauen mit Rezidiv nach gynäkologischen Malignomen identifiziert werden [404].

In retrospektiven Fallserien wird bei selektierten Patientinnen über hohe Erfolgsraten nach Exenteration berichtet. So z. B. berichteten Andikyan et al. [405] bei 11 Patientinnen aus dem Memorial Sloan-Kettering Cancer Center mit Tumorpersistenz oder Rezidiv nach gynäkologischen Malignomen (3 davon nach EC) von einer 100 %igen Rate an kompletten Zytoreduktionen nach anteriorer Exenteration mit kompletter Kolpektomie [405]. Allerdings betrug in dieser Fallserie die mittlere Tumorgroße

lediglich 0,9 cm, so dass von einem stark selektionierten Patientinnenkollektiv auszugehen ist.

Chiantera et al. [406] berichteten in einer retrospektiven Kohortenstudie über 21 gynäkologische Patientinnen, die mit Exenteration behandelt wurden, und gaben eine perioperative Mortalität von 5 % und eine Rate schwerwiegender Komplikationen von 43 % an [406]. In einer weiteren Studie an einem größeren Kollektiv von 230 Patientinnen mit unterschiedlichen, lokal fortgeschrittenen oder rezidivierenden gynäkologischen Karzinomen betrug nach der Exenteration die perioperative Mortalität 3 % und die Rate an schwerwiegenden Komplikationen 21 % [407] (Hinweis: In der vorgenannten Studie wurden nur Endometriumkarzinome untersucht, in letzterer verschiedene Malignome). In der Subgruppe der 28 Patientinnen mit durch Exenteration operierten Endometriumkarzinomen betrug das 5-Jahres-Überleben 40 %, das sich auf 53 % erhöhte, wenn durch die Operation eine makroskopische Tumorfreiheit erreicht wurde.

## 9.4. Endokrine Therapie beim Rezidiv

9.13	Konsensbasiertes Statement
<b>EK</b>	Es gibt keine Daten, die zeigen, dass eine endokrine Therapie bei Frauen mit Rezidiv nach EC gegenüber anderen Therapien oder Best Supportive Care zu einer Verbesserung der Überlebensdauer oder der Überlebensrate oder des progressionsfreien Überlebens führt.
	Konsensstärke: starker Konsens (100 %)

9.14	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Eine endokrine Therapie mit MPA (200 mg/d) oder MGA (160 mg/d) kann bei Frauen mit Rezidiv nach EC durchgeführt werden.
Level of Evidence <b>3</b>	Literatur: [408], [294]
	Konsensstärke: starker Konsens (100 %)

9.15	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence <b>3</b>	Bei Frauen mit Rezidiv nach EC führt eine endokrine Therapie mit MPA zu höheren Ansprechraten, wenn eine Progesteronrezeptorexpression oder eine Östrogenrezeptorexpression oder eine gut bis mittelgradige Differenzierung (G1/G2) des Tumors nachweisbar sind.
	Literatur: [294], [409]
	Konsensstärke: starker Konsens (100 %)



## 9.5. Chemotherapie beim Rezidiv

9.16	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Eine systemische Chemotherapie kann bei Frauen mit nicht lokal therapierbarem EC-Rezidiv oder bei Fernmetastasierung durchgeführt werden.
Level of Evidence <b>1</b>	Literatur: LA [127]. [410]
	Konsensstärke: starker Konsens (97 %)

### Hintergrund

Eine häufig angewandte Therapie bei Frauen mit EC-Rezidiv und reduziertem Allgemeinzustand oder fortgeschrittenem Alter ist eine Hormontherapie mit Gestagenen (z. B. Medroxyprogesteronacetat [MPA], Megestrolacetat [MGA]) oder Tamoxifen. Die Effektivität einer Hormontherapie bei Rezidiv nach EC gegenüber einer systemischen Chemotherapie oder „Best Supportive Care“ ist allerdings nicht durch kontrollierte Studien belegt.

In einer systematischen Literaturanalyse der Cochrane Collaboration aus dem Jahr 2010 konnten 6 randomisierte Studien zur Beurteilung der Sicherheit und Effektivität der Hormontherapie bei Frauen mit primär fortgeschrittenem EC oder Rezidiv nach EC identifiziert werden [408]. In keiner der untersuchten Studien wurde die Hormontherapie gegen eine systemische Chemotherapie oder „Best Supportive Care“ verglichen. Hoch dosiertes MPA (1000 mg/d) war überraschenderweise gegenüber niedriger dosiertem MPA (200 mg/d) mit einem signifikant erhöhten Mortalitätsrisiko und einem verkürzten progressionsfreien Intervall assoziiert. Eine Hormontherapie zusätzlich zu einer Chemotherapie oder Radiotherapie brachte keinen Vorteil. Auch eine Kombination aus Tamoxifen und Megestrolacetat führte zu keinem Vorteil gegenüber Megestrolacetat alleine.

Die Ansprechraten auf eine Hormontherapie liegen bei 10 % bis 30 %. So fanden etwa Lentz et al. [295] in einer prospektiven Phase-II-Studie der Gynecologic Oncology Group (GOG) eine Ansprechrate von 24 % (13/54) auf MGA 800 mg/d. Thigpen et al. 1999 [294] fanden unter MPA 200 mg/d eine Ansprechrate von 25 % (36/145). In einer weiteren GOG-Studie erreichte Tamoxifen 20 mg/d eine Ansprechrate von 10 % (7/68) [411].

Das Ansprechen des fortgeschrittenen bzw. rezidierten EC in Abhängigkeit vom Hormonrezeptorstatus wurde am besten in der Arbeit von Thigpen et al. 1999 [294] untersucht. In dieser Studie, deren primäres Studienziel der Wirksamkeitsvergleich von 200 und 1000 mg MPA war, lag in 132 von 299 Fällen der Hormonrezeptorstatus vor. Die Ansprechraten lagen bei 37 % und 26 % bei positivem Progesteron- und Östrogenrezeptor gegenüber 8 % und 7 % bei negativem Progesteron- und Östrogenrezeptor. Dieser Unterschied im Ansprechen war ebenso statistisch signifikant wie die bessere Wirkung von MPA bei G1-/G2-Tumoren gegenüber schlecht differenzierten Endometriumkarzinomen. Allerdings wurden in dieser retrospektiven Subgruppenanalyse die Hormonrezeptoren und das Grading nicht zentral bestimmt. Der Zusammenhang zwischen der Expression des Hormonrezeptors und der Wirkung einer Hormontherapie ist also wahrscheinlich. Da sich die biologischen Eigenschaften des

Tumors bei der Progression verändern, erscheint eine erneute Untersuchung der Rezeptoren und des Gradings am Rezidivtumor sinnvoll.

Die Hormontherapie hat eine gewisse Wirksamkeit und gleichzeitig wenig Nebenwirkungen. Sie stellt deshalb bei den oft älteren und multimorbiden EC-Patientinnen eine erwägenswerte Alternative zu einer Chemotherapie dar. Die Entscheidung zur Durchführung einer Hormontherapie kann daher unter Berücksichtigung individueller Entscheidungskriterien und mit dem Hinweis auf die gute Verträglichkeit getroffen werden.

9.17	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence  <b>3</b>	Die Überlegenheit eines bestimmten Chemotherapieregimes bei Frauen mit Rezidiv nach EC ist nicht erwiesen. Als effektivste Substanzen zur chemotherapeutischen Therapie eines fortgeschrittenen oder rezidierten EC gelten Platinsalze, Anthrazykline und Taxane. Die Kombination von Carboplatin mit Paclitaxel hat sich als relativ gut verträgliche und sicher anwendbare Therapie etabliert.
	Literatur: [410]
	Konsensstärke: starker Konsens (100 %)

### Hintergrund

Die Sicherheit und Effektivität einer systemischen Chemotherapie bei Rezidiv nach EC wurde im Gegensatz zur operativen Therapie und zur Hormontherapie in einer Vielzahl von randomisierten Studien untersucht. Allerdings gibt es keine Studien zum Vergleich der Chemotherapie mit Best Supportive Care, endokriner Behandlung oder anderen nicht-chemotherapeutischen Therapiemaßnahmen.

In einer systematischen Literaturanalyse der Cochrane Collaboration aus dem Jahr 2012 wurden 14 randomisierte Studien zur Beurteilung der Sicherheit und Effektivität einer systemischen Chemotherapie bei Frauen mit primär fortgeschrittenem EC oder Rezidiv nach EC identifiziert [410]. In acht randomisierten Studien an 1.519 Patientinnen wurden Kombinationschemotherapien (Dublekturen und Dreifachkombinationen) mit weniger intensiven Chemotherapieschemata verglichen. In einer Metaanalyse dieser acht Studien führte eine intensivere Chemotherapie zu einer signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebensdauer und der Dauer des progressionsfreien Überlebens. Konkret wurde das relative Mortalitätsrisiko durch eine intensivere Chemotherapie um 14 % gesenkt. Allerdings betrug der Unterschied in der mittleren Überlebensdauer lediglich 1,5 Monate zugunsten der Kombinationschemotherapien. Intensivere Chemotherapieschemata führten außerdem auch zu einer signifikant höheren Toxizität, v. a. zu Myelosuppression und gastrointestinalen Nebenwirkungen.

In den anderen randomisierten Studien dieser Metaanalyse wurden verschiedene Chemotherapiedublekturen bzw. verschiedene Einzelsubstanzschemata verglichen. Hierbei zeigten sich keine Unterschiede, so dass eine optimale Chemotherapiesubstanz oder eine Chemotherapiekombination nicht empfohlen werden kann. Aktive Substanzen sind Doxorubicin, Cisplatin, Carboplatin, Cyclophosphamid, Paclitaxel, Docetaxel, Methotrexat, Vinblastin und Ifosfamid.

In den letzten Jahren hat sich in der Praxis die Kombination von Carboplatin und Paclitaxel als relativ gut verträgliche und sicher anwendbare Therapie etabliert und wird in der niederländischen Leitlinie neben einer Kombination aus Doxorubicin/Cisplatin +/-

Paclitaxel für fitte Patientinnen empfohlen [127]. Sie wurde wissenschaftlich bisher nur in kleineren Studien untersucht. Eine Phase-III-Studie [373] (GOG 209) verglich Paclitaxel/Adriamycin/Cisplatin mit Paclitaxel/Carboplatin beim fortgeschrittenen oder rezidivierten EC und stellte bei vergleichbarer Effektivität der beiden Therapien eine bessere Verträglichkeit für Paclitaxel/Carboplatin fest. Die Studie ist bisher nicht voll publiziert und liegt nur als Abstract vor [373].

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

In der niederländischen Leitlinie wird die Kombination aus Cisplatin/Doxorubicin als das am besten untersuchte und wirksamste Chemotherapieprotokoll beim fortgeschrittenen und rezidivierenden EC empfohlen [127]. Die Ergänzung der Dublette durch Paclitaxel steigert die Wirkung der Chemotherapie nur geringfügig, führt aber zu einer höheren Neuropathie- und Neutropenierate und muss zur Vermeidung infektiöser Komplikationen mit G-CSF-Support durchgeführt werden.

In einer retrospektiven Analyse von 216 Patientinnen der SGSG012/GOTIC004/INTERGROUP-Studie berichteten Nagao et al. [412], dass die Sequenz 1) Platin/Taxan palliativ nach Platin/Taxan adjuvant effektiver war als die Sequenz 2) Platin/Taxan palliativ nach Anthrazyklin/Platin adjuvant oder die Sequenz 3) Anthrazyklin/Platin palliativ nach Platin/Taxan adjuvant. Das progressionsfreie Intervall und die Gesamtüberlebensdauer war nach der Sequenzbehandlung 1) mit 10 und 48 Monaten signifikant länger als nach Sequenz 2) mit 9 und 23 Monaten bzw. 3 und 12 Monate nach der Sequenz 3) [412].

Zur palliativen Chemotherapie von Karzinosarkomen des Endometriums s. Kapitel 8 „Adjuvante medikamentöse Therapie des Endometriumkarzinoms“.

## 9.6. Postaktinische Veränderungen im Bestrahlungsfeld

### 9.6.1. Vaginalatrophie

<b>9.18</b>	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Symptome einer Vaginalatrophie bei Patientinnen nach Therapie eines EC sollen primär mit inerten Gleitgelen oder Cremes behandelt werden.
Level of Evidence <b>3</b>	Literatur: [413]
	Konsensstärke: starker Konsens (100 %)

#### Hintergrund

Die perkutane Radiotherapie des kleinen Beckens und die Brachytherapie im Rahmen der Behandlung des EC führen zu akuten (Mukositis, Ulzeration, Nekrosebildungen, Zystitis, Proktitis) und chronischen postaktinischen Veränderungen im Strahlenfeld (atrophe Vaginitis, Teleangiektasien, Vaginalstenosen, Verkürzung/Obliteration der Vagina, Fistelbildungen, Urethrastrikturen). Dadurch kann es zu erheblichen Funktionsstörungen kommen (vaginales Trockenheitsgefühl, Dyspareunie, postkoitale Blutungen, Drang- und Belastungsharninkontinenz) und damit zu einer Beeinträchtigung der Sexualität und der Lebensqualität. Therapeutisch kommen antiseptische Vaginalspülungen, inerte Gleitgele und Cremes, lokale Östrogene, Vaginaldilatoren, hyperbare Sauerstoffbehandlungen und operative Maßnahmen in Betracht.

Da man eine Erhöhung des Rezidivrisikos durch eine lokale Östrogenanwendung nicht ausschließen kann, werden zur Erstlinienbehandlung der Symptome einer atrophischen Vaginitis nicht-östrogenhaltige Gleitgele (auf Wasser-, Glycerin- oder Silikon-Basis) und/oder Befeuchtungscremes empfohlen [414]. PH-stabilisierte Präparate mit einem pH-Wert von 4 bis 4,5 (Milchsäure) haben sich bei Brustkrebspatientinnen als besonders wirksam erwiesen [413].

### 9.6.2. Lokale Östrogenbehandlung

9.19	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Eine lokale Östrogenbehandlung nach Primärtherapie eines EC kann, nach nicht zufriedenstellender Behandlung mit inerten Gleitgelen oder Cremes, erwogen werden.
	Konsensstärke: Konsens (96 %)

#### Hintergrund

Der günstige Einfluss lokaler Östrogene auf Kontaktblutungen und Dyspareunie nach Radiotherapie der Vagina konnte bereits 1971 durch Pitkin et al. [415] gezeigt werden, wobei es sich um Patientinnen nach Zervixkarzinom gehandelt hatte. In einer Metaanalyse konnte die Rehabilitation der Sexualfunktion nach Radiotherapie des kleinen Beckens durch die lokale Östrogenanwendung bestätigt werden [416]. Hintz et al. [417] wiesen andererseits nach, dass lokal verabreichte Östrogene durch die bestrahlte Vaginalhaut resorbiert und somit systemisch wirksam werden können.

In diversen retrospektiven Kohortenstudien und Fall-Kontroll-Studien konnte für die lokale Verwendung von Östrogenen keine erhöhte Rezidivrate beim EC der Stadien I und II nachgewiesen werden [418]. Auch für die systemische Hormontherapie fand sich in mehreren retrospektiven und prospektiven Beobachtungsstudien keine Erhöhung der Rezidivrate nach Endometriumkarzinom; Zusammenstellung der Studien bei Guidozi et al. 2013 [419]; Singh/Oehler 2010 [418]. Dennoch erscheint die Datenlage insgesamt zu schwach, um für die lokale Hormonanwendung eine Unbedenklichkeit hinsichtlich des onkologischen Risikos auszusprechen.

Bei Patientinnen nach Therapie eines Endometriumkarzinoms mit durch Östrogenmangel bedingten oder postaktinischen Beschwerden der Vagina soll vor Anwendung lokaler Östrogene das möglicherweise erhöhte Rezidivrisiko gegenüber den Vorteilen der Hormonanwendung abgewogen und im Sinne eines „informed consent“ mit der Patientin besprochen werden. Eine juristisch belastbare Dokumentation wird empfohlen (s. auch S3-Leitlinie „Hormontherapie in der Peri- und Postmenopause“, 2009, wird aktuell

überarbeitet, AWMF-Registernummer 015/062, <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-062.html> [12]). Auch das NCCN-Panel rät zur Vorsicht bei der HRT nach der Primärtherapie von Patientinnen mit EC und empfiehlt die Restriktion auf Frühstadien mit niedrigem Rezidivrisiko sowie einen Behandlungsbeginn erst 6 bis 12 Monate nach dem Ende der Primärtherapie [143].

### 9.6.3. Behandlung und Prophylaxe von Vaginalstenosen

9.20	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Vaginaldilatoren können zur Behandlung und Prophylaxe von Vaginalstenosen bei Patientinnen mit Endometriumkarzinom nach Beendigung der Radiotherapie und Abklingen der akuten Strahlenfolgen eingesetzt werden.
	Konsensstärke: starker Konsens (100 %)

#### Hintergrund

Durch die akuten und chronischen Strahlenfolgen (s. oben) im Bereich der Vagina und der umliegenden Organe kann es zu Blutungen nach Geschlechtsverkehr, Dyspareunie und einer eingeschränkten Beurteilbarkeit des Lokalbefundes bei der Tumornachsorgeuntersuchung kommen.

Postaktinische Beschwerden im vaginalen Bereich treten in 35 % nach Brachytherapie und in 17 % nach perkutaner Radiotherapie des kleinen Beckens auf [420], wobei eine schwerwiegende Spättoxizität in Abhängigkeit der verabreichten Dosis und des bestrahlten Volumens in bis zu 12 % beschrieben wurde [421].

In der 2014 publizierte Cochrane-Analyse der bis dahin vorliegenden Studien erfüllte keine der Studien zum Thema der Behandlung von Frauen mit Vaginaldilatoren nach pelviner Radiotherapie die geforderten Qualitätskriterien [422]. Nach Ansicht der Autoren konnte wegen der eingeschränkten Qualität der Studien lediglich abgeleitet werden, dass zwischen der Anwendung von Vaginaldilatoren und einer verminderten Stenosierung der Vagina nach der Radiotherapie ein Zusammenhang bestehen würde. Zur Beantwortung der Frage, ob eine Dilatationsbehandlung der Vagina synchron zur Radiotherapie – theoretisch könnten Mikroläsionen entstehen, die nach Abschluss der Strahlenbehandlung zu einem verstärkten Schrumpfungsprozess führen – sinnvoll oder kontraproduktiv sei, fanden sich in der Literatur keine Daten.

Als Expertenkonsens empfahlen die Cochrane-Autoren [422] und auch die NCCN-Guideline [143] die Verwendung von Vaginaldilatoren zusammen mit Gleitgel und einen Behandlungsbeginn 2 bis 4 Wochen nach Abschluss der Radiotherapie.

## 9.7. Palliative Strahlentherapie

9.21	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Als Palliativmaßnahme bei vaginaler Blutung oder Schmerzen durch ein Scheidenstumpf- oder Beckenwand-Rezidiv kann eine Strahlentherapie mit niedriger Gesamtdosis auch nach früherer Strahlentherapie eingesetzt werden.
	Konsensstärke: starker Konsens (100 %)

### Hintergrund

Bei der Durchführung von medikamentösen und/oder strahlentherapeutischen Maßnahmen sollen die Empfehlungen der S3-Leitlinie „Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen“ [368] (Langversion 1.1, April 2017, AWMF-Registernummer: 032/054OL, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Supportive-Therapie.95.0.html>) berücksichtigt werden.

Bei Vorliegen einer inkurablen Erkrankungssituation sowie aktuellen sowie zu erwartenden physischen und psychosozialen Belastungen sollen die Empfehlungen der S3-Leitlinie „Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung“, Langversion 1.0, 2015, AWMF-Registernummer: 128/001OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/palliativmedizin/> [423] sowie die Empfehlungen 11.12.1, 11.12.2, 11.12.3 berücksichtigt werden.

## 10. Hereditäre Endometriumkarzinome

### 10.1. Einleitung

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

Die überwiegende Anzahl der hereditären Endometriumkarzinome tritt im Rahmen eines Lynch-Syndroms (LS)/erblichen Darmkrebses ohne Polyposis (Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer, HNPCC) auf. Auch beim Cowden-Syndrom (CS) bzw. PTEN-Hamartom-Tumor-Syndrom (PHTS) ist ein deutlich erhöhtes Endometriumkarzinomrisiko bekannt. Anlageträgerinnen dieser und einiger weiterer, sehr seltener ETS haben im Gegensatz zur Allgemeinbevölkerung ein 6–20-fach erhöhtes Endometriumkarzinomrisiko (s. Tabelle 22).

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

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

### 10.2. Erbliche Tumorsyndrome mit erhöhtem Endometriumkarzinomrisiko

10.1	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence <b>3</b>	Die erblichen Tumorsyndrome (ETS) mit einem gesicherten, deutlich erhöhten Endometriumkarzinomrisiko sind das Lynch-Syndrom (erblicher Darmkrebs ohne Polyposis, HNPCC) und das Cowden-Syndrom (CS) bzw. PTEN-Hamartom-Tumor-Syndrom (PHTS). Anlageträger dieser ETS haben auch ein erhöhtes Risiko für andere syndromspezifische intestinale und extraintestinale, gut- und bösartige Tumoren.
	Literatur: [424-433]
	Konsensstärke: starker Konsens (100 %)

#### Hintergrund

Derzeit ist bei mindestens zwei ETS (LS, CS) von einem erhöhten Lebenszeitrisko für ein Endometriumkarzinom auszugehen [424], [427], [432]. Details bezüglich der Tumorrisiken, ursächlichen Gene und Mutationsdetektionsraten sind in Tabelle 22 zusammengefasst:

**Tabelle 22: Tumorrisiken und Mutationsdetektionsraten**

	Lynch-Syndrom (LS)	Cowden-Syndrom (CS)
Erbgang	Autosomal-dominant	Autosomal-dominant
Ursächliche Gene	MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM	PTEN
Häufigkeit Allgemeinbevölkerung	<b>1:300-500</b>	1:200.000? [434]
Häufigkeit in unselektierten Endometriumkarzinom- Kohorten	<b>2-4 %</b>	< 0,5 %
Häufigkeit bei Endometriumkarzinom < 50 Jahre	<b>9-10 %</b>	
Endometriumkarzinom unteres Uterinsegment	14-29 % [432]	
Mutationsspektrum LS- assoziierter Endometriumkarzinome	PMS2: 5 %, MLH1: 16 % MSH2: 26 %, MSH6: 53 %	
Lebenszeitrisiko Endometriumkarzinom bis 70. Lebensjahr (Allgemeinbevölkerung etwa 2,6 %) [435]	<b>Insgesamt: 16-54 %</b> MLH1: 18-54 %, MSH2: 21-30 % MSH6: 16-49 %, PMS2: 12-15 % [436], [427], [424], [437], [438], [439]	19-28 % [440], [441]
Mittleres Erkrankungsalter LS-/ CS-assoziierter Endometriumkarzinome (Jahre)	<b>Insgesamt: 50 Jahre</b> MLH1: 44 (29-54), MSH2: 50 (36-66) MSH6: 55 (26-69), PMS2: 57 (44-69) [429], [425], [428], [442], [430]	48-53 [443], [444]
Metachrones Karzinom nach Endometriumkarzinom- Diagnose	10 Jahre: 25 %, 15 Jahre: 50 %, 20 Jahre: > 50 % [425], [428], [426], [445]	
Endometrioider Typ	57-85 %	84 % [444]
Sonstige Leittumore/ Tumorspektrum	Kolorektales Karzinom, Duodenalkarzinom, Magenkarzinom, Ovarialkarzinom, Hirntumore, Urothelkarzinome	Schilddrüsenkarzinom, Brustkrebs, Nierenkrebs, Hirntumore, Hauttumore



Das durch Keimbahnmutationen in den Mismatch-Repair (MMR)-Genen verursachte Lynch-Syndrom (LS) ist eines der häufigsten erblichen Tumorsyndrome (ETS) [446], [447], [448]. In unselektierten Fallserien von Endometriumkarzinomen beträgt der Anteil LS-assoziiierter Endometriumkarzinome 2–4 % [425], [428], bei Frauen mit Endometriumkarzinom < 50 Jahren 9–10 % [445], [431], [429], [285]. Die Begriffe HNPCC und LS werden hierzulande meist synonym verwendet. In der internationalen Literatur wird hingegen favorisiert, das molekulargenetisch gesicherte HNPCC als LS zu bezeichnen und Fälle mit erfüllten klinischen Kriterien und typische Veränderungen im Tumorgewebe ohne nachweisbare Keimbahnmutation als HNPCC.

In dieser Leitlinie wird durchgehend die Bezeichnung LS verwendet. Mutationsträger haben neben dem sehr hohen Lebenszeitrisiko für ein Endometriumkarzinom oder ein kolorektales Karzinom [436] ein hohes Risiko metachroner Karzinome nach initialer Endometriumkarzinom-Diagnose [449], [450], [433]. Das Endometriumkarzinom tritt bei LS-Anlageträgerinnen etwa gleich häufig oder häufiger auf als das kolorektale Karzinom; in 50–70 % sogar vor dem kolorektalen Karzinom („Sentinel“-Karzinom) [451], [442].

Beim Cowden-Syndrom (CS) wurden aufgrund der niedrigen Prävalenz bezüglich Tumorrisiken bisher nur wenige Fallserien mit begrenzter Patientenzahl publiziert. Bei den Daten ist eine Verzerrung (Bias) hinsichtlich einer Über- wie auch Unterschätzung der Risiken zu vermuten (Rekrutierungsbias). Eine präzisere Schätzung der kumulativen und altersspezifischen Risiken steht noch aus.

Aufgrund des mitunter breiten Tumorspektrums benötigen Patienten und Risikopersonen dieser und einiger weiterer, sehr seltener ETS eine multidisziplinäre Betreuung und syndromspezifische Früherkennungsprogramme (S3-Leitlinie „Kolorektales Karzinom“, Langversion 1.1, 2014, AWMF-Registernummer: 021/007OL, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Kolorektales-Karzinom.62.0.html>) [452], [453], [454].

Es gibt keine Daten, die nahelegen, dass ein manifestes (symptomatisches) Endometriumkarzinom bei Frauen mit genetischer Disposition mittels eines anderen Algorithmus oder anderer Verfahren diagnostiziert werden sollte als bei Frauen ohne genetische Disposition [92], [455], [125], [426].

### 10.3. Risikofeststellung

10.2	Konsensbasiertes Statement
<b>EK</b>	Ein wichtiges Instrument zur Erfassung eines genetisch bedingten erhöhten Endometriumkarzinomrisikos ist die ärztlich erhobene Eigen- und Familienanamnese unter Berücksichtigung spezieller klinischer Kriterien (beim Lynch-Syndrom: Amsterdam I/II-, revidierte Bethesda-Kriterien).
	Konsensstärke: starker Konsens (100 %)

**Hintergrund**

Die Risikofeststellung erfolgt in der Regel über das ärztliche Anamnesege­spräch. Hierbei ist auch die nicht organzentrierte Erfassung der Familiengeschichte relevant, da bei den meisten ETS mit erhöhtem Endometriumkarzinomrisiko ein breites Tumorspektrum besteht.

Die klinische Verdachtsdiagnose eines ETS wird anhand bestimmter, syndromspezifischer klinischer Kriterien gestellt (z. B. GeneReviews [456]). Für das LS wurden spezielle klinische Kriterien definiert, die Amsterdam I/II-Kriterien (AK) und die revidierten Bethesda-Kriterien (BK) [457], [458], [459]; s. Anhang Kapitel 13.

Die Erfassung von Risikopersonen kann durch die Verwendung standardisierter Fragebögen – z. B. im Rahmen der mit 35 Jahren angebotenen Check-up-Untersuchung und der regelmäßigen Vorstellungen zur gynäkologischen Krebsfrüherkennung – gesteigert werden. Für die zertifizierten gynäkologischen Krebszentren der DKG wurde ein entsprechender Fragebogen bzw. eine Checkliste entwickelt ([www.krebsgesellschaft.de/deutsche-krebsgesellschaft-wtrl/deutsche-krebsgesellschaft/zertifizierung/erhebungsboegen/organkrebszentren.html](http://www.krebsgesellschaft.de/deutsche-krebsgesellschaft-wtrl/deutsche-krebsgesellschaft/zertifizierung/erhebungsboegen/organkrebszentren.html)).

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

10.3	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Bei Verdacht auf eine erbliche Form des Endometriumkarzinoms sollte die Patientin in einem zertifizierten gynäkologischen Krebszentrum vorgestellt werden.
	Konsensstärke: starker Konsens (97 %)

**Hintergrund**

Die Diagnose eines ETS hat erhebliche Konsequenzen für die Patienten und ihre Familien. Expertise hinsichtlich der spezifischen Besonderheiten der einzelnen Krankheitsbilder (Differenzialdiagnose, Tumorspektrum, Identifizierung von Risikopersonen, prädiktive Testung, spezifische Therapie und Vorsorge) und eine multidisziplinäre Betreuung besteht insbesondere in Zentren, die eine größere Patientenzahl betreuen und mit den komplexen diagnostischen Algorithmen und logistischen Anforderungen vertraut sind.

Zur Verbesserung der diagnostischen und therapeutischen Situation sind die wissenschaftliche Begleitforschung und Therapiestudien an ausreichend großen Patientenkollektiven wichtig, die häufig nur in spezialisierten Zentren vorhanden sind. Studien zeigten, dass die Versorgung und Prognose von Familien mit einem ETS durch die Anbindung an spezialisierte Zentren verbessert werden kann [460], [461], [462]. Besteht V. a. eines der o. g. ETS, sollte dem Patienten und seinen erstgradig verwandten Angehörigen deshalb die Vorstellung in einem Zentrum für ETS angeboten werden (S3-Leitlinie „Kolorektales Karzinom“, Langversion 1.1, 2014, AWMF-Registernummer: 021/007OL, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Kolorektales-Karzinom.62.0.html>) [452].

## 10.5. Psychosoziale Beratungs- und Betreuungsmöglichkeiten

10.4	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Bereits erkrankte Personen, Anlageträger und Risikopersonen für monogen erbliche Erkrankungen mit erhöhtem Risiko für ein Endometriumkarzinom und andere Malignome sollten auf Möglichkeit und Nutzen einer psychosozialen Beratung und Betreuung hingewiesen werden.
	Konsensstärke: Konsens (84 %)

### Hintergrund

Anlageträger im Sinne der Empfehlungen sind Personen mit nachgewiesener pathogener Keimbahnmutation in einem der ursächlichen Gene. Risikopersonen sind erstgradig Verwandte von gesicherten Anlageträgern bis zum Ausschluss einer familiären Mutation. Bei klinisch hochgradigem Verdacht auf ein ETS sind die Patienten und ihre erstgradig Verwandten auch dann als Risikopersonen zu betrachten, wenn in der Familie keine ursächliche Keimbahnmutation identifiziert werden konnte, da der Mutationsnachweis (z. B. methodisch bedingt) in einer Familie nicht immer gelingt.

Die Diagnose eines manifesten ETS, das Wissen um ein deutlich erhöhtes Krebsrisiko oder der definitive Nachweis der Anlageträgerschaft können bei den Betroffenen und ihren Angehörigen mit einer Vielzahl psychosozialer Stressfaktoren einhergehen. Entsprechende Untersuchungen wurden insbesondere beim LS durchgeführt [463], [464], [465], [466], [467], [468], [469], [470], [471]. Die prädiktive Testung Minderjähriger geht zusätzlich mit spezifischen Herausforderungen wie fehlender eigener Entscheidungsfähigkeit und eingeschränktem Verständnis von Sinn und Konsequenzen der Testung einher [472], [473], [474].

Ergänzend zur klinischen und humangenetischen Betreuung kann die psychosoziale Beratung Patienten und Risikopersonen im Prozess der Entscheidungsfindung für bzw. gegen eine prädiktive genetische Diagnostik unterstützen und für die Verarbeitung von Testergebnissen hilfreich sein (S3-Leitlinie „Kolorektales Karzinom“, Langversion 1.1, 2014, AWMF-Registernummer: 021/007OL, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Kolorektales-Karzinom.62.0.html>) [452]. (S. auch Kapitel 11 „Palliativmedizin/Psychoonkologie/Rehabilitation/Psychosoziale Betreuung/Patientinnenaufklärung“).

Bereits erkrankte Personen, nachgewiesene Anlageträger und Risikopersonen sollten deshalb durch den sie behandelnden Arzt auf das Angebot einer psychosozialen Beratung hingewiesen werden.

## 10.6. Abklärung der klinischen Verdachtsdiagnose

10.5	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Bei mindestens einem erfüllten revidierten Bethesda-Kriterium soll am Tumorgewebe eine weiterführende (molekular-)pathologische Untersuchung hinsichtlich Lynch-Syndrom-typischer Veränderungen erfolgen.  Hierzu zählen die Untersuchung der immunhistochemischen Expression der DNA-Mismatch-Reparatur-Proteine, die Mikrosatelliten-Analyse sowie ggf. die Untersuchung der Methylierung des MLH1-Promoters.
Level of Evidence <b>3</b>	Literatur: [425], [428], [442], [429], [430]
	Konsensstärke: starker Konsens (100 %)

10.6	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Eine (molekular-)pathologische Untersuchung hinsichtlich Lynch-Syndroms im Tumorgewebe sollte bei einem vor dem 60. Lebensjahr diagnostizierten Endometriumkarzinom erfolgen.
Level of Evidence <b>3</b>	Literatur: [425], [428], [442], [429], [430], [475]
	Konsensstärke: starker Konsens (100 %)

10.6.1	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	Es ist noch strittig, ob diese Untersuchungen an Tumormaterial eine ärztliche Aufklärung und Beratung sowie eine Einwilligung entsprechend den Anforderungen des Gendiagnostikgesetzes erfordern.  Bis zum Vorliegen einer verbindlichen Interpretation des Gendiagnostikgesetzes bezüglich des Lynch-Syndrom-Screenings am EC-Tumormaterial sollte sicherheitshalber eine entsprechende Aufklärung und Einwilligung nach Gendiagnostikgesetz erfolgen, bevor o. g. molekularpathologische Untersuchungen am Tumormaterial erfolgen.
	Konsensstärke: Konsens (81 %)

<b>10.7</b>	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	<p>Bei Patienten aus Familien, in denen die Amsterdam-Kriterien erfüllt sind und deren Tumorgewebe keine Lynch-Syndrom-typischen Auffälligkeiten zeigt, ist ein Lynch-Syndrom nicht ausgeschlossen.</p> <p>Es sollte daher zur Einschätzung und ggf. weiteren Diagnostik eine genetische Beratung erfolgen.</p>
	Konsensstärke: starker Konsens (100 %)

### Hintergrund

Ein Algorithmus zur weiteren Abklärung der klinischen Verdachtsdiagnose LS ist in Abbildung 5 dargestellt. Erste Hinweise für einen DNA-MMR-Defekt gibt die immunhistochemische (IHC) Untersuchung der MMR-Proteine MLH1, MSH2, MSH6 und PMS2 im Tumorgewebe, die deshalb als Screeningverfahren den ersten Schritt in der Abklärung darstellt, wenn die klinischen Kriterien (AK oder revidierte BK) erfüllt sind. Bei einem unauffälligen oder unklaren Befund sollte ergänzend eine Mikrosatelliten-Analyse (MSA) in der Tumor-DNA durchgeführt werden [476], [477], S3-Leitlinie „Kolorektales Karzinom“, Langversion 1.1, 2014, AWMF-Registernummer: 021/007OL, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Kolorektales-Karzinom.62.0.html> [452].

Bei erfüllten klinischen Kriterien und einem auffälligen Befund in der Untersuchung des Tumorgewebes besteht weiterhin klinisch Verdacht auf ein LS, auch wenn nachfolgend keine Keimbahnmutation nachgewiesen wird.

Ein IHC-Ausfall oder eine hohe Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) und damit ein Hinweis auf ein LS lässt sich bei 23–35 % unselektierter Endometriumkarzinome nachweisen. Bei Endometriumkarzinomen mit einem MLH1-Ausfall in der IHC sollte zusätzlich eine Methylierungsanalyse des MLH1-Promoters erfolgen, nicht aber eine BRAF-Analyse, um nicht erbliche Endometriumkarzinome zu identifizieren [478], [425], [428], [442], [429], [430], [479], [480], [481], [482]. In unselektierten Endometriumkarzinomen mit auffälligem IHC- und/oder MSA-Befund und ausgeschlossener MLH1-Promoter-Methylierung (bei MLH1/PMS2-Ausfall) findet sich eine MMR-Mutation (Mutationsdetektionsrate, PPV) in 36–42 % [428], [425], [442], [430], bei einer Altersgrenze von < 60 oder < 70 Jahren in 46–70 %. Der molekularpathologische Befund des Tumorgewebes hat somit einen hohen PPV für den Nachweis eines LS-assoziierten Endometriumkarzinoms.

Die beste Screeningstrategie und Zielgruppe zur Identifizierung LS-assoziiierter Endometriumkarzinome wurde während der letzten Jahre in fünf Kohortenstudien untersucht [425], [428], [442], [429], [448], [430], [475], die jeweils eine größere Zahl (118–702) unselektierter Endometriumkarzinome eingeschlossen haben (insgesamt 1.715 Fälle).

Hierbei zeigte sich übereinstimmend, dass ein erheblicher Teil der LS-assoziierten Endometriumkarzinome (in den beiden größten Studien 62 % und 64 %) nach dem 50. Lebensjahr diagnostiziert wurde, ein nennenswerter Anteil (im Mittel 37 %) die klinischen Kriterien nicht erfüllte – insbesondere bei den nach dem 50. Lebensjahr diagnostizierten LS-assoziierten Endometriumkarzinomen (46 %–67 %) – und bis zur Hälfte der Fälle in der Altersgruppe 50–59 Jahre identifiziert wurde.

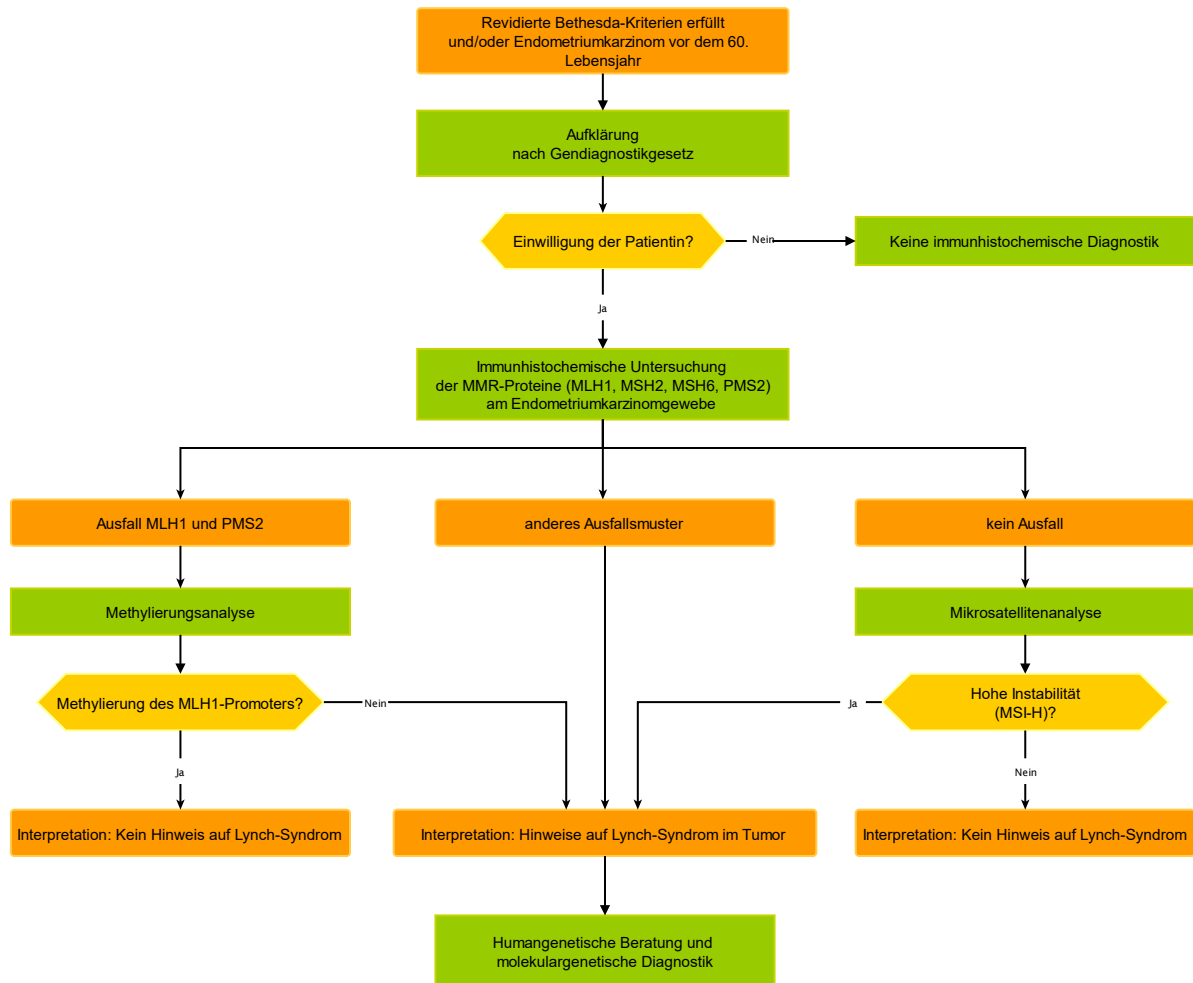
Die Daten unterstreichen damit die bekannte Insensitivität der allein auf einer auffälligen Eigen- und Familienanamnese und/oder einer frühen Manifestation (< 50 Lebensjahr) beruhenden Screeningstrategie. Viele Autoren fordern deshalb schon seit längerem ein universelles Screening auf LS-typische Auffälligkeiten bei allen kolorektalen Karzinomen und Endometriumkarzinomen oder bei allen Fällen unter einer bestimmten Altersgrenze (< 60 Jahre oder < 70 Jahre) [425], [428], [442], [430].

Nach der größten Studie beträgt die Mutationsdetektionsrate (positiver prädiktiver Wert, PPV) des MSA/IHC-Screenings zur Identifizierung von LS-assoziierten Endometriumkarzinomen 46 %, wenn die Mutationssuche bei allen unselektierten Endometriumkarzinomfällen < 60 Jahren mit auffälliger IHC und unauffälliger Methylierung im Falle eines MLH1/PMS2-Ausfalls erfolgt. Die Autoren schlussfolgern, dass diese Screeningstrategie den höchsten PPV hinsichtlich der Zahl identifizierter Mutationsträgerinnen bei der geringsten Zahl diagnostischer Tests hat und damit das kosteneffektivste Vorgehen unter den untersuchten Strategien darstellt [425].

Eine molekularpathologische Abklärung des Tumorgewebes hinsichtlich LS-typischer Auffälligkeiten soll daher bei allen Endometriumkarzinomen erfolgen, wenn die BK oder AK erfüllt sind (S3-Leitlinie „Kolorektales Karzinom“, Langversion 1.1, 2014, AWMF-Registernummer: 021/007OL, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Kolorektales-Karzinom.62.0.html>) [452]. Da mit dieser Strategie aber ein nennenswerter Teil der Mutationsträgerinnen nicht identifiziert wird, sollte eine Abklärung bei allen vor dem 60. Lebensjahr diagnostizierten Endometriumkarzinomen erfolgen, wenn die Infrastruktur und die logistischen Voraussetzungen hierfür vorhanden sind und nicht deutliche Hinweise auf Vorliegen eines anderen erblichen Tumorsyndroms bestehen.

Da diese Untersuchungen z. Z. ausschließlich dem Screening auf das Vorliegen eines Lynch-Syndroms dienen und bei Patientinnen mit Endometriumkarzinom keine Konsequenzen für die Therapie dieser Tumorerkrankung haben, fallen sie mit hoher Wahrscheinlichkeit in den Geltungsbereich des Gendiagnostikgesetzes. Es ist deshalb eine entsprechende qualifizierte Aufklärung und anschließende Einwilligung erforderlich, bevor die Untersuchungen nach den Empfehlungen 10.5 und 10.6 durchgeführt werden können. Es wird allerdings auch die Ansicht vertreten, beim kolorektalen Karzinom würde diese Diagnostik ohne entsprechende Aufklärung und Einwilligung durchgeführt (S3-Leitlinie „Kolorektales Karzinom“, Langversion 1.1, 2014, AWMF-Registernummer: 021/007OL, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Kolorektales-Karzinom.62.0.html>) [452]. Auch beim Ovarialkarzinom würde die BRCA-Testung am Tumormaterial ohne Aufklärung und Einwilligung nach Gendiagnostikgesetz durchgeführt. Beim kolorektalen Karzinom und auch beim Ovarialkarzinom ergeben sich aus diesen Untersuchungen unmittelbare therapeutische Konsequenzen. Dies ist bisher beim Endometriumkarzinom nicht der Fall. Eventuell wird der Nachweis von Mikrosatelliteninstabilität im Endometriumkarzinom in Zukunft einmal relevant werden für die Behandlung von fortgeschrittenen Endometriumkarzinomen mit Checkpointinhibitoren. Dies ist aber z. Z. nicht die Indikation für o. g. Untersuchungen. Die Gendiagnostikkommission wird von den zuständigen Fachgesellschaften um Klärung gebeten. Bis diese vorliegt, sollte eine Aufklärung und Einwilligung nach Gendiagnostikgesetz erfolgen, bevor die Untersuchungen nach den Empfehlungen 10.5 und 10.6 durchgeführt werden.

Abbildung 5: Ablauf Lynch-Syndrom-Diagnostik am Tumorgewebe



### 10.6.1. Suche nach Keimbahnmutationen

10.8	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Besteht aufgrund eines auffälligen molekularpathologischen Befundes Verdacht auf ein Lynch-Syndrom, soll der erkrankten Person eine Keimbahnmutationssuche in den wahrscheinlich betroffenen MMR-Gen(en) angeboten werden.
Level of Evidence <b>3</b>	Literatur: [425], [428], [442], [430]
	Konsensstärke: starker Konsens (96 %)

<b>10.8.1</b>	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Sind die klinischen Kriterien für ein anderes erbliches Tumorsyndrom mit einem erhöhten Endometriumkarzinomrisiko erfüllt, soll direkt eine Mutationssuche in den wahrscheinlich betroffenen Genen erfolgen.
	Konsensstärke: starker Konsens (96 %)

**Hintergrund**

Die Identifizierung einer pathogenen Keimbahnmutation bei einem erkrankten Patienten (Indexpatient der Familie) dient der Diagnosesicherung und ermöglicht die prädiktive genetische Testung von Familienangehörigen (Risikopersonen). Die genetische Diagnostik soll nach den Richtlinien zur Diagnostik der genetischen Disposition für Krebserkrankungen der Bundesärztekammer [483] und dem Gendiagnostikgesetz [472] erfolgen. Spätestens beim Nachweis einer Mutation soll der Patientin eine humangenetische Beratung angeboten werden.

Aufgrund der geringen Prävalenz finden sich ein CS und einige andere ETS mit einem erhöhten Endometriumkarzinomrisiko unter unselektierten Endometriumkarzinomfällen nur sehr selten. Eine gezielte Mutationssuche in den relevanten Genen sollte deshalb erfolgen, wenn sich in der Eigen- und Familienanamnese ein spezifischer Verdacht auf eines dieser ETS ergibt.

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

<b>10.9</b>	<b>Konsensbasiertes Statement</b>
<b>EK</b>	Wird bei der molekulargenetischen Untersuchung der erkrankten Person keine sicher pathogene Keimbahnmutation identifiziert, ist das Vorliegen eines erblichen Tumorsyndroms nicht ausgeschlossen.
	Konsensstärke: starker Konsens (100 %)

**Hintergrund**

Der Mutationsnachweis gelingt bei einer klinisch gestellten Verdachtsdiagnose nicht immer. Dies kann methodenbedingt sein oder auf einer unzutreffenden klinischen Diagnose beruhen. Durch einen fehlenden Mutationsnachweis kann eine Verdachtsdiagnose deshalb nicht ausgeschlossen werden [484].

Bei klinisch hochgradigem Verdacht auf ein ETS sind die Patienten und ihre erstgradig Verwandten somit auch bei fehlendem Mutationsnachweis als Risikopersonen zu betrachten. Besteht bei einem Patienten ein molekulargenetisch gesichertes ETS, sind die erstgradig Verwandten bis zum Ausschluss der familiären Mutation als Risikopersonen zu betrachten; bei rezessiven ETS insbesondere die Geschwister des Indexpatienten.



## 10.7. Primärprävention der Risikogruppe

<b>10.10</b>	<b>Konsensbasiertes Statement</b>
<b>EK</b>	Eine gesonderte Empfehlung zur Primärprävention durch diätetische Maßnahmen oder Chemoprävention im Vergleich zur Normalbevölkerung kann aufgrund fehlender Daten für die genannten Risikogruppen nicht gegeben werden.
	Konsensstärke: starker Konsens (100 %)

### Hintergrund

Generell können die für die Normalpopulation genannten Empfehlungen (s. Kapitel 3 „Epidemiologie und Risikofaktoren, Prävention des Endometriumkarzinoms“, Statements 3.16 und 3.17) auch für die Angehörigen der Risikogruppen übernommen werden; für spezielle Maßnahmen fehlen derzeit gesicherte Daten.

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

<b>10.11</b>	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Risikopersonen für ein Lynch-Syndrom oder ein Cowden-Syndrom soll vor Beginn der empfohlenen Vorsorge-/Früherkennungsuntersuchungen eine humangenetische Beratung empfohlen werden.
	Konsensstärke: Konsens (93 %)

<b>10.12</b>	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Sobald die ursächliche Mutation in der Familie bekannt ist, soll die Patientin darauf hingewiesen werden, die möglicherweise betroffenen Familienangehörigen über das erhöhte Risiko zu informieren.
	Konsensstärke: Konsens (94 %)

<b>10.13</b>	<b>Konsensbasiertes Statement</b>
<b>EK</b>	Wenn die familiäre Mutation bei einer Risikoperson ausgeschlossen wurde, gelten die allgemeinen Krebsfrüherkennungsmaßnahmen.
	Konsensstärke: starker Konsens (100 %)

### Hintergrund

Aufgrund des meist autosomal-dominanten Erbgangs haben erstgradig Verwandte von Betroffenen ein 50 %iges Risiko, die genetische Disposition geerbt zu haben und somit ebenfalls das hohe Tumorrisiko zu tragen. Deshalb ist die Information der Familienangehörigen, die aufgrund des Erbganges als Anlageträger in Betracht kommen, über dieses Risiko und die Möglichkeit einer humangenetischen Beratung und

Risikominderung durch Vorsorge-/Früherkennungsuntersuchungen wichtig (S3-Leitlinie „Kolorektales Karzinom“, Langversion 1.1, 2014, AWMF-Registernummer: 021/007OL, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Kolorektales-Karzinom.62.0.html>) [452], (S2k-Leitlinie „Humangenetische Diagnostik und genetische Beratung“, Version 2011, wird aktuell überarbeitet, AWMF-Registernummer: 078/015, <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/078-015.html>) [485]. Da die Information in der Regel nur über die Patientin selbst an ihre Angehörigen herangetragen werden kann, ist es wichtig, sie über die Konsequenzen ihrer Befunde für ihre Angehörigen und die damit verbundene Verantwortung aufzuklären. Dies ist vom Arzt zu dokumentieren.

Eine prädiktive Testung ist in der Regel nur möglich, wenn in der Familie bei einem bereits erkrankten Mitglied eine zweifelsfrei pathogene Keimbahnmutation (familiäre Mutation) nachgewiesen wurde. Polymorphismen oder Mutationen mit unklarer funktioneller Bedeutung eignen sich nicht als Grundlage für eine prädiktive Diagnostik. Die prädiktive Testung soll nach GenDG im Rahmen einer humangenetischen Beratung erfolgen [484], S2k-Leitlinie „Humangenetische Diagnostik und genetische Beratung“, Version 2011, wird aktuell überarbeitet, AWMF-Registernummer: 078/015, <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/078-015.html> [485], [472].

Wenn die in der Familie bekannte ursächliche Mutation bei einer Person ausgeschlossen wurde und sich keine Hinweise auf eine anderweitige Risikoerhöhung für Tumorerkrankungen ergeben, gelten für diese Person die allgemeinen Krebsvorsorge-/Krebsfrüherkennungsempfehlungen, da nicht von einem erhöhten Tumorrisiko auszugehen ist (S3-Leitlinie „Kolorektales Karzinom“, Langversion 1.1, 2014, AWMF-Registernummer: 021/007OL, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Kolorektales-Karzinom.62.0.html>) [452], [483].

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

10.14	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence <b>4</b>	Bisher wurde für keine Screening-Methode zur Früherkennung des Endometriumkarzinoms für LS- und CS-Patientinnen eine Lebensverlängerung nachgewiesen.  Aus den begrenzten Daten lassen sich daher keine Empfehlungen für oder gegen eine spezielle Screening-Untersuchung zur Früherkennung des Endometriumkarzinoms bei Lynch-Syndrom- oder Cowden-Syndrom-Patientinnen ableiten.
	Literatur: LA [127]. [486], [487], [86], [87]
	Konsensstärke: starker Konsens (100 %)

### Hintergrund

Anlageträgerinnen für ein LS oder ein CS haben ein deutlich erhöhtes Endometriumkarzinomrisiko und erkranken im Durchschnitt etwa 10 Jahre früher als Patientinnen mit sporadischem Endometriumkarzinom (s. Tabelle 22). Insbesondere bei LS-Patientinnen werden deshalb Ansätze zur frühzeitigen Diagnose des

Endometriumkarzinoms erprobt – wie die Aufklärung über mögliche Frühsymptome und verschiedene Screeningstrategien [488], [486].

Bezüglich der optimalen Früherkennungsmethode wurde eine Reihe retrospektiver Kohortenstudien durchgeführt. Hierbei zeigten sich deutliche Hinweise, dass der transvaginale Ultraschall (TVU) als alleinige Screening-Untersuchung zur Früherkennung des Endometriumkarzinoms bei LS-Patientinnen – insbesondere prä- und perimenopausal – ungeeignet ist [489], [490], [486]. In einer weiteren Studie (175 LS-Patientinnen, 759 Personenjahre) wurden mittels TVU und Endometriumbiopsie (EB) 4 der 14 diagnostizierten Endometriumkarzinome durch TVU gefunden, 8 erst durch die EB [491]. Durch EB wurden zusätzlich 14 potenziell prä maligne Endometriumhyperplasien entdeckt.

Die Ergebnisse von 3 prospektiven Endometriumkarzinomscreeningstudien fallen unterschiedlich aus; alle Studien weisen allerdings relativ kleine Fallzahlen und kurze Beobachtungszeiten auf. Bei 58 LS-Patientinnen wurden mittels TVU und EB 2 Endometriumkarzinome diagnostiziert, die im TVU erkannt wurden [487]. In einer Studie bei 41 LS-Patientinnen mittels jährlichem TVU, ambulanter Hysteroskopie und EB wurde die Hälfte der Endometriumkarzinome bzw. prä malignen Läsionen durch den TVU nicht erfasst, die zusätzliche EB steigerte die Sensitivität somit entscheidend [86].

In einer dritten Studie bei 75 LS-Patientinnen bzw. Risikopersonen (300 Personenjahre) fanden sich 6 prä maligne Läsionen und ein Endometriumkarzinom, die alle mittels TVU diagnostiziert wurden [87].

Vom Deutschen HNPCC-Konsortium wird eine Screeningstrategie mit jährlichen TVU ab dem 25. Lebensjahr und zusätzlicher EB mit der Pipelle-Methode ab dem 35. Lebensjahr empfohlen (S3-Leitlinie „Kolorektales Karzinom“, Langversion 1.1, 2014, AWMF-Registernummer: 021/007OL, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Kolorektales-Karzinom.62.0.html>) [452]. Eine Gruppe europäischer Experten empfiehlt, Mutationsträgerinnen ein Screening mit TVU und EB ab dem 35.–40. Lebensjahr nach Besprechung der Vor- und Nachteile anzubieten, möglichst im Rahmen klinischer Studien [94].

Der Stellenwert des Endometriumkarzinomscreenings ist allerdings weiterhin ungeklärt, da eine verbesserte Überlebensrate unter regelmäßiger Überwachung bislang nicht nachgewiesen wurde. Dies liegt u. a. an der ohnehin guten Prognose (5-Jahres-Überlebensrate 75–83 %) und der Notwendigkeit langfristiger prospektiver Datenerhebungen zum Nachweis eines Überlebensvorteils, deren Ergebnisse noch ausstehen.

Insgesamt ist die Datenlage somit für die Empfehlung eines generellen Endometriumkarzinomscreenings bei Patientinnen mit LS oder CS noch zu schwach. Es gibt allerdings Hinweise darauf, dass bei Patientinnen mit LS die jährliche EB bei der Identifizierung eines Endometriumkarzinoms und prä maligner Veränderungen dem TVU überlegen ist. Mit weiblichen LS- und CS-Patientinnen sowie den erstgradig verwandten Risikopersonen sollte deshalb die Durchführung eines TVU und einer EB ab dem 30.–35. Lebensjahr besprochen werden [453, 454].

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

10.15	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	Patienten und Risikopersonen mit Lynch-Syndrom oder Cowden-Syndrom sollen aufgrund des breiten Tumorspektrums syndromspezifische Früherkennungsuntersuchungen, insbesondere Koloskopien, empfohlen werden. Detaillierte Hinweise finden sich in den entsprechenden Leitlinien.
	Konsensstärke: starker Konsens (100 %)

#### Hintergrund

Bezüglich der kompletten Früherkennungsempfehlungen wird auf die entsprechenden Leitlinien verwiesen: S3-Leitlinie „Kolorektales Karzinom“, Langversion 1.1, 2014, AWMF-Registernummer: 021/007OL, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Kolorektales-Karzinom.62.0.html> [452], [453, 454].

### 10.10. Vorgehen bei Lynch- und Cowden-Syndrom-Anlageträgerinnen

10.16	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	Mit Lynch-Syndrom- und Cowden-Syndrom-Anlageträgerinnen soll ab dem 40. Lebensjahr bzw. fünf Jahre vor dem frühesten Erkrankungsalter in der Familie eine prophylaktische Hysterektomie und bei Lynch-Syndrom-Patientinnen ggf. zusätzlich eine beidseitige Adnexexstirpation hinsichtlich Vor- und Nachteilen besprochen werden, insbesondere bei einer operativen Intervention aus anderer Indikation.
	Konsensstärke: starker Konsens (95 %)

#### Hintergrund

Anlageträgerinnen sind Frauen mit nachgewiesener pathogener Keimbahnmutation in einem der ursächlichen Gene. Eine retrospektive Untersuchung zeigte nach prophylaktischer Hysterektomie einen deutlichen Rückgang der Endometriumkarzinominzidenz bei LS-Patientinnen [492]. Es fehlen aber noch prospektive Untersuchungen zur Erfassung nachteiliger Effekte der Operation. Allerdings ist hier auch der psychologische Nutzen nach Abschluss der Familienplanung angesichts des hohen Erkrankungsrisikos zu berücksichtigen. Viele LS-Patientinnen entschieden sich für eine prophylaktische Operation, seit die Empfehlung in die S3-Leitlinie „Kolorektales Karzinom“, Langversion 1.1, 2014, AWMF-Registernummer: 021/007OL, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Kolorektales-Karzinom.62.0.html> aufgenommen wurde [452], [493]. Insbesondere bei einer aus anderer Indikation anstehenden Laparotomie oder Laparoskopie bzw. eines abdominell-chirurgischen Eingriffs (z. B. Kolektomie oder Kolonresektion) sollte mit der Patientin eine prophylaktische Hysterektomie besprochen werden, da hierdurch auch ggf. eine spätere Relaparotomie wegen eines Endometriumkarzinoms mit entsprechenden Risiken vermieden werden kann (S3-Leitlinie „Kolorektales Karzinom“, Langversion 1.1, 2014,

AWMF-Registernummer: 021/007OL, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Kolorektales-Karzinom.62.0.html> [452], [127].

Aus vielen Untersuchungen an Patientinnen mit erblichem Brust- und Eierstockkrebs ist bekannt, dass bezüglich des Ovarialkarzinoms keine effektiven Früherkennungsmaßnahmen existieren. Die einzige effektive Maßnahme zur Verbesserung des Überlebens stellt somit die prophylaktische Adnexektomie dar. Das Risiko für ein Ovarialkarzinom ist beim LS erhöht, jedoch deutlich geringer als beim erblichen Brust- und Eierstockkrebs. Zudem sind die ungünstigen Folgen der Ovariektomie bei prämenopausalen Patientinnen zu berücksichtigen. Eine generelle Empfehlung zur prophylaktischen Adnexektomie beim LS kann deshalb nicht gegeben werden. Die Möglichkeit sowie die Vor- und Nachteile sollten jedoch bei abgeschlossener Familienplanung und anderweitig anstehender Operation besprochen werden.

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

## 11.1. Psychoonkologische Aspekte

Dieses Kapitel wurde in Anlehnung an die bereits bestehenden S3-Leitlinien „Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatienten“, Version 1.1, Januar 2014, AWMF-Registernummer: 032/051OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/psychoonkologie/> [494] sowie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom“, Version 1.0, September 2014, AWMF-Registernummer: 032/033OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/zervixkarzinom/> [219] erstellt.

11.1	<b>Konsensbasiertes Statement</b>
<b>EK</b>	Patientinnen mit Endometriumkarzinom und ihre Angehörigen können mit vielfältigen körperlichen, psychischen, sozialen und spirituellen/religiösen Belastungen konfrontiert sein.
	Konsensstärke: Konsens (88 %)

### Hintergrund

Aufgrund ihrer Tumorerkrankung werden Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom und ihre Angehörigen mit einer großen Bandbreite von unterschiedlichen körperlichen, psychischen, beruflichen, sozialen und spirituellen Belastungen konfrontiert, die sich auf alle Lebensbereiche auswirken können [495], [496], [497], [498], [499], [500]. Bei sinkender Mortalität steigt auch die Zahl der Langzeitüberlebenden, die sich mit dem damit verbundenen Risiko der Zunahme an chronischer Morbidität [501], [502] und möglichen Einschränkungen ihrer Lebensqualität auseinandersetzen [501], [502], [503].

Während und nach der Behandlung eines Endometriumkarzinoms stehen körperliche Beschwerden überwiegend als Folge der durchgeführten Therapien [504], [505], [506], [507] im Vordergrund: residuelle Funktionsstörungen im kleinen Becken, wie Harn- und Stuhlinkontinenz [504], Schmerzen [504], [508], Scheidentrockenheit, Schmerzen beim Geschlechtsverkehr (Dyspareunie) [509], [510], aber auch klimakterische Beschwerden bedingt durch die Ovariectomie (und ggf. durch antihormonelle Therapien, die jedoch nur in Fällen von weit fortgeschrittenen Endometriumkarzinomen eingesetzt werden). Persistierende postoperative Schmerzen führen bei den davon betroffenen Frauen zu einer hohen subjektiven Belastung mit einer starken Einschränkung der Lebensqualität.

Zu den häufig auftretenden psychischen Belastungsfaktoren zählen u. a. emotionale Veränderungen, Einschränkungen der bisherigen Rollenfunktion, der Kontakt- und Interaktionsfähigkeit, der Problembewältigung und des Umgangs mit der Erkrankung sowie die mangelnde Fähigkeit, soziale Ressourcen zu mobilisieren. Ihre Auswirkungen zeigen sich vor allem als Beeinträchtigungen im Alltag, im beruflichen und im sozialen Kontext [511]. In der Untersuchung zur Vierwochenprävalenz psychischer Störungen bei

unterschiedlichen Tumorerkrankungen von Mehnert et al. [497] lagen die Patientinnen mit gynäkologischen Tumoren an fünfter Stelle.

Über alle Tumorentitäten hinweg, erhielten im Mittel 32,6 % aller Patienten die Diagnose einer komorbiden psychischen Störung. Bei Patientinnen mit einer gynäkologischen Tumorerkrankung fand sich eine Vierwochenprävalenz für irgendeine psychische Störung von 36 %, also etwas höher im direkten Vergleich mit anderen Tumorerkrankungen sowie deutlich erhöht im Vergleich mit der deutschen Allgemeinbevölkerung (20 %). Führend waren Anpassungsstörungen mit etwa 13 %, gefolgt von Angststörungen (ICD-10 F41.- [1]) mit 12 % und depressive Störungen (ICD-10 F32.- [1]) mit 7,5 %. Es gibt Hinweise darauf, dass das Auftreten von Angststörungen oder Depressionen zur Verschlechterung einer Schmerzsymptomatik führen kann. Verbesserungen der psychischen Symptomatik, z. B. durch (psycho-)therapeutische Interventionen können zu einer Verbesserung der subjektiv wahrgenommenen Schmerzintensität führen [508].

Das Auftreten von psychischen Symptomen wie Angst oder Depression erwies sich als unabhängig vom Stadium der Erkrankung, jedoch abhängig vom Ausmaß der durchgeführten Therapie. Positiv im Langzeitverlauf zeigte sich im Hinblick auf die Entwicklung von Depressionen oder Angststörungen eine ausschließlich operative Therapie ohne zusätzliche Bestrahlung [512], [513].

Obwohl das Endometriumkarzinom bei Frauen im gebärfähigen Alter selten vorkommt, gewinnen fertilitätserhaltende Maßnahmen bei dieser Gruppe von Patientinnen zunehmend an Bedeutung, da immer mehr Frauen die erste Schwangerschaft hinauszögern. In der Zukunft kann es daher auch zu einer Zunahme der Inzidenz dieses Krankheitsbildes bei Patientinnen mit noch nicht abgeschlossener Familienplanung kommen [496], [514]. Nicht allen Patientinnen mit Kinderwunsch und Endometriumkarzinom können jedoch fertilitätserhaltende Maßnahmen angeboten werden [514]. Daher empfiehlt es sich, das Kinderwunschthema vor Behandlungsbeginn aufzugreifen, um den Patientinnen und ihren Partnern eine zeitgerechte und realistische Beschäftigung mit ihrer Familienplanung zu ermöglichen.

Ältere Krebspatientinnen sind hingegen besonders anfällig für die Entwicklung von körperlichen, aber auch von psychischen Belastungen, Ängsten und depressiven Symptomen. Die zunehmende Gebrechlichkeit, Funktionseinschränkungen wie Inkontinenz, Behinderungen bei der Alltagsbewältigung und kognitive Defizite sind hier zu nennen [515], [516], ebenso der Verlust sozialer Unterstützung aufgrund eines ebenfalls älter werdenden Umfelds. Andererseits kann sich ein höheres Lebensalter aufgrund der damit verbundenen Lebens-, Krankheits- und Krisenbewältigungserfahrung auch positiv auf Krankheitsbewältigung und Copingstrategien auswirken [515], [516].

Li et al. [517] verglichen schwedische Patientinnen (n = 61) mit Endometriumkarzinom 5–7 Jahre nach der Diagnose (n = 61) mit einer Kontrollgruppe von postmenopausalen Frauen (n = 527). Die Tumorpatientinnen wurden in zwei Gruppen eingeteilt: die Gruppe der alten (Durchschnittsalter 74 Jahre) und die der jungen Patientinnen (Durchschnittsalter 56 Jahre). Die Vielfalt allgemeiner körperlicher Symptome war in der Gruppe der älteren Patientinnen größer, während klimakterische und psychische Beschwerden in der Gruppe der jüngeren weit verbreitet waren.

Kornblith et al. [518] führten telefonische Katamnesen bei amerikanischen Patientinnen mit Mamma- oder Endometriumkarzinom ein Jahr nach der Diagnosestellung ihrer Tumorerkrankung durch. Es zeigte sich, dass jüngere Patientinnen hinsichtlich der Lebensqualität signifikant schlechtere Ergebnisse hatten als ältere, insbesondere im

Umgang mit psychischen Belastungen, der Tumorbehandlung und ihren körperlichen Folgen, sexuellen Problemen und der Bewältigung von schwierigen Alltagssituationen.

Soziale Funktionsstörungen zeigen sich als Beeinträchtigungen im Alltag (z. B. reale oder befürchtete Einschränkungen der Mobilität durch Inkontinenz), in beruflichen Einschränkungen (Leistungsfähigkeit, Art und Umfang der Beschäftigung, Kontaktfähigkeit) oder in der familiären und sozialen Interaktion [512], [513].

### 11.1.1. Psychosoziale Unterstützung

11.2	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Krebspatientinnen und ihren Angehörigen sollen möglichst frühzeitig in allen Phasen der Erkrankung über psychosoziale Unterstützungs-, Beratungs- und Behandlungsangebote informiert werden und entsprechend ihrem individuellen Bedarf Zugang zu diesen Angeboten erhalten.
	Konsensstärke: starker Konsens (95 %)

#### Hintergrund

Die psychosoziale Beratung und psychoonkologische Behandlung von Patientinnen mit Endometriumkarzinom ist integraler Bestandteil der onkologischen Diagnostik. Sie ist eine multiprofessionelle Aufgabe, die zu jedem Zeitpunkt der Behandlung, bei Diagnosestellung, während der Behandlungsphasen, in der Nachsorge sowie während der Rehabilitation von den betroffenen Frauen, wie auch von ihren Angehörigen, benötigt und realisiert werden kann [494], [219], [496], [498], [519]. Die psychoonkologische Versorgung der Patientinnen wird auf der Basis eines interdisziplinären Ansatzes zwischen allen an der Behandlung beteiligten Berufsgruppen realisiert [494].

Psychosoziale Hilfen umfassen eine patientengerechte Information (auch niederschwellig durch Visitenkarten und Plakate der anbietenden Dienste), Beratung, eine qualifizierte psychosoziale Diagnostik sowie eine gezielte psychosoziale Unterstützung und bei Bedarf auch Behandlung. Sie schließt die Verarbeitung der Erkrankung, der Behandlung und der auftretenden Nebenwirkungen und Folgeprobleme sowie den Umgang mit fortbestehenden Funktionsstörungen und weiteren krankheits- oder behandlungsassoziierten Einschränkungen wie wirtschaftlichen Schwierigkeiten und Fragen zur Rückkehr ins Erwerbsleben ein.

Konkret können diese Maßnahmen also im Sinne von psychologischen/psychoonkologischen Interventionen, Beratung durch Sozialarbeiter, im Rahmen der onkologischen Rehabilitation oder durch weitere professionelle Einrichtungen (z. B. Krebsberatungsstellen) erbracht werden. Diese Hilfen richten sich an Betroffene und Angehörige des Umfeldes und betreffen die gesamte Krankheitsphase von Diagnose, Aufklärung, Therapie, supportiver Behandlung, Rehabilitation, Nachsorge und ggf. palliativmedizinischer Versorgung [494].

Rowlands et al. [520] führten eine Katamnesestudie bei Endometriumkarzinom-Patientinnen durch, deren Tumordiagnose 3–5 Jahre zurücklag und fragten nach bestehenden Bedürfnissen und möglichem Bedarf an psychosozialer Unterstützung. Als Hauptthemen wurden von etwa einem Viertel der befragten Frauen eine bestmögliche medizinische Behandlung, die Gesprächsbereitschaft der behandelnden Ärzte und des professionellen Teams und die gute Erreichbarkeit der medizinischen Einrichtungen



genannt. Etwa 16 % wünschten sich emotionale Unterstützung und Hilfe im Umgang mit Rezidiv- oder Progredienzangst, mit persistierenden Therapiefolgen oder beim alltäglichen Stressmanagement. 12 % wünschten sich von ihrer Umgebung mehr Verständnis für die Bedeutung und die anhaltenden Auswirkungen der in den Augen Nichtbetroffener vermeintlich überstandenen Tumorerkrankung auf die gegenwärtige Lebenseinstellung und -gestaltung der betroffenen Frauen. Insbesondere wurde von etwa 10 % der Befragten der Wunsch nach Unterstützung im besseren Umgang mit der Verunsicherung, nach der Erkrankung Lebensentscheidungen zu treffen, geäußert. Ferner wünschten sie sich Hilfe im besseren Umgang mit ihren eigenen Ansprüchen oder den Erwartungen, insbesondere von Außenstehenden, nach vermeintlich überstandener Tumorerkrankung (Langzeitüberleben) [520].

Bezüglich psychosozialer Aspekte, unabhängig der zugrundeliegenden Diagnose, wird auf die S3-Leitlinie „Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatienten“, Version 1.1, Januar 2014, AWMF-Registernummer: 032/051OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/psychoonkologie/> verwiesen [494].

### 11.1.2. Screening zur Feststellung der psychosozialen Belastungen

11.3	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Alle Patientinnen sollen ein Screening auf psychosoziale Belastungen erhalten. Ein psychoonkologisches Screening sollte frühestmöglich in angemessenen Abständen, wenn klinisch indiziert oder bei Veränderung des Erkrankungsstatus (z. B. Wiederauftreten oder Fortschreiten der Erkrankung) wiederholt im Krankheitsverlauf durchgeführt werden.
	Konsensstärke: Konsens (81 %)

#### Hintergrund

Bedeutsam für die Einschätzung des subjektiven Bedarfs an psychosozialer Beratung, Begleitung oder Behandlung ist, dass der körperliche Zustand der Patientinnen und das subjektive Befinden nur wenig korrelieren [502], [513], [521], [522]. Daher ist es wichtig, potenziell belastende Kontextfaktoren, wie z. B. die familiäre, finanzielle, berufliche oder partnerschaftliche Situation, im (Arzt-Patienten-)Gespräch aktiv zu erfragen und auf weiterführende psychosoziale Angebote hinzuweisen.

Die Empfehlung wurde aus der S3-Leitlinie „Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatienten“, Version 1.1, Januar 2014, AWMF-Registernummer: 032/051OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/psychoonkologie/> [494] adaptiert.

Zur Feststellung der psychosozialen Belastungen sowie des psychoonkologischen Behandlungsbedarfs sollen standardisierte und validierte Screeningverfahren eingesetzt werden [523]. Der Einsatz eines psychoonkologischen Screeninginstrumentes sollte frühestmöglich erfolgen und in angemessenen Abständen, wenn klinisch indiziert oder bei Veränderung des Erkrankungsstatus der Patientin (z. B. Wiederauftreten oder Fortschreiten der Erkrankung), wiederholt durchgeführt werden.

Entsprechend den Vorgaben in der o. g. S3-Leitlinie „Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatienten“ [494] wird vor allem die Verwendung des Distress-Thermometers oder der Hospital Anxiety and Depression Scale

(HADS) empfohlen [501]. Im Falle eines positiven Ergebnisses eines Screenings soll ein diagnostisches Gespräch zur weiteren diagnostischen Abklärung erfolgen. Die weiterführende diagnostische Abklärung sollte anschließend entsprechend der im Gespräch festgestellten individuellen Probleme im psychischen/sozialen/somatischen Bereich erfolgen (s. Tabelle 23).

**Tabelle 23: Empfehlungen der S3-Leitlinie „Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatienten“, Version 1.1, Januar 2014 [494]**

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

### 11.1.3. Indikationsstellung für psychoonkologische Interventionen

11.4	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	Die Indikationsstellung für psychoonkologische Interventionen soll entsprechend dem festgestellten individuellen Bedarf, dem Setting sowie der Krankheitsphase der Patientin (Erstdiagnose, Operation, adjuvante Therapie, rezidivfreie Phase, Rezidivphase, palliative Phase) erfolgen und den Wunsch der Patientin berücksichtigen.
	Konsensstärke: Konsens (94 %)

#### Hintergrund

Die Empfehlung wurde aus der bereits genannten S3-Leitlinie „Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatienten“ [494] adaptiert.

Bei der Mehrzahl der Patientinnen liegen keine psychischen Störungen im engeren Sinne vor, sondern starke Belastungen infolge einer neuen und häufig unerwartet aufgetretenen (objektiv oder subjektiv) lebensbedrohlichen Situation. Ziele psychoonkologischer Interventionen sind daher die Vermittlung von Informationen, Aufklärung, die Verringerung psychischer Belastungen, der Erhalt der psychischen Funktionsfähigkeit und somit die Verbesserung der Lebensqualität der Betroffenen und ihrer Angehörigen. Zugeschnitten auf die jeweiligen individuellen Bedürfnisse [494], [524] erfolgen Beratung, Begleitung und bei Bedarf auch die (psychotherapeutische) Behandlung der betroffenen Frauen sowie ihrer Partner und Angehörigen [516]. In einem

multiprofessionellen Netzwerk [494], [496], [501] geht es darum, die Betroffenen bei der Krankheitsbewältigung und -verarbeitung zu unterstützen und dabei den Alltag mit den Einschränkungen und der realen Bedrohung durch die Tumorerkrankung zu strukturieren und zu gestalten [501].

Psychoonkologische Interventionen sind entsprechend der S3-Leitlinie „Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatienten“ [494] definiert als eine nicht-pharmakologische Intervention, in welcher psychologische Methoden, wie z. B. Psychoedukation, Stressbewältigungstraining, Psychotherapie, Entspannungsverfahren allein oder in Kombination, von einem professionellen Therapeuten in einer persönlichen Interaktion mit Krebspatienten durchgeführt werden, um deren psychische und soziale Belastungen zu vermindern und die Lebensqualität zu erhöhen. Zu den psychoonkologischen Interventionen gehören:

- Entspannungsverfahren,
- Psychoedukation,
- Psychotherapie (Einzel-, Gruppen-, Paartherapie),
- Psychosoziale Beratung,
- künstlerische Therapie.

Die genannten psychoonkologischen Interventionen sind sowohl bei schweren psychischen Belastungen, Paarkonflikten sowie bei psychischen Störungen, insbesondere depressive Störungen und Angststörungen, indiziert [494], [525].

Die diagnostische Abklärung sowie Indikationsstellung für psychoonkologische Interventionen sollten entsprechend der S3-Leitlinie „Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatienten“ [494] erfolgen. In Abschnitt 8.1 dieser Leitlinie wird ein abgestufter klinischer Versorgungsalgorithmus formuliert für die psychosoziale Versorgung von Patienten und ihren Angehörigen basierend auf den Ergebnissen des psychosozialen Screenings, des festgestellten Interventionsbedarfs, der diagnostischen Abklärung, der klinischen Evidenz, des Settings, der Krankheitsphase sowie der Patientenpräferenz.

#### 11.1.4. Sexualität und Endometriumkarzinom

11.5	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	Das Thema Sexualität soll in den unterschiedlichen Phasen des Behandlungsprozesses und der Nachsorge bei Patientinnen mit EC aktiv angesprochen werden, um den Unterstützungsbedarf zu erfassen und entsprechende Hilfestellungen einleiten zu können.
	Konsensstärke: Konsens (91 %)

##### Hintergrund

Die Empfehlung wurde aus der S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom“, Version 1.0, September 2014, AWMF-Registernummer 032/033OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/zervixkarzinom/> [219] adaptiert.

Nicht durch die Diagnose des Endometriumkarzinoms selbst, aber durch die Behandlung und deren Folgen verändern sich Körperwahrnehmung, Körperbild, Genussfähigkeit sowie das körperbezogene psychische Erleben der betroffenen Frauen [513], [521]. Darüber hinaus beeinträchtigen ausgedehnte operative Eingriffe die Libido der Patientinnen. Ängste und Depressionen wirken sich ebenfalls auf das Selbstwertgefühl sowie die subjektiv wahrgenommene sexuelle Attraktivität aus [501], [502]. Auch Symptome wie z. B. postoperative Schmerzen [511], [517], Stuhl- oder Harninkontinenz [504], Fatigue und Schamgefühle können die Libido und sexuelle Aktivität beeinträchtigen [503], [526]. Sexuelle Schwierigkeiten sind verbunden mit einer niedrigeren Lebensqualität und einer höheren emotionalen Belastung [503].

Fragen nach Libidoveränderungen, Beeinträchtigungen beim Geschlechtsverkehr sowie Probleme der sexuellen Identität werden in unterschiedlichen Studien immer wieder als bedeutsam benannt, jedoch im Versorgungsalltag – in der Praxis oder im Krankenhaus – auch heute noch zu wenig aktiv angesprochen [496], [502], [503]. In einer Untersuchung von Sporn et al. [503] mit 800 befragten männlichen und weiblichen Tumorpatienten, wünschten sich 59 % der befragten Frauen, unter ihnen auch Endometriumkarzinom-Patientinnen, mit den behandelnden Ärzten über sexuelle Themen sprechen zu können.

Behandler selber berichten, dass sie nur sehr selten sexuelle Sorgen oder Schwierigkeiten ihrer Patientinnen erfragen [505], [510]. Als mögliche Hindernisse wurden benannt: Zeitdruck während der Patientenkontakte, mangelndes Wissen über und nicht ausreichendes Training in der Diagnostik und Behandlung sexueller Störungen sowie Unsicherheit, subjektives Unbehagen und fehlende Informationen über sexuelle Wünsche und Aktivitäten ihrer Patientinnen [503], [510]. Als weitere Barriere wurde identifiziert, dass nur etwa 63 % eine Möglichkeit sahen, betroffene Patientinnen nach einem solchen Gespräch erfolgreich an weiterführende Beratungsangebote verweisen oder Behandlungsoptionen anbieten zu können [510].

Patientinnen und ihre Angehörigen thematisieren von sich aus ihre Fragen oder Schwierigkeiten mit dem Thema Sexualität selten. Umso wichtiger ist es, dass der Impuls, diese Themen aktiv anzusprechen oder entsprechende Signale ermutigend aufzugreifen, vom professionellen Team ausgeht [502].

Bezüglich des „richtigen Zeitpunktes“ spielen unterschiedliche und sehr individuelle Aspekte und Phasen der Krankheitsverarbeitung eine Rolle. Professionelle Hilfestellungen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung oder während der Primärtherapie haben für einen Teil der Patientinnen zunächst informierenden Charakter [496], [502]. Nebenwirkungen oder Folgeprobleme, z. B. für die Sexualität, können zunächst nachrangiger erscheinen, jedoch dann nach Abschluss der Behandlung oder während der Nachsorge an Wichtigkeit gewinnen [503], [513], [527].

Es gibt Hinweise darauf, dass alleinstehende Frauen in einem früheren Stadium der Behandlung, z. B. unmittelbar nach der Operation, über Intimität und Sexualität sprechen wollen als Frauen, die verheiratet sind oder in einer festen Partnerschaft leben [502]. Nach Abschluss der Behandlung, während der Nachsorgephase und auch langfristig sind psychische, soziodemographische Faktoren wie Alter, Schulbildung, soziale Unterstützung und Beziehungen sowie die Art der durchgeführten Behandlung (Operation, Bestrahlung, Chemotherapie, antihormonelle Behandlung) im Hinblick auf das psychische wie auch sexuelle Wohlbefinden von Bedeutung [505], [512].

Je selbstverständlicher und offener mögliche Probleme im Arzt-Patienten-Gespräch vom Arzt proaktiv angesprochen werden, desto leichter wird es für die Patientin, ihre

Schwierigkeiten oder Ängste zu verbalisieren [496], [527]. Der fortwährende Austausch zwischen Patientinnen, Angehörigen und dem Behandlungsteam ist wichtig, um herauszufinden, wer welche und wer mehr oder andere Informationen oder Unterstützung benötigt [496].

## 11.2. Patientinnenaufklärung

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

- „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms“ [26]
- „Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren“ [528], „Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom“ [219]
- „Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatienten“ [494]
- „Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms“ [529]

### 11.2.1. Patientinneninformation und Aufklärungsinhalte

#### 11.2.1.1. Informationsmaterialien

11.6	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	Qualifizierte und sachdienliche Informationsmaterialien (Print- oder Internetmedien), die nach definierten Qualitätskriterien für Gesundheitsinformationen erstellt wurden, sollen Patientinnen zur Verfügung gestellt werden, um sie durch eine allgemeinverständliche Risikokommunikation (z. B. Angabe von absoluten Risikoreduktionen) in ihrer selbstbestimmten Entscheidung für oder gegen medizinische Maßnahmen zu unterstützen.
Konsensstärke: starker Konsens (100 %)	

#### Hintergrund

Durch die Nutzung neuer Informationstechnologien, wie beispielsweise das Internet, und dem zunehmenden Bedürfnis von Patientinnen nach Information und Mitbestimmung bei der Behandlung ihrer Erkrankung kommt der verständlichen Informationsvermittlung und differenzierten Aufklärung der Patientin eine zunehmende Bedeutung zu. Ihre Bedeutung für die Arzt-Patienten-Beziehung, den Krankheitsverlauf und die Erreichung des Therapiezieles ist durch zahlreiche Studien belegt [530], [531], [532]. Eine ergebnisoffene Patientinnenaufklärung in Kombination mit einer gemeinsamen (partizipativen) Entscheidungsfindung ermöglicht eine vertrauensvolle Zusammenarbeit. Nach dem etablierten Modell nach Beauchamp und Childress wirken bei diesen Interaktionen vier ethische Prinzipien:

1. Respekt vor der Patientenautonomie
2. Nicht-Schaden (Non-Malefizienz)
3. Fürsorge (Benefizienz)
4. Gleichheit und Gerechtigkeit [533].

Zwei dieser Prinzipien stehen dabei zueinander häufig in einem Spannungsverhältnis: die Selbstbestimmung (Autonomie) der Patientin und die ärztliche Fürsorge [533]. Ziel ist die weitmögliche Achtung der Autonomie der Patientin, begründet sie doch die Grundsätze im „informed consent“. Patientinnen können sich für oder gegen medizinische Maßnahmen in Diagnostik und Therapie aussprechen oder sich auch für ein „Nicht-Wissen-Wollen“ entscheiden.

Damit Patientinnen eine Entscheidung im Sinne einer wirksamen Einwilligung („informed consent“) treffen können, sind bestehende Informationsdefizite durch den Arzt auszugleichen. Dem persönlichen Gespräch zwischen Patientin und Arzt kommt als Grundlage für eine vertrauensvolle und respektvolle Verständigung eine besondere Bedeutung zu.

Die partizipative Entscheidungsfindung hat dabei einen hohen Stellenwert („shared decision making“) [26]. Voraussetzung hierfür ist das patientinnenzentrierte Gespräch. Die Aufklärung durch den Arzt sollte umfassend, wahrheitsgemäß, vollständig hinsichtlich Art der Maßnahme, Zweck, Nutzen und Risiken und insbesondere verständlich erfolgen (u. a. Angaben von Häufigkeiten statt Relativprozenten) [534], [535]. Die individuelle somatische, psychische und soziale Situation, das Alter und die Komorbiditäten der Patientin sind im Rahmen der Gesprächsführung zu berücksichtigen. Dabei sind die Ängste und Sorgen, die spezifischen Belastungen, insbesondere jedoch auch der Informationsbedarf der Patientin, ihre Behandlungserwartungen und ihre Präferenzen vom Arzt direkt anzusprechen [26], [536], [537], [538], [539], [540].

Die ärztliche Aufklärung der Patientin sollte die folgenden Aspekte umfassen: Informationen über die Krankheit, erhobene Untersuchungsergebnisse, den bisherigen Behandlungsverlauf, Diagnose- und Therapieoptionen einschließlich der zu erwartenden Nebenwirkungen sowie die Einschätzungen über die damit verbundenen Prognosen und der Einfluss auf die Lebensplanung der Patientin [26], [541], [542]. Flankierend, unterstützend und hilfreich für eine Entscheidungsfindung der Patientin sind die Bereitstellung und der Zugang zu schriftlichen Informationen [541], [543]. Hierzu zählen fach- und sachkompetente, verständlich aufbereitete und qualitätsgesicherte Informationsmaterialien [26], [541], [542].

11.2.1.2. **Diagnoseübermittlung**

11.7	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	Der Patientin soll angeboten werden, zur Diagnoseübermittlung und in weiterführenden Gesprächen während der Therapie und zur Nachsorge, den Partner/die Partnerin oder Angehörige/ Vertrauenspersonen in das Gespräch bzw. die Gespräche einzubeziehen.
	Konsensstärke: Konsens (93 %)

11.8	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	Im ärztlichen Gespräch sollen die individuellen Präferenzen, Bedürfnisse, Sorgen und Ängste der Patientin eruiert und berücksichtigt werden. Wenn eine Patientin dafür mehrere Gespräche benötigt, soll das Angebot zu weiteren Gesprächen gemacht werden.
	Konsensstärke: starker Konsens (100 %)

**Hintergrund**

Die Informations- und Aufklärungspflichten gegenüber den Patienten sind seit 2013 im neuen „Gesetz zur Verbesserung der Rechte von Patientinnen und Patienten“ (PatRechte G (in Kraft getreten am 26.02.2013) geregelt [544]. Folgende Aspekte sind Gegenstand des Gesetzes:

- Informationspflichten zwischen Behandler und Patient
- Einwilligung
- Aufklärungspflichten,
- Dokumentation der Behandlung
- Einsichtnahme in die Patientenakte
- Beweislast der Haftung bei Behandlungs- und Aufklärungsfehlern.

Mit dieser gesetzlichen Regelung verbunden sind Verpflichtungen mit Gesetzescharakter, die über den Rahmen von Empfehlungen einer Leitlinie hinausgehen [544].

11.2.1.3. **Informationsvermittlung und Aufklärung**

<b>11.9</b>	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Die Vermittlung von Informationen und die Aufklärung der Patientin sollen frühzeitig und nach den Grundprinzipien einer patientinnenzentrierten Kommunikation, die eine partizipative Entscheidungsfindung ermöglicht, erfolgen.
	Konsensstärke: Konsens (94 %)

**Hintergrund**

Patientinnenzentrierte Kommunikation impliziert:

- Ausdruck von Empathie und aktives Zuhören,
- direktes und einfühlsames Ansprechen schwieriger Themen,
- Vermeidung von medizinischem Fachvokabular, ggf. Erklärung von Fachbegriffen,
- Strategien, um das Verständnis zu verbessern (Wiederholung, Zusammenfassung wichtiger Informationen, Nutzung von Grafiken u. a.),
- Ermutigung, Fragen zu stellen,
- Erlaubnis und Ermutigung, Gefühle auszudrücken,
- weiterführende Hilfe anbieten.

11.2.1.4. **Information über Selbsthilfegruppen**

<b>11.10</b>	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Die Patientin soll auf die Möglichkeit, Selbsthilfegruppen zu kontaktieren, hingewiesen werden.
	Konsensstärke: Konsens (94 %)

**Hintergrund**

Sobald die histopathologische Diagnose Endometriumkarzinom gesichert ist, soll die Patientin durch ihren behandelnden Arzt nach den beschriebenen Kriterien aufgeklärt werden [26]. Eine grundlegende Patientinnenaufklärung erfolgt normalerweise bereits beim niedergelassenen Arzt/Ärztin oder dem Arzt/Ärztin, der die Erstdiagnose gestellt hat oder bei dem ein Rezidiv oder eine Metastasierung festgestellt wurde. Da der Zeitraum zwischen und während der Diagnosestellung und dem Therapiebeginn für die Patientinnen oft sehr schwierig ist, sollte bereits zu diesem frühen Zeitpunkt situationsabhängig auf die Möglichkeiten der Selbsthilfe, der psychoonkologischen Betreuung oder der psychosozialen Krebsberatung hingewiesen werden (s. S3-Leitlinie „Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatienten“, Version 1.1, Januar 2014, AWMF-Registernummer: 032/051OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/psychoonkologie/> [494]). Kontaktdaten zu Selbsthilfegruppe in der Umgebung können bei der Nationalen Kontakt-



und Informationsstelle zur Anregung und Unterstützung von Selbsthilfegruppen (NAKOS) erfragt werden:

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

Wilmerdorfer Straße 39 10627 Berlin

Telefon: 030 31018960

Telefax: 030 31018970

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

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

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

Über die letztendliche Therapieempfehlung, deren Alternativen und die jeweiligen Auswirkungen wird dann ggf. in einem erneuten Gespräch beim letztendlich behandelnden Arzt gesprochen (z. B. Behandlung im Rahmen von Studien, ist eine OP möglich etc.), denn häufig liegen bei Erstdiagnose noch nicht alle Informationen über die Erkrankung (Staging etc.) vor. Es liegt im Ermessen der Patientin, ob der Partner oder Angehörige bzw. Personen ihres Vertrauens in das Gespräch bzw. die Gespräche einbezogen werden sollen. Das Gespräch sollte in für die Patientin verständlicher und angemessener Form und in angemessenem Rahmen stattfinden [534].

Der Arzt muss seine Patientin wahrheitsgemäß informieren, ohne Inhalte zu verharmlosen; trotzdem soll der Hoffnung auf Heilung oder die Hoffnung auf Linderung in Abhängigkeit vom Stadium der Erkrankung nicht der Weg versperrt werden. Der aufklärende Arzt hat darauf zu achten, dass seine Aufklärung entsprechend dem derzeitigen Behandlungsstand erfolgt [26]. Als Patientinnenaufklärung ist nicht die Unterschrift auf dem Aufklärungsbogen zu verstehen, sondern der Beginn des Gesprächs über die Erkrankung und der dokumentierten Therapieoptionen. Die Unterschrift stellt das vorläufige Ende des Aufklärungsprozesses dar.

#### 11.2.1.5. Information über Therapieoptionen

11.11	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	Patientinnen mit EC sollen über die in dieser Leitlinie beschriebenen für sie relevanten Therapieoptionen, deren Erfolgsaussichten und deren mögliche Auswirkungen informiert werden. Insbesondere soll auf die Auswirkungen auf ihr körperliches Erscheinungsbild, ihr Sexualleben, ihre Harn- und Stuhlkontrolle (Inkontinenz) und Aspekte des weiblichen Selbstverständnisses (Selbstbild, Fertilität, klimakterische Beschwerden) eingegangen werden.
	Konsensstärke: Konsens (94 %)

### Hintergrund

Der behandelnde Arzt ist neben seiner Informationspflicht (§ 630c) nach § 630d des „Gesetz[es] zur Verbesserung der Rechte von Patientinnen und Patienten“ (PatRechte G) [544] verpflichtet, mündlich, persönlich und rechtzeitig „[...] den Patienten über sämtliche für die Einwilligung wesentlichen Umstände aufzuklären. Dazu gehören insbesondere Art, Umfang, Durchführung, zu erwartende Folgen und Risiken der Maßnahme sowie ihre Notwendigkeit, Dringlichkeit, Eignung und Erfolgsaussichten im Hinblick auf die Diagnose oder die Therapie. Bei der Aufklärung ist auch auf Alternativen zur Maßnahme hinzuweisen, wenn mehrere medizinisch gleichermaßen indizierte und übliche Methoden zu wesentlich unterschiedlichen Belastungen, Risiken oder Heilungschancen führen können.“ [544].

Im Speziellen ist das eine Aufklärung über die Behandlungsempfehlungen, insbesondere wenn sie in einer fallbezogenen, interdisziplinären Konferenz konsentiert sind. Die Prinzipien der Behandlung und potenziell erwartbare(r) Nutzen bzw. Risiken sind darzustellen. Alternative Behandlungsformen, die z. B. im Rahmen einer Teilnahme an einer klinischen Studie für die Patientin infrage kommen, sind zu erklären. Im Gespräch sind Auswirkungen auf die Lebensführung der Patientin und ihre Lebensqualität zu erörtern.

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

11.12.1	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Allen Patientinnen soll nach der Diagnose einer nicht heilbaren Krebserkrankung Palliativversorgung angeboten werden, unabhängig davon, ob eine tumorspezifische Therapie durchgeführt wird.
Level of Evidence <b>2</b>	Literatur: LA [423]. [545], [546], [547], [548], [549], [550], [551], [552], [553]
	Konsensstärke: starker Konsens (97 %)

11.12.2	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	Spezialisierte Palliativversorgung soll in onkologische Entscheidungsprozesse integriert werden, z. B. durch Beteiligung an interdisziplinären Tumorkonferenzen.
	Konsensstärke: starker Konsens (97 %)

11.12.3	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Patientinnen mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung und einer hohen Komplexität ihrer Situation sollen eine spezialisierte Palliativversorgung erhalten.
Level of Evidence <b>2</b>	Literatur: LA [423]. [545], [546], [547], [548], [549], [550], [551], [552], [553]
	Konsensstärke: starker Konsens (97 %)

### Hintergrund

Palliativmedizin ist definiert als eine multiprofessionelle Vorgehensweise zur Verbesserung der Lebensqualität von Patienten und ihren Familien, die mit Problemen konfrontiert sind, welche mit einer lebensbedrohlichen Erkrankung einhergehen, und ist zugleich eine medizinische Fachdisziplin. Die Verbesserung der Lebensqualität wird u. a. erzielt durch Vorbeugen und Lindern von Leiden durch frühzeitige Erkennung, sorgfältige Einschätzung und Behandlung von Schmerzen sowie anderen Problemen körperlicher, psychosozialer und spiritueller Art.

Die Auswirkungen des lokal progredienten Tumorgeschehens bei inkurablem Endometriumkarzinom (abdominelle Kompressions- und Infiltrationssymptomatik mit z. B. Schmerz, Blutungen, postrenalem Nierenversagen u. a.) charakterisieren den weiteren Verlauf; jedoch existieren speziell für diese Tumorentität keine entitätsspezifischen Symptomprävalenzstudien oder Belastungserfassungen.

Für die Empfehlung zum frühzeitigen Einbezug von Palliativversorgung ab dem Zeitpunkt der Diagnosestellung einer inkurablen Erkrankungssituation (in dem Sinne einer allgemeinen Mitberücksichtigung von Aspekten der palliativen Ausgestaltung der letzten Lebensphase) sowie die Empfehlung einer konkreten Mitbehandlung durch spezialisierte palliativmedizinische Versorgungsstrukturen bei komplexer Belastungssituation wurde die S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung des Leitlinienprogramms Onkologie (S3-Leitlinie „Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung“, Langversion 1.0, 2015, AWMF-Registernummer: 128/001OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/palliativmedizin/> [423]) aufgegriffen und durch aktuelle, zusätzliche Studienevidenz als nunmehr evidenzbasierte Empfehlung erweitert. Die hierfür herangezogenen neun kontrollierten Studien aus den Jahren 2007 bis 2016 untersuchten zumeist inkurabel erkrankte Krebspatienten unterschiedlicher Entitäten, denen ärztliche, pflegerische oder multiprofessionelle spezialisierte palliative Mitbehandlungskonzepte zuteilwurden. Der Aspekt der Frühzeitigkeit der Intervention (z. B. ab dem Zeitpunkt der Diagnosestellung) wurde insbesondere in den Studien von Bakitas et al. 2015 [548], Maltoni et al. 2016 [551], Temel et al. 2016 [552] und Temel et al. 2010 [545] aufgegriffen. In den Kontrollgruppen wurden keine, nur die sonst üblichen oder zeitverzögerte Interventionen entgegengehalten. Als Outcome-Parameter wurde unterschiedliche Dimensionen von Lebensqualität, aber auch Ressourcennutzung, Kosten, Überlebenszeit und Zufriedenheit der Patienten methodisch divergent erfasst und teils signifikant positive Effekte (ohne Nachweis von Schadenspotenzial) beobachtet, wobei die Erfassung der Auswirkungen auf die Gesamtüberlebenszeit [545], [548], insbesondere bei Temel et al. 2010 [545] methodisch kritisiert wurde.

Diese bei gemischten Kollektiven gefundene, positiv zu bewertende Evidenz wurde ebenfalls von Gaertner et al. [554] mit Fokus auf multiprofessionelle Teams und spezialisierte Versorgungsstrukturen zusammen getragen (zur Definition der spezialisierten Palliativversorgung vergl. [423]). Dieser Review bestätigte die grundsätzlich positiven Effekten der spezialisierten Palliativversorgung – insbesondere bei onkologischen Patienten und frühzeitiger und bedarfsorientierter Einbindung – auf einer breiteren Datenbasis [554].

Zudem bieten die folgenden Publikationen einen weiterführenden Einblick: [555], [556], [557], [558], [559], [560], [561], [562], [563], [564].

## 11.4. Rehabilitation

Dieses Kapitel wurde in enger Adaptation an die bereits bestehende S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom“, Version 1.0, September 2014, AWMF-Registernummer 032/033OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/zervixkarzinom/> [219] erstellt.

11.13	<b>Konsensbasierte Empfehlung (QI Nr. 3)</b>
<b>EK</b>	Die medizinisch-onkologische Rehabilitation dient der spezifischen Behandlung von Krankheits- und Therapiefolgestörungen. Alle Patientinnen mit EC sollen über die gesetzlichen Möglichkeiten zur Beantragung und Inanspruchnahme von Rehabilitationsleistungen informiert und beraten werden.
	Konsensstärke: Konsens (93 %)

11.14	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Therapiebedingte Störungen, beispielsweise Bauchdecken- und Adhäsionsbeschwerden, sexuelle Funktionsstörungen, Schmerzen beim Geschlechtsverkehr, Scheidentrockenheit, Harnblasen- und Darmstörungen, sollen nicht nur in der Primärtherapie, sondern auch im Rahmen der Rehabilitation und in der Nachsorge erfragt und behandelt werden.
	Konsensstärke: starker Konsens (100 %)

### Hintergrund

Nach Abschluss der Primärbehandlung einer Tumorerkrankung kann eine onkologische Rehabilitation beantragt werden.

Rehabilitationsleistungen sind Leistungen zur Teilhabe, die zulasten eines Rehabilitationsträgers erfolgen können (z. B. gesetzliche Krankenversicherung [GKV], gesetzliche Unfallversicherung [GUV], Deutsche Rentenversicherung [DRV]). Nach der deutschen Sozialgesetzgebung erhalten behinderte oder von Behinderung bedrohte Menschen Rehabilitationsleistungen, um ihre Selbstbestimmung und gleichberechtigte Teilhabe am Leben in der Gesellschaft zu fördern, Benachteiligungen zu vermeiden oder ihnen entgegenzuwirken [565].

Die Leistungen werden durch den zuständigen Rehabilitationsträger nach dem Neunten Buch Sozialgesetzbuch (SGB) und nach den für den jeweiligen Rehabilitationsträger geltenden Leistungsgesetzen (beispielsweise SGB V im Falle der GKV oder SGB VI im Falle der DRV) erbracht.

Das bio-psychosoziale Krankheitsverständnis ist in der medizinischen wie beruflichen Rehabilitation Voraussetzung für die Initiierung (inklusive Antrag/Befundbericht) ebenso wie für die (therapeutischen) Inhalte der Rehabilitation und Planung der individuellen Reha-Ziele. Die Träger der Rehabilitation setzen dabei die Empfehlung der WHO um, die Internationale Klassifikation der Funktionsfähigkeit, Behinderung und Gesundheit (ICF; International Classification of Functioning, Disability and Health) im Bereich des Gesundheitswesens anzuwenden [566]. Die ICF ergänzt die Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International

Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, ICD) dort, wo nicht die Krankheiten (Diagnose und Befunde) selbst, sondern auch damit einhergehende Beeinträchtigungen unter anderem der Erwerbsfähigkeit, Mobilität, Kommunikation, Selbstversorgung, des häuslichen Lebens oder der Teilhabe am gesellschaftlichen Leben im Vordergrund der Betrachtung stehen.

Der Rehabilitationsbedarf im somatischen und psychosozialen Bereich ergibt sich aus der Feststellung der Krankheits- und Behandlungsfolgestörungen in Orientierung an Einteilungsprinzipien der ICF-Klassifikation der WHO (2001) [566]. Die ICF unterscheidet Funktionsstörungen, Fähigkeitsstörungen, Beeinträchtigungen sowie Kontext- und Risikofaktoren. Mit ihrer Hilfe sich Einschränkungen und Problemlagen detailliert unterscheiden und beschreiben.

Die onkologische Rehabilitation umfasst gezielte diagnostische und therapeutische Leistungen. Hierzu gehören Diagnostik, Aufklärung und Information zur jeweiligen Erkrankung und den beeinträchtigten Funktionen. Es werden Therapieziele gemeinsam zwischen Rehabilitationsteam und Patient entwickelt. Bewältigungsstrategien werden erlernt, um auch beruflichen Problemlagen zu begegnen.

Entsprechend erfordert die Beurteilung von Rehabilitationsbedürftigkeit (z. B. im Rahmen des Antragsverfahrens) neben Betrachtung der bio-medizinischen Gesundheitsprobleme die Berücksichtigung bio-psychosozialer Beeinträchtigungen. Die Rehabilitation erfolgt stationär oder ambulant, gegebenenfalls als Mischform, jedoch immer interdisziplinär und multimodal.

Onkologische Rehabilitationsleistungen können sowohl stationär als auch ganztägig ambulant durchgeführt werden und dauern in der Regel 3 Wochen. Sie können verkürzt oder verlängert werden.

Je nach Träger können sich die trägerspezifischen Ziele der Rehabilitation unterscheiden (beispielsweise Reha vor Pflege im Falle der GKV oder Reha vor Rente im Falle der DRV). Stets müssen vorrangige konservative, interventionelle oder chirurgische Therapiemaßnahmen beachtet werden. Der im Krankenhaus tätige Arzt kann im Hinblick auf die von ihm akut behandelnden Patienten im Anschluss an die stationäre Akutbehandlung eine Rehabilitation in Form einer Anschlussrehabilitation (AHB, ehemals Anschlussheilbehandlung) einleiten [567].

Onkologische Rehabilitationsleistungen können auch als Anschlussrehabilitation, also unmittelbar nach der Krankenhausbehandlung, durchgeführt werden. Die ambulante oder stationäre Erstbehandlung muss jedoch vorher abgeschlossen sein. Alle Patientinnen sind daher über die gesetzlichen Möglichkeiten zu Anschlussrehabilitation (AHB), Heilbehandlung und ambulanten Reha-Angeboten eingehend zu informieren und zu beraten. Hierzu sollen der jeweils behandelnde Arzt und Sozialarbeiter zusammenarbeiten.

Die Rehabilitationsfähigkeit ergibt sich aus einer positiven Motivation der Patientin und der körperlichen und psychischen Fähigkeit, die angebotenen Reha-Programme zielorientiert zu nutzen. Eine ergebnisorientierte Rehabilitation sollte hierzu je nach Notwendigkeit individuelle Therapieziele aus somatischen, funktionsbezogenen, sozialen, edukativen und psychoonkologischen Bereichen auswählen. Das Ziel der onkologischen Rehabilitation ist es die Teilhabe am gesellschaftlichen Leben zu ermöglichen, die Wiederherstellung von körperlichem, seelischem und sozialem Wohlbefinden.

Bei bleibenden Einschränkungen durch die Erkrankung selber oder als Behandlungsfolge sollen durch geeignete Beratung, Begleitung und Behandlung Hilfestellungen angeboten werden, geeignete körperliche und psychische Copingstrategien zu entwickeln, unvermeidliche Behinderungen und Beschwerden zu akzeptieren, zu kompensieren und eine möglichst hohe Lebensqualität der Betroffenen und ihrer Angehörigen zu erreichen.

Die häufigsten Folgen der Therapie eines Endometriumkarzinoms (Chirurgie, Strahlentherapie, Chemotherapie und antihormonelle Therapie) sind genitale Atrophieerscheinungen, Scheidentrockenheit, radiogene Reaktionen am unteren Harntrakt und Darm (Zystitis, Urethritis, Proktitis, Blutungen, Fibrosierungen), operationsbedingte Folgestörungen an Bauchdecken, intraabdominelle Adhäsionen und Vernarbungen, Blutungen, Lymphödeme an den unteren Extremitäten, Rückenschmerzen sowie weitere Folgen des Östrogenmangels. Darüber hinaus zeigen sich in unterschiedlichem Ausmaß psychosoziale Belastungen wie beispielsweise finanzielle und berufliche Schwierigkeiten, aber auch psychische Belastungen wie Angst- oder Anpassungsstörungen, Partnerschaftskonflikten. Häufig kommt es zu Beeinträchtigungen des Körperbildes und der Körperwahrnehmung, zu sexuellen Funktionsstörungen oder Einschränkungen des sexuellen Erlebens.

Die Bedürfnisse der Patientinnen in der Rehabilitation nach Diagnose und Therapie eines Endometriumkarzinoms sind in der Regel sehr komplex. Auch nach Abschluss der onkologischen Rehabilitation sollte daher Beratung, Begleitung und Behandlung im multiprofessionellen Kontext sowohl körperlicher als auch psychoonkologischer Angebote erfolgen und bereits während der Rehabilitation gebahnt werden. Ein wohnortnahes multiprofessionelles Beratungs- und Behandlungskonzept für Patientinnen und ihre Angehörigen (u. a. durch Fach- und Hausärzte, Psychologen, Sozialarbeiter, Physio-, Ergo- Kunst- oder Sporttherapeuten) sollte auch nach der onkologischen Rehabilitation, d.h. sektorenübergreifend weitergeführt werden, auch während der Nachsorge, und auf die individuellen Beeinträchtigungen und Wünsche ausgerichtet sein.

Für Patientinnen im erwerbsfähigen Alter wird im ärztlichen Entlassungsbericht der Reha-Klinik nach Abschluss der onkologischen Rehabilitation eine sozialmedizinische Leistungsbeurteilung erstellt. Sie bezieht sich neben der Beurteilung des bisherigen Tätigkeitsprofils auch auf die Leistungsfähigkeit für den allgemeinen Arbeitsmarkt. Im Kern enthält diese Beurteilung detaillierte Angaben zum beruflichen Leistungsvermögen:

- zur qualitativen Belastbarkeit (z. B. körperliche Arbeitsschwere, Exposition zu Kälte, Nässe, Zugluft usw.)
- und zur quantitativen Belastbarkeit, also in welchem zeitlichen Umfang Tätigkeiten ausgeübt werden können. Unterschieden werden hier drei Abstufungen des beruflichen Leistungsvermögens:
  - 6 Stunden und mehr pro Tag, was einer Vollzeittätigkeit entspricht,
  - 3 bis unter 6 Stunden pro Tag
  - und weniger als 3 Stunden pro Tag.

### 11.4.1. Berufliche Rehabilitation

Onkologische Rehabilitationsmaßnahmen werden in hierzu qualifizierten stationären und ambulanten Rehabilitationseinrichtungen erbracht. Als Kostenträger fungiert in der Regel die gesetzliche Renten- oder Krankenversicherung. Patientinnen streben in der Regel einen beruflichen Wiedereinstieg an, um möglichst wieder Normalität in ihrem Leben zurückzugewinnen. Die Leistungen umfassen insbesondere Hilfen zur Erhaltung

oder Erlangung eines Arbeitsplatzes, einschließlich Leistungen zur Aktivierung und beruflichen Wiedereingliederung (s. § 33 SGB IX, § 74 SGB V [565]).

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

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

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

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

## 11.4.3. Therapie von Inkontinenz

### 11.4.3.1. Harninkontinenz

11.15	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Bei Harninkontinenz soll den Patientinnen nach Endometriumkarzinom eine Therapie gemäß der „Interdisziplinären S2e-Leitlinie für die Diagnostik und Therapie der Belastungsinkontinenz der Frau“ [568] angeboten werden.
	Konsensstärke: starker Konsens (100 %)

#### Hintergrund

Spezifische Daten zur Behandlung von Inkontinenz für Patientinnen nach einem Endometriumkarzinom liegen nicht vor, deshalb kann hier nur von einer indirekten Evidenz gesprochen werden. Bei den hier aufgeführten systematischen Übersichtsarbeiten und RCTs handelt es sich um Forschungsarbeiten, die die Inkontinenz bei Frauen im Allgemeinen betrachten.

Bei der Behandlung von Dranginkontinenz zeigen verschiedene Therapieformen wie Blasentraining, Beckenbodentraining und edukativen Maßnahmen gute Ergebnisse, die durchaus mit einer medikamentösen Behandlung vergleichbar sind [569], [570], [571]. Eine weitere Option bei der Behandlung von Dranginkontinenz könnte die Behandlung mit funktioneller Elektrostimulation sein [571], [572].

In Bezug auf die Stressinkontinenz ist Beckenbodentraining nach wie vor die Therapie der Wahl [573], [574], [575]. Das Beckenbodentraining ist besonders bei Belastungs- und



Mischinkontinenz und vor allem auch bei Frauen unter 60 Jahre effektiv [576]. Darüber hinaus gibt es Hinweise dafür, dass supervidiertes Training erfolgreicher ist, als wenn das Training eigenverantwortlich durchgeführt wird [574]. Werden zusätzlich zum Beckenbodentraining unterstützende Therapieformen nach entsprechender Diagnostik eingesetzt, wie beispielsweise apparatives Biofeedback oder Elektrostimulation, können diese das Beckenbodentraining verstärken [577], [578].

#### 11.4.3.2. Stuhlinkontinenz

11.16	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	Bei Stuhlinkontinenz sollte den Patientinnen nach Endometriumkarzinom ein Beckenbodentraining angeboten werden.
	Konsensstärke: starker Konsens (100 %)

##### Hintergrund

Bei der Behandlung von Stuhlinkontinenz gibt es eine starke Evidenz für Afterschließmuskel- bzw. Beckenbodentraining [579], [580]. Ob der zusätzliche Einsatz von Biofeedback und Elektrostimulation bessere Ergebnisse zeigen als Beckenbodentraining allein, ist unklar [579], [580].

#### 11.4.4. Therapie von Lymphödemen

11.17	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	Bei manifestem Lymphödem sollte eine kombinierte Therapie aus Kompression, Hautpflege, manueller Lymphdrainage und Bewegungstherapie angeboten werden.
	Konsensstärke: starker Konsens (100 %)

##### Hintergrund

Durch die ausgedehnte Entfernung der Lymphknoten in pelviner bzw. zusätzlich paraaortaler Lokalisation oder durch die alleinige bzw. adjuvante Radio(chemo)therapie mit unterschiedlichen Zielvolumina, kann es zu Lymphödemen in den unteren Extremitäten kommen. Angaben zur Prävalenz variieren stark. Dies ist bedingt durch die unterschiedlichen Therapien und auch Zeitpunkte der Bestandsaufnahme.

Langzeitbeobachtungen zeigen eine Zunahme noch 10 Jahre nach Therapie [581]. Die Diagnose eines Lymphödems erfolgt durch eine genaue klinische Untersuchung über den „Hautfaltentest nach Stemmer“ (Abheben von Gewebe zwischen Daumen und Zeigefinger), der immer im Seitenvergleich durchgeführt wird. Mithilfe eines Maßbandes kann der Umfang der Beine im Verlauf standardisiert gemessen werden – sinnvollerweise immer an denselben Stellen an mehreren Stellen des Unter- und Oberschenkels und ohne Zug auf das Maßband. Datum und Tageszeit sollten ebenfalls notiert werden, da Ödemschwankungen über den Tag bzw. je nach Jahreszeit (Sommer/Winter) auftreten. (S2k-Leitlinie „Diagnostik und Therapie der Lymphödeme“, Mai 2017, AWMF-Registernummer: 058-001, <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/058-001.html>) [582].

Bereits vor OP als Ausgangsbefund und regelmäßig danach sollen beide Beine gemessen werden. Als günstige Messzeitpunkte bieten sich z. B. die onkologischen Nachsorgetermine an. Die Studienlage zur Behandlung von Lymphödemen der unteren Extremitäten ist sehr unbefriedigend. Allerdings kann auf Erfahrungen aus der Brustkrebsforschung bei Lymphödemen in den oberen Extremitäten zurückgegriffen werden und diese Daten extrapoliert werden. Eine kombinierte Physiotherapie (komplexe physikalische Entstauungstherapie) aus Hautpflege, manueller Lymphdrainage, Bewegungstherapie und Kompression ist hier die geeignetste Behandlungsmethode [583].

Im Anfangsstadium wird eine zweimalige wöchentliche und im chronischen Stadium eine einmalige wöchentliche Therapiefrequenz empfohlen. Das Bewegungsprogramm stellt kein erhöhtes Risiko dar, wirkt sich aber positiv auf die Mobilität und Lebensqualität aus [584], [585]. Für die bleibende Volumenreduzierung der Lymphödeme eignen sich vor allem die Kompression (Bandagen oder Bestrumpfung) wie auch die Lasertherapie [586], [587]. Die Lasertherapie wird in Deutschland kaum eingesetzt. Die Kompression mit Bandagen scheint wirkungsvoller zu sein als die pneumatische Kompression. Das Kinesio-Tape kann eine Alternative zu den konventionellen Bandagen darstellen, ist aber mit erhöhten Kosten verbunden [588]. Für die Wirksamkeit der manuellen Lymphdrainage als Ödemprävention gibt es derzeit keinen Hinweis.

### 11.4.5. Linderung des Fatigue-Syndroms

11.18	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Bei Fatigue sollten den Patientinnen aktive Trainingsformen (Kraft- und/oder Ausdauertraining) angeboten werden.
Level of Evidence <b>2</b>	Literatur: [589], [590], [591], [592], [593], [594], [595], [596], [597], [598], [599], [600], [601], [602], [603], [604], [605], [606]
	Konsensstärke: starker Konsens (100 %)

#### Hintergrund

Fatigue bei Tumorpatientinnen beschreibt eine ungewöhnlich anhaltende Müdigkeit, die vor, während oder nach der Therapie auftritt. Neben physischen Einschränkungen wie Schmerzen, Übelkeit oder Müdigkeit sind hier auch psychische Aspekte wie Depressionen oder Angst von großer Bedeutung. Andere Ursachen, die Schwäche oder Erschöpfungssymptomatik verursachen können, wie z. B. Blutarmut, Stoffwechselstörungen und weitere Differenzialdiagnosen, sollten grundsätzlich zuvor geprüft werden.

Im Rahmen einer systematischen Recherche wurden systematische Reviews und zusätzlich randomisierten Studien zu Bewegungsinterventionen bei Krebspatientinnen und -patienten zur Therapie der Fatigue identifiziert. Studien zu Bewegungsinterventionen bei Patientinnen nach Endometriumkarzinom wurden hierbei nicht gefunden. Vielmehr wurden in den verfügbaren Studien überwiegend Brustkrebspatientinnen untersucht, aber auch Prostatakarzinompatienten oder gemischte Kollektive. Es besteht also nur eine indirekte Evidenz für die Wirksamkeit von Bewegungsinterventionen bei Patientinnen nach Endometriumkarzinom.

Maßnahmen der Bewegungstherapie können zur Verbesserung der krebsbezogenen Fatigue führen [591], [595], [605]. Das gilt sowohl für Patientinnen während der primären Therapie als auch für sog. cancer survivors (Langzeitüberlebende). Besonders geeignet scheinen hier Trainingsformen wie Ausdauer als auch Krafttraining bzw. einer Kombination aus beidem zu sein. Die Frage nach der Trainingsfrequenz kann nicht eindeutig beantwortet werden, im Schnitt wurden Therapiefrequenzen von 2–3-mal pro Woche über 8–12 Wochen untersucht [589], [590], [592], [593], [594], [596], [598], [599], [600], [601], [602], [603], [604], [606]. Ein wichtiger Faktor der ausbleibenden Verbesserungen des Fatigue-Syndroms ist die fehlende Compliance der Patientinnen in Bezug auf Bewegungsinterventionen. Zusätzliche kognitive Interventionen konnten keine eindeutige Verbesserung der Ergebnisse nachweisen [597], [598], [604], [606].

## 12. Versorgungsstrukturen, Qualitätsindikatoren

### 12.1. Versorgungsstrukturen

#### 12.1.1. Vorbemerkungen

Das Endometriumkarzinom ist das häufigste gynäkologische Karzinom. Das mittlere Erkrankungsalter liegt konstant um die 70 Jahre, die Zahl der Neuerkrankungen sowie der Sterbefälle steigt weiterhin leicht an [607], [5]. In der Versorgung müssen Strukturen vorhanden sein, die Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge umfassend regeln und damit zu guten Ergebnissen führen. Für die Behandlung des Ovarialkarzinoms und des Zervixkarzinoms konnte gezeigt werden, dass eine Behandlung an einem spezialisierten Zentrum zu einem Behandlungsvorteil und damit einem besseren Gesamtüberleben der Patientinnen führt [608], [609], S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren“ (Version 2.0, Oktober 2016, AWMF-Registernummer: 032/035OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/ovarialkarzinom/>) [528], S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom“ (Version 1.0, September 2014, AWMF-Registernummer 032/033OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/zervixkarzinom/>) [219].

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

#### 12.1.2. Behandlung in onkologischen Zentren

12.1	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom sollten von einem interdisziplinären Team behandelt werden. Dieses Team sollte im sektorenübergreifenden Netzwerk alle notwendigen Fachdisziplinen beinhalten. Dies wird am ehesten in einem zertifizierten Zentrum realisierbar sein.
	Konsensstärke: Konsens (96 %)

#### 12.1.3. Interdisziplinäre und sektorübergreifende Versorgung

Die Versorgung der Patientin mit Verdacht auf Endometriumkarzinom beziehungsweise der Diagnose Endometriumkarzinom ist eine interdisziplinäre und sektorübergreifende Aufgabe. Damit für die Patientin ein optimales Behandlungsergebnis erreicht werden kann, ist es erforderlich, dass die verschiedenen Strukturen und handelnden Personen entlang der Versorgungskette aufeinander abgestimmt interdisziplinär und kooperativ

zusammen arbeiten [610], [611]. Grundlage für diese Versorgung ist die im Rahmen des Nationalen Krebsplans aufgestellte Definition von Zentren: „Ein Netz von qualifizierten und gemeinsam zertifizierten, interdisziplinären und transektoralen, ggf. standortübergreifenden Einrichtungen (Krankenhäuser, Praxen, Rehabilitationseinrichtungen), die, sofern fachlich geboten, möglichst die gesamte Versorgungskette für Betroffene abbilden, bildet ein Zentrum“ [610]. Ergebnisse von Befragungen in zertifizierten Brust- und Darmkrebszentren konnten zeigen, dass die Umsetzung des beschriebenen Zentrumskonzepts aus Sicht der Leistungserbringer positive Auswirkungen auf die Qualität der Versorgung der Patienten in den zertifizierten Netzwerken hat [612], [613] und zudem die Patientinnenzufriedenheit sehr hoch ist [614], [615], [616]. Darüber hinaus zeigen die Auswertungen der leitlinienbasierten Qualitätsindikatoren in zertifizierten Zentren, dass die Leitlinieninhalte gut umgesetzt werden und die Patientinnen entsprechend leitliniengetreu behandelt werden [617].

In diesem System ist eine hohe Qualität in der Prävention, Diagnostik und Therapie bis hin zur Rehabilitation und Palliation für die Patientin anzustreben. Hierzu müssen Abläufe und Strukturen innerhalb des Netzwerks interdisziplinär und sektorübergreifend optimiert werden. Das 3-stufige Zentrumsmodell mit Bildung von Organkrebszentren, Onkologischen Zentren und Comprehensive Cancer Centern mit kooperierenden Partnern (z. B. Praxen) auf allen Versorgungsebenen ist die Grundlage für diese qualitativ hochwertige Versorgungsstruktur [610], [618].

Seit 2008 werden Gynäkologische Krebszentren von der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) in Zusammenarbeit mit der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) und der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie (AGO) zertifiziert. Mit Stand Juli 2016 sind 123 dieser Zentren zertifiziert [619].

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

Insbesondere aufgrund der steigenden Anzahl von Neuerkrankungen im Alter > 70 Jahren mit entsprechender Komorbidität ist die interdisziplinäre Zusammenarbeit ausgewiesener und überprüfter Experten umso wichtiger. Trotz der insgesamt guten Prognose des Endometriumkarzinoms konnte inzwischen gezeigt werden, dass Patientinnen mit Endometriumkarzinom einen Behandlungsvorteil haben, wenn sie von spezialisierten gynäkologischen Onkologen behandelt werden [620], [621]. Aufgrund des häufig simultanen Vorliegens eines Endometriumkarzinoms, sollte daher bereits bei primärer Diagnose einer Endometriumhyperplasie mit Nachweis von Atypien die Therapie an einem spezialisierten Zentrum erfolgen [274]. Insbesondere bei aggressiverem histologischem Typ, höherem Grading und fortgeschrittenem Stadium resultiert durch die Behandlung von spezialisierten gynäkologischen Onkologen eine deutliche Verbesserung des rezidivfreien Intervalls und Gesamtüberlebens [622].

Daher ist in zertifizierten Zentren die qualitative und quantitative Expertise der Behandelnden, zum Beispiel über die Schwerpunktbezeichnung Gynäkologische Onkologie [623] oder die Anzahl der durchgeführten operativen und systemischen Therapien nachzuweisen [624]. Patientinnen mit Endometriumkarzinom, die an einem Zentrum mit hoher Fallzahl operiert werden, haben eine geringere Mortalität [624], [625]. Mindestfallzahlen sind notwendig, um eine qualitätsgesicherte Versorgung nach derzeitigem Standard zu ermöglichen [624], [625]. Des Weiteren muss durch die behandelnden gynäkologischen Krebszentren ein zeitnaher Therapiebeginn gewährleistet sein. Eine Therapieverzögerung hat nachweislich einen negativen Einfluss

auf das Überleben der Patientin [626]. Ziel muss es sein, dass die Patientin mit der Diagnose Endometriumkarzinom die Möglichkeit hat, sich an die Zentren zu wenden, die ihre Qualität transparent darstellen und die entsprechenden Kriterien erfüllen [610], [618], [627].

#### 12.1.4. Interdisziplinäre Tumorkonferenz

12.2	<b>Konsensbasierte Empfehlung (QI Nr. 4)</b>
<b>EK</b>	Patientinnen mit Endometriumkarzinom sollen in einer interdisziplinären Tumorkonferenz vorgestellt werden.
	Konsensstärke: Konsens (88 %)

##### Hintergrund

Die interdisziplinäre Tumorkonferenz ist das zentrale Element für die erforderliche Koordination der verschiedenen Versorgungspartner und für die patientinnenbezogenen Entscheidungen zu Diagnostik und Therapie. Hier werden die Entscheidungen über die diagnostischen und therapeutischen Behandlungsabläufe der Patientinnen festgelegt. Diagnosestellung und Therapieentscheidung werden durch die interdisziplinäre Tumorkonferenz beeinflusst [628], so dass Versorgungseinrichtungen ohne dieses Element eine Weiterleitung der Patientin vornehmen sollten.

Die Festlegung des interdisziplinär abgestimmten Behandlungskonzeptes für eine Patientin mit Erstmanifestation oder neu aufgetretenem Rezidiv/Metastasen eines Endometriumkarzinoms im Rahmen dieser interdisziplinären Tumorkonferenz ist die zentrale Voraussetzung, um patientinnenbezogen optimale onkologische Behandlungsergebnisse bei gleichzeitig geringstmöglicher Morbidität zu erreichen. Deshalb ist die interdisziplinäre Tumorkonferenz ein zentraler Punkt bei der Zertifizierung. Die interdisziplinäre Tumorkonferenz zur Behandlung von Patientinnen mit Endometriumkarzinom besteht zumindest aus einem anwesenden Gynäkologischen Onkologen, Pathologen, Radiologen und Radioonkologen, weitere Disziplinen wie z. B. Nuklearmediziner werden bei Bedarf hinzugezogen.

Die Therapiefestlegung durch die interdisziplinäre Tumorkonferenz gewährleistet auch die Behandlung im Rahmen von hochwertigen wissenschaftlichen Studien und trägt damit zur Weiterentwicklung der Therapie des Endometriumkarzinoms bei.

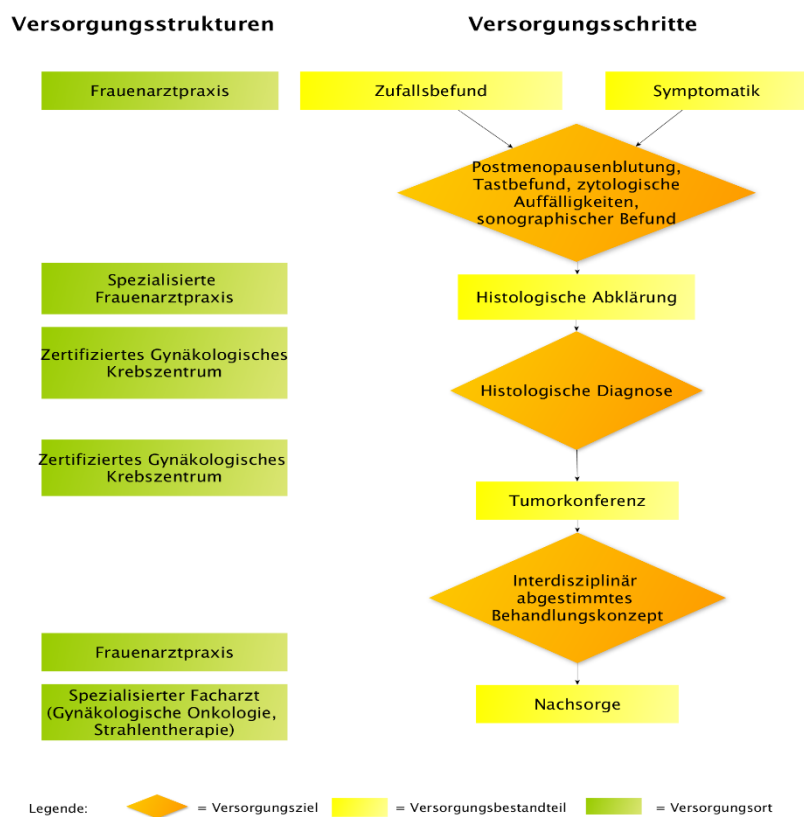
Diese Zentrumsstrukturen müssen im Gesundheitssystem finanziert werden. Die Versorgung der Patientinnen sollte auf die Einheiten fokussiert sein, die das gesamte Spektrum der Standardtherapien anbieten, um hier eine umfassende, qualitätsgesicherte Versorgung der Patientin bei gleichzeitiger optimaler Nutzung der beschränkten Ressourcen zu ermöglichen. Ressourcen sollten gezielt eingesetzt werden, die Diagnostik und Therapie leitliniengerecht und die Qualität durch entsprechende Dokumentation nachprüfbar sein [618], [627], [629].

### 12.1.5. Interdisziplinäre Versorgungskette

Das erste Glied in der Versorgungskette ist die niedergelassene Frauenärztin/der Frauenarzt, der die Patientin mit Endometriumkarzinom insbesondere durch auffällige Symptomatik oder durch die Teilnahme an den gesetzlichen Krebsfrüherkennungsuntersuchungen identifiziert. Daran wird eine vaginale Sonographie zur weiteren Abklärung angeschlossen. Auffällige Befunde werden bei entsprechender Expertise entweder vor Ort, bei einem spezialisierten Frauenarzt oder in einem zertifizierten Gynäkologischen Krebszentrum histologisch abgeklärt (s. Abbildung 6).

### 12.1.6. Konsentierter Versorgungsalgorithmus der Leitliniengruppe

Abbildung 6: Konsentierter Versorgungsalgorithmus



#### Hintergrund

Es erfolgt eine histologische Sicherung. Mit histologischer Bestätigung der Verdachtsdiagnose und Einschätzung des klinischen Tumorstadiums erfolgt die Überweisung der Patientin an eine Einheit, welche die entsprechende Diagnostik und Therapieoptionen gewährleistet. Hierzu sind von der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) in Zusammenarbeit mit der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) und der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie (AGO) die zertifizierten Gynäkologischen Krebszentren etabliert worden [610], [611]. Durch die Zertifizierung wird gewährleistet, dass eine interdisziplinäre und sektorübergreifende Zusammenarbeit stattfindet, die im Rahmen der Interdisziplinären Tumorkonferenz den Diagnostik- und Therapiealgorithmus für die Patientinnen festlegt. Derzeit werden nur diese Einheiten zertifiziert und folgend jährlich auditiert, die ihre Behandlungsqualität transparent und öffentlich darstellen.

Sollten neoadjuvante oder adjuvante medikamentöse Therapiekonzepte verfolgt werden, ist die Durchführung auch innerhalb des zertifizierten Netzwerks im ambulanten Setting durch spezialisierte Gynäkologische Onkologen (BNGO) oder Hämatologen/Internistische Onkologen (BNHO) möglich.

Nach Abschluss der Therapie und den entsprechenden Rehabilitationsmaßnahmen wird die Patientin zurück in die ambulante Behandlung, Begleitung und Betreuung der entsprechenden FachärztInnen übergeben.

### 12.1.7. Longitudinale Dokumentation der Patientinnengeschichte

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

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

Hierzu wird über die Arbeitsgruppe Datensparsame Einheitliche Tumordokumentation (DET), initiiert vom Bundesgesundheitsministerium (BMG), ein Basisdatensatz definiert, mit dem die Daten sektorübergreifend dokumentiert werden. Nach dezentraler Eingabe von allen Versorgern werden durch eine zentrale Datendokumentation und -auswertung die notwendigen Informationen wieder für die behandelnden ÄrztInnen und Patientinnen zur Verfügung gestellt [630].

### 12.1.8. Möglichkeit zur Aus- und Weiterbildung

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

Die Ausbildung der Ärzte, die Patientinnen mit Endometriumkarzinom behandeln, sollte sich auf zertifizierte Netzwerke konzentrieren, um durch hohe Fallzahlen, durch Interdisziplinarität und Kompetenzbündelung eine hohe Ausbildungsqualität bezüglich der Umsetzung der Leitlinie und neuester Standards zu gewährleisten [610], [618], [627]. Grundlegende Voraussetzung sind die in der Weiterbildungsordnung des Jahres 2004 festgelegten Richtlinien über die Leistungszahlen, die im Rahmen der Facharztweiterbildung, der Schwerpunktweiterbildung und/oder der fakultativen Weiterbildungen erbracht werden müssen. Die Durchführung von großen operativen Eingriffen im Rahmen der Schwerpunktweiterbildung Gynäkologische Onkologie oder die krankheitsspezifischen Chemotherapien im Rahmen der Zusatzweiterbildung Medikamentöse Tumorthherapie können nur dort erbracht werden, wo eine Mindestfallzahl an Patientinnen mit diesem Krankheitsbild durch Ärztinnen und Ärzte mit entsprechenden Weiterbildungs- bzw. Qualifikationsanforderungen und ausgewiesener onkologischer Erfahrung interdisziplinär behandelt werden.



Die derzeit hohe Zahl von Fachärzten und Schwerpunktinhabern in den verschiedenen Gebieten der Versorgungsbereiche macht gegenwärtig eine flächendeckende Versorgung möglich. Die Anzahl der Weiterbildungsberechtigungen stagniert jedoch oder ist leicht rückläufig über die letzten Jahre. Es zeichnet sich ab, dass zukünftig die Anzahl der Personen in der spezialisierten Weiterbildung geringer und damit die zukünftige Versorgung der Patientin mit gynäkologischen Karzinomen schwieriger wird [623], [627].

## 12.2. Qualitätsindikatoren

Qualitätsindikatoren (QI) sind Messgrößen, deren Erhebung der Beurteilung der Qualität der zugrunde liegenden Strukturen, Prozesse bzw. Ergebnisse dient [631]. Qualitätsindikatoren sind ein wichtiges Instrument des Qualitätsmanagements. Ziel ihres Einsatzes ist die stetige Verbesserung der Versorgung, indem die Ergebnisse der Versorgung dargestellt, kritisch reflektiert und wenn nötig verbessert werden. Die vorliegende Auswahl von Qualitätsindikatoren wurde gemäß der Methodik des Leitlinienprogramms Onkologie erstellt [632]. Die Grundlage für die Erstellung der Qualitätsindikatoren waren alle starken Empfehlungen (Empfehlungsstärke A, „soll“) der Leitlinie sowie eine Recherche nach bestehenden nationalen und internationalen QIs. Für den Prozess konstituierte sich eine Arbeitsgruppe „Qualitätsindikatoren“. Die genaue Vorgehensweise ist im Leitlinienreport dargelegt (s. Leitlinienreport, zu finden über: <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/home/>). Nach der Präsenzsitzung und einer abschließenden Telefonkonferenz dieser AG wurden vier Indikatoren konsentiert (QI 1–4).

Außerhalb des Prozesses der QI-Ableitung hat die AG QI zwei weitere Aufgaben mit Verbesserungspotenzial für die Versorgung identifiziert:

- Die Patientinnen mit atypischer Hyperplasie sind gegenwärtig nicht eindeutig über die ICD-10-GM-Kodierung identifizierbar, weil sie eine Teilmenge der N85.1 (adenomatöse Hyperplasie des Endometriums) darstellen. Für eine korrekte Erfassung der Patientinnen ist hier die Anpassung des ICD-10-GM-Kataloges notwendig.
- Qualitätsindikatoren sind nicht in allen Fällen geeignet, einen klinischen Versorgungsprozess genau zu erfassen. So können beispielsweise die notwendigen diagnostischen Schritte bei Verdacht auf eine hereditäre Erkrankung (Empfehlung 10.8) nach Meinung der Gruppe effektiver während der Audits vor Ort überprüft und wenn nötig verbessert werden als durch die komplexe Dokumentation der Einzelparameter. Gleiches gilt für die Empfehlungen 4.37, 4.30 und 4.28 des Kapitels 4.5: Früherkennung/Diagnostik des Endometriumkarzinoms: Pathologie. Auch hier kann die Funktionstüchtigkeit des Prozesses „Vollständigkeit der Pathologieberichte“ sinnhafter vor Ort eingesehen und damit die Umsetzung der starken Empfehlung der Leitlinie überprüft werden als durch die aufwendige Dokumentation der Einzelparameter pro Patientin. Aus diesem Grund hat die AG QI bei den aufgeführten starken Empfehlungen vereinbart, dass diese über die Zertifizierungskommission der Gynäkologischen Krebszentren in den Erhebungsbogen der zertifizierten Zentren aufgenommen werden sollen.

**Tabelle 24: Qualitätsindikatoren**

Der Zähler ist stets eine Teilmenge des Nenners.

Alle Qualitätsindikatoren können mit dem aktualisierten einheitlichen onkologischen Basisdatensatz der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e. V. (ADT) und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (GEKID) (Stand: 12.02.2014) und der dazugehörigen Module berechnet werden.

Qualitätsindikator	Referenz-Empfehlung	Evidenzgrundlage/ weitere Informationen
--------------------	---------------------	--

**QI 1: Keine LNE bei Typ I-Endometriumkarzinom pT1a, G1/2, cN0**

<p><b>Zähler:</b> Anzahl Patientinnen mit systematischer LNE</p> <p><b>Nenner:</b> Alle Patientinnen mit Erstdiagnose eines Typ-I-Endometrium-karzinoms (ICD-0: 8380/3, 8570/3, 8263/3, 8382/3, 8480/3) pT1a, G1/2, cN0</p>	<p><b>6.4</b></p> <p>Beim Typ-I-Endometrium-karzinom (ICD-0: 8380/3, 8570/3, 8263/3, 8382/3, 8480/3) pT1a, G1/2 soll keine systematische Lymphadenektomie bei klinisch unauffälligen LK durchgeführt werden.</p>	<p><b>Konsens (93,10 %), LoE 1</b></p> <p><b>Qualitätsziel:</b> <u>Keine</u> systematische Lymphadenektomie bei Typ I-Endometriumkarzinom pT1a, G1/2, cN0</p>
---	--	---

**QI 2: Keine adjuvante Chemotherapie bei Typ-I-Endometriumkarzinom im Stadium pT1a/b G1 und G2 cN0/pN0**

<p><b>Zähler:</b> Anzahl Patientinnen mit adjuvanter Chemotherapie</p> <p><b>Nenner:</b> Alle Patientinnen mit Erstdiagnose eines Typ-I-Endometriumkarzinoms (ICD-0: 8380/3, 8570/3, 8263/3, 8382/3, 8480/3) pT1a/b G1 cN0/pN0 o. pT1a/b G2 cN0/pN0</p>	<p><b>8.2</b></p> <p>Patientinnen mit endometrioidem oder anderem Typ-I-Endometriumkarzinom (ICD-0: 8380/3, 8570/3, 8263/3, 8382/3, 8480/3) im Stadium pT1a/b G1 und G2 cN0/pN0 sollen keine adjuvante Chemotherapie erhalten.</p>	<p><b>Konsens (96,43 %), EK</b></p> <p><b>Qualitätsziel:</b> <u>Keine</u> adjuvante Chemotherapie bei Typ-I-Endometriumkarzinom pT1a/b G1 cN0/pN0 o. pT1a/b G2 cN0/pN0</p>
---	--	--

Qualitätsindikator	Referenz-Empfehlung	Evidenzgrundlage/ weitere Informationen
--------------------	---------------------	--

### QI 3: Beratung durch Sozialdienst

<p><b>Zähler:</b> Anzahl Patientinnen mit Beratung durch den Sozialdienst</p> <p><b>Nenner:</b> Alle Patientinnen mit Erstdiagnose Endometriumkarzinom und Behandlung in der Einrichtung</p>	<p><b>11.13</b></p> <p>Die medizinisch-onkologische Rehabilitation dient der spezifischen Behandlung von Krankheits- und Therapiefolgestörungen. Alle Patientinnen mit EC sollen über die gesetzlichen Möglichkeiten zur Beantragung und Inanspruchnahme von Rehabilitationsleistungen informiert und beraten werden.</p>	<p><b>Konsens (93,10 %), EK</b></p> <p><b>Qualitätsziel:</b> Möglichst häufig Beratungen durch den Sozialdienst</p>
--	---	---

### QI 4: Vorstellung in der Tumorkonferenz

<p><b>Zähler:</b> Anzahl Patientinnen mit Vorstellung in der Tumorkonferenz</p> <p><b>Nenner:</b> Alle Patientinnen mit Endometriumkarzinom</p>	<p><b>12.2</b></p> <p>Patientinnen mit Endometriumkarzinom sollen in einer interdisziplinären Tumorkonferenz vorgestellt werden.</p>	<p><b>Konsens (88 %), EK</b></p> <p><b>Qualitätsziel:</b> Möglichst häufig Vorstellung der Patientinnen in der Tumorkonferenz</p>
---	--	---

**Anmerkung:** Teilnehmer Tumorkonferenz: Operateur, Radiologe, Pathologe, Strahlentherapeut, Internistischer Onkologe, Gynäkologischer Onkologe (sofern Systemtherapie von der Gynäkologie durchgeführt wird)

## 13. Anhang

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

#### 13.1.1. Amsterdam-II-Kriterien

Alle Kriterien müssen zutreffen:

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

2) Wenigstens zwei aufeinander folgende Generationen sind betroffen.

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

Quelle: [633], Institut für Humangenetik Bonn: <https://www.humangenetics.uni-bonn.de/de/beratung/diagnostik/Molekulargenetische-Diagnostik/hereditaeres-nicht-polypooses-kolonkarzinom-hnpcc-lynch-syndrom/klinische-kriterien-fuer-hnpcc>; Abruf am 24.08.2017.

#### 13.1.2. Revidierte Bethesda-Kriterien

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

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

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

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

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

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

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

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

Quelle: [457], Institut für Humangenetik Bonn: <https://www.humangenetics.uni-bonn.de/de/beratung/diagnostik/Molekulargenetische-Diagnostik/hereditaeres-nicht-polypooses-kolonkarzinom-hnpcc-lynch-syndrom/klinische-kriterien-fuer-hnpcc>; Abruf am 24.08.2017.

## 14.      **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Algorithmus „Abklärung der abnormen prämenopausalen uterinen Blutung“.....	58
Abbildung 2: Algorithmus „Diagnostisches Vorgehen bei Blutungen bei peri- bzw. postmenopausalen Frauen“.....	60
Abbildung 3: Bestimmung der Invasionstiefe des Endometriumkarzinoms in das Myometrium [172], [171] .....	76
Abbildung 4: Risikostratifizierung des Endometriumkarzinoms, nach der European Society for Medical Oncology (ESMO), der European Society for Radiotherapy & Oncology (ESTRO) und der European Society of Gynaecological Oncology (ESGO) [247], [248] .....	91
Abbildung 5: Ablauf Lynch-Syndrom-Diagnostik am Tumorgewebe .....	167
Abbildung 6: Konsentierter Versorgungsalgorithmus .....	199

## 15. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	12
Tabelle 2: Gesamte Leitliniengruppe mit Funktion, Stimmberechtigung und aktivem Zeitraum	15
Tabelle 3: Themenkomplexe und Arbeitsgruppen	19
Tabelle 4: Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford (Version 2011) [2]	28
Tabelle 5: Schema der Empfehlungsgraduierung	30
Tabelle 6: Festlegungen hinsichtlich der Konsensstärke	30
Tabelle 7: Übersicht über die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für Deutschland, ICD-10 C54-C55 [5]	34
Tabelle 8: Endometriumkarzinomrisiko in Abhängigkeit von BMI und kombinierter HRT-Anwendung [19]	38
Tabelle 9: Das Risiko für das Auftreten eines Endometriumkarzinoms	48
Tabelle 10: Metaanalysen zur diagnostischen Genauigkeit von Schnittbildgebung bei der Erstdiagnostik des primären Endometriumkarzinoms	67
Tabelle 11: Dualistisches Modell des Endometriumkarzinoms	69
Tabelle 12: WHO-Klassifikation 2014 der Endometriumhyperplasie im Vergleich mit früheren Klassifikationen [149]	70
Tabelle 13: Histopathologische Klassifikation des Endometriumkarzinoms [149], [161]	72
Tabelle 14: Die neue (2010) FIGO-/TNM-Klassifikation des Endometriumkarzinoms [167]	74
Tabelle 15: Prognosefaktoren beim Endometriumkarzinom/MMMT	92
Tabelle 16: Emetogenes Potenzial der Strahlentherapie [368]	130
Tabelle 17: Zusammenfassung der antiemetischen Prophylaxe bei Bestrahlung (gemäß S3-Leitlinie Supportive Therapie [368])	130
Tabelle 18: Rescue-Antiemese (gemäß S3-Leitlinie Supportive Therapie [368])	131
Tabelle 19: Emetogenes Potenzial parenteraler antineoplastischer Substanzen (gemäß S3-Leitlinie Supportive Therapie [368])	140
Tabelle 20: Zusammenfassung der antiemetischen Prophylaxe der akuten und verzögerten Phase (gemäß S3-Leitlinie Supportive Therapie [368])	141
Tabelle 21: Patientenbezogene Risikofaktoren für febrile Neutropenie (FN) [386]	143
Tabelle 22: Tumorrisiken und Mutationsdetektionsraten	160
Tabelle 23: Empfehlungen der S3-Leitlinie „Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatienten“, Version 1.1, Januar 2014 [494]	178
Tabelle 24: Qualitätsindikatoren	203

## 16. Literaturverzeichnis

1. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI), *ICD-10-GM 2018 Systematisches Verzeichnis : Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme* 1. Auflage ed. 2017, im Druck, Köln: Deutscher Ärzte-Verlag.
2. 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>.
3. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Ständige Kommission Leitlinien. *AWMF-Regelwerk „Leitlinien“*. 2012 06.07.2017; 1. Aufl. 2012:[Available from: <http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk.html>].
4. Atkins, D., et al., *Grading quality of evidence and strength of recommendations*. BMJ, 2004. **328**(7454): p. 1490.
5. *Krebs in Deutschland 2011/2012*, Gemeinsame Veröffentlichung des Robert Koch-Instituts und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V., Editor. 2015: Berlin.
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. Nelson, H.D., et al., *Postmenopausal hormone replacement therapy: scientific review*. JAMA, 2002. **288**(7): p. 872-81.
8. Grady, D., et al., *Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a meta-analysis*. Obstet Gynecol, 1995. **85**(2): p. 304-13.
9. Razavi, P., et al., *Long-term postmenopausal hormone therapy and endometrial cancer*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2010. **19**(2): p. 475-83.
10. 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.
11. 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.
12. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, AWMF. *S3-Leitlinie Hormontherapie in der Peri- und Postmenopause (HT)*, AWMF-Registernummer: 015/062, wird aktuell überarbeitet. 2009; Available from: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-062.html>.
13. 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).
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. Phipps, A.I., et al., *Long-term use of continuous-combined estrogen-progestin hormone therapy and risk of endometrial cancer*. Cancer Causes Control, 2011. **22**(12): p. 1639-46.
18. The Writing Group for the PEPI Trial, *Effects of hormone replacement therapy on endometrial histology in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial*. JAMA, 1996. **275**(5): p. 370-5.
19. 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.
20. Ettinger, B., et al., *Endometrial effects of tibolone in elderly, osteoporotic women*. Obstet Gynecol, 2008. **112**(3): p. 653-9.
21. 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.
22. 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.
23. Al-Mubarak, M., et al., *Extended adjuvant tamoxifen for early breast cancer: a meta-analysis*. PLoS One, 2014. **9**(2): p. e88238.
24. 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.
25. Clarke, M.J., *WITHDRAWN: Tamoxifen for early breast cancer*. Cochrane Database Syst Rev, 2008(4): p. CD000486.
26. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). *Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms*,



- Langversion 3.0, Aktualisierung 2012, AWMF-Registernummer: 032 – 045OL. 2012; Available from: <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/>.
27. 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.
  28. 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.
  29. Schlesselman, J.J., *Risk of endometrial cancer in relation to use of combined oral contraceptives. A practitioner's guide to meta-analysis*. *Hum Reprod*, 1997. **12**(9): p. 1851-63.
  30. Gorenoi, V., M.P. Schonermark, and A. Hagen, *Benefits and risks of hormonal contraception for women*. *GMS Health Technol Assess*, 2007. **3**: p. Doc06.
  31. 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.
  32. 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.
  33. 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.
  34. 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.
  35. 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.
  36. Friberg, E., et al., *Diabetes mellitus and risk of endometrial cancer: a meta-analysis*. *Diabetologia*, 2007. **50**(7): p. 1365-74.
  37. 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.
  38. Huang, Y., et al., *Prediabetes and the risk of cancer: a meta-analysis*. *Diabetologia*, 2014. **57**(11): p. 2261-9.
  39. 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.
  40. 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.
  41. Luo, J., et al., *Association between diabetes, diabetes treatment and risk of developing endometrial cancer*. *Br J Cancer*, 2014. **111**(7): p. 1432-9.
  42. Gnagnarella, P., et al., *Glycemic index, glycemic load, and cancer risk: a meta-analysis*. *Am J Clin Nutr*, 2008. **87**(6): p. 1793-801.
  43. 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.
  44. 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.
  45. 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.
  46. 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.
  47. 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.
  48. 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.
  49. 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.
  50. 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.
  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. 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.
53. 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.
54. Bergstrom, A., et al., *Overweight as an avoidable cause of cancer in Europe*. Int J Cancer, 2001. **91**(3): p. 421-30.
55. 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.
56. 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.
57. Bjorge, T., et al., *Metabolic syndrome and endometrial carcinoma*. Am J Epidemiol, 2010. **171**(8): p. 892-902.
58. Esposito, K., et al., *Metabolic syndrome and risk of cancer: a systematic review and meta-analysis*. Diabetes Care, 2012. **35**(11): p. 2402-11.
59. Baptiste, C.G., et al., *Insulin and hyperandrogenism in women with polycystic ovary syndrome*. J Steroid Biochem Mol Biol, 2010. **122**(1-3): p. 42-52.
60. Palomba, S., et al., *Pregnancy complications in women with polycystic ovary syndrome*. Hum Reprod Update, 2015. **21**(5): p. 575-92.
61. Cote, M.L., et al., *Risk factors for endometrial cancer in black and white women: a pooled analysis from the Epidemiology of Endometrial Cancer Consortium (E2C2)*. Cancer Causes Control, 2015. **26**(2): p. 287-96.
62. Liu, J., et al., *Elevated risks of subsequent endometrial cancer development among breast cancer survivors with different hormone receptor status: a SEER analysis*. Breast Cancer Res Treat, 2015. **150**(2): p. 439-45.
63. Bandera, E.V., et al., *Association between dietary fiber and endometrial cancer: a dose-response meta-analysis*. Am J Clin Nutr, 2007. **86**(6): p. 1730-7.
64. Myung, S.K., et al., *Soy intake and risk of endocrine-related gynaecological cancer: a meta-analysis*. BJOG, 2009. **116**(13): p. 1697-705.
65. Ollberding, N.J., et al., *Legume, soy, tofu, and isoflavone intake and endometrial cancer risk in postmenopausal women in the multiethnic cohort study*. J Natl Cancer Inst, 2012. **104**(1): p. 67-76.
66. Bandera, E.V., et al., *Antioxidant vitamins and the risk of endometrial cancer: a dose-response meta-analysis*. Cancer Causes Control, 2009. **20**(5): p. 699-711.
67. Inoue-Choi, M., et al., *Sugar-sweetened beverage intake and the risk of type I and type II endometrial cancer among postmenopausal women*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2013. **22**(12): p. 2384-94.
68. Yu, X., et al., *Coffee consumption and risk of cancers: a meta-analysis of cohort studies*. BMC Cancer, 2011. **11**: p. 96.
69. Je, Y., et al., *A prospective cohort study of coffee consumption and risk of endometrial cancer over a 26-year follow-up*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2011. **20**(12): p. 2487-95.
70. Bravi, F., et al., *Coffee drinking and endometrial cancer risk: a metaanalysis of observational studies*. Am J Obstet Gynecol, 2009. **200**(2): p. 130-5.
71. Uccella, S., et al., *Intake of coffee, caffeine and other methylxanthines and risk of Type I vs Type II endometrial cancer*. Br J Cancer, 2013. **109**(7): p. 1908-13.
72. Tang, N.P., et al., *Tea consumption and risk of endometrial cancer: a metaanalysis*. Am J Obstet Gynecol, 2009. **201**(6): p. 605.e1-8.
73. McCullough, M.L., et al., *Vitamin D and calcium intake in relation to risk of endometrial cancer: a systematic review of the literature*. Prev Med, 2008. **46**(4): p. 298-302.
74. Neill, A.S., et al., *Aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, paracetamol and risk of endometrial cancer: a case-control study, systematic review and meta-analysis*. Int J Cancer, 2013. **132**(5): p. 1146-55.
75. Zhou, B., et al., *Cigarette smoking and the risk of endometrial cancer: a meta-analysis*. Am J Med, 2008. **121**(6): p. 501-508.e3.
76. Viswanathan, A.N., S.E. Hankinson, and E.S. Schernhammer, *Night shift work and the risk of endometrial cancer*. Cancer Res, 2007. **67**(21): p. 10618-22.
77. 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.
78. 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.
79. Moore, S.C., et al., *Physical activity, sedentary behaviours, and the prevention of endometrial cancer*. Br J Cancer, 2010. **103**(7): p. 933-8.

80. 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.
81. 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).
82. 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.
83. 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.
84. Ward, K.K., et al., *Bariatric surgery decreases the risk of uterine malignancy*. *Gynecol Oncol*, 2014. **133**(1): p. 63-6.
85. Neff, R., et al., *Bariatric surgery as a means to decrease mortality in women with type 1 endometrial cancer - An intriguing option in a population at risk for dying of complications of metabolic syndrome*. *Gynecol Oncol*, 2015. **138**(3): p. 597-602.
86. 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.
87. 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.
88. Raatz, H. and D. Glinz, *Systematische Reviews und Bewertung der Qualität der Evidenz im Rahmen der S3-Leitlinie Endometriumkarzinom*. 2015, CEB: Basel. p. 1-45.
89. Woolas, R., et al., *Significant endometrial pathology detected during a transvaginal ultrasound screening trial for ovarian cancer*. *Gynecologic Oncology*, 2011. **120**, **Supplement 1**: p. S39.
90. Fan, B., et al., *Assessment of transvaginal sonography combined with endometrial cytology as a mass screening method for endometrial cancer in Beijing*. *J Int Med Res*, 2010. **38**(3): p. 803-9.
91. Jacobs, I., et al., *Sensitivity of transvaginal ultrasound screening for endometrial cancer in postmenopausal women: a case-control study within the UKCTOCS cohort*. *Lancet Oncol*, 2011. **12**(1): p. 38-48.
92. Smith-Bindman, R., et al., *Endovaginal ultrasound to exclude endometrial cancer and other endometrial abnormalities*. *JAMA*, 1998. **280**(17): p. 1510-7.
93. Breijer, M.C., et al., *Capacity of endometrial thickness measurement to diagnose endometrial carcinoma in asymptomatic postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis*. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2012. **40**(6): p. 621-9.
94. Vasen, H.F., et al., *Revised guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (HNPCC): recommendations by a group of European experts*. *Gut*, 2013. **62**(6): p. 812-23.
95. 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.
96. 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.
97. 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.
98. 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.
99. 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.
100. Van den Bosch, T., et al., *Ultrasound assessment of endometrial thickness and endometrial polyps in women on hormonal replacement therapy*. *Am J Obstet Gynecol*, 2003. **188**(5): p. 1249-53.
101. Pennant, M.E., et al., *Premenopausal abnormal uterine bleeding and risk of endometrial cancer*. *BJOG*, 2017. **124**(3): p. 404-411.
102. 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.
103. 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.
104. 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.

105. 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.
106. Wise, M.R., et al., *Body mass index trumps age in decision for endometrial biopsy: cohort study of symptomatic premenopausal women*. Am J Obstet Gynecol, 2016. **215**(5): p. 598 e1-598 e8.
107. El-Sharkawy, M., et al., *Three-dimensional ultrasonography and power Doppler for discrimination between benign and malignant endometrium in premenopausal women with abnormal uterine bleeding*. BMC Womens Health, 2016. **16**: p. 18.
108. Burbos, N., et al., *Estimating the risk of endometrial cancer in symptomatic postmenopausal women: a novel clinical prediction model based on patients' characteristics*. Int J Gynecol Cancer, 2011. **21**(3): p. 500-6.
109. Angioli, R., et al., *REM (risk of endometrial malignancy): a proposal for a new scoring system to evaluate risk of endometrial malignancy*. Clin Cancer Res, 2013. **19**(20): p. 5733-9.
110. Matsuo, K., et al., *Time interval between endometrial biopsy and surgical staging for type I endometrial cancer: association between tumor characteristics and survival outcome*. Obstet Gynecol, 2015. **125**(2): p. 424-33.
111. Clark, T.J., et al., *Accuracy of hysteroscopy in the diagnosis of endometrial cancer and hyperplasia: a systematic quantitative review*. JAMA, 2002. **288**(13): p. 1610-21.
112. Svirsky, R., et al., *Can we rely on blind endometrial biopsy for detection of focal intrauterine pathology?* Am J Obstet Gynecol, 2008. **199**(2): p. 115 e1-3.
113. Deckardt, R., et al., *Comparison of Transvaginal Ultrasound, Hysteroscopy, and Dilatation and Curettage in the Diagnosis of Abnormal Vaginal Bleeding and Intrauterine Pathology in Perimenopausal and Postmenopausal Women*. The Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists, 2002. **9**(3): p. 277-282.
114. Dueholm, M., et al., *Structured Hysteroscopic Evaluation of Endometrium in Women With Postmenopausal Bleeding*. J Minim Invasive Gynecol, 2015. **22**(7): p. 1215-24.
115. Guido, R.S., et al., *Pipelle endometrial sampling. Sensitivity in the detection of endometrial cancer*. J Reprod Med, 1995. **40**(8): p. 553-5.
116. Tanriverdi, H.A., et al., *Is pipelle biopsy really adequate for diagnosing endometrial disease?* Med Sci Monit, 2004. **10**(6): p. CR271-4.
117. Del Priore, G., et al., *Endometrial brush biopsy for the diagnosis of endometrial cancer*. J Reprod Med, 2001. **46**(5): p. 439-43.
118. Fakhar, S., et al., *Validity of pipelle endometrial sampling in patients with abnormal uterine bleeding*. Ann Saudi Med, 2008. **28**(3): p. 188-91.
119. Abdelazim, I.A., et al., *Accuracy of endometrial sampling compared to conventional dilatation and curettage in women with abnormal uterine bleeding*. Arch Gynecol Obstet, 2015. **291**(5): p. 1121-6.
120. Sanam, M. and M.M. Majid, *Comparison the Diagnostic Value of Dilatation and Curettage Versus Endometrial Biopsy by Pipelle--a Clinical Trial*. Asian Pac J Cancer Prev, 2015. **16**(12): p. 4971-5.
121. Wu, H.H., et al., *Endometrial brush biopsy (Tao brush). Histologic diagnosis of 200 cases with complementary cytology: an accurate sampling technique for the detection of endometrial abnormalities*. Am J Clin Pathol, 2000. **114**(3): p. 412-8.
122. Wu, H.H., B.D. Casto, and T.M. Elsheikh, *Endometrial brush biopsy. An accurate outpatient method of detecting endometrial malignancy*. J Reprod Med, 2003. **48**(1): p. 41-5.
123. Williams, A.R., et al., *Factors affecting adequacy of Pipelle and Tao Brush endometrial sampling*. BJOG, 2008. **115**(8): p. 1028-36.
124. Critchley, H.O., et al., *Evaluation of abnormal uterine bleeding: comparison of three outpatient procedures within cohorts defined by age and menopausal status*. Health Technol Assess, 2004. **8**(34): p. iii-iv, 1-139.
125. 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.
126. Wong, A.S., et al., *Reappraisal of endometrial thickness for the detection of endometrial cancer in postmenopausal bleeding: a retrospective cohort study*. BJOG, 2016. **123**(3): p. 439-46.
127. (IKNL), I.K.N. *Endometriumcarcinoom. Versie: 3.0, 24.10.2011. Landelijke richtlijn. 2011; Available from: <http://www.oncoline.nl/endometriumcarcinoom>*.
128. Lalwani, N., et al., *ACR Appropriateness Criteria(®) pretreatment evaluation and follow-up of endometrial cancer*. Ultrasound Q, 2014. **30**(1): p. 21-8.
129. Amkreutz, L.C., et al., *The value of imaging of the lungs in the diagnostic workup of patients with endometrial cancer*. Gynecol Oncol, 2013. **131**(1): p. 147-50.
130. 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.

131. 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.
132. Chang, M.C., et al., *<sup>18</sup>F-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.
133. 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.
134. 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.
135. Luomaranta, A., A. Leminen, and M. Loukovaara, *Magnetic Resonance Imaging in the Assessment of High-Risk Features of Endometrial Carcinoma: A Meta-Analysis*. Int J Gynecol Cancer, 2015.
136. Andreano, A., et al., *MR diffusion imaging for preoperative staging of myometrial invasion in patients with endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis*. Eur Radiol, 2014. **24**(6): p. 1327-38.
137. Kinkel, K., et al., *Staging of endometrial cancer with MRI: guidelines of the European Society of Urogenital Imaging*. Eur Radiol, 2009. **19**(7): p. 1565-74.
138. Das, S.K., et al., *Usefulness of DWI in preoperative assessment of deep myometrial invasion in patients with endometrial carcinoma: a systematic review and meta-analysis*. Cancer Imaging, 2014. **14**: p. 32.
139. Haldorsen, I.S., et al., *Dynamic contrast-enhanced MRI in endometrial carcinoma identifies patients at increased risk of recurrence*. Eur Radiol, 2013. **23**(10): p. 2916-25.
140. Kinkel, K., et al., *Radiologic staging in patients with endometrial cancer: a meta-analysis*. Radiology, 1999. **212**(3): p. 711-8.
141. Tsili, A.C., et al., *Local staging of endometrial carcinoma: role of multidetector CT*. Eur Radiol, 2008. **18**(5): p. 1043-8.
142. Kitajima, K., et al., *Value of fusion of PET and MRI for staging of endometrial cancer: comparison with (1)(8)F-FDG contrast-enhanced PET/CT and dynamic contrast-enhanced pelvic MRI*. Eur J Radiol, 2013. **82**(10): p. 1672-6.
143. (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](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp).
144. Bokhman, J.V., *Two pathogenetic types of endometrial carcinoma*. Gynecol Oncol, 1983. **15**(1): p. 10-7.
145. Matias-Guiu, X., et al., *Molecular pathology of endometrial hyperplasia and carcinoma*. Hum Pathol, 2001. **32**(6): p. 569-77.
146. Geels, Y.P., et al., *Endometrioid endometrial carcinoma with atrophic endometrium and poor prognosis*. Obstet Gynecol, 2012. **120**(5): p. 1124-31.
147. Geels, Y.P., et al., *Immunohistochemical and genetic profiles of endometrioid endometrial carcinoma arising from atrophic endometrium*. Gynecol Oncol, 2015. **137**(2): p. 245-51.
148. Kuhn, E., et al., *Identification of molecular pathway aberrations in uterine serous carcinoma by genome-wide analyses*. J Natl Cancer Inst, 2012. **104**(19): p. 1503-13.
149. 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.
150. Kurman, R.J., P.F. Kaminski, and H.J. Norris, *The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of "untreated" hyperplasia in 170 patients*. Cancer, 1985. **56**(2): p. 403-12.
151. Baak, J.P., et al., *Assessment of the risk on endometrial cancer in hyperplasia, by means of morphological and morphometrical features*. Pathol Res Pract, 1992. **188**(7): p. 856-9.
152. Horn, L.C., et al., *Risk of progression in complex and atypical endometrial hyperplasia: clinicopathologic analysis in cases with and without progestogen treatment*. Int J Gynecol Cancer, 2004. **14**(2): p. 348-53.
153. Mutter, G.L., et al., *Molecular identification of latent precancers in histologically normal endometrium*. Cancer Res, 2001. **61**(11): p. 4311-4.
154. Farooq, A., et al., *Cowden syndrome*. Cancer Treat Rev, 2010. **36**(8): p. 577-83.
155. Banno, K., et al., *Epigenetics and genetics in endometrial cancer: new carcinogenic mechanisms and relationship with clinical practice*. Epigenomics, 2012. **4**(2): p. 147-62.
156. Lacey, J.V., Jr. and V.M. Chia, *Endometrial hyperplasia and the risk of progression to carcinoma*. Maturitas, 2009. **63**(1): p. 39-44.
157. Soslow, R.A., *High-grade endometrial carcinomas - strategies for typing*. Histopathology, 2013. **62**(1): p. 89-110.
158. Clarke, B.A. and C.B. Gilks, *Endometrial carcinoma: controversies in histopathological assessment of grade and tumour cell type*. J Clin Pathol, 2010. **63**(5): p. 410-5.

159. McCluggage, W.G., et al., *Data set for reporting of endometrial carcinomas: recommendations from the International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR) between United Kingdom, United States, Canada, and Australasia*. Int J Gynecol Pathol, 2013. **32**(1): p. 45-65.
160. Zheng, W. and P.E. Schwartz, *Serous EIC as an early form of uterine papillary serous carcinoma: recent progress in understanding its pathogenesis and current opinions regarding pathologic and clinical management*. Gynecol Oncol, 2005. **96**(3): p. 579-82.
161. Kurman, R.J., et al., *WHO classification of tumours of female reproductive organs*. World Health Organization classification of tumours, 4th edition ed. W.H.O. International Agency for Research on Cancer. 2014, Lyon: IARC Press.
162. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI), *Internationale Klassifikation der Krankheiten für die Onkologie*. 2014: Köln.
163. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, AWMF. *Uterine Sarkome, Version 1.0 2015, AWMF-Registernummer: 015-074*. 2015 [cited 2017 25.10.2017]; Available from: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/015-074.html>.
164. Fujii, H., et al., *Frequent genetic heterogeneity in the clonal evolution of gynecological carcinosarcoma and its influence on phenotypic diversity*. Cancer Res, 2000. **60**(1): p. 114-20.
165. Lopez-Garcia, M.A. and J. Palacios, *Pathologic and molecular features of uterine carcinosarcomas*. Semin Diagn Pathol, 2010. **27**(4): p. 274-86.
166. Horn, L.C., M. Dallacker, and K. Bilek, *[Carcinosarcomas (malignant mixed Mullerian tumors) of the uterus. Morphology, pathogenetic aspects and prognostic factors]*. Pathologe, 2009. **30**(4): p. 292-301.
167. *TNM-Klassifikation maligner Tumoren. Endometriumkarzinom*. 7th ed. TNM-Klassifikation maligner Tumoren, ed. Wittekind C. and H.J. Meyer. 2010, Weinheim: Wiley-VCH.
168. Denschlag, D., et al., *Sarcoma of the Uterus. Guideline of the DGGG (S2k-Level, AWMF Registry No. 015/074, August 2015)*. Geburtshilfe Frauenheilkd, 2015. **75**(10): p. 1028-1042.
169. Colgan TJ, H.L., Kim I, McCluggage WG, *Neuroendocrine Tumours of the uterine cervix*, in *WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Tract*, C.M. Kurman RJ, Herrington CS, Young RH (Eds.), Editor. 2014, IARC Press: Lyon. p. 196-198.
170. Amant, F., et al., *Cancer of the corpus uteri*. Int J Gynaecol Obstet, 2015. **131** Suppl 2: p. S96-104.
171. Robboy SJ, M.G., Shako-Levy R, Bean SM, Prat J, Bentley, Russel P. , *Cutup – gross description and processing of specimens*, in *Robboy´s Pathology of the Female Reproductive Tract*, M.G. Robboy SJ, Prat J, Bentley RC, Russel P, Anderson MC (Eds.) Editor. 2009, Elsevier: Edinburgh, London, New York, Oxford, Philadelphia, St. Louis, Sydney, Toronto.
172. Ali, A., D. Black, and R.A. Soslow, *Difficulties in assessing the depth of myometrial invasion in endometrial carcinoma*. Int J Gynecol Pathol, 2007. **26**(2): p. 115-23.
173. Hirschowitz, L., M. Nucci, and R.J. Zaino, *Problematic issues in the staging of endometrial, cervical and vulval carcinomas*. Histopathology, 2013. **62**(1): p. 176-202.
174. Argani, P. and A. Cimino-Mathews, *Intraoperative Frozen Sections. Diagnostic Pitfalls*. Consultant Pathology, ed. D.E. Elder. Vol. 5. 2014, New York: Demos Medical Publishing.
175. Williams, J.W. and L. Hirschowitz, *Assessment of uterine wall thickness and position of the vascular plexus in the deep myometrium: implications for the measurement of depth of myometrial invasion of endometrial carcinomas*. Int J Gynecol Pathol, 2006. **25**(1): p. 59-64.
176. Dunn, M., M.B. Morgan, and T.W. Beer, *Perineural invasion: identification, significance, and a standardized definition*. Dermatol Surg, 2009. **35**(2): p. 214-21.
177. Liebig, C., et al., *Perineural invasion in cancer: a review of the literature*. Cancer, 2009. **115**(15): p. 3379-91.
178. *TNM-Supplement. A Commentary on uniform use*. 4th ed, ed. Wittekind C., et al. 2012, Oxford (UK), Chichester (UK), Hoboken (USA): Wiley-Blackwell.
179. Stephan, J.M., et al., *Intra-operative frozen section results reliably predict final pathology in endometrial cancer*. Gynecol Oncol, 2014. **133**(3): p. 499-505.
180. Orezzaoli, J.P., et al., *Stage II endometrioid adenocarcinoma of the endometrium: clinical implications of cervical stromal invasion*. Gynecol Oncol, 2009. **113**(3): p. 316-23.
181. Zaino, R.J., et al., *Endocervical involvement in endometrial adenocarcinoma is not prognostically significant and the pathologic assessment of the pattern of involvement is not reproducible*. Gynecol Oncol, 2013. **128**(1): p. 83-7.
182. Lax, S., et al., *[Intraoperative frozen sections in diseases of the female genital tract]*. Pathologe, 2012. **33**(5): p. 430-40.
183. Ozturk, E., et al., *Intraoperative frozen section is essential for assessment of myometrial invasion but not for histologic grade confirmation in endometrial cancer: a ten-year experience*. Arch Gynecol Obstet, 2012. **285**(5): p. 1415-9.
184. Turan, T., et al., *Accuracy of frozen-section examination for myometrial invasion and grade in endometrial cancer*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2013. **167**(1): p. 90-5.

185. Euscher, E., et al., *The pattern of myometrial invasion as a predictor of lymph node metastasis or extrauterine disease in low-grade endometrial carcinoma*. Am J Surg Pathol, 2013. **37**(11): p. 1728-36.
186. Nakao, Y., et al., *Minimal deviation endometrioid adenocarcinoma of the endometrium and its MRI findings*. Eur J Gynaecol Oncol, 2014. **35**(2): p. 185-7.
187. Bartosch, C., J. Manuel Lopes, and E. Oliva, *Endometrial carcinomas: a review emphasizing overlapping and distinctive morphological and immunohistochemical features*. Adv Anat Pathol, 2011. **18**(6): p. 415-37.
188. 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.
189. McCluggage, W.G., et al., *Significant variation in the assessment of cervical involvement in endometrial carcinoma: an interobserver variation study*. Am J Surg Pathol, 2011. **35**(2): p. 289-94.
190. Singh, R., *Review literature on uterine carcinosarcoma*. J Cancer Res Ther, 2014. **10**(3): p. 461-8.
191. Torres, M.L., et al., *Risk factors for developing endometrial cancer after benign endometrial sampling*. Obstet Gynecol, 2012. **120**(5): p. 998-1004.
192. Trimble, C.L., et al., *Management of endometrial precancers*. Obstet Gynecol, 2012. **120**(5): p. 1160-75.
193. Morotti, M., et al., *Frozen section pathology at time of hysterectomy accurately predicts endometrial cancer in patients with preoperative diagnosis of atypical endometrial hyperplasia*. Gynecol Oncol, 2012. **125**(3): p. 536-40.
194. Rakha, E., et al., *Clinical outcome of atypical endometrial hyperplasia diagnosed on an endometrial biopsy: institutional experience and review of literature*. Am J Surg Pathol, 2012. **36**(11): p. 1683-90.
195. Kumar, S., et al., *The role of frozen section in surgical staging of low risk endometrial cancer*. PLoS One, 2011. **6**(9): p. e21912.
196. Vidal, F. and A. Rafii, *Lymph node assessment in endometrial cancer: towards personalized medicine*. Obstet Gynecol Int, 2013. **2013**: p. 892465.
197. Zaino, R.J., *Unusual patterns of endometrial carcinoma including MELF and its relation to epithelial mesenchymal transition*. Int J Gynecol Pathol, 2014. **33**(4): p. 357-64.
198. Horn, L.C., M. Trost, and K. Bilek, *Staging of endometrial carcinoma: aspects of ovarian and cervical involvement*. Int J Gynecol Pathol, 2010. **29**(1): p. 63-6.
199. Movahedi-Lankarani, S., et al. *Protocol for the Examination of Specimens from Patients with Carcinoma of the Endometrium*. 2011; Available from: [http://www.cap.org/apps/docs/committees/cancer/cancer\\_protocols/2011/Endometrium\\_11p\\_rotocol.doc](http://www.cap.org/apps/docs/committees/cancer/cancer_protocols/2011/Endometrium_11p_rotocol.doc).
200. Burke, W.M., et al., *Endometrial cancer: a review and current management strategies: part I*. Gynecol Oncol, 2014. **134**(2): p. 385-92.
201. Burke, W.M., et al., *Endometrial cancer: a review and current management strategies: part II*. Gynecol Oncol, 2014. **134**(2): p. 393-402.
202. Syed, S., N. Reed, and D. Millan, *Adequacy of cervical sampling in hysterectomy specimens for endometrial cancer*. Ann Diagn Pathol, 2015. **19**(2): p. 43-4.
203. Ahmed, Q.F., et al., *Vanishing endometrial cancer in hysterectomy specimens: a myth or a fact*. Am J Surg Pathol, 2015. **39**(2): p. 221-6.
204. Quddus, M.R., et al., *Minor serous and clear cell components adversely affect prognosis in "mixed-type" endometrial carcinomas: a clinicopathologic study of 36 stage-I cases*. Reprod Sci, 2010. **17**(7): p. 673-8.
205. Kalyanasundaram, K., et al., *Diffusely infiltrating endometrial carcinomas with no stromal response: report of a series, including cases with cervical and ovarian involvement and emphasis on the potential for misdiagnosis*. Int J Surg Pathol, 2010. **18**(2): p. 138-43.
206. Han, G., et al., *Histological features associated with occult lymph node metastasis in FIGO clinical stage I, grade I endometrioid carcinoma*. Histopathology, 2014. **64**(3): p. 389-98.
207. Jorge, S., et al., *Magnitude of risk for nodal metastasis associated with lymphovascular space invasion for endometrial cancer*. Gynecol Oncol, 2016. **140**(3): p. 387-93.
208. Zaino, R.J., *FIGO staging of endometrial adenocarcinoma: a critical review and proposal*. Int J Gynecol Pathol, 2009. **28**(1): p. 1-9.
209. Stewart, C.J., Y.C. Leung, and A. Whitehouse, *Fallopian tube metastases of non-gynaecological origin: a series of 20 cases emphasizing patterns of involvement including intra-epithelial spread*. Histopathology, 2012. **60**(6B): p. E106-14.
210. Medeiros, F., et al., *The tubal fimbria is a preferred site for early adenocarcinoma in women with familial ovarian cancer syndrome*. Am J Surg Pathol, 2006. **30**(2): p. 230-6.

211. Society of Gynecologic Oncologists (SGO), *Society of Gynecologic Oncologists Clinical Practice Committee Statement on Prophylactic Salpingo-oophorectomy*. *Gynecol Oncol*, 2005. **98**(2): p. 179-81.
212. Shaw, P.A. and B.A. Clarke, *Prophylactic Gynecologic Specimens from Hereditary Cancer Carriers*. *Surg Pathol Clin*, 2016. **9**(2): p. 307-28.
213. McCluggage, W.G., et al., *Data set for reporting of ovary, fallopian tube and primary peritoneal carcinoma: recommendations from the International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR)*. *Mod Pathol*, 2015. **28**(8): p. 1101-22.
214. Skala, S.L. and I.S. Hagemann, *Optimal sampling of grossly normal omentum in staging of gynecologic malignancies*. *Int J Gynecol Pathol*, 2015. **34**(3): p. 281-7.
215. Gilks, C.B., et al. *Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Primary Tumors of the Ovary or Fallopian Tube*. 2016; Available from: <http://www.cap.org/ShowProperty?nodePath=/UCMCon/Contribution%20Folders/WebContent/pdf/cp-ovary-fallopian-16protocol-1000.pdf>.
216. Pecorelli, S., *Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium*. *Int J Gynaecol Obstet*, 2009. **105**(2): p. 103-4.
217. Ulker, V., et al., *Should omentectomy be a part of surgical staging in patients with endometrioid adenocarcinoma of the uterine corpus?* *Gynecol Obstet Invest*, 2014. **77**(1): p. 58-63.
218. Sakai, K., et al., *Pathological factors associated with omental metastases in endometrial cancer*. *Eur J Gynaecol Oncol*, 2015. **36**(4): p. 397-401.
219. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). *S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom, Version 1.0, September 2014, AWMF-Registernummer: 032/033OL*. 2014; Available from: <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/zervixkarzinom/>.
220. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, AWMF. *S2k-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Vulvakarzinoms und seiner Vorstufen, Version 1.2, August 2015, AWMF-Registernummer: 015/059*. 2015; Available from: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-059.html>.
221. St Clair, C.M., et al., *Low-Volume Lymph Node Metastasis Discovered During Sentinel Lymph Node Mapping for Endometrial Carcinoma*. *Ann Surg Oncol*, 2016. **23**(5): p. 1653-9.
222. Todo, Y., et al., *Isolated tumor cells and micrometastases in regional lymph nodes in stage I to II endometrial cancer*. *J Gynecol Oncol*, 2016. **27**(1): p. e1.
223. Kim, H.J., et al., *Patterns of recurrence in endometrial cancer patients at risk of lymph node metastasis or recurrence according to extent of lymphadenectomy*. *Int J Gynecol Cancer*, 2012. **22**(4): p. 611-6.
224. Mariani, A., et al., *Endometrial carcinoma: paraaortic dissemination*. *Gynecol Oncol*, 2004. **92**(3): p. 833-8.
225. Kumar, S., et al., *Prospective assessment of the prevalence of pelvic, paraaortic and high paraaortic lymph node metastasis in endometrial cancer*. *Gynecol Oncol*, 2014. **132**(1): p. 38-43.
226. Touboul, C., et al., *Sentinel lymph node in endometrial cancer: a review*. *Curr Oncol Rep*, 2013. **15**(6): p. 559-65.
227. Steiner, E., et al., *Prädiktive und prognostische Marker beim Endometriumkarzinom*. *Der Onkologe*, 2012(10).
228. Hoekstra, A.V., et al., *FIGO stage IIIC endometrial carcinoma: prognostic factors and outcomes*. *Gynecol Oncol*, 2009. **114**(2): p. 273-8.
229. Tejerizo-Garcia, A., et al., *Overall survival and disease-free survival in endometrial cancer: prognostic factors in 276 patients*. *Onco Targets Ther*, 2013. **9**: p. 1305-13.
230. Morice, P., et al., *Endometrial cancer*. *Lancet*, 2016. **387**(10023): p. 1094-108.
231. Chattopadhyay, S., et al., *Tumour-free distance from serosa is a better prognostic indicator than depth of invasion and percentage myometrial invasion in endometrioid endometrial cancer*. *BJOG*, 2012. **119**(10): p. 1162-70.
232. Geels, Y.P., et al., *Absolute depth of myometrial invasion in endometrial cancer is superior to the currently used cut-off value of 50%*. *Gynecol Oncol*, 2013. **129**(2): p. 285-91.
233. Wright, J.D., et al., *Contemporary management of endometrial cancer*. *Lancet*, 2012. **379**(9823): p. 1352-60.
234. Pocrnich, C.E., et al., *Neuroendocrine Carcinoma of the Endometrium: A Clinicopathologic Study of 25 Cases*. *Am J Surg Pathol*, 2016. **40**(5): p. 577-86.
235. Galic, V., et al., *Prognostic significance of mucinous differentiation of endometrioid adenocarcinoma of the endometrium*. *Cancer Invest*, 2013. **31**(7): p. 500-4.
236. Rauh-Hain, J.A., et al., *Mucinous Adenocarcinoma of the Endometrium Compared With Endometrioid Endometrial Cancer: A SEER Analysis*. *Am J Clin Oncol*, 2016. **39**(1): p. 43-8.



237. Gungorduk, K., et al., *Is mucinous adenocarcinoma of the endometrium a risk factor for lymph node involvement? A multicenter case-control study.* Int J Clin Oncol, 2015. **20**(4): p. 782-9.
238. Altrabulsi, B., et al., *Undifferentiated carcinoma of the endometrium.* Am J Surg Pathol, 2005. **29**(10): p. 1316-21.
239. Roelofsen, T., et al., *Pure compared with mixed serous endometrial carcinoma: two different entities?* Obstet Gynecol, 2012. **120**(6): p. 1371-81.
240. Ferguson, S.E., et al., *Prognostic features of surgical stage I uterine carcinosarcoma.* Am J Surg Pathol, 2007. **31**(11): p. 1653-61.
241. Zhu, J., et al., *Clinicopathological characteristics, treatment and outcomes in uterine carcinosarcoma and grade 3 endometrial cancer patients: a comparative study.* J Gynecol Oncol, 2016. **27**(2): p. e18.
242. Pacaut, C., et al., *Uterine and ovary carcinosarcomas: outcome, prognosis factors, and adjuvant therapy.* Am J Clin Oncol, 2015. **38**(3): p. 272-7.
243. Elshaikh, M.A., et al., *Recurrence patterns and survival endpoints in women with stage II uterine endometrioid carcinoma: a multi-institution study.* Gynecol Oncol, 2015. **136**(2): p. 235-9.
244. Shiozaki, T., et al., *Does positive peritoneal cytology not affect the prognosis for stage I uterine endometrial cancer?: the remaining controversy and review of the literature.* Int J Gynecol Cancer, 2014. **24**(3): p. 549-55.
245. Kyrgiou, M., et al., *The role of cytology and other prognostic factors in endometrial cancer.* J Obstet Gynaecol, 2013. **33**(7): p. 729-34.
246. Hanley, K.Z., et al., *Clinical Significance of Positive Pelvic Washings in Uterine Papillary Serous Carcinoma Confined to an Endometrial Polyp.* Int J Gynecol Pathol, 2016. **35**(3): p. 249-55.
247. Colombo, N., et al., *ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: Diagnosis, Treatment and Follow-up.* Int J Gynecol Cancer, 2016. **26**(1): p. 2-30.
248. Bendifallah, S., et al., *A risk scoring system to determine recurrence in early-stage type I endometrial cancer: a French multicentre study.* Ann Surg Oncol, 2014. **21**(13): p. 4239-45.
249. Hertel, J.D., P.C. Huettner, and J.D. Pfeifer, *Lymphovascular space invasion in microcystic elongated and fragmented (MELF)-pattern well-differentiated endometrioid adenocarcinoma is associated with a higher rate of lymph node metastasis.* Int J Gynecol Pathol, 2014. **33**(2): p. 127-34.
250. Bosse, T., et al., *Substantial lymph-vascular space invasion (LVSI) is a significant risk factor for recurrence in endometrial cancer--A pooled analysis of PORTEC 1 and 2 trials.* Eur J Cancer, 2015. **51**(13): p. 1742-50.
251. Horn, L.-C., et al., *Grading gynäkologischer Tumoren.* Der Pathologe, 2016. **37**(4): p. 337-351.
252. Baker, P. and E. Oliva, *Endometrial stromal tumours of the uterus: a practical approach using conventional morphology and ancillary techniques.* J Clin Pathol, 2007. **60**(3): p. 235-43.
253. Bernardini, M.Q., et al., *Treatment related outcomes in high-risk endometrial carcinoma: Canadian high risk endometrial cancer consortium (CHREC).* Gynecol Oncol, 2016. **141**(1): p. 148-54.
254. Cantrell, L.A., S.V. Blank, and L.R. Duska, *Uterine carcinosarcoma: A review of the literature.* Gynecol Oncol, 2015. **137**(3): p. 581-8.
255. Talhouk, A., et al., *Molecular classification of endometrial carcinoma on diagnostic specimens is highly concordant with final hysterectomy: Earlier prognostic information to guide treatment.* Gynecol Oncol, 2016. **143**(1): p. 46-53.
256. Cox Bauer, C.M., et al., *Tumor diameter as a predictor of lymphatic dissemination in endometrioid endometrial cancer.* Gynecol Oncol, 2016. **141**(2): p. 199-205.
257. Pollom, E.L., et al., *Nomogram to Predict Risk of Lymph Node Metastases in Patients With Endometrioid Endometrial Cancer.* Int J Gynecol Pathol, 2016. **35**(5): p. 395-401.
258. Ferraioli, D., et al., *The incidence and clinical significance of the micrometastases in the sentinel lymph nodes during surgical staging for early endometrial cancer.* Int J Gynecol Cancer, 2015. **25**(4): p. 673-80.
259. Cole, A.J. and C.M. Quick, *Patterns of myoinvasion in endometrial adenocarcinoma: recognition and implications.* Adv Anat Pathol, 2013. **20**(3): p. 141-7.
260. Joehlin-Price, A.S., et al., *The Microcystic, Elongated, and Fragmented (MELF) Pattern of Invasion: A Single Institution Report of 464 Consecutive FIGO Grade 1 Endometrial Endometrioid Adenocarcinomas.* Am J Surg Pathol, 2017. **41**(1): p. 49-55.
261. Jongen, V., et al., *Expression of estrogen receptor-alpha and -beta and progesterone receptor-A and -B in a large cohort of patients with endometrioid endometrial cancer.* Gynecol Oncol, 2009. **112**(3): p. 537-42.
262. Sho, T., et al., *Expression of estrogen receptor-alpha as a prognostic factor in patients with uterine serous carcinoma.* Int J Gynecol Cancer, 2014. **24**(1): p. 102-6.

263. Zannoni, G.F., et al., *The expression ratios of estrogen receptor alpha (ERalpha) to estrogen receptor beta1 (ERbeta1) and ERalpha to ERbeta2 identify poor clinical outcome in endometrioid endometrial cancer*. Hum Pathol, 2013. **44**(6): p. 1047-54.
264. Huvila, J., et al., *Progesterone receptor negativity is an independent risk factor for relapse in patients with early stage endometrioid endometrial adenocarcinoma*. Gynecol Oncol, 2013. **130**(3): p. 463-9.
265. Pradhan, M., et al., *Prognostic importance of DNA ploidy and DNA index in stage I and II endometrioid adenocarcinoma of the endometrium*. Ann Oncol, 2012. **23**(5): p. 1178-84.
266. Mauland, K.K., E. Wik, and H.B. Salvesen, *Clinical value of DNA content assessment in endometrial cancer*. Cytometry B Clin Cytom, 2014. **86**(3): p. 154-63.
267. Kandoth, C., et al., *Mutational landscape and significance across 12 major cancer types*. Nature, 2013. **502**(7471): p. 333-9.
268. Meng, B., et al., *POLE exonuclease domain mutation predicts long progression-free survival in grade 3 endometrioid carcinoma of the endometrium*. Gynecol Oncol, 2014. **134**(1): p. 15-9.
269. Lapinska-Szumczyk, S.M., et al., *Immunohistochemical characterisation of molecular subtypes in endometrial cancer*. Int J Clin Exp Med, 2015. **8**(11): p. 21981-90.
270. Abu-Rustum, N.R., et al., *A nomogram for predicting overall survival of women with endometrial cancer following primary therapy: toward improving individualized cancer care*. Gynecol Oncol, 2010. **116**(3): p. 399-403.
271. Bendifallah, S., et al., *An external validation study of nomograms designed to predict isolated loco-regional and distant endometrial cancer recurrences: how applicable are they?* Br J Cancer, 2013. **109**(6): p. 1498-503.
272. Vargas, R., et al., *Tumor size, depth of invasion, and histologic grade as prognostic factors of lymph node involvement in endometrial cancer: a SEER analysis*. Gynecol Oncol, 2014. **133**(2): p. 216-20.
273. Creutzberg, C.L., et al., *Nomograms for prediction of outcome with or without adjuvant radiation therapy for patients with endometrial cancer: a pooled analysis of PORTEC-1 and PORTEC-2 trials*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2015. **91**(3): p. 530-9.
274. 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.
275. Chan, J.K., et al., *The outcomes of 27,063 women with unstaged endometrioid uterine cancer*. Gynecol Oncol, 2007. **106**(2): p. 282-8.
276. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, AWMF. *S3-Leitlinie Indikation und Methodik der Hysterektomie bei benignen Erkrankungen, Langversion 1.2, April 2015, AWMF-Registernummer: 015/070*. 2015; Available from: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/015-070.html>.
277. Polcher, M., et al., *Opportunistic salpingectomies for the prevention of a high-grade serous carcinoma: a statement by the Kommission Ovar of the AGO*. Arch Gynecol Obstet, 2015. **292**(1): p. 231-4.
278. Sun, C., et al., *Safety of ovarian preservation in young patients with early-stage endometrial cancer: a retrospective study and meta-analysis*. Fertil Steril, 2013. **100**(3): p. 782-7.
279. 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.
280. Luo, L., et al., *Levonorgestrel-releasing intrauterine system for atypical endometrial hyperplasia*. Cochrane Database Syst Rev, 2013. **6**: p. CD009458.
281. 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.
282. 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.
283. 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.
284. Walsh, C., et al., *Coexisting ovarian malignancy in young women with endometrial cancer*. Obstet Gynecol, 2005. **106**(4): p. 693-9.
285. Burleigh, A., et al., *Clinical and pathological characterization of endometrial cancer in young women: identification of a cohort without classical risk factors*. Gynecol Oncol, 2015. **138**(1): p. 141-6.
286. Williams, M.G., et al., *Synchronous primary ovarian and endometrial cancers: a population-based assessment of survival*. Obstet Gynecol, 2009. **113**(4): p. 783-9.

287. Oranratanaphan, S., T. Manchana, and N. Sirisabya, *Clinicopathologic variables and survival comparison of patients with synchronous endometrial and ovarian cancers versus primary endometrial cancer with ovarian metastasis*. Asian Pac J Cancer Prev, 2008. **9**(3): p. 403-7.
288. Akbayir, O., et al., *Coexisting ovarian malignancy in patients with clinical stage I endometrial carcinoma*. Arch Gynecol Obstet, 2012. **286**(5): p. 1241-5.
289. Duska, L.R., et al., *Endometrial cancer in women 40 years old or younger*. Gynecol Oncol, 2001. **83**(2): p. 388-93.
290. Dogan, A., et al., *Synchronous Endometrial and Ovarian Cancer in Young Women: Case Report and Review of the Literature*. Anticancer Res, 2017. **37**(3): p. 969-978.
291. Anglesio, M.S., et al., *Synchronous Endometrial and Ovarian Carcinomas: Evidence of Clonality*. J Natl Cancer Inst, 2016. **108**(6): p. djv428.
292. Goyal, A., R.P. Masand, and A.A. Roma, *Value of PAX-8 and SF-1 Immunohistochemistry in the Distinction Between Female Adnexal Tumor of Probable Wolffian Origin and its Mimics*. Int J Gynecol Pathol, 2016. **35**(2): p. 167-75.
293. Batte, B.A., et al., *Consequences of universal MSI/IHC in screening ENDOMETRIAL cancer patients for Lynch syndrome*. Gynecol Oncol, 2014. **134**(2): p. 319-25.
294. 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.
295. Lentz, S.S., et al., *High-dose megestrol acetate in advanced or recurrent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study*. J Clin Oncol, 1996. **14**(2): p. 357-61.
296. Cohn, D.E., et al., *Clinical and pathologic correlates in surgical stage II endometrial carcinoma*. Obstet Gynecol, 2007. **109**(5): p. 1062-7.
297. Tamussino, K.F., et al., *Parametrial spread in patients with endometrial carcinoma undergoing radical hysterectomy*. Int J Gynecol Cancer, 2000. **10**(4): p. 313-317.
298. Watanabe, Y., et al., *Evaluation of parametrial spread in endometrial carcinoma*. Obstet Gynecol, 2010. **116**(5): p. 1027-34.
299. Frost, J.A., et al., *Lymphadenectomy for the management of endometrial cancer*. Cochrane Database Syst Rev, 2015. **9**: p. CD007585.
300. Sueoka, K., et al., *Prognosis for endometrial cancer patients treated with systematic pelvic and para-aortic lymphadenectomy followed by platinum-based chemotherapy*. Int J Gynecol Cancer, 2015. **25**(1): p. 81-6.
301. Sirisabya, N., et al., *Is complete surgical staging necessary in clinically early-stage endometrial carcinoma?* Int J Gynecol Cancer, 2009. **19**(6): p. 1057-61.
302. Garg, G., et al., *Evaluating the significance of location of lymph node metastasis and extranodal disease in women with stage IIIC endometrial cancer*. Gynecol Oncol, 2011. **123**(2): p. 208-13.
303. Kapp, D.S., T.K. Kiet, and J.K. Chan, *Prognostic discrimination of subgrouping node-positive endometrioid uterine cancer: location vs nodal extent*. Br J Cancer, 2011. **105**(8): p. 1137-43.
304. Creasman, W.T., et al., *Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group Study*. Cancer, 1987. **60**(8 Suppl): p. 2035-41.
305. Kitchener, H., et al., *Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study*. Lancet, 2009. **373**(9658): p. 125-36.
306. Benedetti Panici, P., et al., *Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial*. J Natl Cancer Inst, 2008. **100**(23): p. 1707-16.
307. Eltabbakh, G.H., et al., *Excellent long-term survival and absence of vaginal recurrences in 332 patients with low-risk stage I endometrial adenocarcinoma treated with hysterectomy and vaginal brachytherapy without formal staging lymph node sampling: report of a prospective trial*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1997. **38**(2): p. 373-80.
308. Mariani, A., et al., *Low-risk corpus cancer: is lymphadenectomy or radiotherapy necessary?* Am J Obstet Gynecol, 2000. **182**(6): p. 1506-19.
309. Dowdy, S.C., et al., *Prospective assessment of survival, morbidity, and cost associated with lymphadenectomy in low-risk endometrial cancer*. Gynecol Oncol, 2012. **127**(1): p. 5-10.
310. Bendifallah, S., et al., *The survival impact of systematic lymphadenectomy in endometrial cancer with the use of propensity score matching analysis*. Am J Obstet Gynecol, 2012. **206**(6): p. 500 e1-11.
311. Mariani, A., et al., *Prospective assessment of lymphatic dissemination in endometrial cancer: a paradigm shift in surgical staging*. Gynecol Oncol, 2008. **109**(1): p. 11-8.
312. Johnson, N., et al., *Adjuvant chemotherapy for endometrial cancer after hysterectomy*. Cochrane Database Syst Rev, 2011(10): p. CD003175.
313. 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.

314. Smith, D.C., et al., *Survival impact of lymph node dissection in endometrial adenocarcinoma: a surveillance, epidemiology, and end results analysis*. Int J Gynecol Cancer, 2008. **18**(2): p. 255-61.
315. 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.
316. Lambrou, N.C., et al., *Optimal surgical cytoreduction in patients with Stage III and Stage IV endometrial carcinoma: a study of morbidity and survival*. Gynecol Oncol, 2004. **93**(3): p. 653-8.
317. Shih, K.K., et al., *Surgical cytoreduction in stage IV endometrioid endometrial carcinoma*. Gynecol Oncol, 2011. **122**(3): p. 608-11.
318. Setiawan, V.W., et al., *Type I and II endometrial cancers: have they different risk factors?* J Clin Oncol, 2013. **31**(20): p. 2607-18.
319. 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.
320. 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.
321. 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.
322. Torne, A., et al., *Transvaginal ultrasound-guided myometrial injection of radiotracer (TUMIR): a new method for sentinel lymph node detection in endometrial cancer*. Gynecol Oncol, 2013. **128**(1): p. 88-94.
323. Lopez-De la Manzanara Cano, C., et al., *Sentinel lymph node detection using 99mTc combined with methylene blue cervical injection for endometrial cancer surgical management: a prospective study*. Int J Gynecol Cancer, 2014. **24**(6): p. 1048-53.
324. Ballester, M., et al., *Detection rate and diagnostic accuracy of sentinel-node biopsy in early stage endometrial cancer: a prospective multicentre study (SENTI-ENDO)*. Lancet Oncol, 2011. **12**(5): p. 469-76.
325. Ballester, M., et al., *Sentinel node biopsy upstages patients with presumed low- and intermediate-risk endometrial cancer: results of a multicenter study*. Ann Surg Oncol, 2013. **20**(2): p. 407-12.
326. Koskas, M., et al., *Accuracy of a nomogram for prediction of lymph-node metastasis detected with conventional histopathology and ultrastaging in endometrial cancer*. Br J Cancer, 2013. **108**(6): p. 1267-72.
327. Darai, E., et al., *Sentinel node biopsy for the management of early stage endometrial cancer: long-term results of the SENTI-ENDO study*. Gynecol Oncol, 2015. **136**(1): p. 54-9.
328. Cormier, B., et al., *Sentinel lymph node procedure in endometrial cancer: A systematic review and proposal for standardization of future research*. Gynecol Oncol, 2015. **138**(2): p. 478-85.
329. Galaal, K., et al., *Laparoscopy versus laparotomy for the management of early stage endometrial cancer*. Cochrane Database Syst Rev, 2012. **9**: p. CD006655.
330. Walker, J.L., et al., *Laparoscopy compared with laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group Study LAP2*. J Clin Oncol, 2009. **27**(32): p. 5331-6.
331. Walker, J.L., et al., *Recurrence and survival after random assignment to laparoscopy versus laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group LAP2 Study*. J Clin Oncol, 2012. **30**(7): p. 695-700.
332. Zullo, F., A. Falbo, and S. Palomba, *Safety of laparoscopy vs laparotomy in the surgical staging of endometrial cancer: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials*. Am J Obstet Gynecol, 2012. **207**(2): p. 94-100.
333. Wright, J.D., et al., *Comparative effectiveness of robotic versus laparoscopic hysterectomy for endometrial cancer*. J Clin Oncol, 2012. **30**(8): p. 783-91.
334. Ran, L., et al., *Comparison of robotic surgery with laparoscopy and laparotomy for treatment of endometrial cancer: a meta-analysis*. PLoS One, 2014. **9**(9): p. e108361.
335. Chan, J.K., et al., *Robotic versus laparoscopic versus open surgery in morbidly obese endometrial cancer patients - a comparative analysis of total charges and complication rates*. Gynecol Oncol, 2015. **139**(2): p. 300-5.
336. O'Malley, D.M., B. Smith, and J.M. Fowler, *The role of robotic surgery in endometrial cancer*. J Surg Oncol, 2015. **112**(7): p. 761-8.
337. 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.
338. 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.

339. Klopp, A., et al., *The role of postoperative radiation therapy for endometrial cancer: Executive summary of an American Society for Radiation Oncology evidence-based guideline*. *Pract Radiat Oncol*, 2014. 4(3): p. 137-44.
340. 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.
341. 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.
342. Kong, A., et al., *Adjuvant radiotherapy for stage I endometrial cancer*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012. 4: p. CD003916.
343. *TNM-Klassifikation maligner Tumoren*. 8th ed, ed. C. Wittekind. 2017, Weinheim: Wiley-VCH.
344. 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.
345. Creutzberg, C.L., et al., *Fifteen-year radiotherapy outcomes of the randomized PORTEC-1 trial for endometrial carcinoma*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011. 81(4): p. e631-8.
346. Aalders, J., et al., *Postoperative external irradiation and prognostic parameters in stage I endometrial carcinoma: clinical and histopathologic study of 540 patients*. *Obstet Gynecol*, 1980. 56(4): p. 419-27.
347. Onsrud, M., et al., *Long-term outcomes after pelvic radiation for early-stage endometrial cancer*. *J Clin Oncol*, 2013. 31(31): p. 3951-6.
348. Wiltink, L.M., et al., *No Increased Risk of Second Cancer After Radiotherapy in Patients Treated for Rectal or Endometrial Cancer in the Randomized TME, PORTEC-1, and PORTEC-2 Trials*. *J Clin Oncol*, 2015. 33(15): p. 1640-6.
349. Creutzberg, C.L., et al., *Outcome of high-risk stage IC, grade 3, compared with stage I endometrial carcinoma patients: the Postoperative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma Trial*. *J Clin Oncol*, 2004. 22(7): p. 1234-41.
350. Keys, H.M., et al., *A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study*. *Gynecol Oncol*, 2004. 92(3): p. 744-51.
351. The ASTEC/EN.5 writing committee on behalf of the ASTEC/EN.5 Study Group, *Adjuvant external beam radiotherapy in the treatment of endometrial cancer (MRC ASTEC and NCIC CTG EN.5 randomised trials): pooled trial results, systematic review, and meta-analysis*. 2009. 373: p. 137-146.
352. Scholten, A.N., et al., *Postoperative radiotherapy for Stage 1 endometrial carcinoma: long-term outcome of the randomized PORTEC trial with central pathology review*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005. 63(3): p. 834-8.
353. 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.
354. 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.
355. 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.
356. Bertelsen, K., G. Ortoft, and E.S. Hansen, *Survival of Danish patients with endometrial cancer in the intermediate-risk group not given postoperative radiotherapy: the Danish Endometrial Cancer Study (DEMCA)*. *Int J Gynecol Cancer*, 2011. 21(7): p. 1191-9.
357. Nagar, H., et al., *Administration of concurrent vaginal brachytherapy during chemotherapy for treatment of endometrial cancer*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2013. 87(4): p. 665-9.
358. 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.
359. Randall, M.E., et al., *Randomized phase III trial of whole-abdominal irradiation versus doxorubicin and cisplatin chemotherapy in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study*. *J Clin Oncol*, 2006. 24(1): p. 36-44.
360. Hogberg, T., et al., *Sequential adjuvant chemotherapy and radiotherapy in endometrial cancer—results from two randomised studies*. *Eur J Cancer*, 2010. 46(13): p. 2422-31.
361. Mitra, D., A.H. Klopp, and A.N. Viswanathan, *Pros and cons of vaginal brachytherapy after external beam radiation therapy in endometrial cancer*. *Gynecol Oncol*, 2016. 140(1): p. 167-75.
362. Lin, Y., et al., *Comparison of Survival Benefits of Combined Chemotherapy and Radiotherapy Versus Chemotherapy Alone for Uterine Serous Carcinoma: A Meta-analysis*. *Int J Gynecol Cancer*, 2017. 27(1): p. 93-101.

363. van der Steen-Banasik, E., et al., *Systemic review: Radiation therapy alone in medical non-operable endometrial carcinoma*. Eur J Cancer, 2016. **65**: p. 172-81.
364. 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.
365. Wolfson, A.H., et al., *A gynecologic oncology group randomized phase III trial of whole abdominal irradiation (WAI) vs. cisplatin-ifosfamide and mesna (CIM) as post-surgical therapy in stage I-IV carcinosarcoma (CS) of the uterus*. Gynecol Oncol, 2007. **107**(2): p. 177-85.
366. Sampath, S., et al., *The role of adjuvant radiation in uterine sarcomas*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2010. **76**(3): p. 728-34.
367. Wright, J.D., et al., *The role of radiation in improving survival for early-stage carcinosarcoma and leiomyosarcoma*. Am J Obstet Gynecol, 2008. **199**(5): p. 536 e1-8.
368. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). *S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen, Langversion 1.1 - April 2017, AWMF-Registernummer: 032/054OL*. 2017; Available from: <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/supportive-therapie/>.
369. European Medicines Agency (EMA) *PUBLIC SUMMARY OF POSITIVE OPINION FOR ORPHAN DESIGNATION OF sodium butyrate (rectal use) for the prevention of radiation proctitis*. 2005.
370. Hensley, M.L., et al., *American Society of Clinical Oncology 2008 clinical practice guideline update: use of chemotherapy and radiation therapy protectants*. J Clin Oncol, 2009. **27**(1): p. 127-45.
371. Martin-Hirsch, P.P.L., et al. *Adjuvant progestagens for endometrial cancer*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2011. DOI: 10.1002/14651858.CD001040.pub2.
372. Galaal, K., et al., *Adjuvant chemotherapy for advanced endometrial cancer*. Cochrane Database Syst Rev, 2014. **5**: p. CD010681.
373. Miller D, F.V., Fleming G, Mannel R et al., *Randomized phase III noninferiority trial of first line chemotherapy for metastatic or recurrent endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study*. Gynecologic Oncology, 2012(125): p. 771-773.
374. Bruner, D.W., et al., *Quality of life trade-off to incremental gain in survival on Gynecologic Oncology Group (GOG) protocol 122: whole abdominal irradiation (WAI) versus doxorubicin-platinum (AP) chemotherapy in advanced endometrial cancer*. Proceedings of ASCO 2003 (abst. #1803), 2003. **22**: p. 449.
375. 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.
376. 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.
377. Galaal, K., et al., *Adjuvant radiotherapy and/or chemotherapy after surgery for uterine carcinosarcoma*. Cochrane Database Syst Rev, 2013. **2**: p. CD006812.
378. 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.
379. 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.
380. Stein, A., W. Voigt, and K. Jordan, *Chemotherapy-induced diarrhea: pathophysiology, frequency and guideline-based management*. Ther Adv Med Oncol, 2010. **2**(1): p. 51-63.
381. Benson, A.B., 3rd, et al., *Recommended guidelines for the treatment of cancer treatment-induced diarrhea*. J Clin Oncol, 2004. **22**(14): p. 2918-26.
382. Cascinu, S., et al., *Octreotide versus loperamide in the treatment of fluorouracil-induced diarrhea: a randomized trial*. J Clin Oncol, 1993. **11**(1): p. 148-51.
383. Zidan, J., et al., *Octreotide in the treatment of severe chemotherapy-induced diarrhea*. Ann Oncol, 2001. **12**(2): p. 227-9.
384. Rizzo, J.D., et al., *American society of clinical oncology/american society of hematology clinical practice guideline update on the use of epoetin and darbepoetin in adult patients with cancer*. J Oncol Pract, 2010. **6**(6): p. 317-20.
385. Smith, T.J., et al., *2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline*. J Clin Oncol, 2006. **24**(19): p. 3187-205.
386. Aapro, M.S., et al., *2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours*. Eur J Cancer, 2011. **47**(1): p. 8-32.
387. 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.

388. 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.
389. 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.
390. Smith, C.J., et al., *Efficacy of routine follow-up in patients with recurrent uterine cancer*. *Gynecol Oncol*, 2007. **107**(1): p. 124-9.
391. 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.
392. 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.
393. Reddoch, J.M., et al., *Surveillance for recurrent endometrial carcinoma: development of a follow-up scheme*. *Gynecol Oncol*, 1995. **59**(2): p. 221-5.
394. Bristow, R.E., et al., *Cost-effectiveness of routine vaginal cytology for endometrial cancer surveillance*. *Gynecologic Oncology*, 2006. **103**(2): p. 709-713.
395. Salani, R., et al., *Recurrence patterns and surveillance for patients with early stage endometrial cancer*. *Gynecol Oncol*, 2011. **123**(2): p. 205-7.
396. Testa, A.C., et al., *The role of sonographic examination in the follow-up of gynecological neoplasms*. *Gynecol Oncol*, 2005. **99**(3): p. 696-703.
397. 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.
398. Ozcan Kara, P., et al., *The value of FDG-PET/CT in the post-treatment evaluation of endometrial carcinoma: a comparison of PET/CT findings with conventional imaging and CA 125 as a tumour marker*. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*, 2012. **31**(5): p. 257-60.
399. Sharma, P., et al., *Carcinoma endometrium: role of 18-FDG PET/CT for detection of suspected recurrence*. *Clin Nucl Med*, 2012. **37**(7): p. 649-55.
400. Vargo, J.A., et al., *Definitive salvage for vaginal recurrence of endometrial cancer: the impact of modern intensity-modulated-radiotherapy with image-based HDR brachytherapy and the interplay of the PORTEC 1 risk stratification*. *Radiother Oncol*, 2014. **113**(1): p. 126-31.
401. Hardarson, H.A., et al., *Vaginal vault recurrences of endometrial cancer in non-irradiated patients - Radiotherapy or surgery*. *Gynecol Oncol Rep*, 2015. **11**: p. 26-30.
402. Jerezek-Fossa, B., A. Badzio, and J. Jassem, *Recurrent endometrial cancer after surgery alone: results of salvage radiotherapy*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000. **48**(2): p. 405-13.
403. Ng, T.Y., et al., *Local recurrence in high-risk node-negative stage I endometrial carcinoma treated with postoperative vaginal vault brachytherapy*. *Gynecol Oncol*, 2000. **79**(3): p. 490-4.
404. Ang, C., et al., *Exenterative surgery for recurrent gynaecological malignancies*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014. **2**: p. CD010449.
405. Andikyan, V., et al., *Extended pelvic resections for recurrent or persistent uterine and cervical malignancies: an update on out of the box surgery*. *Gynecol Oncol*, 2012. **125**(2): p. 404-8.
406. Chiantera, V., et al., *Pelvic exenteration for recurrent endometrial adenocarcinoma: a retrospective multi-institutional study about 21 patients*. *Int J Gynecol Cancer*, 2014. **24**(5): p. 880-4.
407. Chiantera, V., et al., *Morbidity after pelvic exenteration for gynecological malignancies: a retrospective multicentric study of 230 patients*. *Int J Gynecol Cancer*, 2014. **24**(1): p. 156-64.
408. Kokka, F., et al., *Hormonal therapy in advanced or recurrent endometrial cancer*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010(12): p. CD007926.
409. 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.
410. Vale, C.L., et al., *Chemotherapy for advanced, recurrent or metastatic endometrial carcinoma*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012. **8**: p. CD003915.
411. Thigpen, T., et al., *Tamoxifen in the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study*. *J Clin Oncol*, 2001. **19**(2): p. 364-7.
412. Nagao, S., et al., *What is an appropriate second-line regimen for recurrent endometrial cancer? Ancillary analysis of the SGSG012/GOTIC004/Intergroup study*. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2015. **76**(2): p. 335-42.
413. 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.
414. Lester, J., et al., *Atrophic vaginitis in breast cancer survivors: a difficult survivorship issue*. *J Pers Med*, 2015. **5**(2): p. 50-66.
415. Pitkin, R.M. and L.W. VanVoorhis, *Postirradiation vaginitis. An evaluation of prophylaxis with topical estrogen*. *Radiology*, 1971. **99**(2): p. 417-21.

416. Denton, A.S. and E.J. Maher, *Interventions for the physical aspects of sexual dysfunction in women following pelvic radiotherapy*. Cochrane Database Syst Rev, 2003(1): p. CD003750.
417. Hintz, B.L., et al., *Systemic absorption of conjugated estrogenic cream by the irradiated vagina*. Gynecol Oncol, 1981. **12**(1): p. 75-82.
418. Singh, P. and M.K. Oehler, *Hormone replacement after gynaecological cancer*. Maturitas, 2010. **65**(3): p. 190-7.
419. Guidozi, F., *Estrogen therapy in gynecological cancer survivors*. Climacteric, 2013. **16**(6): p. 611-7.
420. Nout, R.A., et al., *Five-year quality of life of endometrial cancer patients treated in the randomised Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Cancer (PORTEC-2) trial and comparison with norm data*. Eur J Cancer, 2012. **48**(11): p. 1638-48.
421. Harkenrider, M.M., et al., *The role of vaginal cuff brachytherapy in endometrial cancer*. Gynecol Oncol, 2015. **136**(2): p. 365-72.
422. Miles, T. and N. Johnson, *Vaginal dilator therapy for women receiving pelvic radiotherapy*. Cochrane Database Syst Rev, 2014. **9**: p. CD007291.
423. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). *Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung, Langversion 1.0, 2015, AWMF-Registernummer: 128/001OL*. 2015; Available from: <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Palliativmedizin.80.0.html>.
424. 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.
425. 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.
426. 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.
427. Dowty, J.G., et al., *Cancer risks for MLH1 and MSH2 mutation carriers*. Hum Mutat, 2013. **34**(3): p. 490-7.
428. Egoavil, C., et al., *Prevalence of Lynch syndrome among patients with newly diagnosed endometrial cancers*. PLoS One, 2013. **8**(11): p. e79737.
429. Hampel, H., et al., *Screening for Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer) among endometrial cancer patients*. Cancer Res, 2006. **66**(15): p. 7810-7.
430. 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.
431. 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.
432. 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.
433. 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.
434. Nelen, M.R., et al., *Novel PTEN mutations in patients with Cowden disease: absence of clear genotype-phenotype correlations*. Eur J Hum Genet, 1999. **7**(3): p. 267-73.
435. Daniels, M.S., *Genetic testing by cancer site: uterus*. Cancer J, 2012. **18**(4): p. 338-42.
436. Barrow, E., J. Hill, and D.G. Evans, *Cancer risk in Lynch Syndrome*. Fam Cancer, 2013. **12**(2): p. 229-40.
437. Senter, L., et al., *The clinical phenotype of Lynch syndrome due to germ-line PMS2 mutations*. Gastroenterology, 2008. **135**(2): p. 419-28.
438. Kempers, M.J., et al., *Risk of colorectal and endometrial cancers in EPCAM deletion-positive Lynch syndrome: a cohort study*. Lancet Oncol, 2011. **12**(1): p. 49-55.
439. Lynch, H.T., et al., *Lynch syndrome-associated extracolonic tumors are rare in two extended families with the same EPCAM deletion*. Am J Gastroenterol, 2011. **106**(10): p. 1829-36.
440. Riegert-Johnson, D.L., et al., *Cancer and Lhermitte-Duclos disease are common in Cowden syndrome patients*. Hered Cancer Clin Pract, 2010. **8**(1): p. 6.
441. Tan, M.H., et al., *Lifetime cancer risks in individuals with germline PTEN mutations*. Clin Cancer Res, 2012. **18**(2): p. 400-7.
442. 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.
443. Bubien, V., et al., *High cumulative risks of cancer in patients with PTEN hamartoma tumour syndrome*. J Med Genet, 2013. **50**(4): p. 255-63.



444. Mahdi, H., et al., *Germline PTEN, SDHB-D, and KLLN alterations in endometrial cancer patients with Cowden and Cowden-like syndromes: an international, multicenter, prospective study*. *Cancer*, 2015. **121**(5): p. 688-96.
445. Clarke, B.A. and K. Cooper, *Identifying Lynch syndrome in patients with endometrial carcinoma: shortcomings of morphologic and clinical schemas*. *Adv Anat Pathol*, 2012. **19**(4): p. 231-8.
446. Lamberti, C., et al., *Frequency of hereditary non-polyposis colorectal cancer among unselected patients with colorectal cancer in Germany*. *Digestion*, 2006. **74**(1): p. 58-67.
447. Chen, S., et al., *Prediction of germline mutations and cancer risk in the Lynch syndrome*. *JAMA*, 2006. **296**(12): p. 1479-87.
448. Hampel, H., et al., *Comment on: Screening for Lynch Syndrome (Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer) among Endometrial Cancer Patients*. *Cancer Research*, 2007. **67**(19): p. 9603-9603.
449. Lynch, H.T., et al., *Role of heredity in multiple primary cancer*. *Cancer*, 1977. **40**(4 Suppl): p. 1849-54.
450. Mecklin, J.P. and H.J. Jarvinen, *Clinical features of colorectal carcinoma in cancer family syndrome*. *Dis Colon Rectum*, 1986. **29**(3): p. 160-4.
451. Lu, K.H., et al., *Gynecologic cancer as a "sentinel cancer" for women with hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome*. *Obstet Gynecol*, 2005. **105**(3): p. 569-74.
452. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). *S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Version 1.1, August 2014, AWMF-Registernummer: 021/007OL*. 2014; Available from: <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Kolorektales-Karzinom.62.0.html>.
453. NCCN, *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®), Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian, Version 2.2016*. 2016.
454. NCCN, *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®), Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal, Version 1.2016*. 2016.
455. 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.
456. Pagon, R.A., et al. *GeneReviews*. 1993-2017; Available from: [www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11116](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11116).
457. Umar, A., et al., *Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability*. *J Natl Cancer Inst*, 2004. **96**(4): p. 261-8.
458. Vasen, H.F., et al., *The International Collaborative Group on Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (ICG-HNPCC)*. *Dis Colon Rectum*, 1991. **34**(5): p. 424-5.
459. Steinke, V., et al., *Evaluating the performance of clinical criteria for predicting mismatch repair gene mutations in Lynch syndrome: a comprehensive analysis of 3,671 families*. *Int J Cancer*, 2014. **135**(1): p. 69-77.
460. Barrow, P., et al., *Systematic review of the impact of registration and screening on colorectal cancer incidence and mortality in familial adenomatous polyposis and Lynch syndrome*. *Br J Surg*, 2013. **100**(13): p. 1719-31.
461. Barrow, P., et al., *Improving the uptake of predictive testing and colorectal screening in Lynch syndrome: a regional primary care survey*. *Clin Genet*, 2015. **87**(6): p. 517-24.
462. Backes, F.J., et al., *Endometrial cancer patients and compliance with genetic counseling: room for improvement*. *Gynecol Oncol*, 2011. **123**(3): p. 532-6.
463. Aktan-Collan, K., et al., *Psychosocial consequences of predictive genetic testing for Lynch syndrome and associations to surveillance behaviour in a 7-year follow-up study*. *Fam Cancer*, 2013. **12**(4): p. 639-46.
464. Eliezer, D., D.W. Hadley, and L.M. Koehly, *Exploring psychological responses to genetic testing for Lynch Syndrome within the family context*. *Psychooncology*, 2014. **23**(11): p. 1292-9.
465. Esplen, M.J., et al., *Long-term psychosocial and behavioral adjustment in individuals receiving genetic test results in Lynch syndrome*. *Clin Genet*, 2015. **87**(6): p. 525-32.
466. Galiatsatos, P., et al., *Psychosocial Impact of Lynch Syndrome on Affected Individuals and Families*. *Dig Dis Sci*, 2015. **60**(8): p. 2246-50.
467. Hirschberg, A.M., G. Chan-Smutko, and W.F. Pirl, *Psychiatric implications of cancer genetic testing*. *Cancer*, 2015. **121**(3): p. 341-60.
468. Holthausen-Markou S, S.P., *Psychische Aspekte im Zusammenhang mit tumorgenetischer Beratung*. *PSYCH up2date* 2014. **8**: p. 225-240.
469. Keller, M., *Erbliche Tumorerkrankungen - psychosoziale und familiäre Aspekte*. *Psychotherapie im Dialog*, 2010: p. 151-154.
470. Landsbergen, K.M., et al., *Genetic testing for Lynch syndrome in the first year of colorectal cancer: a review of the psychological impact*. *Fam Cancer*, 2009. **8**(4): p. 325-37.

471. Landsbergen, K.M., et al., *Psychological distress in newly diagnosed colorectal cancer patients following microsatellite instability testing for Lynch syndrome on the pathologist's initiative*. *Fam Cancer*, 2012. **11**(2): p. 259-67.
472. Bundesministerium für Justiz und Verbraucherschutz. *Gesetz über genetische Untersuchungen bei Menschen (Gendiagnostikgesetz - GenDG)*. 2010; Available from: <http://www.gesetze-im-internet.de/gendg/>.
473. Robert Koch-Institut, *Richtlinien der Gendiagnostik-Kommission (GEKO) zur genetischen Untersuchung bei nicht-einwilligungsfähigen Personen nach § 14 in Verbindung mit § 23 Abs. 2 Nr. 1c GenDG*. *Bundesgesundheitsbl* 2011. **54**: p. 1248-1256.
474. Duncan, R.E., et al., *The challenge of developmentally appropriate care: predictive genetic testing in young people for familial adenomatous polyposis*. *Fam Cancer*, 2010. **9**(1): p. 27-35.
475. 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.
476. Boland, C.R., et al., *A National Cancer Institute Workshop on Microsatellite Instability for cancer detection and familial predisposition: development of international criteria for the determination of microsatellite instability in colorectal cancer*. *Cancer Res*, 1998. **58**(22): p. 5248-57.
477. Hegde, M., et al., *ACMG technical standards and guidelines for genetic testing for inherited colorectal cancer (Lynch syndrome, familial adenomatous polyposis, and MYH-associated polyposis)*. *Genet Med*, 2014. **16**(1): p. 101-16.
478. Backes, F.J., et al., *Prospective evaluation of DNA mismatch repair protein expression in primary endometrial cancer*. *Gynecol Oncol*, 2009. **114**(3): p. 486-90.
479. Moline, J., et al., *Implementation of tumor testing for lynch syndrome in endometrial cancers at a large academic medical center*. *Gynecol Oncol*, 2013. **130**(1): p. 121-6.
480. Gausachs, M., et al., *MLH1 promoter hypermethylation in the analytical algorithm of Lynch syndrome: a cost-effectiveness study*. *Eur J Hum Genet*, 2012. **20**(7): p. 762-8.
481. Deng, G., et al., *BRAF mutation is frequently present in sporadic colorectal cancer with methylated hMLH1, but not in hereditary nonpolyposis colorectal cancer*. *Clin Cancer Res*, 2004. **10**(1 Pt 1): p. 191-5.
482. Kawaguchi, M., et al., *Analysis of a correlation between the BRAF V600E mutation and abnormal DNA mismatch repair in patients with sporadic endometrial cancer*. *Int J Oncol*, 2009. **34**(6): p. 1541-7.
483. Bundesärztekammer, *Richtlinien zur prädiktiven genetischen Diagnostik*. *Dt. Ärzteblatt*, 2003: p. A1297-1305.
484. Aretz, S., Propping, Peter, Nöthen, Markus M., *Zertifizierte medizinische Fortbildung: Indikationen zur molekulargenetischen Diagnostik bei erblichen Krankheiten*. *Dtsch Arztebl International*, 2006. **103**(9): p. 550.
485. Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e. V. (GfH), Berufsverband Deutscher Humangenetiker e. V. (BVDH). *S2k-Leitlinie Humangenetische Diagnostik und genetische Beratung, AWMF-Registernummer: 078/015, wird aktuell überarbeitet*. 2011; Available from: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/078-015.html>.
486. 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.
487. 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.
488. Lu, K.H. and M. Daniels, *Endometrial and ovarian cancer in women with Lynch syndrome: update in screening and prevention*. *Fam Cancer*, 2013. **12**(2): p. 273-7.
489. Dove-Edwin, I., et al., *The outcome of endometrial carcinoma surveillance by ultrasound scan in women at risk of hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma and familial colorectal carcinoma*. *Cancer*, 2002. **94**(6): p. 1708-12.
490. Rijcken, F.E., et al., *Gynecologic screening in hereditary nonpolyposis colorectal cancer*. *Gynecol Oncol*, 2003. **91**(1): p. 74-80.
491. Renkonen-Sinisalo, L., et al., *Surveillance for endometrial cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome*. *International Journal of Cancer*, 2006. **120**(4): p. 821-824.
492. Schmeler, K.M., et al., *Prophylactic surgery to reduce the risk of gynecologic cancers in the Lynch syndrome*. *N Engl J Med*, 2006. **354**(3): p. 261-9.
493. Etchegary, H., et al., *Decisions about prophylactic gynecologic surgery: a qualitative study of the experience of female Lynch syndrome mutation carriers*. *Hered Cancer Clin Pract*, 2015. **13**(1): p. 10.
494. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). *S3-Leitlinie Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen*

- Krebspatienten, Version 1.1, Januar 2014, AWMF-Registernummer: 032/051OL. 2014; Available from: <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/psychoonkologie/>.
495. Reuter, K., et al., *Differences in prevalence rates of psychological distress and mental disorders in inpatients and outpatients with breast and gynaecological cancer*. Eur J Cancer Care (Engl), 2007. **16**(3): p. 222-30.
  496. Steele, R. and M.I. Fitch, *Supportive care needs of women with gynecologic cancer*. Cancer Nurs, 2008. **31**(4): p. 284-91.
  497. Mehnert, A., et al., *Four-week prevalence of mental disorders in patients with cancer across major tumor entities*. J Clin Oncol, 2014. **32**(31): p. 3540-6.
  498. Roth, A.J.C., J.; Nelson, C. J., *Sexuality After Cancer, in Psycho-Oncology*, W.S.B. Jimmie C. Holland, Paul B. Jacobsen, Matthew J. Loscalzo, Ruth McCorkle, and Phyllis N. Butow, Editor. 2010, Oxford University Press New York. p. 245-250.
  499. Brown, L.F. and K. Kroenke, *Cancer-related fatigue and its associations with depression and anxiety: a systematic review*. Psychosomatics, 2009. **50**(5): p. 440-7.
  500. Hodgkinson, K., et al., *Long-term survival from gynecologic cancer: psychosocial outcomes, supportive care needs and positive outcomes*. Gynecol Oncol, 2007. **104**(2): p. 381-9.
  501. Mehnert, A., et al., *Die Erfassung psychosozialer Belastungen und Ressourcens in der Onkologie - Ein Literaturüberblick zu Screeningmethoden und Entwicklungstrends [Assessment of psychosocial distress and resources in oncology - a literature review about screening measures and current developments]*. Psychother Psychosom Med Psychol, 2006. **56**(12): p. 462-79.
  502. Singer, S. and R. Schwarz, *[Psychosocial aftercare of patients with endometrial or cervical cancer]*. Zentralbl Gynakol, 2002. **124**(1): p. 64-70.
  503. Sporn, N.J., et al., *Sexual health communication between cancer survivors and providers: how frequently does it occur and which providers are preferred?* Psychooncology, 2015. **24**(9): p. 1167-73.
  504. Donovan, K.A., et al., *Bladder and bowel symptoms in cervical and endometrial cancer survivors*. Psychooncology, 2014. **23**(6): p. 672-8.
  505. Jeppesen, M.M., et al., *Needs and priorities of women with endometrial and cervical cancer*. J Psychosom Obstet Gynaecol, 2015. **36**(3): p. 122-32.
  506. Karabuga, H., et al., *Assessing the Quality of Life in Patients With Endometrial Cancer Treated With Adjuvant Radiotherapy*. Int J Gynecol Cancer, 2015. **25**(8): p. 1526-33.
  507. Lee, W.L., et al., *Hormone therapy for younger patients with endometrial cancer*. Taiwan J Obstet Gynecol, 2012. **51**(4): p. 495-505.
  508. Honerlaw, K.R., et al., *Biopsychosocial predictors of pain among women recovering from surgery for endometrial cancer*. Gynecol Oncol, 2016. **140**(2): p. 301-6.
  509. Erekson, E.A., et al., *Urinary symptoms and impact on quality of life in women after treatment for endometrial cancer*. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct, 2009. **20**(2): p. 159-63.
  510. Wiggins, D.L., et al., *Sex, intimacy, and the gynecologic oncologists: survey results of the New England Association of Gynecologic Oncologists (NEAGO)*. J Psychosoc Oncol, 2007. **25**(4): p. 61-70.
  511. Klee, M., I. Thranov, and D. Machin Prof, *The patients' perspective on physical symptoms after radiotherapy for cervical cancer*. Gynecol Oncol, 2000. **76**(1): p. 14-23.
  512. Rowlands, I.J., et al., *Predictors of sexual well-being after endometrial cancer: results of a national self-report survey*. Support Care Cancer, 2014. **22**(10): p. 2715-23.
  513. Rowlands, I.J., et al., *Predicting positive and negative impacts of cancer among long-term endometrial cancer survivors*. Psychooncology, 2013. **22**(9): p. 1963-71.
  514. Nouri, K. and A. Reinthaller, *Fertilitätserhalt bei prämenopausalen Frauen mit Endometriumkarzinom im frühen, niedriggradigen Stadium*. Speculum, 2015. **33**(1): p. 12-16.
  515. Hurria, A., et al., *Distress in older patients with cancer*. J Clin Oncol, 2009. **27**(26): p. 4346-51.
  516. Köhler, N., Götze, H, Mehnert, A, *Psychische Belastung und psychosoziale Unterstützung älterer Krebspatienten*. Der Onkologe, 2015. **21**(6): p. 518-522.
  517. Li, C., G. Samsioe, and C. Iosif, *Quality of life in endometrial cancer survivors*. Maturitas, 1999. **31**(3): p. 227-36.
  518. Kornblith, A.B., et al., *Long-term psychosocial adjustment of older vs younger survivors of breast and endometrial cancer*. Psychooncology, 2007. **16**(10): p. 895-903.
  519. Devine, E.C. and S.K. Westlake, *The effects of psychoeducational care provided to adults with cancer: meta-analysis of 116 studies*. Oncol Nurs Forum, 1995. **22**(9): p. 1369-81.
  520. Rowlands, I.J., et al., *Prevalence, predictors, and correlates of supportive care needs among women 3-5 years after a diagnosis of endometrial cancer*. Support Care Cancer, 2015. **23**(5): p. 1205-14.
  521. Geue K., E. Sowa, and S. Kuhnt, *Körperliche Beschwerden und psychosoziale Folgen nach einer Zervixkarzinomerkrankung*. Der Onkologe, 2016. **22**(10): p. 780-784.

522. Weis, J., Giesler, J.M., *Standards in der psychosozialen Versorgung von Krebspatienten*. Der Onkologe, 2016. **22**(3): p. 198-205.
523. Herschbach, P.W., J., *Screeningverfahren in der Psychoonkologie*. 2nd ed. 2010, Berlin: Deutsche Krebsgesellschaft.
524. Beesley, V., et al., *Unmet needs of gynaecological cancer survivors: implications for developing community support services*. Psychooncology, 2008. **17**(4): p. 392-400.
525. Chan, Y.M., et al., *Effect of individual psychological intervention in Chinese women with gynecologic malignancy: a randomized controlled trial*. J Clin Oncol, 2005. **23**(22): p. 4913-24.
526. Gilbert, E., J.M. Ussher, and J. Perz, *Sexuality after gynaecological cancer: a review of the material, intrapsychic, and discursive aspects of treatment on women's sexual-wellbeing*. Maturitas, 2011. **70**(1): p. 42-57.
527. Dadak, C., Sohlmann, S, *Sexualität nach einer Krebserkrankung*. 2014. **47**(2): p. 99-103.
528. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, D.K., AWMF). *S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Version 2.0, Oktober 2016, AWMF-Registernummer: 032/035OL*. 2016; Available from: <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/ovarialkarzinom/>.
529. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). *Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 4.0, Dezember 2016, AWMF-Registernummer: 043/022OL*. 2016; Available from: <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/>.
530. Gysels, M. and I.J. Higginson, *Interactive technologies and videotapes for patient education in cancer care: systematic review and meta-analysis of randomised trials*. Support Care Cancer, 2007. **15**(1): p. 7-20.
531. Nilsen, E.S., et al., *Methods of consumer involvement in developing healthcare policy and research, clinical practice guidelines and patient information material*. Cochrane Database Syst Rev, 2006(3): p. CD004563.
532. Wofford, J.L., E.D. Smith, and D.P. Miller, *The multimedia computer for office-based patient education: a systematic review*. Patient Educ Couns, 2005. **59**(2): p. 148-57.
533. Horton, J., *Principles of biomedical ethics: Fifth edition*. T. L. Beauchamp & J. F. Childress. Soc Trop Med Hyg. Vol. 96. 2001, New York: Oxford University Press. 107.
534. NHS, *Effective Health Care: Informing, communicating and sharing decision with people who have cancer*, N.C.f.R.a. Dissemination, Editor. 2000, Latimer Trend & Company Ltd.: Plymouth.
535. Wright, E.B., C. Holcombe, and P. Salmon, *Doctors' communication of trust, care, and respect in breast cancer: qualitative study*. BMJ, 2004. **328**(7444): p. 864.
536. Jansen, S.J., et al., *Explaining differences in attitude toward adjuvant chemotherapy between experienced and inexperienced breast cancer patients*. J Clin Oncol, 2005. **23**(27): p. 6623-30.
537. Katz, S.J., et al., *Patient involvement in surgery treatment decisions for breast cancer*. J Clin Oncol, 2005. **23**(24): p. 5526-33.
538. Wagner, K., et al., *[Radiotherapy in surgical and nonsurgical patients. Therapy expectations, quality of life and physician assessment]*. Chirurg, 1998. **69**(3): p. 252-8.
539. Weis, J. and J.M. Giesler, *Subjective dimensions of patient competence: relationships with selected healthcare usage behaviors and general features of self-rated competence*. Patient Educ Couns, 2008. **73**(3): p. 511-8.
540. Steinbach, K., et al., *Patienten als Partner: Wer soll entscheiden?* Deutsches Ärzteblatt, 2004. **41**: p. A2741.
541. Albert, U.S., et al., *[A guideline for guidelines--methodological report and use of the guideline women's information]*. Zentralbl Gynakol, 2003. **125**(12): p. 484-93.
542. Klemperer, D., et al., *Die Gute Praxis Gesundheitsinformation*. ZEFQ, 2010. **104**(1): p. 66-68.
543. O'Connor, A.M., et al., *Decision aids for patients considering options affecting cancer outcomes: evidence of efficacy and policy implications*. J Natl Cancer Inst Monogr, 1999(25): p. 67-80.
544. Bundesministerium für Justiz, Patientenrechtegesetz, *Gesetz zur Verbesserung der Rechte von Patientinnen und Patienten*. 20. Februar 2013, Deutscher Bundestag: Bundesgesundheitsblatt. p. 277-282.
545. 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.
546. 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.
547. Pantilat, S.Z., et al., *Hospital-based palliative medicine consultation: a randomized controlled trial*. Arch Intern Med, 2010. **170**(22): p. 2038-40.
548. 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.

549. 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.
550. 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.
551. 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.
552. 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.
553. 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.
554. Gaertner, J., et al., *Effect of specialist palliative care services on quality of life in adults with advanced incurable illness in hospital, hospice, or community settings: systematic review and meta-analysis*. BMJ, 2017. **357**: p. j2925.
555. Parikh, R.B., et al., *Early specialty palliative care--translating data in oncology into practice*. N Engl J Med, 2013. **369**(24): p. 2347-51.
556. Ferrell, B.R., et al., *Integration of Palliative Care Into Standard Oncology Care: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update*. J Clin Oncol, 2017. **35**(1): p. 96-112.
557. Hay, C.M., et al., *Gynecologic Oncologist Views Influencing Referral to Outpatient Specialty Palliative Care*. Int J Gynecol Cancer, 2017.
558. Bruera, E. and D. Hui, *Integrating supportive and palliative care in the trajectory of cancer: establishing goals and models of care*. J Clin Oncol, 2010. **28**(25): p. 4013-7.
559. Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin e. V., Deutscher Hospiz- und Palliativverband e. V., Bundesärztekammer. *Charta zur Betreuung schwerstkranker und sterbender Menschen in Deutschland*. 2010; Available from: <https://www.dgpalliativmedizin.de/images/stories/Charta-08-09-2010%20Erste%20Auflage.pdf>.
560. Ferris, F.D., et al., *Palliative cancer care a decade later: accomplishments, the need, next steps - from the American Society of Clinical Oncology*. J Clin Oncol, 2009. **27**(18): p. 3052-8.
561. Gaertner, J., et al., *Standardizing integration of palliative care into comprehensive cancer therapy--a disease specific approach*. Support Care Cancer, 2011. **19**(7): p. 1037-43.
562. Peppercorn, J.M., et al., *American society of clinical oncology statement: toward individualized care for patients with advanced cancer*. J Clin Oncol, 2011. **29**(6): p. 755-60.
563. Smith, T.J., et al., *American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: the integration of palliative care into standard oncology care*. J Clin Oncol, 2012. **30**(8): p. 880-7.
564. Kleeberg, U.R., et al., *Onkologie und Palliativmedizin: Eine Standortbestimmung*. InFo Onkologie, 2011. **14**(6): p. 50-55.
565. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz, *Sozialgesetzbuch (SGB) Neuntes Buch (IX) - Rehabilitation und Teilhabe behinderter Menschen - (Artikel 1 des Gesetzes v. 19.6.2001, BGBl. I S. 1046)*. Artikel 1 des Gesetzes vom 19. Juni 2001, BGBl. I S. 1046, 1047, das durch Artikel 2 des Gesetzes vom 23. Dezember 2016 geändert worden ist.
566. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI), *ICF - Internationale Klassifikation der Funktionsfähigkeit, Behinderung und Gesundheit*. 2005, Köln: DIMDI.
567. Deutsche Rentenversicherung, *Indikationskatalog für Anschlussrehabilitation (AHB)*. 2008.
568. Arbeitsgemeinschaft für Urogynäkologie und Plastische Beckenbodenrekonstruktion, AWMF. *Interdisziplinäre S2e-Leitlinie für die Diagnostik und Therapie der Belastungsinkontinenz der Frau*, AWMF-Registernummer: 015/005. 2013; Available from: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-005.html>.
569. Greer, J.A., A.L. Smith, and L.A. Arya, *Pelvic floor muscle training for urgency urinary incontinence in women: a systematic review*. Int Urogynecol J, 2012. **23**(6): p. 687-97.
570. Hartmann, K.E., et al., *Treatment of overactive bladder in women*. Evid Rep Technol Assess (Full Rep), 2009(187): p. 1-120, v.
571. Berghmans, B., et al., *Efficacy of physical therapeutic modalities in women with proven bladder overactivity*. Eur Urol, 2002. **41**(6): p. 581-7.
572. Wang, A.C., Y.Y. Wang, and M.C. Chen, *Single-blind, randomized trial of pelvic floor muscle training, biofeedback-assisted pelvic floor muscle training, and electrical stimulation in the management of overactive bladder*. Urology, 2004. **63**(1): p. 61-6.
573. Dumoulin, C. and J. Hay-Smith, *Pelvic floor muscle training versus no treatment, or inactive control treatments, for urinary incontinence in women*. Cochrane Database Syst Rev, 2010(1): p. CD005654.
574. Hay-Smith, E.J., et al., *Comparisons of approaches to pelvic floor muscle training for urinary incontinence in women*. Cochrane Database Syst Rev, 2011(12): p. CD009508.

575. Imamura, M., et al., *Systematic review and economic modelling of the effectiveness and cost-effectiveness of non-surgical treatments for women with stress urinary incontinence*. Health Technol Assess, 2010. **14**(40): p. 1-188, iii-iv.
576. Choi, H., M.H. Palmer, and J. Park, *Meta-analysis of pelvic floor muscle training: randomized controlled trials in incontinent women*. Nurs Res, 2007. **56**(4): p. 226-34.
577. Lo, S.K., J. Naidu, and Y. Cao, *Additive Effect of Interferential Therapy Over Pelvic Floor Exercise Alone in the Treatment of Female Urinary Stress and Urge Incontinence: A Randomized Controlled Trial*. Hong Kong Physiotherapy Journal, 2003. **21**(1): p. 37-42.
578. Patil, S.P., A.V. Nagrale, and S.D. Ganvir, *Additive effect of interferential therapy over pelvic floor exercises*. International Journal of Therapy & Rehabilitation, 2010. **17**(11): p. 596-602.
579. Hosker, G., J.D. Cody, and C.C. Norton, *Electrical stimulation for faecal incontinence in adults*. Cochrane Database Syst Rev, 2007(3): p. CD001310.
580. Norton, C. and J.D. Cody, *Biofeedback and/or sphincter exercises for the treatment of faecal incontinence in adults*. Cochrane Database Syst Rev, 2012(7): p. CD002111.
581. Le Borgne, G., et al., *Quality of life in long-term cervical cancer survivors: a population-based study*. Gynecol Oncol, 2013. **129**(1): p. 222-8.
582. Gesellschaft Deutschsprachiger Lymphologen (GDL), AWMF. *S2k-Leitlinie „Diagnostik und Therapie der Lymphödeme“, Mai 2017, AWMF-Registernummer: 058-001*. 2017; Available from: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/058-001.html>.
583. Devoogdt, N., et al., *Effect of manual lymph drainage in addition to guidelines and exercise therapy on arm lymphoedema related to breast cancer: randomised controlled trial*. BMJ, 2011. **343**: p. d5326.
584. Hayes, S.C., H. Reul-Hirche, and J. Turner, *Exercise and secondary lymphedema: safety, potential benefits, and research issues*. Med Sci Sports Exerc, 2009. **41**(3): p. 483-9.
585. Sagen, A., R. Karesen, and M.A. Risberg, *Physical activity for the affected limb and arm lymphedema after breast cancer surgery. A prospective, randomized controlled trial with two years follow-up*. Acta Oncol, 2009. **48**(8): p. 1102-10.
586. Ahmed Omar, M.T., A. Abd-El-Gayed Ebid, and A.M. El Morsy, *Treatment of post-mastectomy lymphedema with laser therapy: double blind placebo control randomized study*. J Surg Res, 2011. **165**(1): p. 82-90.
587. Kozanoglu, E., et al., *Efficacy of pneumatic compression and low-level laser therapy in the treatment of postmastectomy lymphoedema: a randomized controlled trial*. Clin Rehabil, 2009. **23**(2): p. 117-24.
588. Tsai, H.J., et al., *Could Kinesio tape replace the bandage in decongestive lymphatic therapy for breast-cancer-related lymphedema? A pilot study*. Support Care Cancer, 2009. **17**(11): p. 1353-60.
589. 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.
590. 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.
591. 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.
592. 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.
593. 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.
594. 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.
595. Cramp, F. and J. Byron-Daniel, *Exercise for the management of cancer-related fatigue in adults*. Cochrane Database Syst Rev, 2012. **11**: p. CD006145.
596. 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.
597. 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.
598. Fillion, L., et al., *A brief intervention for fatigue management in breast cancer survivors*. Cancer Nurs, 2008. **31**(2): p. 145-59.
599. 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.

600. 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.
601. 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.
602. 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.
603. 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.
604. 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.
605. 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.
606. 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.
607. *Krebs in Deutschland 2005/2006, Häufigkeiten und Trends*, Gemeinsame Veröffentlichung des Robert Koch-Instituts und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V., Editor. 2010. p. 64-67.
608. Bristow, R.E., et al., *Centralization of care for patients with advanced-stage ovarian cancer: a cost-effectiveness analysis*. Cancer, 2007. **109**(8): p. 1513-22.
609. du Bois, A., et al., *Variations in institutional infrastructure, physician specialization and experience, and outcome in ovarian cancer: a systematic review*. Gynecol Oncol, 2009. **112**(2): p. 422-36.
610. Beckmann, M.W., Jud, S.M., *Gynäkologische Krebszentren – Kompetenzbündelung zur Qualitätsverbesserung*. Frauenheilkunde up2date, 2009. **3**(2): p. 71-74.
611. Wesselmann, S., M.W. Beckmann, and A. Winter, *The concept of the certification system of the German Cancer Society and its impact on gynecological cancer care*. Arch Gynecol Obstet, 2014. **289**(1): p. 7-12.
612. Kowalski, C., et al., *Zertifizierte Brustkrebszentren aus Sicht der Zentrumsleitungen: Ergebnisse einer Schlüsselpersonenbefragung*. Geburtsh Frauenheilk, 2012. **72**: p. 235-242.
613. Huthmann, D., et al., *Zertifizierte Darmkrebszentren aus Sicht der Zentrumsleitungen: Ergebnisse einer Schlüsselpersonenbefragung*. Gastroenterol, 2012. **50**(8): p. 753-759.
614. Kowalski, C., et al., *Zertifizierte Brustkrebszentren aus Sicht der Patientinnen: Stärken und Verbesserungspotenziale*. Geburtsh Frauenheilk, 2012. **71**: p. 137-143.
615. Thiel, F.C., et al., *Financing of certified centers: a willingness-to-pay analysis*. Arch Gynecol Obstet, 2013. **287**(3): p. 495-509.
616. Lux, M.P., et al., *Marketing von Brust- und Perinatalzentren – Sind Patientinnen mit dem Produkt „zertifiziertes Zentrum“ vertraut?* Geburtsh Frauenheilk, 2009. **69**: p. 321-327.
617. Wesselmann, S., et al., *Documented quality of care in certified colorectal cancer centers in Germany: German Cancer Society benchmarking report for 2013*. Int J Colorectal Dis, 2014. **29**(4): p. 511-8.
618. Beckmann, M.W., et al., *Dreistufenmodell optimiert Behandlung unter Kostendeckung Wie die künftigen Strukturen der onkologischen Versorgung in Deutschland aussehen sollten*. Dtsch Arztebl, 2007. **104**(44): p. 3004-3009.
619. Deutsche Krebsgesellschaft (DKG) *Jahresbericht der zertifizierten Gynäkologischen Krebszentren: Auditjahr 2015, Kennzahlenjahr 2014, Version e-A2.de, Stand 21.07.2016*. 2016.
620. Roland, P.Y., et al., *The benefits of a gynecologic oncologist: a pattern of care study for endometrial cancer treatment*. Gynecol Oncol, 2004. **93**(1): p. 125-30.
621. Macdonald, O.K., et al., *Does oncologic specialization influence outcomes following surgery in early stage adenocarcinoma of the endometrium?* Gynecol Oncol, 2005. **99**(3): p. 730-5.
622. Chan, J.K., et al., *Influence of gynecologic oncologists on the survival of patients with endometrial cancer*. J Clin Oncol, 2011. **29**(7): p. 832-8.
623. Beckmann, M.W.e.a., *Der neue Schwerpunkt Gynäkologische Onkologie: nationale und internationale Chance?* Geburtsh Frauenheilk, 2006. **66**(02): p. 123-127.
624. Ioka, A., et al., *Influence of hospital procedure volume on uterine cancer survival in Osaka, Japan*. Cancer Sci, 2005. **96**(10): p. 689-94.
625. Diaz-Montes, T.P., et al., *Uterine cancer in Maryland: impact of surgeon case volume and other prognostic factors on short-term mortality*. Gynecol Oncol, 2006. **103**(3): p. 1043-7.
626. Elit, L.M., et al., *Impact of wait times on survival for women with uterine cancer*. J Clin Oncol, 2014. **32**(1): p. 27-33.

627. Beckmann, M.W., *Frauenarzt/-ärztin der Zukunft: müssen die Kliniken neu strukturiert werden?* Der Gynäkologe, 2010. **43**(9): p. 748-756.
628. Cohen, P., A.L. Tan, and A. Penman, *The multidisciplinary tumor conference in gynecologic oncology--does it alter management?* Int J Gynecol Cancer, 2009. **19**(9): p. 1470-2.
629. Lux, M., et al., *Relevance of health economics in breast cancer treatment - the view of certified breast centres and their patients.* Breast Care (Basel), 2013. **8**(1): p. 15-21.
630. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). *Querschnitts-AG Dokumentation: Datensparsame einheitliche Tumordokumentation.* 2011 24.08.2017]; Available from: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/praevention/nationaler-krebsplan/oeffentlichkeitsarbeit/handlungsfelder/datensparsame-einheitliche-tumordokumentation.html>.
631. Zentralstelle der Deutschen Ärzteschaft zur Qualitätssicherung in der Medizin. *Versorgungsleitlinien. Programm für nationale Versorgungsleitlinien von BÄK, KBV und AWMF: Qualitätsindikatoren. Manual für Autoren.* 2009 [cited 2017 23.11.2017]; Available from: <http://www.aezg.de/mdb/edocs/pdf/schriftenreihe/schriftenreihe36.pdf>.
632. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). *Entwicklung von leitlinienbasierten Qualitätsindikatoren. Methodenpapier für das Leitlinienprogramm Onkologie.* 2017 [cited 2017 23.11.2017]; Available from: [http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Methodik/QIEP\\_OL\\_2017\\_Version\\_2.1.pdf](http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Methodik/QIEP_OL_2017_Version_2.1.pdf).
633. Vasen, H.F., et al., *New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative group on HNPCC.* Gastroenterology, 1999. **116**(6): p. 1453-6.